

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας προφυλακτικού εμβολιασμού κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα

ΣΚΟΠΟΣ Ο καθορισμός της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας προληπτικού ελέγχου και προφυλακτικού εμβολιασμού Ελληνίδων, ηλικίας 12 ετών, κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έναντι μόνο προληπτικού ελέγχου. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Ένα μοντέλο Markov χρησιμοποιήθηκε για την αποτίμηση του κόστους και των συνεπειών μακροπρόθεσμα. Δεδομένα για το μοντέλο ελήφθησαν από διάφορους παρόχους υπηρεσιών υγείας στον ελληνικό ιδιωτικό τομέα, βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και γνώμη ειδικών. Για την εξέταση της ευρωστίας των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας μίας μεταβλητής. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Χρησιμοποιώντας προεξόφληση 3% στο κόστος και τα αποτελέσματα, η ανάλυση κατέδειξε ένα δείκτη ICER 19.012 € ανά QALY. Η ανάλυση ευαισθησίας σε βασικές μεταβλητές είχε σχετικά μικρές επιπτώσεις στο δείκτη ICER, ο οποίος σε όλες τις περιπτώσεις, εκτός από μία, παρέμεινε κάτω από το ευρωπαϊκό όριο των 50.000 € ανά QALY. Επιπλέον, τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν 412 περιπτώσεις καρκίνου και 95 θανάτους από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, που πλέον μπορούν να προληφθούν με τον εμβολιασμό των Ελληνίδων ηλικίας 12 ετών. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η ανάλυση υποδεικνύει ότι συνδυασμός των τρεχουσών πρακτικών πρόληψης με προφυλακτικό εμβολιασμό Ελληνίδων ηλικίας 12 ετών είναι οικονομικά πολύ επωφελής. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν θα πρέπει να αγνοηθούν από τους λήπτες αποφάσεων και η εθνική πολιτική υγείας για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πρέπει να συμπεριλάβει ένα στοχευμένο πρόγραμμα εμβολιασμού.

Ο HPV (human papilloma virus) είναι η πλέον συνηθισμένη σεξουαλικά μεταδιδόμενη μόλυνση και μια καλά στοιχειοθετημένη αιτία καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι τύποι HPV υψηλού κινδύνου εμφανίζουν το ενδεχόμενο ανάπτυξης HPV-λοιμώξεων μακράς διάρκειας, οι οποίες ενδεχομένως να εξελιχθούν σε προκαρκινικές αλλοιώσεις και, τελικά, σε διηθητικό καρκίνο.¹ Διεθνώς, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι συχνά η δεύτερη περισσότερο συνηθισμένη αιτία θανάτου στο γυναικείο πληθυσμό (μετά από τον καρκίνο του μαστού), με περίπου 500.000 διαγνωσμένες περιπτώσεις και >270.000 θανάτους ετησίως.²⁻⁴

Το εμβόλιο κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι πλέον γεγονός και ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα υγείας βρίσκεται κοντά στην αποτελεσματική αντιμετώπισή του. Παρ' όλα αυτά, ένα πρόγραμμα εμβολιασμού σε μεγάλη κλίμακα μπορεί να αποτελέσει σημαντικό χρηματοοικονομικό βάρος για τον προϋπολογισμό υγείας μιας χώρας.

Η οικονομική αποτίμηση αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την εξέταση της οικονομικής αποδοτικότητας νέων τεχνολογιών υγείας.⁵ Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο υπολογισμός της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας προφυλακτικού εμβολιασμού κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, με απώτερο στόχο να διερευνηθεί εάν ένα πρόγραμμα εμβολιασμού στον ελληνικό γυναικείο πληθυσμό είναι οικονομικά αποδοτικό.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Παρ' όλο που οι τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια νέων θεραπευτικών αγωγών, μακροπρόθεσμα δεν δημιουργούν επαρκή δεδομένα για τη μέτρηση όλων των επιπτώσεων της θεραπευτικής αγωγής στη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(1):88-94
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(1):88-94

Δ. Ροβίθης,
Δ. Καϊτελίδου,
Λ. Λιαρόπουλος

Εργαστήριο Οργάνωσης και
Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

Cost-effectiveness of prophylactic
cervical cancer vaccination
in Greece

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Εμβόλιο κατά του καρκίνου του τραχήλου
Κόστος-αποτελεσματικότητα του εμβολίου
κατά του καρκίνου του τραχήλου
Κόστος του καρκίνου

Υποβλήθηκε 20.3.2009
Εγκρίθηκε 16.4.2009

και του κόστους-χρησιμότητας της νόσου.⁶ Για τα εμβόλια, θα ήταν ανήθικο και μη πρακτικό –λόγω της μεγάλης διάρκειας που θα απαιτείτο– να πραγματοποιηθούν κλινικές δοκιμές με σημείο τερματισμού τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Η χρήση οικονομικών μοντέλων επιτρέπει τη ρεαλιστική προσέγγιση του κόστους αντιμετώπισης μιας νόσου και την παραγωγή επακριβών αποτελεσμάτων στα χαρακτηριστικά του εκάστοτε πληθυσμού, καθώς μπορούν να συνδυάσουν τα διαθέσιμα δεδομένα (κλινικά, ποιότητα ζωής, κόστος), για να προσομοιώσουν τις επιπτώσεις μιας νέας τεχνολογίας υγείας.⁷ Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να βοηθήσουν σε έναν ορθολογικό τρόπο σκέψης σχετικά τόσο με τη βέλτιστη διαχείριση της νόσου όσο και με την ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών κλινικής πρακτικής. Τέλος, μπορούν να πληροφορήσουν τους λήπτες αποφάσεων στο χώρο της υγειονομικής πολιτικής για το αν ένα πρόγραμμα εμβολιασμού είναι οικονομικά αποδοτικό. Έτσι, μπορούν να βοηθήσουν στην απάντηση της ερώτησης «αξίζει η εφαρμογή αυτής της τεχνολογίας υγείας ή είναι προτιμότερη η διάθεση των περιορισμένων πόρων αλλού».

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία,^{8,9} κάθε μοντέλο που περιγράφει την εξέλιξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να βασίζεται στις παρακάτω τρεις θεμελιώδεις αρχές:

Υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ της μόλυνσης από HPV και του καρκίνου του τραχήλου. Η φυσική ιστορία της νόσου εκτείνεται μια μακρά χρονική περίοδο πολλών δεκαετιών, με σαφώς διαφορετικά και διαδοχικά στάδια ανάπτυξης της νόσου. Εάν η μόλυνση από HPV μπορεί να μειωθεί μέσω εμβολιασμού, τελικά θα μειώσει και τις περιπτώσεις καρκίνου.

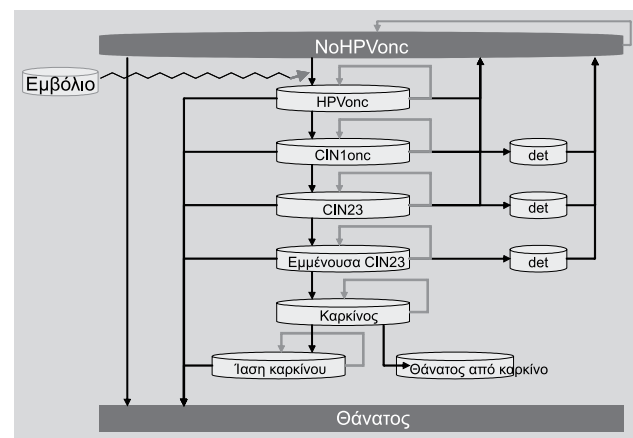
Η διάγνωση πρώιμων σταδίων της νόσου έχει επίπτωση στη φυσική ιστορία ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου. Όσο καλύτερη είναι η ανάπτυξη εξέτασης, τόσο μεγαλύτερη εμφανίζεται η θετική επίπτωση στην εξέλιξη του καρκίνου.

Ο εμβολιασμός αλλάζει τη φυσική ιστορία της νόσου σε πολύ πρώιμο στάδιο, αυτό δηλαδή της μόλυνσης. Έτσι, ως αποτέλεσμα, έχει επίπτωση όχι μόνο στην εξέλιξη του καρκίνου αλλά και στα προκαρκινικά στάδια. Ανεξάρτητα από την εξέταση και το βαθμό εξέτασης, ο εμβολιασμός έχει επιπρόσθετο ρόλο και αξία στη μείωση των περιπτώσεων του καρκίνου συνολικά.

Χρησιμοποιήθηκε ένα στατικό Μαρκοβιανό μοντέλο για τον υπολογισμό της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας συνδυαστικού προληπτικού ελέγχου και προφυλακτικού εμβολιασμού Ελληνίδων ηλικίας 12 ετών, έναντι μόνο προληπτικού ελέγχου. Το μοντέλο μιμείται τη φυσική ιστορία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και επιτρέπει την «πρόβλεψη» των αποτελεσμάτων υγείας καθώς και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας διαφορετικών σεναρίων πρόληψης της νόσου, όπως αυτά ορίζονται από την ηλικία εμβολιασμού, την κάλυψη του εμβολιασμού, την αναλογία των ατόμων που ελέγχονται προληπτικά σε τακτική και μη τακτική βάση, καθώς και την αναλογία των ατόμων που δεν ελέγχθηκαν ποτέ. Συνδυασμός προληπτικού ελέγχου με εμβολιασμό είναι εφικτός, ενώ μπορούν να συγκριθούν ταυτόχρονα έως και δύο πληθυσμοί.

Πιο αναλυτικά, όπως φαίνεται και από την εικόνα 1, σε κάθε χρονική στιγμή κάθε άτομο βρίσκεται σε μία από τις 9 καταστάσεις υγείας (health states) και έχει μια καθορισμένη πιθανότητα να μεταβεί στην επόμενη κατάσταση κατά τη διάρκεια ενός ετήσιου κύκλου, σύμφωνα με την απλοποιημένη φυσική ιστορία της νόσου. Το μοντέλο εκτελείται, έως ότου κάθε ασθενής στην αρχική κοόρτη έχει πεθάνει και μέχρι ένα μέγιστο 95 ετών. Κάθε κύκλος είναι ανεξάρτητος από τον προηγούμενο και κάθε κατάσταση έχει ένα συνδεδεμένο κόστος και μια χρησιμότητα (utility score), τα οποία συναθροίζονται για κάθε ασθενή και έτος, για να δημιουργηθεί το τελικό αποτέλεσμα. Καθώς το μοντέλο εκτελείται σε ετήσιους κύκλους, γίνεται η υπόθεση ότι το κόστος για την ανίχνευση καταστάσεων CIN συμβαίνει τον πρώτο χρόνο και το κόστος που επακολουθεί –δηλαδή οι δοκιμασίες κατά Παπανικολάου– στο επόμενο έτος. Επομένως, το Μαρκοβιανό μοντέλο είναι σύμφωνο με τις τρεις θεμελιώδεις αρχές που αναφέρονται παραπάνω, καθώς μιμείται τη φυσική ιστορία της νόσου, από τη μόλυνση με τον HPV έως και την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Τοποθετημένη πάνω από τη φυσική ιστορία της νόσου βρίσκεται η εξέταση για (προ)καρκινικές αλλοιώσεις. Η εισαγωγή εμβολιασμού θα έχει επίπτωση στο ρυθμό μόλυνσης από HPV καθώς και στα αποτελέσματα της διαγνωστικής εξέτασης, και φυσικά στον αριθμό των περιπτώσεων καρκίνου και στη θνησιμότητα.

Η μελέτη έγινε υπό το πρίσμα του φορέα που πληρώνει για τις υπηρεσίες υγείας (π.χ. ασφαλιστικό ταμείο) και γι' αυτόν το λόγο συμπεριελήφθη μόνο το άμεσο ιατρικό κόστος (πίν. 1), η συλλογή των δεδομένων του οποίου πραγματοποιήθηκε από παρόχους υγειονομικής περίθαλψης στον ελληνικό ιδιωτικό τομέα. Χρησιμότητες και πιθανότητες μετάβασης για το μοντέλο (πίνακες 2, 3) αντλήθηκαν από βιβλιογραφική ανασκόπηση,^{8,10-17} ενώ τα ποσοστά γενικής ηλικιακής θνησιμότητας και ηλικιακής θνησιμότητας λόγω καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αντλήθηκαν από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία και από την Globocan, αντίστοιχα.^{4,18} Το μοντέλο υποθέτει ότι δεν υπάρχουν μειώσεις στη χρησιμότητα από ανταγωνιστικές νοσηρότητες για μη μολυσμένα άτομα ή άτομα που δεν βρίσκονται σε κάποια κατάσταση της νόσου. Επίσης, τα δεδομένα που σχετίζονται με τη φυσική ιστορία της



Εικόνα 1. Η απλοποιημένη φυσική ιστορία της νόσου.

Πίνακας 1. Δεδομένα κόστους (€, 2007).

	Κόστος
Τακτικός προληπτικός έλεγχος (αρνητικό Pap test)	42
Τακτικός προληπτικός έλεγχος (θετικό Pap test)	82
Θεραπευτική αντιμετώπιση CIN1 det	592
Θεραπευτική αντιμετώπιση CIN2/3 det	942
Θεραπευτική αντιμετώπιση CIN1/2/3 (2ο έτος)	147,3
Θεραπευτική αντιμετώπιση καρκίνου (στάδια I–IV)	9.751
Τιμή εμβολίου	368

Πίνακας 3. Δεδομένα πιθανοτήτων μετάδοσης.

Μεταβλητές	Τιμή
<i>Κατάσταση: HPVOnc</i>	
HPVOnc → NoHPV	0,5
HPVOnc → CIN1	0,05
HPVOnc → CIN23	0
<i>Κατάσταση: CIN1 και CIN1 det</i>	
CIN1 det	0,58
CIN1Onc → 1αση	0,50
CIN1Onc → CIN23	0,12
<i>Καταστάσεις: CIN23, εμμένουσα CIN23 και CIN23 det</i>	
CIN23 → 1αση	0,275
CIN23 → CIN1Onc	0
CIN23 → Εμμένουσα CIN23	0,125
CIN23 det	0,61

Πίνακας 4. Σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (€) (n=55.000).

Χωρίς προεξόφληση	Έλεγχος μόνο	Έλεγχος και εμβολιασμός	Διαφορά	ICER
Κόστος	45.918.693	43.455.613	-2.463.080	
Διάρκεια ζωής*	4.115.435	4.117.784	2.348	-1.049
Περιπτώσεις καρκίνου	764	351	-412	-5.972
Θάνατοι από ΚΤ	176	81	-95	-25.806
Θάνατοι από ΚΤ πριν από τα 60 έτη	86	40	-46	-53.678
CIN1	26.500	17.038	-9.463	-260
CIN23	3.386	1.555	-1.831	-1.345
CIN123	29.886	18.593	-11.293	-218
QALY	4.115.238	4.117.693	2.455	-1.003
Με προεξόφληση	Έλεγχος μόνο	Έλεγχος και εμβολιασμός	Διαφορά	ICER
Κόστος	15.491.029	24.442.059	8.951.030	
Προσδοκώμενη διάρκεια ζωής*	1.658.220	1.658.660	440	20.342
QALY	1.658.163	1.658.634	471	19.012

* Από την ηλικία εισαγωγής

KT: Καρκίνος τραχήλου μήτρας

Πίνακας 2. Χρησιμότητες (utilities scores).

Κατάσταση υγείας	Τιμή
NoHPV	1
HPV	1
CIN1	1
CIN1 det	0,009376
CIN23	1
CIN23 det	0,009376
Καρκίνος	0,062
Θάνατος	0
Θάνατος από καρκίνο τραχήλου	0

νόσου βασίζονται στην υπόθεση ότι είναι σταθερά ανάμεσα σε διαφορετικές χώρες. Τέλος, λόγω έλλειψης επίσημων ελληνικών δεδομένων, για τις πρακτικές προδιαγνωστικού ελέγχου και τη θεραπευτική αντιμετώπιση (και αποτελεσματικότητα αυτής) των σταδίων CIN 1, 2 και 3 ελήφθη η γνώμη ειδικών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας που αναφέρονται στον πίνακα 4 εκφράζονται ως επιπλέον κόστος ανά συγκεκριμένο αποτέλεσμα, όπως αριθμός των περιπτώσεων καρκίνου που αποφεύχθηκαν, μείωση θνησιμότητας, βελτίωση επιβίωσης και βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Τα αποτελέσματα βασίζονται σε ένα σενάριο με τις ακόλουθες υποθέσεις:

Σύγκριση ενός γυναικείου πληθυσμού (πληθυσμός

1) με 20% τακτικό και 10% ευκαιριακό έλεγχο, με ένα δεύτερο γυναικείο πληθυσμό (πληθυσμός 2) με το ίδιο σενάριο πρόληψης αλλά με την προσθήκη εμβολιασμού σε ποσοστό 70%

Ο τακτικός έλεγχος αρχίζει στα 25 έτη, γίνεται ανά 3 έτη και διακόπτεται στα 60, ενώ ο ευκαιριακός αρχίζει στα 22 έτη και γίνεται ανά 4 έτη μέχρι και τα 58. Ο εμβολιασμός αρχίζει στην ηλικία των 12 και σε ποσοστό 70% τόσο για τις γυναίκες με τακτικό έλεγχο όσο και γι' αυτές με ευκαιριακό έλεγχο.

Για την εξέταση των αβεβαιοτήτων που περιβάλλουν τις παραμέτρους του μοντέλου πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας μίας μεταβλητής. Πιο συγκεκριμένα, οι βασικότερες μεταβλητές υποβλήθηκαν σε δοκιμή χρησιμοποιώντας μια απόκλιση $\pm 20\%$ από την πραγματική τιμή.

Στην Ελλάδα, περίπου 55.000 κορίτσια γεννιούνται κάθε χρόνο.¹⁸ Η ανάλυσή μας υποδεικνύει ότι, σε αυτή την κοόρτη, προληπτικός έλεγχος χωρίς εμβολιασμό θα έχει ως αποτέλεσμα 764 περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και 176 θανάτους. Αντίθετα, όταν ο προληπτικός έλεγχος συνδυαστεί και με εμβολιασμό, τότε οι περιπτώσεις καρκίνου θα είναι 351 και, τελικά, θα υπάρξουν μόνο 81 θάνατοι. Συνολικά, 412 περιπτώσεις καρκίνου και 95 θάνατοι από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μπορούν να προληφθούν με τον εμβολιασμό. Ο εμβολιασμός θα μειώσει επίσης τις περιπτώσεις CIN1 κατά 64,3% και τις περιπτώσεις CIN2 και 3 κατά περίπου 46%. Όσον αφορά στη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, στην περίπτωση χωρίς προεξόφληση το εμβόλιο, με ICER -1.003 €, κρίνεται περιοριστικό του κόστους, ενώ με προεξόφληση 3% τόσο στα δεδομένα κόστους όσο και στα αποτελέσματα το εμβόλιο κρίνεται επωφελές, με ICER 19.012 €, τιμή η οποία είναι πολύ χαμηλότερη από το ευρωπαϊκό όριο των 50.000 € ανά QALY.

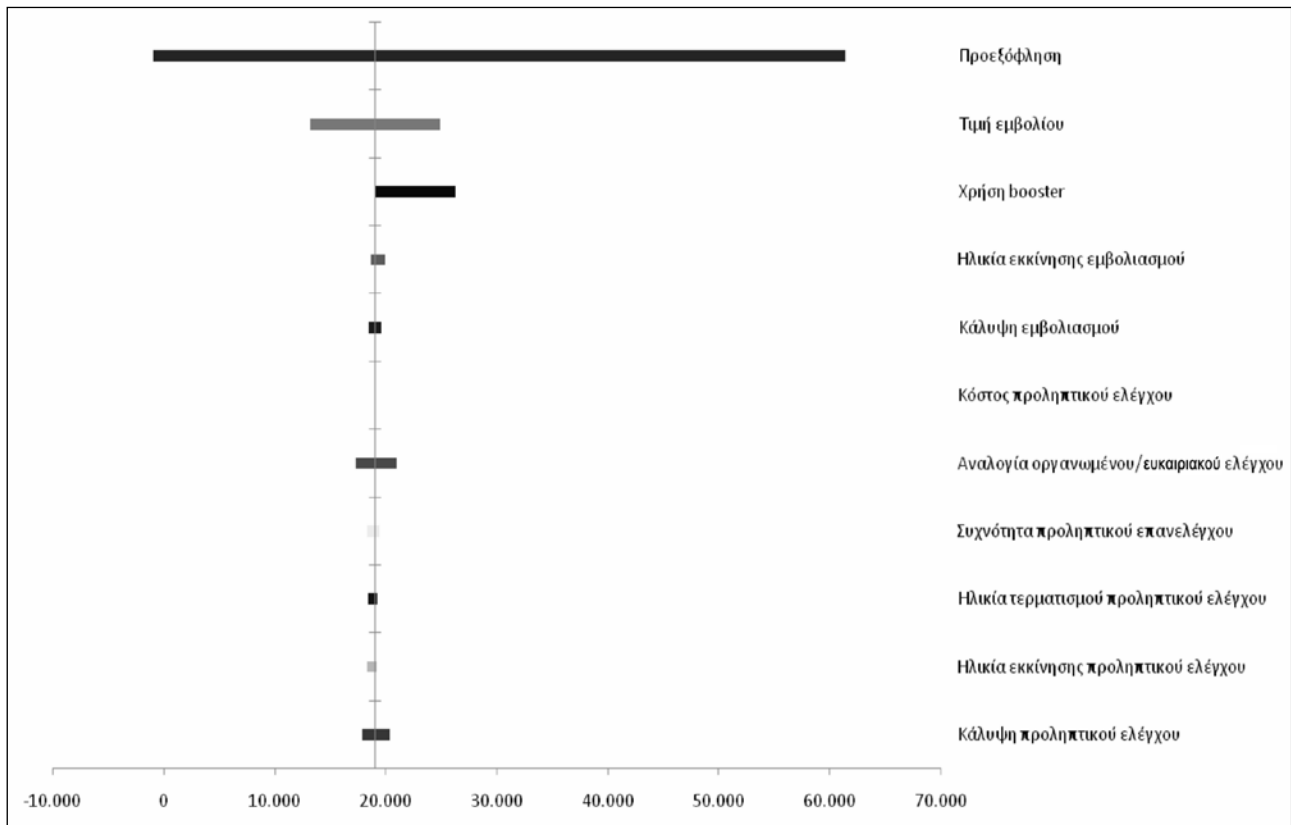
Ο πίνακας 5 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας μιας μεταβλητής στο δείκτη ICER, επιτρέποντας έτσι τη σύγκριση της πραγματικής τιμής με τις αλλαγές σε αυτήν. Όπως φαίνεται και από την εικόνα 2, συνολικά η ανάλυση ευαισθησίας δείχνει ότι τα αποτελέσματα της ανάλυσης είναι εύρωστα και οι μεταβολές στις περισσότερες βασικές μεταβλητές έχουν σχετικά μικρή επίπτωση στο δείκτη ICER. Ο παράγοντας με τη μεγαλύτερη επιρροή είναι η προεξόφληση, ενώ σημαντική επίπτωση έχουν η τιμή του εμβολίου, η χρήση αναμνηστικής δόσης (booster) και η αναλογία οργανωμένου/ευκαιριακού ελέγχου. Συνολικά, η αλλαγή στο δείκτη ICER περιορίστηκε μεταξύ 17.827 € και 26.277 €, με εξαίρεση την περίπτωση χρήσης προεξόφλησης 5% στα δεδομένα κόστους και στα αποτελέσματα, η οποία είχε ως συνέπεια την αύξηση του δείκτη ICER στα 61.320 €.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας.

Μεταβλητές	ICER (QALY) (€)	
Κάλυψη προληπτικού ελέγχου	Min	17.827
	Max	20.309
Ηλικία εκκίνησης προληπτικού ελέγχου	Min	19.113
	Max	18.322
Ηλικία τερματισμού προληπτικού ελέγχου	Min	18.377
	Max	19.258
Συχνότητα προληπτικού επανελέγχου	Min	19.413
	Max	18.321
Αναλογία οργανωμένου/ευκαιριακού ελέγχου	Min	17.290
	Max	20.983
Κόστος προληπτικού ελέγχου	Min	18.990
	Max	19.034
Κάλυψη εμβολιασμού	Min	19.585
	Max	18.438
Ηλικία εκκίνησης εμβολιασμού	Min	19.888
	Max	18.634
Χρήση booster	Min	26.277
	Max	25.279
Τιμή εμβολίου	Min	13.137
	Max	24.887
Προεξόφληση	Min	-1.003
	Max	61.320

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα προγράμματα προδιαγνωστικού ελέγχου αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο παρακολούθησης, καθώς ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι σχεδόν πέντε φορές υψηλότερος στις γυναίκες που δεν υποβάλλονται τακτικά σε προληπτικό έλεγχο.⁴ Παρόλη όμως τη σχετική επιτυχία του προληπτικού ελέγχου στη μείωση των κρουσμάτων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η νόσος δεν έχει εξαλειφθεί, επειδή ο έλεγχος δεν φθάνει τελικά σε όλες τις γυναίκες, οι διαγνωστικές εξετάσεις δεν είναι 100% αποτελεσματικές, ενώ και οι προκαρκινικές αλλοιώσεις δεν αντιμετωπίζονται πάντα με τον πλέον ενδεδειγμένο τρόπο. Επίσης, τα διαθέσιμα προγράμματα προληπτικού ελέγχου μπορούν να αναδείξουν τα μη φυσιολογικά και προκαρκινικά κύτταρα στον τράχηλο, αλλά δεν προλαμβάνουν την αιτία των τραχηλικών ανωμαλιών, δηλαδή την επίμονη λοίμωξη από ογκογόνους τύπους του HPV. Ακόμη και σε χώρες όπου υπάρχουν προγράμματα ελέγχου, χιλιάδες γυναίκες πεθαίνουν από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κάθε χρόνο, συχνά λόγω ζητημάτων που αφορούν στην πρόσβαση στη φροντίδα ή στην έλλειψη παρακολούθησης των ασθενών λόγω ανεπαρκούς κατανόησης της νόσου.⁸



Εικόνα 2. Απεικόνιση αποτελεσμάτων ανάλυσης ευαισθησίας.

Η ίδια η διαδικασία προληπτικού ελέγχου αποτελεί μια δαπανηρή και απαιτητική σε ιατρικό προσωπικό διαδικασία. Το κόστος των πρακτικών πρόληψης, όπως η παρακολούθηση και η διερεύνηση των μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων στον προληπτικό έλεγχο, και η διαχείριση της πρόσβασης στην υγεία αποτελούν αιτία ανησυχίας σε πολλές χώρες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες μόνο, κάθε χρόνο δαπανώνται περίπου 6 δισεκατομμύρια δολάρια για την αξιολόγηση και την αντιμετώπιση χαμηλού βαθμού αλλοιώσεων.¹⁹ Στο κόστος αυτό δεν συμπεριλαμβάνονται τα έξοδα τα οποία προκύπτουν από την απώλεια παραγωγικότητας που επιφέρει η νόσος, καθώς ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας προκαλεί σημαντική επιβάρυνση της υγείας του γυναικείου πληθυσμού. Οι γυναίκες που έχουν λάβει μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε δοκιμασίες κατά Παπανικολάου μπορούν να εμφανίσουν σημαντικό άγχος και αβεβαιότητα, ενώ υποφέρουν από μείωση της ποιότητας ζωής τους σε διάφορους τομείς: σωματικό, ψυχολογικό, κοινωνικό και στην πραγματοποίηση των καθημερινών τους δραστηριοτήτων, επηρεάζοντας αρνητικά και το ευρύτερο περιβάλλον στο οποίο ζουν.¹

Στην Ελλάδα, υπάρχει απουσία ενεργού και καλά οργανωμένης στρατηγικής πρόληψης σε εθνικό επίπεδο, η

οποία να καλύπτει όλες τις γυναίκες μεταξύ των ηλικιών 25–65 σε τακτικά διαστήματα. Επίσης, η εκτεταμένη έλλειψη πληροφόρησης στον ελληνικό γυναικείο πληθυσμό σχετικά με τους τρόπους πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, καθώς και η γενικότερη καθιερωμένη ελληνική κουλτούρα στην οποία η έννοια της πρόληψης είναι πρακτικά άγνωστη, δημιουργεί ένα γυναικείο πληθυσμό υψηλού κινδύνου. Είναι χαρακτηριστικό ότι στη χώρα μας, σύμφωνα με τη γνώμη ειδικών, μόνο 2 στις 10 γυναίκες υποβάλλονται σε τακτικό προληπτικό έλεγχο, ενώ 1 στις 10 υποβάλλεται σε έλεγχο σε αραιά ακανόνιστα διαστήματα.

Η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη απόπειρα εξέτασης της οικονομικής αποδοτικότητας εισαγωγής ενός προγράμματος εμβολιασμού συμπληρωματικά στις τρέχουσες πρακτικές προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε κορίτσια ηλικίας 12 ετών στην Ελλάδα. Αποκτά δε ιδιαίτερη σημασία αν ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι στην Ελλάδα πολύ λίγα πράγματα έχουν γίνει προς την οικονομική αποτίμηση τεχνολογιών υγείας.²⁰ Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ανάλυσή μας υπόκειται σε κάποιους περιορισμούς που είναι συνηθισμένοι σε αναλύσεις παρόμοιου τύπου. Η έλλειψη ενός εθνικού μητρώου καρκίνου και επομένως

αξιόπιστων επιστημονικών ελληνικών δεδομένων μας ώθησε στη χρησιμοποίηση δεδομένων της Globocan, τα οποία επειδή διατέθηκαν το 2002 ίσως υποτιμούν τον αριθμό θανάτων από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Επίσης, οι χρησιμότητες που εφαρμόζονται στην ανάλυσή μας έχουν ληφθεί από μοντέλο που έχει δημοσιευτεί στο παρελθόν για προκαρκινικές και καρκινικές καταστάσεις και βασίστηκαν σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί στο εξωτερικό.^{8,14-17} Μελλοντικές προσπάθειες θα πρέπει να εστιάσουν στον υπολογισμό χρησιμότητας για τον ελληνικό πληθυσμό, στη συμπερίληψη των έμμεσων επιπτώσεων του εμβολιασμού που προκαλεί η προστασία της αγέλης, στην εξέταση σεναρίων που θα περιλαμβάνουν και τα δύο φύλα, καθώς και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας για μια περισσότερο διεξοδική εξέταση των αβεβαιοτήτων που περιβάλλουν τις μεταβλητές του μοντέλου.

Παρά τους περιορισμούς της συγκεκριμένης ανάλυσης, τα αποτελέσματα βρίσκονται σε συμφωνία με τους υπολογισμούς που προέκυψαν από παρόμοιες μελέτες σε άλλες χώρες^{8,9} και υποδεικνύουν ότι με τις υπάρχουσες πρακτικές προληπτικού ελέγχου, από την οπτική γωνία του φορέα που πληρώνει για τις υπηρεσίες υγείας, ο προφυλακτικός εμβολιασμός Ελληνίδων κοριτσιών, ηλικίας 12 ετών, είναι οικονομικά επωφελής. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί το γεγονός ότι, λόγω της επιλογής της συγκεκριμένης οπτικής γωνίας, στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν μόνο δεδομένα άμεσου ιατρικού κόστους. Η συμπερίληψη δεδομένων έμμεσου κόστους, όπως η απώλεια παραγωγικότητας, θα οδηγούσε σε περισσότερο ευνοϊκές αναλογίες κόστους-

αποτελεσματικότητας. Επίσης, υπάρχουν και άλλα αποτελέσματα μονάδων μετρήσεων, τα οποία δεν θα πρέπει να αγνοηθούν από τους λήπτες αποφάσεων στο χώρο της υγείας σχετικά με την εισαγωγή ενός προγράμματος εμβολιασμού έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Αυτά περιλαμβάνουν περιπτώσεις CIN, περιπτώσεις καρκίνου, καθώς και θανάτους από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, οι οποίοι μπορούν τώρα να προληφθούν μέσω εμβολιασμού. Τέλος, αν ο εμβολιασμός συνδυαστεί και με περισσότερο τακτικό προληπτικό έλεγχο και κυρίως με την καθιέρωση ενός προγράμματος συστηματικού ελέγχου, τότε η βελτίωση στα παραπάνω στατιστικά θα είναι ακόμη μεγαλύτερη.

Συμπερασματικά, είναι προφανές ότι στην Ελλάδα, όπου η εφαρμογή ενός αποτελεσματικού προγράμματος προληπτικού ελέγχου έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας δεν υπάρχει, ο εμβολιασμός των Ελληνίδων, ηλικίας 12 ετών, μπορεί να αποδειχθεί η καλύτερη στρατηγική επιλογή, καθώς όχι μόνο θα καταστήσει δυνατή μακροπρόθεσμα τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης της νόσου, αλλά θα περιορίσει και το κόστος της στον προϋπολογισμό υγείας της χώρας, αφού θα αποτρέψει περιπτώσεις οι οποίες διαφορετικά θα απαιτούσαν πολύ δαπανηρή θεραπευτική αντιμετώπιση. Σε αυτή τη βάση, η εθνική πολιτική υγείας όσον αφορά στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πρέπει να εστιάσει στην υλοποίηση ενός προγράμματος εμβολιασμού στοχευμένου στις έφηβες Ελληνίδες.

ABSTRACT

Cost-effectiveness of prophylactic cervical cancer vaccination in Greece

D. ROVITHIS, D. KAITELIDOU, L. LIAROPOULOS

Center for Health Services Management and Evaluation, Department of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(1):88-94

OBJECTIVES To estimate the cost-effectiveness (from the health care payer's perspective) of prophylactic cervical cancer screening and vaccination of Greek girls at the age of 12 years, compared with screening alone. **METHOD** A Markov model was used to assess costs and consequences in the longer term. Input data for the model were obtained from various providers in the Greek private health sector, literature reviews, and expert opinion. Univariate sensitivity analysis was conducted to test the robustness of the results. **RESULTS** Using a discount rate of 3% on both costs and outcomes, the analysis resulted in an ICER of €19,012 per QALY. Sensitivity analysis on key variables resulted in relatively small effects on the ICER, which in all cases but one remained below the European accepted value of €50,000 per QALY. The analysis also provided further outcome measures which cannot be ignored by those responsible for deciding on a general vaccination recommendation: 412 cancer cases and 95 deaths from cervical cancer could be prevented by vaccinating 12 year-old girls in Greece. **CONCLUSIONS** When combined with current patterns of screening, prophylactic cervical cancer vaccination in Greek girls at the age of 12 years is very cost-effective. The results of

this study (which to our knowledge is the first ever made in Greece) should not be ignored by decision-makers, and national health policy for the prevention of cervical cancer should include a targeted vaccination scheme.

Key words: Cervical cancer vaccination, Cost of cancer, Cost-effectiveness of cervical cancer vaccination

Βιβλιογραφία

1. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. <http://www.cdc.gov/std/HPV/>
2. PARKIN DM, BRAY F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006, 24(Suppl 3):11–25
3. PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005, 55:74–108
4. FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN D. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No 5, version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004
5. DRUMMOND MF, O'BRIEN B, STODDART GL, TORRANCE GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd ed. Oxford Medical Publications, Oxford, 1997:6–17
6. GLICK HA, DOSHI JA, SONNAD SS, POLSKY D. *Economic evaluation in clinical trials*. Oxford University Press, Oxford, 2007
7. DRUMMOND MF, McGUIRE A. *Economic evaluation in health care: Merging theory with practice*. Oxford University Press, Oxford, 2001
8. GOLDIE SJ, KOHLI M, GRIMA D, WEINSTEIN MC, WRIGHT TC, BOSCH FX ET AL. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:604–615
9. TAIRA AV, NEUKERMANS CP, SANDERS GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004, 10:1915–1923
10. NOBBENHUIS MA, HELMERHORST T, VAN DEN BRULE A, ROZENDAAL L, VOORHORST F, BEZEMER P ET AL. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001, 358:1782–1783
11. MELNIKOW J, NUOVO J, WILLAN AR, CHAN BKS, HOWELL LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998, 92:727–735
12. MOSCICKI AB, HILLS N, SHIBOSKI S, POWELL K, JAY N, HANSON E ET AL. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001, 285:2995–3002
13. FAHEY MT, IRWIG L, MACASKILL P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995, 141:680–689
14. GOLD MR, FRANKS P, McCOY KI, FRYBACK DG. Toward consistency in cost-utility analyses: Using national measures to create condition-specific values. *Med Care* 1998, 36:778–792
15. STRATTON KR, DURCH JS, LAWRENCE S. *Vaccines for the 21st century: A tool for decision making*. National Academy Press, Washington, DC, 1999:213–221
16. INSINGA R, GLASS A, RUSH B. Health state transitions following an abnormal pap smear: Implications for health utility assessment in cost-effectiveness analyses. 22nd International Papillomavirus Conference & Clinical Workshop, Vancouver, 2005, Abstract W-02
17. MYERS ER, GREEN S, LIPKUS I. Patient preferences for health states related to HPV infection: Visual analogue scale versus time trade-off elicitation. 21st International Papillomavirus Conference, México City, 2004, Abstract no 390.2
18. ΕΘΝΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΕΛΛΑΔΟΣ. <http://www.statistics.gr/>
19. FLEURENCE RL, DIXON JM, MILANOVA TF, BEUSTERIEN KM. Review of the economic and quality-of-life burden of cervical human papillomavirus disease. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 196:206–212
20. ROVITHIS D. Health economic evaluation in Greece. *Int J Technol Assess Health Care* 2006, 22:388–395

Corresponding author:

L. Liaropoulos, Department of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, 123 Papadiamantopoulou street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: lliaropo@nurs.uoa.gr