

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Διερεύνηση των οικονομικών συνεπειών από την αποζημίωση της αλυσιδωτής αντίδρασης της αντίστροφης μεταγραφάσης-πολυμεράσης για 21 γονίδια

ΣΚΟΠΟΣ Η διερεύνηση των οικονομικών συνεπειών για τον Εθνικό Οργανισμό Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ) από την αποζημίωση της αλυσιδωτής αντίδρασης της αντίστροφης μεταγραφάσης-πολυμεράσης (AAAM-Π). **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Αναπτύχθηκε μοντέλο Markov με τις εξής θεραπευτικές επιλογές: (α) Χορήγηση χημειοθεραπείας σύμφωνα με τις παραδοσιακές θεραπευτικές πρακτικές και (β) χορήγηση χημειοθεραπείας επιλεκτικά, λαμβάνοντας υπ' όψη τα αποτελέσματα της εξέτασης AAAM-Π. Επί πλέον αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν για την υποθετική περίπτωση εισαγωγής ενός καινοτόμου μοντέλου αποζημίωσης με την παροχή (εκ μέρους των προμηθευτών) κλιμακωτής έκπτωσης ανάλογα με τον συνολικό ετήσιο αριθμό εξετάσεων. Τα δεδομένα αφορούν στο διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου 2014 και Μαΐου 2018, οπότε 1.568 γυναίκες υποβλήθηκαν στην εξέταση AAAM-Π. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Από το σύνολο των 5.000 γυναικών που διαγιγνώσκονται ετησίως με καρκίνο του μαστού, οι 900–2.000 γυναίκες υπολογίστηκε ότι είναι δυνητικά κατάλληλες, με ή χωρίς το ηλικιακό όριο των 65 ετών, για τη διενέργεια της εξέτασης. Το 41% των γυναικών που υποβλήθηκαν στην εξέταση βρέθηκαν ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου (n=648). Σύμφωνα με συντηρητικές εκτιμήσεις (n=900 ετησίως), το συνολικό κόστος θεραπείας στην περίπτωση γυναικών που δεν υποβάλλονται στην εξέταση ανέρχεται σε € 6,8 εκατομμύρια, ενώ στην περίπτωση διενέργειας της εξέτασης και ανάλογης διαμόρφωσης του θεραπευτικού πλάνου, το κόστος υπολογίστηκε σε € 5,4 εκατομμύρια ετησίως. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η αποζημίωση της εξέτασης RT-PCR θα μπορούσε να επιφέρει ετήσια εξοικονόμηση πόρων της τάξης των € 1,4 εκατομμυρίων και αποφυγή διενέργειας άσκοπης χημειοθεραπείας (και των συνοδών επιπλοκών) σε >200 γυναίκες ετησίως.

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία καρκίνου, με περίπου 1,7 εκατομμύρια νέες διαγνωσμένες περιπτώσεις κατ' έτος παγκοσμίως, από τις οποίες 5.000 στην Ελλάδα.^{1,2} Στις γυναίκες με αρχικό στάδιο καρκίνου του μαστού, περιλαμβανομένων και των λεμφαδένων, συχνά χορηγείται χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία συμπληρωματικά με τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Παρ' ότι υπάρχουν ενδείξεις ότι με τη χορήγηση της χημειοθεραπείας επιτυγχάνονται υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης, εν τούτοις, σύμφωνα με άλλες μαρτυρίες, αρκετές ασθενείς δεν επωφελούνται από τη λήψη χημειοθεραπείας και ιδιαίτερα οι γυναίκες που έχουν όγκους καλά καθορισμένους, χαμηλού

βαθμού κακοήθειας, με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων, οι οποίοι συνήθως είναι λιγότερο επιθετικοί σε σχέση με τους όγκους με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων.³ Περίπου οι μισές γυναίκες με καρκίνο του μαστού έχουν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικούς λεμφαδένες.⁴ Πιο συγκεκριμένα, περίπου το 75% των γυναικών με καρκίνο του μαστού έχουν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και περίπου το 61% από αυτές έχουν αρνητικούς λεμφαδένες.⁵

Ποσοστό <50% των γυναικών με αρχικό στάδιο καρκίνου του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικούς λεμφαδένες θα επωφεληθούν από τη λήψη συμπληρωματικής χημειοθεραπείας, ενώ πολλές άλλες

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(2):181–190
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(2):181–190

Ο. Σίσκου,¹
Δ. Καϊτελίδου,¹
Π. Γαλάνης,¹
Ν. Κικίλιας,²
Ν. Τσούλος,³
Ο. Κωνσταντακοπούλου,¹
Λ. Λιαρόπουλος¹

¹Εργαστήριο Οργάνωσης και Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

²Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας, Αθήνα

³Genekor Hellas, Αθήνα

Investigation of the cost/
effectiveness of the 21 gene
reverse transcriptase-polymerase
chain reaction assay in breast
cancer

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Αντίστροφη μεταγραφάση-πολυμεράση
για 21 γονίδια
Αποζημίωση
Γονιδιακές εξετάσεις
Καρκίνος μαστού

Υποβλήθηκε 8.6.2019
Εγκρίθηκε 12.6.2019

ασθενείς θα υποστούν τις συνέπειες των ανεπιθύμητων ενεργειών της χημειοθεραπείας χωρίς να έχουν σημαντικά οφέλη.⁶

Η έκφραση του γονιδιακού προφίλ έχει προσφέρει πληροφορίες αναφορικά με την πρόγνωση και την πρόβλεψη των ωφελιών που θα προκύψουν από τη χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας σε γυναίκες με πρώιμο στάδιο καρκίνου του μαστού. Η τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης της αντίστροφης μεταγραφάσης-πολυμεράσης (AAAM-Π) για 21 γονίδια, γνωστή ως εξέταση OncotypeDX για τον καρκίνο του μαστού, είναι η πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος.⁷ Βασισμένη στην έκφραση των 21 γονιδίων προερχόμενων από τον όγκο, η εξέταση υπολογίζει τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου (π.χ. την πιθανότητα μετάστασης) στις ασθενείς πρώιμου σταδίου με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων, οι οποίες αντιμετωπίζονται με συμπληρωματική ορμονική χημειοθεραπεία, και προβλέπει τα κλινικά οφέλη από την επί πλέον χορήγηση και χημειοθεραπείας.⁵ Η βαθμολογία της εξέτασης κυμαίνεται από 0–100, με διαβάθμιση σε χαμηλό (<18), μέσο (18–30) και υψηλό (>30) αποτέλεσμα, το οποίο αναφέρεται στον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου. Η τεχνική της εξέτασης OncotypeDx έχει σταθμιστεί για την προγνωστική και την προβλεπτική της ικανότητα σε ασθενείς με θετικούς ορμονοϋποδοχείς και αρνητικούς λεμφαδένες. Η χρήση της συγκεκριμένης εξέτασης για τη λήψη των κλινικών αποφάσεων περιλαμβάνεται σε κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες επιστημονικών οργανισμών όπως της American Society of Clinical Oncology (ASCO), του National Comprehensive Cancer Network (NCCN), της European Society of Medical Oncology (ESMO), και τις οδηγίες του St Gallen Consensus.⁷ Οι γυναίκες με χαμηλή βαθμολογία επανεμφάνισης δεν επωφελούνται από τη λήψη χημειοθεραπείας, ενώ όσες έχουν υψηλή βαθμολογία θα έχουν σαφέστατα σημαντικό όφελος με τη χορήγηση της χημειοθεραπείας.⁸ Ωστόσο, εξακολουθεί να παραμένει ασαφές το αν είναι επωφελής ή όχι η χορήγηση χημειοθεραπείας σε γυναίκες μέσου κινδύνου νόσησης.⁹

Το κόστος θεραπείας του καρκίνου του μαστού είναι ιδιαίτερα υψηλό, τόσο αυτό που σχετίζεται άμεσα με την υγειονομική φροντίδα όσο και εκείνο το οποίο αναφέρεται στις δαπάνες που αφορούν σε μη υγειονομικές παραμέτρους, όπως είναι η απώλεια παραγωγικότητας των ασθενών ή και των συγγενών. Το άμεσο κόστος περιλαμβάνει τη διάγνωση και τη θεραπεία (π.χ. εργαστηριακές εξετάσεις, φάρμακα κ.ά.), ενώ η απώλεια παραγωγικότητας αναφέρεται στην ανικανότητα των ασθενών και των οικογενειών τους να είναι πλήρως παραγωγικές λόγω της θεραπείας και των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτής (π.χ. λευκοπενία, ναυτία, έμετος κ.ά.). Λαμβάνοντας υπ' όψη το άμεσο κόστος της

θεραπείας, καθώς και την απώλεια παραγωγικότητας, η οικονομική επιβάρυνση μιας χώρας για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού είναι εξαιρετικά υψηλή. Υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νέων θεραπειών, χωρίς όμως να υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα για τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, καθώς και για το συνολικό κόστος της ασθένειας. Λαμβάνοντας υπ' όψη τη σπανιότητα των πόρων και το ολοένα αυξανόμενο κόστος αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού λόγω της εισαγωγής καινοτόμων μεν, ακριβών δε τεχνολογιών υγείας, καθίσταται αναγκαία η συνεκτίμηση και των οικονομικών διαστάσεων κατά τη θεραπεία της νόσου.

Η χρήση της εξέτασης AAAM-Π στην καθημερινή κλινική πρακτική αποτελεί επιλογή που συνδέεται με καλή σχέση κόστους-αποτελέσματος και εξοικονομεί πόρους για τους ασφαλιστικούς φορείς λόγω της αποφυγής των άσκοπων χημειοθεραπειών.^{8,10}

Ο σκοπός της μελέτης συνίστατο στην εκτίμηση των οικονομικών συνεπειών της εξέτασης OncotypeDX για τον Εθνικό Οργανισμό Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ), τόσο με βάση την τρέχουσα πολιτική αποζημίωσης, καθώς και τον τρέχοντα αριθμό γυναικών που υποβάλλονται στην εξέταση, όσο και με βάση μια νέα καινοτόμο πολιτική αποζημίωσης, που θα στηρίζεται στην παροχή κλιμακωτής έκπτωσης προς τον ΕΟΠΥΥ ανάλογα με τον όγκο κατανάλωσης και η οποία αναπτύσσεται στη συνέχεια.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετώμενος πληθυσμός

Η ανάλυση περιλάμβανε 1.569 γυναίκες που υποβλήθηκαν στην εξέταση OncotypeDx από 1.1.2014–17.5.2018 προκειμένου να διερευνηθεί το ποσοστό των γυναικών μέσου και υψηλού κινδύνου επανεμφάνισης καρκίνου. Τα πρωτογενή δεδομένα αντλήθηκαν (ανωνυμοποιημένα) από την εταιρεία GeneKor, από τα οποία προκύπτει ότι σε ετήσια βάση περίπου 340–380 γυναίκες διενεργούν την εξέταση.

Ως δυνητικά επιλέξιμες ασθενείς για να υποβληθούν στην εξέταση θεωρήθηκαν οι γυναίκες με αρχικό στάδιο καρκίνου του μαστού, με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικούς λεμφαδένες, ηλικίας ≤65 ετών, σύμφωνα με την Υπουργική Απόφαση του 2012 (αριθ. Υ4α/οικ.60272/14.6.2012). Επί πλέον, υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν και για γυναίκες >65 ετών, καθώς στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες δεν υφίσταται ο ηλικιακός περιορισμός.

Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού στην Ελλάδα προσδιορίστηκε από τα δεδομένα της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής (ΕΛΣΤΑΤ)¹¹ και του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ),² ενώ ορισμένες υποθέσεις αναφορικά με τη σταδιοποίηση της νόσου πραγματοποιήθηκαν με βάση τη βιβλιογραφία.⁴ Ο προσδιορισμός της ηλικιακής κατανομής των

ασθενών με καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα προσδιορίστηκε από τη βάση του Globocan¹² για το 2014 (πίν. 1).

Λαμβάνοντας υπόψη (α) την επίπτωση του καρκίνου του μαστού στην Ελλάδα, ήτοι περίπου 5.000 νέες περιπτώσεις σύμφωνα με την ΕΛΣΤΑΤ και τον ΟΟΣΑ, (β) το ποσοστό των γυναικών με θετικούς ορμονοϋποδοχείς και αρνητικούς λεμφαδένες (περίπου 50%) και (γ) την ηλικιακή κατανομή των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα, όπου το 43,8% είναι ηλικίας <65 ετών, σύμφωνα με τη βάση Globocan¹² εκτιμάται ότι σε ετήσια βάση ο δυνητικά επιλέξιμος αριθμός γυναικών για να υποβληθούν στην εξέταση είναι 1.100. Ωστόσο, δεδομένου ότι περίπου το 20% των δυνητικά επιλέξιμων γυναικών ενδεχομένως να μην επιθυμούν να υποβληθούν στην εξέταση, ο ελάχιστος αριθμός είναι περίπου 900 ασθενείς. Στην περίπτωση που δεν ληφθεί υπόψη ο ηλικιακός περιορισμός (δεν αναφέρεται στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες), αλλά δεδομένου του γεγονότος ότι ενδεχομένως ένα 20% των γυναικών δεν επιθυμεί να υποβληθεί στην εξέταση, ο μέγιστος εκτιμώμενος αριθμός ανέρχεται σε 2.000.

Αναλύσεις

Η εκτίμηση των οικονομικών συνεπειών που θα επιφέρει στον ΕΟΠΥΥ η κάλυψη της εξέτασης OncotypeDx βασίστηκε σε

Πίνακας 1. Η ηλικιακή κατανομή των γυναικών με καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα.

Ηλικιακή ομάδα (έτη)	Επίπτωση καρκίνου του μαστού (ανά 100.000 γυναίκες)	Αριθμός γυναικών με καρκίνο του μαστού/έτος	Κατανομή ανά ηλικιακή κατηγορία (ποσοστό)
15-39	18,2	323	6,5
40-44	61,4	268	5,4
45-49	80,5	323	6,5
50-54	99,3	386	7,8
55-59	116,0	411	8,3
60-64	134,0	453	9,2
65-69	151,7	448	9,1
70-74	179,4	527	10,7
>75	279,1	1.797	36,4

Πηγές: IARC¹² και ΕΛΣΤΑΤ¹¹

Πίνακας 2. Εκτίμηση της μέσης μηνιαίας και ετήσιας δαπάνης αποζημίωσης από τον ΕΟΠΥΥ του OncotypeDx κατά το πρώτο, το δεύτερο και το τρίτο έτος.

Μήνες	Εκτίμηση του ποσοστού των γυναικών που θα υποβληθούν στη δοκιμασία (%)	Μέσο μηνιαίο κόστος (€)			Ετήσιο κόστος (€)		
		n ₁ =900	n ₂ =1.100	n ₃ =2.000	n ₁ =900	n ₂ =1.100	n ₃ =2.000
1-6	30	58.500	71.500	130.000	877.500	1.072.500	1.950.000
7-12	45	87.750	107.250	195.000			
13-24 (2ο έτος)	50	97.500	119.167	216.667	1.170.000	1.430.000	2.600.000
25-36 (3ο έτος)	60	117.000	143.000	260.000	1.404.000	1.716.000	3.120.000

ΕΟΠΥΥ: Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας

δύο αναλύσεις. Στην πρώτη ανάλυση ελήφθη υπόψη η τρέχουσα πολιτική αποζημίωσης της εξέτασης και ο τρέχων αριθμός ασθενών που υποβάλλονταν στην εξέταση, καθώς και ο δυνητικός αριθμός ασθενών που θα μπορούσαν να υποβληθούν στην εξέταση με ή χωρίς τον ηλικιακό περιορισμό των 65 ετών. Για την εκτίμηση των οικονομικών συνεπειών από δυνητικό αριθμό ασθενών (το έτος 2018) που θα μπορούσαν να υποβληθούν στην εξέταση, αναπτύχθηκε το μοντέλο Markov για τις εξής περιπτώσεις: (α) χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση τις συνήθεις πρακτικές και (β) χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση τα αποτελέσματα της εξέτασης OncotypeDx.

Στη δεύτερη ανάλυση ελήφθη υπόψη μια νέα πολιτική αποζημίωσης, η οποία βασισμένη στον όγκο κατανάλωσης θα προσφέρει βαθμιαία έκπτωση στον ΕΟΠΥΥ. Στην περίπτωση αυτή υπολογίστηκε ο ελάχιστος αριθμός ασθενών, ο μέσος και ο μέγιστος αριθμός ασθενών, που δυνητικά θα ήταν επιλέξιμες να υποβληθούν στην εξέταση με ή χωρίς τον ηλικιακό περιορισμό των 65 ετών.

Όλα τα δεδομένα των γυναικών που υποβλήθηκαν στην εξέταση OncotypeDx ελήφθησαν ανώνυμα από την προμηθεύτρια εταιρεία.

Οικονομικά δεδομένα και πολιτικές αποζημίωσης της εξέτασης

Η τιμή αποζημίωσης της εξέτασης από τον ΕΟΠΥΥ έχει οριστεί σε 2.600 € και αφορά σε όλα τα έτη, δηλαδή κατά το χρονικό διάστημα 2014-2018. Η ίδια συμμετοχή των γυναικών στο κόστος της εξέτασης ανέρχεται σε 650 €. Το κόστος της χημειοθεραπείας το οποίο περιλαμβάνει και άλλες συνοδές δαπάνες (π.χ. εργαστηριακές εξετάσεις) υπολογίστηκε στις 8.271 €, σύμφωνα με στοιχεία δαπανών του ΕΟΠΥΥ.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται μια νέα πολιτική αποζημίωσης της εξέτασης, η οποία θα βασίζεται στην κλιμακωτή παροχή έκπτωσης προς τον ΕΟΠΥΥ με βάση την κατανάλωση (volume based agreement). Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, εκτιμάται ότι τους πρώτους 6 μήνες θα πραγματοποιηθεί η εξέταση στο 30% των επιλέξιμων γυναικών, στο τέλος του πρώτου έτους στο 45% των γυναικών, στο τέλος του δεύτερου έτους στο 50% και στο τέλος του τρίτου έτους στο 60%. Σε περίπτωση κατά την οποία μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών υποβληθεί στην εξέταση μέσα στο προκαθορισμένο χρονικό πλαίσιο, τότε ο ΕΟΠΥΥ θα αποζημιώνει

την προμηθεύτρια εταιρεία μόνο για τον αρχικά προβλεπόμενο αριθμό ασθενών. Αν, για παράδειγμα, μέσα στο πρώτο εξάμηνο υποβληθούν σε εξέταση το 40% των δυνητικά επιλέξιμων γυναικών, τότε ο ΕΟΠΥΥ θα πληρώσει μόνο για το 30% των δυνητικά επιλέξιμων γυναικών. Σε περίπτωση που μέσα στα προκαθορισμένα διαστήματα προσέλθει μικρότερος αριθμός γυναικών από τον αναμενόμενο, τότε ο ΕΟΠΥΥ θα αποζημιώσει την προμηθεύτρια εταιρεία με βάση τον αριθμό των γυναικών που προσήλθαν. Η τιμή αποζημίωσης ορίζεται στα 2.600 €, με μηδενική συμμετοχή των εξεταζομένων γυναικών.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται η μέση μηνιαία δαπάνη και το ετήσιο κόστος για τον ΕΟΠΥΥ το πρώτο, το δεύτερο και το τρίτο έτος από την υιοθέτηση του συγκεκριμένου τρόπου αποζημίωσης για διαφορετικούς αριθμούς ασθενών (900, 1.100 και 2.000 ασθενείς). Κατά το τρίτο έτος και εφόσον προσέλθει για εξέταση το σύνολο του αναμενόμενου αριθμού γυναικών, τότε η μέση τιμή αποζημίωσης μειώνεται σε 1.560 €, εφόσον ο ΕΟΠΥΥ θα καταβάλλει προς τον προμηθευτή το ποσό που αφορά στο 60% των προσερχομένων και όχι στο σύνολο αυτών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αριθμός εξετάσεων και αποτελέσματα του OncotypeDx

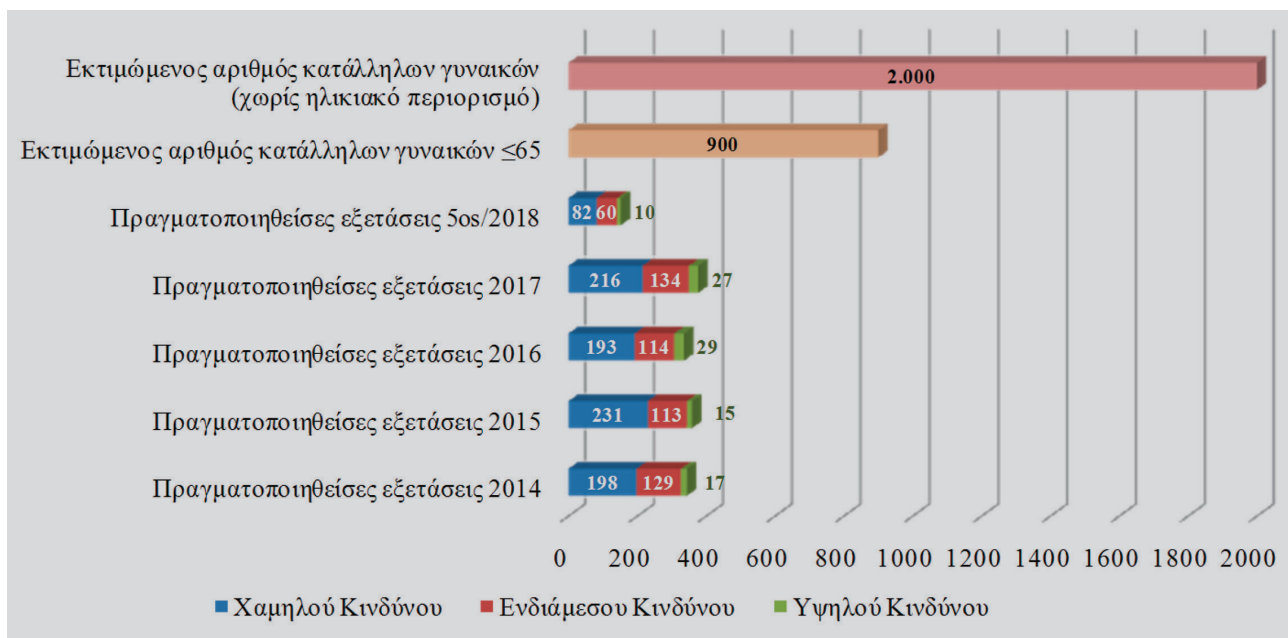
Ο αριθμός των γυναικών που υποβάλλονται στην εξέταση OncotypeDx διαχρονικά αντιπροσωπεύει το 20–40% του μέγιστου ετήσιου αριθμού χωρίς ή με τον ηλικιακό περιορισμό, αντίστοιχα (εικ. 1).

Από τον πίνακα 1 προκύπτει ότι το 41% των γυναικών που υποβλήθηκαν στην εξέταση διαχρονικά (n=1.568) βρέθηκε ως ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου (n=648). Η μέση ηλικία των γυναικών οι οποίες υποβλήθηκαν στην εξέταση ήταν τα 51 έτη (τυπική απόκλιση=9,46), χωρίς να προκύπτει συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της βαθμολογίας της εξέτασης (συντελεστής συσχέτισης=0,05).

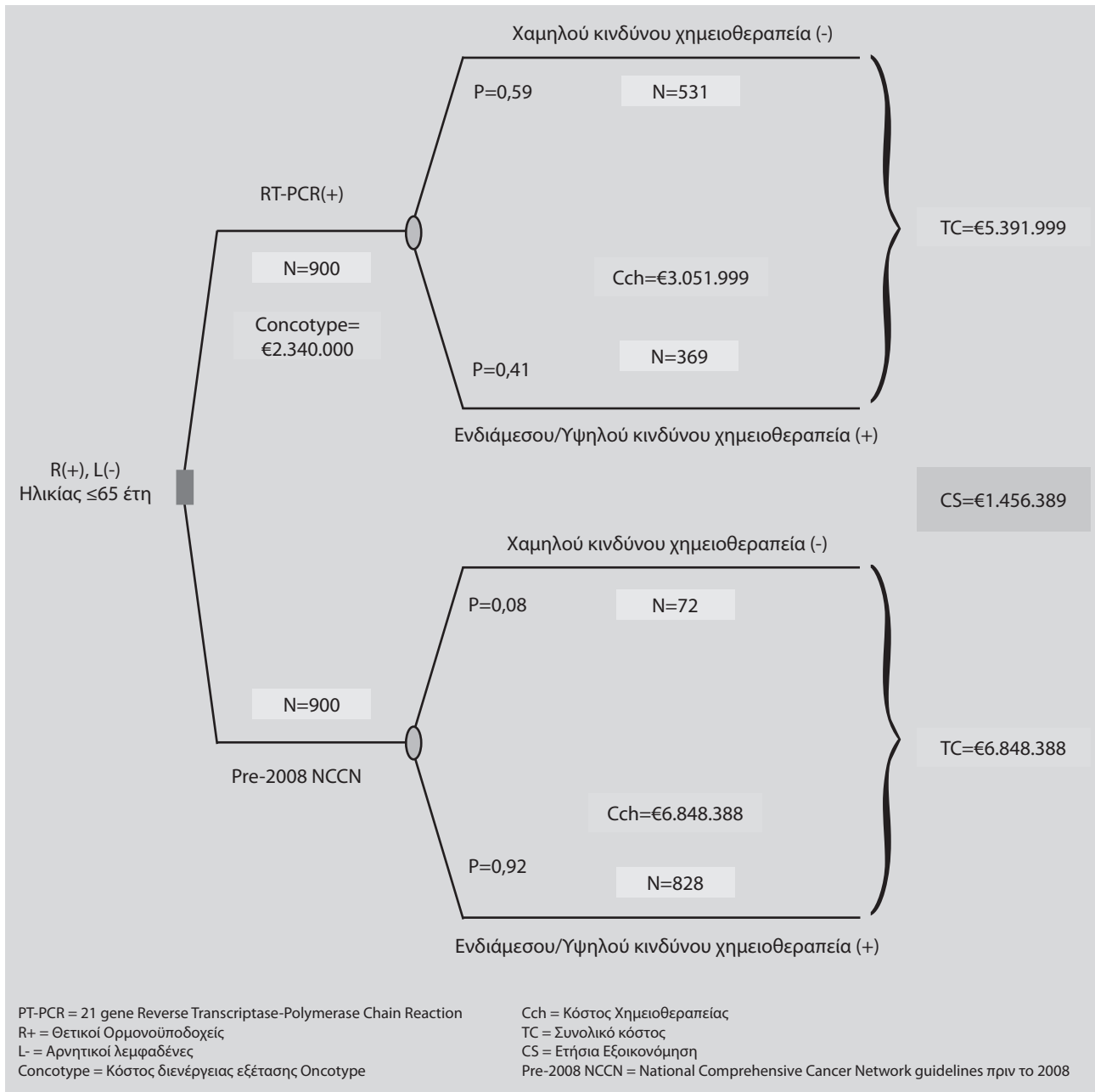
Εκτίμηση των οικονομικών συνεπειών με την τρέχουσα μέθοδο αποζημίωσης

Στην υποθετική περίπτωση που θεωρηθεί ότι 900 γυναίκες ετησίως υποβάλλονται στην εξέταση και λαμβάνοντας υπ' όψη την τιμή αποζημίωσης της εξέτασης από τον ΕΟΠΥΥ (2.600 €), το κόστος της χημειοθεραπείας (8.271 €) και το γεγονός ότι όλες οι γυναίκες υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου (σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εξέτασης) λαμβάνουν χημειοθεραπεία, το συνολικό κόστος εκτιμάται σε περίπου € 5,4 εκατομμύρια (εικ. 2). Ωστόσο, το πραγματικό κόστος μπορεί να είναι και υψηλότερο, καθώς στην καθημερινή κλινική πρακτική το 30% των γυναικών που ταξινομούνται ως ενδιάμεσου κινδύνου δεν λαμβάνουν χημειοθεραπεία.^{8,9}

Με βάση το πρώτο σενάριο (χωρίς τη διενέργεια της εξέτασης OncotypeDX) όπου η χημειοθεραπεία χορηγείται στο 92% των γυναικών, το συνολικό κόστος της θεραπείας υπερβαίνει τα € 6,8 εκατομμύρια ετησίως, οπότε η ετήσια



Εικόνα 1. Ο εκτιμώμενος δυνητικός αριθμός κατάλληλων γυναικών για τη διενέργεια της εξέτασης, η εξέλιξη του πραγματικού αριθμού των ασθενών που υποβάλλονται στην εξέταση και τα αποτελέσματα αυτής ανά έτος.



Εικόνα 2. Το μοντέλο Markov για την εκτίμηση των οικονομικών συνεπειών από την εισαγωγή της εξέτασης OncotypeDx στην Ελλάδα (n=900 γυναίκες).

εξοικονόμηση για τον ΕΟΠΥΥ υπολογίζεται σε € 1,4 εκατομμύρια (εικ. 2).

Στον πίνακα 3 αποτυπώνεται η τρέχουσα οικονομική εξοικονόμηση για το διάστημα 1.1.2014–17.5.2018 (λαμβάνοντας υπ’ όψη τον πραγματικό αριθμό των γυναικών που υποβλήθηκαν στην εξέταση [n=1.564], ξεχωριστά για όσες ήταν >65 ετών και για εκείνες που ήταν ≤65 ετών), οπότε η εξοικονόμηση για τον ΕΟΠΥΥ υπολογίστηκε ότι υπερβαίνει τις 620.000 € ετησίως αθροιστικά και για τις δύο υποομάδες γυναικών.

Επί πλέον, εκτιμήθηκαν τα δυνητικά οικονομικά οφέλη για τον ΕΟΠΥΥ στην περίπτωση που δεν υπολογιζόταν το ηλικιακό κριτήριο, οπότε εκτιμάται ότι περίπου 2.000 γυναίκες υποβάλλονται στην εξέταση. Σε αυτόν τον αριθμό καταλήξαμε λαμβάνοντας υπ’ όψη (α) την επίπτωση του καρκίνου του μαστού, ήτοι περίπου 5.000 γυναίκες, (β) το γεγονός ότι το 50% των γυναικών αυτών έχουν θετικούς ορμονοϋποδοχείς και αρνητικούς λεμφαδένες (άρα, είναι κατάλληλες για τη διενέργεια της εξέτασης) και (γ) την υπόθεση ότι το 20% των δυνητικά επιλέξιμων γυναικών

Πίνακας 3. Τα τρέχοντα και τα δυνητικά οικονομικά οφέλη για τον ΕΟΠΥΥ σε € με βάση την τρέχουσα πολιτική αποζημίωσης της εξέτασης.

	n₁=109 γυναίκες >65 ετών (1.1.2014–17.5.2018)	n₂=1.455 γυναίκες ≤65 ετών (1.1.2014–17.5.2018)	n₃=2.000 μέγιστος δυναμικός ετήσιος αριθμός
I. Αριθμός γυναικών που υποβλήθηκαν στην εξέταση	109	1.455	2.000
II. % με ενδιάμεσο και υψηλό κίνδυνο	49%	41%	41%
III. Κόστος χημειοθεραπείας	8.271	8.271	8.271
IV. % γυναικών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία χωρίς να υποβληθούν στην εξέταση	92%	92%	92%
V. Κόστος εξέτασης για τον ΕΟΠΥΥ*	0	2.600	2.600
VI. Συνολικό κόστος αντιμετώπισης ασθενών χωρίς τη διενέργεια της εξέτασης =(I×V)+ (I×II×III)	829.416	11.071.561	15.218.640
VII. Συνολικό κόστος αντιμετώπισης ασθενών με τη διενέργεια της εξέτασης =(I×V)+(I×II×III)	441.754	8.717.065	11.982.220
VIII. Εξοικονόμηση για τον ΕΟΠΥΥ =VI–VII	387.662	2.354.496	
IX. Ετήσια εξοικονόμηση για τον ΕΟΠΥΥ =VIII/4,375 έτη	88.608	538.170	€ 3.236.420

* Οι γυναίκες >65 ετών που υποβλήθηκαν στην εξέταση το διάστημα από 1.1.2014–17.5.2018 κατέβαλαν ως ίδιες δαπάνες το σύνολο του ποσού των 3.250 € ΕΟΠΥΥ: Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας

δεν επιθυμεί να υποβληθεί στην εξέταση. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η εξοικονόμηση για τον ΕΟΠΥΥ θα υπερέβαινε τα € 3,2 εκατομμύρια ετησίως (πίν. 3).

Εκτίμηση των οικονομικών συνεπειών με τη νέα μέθοδο αποζημίωσης-παροχή κλιμακωτής έκπτωσης με βάση την κατανάλωση

Στον πίνακα 4 παρουσιάζεται η ετήσια εξοικονόμηση που θα επιτευχθεί για τον ΕΟΠΥΥ το πρώτο, το δεύτερο και το τρίτο έτος στην περίπτωση κατά την οποία εφαρμοστεί ως μέθοδος αποζημίωσης η παροχή κλιμακωτής έκπτωσης με βάση την κατανάλωση. Οι υπολογισμοί έχουν γίνει για διαφορετικούς αριθμούς γυναικών που εκτιμάται ότι θα υποβληθούν στην εξέταση, ήτοι n=900, n=1.100, n=2.000. Φάνηκε ότι η μέγιστη εξοικονόμηση αναμένεται να προκύψει μετά το τρίτο έτος από την εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου, με τα ετήσια οικονομικά οφέλη να κυμαίνονται από περίπου € 2,4 εκατομμύρια έως € 5,3 εκατομμύρια ανάλογα με τον αριθμό των ασθενών που θα υποβληθούν στην εξέταση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αναφορικά με τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου (χαμηλή βαθμολογία: 59% των εξεταζομένων) συνάδουν με εκείνα παρόμοιων μελετών.^{5,7,13} Επί του παρόντος, περίπου 200–230 γυναίκες κάθε χρόνο αποφεύγουν τη λήψη μη αναγκαίας χημειοθεραπείας και τις συνακόλουθες επιπλοκές. Ο δυναμικός ετήσιος

αριθμός γυναικών που θα αποφύγουν τη χημειοθεραπεία κυμαίνεται από 531–1.180 (με ή χωρίς να ληφθεί υπ' όψη το ηλικιακό κριτήριο των 65 ετών). Η απαλλαγή της συμμετοχής των γυναικών από το κόστος της εξέτασης (στην περίπτωση υιοθέτησης του νέου μοντέλου αποζημίωσης) αναμένεται να συμβάλει στη σημαντική αύξηση του αριθμού των ασθενών που υποβάλλονται στην εξέταση, ο οποίος επί του παρόντος ανέρχεται περίπου μόλις στο 20–40% των δυναμικά επιλέξιμων γυναικών (μόλις 377 γυναίκες υποβλήθηκαν στην εξέταση το 2017 σε σύνολο 900 ή 2.000 που θα μπορούσαν να είχαν υποβληθεί, με ή χωρίς το ηλικιακό κριτήριο).

Προφανώς, η αποφυγή της άσκοπης χημειοθεραπείας βελτιώνει την ποιότητα ζωής και μειώνει την απώλεια παραγωγικότητας των γυναικών με καρκίνο του μαστού. Τα συμπτώματα μετά τη θεραπεία είναι γενικά μέσης βαρύτητας και η ποιότητα ζωής επιστρέφει στα προγενέστερα επίπεδα 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.^{14,15} Σε παρόμοια μελέτη καταγράφηκαν σημαντικές αλλαγές στην ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν χημειοθεραπεία.¹⁶ Η επιβάρυνση της ψυχολογικής κατάστασης των ασθενών με καρκίνο του μαστού σχετιζόταν με κατάθλιψη, άγχος και χαμηλή συναισθηματική λειτουργικότητα. Επί πλέον, έχει βρεθεί ότι στην Ελλάδα ο μέσος χρόνος προκειμένου μια γυναίκα με καρκίνο του μαστού να λάβει τη χημειοθεραπεία της ήταν 4 ώρες και 57 min.¹⁷ Ο «χαμένος» μέσος χρόνος (χρόνος που δαπανιόταν σε δραστηριότητες οι οποίες δεν σχετίζονταν άμεσα με την υγειονομική φροντίδα, όπως π.χ. επίσκεψη στον ιατρό, συνταγογράφηση) βρέθηκε να υπερβαίνει τις δύο ώρες.

Πίνακας 4. Δυνητικά οικονομικά οφέλη για τον ΕΟΠΥΥ με βάση τη νέα μέθοδο αποζημίωσης σε € για διαφορετικούς πληθυσμούς-στόχους.

Παράμετροι διαμόρφωσης του κόστους εξοικονόμησης	n=900 γυναίκες	n=1.100 γυναίκες	n=2.000 γυναίκες
I. Εκτιμώμενος αριθμός γυναικών που θα πραγματοποιήσουν την εξέταση το πρώτο έτος (45% του πληθυσμού-στόχου)	405	495	900
II. Εκτιμώμενος αριθμός γυναικών που θα πραγματοποιήσουν την εξέταση το δεύτερο έτος (50% του πληθυσμού-στόχου)	450	550	1.000
III. Εκτιμώμενος αριθμός γυναικών που θα πραγματοποιήσουν την εξέταση το δεύτερο έτος (60% του πληθυσμού-στόχου)	540	660	1.200
IV. Μέγιστος αριθμός γυναικών που θα υποβληθούν στην εξέταση (100% του πληθυσμού-στόχου)	900	1.100	2.000
V. % γυναικών υψηλού και μέσου κινδύνου	41%	41%	41%
VI. Δαπάνη για τον ΕΟΠΥΥ το πρώτο έτος (45% του πληθυσμού-στόχου)*	877.500	1.072.500	1.950.000
VII. Δαπάνη για τον ΕΟΠΥΥ το δεύτερο έτος (50% του πληθυσμού-στόχου)*	1.170.000	1.430.000	2.600.000
VIII. Δαπάνη για τον ΕΟΠΥΥ το τρίτο έτος (60–100% του πληθυσμού-στόχου)*	1.404.000	1.716.000	3.120.000
IX. Κόστος χημειοθεραπείας	8.271	8.271	8.271
X. % γυναικών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία χωρίς την εξέταση	92%	92%	92%
XI. Δαπάνη για τον ΕΟΠΥΥ χωρίς την εξέταση το πρώτο έτος =I×IX×X	3.081.775	3.766.613	6.848.388
XII. Δαπάνη για τον ΕΟΠΥΥ με την εξέταση το πρώτο έτος =VI+(I×V×IX)	2.250.900	2.751.099	5.001.999
XIII. Εξοικονόμηση για τον ΕΟΠΥΥ το πρώτο έτος (45% του πληθυσμού-στόχου) =XI–XII	830.875	1.015.514	1.846.389
XIV. Δαπάνη για τον ΕΟΠΥΥ χωρίς την εξέταση το δεύτερο έτος =II×IX×X	3.424.194	4.185.126	7.609.320
XV. Δαπάνη για τον ΕΟΠΥΥ με την εξέταση το δεύτερο έτος =VII+(II×V×IX)	2.696.000	3.295.111	5.991.110
XVI. Εξοικονόμηση για τον ΕΟΠΥΥ το δεύτερο έτος (50% του πληθυσμού-στόχου) =XIII–XIV	728.195	890.016	1.618.210
XVI. Δαπάνη για τον ΕΟΠΥΥ χωρίς την εξέταση το τρίτο έτος =III×IX×X	4.109.033	5.022.151	9.131.184
XVII. Δαπάνη για τον ΕΟΠΥΥ χωρίς την εξέταση το τρίτο έτος =VIII+(III×V×IX)	3.235.199	3.954.133	7.189.332
XVIII. Εξοικονόμηση για τον ΕΟΠΥΥ το τρίτο έτος (60% του πληθυσμού-στόχου) =XVI–XVII	873.833	1.068.019	1.941.852
XIX. Δαπάνη για τον ΕΟΠΥΥ χωρίς την εξέταση (100% του πληθυσμού-στόχου) =IV×IX×X	6.848.388	8.370.252	15.218.640
XX. Δαπάνη για τον ΕΟΠΥΥ με την εξέταση (100% του πληθυσμού-στόχου) =VIII+(IV×V×IX)	4.455.999	5.446.221	9.902.220
XXI. Εξοικονόμηση για τον ΕΟΠΥΥ (100% του πληθυσμού-στόχου) =XIX–XX	2.392.389	2.924.031	5.316.420

* Βλ. και πίνακα 2

ΕΟΠΥΥ: Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας

Αναφορικά με τις οικονομικές επιπτώσεις του μέτρου για τον ΕΟΠΥΥ, βρέθηκε ότι η τρέχουσα ετήσια εξοικονόμηση ανέρχεται σε >620.000 €, η οποία δυνητικά θα μπορούσε να κυμαίνεται από € 1,4 εκατομμύρια έως € 3,2 εκατομμύρια με την τρέχουσα πολιτική αποζημίωσης (ποσό που θα μπορούσε να διατεθεί για την πρόσληψη 150 νέων νοσηλευτών), στην περίπτωση κατά την οποία όλες οι δυνητικά επιλέξιμες γυναίκες υποβάλλονταν στην εξέταση με ή χωρίς το ηλικιακό κριτήριο των 65 ετών (πίν. 3, εικ. 2). Στην περίπτωση υιοθέτησης του νέου μοντέλου αποζημίωσης (πίν. 2) η ετήσια εξοικονόμηση αναμένεται να κυμαίνεται από € 2,4–5,3 εκατομμύρια, με ή χωρίς το ηλικιακό κριτήριο των 65 ετών (πίν. 4).

Από την οπτική γωνία της κοινωνίας, η εξοικονόμηση που επέρχεται από την αποφυγή χορήγησης μη αναγκαίας χημειοθεραπείας είναι σημαντικά υψηλότερη, λαμβάνοντας

υπόψη και την απώλεια παραγωγικότητας, όπως προκύπτει και από τη σχετική βιβλιογραφία.

Σε μελέτη στη Γαλλία βρέθηκε ότι το μέσο κόστος διενέργειας της χημειοθεραπείας ανερχόταν σε 15.740 € ανά ασθενή από την οπτική γωνία της κοινωνίας.¹⁸ Το κόστος απόκτησης των χημειοθεραπευτικών παραγόντων συμμετείχε κατά 26% στη διαμόρφωση του συνολικού κόστους, με την απώλεια παραγωγικότητας (27%), τις διαδικασίες χορήγησης της χημειοθεραπείας (19%), και την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών (16%) να συμμετέχουν επίσης σημαντικά στη διαμόρφωση του συνολικού μέσου κόστους.

Σε άλλη μελέτη στο Ισραήλ¹⁹ βρέθηκε ότι η χρήση της εξέτασης OncotypeDX συνέβαλε στην τροποποίηση των θεραπευτικών συστάσεων στο 40% των ασθενών, από τις οποίες το 84% έλαβε τελικά μόνο ορμονοθεραπεία

αντί για τον συνδυασμό χημειοθεραπείας και ορμονοθεραπείας. Μεταξύ των γυναικών υψηλού κινδύνου, το 8% έλαβε και συμπληρωματική χημειοθεραπεία αντί μόνο ορμονοθεραπείας. Περιορίζοντας τη χρήση της μη αναγκαίας χημειοθεραπείας, τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής αυξήθηκαν κατά 0,17 έτη. Η χρήση της εξέτασης OncotypeDX κοστίζει 10.770 \$ ανά ποιοτικώς σταθμισμένο έτος ζωής. Από την ανάλυση ευαισθησίας προέκυψε ότι το κόστος αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών και η μείωση του σχετικού κινδύνου επανεμφάνισης είχαν τη μεγαλύτερη επίδραση στα αποτελέσματα. Σε παρόμοια μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ)²⁰ βρέθηκε ότι οι ασθενείς που υποβάλλονταν στην εξέταση αναμενόταν να κερδίσουν 0,127 ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής με παράλληλη εξοικονόμηση 4.359 \$ ετησίως από την αποφυγή λήψης άσκοπης χημειοθεραπείας και τις συνακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής, καθώς και από τον περιορισμό της υποστηρικτικής φροντίδας. Σε έναν υποθετικό πληθυσμό δύο εκατομμυρίων ασθενών τα καθαρά οφέλη υπολογίστηκαν σε 4,44 ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής και η εξοικονόμηση ανήλθε σε 13.476 \$ ανά έτος. Η εξοικονόμηση ήταν μεγαλύτερη για τον πληθυσμό που καλυπτόταν από το πρόγραμμα Medicare.

Σε άλλη μελέτη²¹ συγκριτικής αξιολόγησης των οικονομικών συνεπειών γονιδιακών δοκιμασιών που εφαρμόζονται σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού στη Γερμανία, βρέθηκε ότι η διενέργεια της εξέτασης OncotypeDX επιφέρει εξοικονόμηση € 4.001/ασθενή για την κοινωνική ασφάλιση.

Σύμφωνα με τους υπολογισμούς μας, στην τρέχουσα μελέτη καθοριστικοί παράγοντες για την επίτευξη της μέγιστης δυνατής εξοικονόμησης για τον ΕΟΠΥΥ ήταν ο αριθμός των γυναικών που πραγματοποιούσαν την εξέταση, καθώς και η μέθοδος αποζημίωσης. Για τη διευκόλυνση των δυνητικά επιλέξιμων γυναικών (με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες) στη διενέργεια της εξέτασης δύο μέτρα θα πρέπει να ληφθούν: (α) Η άρση του ηλικιακού περιορισμού των 65

ετών για την αποζημίωση της εξέτασης και (β) η απαλλαγή των γυναικών από το κόστος συμμετοχής και η παροχή από την προμηθεύτρια εταιρεία κλιμακωτής έκπτωσης προς τον ΕΟΠΥΥ με βάση τον όγκο κατανάλωσης.

Διευκρινίζεται ότι με βάση το Φύλλο της Εφημερίδας της Κυβερνήσεως (ΦΕΚ) αρ. 3969 (τεύχος Β', 12.9.2018) έχει αρθεί ο ηλικιακός περιορισμός των 65 ετών και έχουν απαλλαγεί οι ασθενείς από τη συμμετοχή στο συνολικό κόστος της εξέτασης, το οποίο πλέον έχει μειωθεί από 3.250 € σε 3.000 €. Επί πλέον, με βάση το ΦΕΚ, αρ. 4868 (τεύχος Β', 31.10.2018) κοστολογήθηκε και η εξέταση EndoPredict με την τιμή των 2.200 €. Οι εν λόγω εξελίξεις υποδεικνύουν την ανάγκη διενέργειας συγκριτικής μελέτης ανάλυσης των οικονομικών συνεπειών για τον ΕΟΠΥΥ, μόλις συγκεντρωθεί ένας ικανοποιητικός όγκος εξετάσεων.

Περιορισμό της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι το σύνολο των επιδημιολογικών στοιχείων στα οποία στηρίχθηκαν οι οικονομικές αναλύσεις δεν ανακτήθηκαν από ένα Εθνικό Αρχείο Νεοπλασιών. Αντίθετα, προέρχονται από ποικίλες βάσεις δεδομένων (π.χ. ΕΛΣΤΑΤ, ΟΟΣΑ), ενώ σε κάποιες περιπτώσεις που απαιτήθηκε ο προσδιορισμός ποιοτικών χαρακτηριστικών (π.χ. ποσοστό γυναικών με καρκίνο του μαστού με θετικούς ορμονοϋποδοχείς και αρνητικούς λεμφαδένες) πραγματοποιήθηκαν και υποθέσεις με βάση τη βιβλιογραφία.

Συμπερασματικά, από τα ευρήματα προκύπτει ότι η διενέργεια της εξέτασης της AAAM-Π σε 21 γονίδια στο σύνολο των δυνητικά επιλέξιμων γυναικών με βάση τα κλινικά κριτήρια θα μπορούσε να αποβεί αποδοτική και αποτελεσματική πρακτική διαχείρισης των γυναικών με καρκίνο του μαστού.

ΜΕΡΙΚΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Genekor Hellas

ABSTRACT

Investigation of the cost/effectiveness of the 21 gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in breast cancer

O. SISKOU,¹ D. KAITELIDOU,¹ P. GALANIS,¹ N. KIKILIAS,² N. TSOULOS,³
O. KONSTANTAKOPOULOU,¹ L. LIAROPOULOS¹

¹Center for Health Services Management and Evaluation, Department of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ²National Organization for Healthcare Provision, Athens,

³Genekor Hellas, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(2):181–190

OBJECTIVE To evaluate the economic consequences of the 21 gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay in women with breast cancer for the National Organization for Health Provision (EOPYY). **METHOD** A Markov model was developed covering two treatment options for breast cancer: (a) Provision of chemotherapy admission according to common treatment practice, without application of the RT-PCR assay, and (b) provision of chemotherapy depending on the results of the RT-PCR assay. Cost/effectiveness analysis was conducted, using a novel model of progressive deduction based on the volume of RT-PCR examinations. Between January 2014 and May 2018, the RT-PCR test was performed on 1,568 women with breast cancer. **RESULTS** Of almost 5,000 women with newly diagnosed breast cancer, 900 to 2,000 women were considered potentially appropriate for RT-PCR testing, with/without the age limitation of 65 years. Only 648/1,568 (41%) of the women who underwent the assay were found to be intermediate and high risk. The total treatment cost for potentially eligible women not undergoing the RT-PCR test (at a conservative estimate of 900 annually) was calculated to be € 6.8 million, while the cost of undertaking the test was calculated to be € 5.4 million annually. **CONCLUSIONS** The cost/effectiveness of the RT-PCR test would result in an annual cost savings of almost € 1.4 million and avoidance of unnecessary chemotherapy and associated complications in more than 200 women annually.

Key words: Breast cancer, Chemotherapy, Cost/effectiveness, Gene tests, 21 gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)

Βιβλιογραφία

1. WORLD CANCER RESEARCH FUND INTERNATIONAL. Available at: www.wcrf.org
2. ORGANIZATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT. OECD health statistics. Available at: www.oecd.org/health/healthdata
3. RAMSEY SD, BARLOW WE, GONZALEZ-ANGULO AM, TUNIS S, BAKER L, CROWLEY J ET AL. Integrating comparative effectiveness design elements and endpoints into a phase III, randomized clinical trial (SWOG S1007) evaluating OncotypeDX-guided management for women with breast cancer involving lymph nodes. *Contemp Clin Trials* 2013, 34:1–9
4. JEMAL A, TIWARI RC, MURRAY T, GHAFOR A, SAMUELS A, WARD E ET AL. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004, 54:8–29
5. MALO TL, LIPKUS I, WILSON T, HAN HS, ACS G, VADAPARAMPIL ST. Treatment choices based on OncotypeDx in the breast oncology care setting. *J Cancer Epidemiol* 2012, 2012:941495
6. PAK S, TANG G, SHAK S, KIM C, BAKER J, KIM W ET AL. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24:3726–3734
7. LEE MH, HAN W, LEE JE, KIM KS, PARK H, KIM J ET AL. The clinical impact of 21-gene recurrence score on treatment decisions for patients with hormone receptor-positive early breast cancer in Korea. *Cancer Res Treat* 2015, 47:208–214
8. KIKILIAS N, SISKOU O, KAITELIDOU D, GALANIS P, TSOULOS N, VAFELADIS J ET AL. Economic consequences of the adaptation of the 21 gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction RT-PCR assay from the Greek third payer perspective. *Value Health* 2014, 17:A630–A631
9. HANNOUF MB, XIE B, BRACKSTONE M, ZARIC GS. Cost-effectiveness of a 21-gene recurrence score assay versus Canadian clinical practice in women with early-stage estrogen- or progesterone receptor-positive, axillary lymph-node negative breast cancer. *BMC Cancer* 2012, 12:447
10. WARD S, SCOPE A, RAFIA R, PANDOR A, HARNAN S, EVANS P ET AL. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013, 17:1–302
11. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΡΧΗ. Πληθυσμός και κοινωνικές συνθήκες. Υγεία και υγειονομική περιθαλψη. ΕΛΣΤΑΤ, Αθήνα, 2015. Διαθέσιμο στο: <http://www.statistics.gr/el/statistics/pop>
12. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Globocan – Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/>

13. SUN Z, PRAT A, CHEANG MC, GELBER RD, PEROU CM. Chemotherapy benefit for “ER-positive” breast cancer and contamination of nonluminal subtypes-waiting for TAILORx and RxPONDER. *Ann Oncol* 2015, 26:70–74
14. GANZ PA, KWAN L, STANTON AL, BOWERE JE, BELIN TR. Physical and psychosocial recovery in the year after primary treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 2011, 29:1101–1109
15. GANZ PA, LAND SR, GEYER CE Jr, CECCHINI RS, CONSTANTINO JP, PAJON ER ET AL. Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B-30 trial. *J Clin Oncol* 2011, 29:1110–1116
16. LÓBO SA, FERNANDES AF, DE ALMEIDA PC, DE LIMA CARVALHO CM, SAWADA NO. Quality of life in women with breast cancer undergoing chemotherapy. *Acta Paul Enferm São Paulo* 2014, 27:554–559
17. KAITELIDOU D, KALOGEROPOULOU M, KATOSTARAS T, MINOGIANIS P, SKITSOU A, SISKOU O ET AL. Process mapping to capture breast cancer patients’ journey in Greek public oncological hospitals. *Value Health* 2014, 17:A653–A654
18. LAAS E, VATAIRE AL, ABALLEA S, VALENTINE W, GLIGOROV J, CHEREAU E ET AL. Evaluation of the costs and resource use associated with adjuvant chemotherapy for breast cancer in France. *J Med Econ* 2012, 15:1167–1175
19. KLANG SH, HAMMERMAN A, LIEBERMANN N, EFRAT N, DOBERNE J, HORNBERGER J. Economic implications of 21-gene breast cancer risk assay from the perspective of an Israeli-managed health-care organization. *Value Health* 2010, 13:381–387
20. VANDERLAAN BF, BRODER MS, CHANG EY, ORATZ R, BENTLEYTG. Cost effectiveness of 21-gene assay in node-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care* 2011, 17:455–464
21. LUX M, SCHRAUDER M, HILDEBRANDT T, NABIEVA N, KÜMMEL S, BLOHMER JU. Comparative budget impact assessment of the different breast cancer genomic tests in Germany. *Breast* 2017, 32(Suppl 1):S102–S103

Corresponding author:

O. Siskou, 123 Papadiamantopoulou street, 115 27 Athens, Greece
e-mail: olsiskou@nurs.uoa.gr

.....