Epidemiološki modeli programa prevencije, dijagnostike i liječenja melanoma

Benčina, Goran

Doctoral thesis / Disertacija

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:599660

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository



Središnja medicinska knjižnica

Benčina, Goran (2017) ***Epidemiološki modeli programa prevencije, dijagnostike i liječenja melanoma.*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/3075

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Goran Benčina

Epidemiološki modeli programa prevencije, dijagnostike i liječenja melanoma

DISERTACIJA

Zagreb, 2017.

Disertacija je izrađena na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: doc. dr. sc. Ranko Stevanović

Najljepše se zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Ranku Stevanoviću na pomoći i savjetima u svakom trenutku.
Zahvaljujem se Vanesi Benković koja me uvela u svijet farmakoekonomike.
Hvala dragoj prijateljici Anamariji Užbinec na pomoći pri statističkoj obradi podataka.
Mojim prijateljima, a posebno Petru Karabatiću, koji su proživljavali izradu ovog rada – veliko hvala.

Ovaj rad posvećujem mojim roditeljima i zahvaljujem im na beskrajnom strpljenju i pomoći koju mi i danas pr

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Melanom kože 1

1.2. Etiologija melanoma 1

1.2.1. Ultraljubičasto zračenje 1

1.2.2. Genetski čimbenci 3

1.2.3. Ostali rizični čimbenici 4

1.3. Simptomi i dijagnostika 5

1.4. Stupnjevanje melanoma 7

1.5. Epidemiologija melanoma 11

1.6. Liječenje melanoma 13

1.6.1. Kirurška terapija 14

1.6.2. Kemoterapija 14

1.6.3. Ciljana terapija 15

1.7. Prevencija melanoma 19

1.8. Farmakoekonomska analiza melanoma 19

1.8.1. Farmakoekonomska analiza troškova liječenja i dijagnostike melanoma 22

1.8.2. Farmakoekonomska analiza preventivnih strategija u dijagnostici melanoma 24

2. HIPOTEZA I CILJEVI RADA 26

2.1.Hipoteza 26

2.2. Ciljevi rada 26

3. MATERIJALI I METODE 27

3.1. Opis istraživanja i modela 27

3.2. Ulazne varijable modela 29

3.3. Statističke metode 30

4. REZULTATI 31

4.1. Analiza epidemioloških podataka 2003. – 2007. 31

4.2. Markovljev model epidemiološkog stanja i troškova melanoma 2003. – 2007. 35

4.3. Analiza epidemioloških podataka 2008. – 2012. 38
4.4. Markovljev model epidemiološkog stanja i troškova melanoma 2008. – 2012. 42
4.5. Markovljev model epidemiološkog stanja i troškova melanoma 2013.– 2017. uz probir rizične populacije 45
4.6. Markovljev model epidemiološkog stanja i troškova melanoma 2013.– 2017. uz probir cijele populacije starije od 50 godina 50
4.7. Farmakoekonomska evaluacija epidemioloških modela dijagnostike, liječenja i prevencije melanoma 54

5. RASPRAVA 57

6. ZAKLJUČCI 68

7. SAŽETAK 69

8. SUMMARY 70

9. LITERATURA 71

10. ŽIVOTOPIS 79

11. PRILOZI 80
11.1. Troškovi melanoma prema stadiju – primarna zdravstvena zaštita 80
11.2. Troškovi melanoma prema stadiju – bolnički troškovi 82

POPIS OZNAKA I KRATICA

UV zračenje – ultraljubičasto zračenje

DNA - deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

RR – relativni rizik (eng. *risk ratio*)

CDKN2A - inhibitor 2A ciklin-ovisne kinaze

CDK4 – ciklin-ovisna kinaza 4

SLNB - biopsija limfnog čvora stražara (engl. *sentinel lymph node biopsy*)

CT - kompjuterizirana tomografija

NMR - nukleama magnetna rezonancija

PET - pozitronska emisijska tomografija

LDH - laktat dehidrogenaza

PCR - reakcija lančane polimeraze

AJCC - American joint comitee on cancer staging

NCCN - National comprehensive cancer network

ESMO - European society for medical oncology

DTIC - dakarbazin

RCT – randomizirano kliničko ispitivanje

GP100 - glikoprotein 100

ORR - stopa odgovora (eng. *overall response rate*)

BSA – površina tijela (eng. *body surface area*)

OS - ukupno preživljenje (eng. *overall survival*)

NICE - The national institute for health and care excellence

PPE - sindroma palmarno-plantarne erirtrodizestezije

CEA - analiza troškovne učinkovitosti (eng. *cost-effectiveness analyses*)

QALY - godina kvalitetnog života tj. života u potpunom zdravlju (eng. *quality-adjusted life year*)

DALY - jedna izgubljena godina zdravog života (eng. *disability-adjusted life year*)

YLL - zbroj izgubljenih godina života zbog prerane smrtnosti (eng. *years of life lost*)

YLD – zbroj izgubljenih godina zbog lošije kvalitete života ili invalidnosti za osobe koje žive sa nekim zdravstvenim stanjem (bolest) ili njegovim posljedicama (eng. *years lost due to disability*)

ICER - inkrementalni odnos troškova i efekata (eng. *incremental cost-effectiveness ratio*)

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

ECOG status – procjena općeg stanja bolesnika, ima raspon od 0 do 5, gdje 0 predstavlja savršeno zdravlje, a 5 predstavlja smrt.

„Svi modeli su pogrešni, ali su neki od njih korisni.“

George E. P. Box

1.UVOD

1.1. Melanom kože

Melanom kože je tumor koji se razvija iz melanocita (1). Melanociti su sastavni dio kože, ali su prisutni i u dijelovima oka, moždanim ovojnicama, limfnim čvorovima, gornjem respiratornom, te gastrointestinalnom i urogenitalnom traktu. Melanom je najčešće smeđe ili crne boje, no neki melanomi ne stvaraju melanin i mogu bit ružičaste ili čak bijele boje. Melanom kože je mnogo rjeđi od karcinoma bazalnih i skvamoznih stanica kože, ali daleko opasniji. Kao i karcinomi bazalnih stanica i skvamoznih stanica, melanom kože je gotovo uvijek izlječiv u svojim ranim fazama, ali sa puno većom sklonosti metastaziranja i širenja u druge dijelove tijela. Melanom kože može se razviti unutar već postojećeg madeža (u 30% slučajeva) ili *de novo* na normalnoj koži. Trup (prsa i leđa) je najčešće mjesto pojave melanoma u muškaraca, a noge u žena (2). Prema kliničkim značajkama i histološkoj slici razlikujemo lentiginozni melanom, lentigo maligni melanom, površinsko šireći melanom, nodularni melanom i akrolentiginozni melanom (1).

1.2. Etiologija melanoma

Melanom nastaje kao posljedica malignih transformacija melanocita ili promjene nevus stanica u prekursorskim lezijama, a najčešće se zbivaju u kongenitalnom i displastičnom nevusu (2, 3). Dvije su osnovne skupine čimbenika važnih za nastanak melanoma: okolišni čimbenici i genetska sklonost. Budući da do danas nije poznat pravi uzrok nastanka melanoma, postoje brojne hipoteze koje pokušavaju dovesti u uzročnu vezu melanom i neke endogene ili egzogene čimbenike kao što su ultraljubičasto zračenje, onkogeni virusi, kemikalije i lijekovi (3, 4).

1.2.1. Ultraljubičasto zračenje

Sunčevo svjetlo sastoji se od UVA (320-400nm), UVB (280-320nm) i UVC (200-280) zračenja. Apsorpcijom UV zračenja u koži započinje fotokemijska reakcija koja uzrokuje oštećenje staničnog metabolizma, promjene u strukturi i funkciji stanica, promjene u staničnoj kinetici te promjene u protoku krvi i pigmentaciji. UVB zračenje pretežno se apsorbira u

epidermis, a samo 10% njegove količine prelazi u gornji dermis. Nasuprot tome 50% UVA zračenja prelazi u gornji dermis (5). Oko 95% UV zraka što dospiju do Zemlje su UVA zrake, a budući da one imaju veću valnu duljinu prodiru dublje u kožu i odgovorne su za starenje kože. Manji dio zraka koje dosežu Zemlju su UVB zrake koje direktno apsorbira DNA molekula što može izazvati mutaciju stanice. Naime, melanin apsorbira ultraljubičasto zračenje u melanocitima, a oslobođena energija otpušta slobodne radikale koji dovode do mutacija na uzvojnici deoksiribonukleinske kiseline (engl. *deoxyribonucleic acid*, DNA). Smatra se da je UVB zračenje upravo najvažnije za nastanak melanoma, iako duže izlaganje UVA zračenju može imati veliku ulogu (6).

Rizik za razvoj melanoma raste sa količinom primljenog zračenja, a incidencija korelira sa intenzitetom izlaganja suncu. Izlaganje suncu može biti kontinuirano i intermitentno. Intermitentno izlaganje predstavlja povremeno, kod kojeg nerijetko dolazi do razvoja sunčanih opeklina. Kumulativno, odnosno kontinuirano izlaganje Suncu je cjelogodišnje i manje intenzivno te je rizičnije za razvoj planocelularnog i bazocelularnog karcinoma (6,7). Veliki broj dokaza podupire ulogu izlaganju ultraljubičastom zračenju kao najvažnijem okolišnom faktoru rizika za razvoj melanoma kože. Intenzivna povremena izloženost ultraljubičastom zračenju (godišnji odmori i rekreativne aktivnosti) u usporedbi sa kroničnom kontinuiranom izloženosti predstavlja najveći rizik (RR = 1,46; 95% CI 1,19 - 1,79), iako i kumulativna izloženost tijekom godina također može doprinijeti riziku (7, 8).

Za povezanost između povećanog rizika od melanoma kože i izlaganju umjetnim izvorima ultraljubičastog zračenja (npr. fluorescentno svjetlo, solarij) dokazi su nedosljedni. Iako su neke epidemiološke studije pokazale da nema povezanosti, neke su uočile mali povećani rizik (9). Meta-analiza iz 2005. godine koja je analizirala 12 studija slučaj-kontrola i 1 kohortnu studiju je pokazala da je korištenje solarija dovelo do 25% povećanog rizika (95% CI 1,05-1,49) za razvoj kožnih melanoma (10). Izloženost umjetnom ultraljubičastom zračenju vjerojatno najviše šteti prije 20. godine života te pojedincima s crvenom kosom, pjegama ili višestrukim atipičnim nevusima (11).

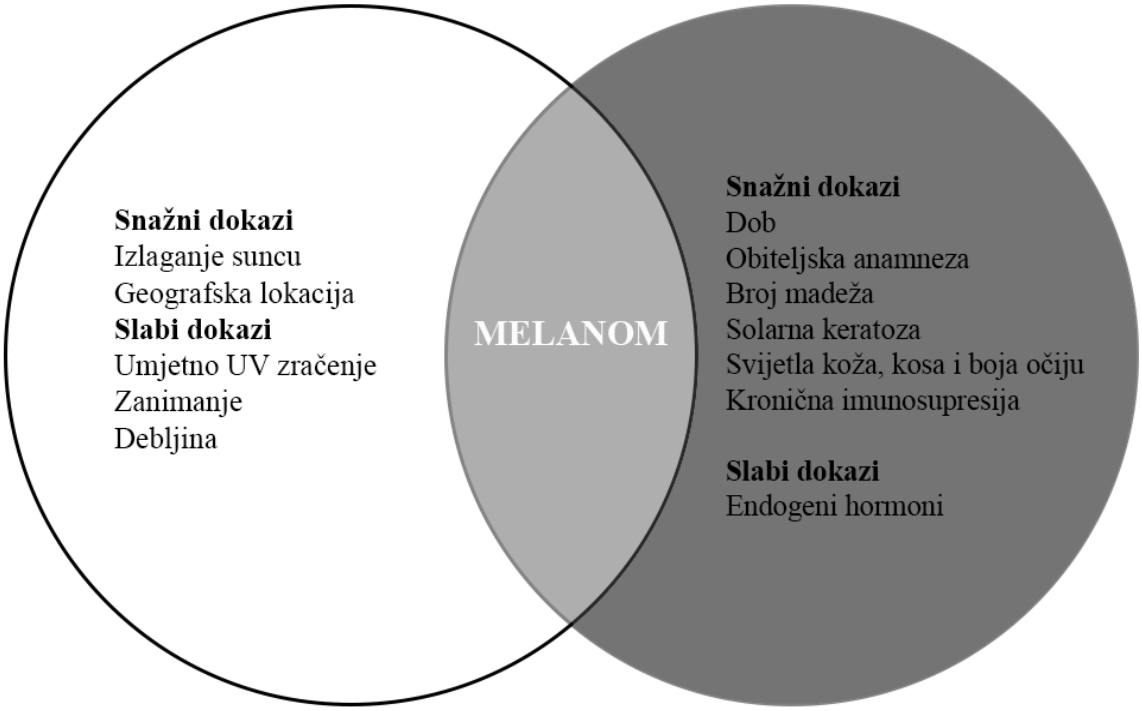
1.2.2. Genetski čimbenici

Pozitivna obiteljska anamneza je snažan faktor rizika za razvoj melanoma kože. Bolesnici s najmanje jednim rođakom u prvom koljenu s anamnezom melanoma kože imaju 1,7 puta veći rizik od razvoja bolesti. Među pojedincima sa dva rođaka u prvom koljenu rizik je 9 puta veći (12, 13). Smatra se da su dva gena odgovorna za nastanak melanoma: tumor-supresor gen CDKN2A (inhibitor ciklin-ovisne kinaze 2A) koji se nalazi na kromosomu 9p21 i proto-onkogen CDK4 (ciklin-ovisna kinaza 4) koji se nalazi na kromosomu 12. Gen CDKN2A kodira dva proteina: p16 (inhibitor ciklin-ovisne kinaze 4) i p14ARF (važan u p53 putu), koji imaju funkciju u supresiji staničnog rasta. Prevalencija CDKN2A mutacija varira po kontinentima, s najnižom učestalosti u Australiji (20%), u Sjevernoj Americi (45%), a najvišom u Europi (57%). CDKN2A mutacije su nađene u oko četvrtine svih obitelji s kožnim melanomom (12, 13). Učestalost mutacija u CDK4 je znatno niža od CDKN2A mutacija i identificiran je u pet obitelji do danas, diljem svijeta (8). Pojedinci s obiteljima koje nose ove mutacije imaju tendenciju da razviju melanom kože u mlađoj dobi (13). Melanom kože također se češće pojavljuje u članovima obitelji oboljelih od obiteljskog retinomblastoma, Li-Fraumeni sidroma i Lynch sindroma tipa 2 (10). Pacijent s osobnom povijesti melanoma kože je pod većim rizikom za kasniji razvoj drugih melanoma kože. Nadalje, u bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom, rizik za drugi primarni kožni melanoma povećavan za 19% (13).

Gotovo sve studije su pokazale da svijetla put (RR, 2,06; 95% CI 1,68-2,52), svjetle oči (RR 1,47; 95% CI 1,28-1,69) i kosa (RR 1.78; 95% CI 1,63-1,95) visoko koreliraju sa rizikom razvoja melanoma kože (13). Crvena kosa, u usporedbi s tamnom kosom, pokazuje visoki rizik (RR 3,64; 95% CI 2,56 - 5,37), dok plava kosa pokazuje umjereno povećani rizik (RR 1.96; 95% CI 1,41 - 2,74) (13). Za razliku od bijelaca, melanom kože se rijetko pojavljuje u drugim rasama. Među ne-bijelaca incidencija je 10 do 20 puta manja nego u bijelaca (12).

Povećan broj nevusa, osobito displastičnih je najsnažniji prediktor rizika razvoja melanoma kože (12, 13). Prisutnost jednog atipičnog nevus povećava rizik razvoja melanoma kože. Ovaj rizik se povećava šest puta s prisutnošću pet atipičnih nevusa. Bolesnik s više od 100 nevusa ima 5 do 20 puta veći rizik od razvoja melanoma kože. Studije sa blizancima sugeriraju da su nevusi pod genetskom kontrolom, s 60% podudarnosti u broju nevusa uočenom kod

jednojajčanih blizanaca. Melanom kože se može razviti iz bilo kojeg kongenitalnog melanocitong nevusa, ali rizik je najveći za velike lezije (> 20 cm) s relativnim rizikom u rasponu između 52 i 465. Među malim (<1,5 cm) i srednjim (1,6-19,9 cm) kongenitalnim melanocitonim nevusim relativni rizik se procjenjuje na oko 10 (12,13).



Slika 1. Okolišni i genetički čimbenici razvoja melanoma prema snazi dokaza (3, 4, 13)

1.2.3. Ostali rizični čimbenici

Brojna istraživanja su ispitivala ulogu oralnih kontraceptiva i hormonske nadomjesna terapija kao rizičnih čimbenika za razvoj melanoma kože, no nema dokaza o povezanosti sa povećanim rizikom od razvoja melanoma. Kožni melanomi se ćešće pojavljuju u pojedincima sa boljim socio-ekonomskim statusom, vjerojatno zbog veća prilike među bogatijim pojedincima da se uključe u rekreativno izlaganje suncu i povećane izloženosti suncu u zimskim mjesecima (8). Iako se tvrdi da ljudi profesionalno izloženi suncu (npr. poljoprivrednici) imaju veći rizik od razvoja melanoma kože, literatura do danas ne podržava hipoteza. Umjesto toga, profesionalno izloženi pojedinaca imaju veći rizik od razvoja karcimoma kože skvamoznih stanica (10). U imunosuprimiranih bolesnika (AIDS, na

sistemskoj kortikosteroidnoj terapiji, na terapiji citostaticima, u bolesnika s limfomima i kroničnim leukemijama, na transplantaciji različitih organa) povećan je rizik za razvoj melanoma i drugih tumora kože (14). Oralna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekove se povezuje sa smanjenjem rizika kožnih melanomskih promjena u nekim studijama, no potrebna su daljnja istraživanja u ovom području (8). Pretpostavljeno je da postoji povezanost pretilosti, konzumacije alkohola i kave i razvoja melanoma kože, ali ove teorije nikad nisu dokazane (10). Melanom kože se češće pojavljuje u mlađoj dobi u usporedbi s drugim karcinomima, s medijanom dobi od 62 godina u muškaraca i 54 godina u žena (8).

1.3. Simptomi i dijagnostika

Prvi simptomi melanoma kože su novo razvijeni madeži i pigmentne lezije te promjene u veličini, širenju i obliku postojećih madeža. Drugi važan znak upozorenja su rane koje ne zarastaju, širenje, crvenilo, svrbež madeža ili otekline (1). Većina pacijenata su upućeni od liječnika obiteljske medicine dermatovenerologu na daljnju obradu i dijagnostiku. Postavljanje dijagnoze primarnog melanoma uključuje: uzimanje anamneze, klinički pregled, dermatoskopski pregled, pregled hipopigmentiranih i hiperpigmentiranih promjena na koži ultravioletnom lampom (Woodova lampa) uz eventualne dodatne dijagnostičke postupke. Dijagnoza se potvrđuje patohistološkim i imunohistokemijskim nalazom. Dermatovenerolog obavlja vizualni pregled sumnjivog tumora, pomoću ABCDE sustav kao vodič za tumačenje pigmentirane lezije. Rani znakovi melanoma obuhvaćaju ABCDE kriterije za prepoznavanje melanoma: A se odnosi na asimetriju (eng. *assymetry*), B na nepravilne rubove (eng. *borders*), C na nejednoličnu obojenost (eng. *color*), D na promjer veći od 6 mm (eng. *diameter*), a E za uzdignutost prema okolnoj koži, odnosno ukupna promjena (eng. *elevation*) koja, iako važan čimbenik, nije znak ranog melanoma jer ukazuje da je melanom već ušao vertikalnu fazu rasta. Osim toga, treba uzeti u obzir i radnu anamnezu, fototip kože te navike izlaganja UV zračenju (8).

Biopsijom i histološkom analizom se potvrđuje definitvna dijagnoza melanoma. Ovisno o veličini i anatomskoj lokalizaciji vrši se ekscizijska ili incizijska biopsija. Nakon toga patolog ocjenjuje stupanj lokalne proširenosti i debljinu tumora. Određuje se debljina prema Breslowu, definirana kao ukupna vertikalna visina melanoma od samog vrha (granularnog sloja) do područja najdublje penetracije tumora u koži, te stupanj ulceracije kao najvažniji

prognostički čimbenici tumora. Veća debljina znači i lošiju prognozu, a ulceracija se definira kao odsustvo netaknutog epidermisa iznad većeg dijela melanoma i smatra se znakom biološki agresivnijeg oblika tumora koji ima veću sposobnost metastaziranja. U pacijenata sa tumorom do 1 mm, te u odsutnosti drugih prognostičkih faktora, postotak petogodišnjeg preživljenja iznosi 95% (15). Biopsija limfnog čvor sentinela (eng. *sentinel lymph node biopsy* - SLNB) je postala standard za patološko supnjevanje nodalnih metastaza u bolesnika s klinički nezahvaćenim limfnim čvorovima (stadij IB - II), pri čemu pozitivan SLNB ukazuje na prisutnost regionalnih mikrometastaza i stadija IIIA. U simptomatskih bolesnika i onih s klinički opipljivim limfnim čvorovima, izvodi se biopsija sumnjivog limfnog čvora nakon čega slijedi kompletno seciranje limfnog čvora. U bolesnika s tumorima većim od 1 mm debljine rutinski se izvode pretrage kao što su CT (kompjuterizirana tomografija) ili NMR (nukleama magnetna rezonancija) koje su korisne u dijagnostici metastaza limfnih čvorova vrata, pluća, abdomena i kosti. Pozitronska emisijska tomografija (PET) je najkorisnija u otkrivanju vrlo malih metastaza (početne metastatske bolesti), bilo gdje u tijelu. Povišena razina serumske laktat dehidrogenaze (LDH) je jedan od neovisnih pokazatelja loše prognoze kod metastaskog melanoma. Ulceracija se definira kao odsustvo netaknutog epidermisa iznad većeg dijela primarnog tumora. Ovaj je faktor usko povezan sa debljinom tumora, a studije su pokazale da se incidencija ulceracije melanoma povećava s njegovom debljinom. Općenito, ulceracija se smatra znakom biološki agresivnijeg oblika tumora koji ima veću sposobnost metastaziranja, te utječe na lošiju prognozu preživljavanja. Mitotska aktivnost se definira kao broj mitoza po kvadratnom milimetru. Smatra se da veći broj mitoza (> od 5 mitoza po mm^2) ukazuje na lošiju prognozu. Registracijom vemurafeniba 2011. za liječenje metastatskog melanoma sa BRAF pozitivnom mutacijom V600E, velika većina metastatskih melanoma testira se Cobas 4800 BRAF V600 testom. Cobas 4800 BRAF V600 test je reakcija lančane polimeraze (PCR) koja otkriva BRAF V600E mutaciju u deoksiribonukleinskoj kiselini (DNA), ekstrahiranoj iz formalinom fiksiranog, tkiva melanoma (15).

Tablica 1. Stupnjevanje melanoma prema Breslowu (16)

Stadij prema Breslowu	Debljina promjene (mm)
I	<0,75
II	0,76 - 1,5
III	1,51 - 2,25
IV	2,26 - 3,0
V	> 3,01

Mikrosateliti su diskretna tumorska gnijezda, promjera većeg od 0,05 mm, koja su odvojena od glavnog dijela tumora s kolagenom ili potkožnim masnoćama, a nalaze se unutar 2 cm od ležišta primarnog tumora. Povezani su s povećanom učestalost metastaza regionalnih limfnih čvorova u tumora većih od 1,5 mm. In transit metastaze su nakupine tumorskih stanica koja se nalaze više od 2 cm izvan ležišta primarnog tumora u slivu limfne drenaže do regionalnih limfnih čvorova. Najvažniji prognostički čimbenik u bolesnika s metastazama u regionalnim limfnim čvorovima je broj limfnih čvorova zahvaćen metastazama, a u bolesnika s udaljenim metastazama lokalizacija udaljenih metastaza, s time da je petogodišnje preživljenje u slučaju udaljenih metastaza na koži, u potkožnom tkivu ili u limfnim čvorovima 18,8%, u visceralnim organima i na mozgu 9,5%, te na plućima 6,7% (17).

1.4. Stupnjevanje melanoma

Danas je prisutno nekoliko metoda stupnjevanje melanoma: stupnjevanje po Breslowu, po Clarku, te stupnjevanje prema American Joint Committee on Cancer (AJCC). Clark je primarni melanom klasificirao u pet stupnjeva, ovisno o dubini kože koja je zahvaćena tumorom. Stupnjevanje po Clarku odnosi se na dubinu prodora tumora u anatomske slojeve kože. Autori ove podjele sugerirali su da dublja invazija tumora korelira s kraćim preživljenjem, no ovaj se prognostički čimbenik pokazao značajnim samo u melanoma debljine manje od 1 mm (18).

Tablica 2. Stupnjevanje melanoma prema Clarku (16)

Stadij prema Clarku	Dubina penetracije tumora
I	Zahvaća samo epidermis
II	Infiltrira papilarni dermis
III	Ispunjava papilarni dermis
IV	Infiltrira retikularni dermis
V	Prodire u potkožno masno tkivo

Danas se najčešće koristi stupnjevanje prema AJCC-u u kojem se prema TNM (tumor-nodus-metastaze) kategorijama melanom svrstava prema osobinama primarnog tumora (debljina, ulceracija i mitotska aktivnost), prisutnosti metastaza u regionalnim limfnim čvorovima i udaljenim metastazama (19).

Tablica 3. TNM stupnjevanje melanoma prema AJCC (2010.)

T stupnjevanje	**Debljina tumora (mm)**	**Ulceracija**
T1	≤ 1,00	**a**: bez ulceracije, br. mitoza < 1mm² **b**: s ulceracijom ili br. mitoza ≥ 1mm²
T2	1,01-2,00	**a**: bez ulceracije **b**: s ulceracijom
T3	2,01-4,00	**a**: bez ulceracije **b**: s ulceracijom
T4	>4,00	**a**: bez ulceracije **b**: s ulceracijom
N stupnjevanje	**Broj regionalnih limfnih čvorova sa metastazama**	**Vrsta metastaza**
N1	1	**a**: mikrometastaze[1] **b**: makrometastaze[2]
N2	2 ili 3	**a**: mikrometastaze **b**: makrometastaze **c**: in transit metastaze ili sateliti bez metastaza regionalnih limfnih čvorova
N3	4 ili više ili in transit metastaze ili sateliti uz metastaze regionalnih limfnih čvorova	
M stupnjevanje	**Lokalizacija udaljenih metastaza**	**Serumska laktat dehidrogenaza (LDH)**
M1a	koža, potkožno tkivo, limfni čvorovi	uredan
M1b	pluća	uredan
M1c	ostali visceralni organi, bilo koja udaljena metastaza	uredan ili povišen

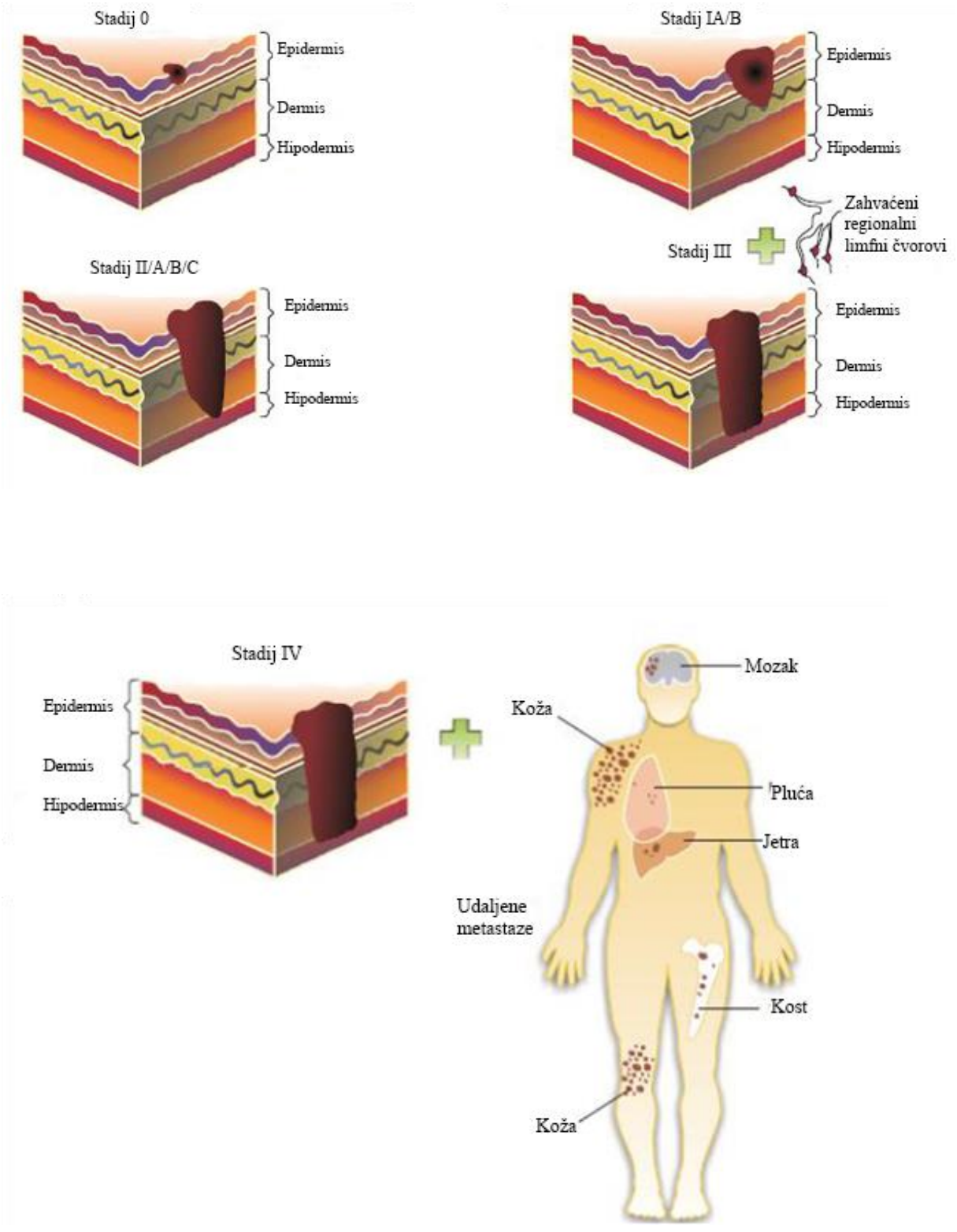
[1] mikrometastaze se otkrivaju tek nakon biopsije limfnih čvorova stražara ili limfadenektomije

[2] makrometastaze su klinički evidentne i prije nego se kirurški potvrde, o makrometastazama govorimo i kada je prisutno evidentno širenje metastaze izvan kapsule limfnog čvora

Ovaj sustav je osmišljen je tako da svaki viši stupanj ujedno predstavlja i statistički značajno lošiju prognozu. U nultom stadiju melanom je ograničen na epidermis i ne invazira okolna tkiva, to je tzv. tumor *in situ*. U stadiju I tumor je lokaliziran, nije proširen na regionalne limfne čvorove ili udaljene dijelove, te se ovaj tumor smatra niskorizičnim za recidiv i metastaziranje. Stadij II isto je lokalizirani tumor, ali je srednjeg rizika za recidiv bolesti i metastaziranje, uz liječenje. Stadij III obilježava tumore koji su se proširili na regionalne limfne čvorove ili su razvili in-tranzitne metastaze ili satelite. Uz liječenje, ovaj se stadij smatra srednje do visokorizičnim za recidive i metastaziranje. Stadij IV povezan je udaljenim metastazama. U bolesnika s više primarnih melanoma, stadij se određuje u odnosu na melanom s najlošijom prognozom. Ovaj sustav je također prihvaćen od strane Svjetske zdravstvene organizacije (19).

Tablica 4. Svrstavanje melanoma kože prema AJCC (2010.)

AJCC stupanj	TNM
0	Tumor in situ
1A	T1a N0 M0
1B	T1b N0 M0 T2a N0 M0
2A	T2b N0 M0 T3a N0 M0
2B	T3b N0 M0 T4a N0 M0
2C	T4b N0 M0
3A	T1-4a N1a M0 T1-4a N2a M0
3B	T1-4b N1a M0 T1-4b N2a M0 T1-4a N1b M0 T1-4a N2b M0 T1-4a N2c M0
3C	T1-4b N1b M0 T1-4b N2b M0 T1-4b N2c M0 bilo koji T N3 M0
4	bilo koji T, bilo koji N, M1

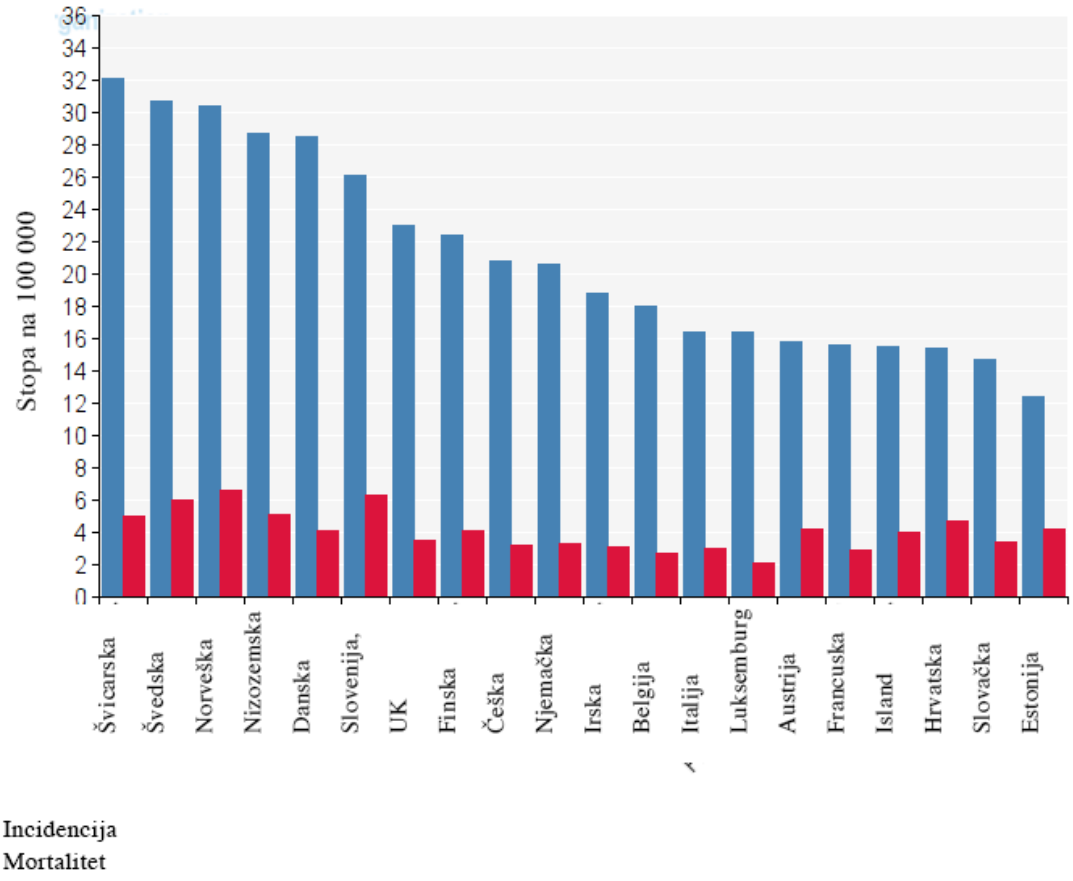


Slika 2. Progresija melanoma kože prema stadijima (19)

1.5. Epidemiologija melanoma

Melanom kože čini manje od 5% od svih vrsta raka kože, a incidencija melanoma raste u cijelom svijetu (1). Incidencija kožnog melanoma je na 5. mjestu u muškaraca i 7. mjestu u žena prema ostalim sijelima raka u SAD-u. Vjerojatnost dijagnoze melanoma tijekom životnog vijeka je veća za muškarce (1 na 35) nego žene (1 na 54). Dobno-standardizirana stopa incidencije kožnog melanoma za odrasle u SAD-u iznosi 21,1 na 100 000 (27,4 na 100 000 muškaraca i 16,7 na 100 000 žena) za razdoblje 2006.-2010. Srednja dob u vrijeme dijagnoze za melanom kože je 61 godina starosti. U SAD-u se u razdoblju 1992. do 2010. godine stopa incidencije povećala u prosjeku svake godine za 2,3% (20, 21). Iako je incidencija melanoma kože u stalnom porastu, u SAD-u se samo mali postotak pacijenata (5-6%) dijagnosticira u uznapredovalim stadijima bolesti (operabilni, prvenstveno faze IIIa i IIIb te metastatski - prvenstveno stupnjevi IIIC i IV). Učestalost BRAF mutacije kod pacijenata sa melanomom kože je je približno 50% (27% do 70%) (22, 23).

Dobno-standardizirane stope incidencije (na 100 000 stanovnika) su znatno veće u razvijenim zemljama. U 2012. godini Australija i Novi Zeland su imali najveće stope incidencije (40,3 na 100 000) u svijetu. Slijede sjeverna Amerika te zapadna i sjeverna Europa (11,5 do 16,1 na 100 000). Zemlje u južnoj i srednjoj Americi (1,9 do 2,9 na 100.000), Africi (1 do 1,4 na 100 000), Aziji i na Karibima (<1 na 100 000) imaju relativno niže stope u odnosu na zapadnu Europu, sjevernu Europu i sjevernu Ameriku. U 2012. godini u zemljama Europske unije (EU-28) prijavljena su 39 880 slučaja novooboljelih i 8 918 umrlih od melanoma kože (24).



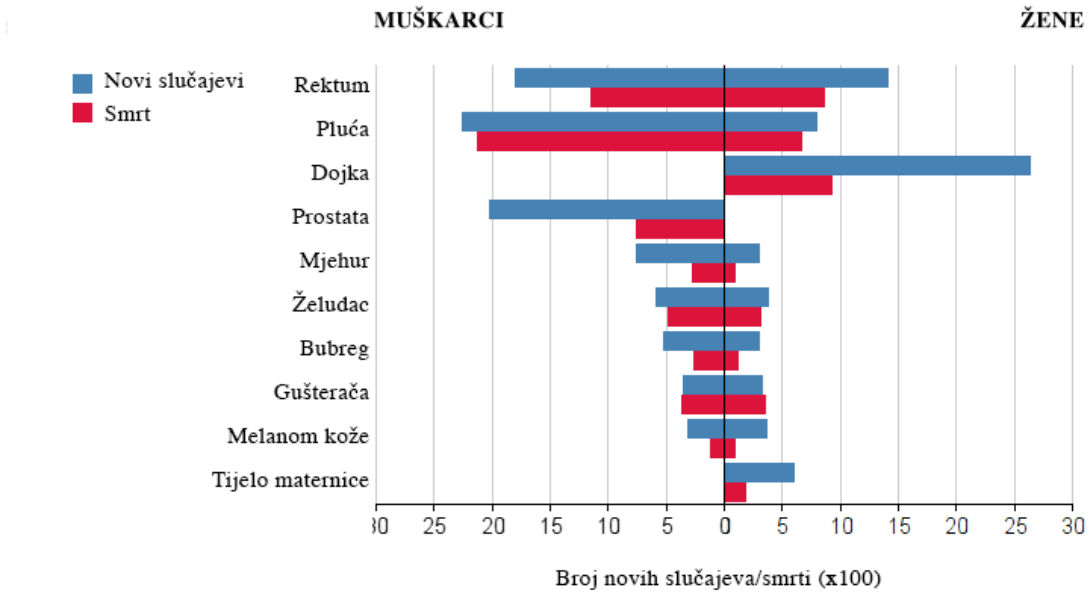
Slika 3. Incidencija i mortalitet melanoma kože u Europi, oba spola (24)

Najvišu incidenciju melanoma u Europi imaju zemlje sjeverne Europe, a na prvom mjestu je Švicarska. Na drugom i trećem mjestu su Švedska i Norveška, a slijede ih Nizozemska i Danska te Slovenija na šestom mjestu. U Europi je melanom, prema rangu učestalosti, na sedmom mjestu u oba spola (24). Hrvatska se nalazi na 18. mjestu prema učestalosti (14,6 na 100 000) i na 8. mjestu prema mortalitetu (5,3 na 100 000).

Tablica 5. Incidencija i mortalitet melanoma u Hrvatskoj (1988.-2002. i 2004.-2008.) (25)

	Incidencija			Mortalitet		
	Broj slučajeva	Dobno-standardizirna stopa	Apsolutna promjena (%)	Broj slučajeva	Dobno-standardizirna stopa	Apsolutna promjena (%)
Muškarci:						
1988-2002	85	3,10	/	51	1,9	/
2004-2008	255	7,8	149	91	2,7	45
Žene:						
1988-2002	99	2,9	/	49	1,3	/
2004-2008	255	6,6	130	86	1,9	50

U Hrvatskoj se prema podacima registra za rak Hrvatskog zavod za javno zdravstvo (HZJZ) godišnje dijagnosticira više od 500 slučajeva melanoma kože. Sa 286 novih slučajeva i 118 smrtnih slučajeva godišnje u muškaraca te 275 novih slučajeva i 79 smrtnih slučajeva u žena u 2008. melanom je predstavljao 2,6% incidencije raka i 1,1% smrti od raka u muškaraca te 2,9% incidencije raka i 1,4% smrti od raka u žena. Opažene su i zemljopisne razlike u pojavnosti melanoma u Hrvatskoj. Najviše slučajeva se bilježi na području Zagreba, Dubrovnika i Zadra (25).



Slika 4. Incidencija i mortalitet od raka u Hrvatskoj 2012., oba spola (24)

1.6. Liječenje melanoma

Nakon patohistološke dijagnoze melanoma, ovisno o debljini melanom prema Breslowu, pristupa se kirurškoj terapiji, a u nekim slučajevim i ovisno o stadiju bolesti koristi se kemoterapija, imunoterapija, inhibitori prijenosa signala ili radioterapija. Radioterapija se može preporučiti kada disekcija limfnih čvorova nije kompletna ili kaod inoperabilnih metastaza limfnih čvorova (26).

1.6.1. Kirurška terapija

Primarna terapijska metoda u liječenju melanoma je kirurši zahvat i to nekoliko milimetara od ruba lezije. Široka ekscizija (3-5 cm od ruba tumora) nastoji ukloniti sve stanice melanoma na primarnoj lokalizaciji tumora kako bi se postigla trajna kontrola bolesti. Preporuke za širinu ekscizije ovise o debljini tumora (26).

Tablica 6. Širina ekscizije prema debljini tumora (26)

Debljina tumora	Širina rubnog isječka (cm)
Melanom *in situ*	0,5-1
(T1) ≤ 1 mm	1
(T2) 1-2 mm	2
(T3) 2-4 mm	2
(T4) ≥ 4 mm	2-3

Ako je melanom deblji od 1 milimetra potrebno je učiniti i biopsiju čvora stražara (SLNB) koji se šalje na patohistološku analizu u cilju pronalaženja mikrometastaza u navedenom limfnom čvoru. Ukoliko je nalaz negativan nije potrebno daljnje uklanjanje limfnih čvorova. Ukoliko je pozitivan tada je indicirana regionalana limfadenektomija (27).

1.6.2. Kemoterapija

Kemoterapijom smatramo citotoksične antikancerogene lijekove koji smanjuju diobu stanice, što rezultira smrću stanica koje se brzo dijele. Iako postoji niz citotoksičnih lijekova koji se koriste u liječenju malignosti, melanom je rezistentan na velik dio njih i zbog toga se kemoterapija u principu ne indicira u adjuvantnoj (preventivnoj) primjeni te se daje samo kod metastatske bolesti, a tada je bolest nažalost najčešće neizlječiva (28).

Hrvatska praksa u liječenje melanoma slijedi Američke NCCN (eng. National comprehensive cancer network) kao i ESMO (eng. European society for medical oncology) smjernice. Kemoterapija se također u smjernicama spominje kao jedna od opcija liječenja, no istodobno

se naglašava njena neučinkovitost glede sveukupnog preživljenja. Dakarbazin (DTIC) je u liječenju metastaskog melanoma odobren još 1970. godine, temeljem sveukupne stope odgovora koja se u studijama faze III kretala između 10% i 20%. U randomiziranim studijama značajni učinak na sveukupno preživljenje nije nikada pokazan, no DTIC se desetljećima koristio kao „zlatni standard“, te je među citotoksičnim tvarima to i ostao s obzirom na to da drugi citostatici, ni pojedinačno niti u kombinacijama, nisu pokazali statistički i/ili klinički značajnu prednost (29, 30). DTIC je alkilirajući agens koji povezuje određene dijelove DNA, i tako sprječava diobu stanica i rezultira staničnom smrti. Analiza 23 randomizirana kontrolirana ispitivanja (eng. *randomized controlled trials* - RCT) je pokazala da je stopa odgovora - ORR (eng. *overall response rate*) za 1.390 bolesnika koji su primali DTIC bila samo 15,3%. Većina tih odgovora su parcijalni (11,2% parcijalni odgovor - PR; 4,2% potpuni odgovor - CR). U multicentričnoj studiji faze III, uspoređena je djelotvornost i sigurnost DTIC 1 000 miligrama po metru kvadratnom (mg/m^2) BSA (eng. *body surface area*) jednom svaka tri tjedna vs. Dartmouth režim (DTIC 220 mg/m^2 i cisplatina 25 mg/m^2 na dan 1 do 3; karmustin 150 mg/m^2 od 1. dana, pa svaki drugi ciklus; i tamoksifen 10 mg oralno dva puta dnevno svaka tri tjedna) u 240 bolesnika s metastatskim melanomom. Ishodi koji su praćeni su stopa odgovora na terapiju, vrijeme preživljavanja, te toksičnost. Na temelju ITT analize (eng. *intention to treat*), u skupini koja je primala DTIC (N = 121) stopa odgovora je bila 9,9% u usporedbi sa stopom odgovora od 16,8% (P = 0,13) u Dartmouth skupini (N = 119). Medijan ukupnog preživljenja (eng. *overall survival* OS) je 7,7 mjeseci (95% CI 6,3 - 8,9) s Dartmouth režimom u usporedbi s 6,3 mjeseci (95% CI 4,5-7,8) s DTIC. Procijenjeno jednogodišnji preživljenje s Dartmouth režimom bilo je 22% u usporedbi s 27% s DTIC (p = 0,38). Razlike u stopi odgovora i OS između dvije skupine nisu bile statistički značajne, iako je trend prema većoj stopi odgovora i OS s Dartmouth režimom (31, 32).

1.6.3. Ciljana terapija

NCCN smjernice kao mogućnosti liječenja bolesnika s metastatskim melanomom navode imunoterapiju s anti-CTLA-4 (ipilimumab) i anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab) protutijelima, te visokodoznim interleukinom-2, a u slučaju pozitivnog testa na BRAF V600 mutaciju odabir su inhibitori signalnih puteva BRAF (dabrafenib i vemurafenib) ili kombinacija sa MEK inhibitorima (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/kobimetininb) (33).

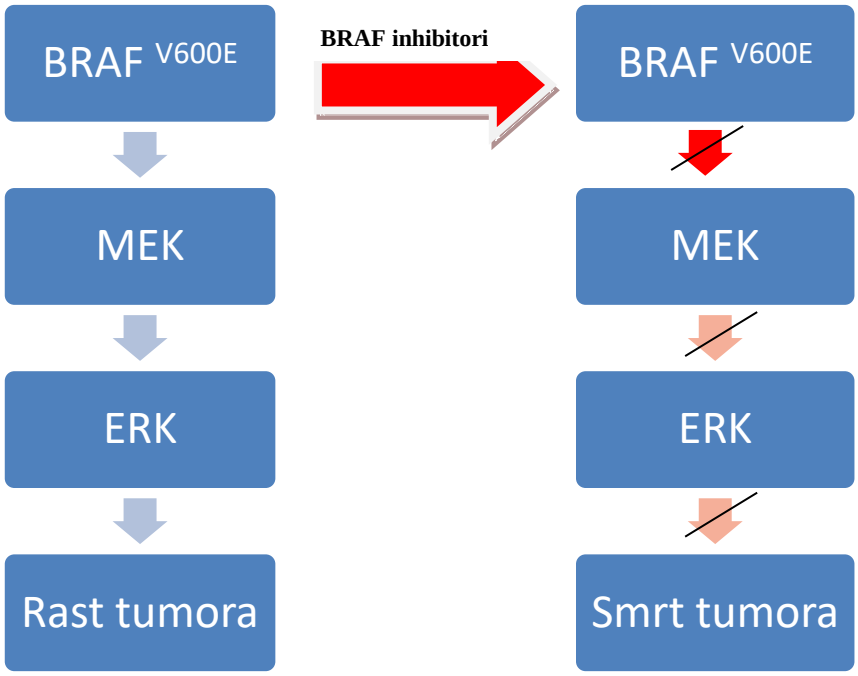
Ipilimumab neizravno cilja tumore poticanjem imunološkog sustava pacijenta da prepozna i uništi stanice raka (34). Blokiranjem CTLA-4, ipilimumab pojačava odgovor imunološkog sustava na stanice raka melanoma. U EU, ipilimumab je odobren za liječenje uznapredovalog (neoperabilni ili metastatski) melanoma u odraslih. Ipilimumab je preporučio također i NICE (The national institute for health and care excellence) u 2012. kao opciju za liječenje uznapredovalog melanoma (35). Odobrenje ipilimumaba za prethodno liječeni neoperabilni ili metastatski melanomom u Kanadi, SAD-u i EU se temelji na ispitivanju koje je uključivalo 676 HLA-A*0201-pozitivnih bolesnika s neoperabilnim melanomom koji ne reagiraju na standardnu terapiju. Pacijenti u ispitivanju su nasumično podijeljeni u skupine 3:1:1; prva skupina je dobila ipilimumab plus eksperimentalno tumorsko cjepivo – glikoprotein 100 peptidno cjepivo (gp100) (N = 403), druga ipilimumab sam (N = 137), i treća gp100 sam (N = 136). Ipilimumab je primijenjen u dozi od 3 mg po kg tjelesne težine, sa ili bez gp100 jednom svaka tri tjedna za ukupno do četiri ciklusa. Maksimalna dob praćenje je 55 mjeseci. Prosječno praćenje vremena preživljavanje je bilo 21, 28 i 17,2 mjeseci u ipilimumab plus-gp100 skupini, ipilimumab skupini, gp100 skupini. Primarni cilj bio je medijan OS, a iznosio je 10 mjeseci u bolesnika koji su primali ipilimumab plus gp100 naspram 6,4 mjeseci u bolesnika koji su primali gp100 sam (eng. *hazard ratio* - HR = 0,68; p <0,001). Medijan OS je 10,1 mjeseci za skupinu koja dobivala samo ipilimumab (HR = 0,66 ipilimumab naspram gp100 plus ipilimumab; p = 0,003). Razlika u OS nije bila statistički značajna između dvije skupine (ipilimumab; ipilimumab plus gp100, samo ipilimumab, HR = 1.04; p = 0.76). Među bolesnika liječenih ipilimumabom, u 10-15% bolesnika su zabilježene imunološki povezane nuspojave u odnosu na 3% bolesnika koji su primali samo gp100. Proljev je najčešća nuspojava, a priljavljeno je četrnaest smrtnih slučajeva vezanih uz ispitivani lijek (34). U drugom kliničkom ispitavnju, 502 bolesnika s prethodno neliječenim metastatskim melanoma su randomizirani u omjeru 1:1 u skupine ipilimumab plus DTIC ili DTIC plus placebo (36). Lijekovi su primijenjeni u tjednima 1, 4, 7 i 10. Nakon 10. tjedna, DTIC je primjenjen samo svaka tri tjedna kroz 22 tjedna. Ipilimumab se davao u dozi od 10 mg po kg tjelesne težine. U obje skupine liječenja, DTIC je primjenjen u dozi od 850 mg po m^2. Terapija održavanja (ipilimumab ili placebo svakih 12 tjedana nakon 22. tjedna) se davala bolesnicima koji su odgovorili na liječenje bez toksičnih učinaka ili sa stabilnom bolešću. OS je bio primarni cilj, a medijan OS je bio 11,2 mjeseci (95% CI 9,4-13,6) u ipilimumab plus DTIC skupini. U DTIC plus placebo skupini medijan OS je 9,1 mjeseci (95% CI 8,7-5,10). HR je 0,72 (p <0,001) u korist ipilimumab DTIC skupine.

Inhibitori prijenosa signala su lijekovi koji inhibiraju specifične enzime i receptore faktora rasta koji su uključeni u procese proliferacije tumorskih stanica. Većina melanoma sadrži genske mutacije koje aktiviraju kinaza signalne puteve. RAS /RAF /MEK/ ERK je kritični proliferativni put kod mnogih humanih karcinoma. Ovaj put može biti aktiviran promjenom BRAF proteina, koja fosforilira MEK1 i MEK2. 2002. istraživači sa Sanger instituta su otkrili da su mutacije u genu koji kodira serin-treonin protein kinazu B-RAF (BRAF) nađene u više od 60% od melanoma (37). Približno 90% svih identificiranih BRAF mutacija koje se događaju kod karcinoma u ljudi su T1799 transverzne mutacije u eksonu 15, što rezultira V600 E /D/ K(T1799A) aminokiselinskom supstitucijom (38, 39). Ova mutacija oponaša fosforilaciju i povećava BRAF aktivnost približno 10 puta u usporedbi s divljim tipom (37). Učestalost BRAF mutacije u pacijenata s melanomom i njegovu ulogu u RAS /RAF /MEK/ ERK proliferativnom putu čini mutaciju BRAF zanimljivim terapeutskim ciljem u ovih bolesnika.

Vemurafenib je mala molekula, inhibitor tirozin kinaze, selektivni BRAF inhibitor. Vemurafenib je odobren u EU kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom i pozitivnom BRAF V600 mutacijom. Odobrenje vemurafeniba temeljeno je na kliničkom ispitivanju BRIM3 na 675 ispitanika s uznapredovalim i neoperabilnim melanomom randomiziranih u omjeru 1:1 vemurafenib (u dozi od 960 mg dva puta dnevno oralno) ili DTIC (u dozi od 1000 mg po kvadratnom metru tjelesne površine putem IV infuzije svaka tri tjedna). Primarni ishodi je bio OS, a sekundarni stopa odgovora, trajanje odgovora i sigurnost. Konačna analiza je planirana nakon 196 smrtnih ishoda i privremena analiza nakon 98 smrtnih ishoda. Rezultati studije pokazali su da su nakon tri mjeseca terapije bolesnici koji su uzimali vemurafenib imali 67 % manji rizik od smrti te 74 % manju vjerojatnost recidiva bolesti i prosječno preživljavanje veće za 2,5 mjeseca nego bolesnici koji su liječeni dakarbazinom. Najčešće nuspojave vemurafeniba su artralgija, alopecija, osip, fotosenzitivnost, umor, svrbež i mučnine (22).

Dabrafenib je peroralni lijek za liječenje bolesnika s metastatskim ili neoperabilnim melanomom kod kojih je dokazana BRAF V600 mutacija te se ubraja u skupinu inhibitora RAF kinaze. Djelotvornost lijeka dabrafenib u liječenju odraslih bolesnika s inoperabilnim ili metastatskim melanomom dokazane BRAF V600 mutacije procijenjena je u 3 klinička ispitivanja. Klinički podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene iz randomiziranog,

multicentričnog, otvorenog ispitivanja faze III (BREAK-3), u kojem je je uspoređivan dabrafenib s DTIC kod ranije neliječenih bolesnika s uznapredovalim (stadij III) ili metastatskim (stadij IV) melanomom pozitivnim na BRAF V600E mutaciju, pokazuju medijan preživljenja bez progresije bolesti od 6,9 mjeseci za dabrafenib skupinu, te 2,7 mjeseci za DTIC skupinu (HR 0,37; 95% CI; 0,24-0,58)(40). Učinkovitost lijeka dabrafenib slična je lijeku vemurafenib, gdje je preživljenja bez progresije bolesti za oba lijeka 6,9 mjeseci, a OS za vemurafenib iznosi 16,2 mjeseci dok OS za dabrafenib iznosi 20 mjeseci. Uočene razlike dokazane su u učestalosti i profilu nuspojava gdje se pokazalo da je prekid liječenja uzrokovan nuspojavama za pacijente liječene vemurafenibom 7%, a za pacijente liječene dabrafenibom 3% (40). Tako je kod bolesnika u BREAK 3 ispitivanju (dabrafenib) uočen veći postotak vrućica (5%) i ozbiljnih neinfektivnih vrućica (1%), te sindroma palmarno-plantarne erirtrodizestezije (PPE) i hiperkeratoze (21%), dok je u BRIM3 ispitivanju (vemurafenib) značajnije bila zastupljena fotosenzitivnost (40%), artralgije (21%), te karcinom skvamoznih stanica / keratoakantom (cuSCC/KA-20%) (41, 42). S obzirom na povećanu učestalost pojave cuSCC/KA kod bolesnika liječenih vemurafenibom, za očekivati je da se to odražava i na veće indirektne troškove zbrinjavanja tih bolesnika u odnosu na zbrinjavanje nuspojava uočenih prilikom liječenja dabrafenibom.



Slika 5. Mehanizam djelovanja vemurafeniba i dabrafeniba (BRAF inhibitora) (40)

1.7. Prevencija melanoma

S obzirom da incidencija melanoma u svijetu intenzivno raste, bitno je educirati pučanstvo o mjerama prevencije. Prevenciju dijelimo na primarnu i sekundarnu. Primarna prevencija obuhvaća: izbjegavanje sunca, korištenje zaštitne odjeće i naočala, korištenje zaštitnih sredstava te izbjegavanje umjetnog UV-zračenja. Izbjegavanje sunca je najefikasniji način zaštite, no to nije uvijek moguće. Osobito se preporučava izbjegavanje sunca u periodu kada je intenzitet zračenja najveći, odnosno između 10 i 16 sati, pogotovo kod male djece. Sekundarna prevencija podrazumijeva rano otkrivanje melanoma i sastoji se od samopregleda, poznavanje čimbenika rizika i redovito posjećivanje dermatolovenerologa zbog pregleda kože. Najvažnij faktor bolje prognoze je rana detekcija melanoma - što se melanom ranije otkrije, dubina prodora i debljina melanoma su manji, a samim tim je veći i postotak preživljenja (43). U zemljama gdje se provode javno-zdravstvene akcije za podizanje svijesti o melanomu u populaciji, veci je broj rano otkrivenih i tanjih melanom, te niži mortalitet kod bolesnika s melanomom (44). Produljeno preživljenje bolesnika s melanomom u zapadno-europskim zemljama posljednjih godina pripisuje se ranom prepoznavanju melanoma, a najviši mortalitet bilježi se u muškaraca starije životne dobi (45). Hrvatska sudjeluje u programu prevencija raka kože pod nazivom „Euromelanoma“ te su na taj način omogućeni besplatni pregledi dermatovenerologa, podizanje svijesti stanovništva o fotoprotekciji i rano otkrivanje melanoma (46, 47). U epidemiološkoj studiji iz referentnog centra za melanom Ministarstva zdravlja RH koja je uključila više od 700 bolesnika s melanomom, srednja vrijednost debljine tumora u trenutku postavljanja dijagnoze bila je 2,24 mm. Čak trećina pacijenata je dijagnosticirana u stadiju III prema Breslowu, sa značajno većim brojem „debljih“ melanoma u muškaraca (48).

1.8. Farmakoekonomska analiza melanoma

U idealnom slučaju, za svaku javnu intervenciju trebalo bi biti moguće procijeniti i kvantificirati u monetarnom obliku koristi i troškove za društvo te provesti procjenu na temelju omjera ili razlika između njih (analiza troškova i koristi). Troškovi se mogu vrlo lako izračunati, dok se naprotiv monetarna vrijednost koristi koje proizlaze iz preventivnih aktivnosti ili programa politike zdravstvene zaštite vrlo teško evaluiraju (49). Analizom troškovne učinkovitosti (eng. *cost-effectiveness analyses* - CEA) možemo uspoređivati samo

programe koji imaju isti cilj odnosno ishod liječenja. To mogu biti programi koji su na prvi pogled sasvim različiti kao što je dijaliza u kroničnih bubrežnih bolesnika u usporedi s medikamentoznom terapijom kardijalnih bolesnika ako im je zajednički ishod identičan, npr. "sačuvane godine života". Pitanje koje se postavlja je: "Na koji način najbolje potrošiti limitirani proračun da se postigne zadani cilj?" Kao što je navedeno analiza troškovne učinkovitosti uvijek uključuje najmanje dvije opcije koje vode istom cilju. Jedinica završnog učinka je jednodimenzionalna i izražava se kao "sačuvane godine života", "spriječeni infarkti miokarda", "spriječene smrti" i slično. Analiza troškovne učinkovitosti je najčešće upotrebljavana tehnika u farmakoekonomskim analizama (49, 50).

Tablica 7. Vrste farmakoekonomskih analiza (51)

Farmakoekonomska analiza	Opis analize	Troškovi	Ishodi
Cost-minimization (CMA)	Uspoređivanje troškova dvije jednako učinkovite strategije	Kn, $, €	Identični ishodi
Cost-effectiveness (CEA)	Uspoređivanje strategija za dostizanje zadanog kliničkog ishoda	Kn, $, €	Klinički
Cost-utility (CUA)	Modifikacija CEA, koristi pacijentove preferencije, poput kvalitete života	Kn, $, €	Humanistički – QALY, DALY
Cost-benefit *(*CBA)	Troškove i ishode izražavamo u monetarnim jedinicama	Kn, $, €	Kn, $, €

Kvantificiranje tereta bolesti (ukupni morbiditet i mortalitet) se vrši pomoću dvije vrste ishoda: QALY i DALY. QALY (eng. *quality-adjusted life year***)** predstavlja godinu kvalitetnog života tj. života u potpunom zdravlju. DALY (eng. *disability-adjusted life year*) predstavlja jednu izgubljenu godinu zdravog života. Zbroj DALY-ja u u cijeloj populaciji, odnosno teret bolesti, može se smatrati mjerenjem razlike između trenutnog zdravstvenog stanja i idealne zdravstvene situacije u kojoj je cijela populacija živi maksimalan očekivani životni vijek bez bolesti i invalidnosti.

DALY se za bolest ili zdravstveno stanje izračunava kao zbroj izgubljenih godina života YLL (eng. *years of life lost*) zbog prerane smrtnosti u populaciji i izgubljenih godina zbog lošije kvalitete života ili invalidnosti za osobe koje žive sa nekim zdravstvenim stanjem (bolest) ili njegovim posljedicama YLD (eng. *years lost due to disability*):

$$\mathbf{DALY=YLL+YLD}$$

YLL odgovara broju umrlih pomnožen standardnim očekivanim životnim vijekom u dobi u kojoj se javlja smrt. Osnovna formula za YLL je:

$$\mathbf{YLL=N*L}$$

gdje je N broj umrlih, a L standardno očekivano trajanje života u godinama.

Za procjenu YLD za određeni uzrok u određenom vremenskom razdoblju, broj novooboljelih u tom razdoblju množi se s prosječnom trajanju bolesti i faktor težine koji odražava ozbiljnost bolesti na skali od 0 (savršenog zdravlja) do 1 (smrt). Osnovna formula za YLD je:

$$\mathbf{YLD=I*DW*L}$$

gdje je I incidencija, DW (eng. *disabilty weight*) ponder „težine“ bolesti, a L prosječno trajanje bolesti do remisije ili smrti u godinama.

Isto tako YLD se može izračunati ako se broj prevalentnih slučajeva pomnoži sa DW. Studija Svjetske zdravstvene organizacije od globalnom teretu bolesti (*Global Burden of Disease Study*) je procijenila DW za pojedine bolesti i stanja koji se trebaju uzeti u obzir prilikom računanja DALY-ja (50).

Kao rezultate analize troškovne učinkovitosti dobiva se odnos troškova i efekata (C/E) – trošak po jedinici efekta, a njihova razlika se izražava kao inkrementalni odnos troškova i efekata (ICER) – dodatni trošak potreban za jednu dodatnu jedinicu efekta (51).

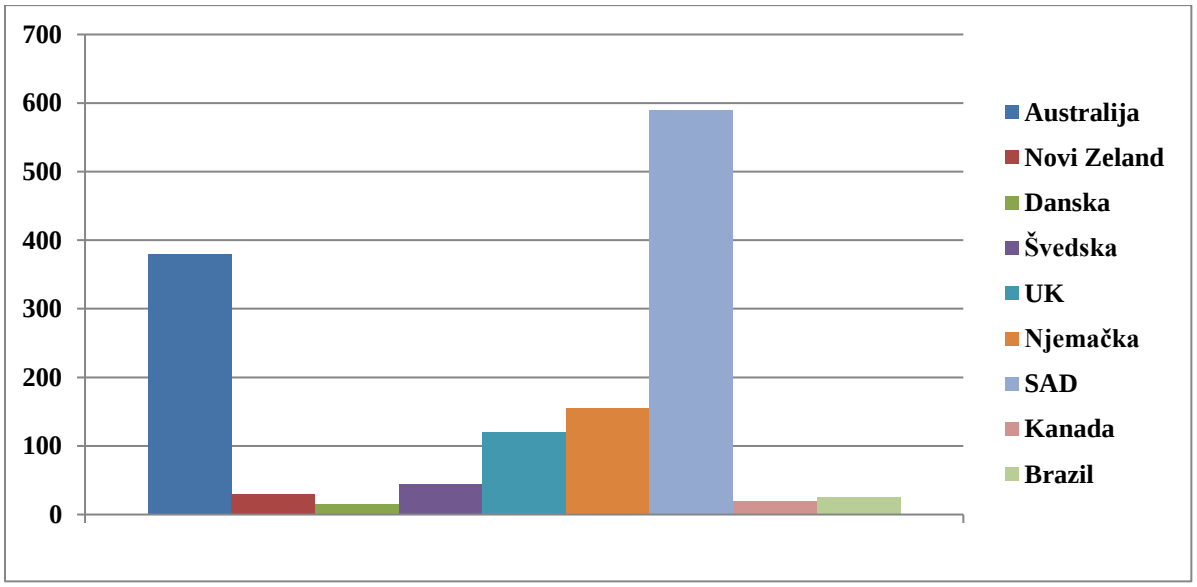
$$\mathbf{ICER = (C_B - C_A) / (E_B - E_A) = \Delta C/\Delta E}$$

C_A = troškovi tretmana za strategiju A; C_B = troškovi tretmana za strategiju B; E_A = učinkovitost strategije A; E_B = učinkovitost strategije B

1.8.1. Farmakoekonomska analiza troškova liječenja i dijagnostike melanoma

S obzirom na porast incidencije melanoma važno je procijeniti ekonomski utjecaj i troškove dijagnostike i liječenje melanoma. Ukupne troškove čine direktni i indirektni troškovi za zdravstveni sustav, pojedinca i društvo u cjelini. Kompletna analiza troškova ovisi o prirodnoj progresiji bolesti, ranoj dijagnostici, uspješnosti liječenja, komplikacijama i gubitku prihoda zbog obolijevanja. Važno je naglasiti da dijagnoza kožnih melanoma u početnoj fazi (0, I i II) spašava živote, smanjuje troškove liječenja i generira znatne uštede. Uštede bi mogle biti prusmjerene prema programima prevencije i ranog otkrivanje melanoma ili biti uložene u lijekove za liječenje uznapredovalih stadija pacijenata. Većina troškova više od 95% - poslijedica su liječenja naprednih stadijia (III i IV), s obzirom na troškove lijekova potrebnih za liječenje bolesti u tim stadijima. U takvim slučajevima, trošak liječenja jednog bolesnika u uznapredovaloj fazi može pokriti troškove liječenja mnogih pacijenata u početnim fazama. Očito je da je prevencija vrlo važna u smanjenjenju mortaliteta i iz financijskih razloga (52). Različite strategije prevencije i ranog otkrivanja melanoma su epidemiološki i farmakoekonomski evaluirane u nekim zemljama (edukacija populacije i zdravstvenih radnika, pregledi liječnika obiteljske medicine cijele populacije, dermatoskopija rizičnih skupina jednom godišnje), a rezultati tih analiza se razlikuju u ovisnosti o epidemiološkim podacima, geografskom položaju, cijenama zdravstvenih usluga i razini edukacije. S obzirom na rezultate tih analiza primjenjuju se aktivnosti s najbolim omjerom trošak – učinkovitost u pojedinoj državi (53, 54). Metode evaluacije troškova mogu se grupirati u *top-down* ili *bottom-up* pristup. *Top-down* metoda analizira velike administrativne skupove podataka, dok se pristup *bottom-up* koristi kada su određeni obrasci i smjernice za upravljanje resursima i jedinični troškovi dodijeljeni svakoj zdravstvenoj usluzi i agregiraju se „gore"“do konačnog troška ukupno. Također neke studije koriste oba pristupa. Za dobivanje nacionalnih procjena, troškovi su često ekstrapolirani prema nacionalnim registrima incidencije ili prevalencije

podataka. Godišnji direktni troškovi liječenja i dijagnostike melanoma najveći su u SAD-u, Australiji, Njemačkoj i Velikoj Britaniji. Kada se ti iznosi stave u omjer sa populacijom navednih država Australija i Novi Zeland su na vrhu ljestvice, a slijede ih Danska i Švedska, dok su Brazil i Kanada na dnu. U većini studija, u direktne troškove liječenja melanoma uključene su posjete liječniku, biopsija, kirurške ekscizije i bolničko liječenje. Nekoliko studija također uključuje neizravne troškove kao što su gubitak produktivnosti, buduće zdravstvene troškove i smrtnost. Sve studije imaju ograničenja zbog nedostupnosti svih mogućih dijelova troškova (55). Analiza troškova melanoma u Švedskoj je obuhvatila sve troškove bolničkog i izvanbolničkog liječenja, kao i ostale troškove poput primarne skrbi i ostalih (socijalna perspektiva) te je zaključeno kako se melanom, koji je u stalnom porastu, ne odražava samo na zdravlje pacijenta, nego predstavlja značajan ekonomski teret za zajednicu u cjelini zbog odsutnosti s posla te preuranjenog mortaliteta (56).



Slika 6. Godišnji, direktni, zdravstveni troškovi liječenja melanoma (milijuni EUR) (55)

U SAD-u su 1997. su troškovi liječenja i dijagnostike melanoma iznosili oko 563 milijuna dolara. Troškovi liječenja melanoma stadija I i II su obuhvaćali 5% troškova, liječenje melanoma stadija III obuhvaćalo je 34% troškova, a liječenje stadija IV 55% ukupnih godišnjih troškova, s naglaskom da je 20% pacijenata generiralo 90% troškova potrebnih za liječenje melanoma. Zaključak ove studije je bio da osim doprinosa stopi preživljenja, intenzivna primarna prevencija putem fotoprotekcije i fotoprotektivnog ponašanja, uz razvijeni sustav probira (eng. *screening)* i rane detekcije rizika od melanoma, kao i stalnog praćenja stadija bolesti, svakako mogu doprinijeti redukciji troškova u zdravstvu, kada se

govori o zbrinjavanju pacijenata s melanomom (57). Prema dinamičkom modelu praćenja troškova pri liječenju melanoma u SAD-u koji je uzimao u obzir troškove koje generira napredovanje bolesti, troškove liječenja i praćenja, troškove nastale uslijed gubitka prihoda te palijativnu skrb bolesnika ukupni trošak za liječenje jednog melanoma kože *in situ* je oko 4 600 dolara, od čega većina troškova obuhvaća nadzor pacijenata i praćenje. Za liječenje jednog bolesnika s metastaskim melanomom potreban je iznos od oko 160 000 dolara, od čega 80-85% troškova obuhvaća one vezane uz izravno liječenje i dijagnozu. Najskuplje elemente u medicinskoj skrbi pacijenata s melanomom predstavlja adjuvantno liječenje interferonom (oko 76 000 dolara), palijativna njega (14 500 dolara) i primjena kemoterapije (oko 2 000 dolara). Troškove dodatno mogu povisiti imunoterapija, kemoterapija i BRAF inhibitori, kao i bolničko liječenje febrilne neutropenije (1 535 – 1 800 dolara po danu). Prema tom dinamičkom modelu bolesti bi čak 2 200 % bilo jeftinije liječiti melanom stadija I od metastatskog melanoma (58).

1.8.2. Farmakoekonomska analiza preventivnih strategija u dijagnostici melanoma

Nekoliko je studija ispitivalo troškovnu učinkovitost različitih preventivnih strategija u ranoj dijagnostici melanoma, većinom u SAD-u i Australiji. Postoji raznoliki pristup u smislu načina probira, frekvencije te zdravstveng radnika koji će obavljati pregled. Iako sve studije imaju fokus na ranu detekciju melanoma te poboljšane izglede preživljavanja ako se melanom otkrije u ranijem stadiju, u troškovima su uključeni i povećan broj rano otkrivenih bazocelularnih i spinocelularnih karcinoma i drugih kožnih lezija. Rano otkrivanje (detekcija) raka kože ključni je čimbenik bolje prognoze, a time i izbjegavanja komplikacija i dodatnih troškova vezanih uz liječenje najzloćudnijeg malignog melanoma. Rezultati su pokazali da je probir isplativ ako se usmjeri na populacije visokog rizika, kao što su stariji ljudi ili oni s obiteljskom poviješću melanoma. Ispitane su razne intervencije i kretale su se od zdravstvenih obrazovnih kampanja (u različitim okruženjima), školskih edukativnih programa, sustava regulacije za ograničavanje uporabe solarija. Analizirane su na sličan način iako su bile drugačije mjere ishoda (izbjegnuti melanom, spašene godine života – *life years gained* – LY, QALYs) (55).

Troškovna učinkovitost vizualnog praćenja i detekcije malignog melanoma u pacijenata s visokim rizikom je procijenjena putem sustava odlučivanja koji je uspoređivao slučajeve bez

pregleda melanoma i one s jednim dermatološkim pregledom. Klinički ishodi obuhvaćali su maligni melanom, nemelanomski rak kože ili slučajeve bez raka kože, a očekivano trajanja života i troškovi liječenja predviđeni su temeljem dotad poznatih kliničkih podataka. Rana detekcija raka kože povećala je očekivano diskontirano trajanje života s 15 096 na 15 098 godina, što se temeljem prevalencije melanoma može preračunati na 0,9231 godinu za svaku osobu s dijagnosticiranim melanomom što se pokazalo opravdano troškovno učinkovitom metodom usporedno s ostalim postupcima rane detekcije karcinoma (59). Pregledi populacije starije od 50 godina također se mogu smatrati troškovno učinkovitom metodom. Jednokratni pregledi za ranu detekciju melanoma u populaciji starijoj od 50 godina troškovno su učinkoviti usporedno s ostalim programima za prevenciju karcinoma u SAD-u kao i pregled prvih srodnika bolesnika sa melanomom (60).

Mnoge studije su pokazale da će uštede, zdravstvene dobrobiti (spašene godine života) i povrat investicije nastati vrlo brzo nakon uvođenja sustavnih programa rane detekcije, no ovisno o pristupu i strategiji. Tri studije nisu pokazale uštede, ali jesu inkrementalnu isplativost u omjeru 400 dolara po spašenoj godini života za kampanju ranog otkrivanja i edukaciju, 3 357 dolara po spašenoj godini života samo za edukativnu kampanju i 40 890 dolara po QALY-ju za redovnu upotrebu krema za sunčanje. Prema tim podacima pokazano je da su ovi programi su vrlo isplativi prema prihvatljivoj cijeni po QALY-iju ili spašenoj godini života, te su niži od zadnih „granica isplativosti“ u pojedinim zemljama. Glavni izazov u navednim programima je središnja poveznica koja je potrebna između intervencije, promjene ponašanja pojedinaca i populacije te dugoročnih zdravstvenih ishoda (55).

2. HIPOTEZA I CILJEVI RADA

Posljedica porasta incidencije melanoma je značajno povećanje financijskih sredstava za liječenje, posebice kada je riječ o malignom melanomu te je od presudne je važnosti uzeti u obzir kvantificiranu vrijednost preventivnih mjera i aktivnosti koje bi pozitivno utjecale na smanjenje troškova, očuvanje zdravlja pacijenata i spašene godine života. Razvitak modela i metodologije projekcija preventivnih mjera, identifikacije troškova te povezivanje kliničkih i ekonomskih ishoda temelj je za planiranje intervencija i organizaciju zdravstvenog sustava.

2.1. Hipoteza

U odnosu na „pasivnu skrb“ provođenjem sustavnih programa prevencije i ranog otkrivanja melanoma povećava se stopa detekcije melanoma, melanom se otkriva u ranijim stadijima, smanjuje se mortalitet i troškovi liječenja i dijagnostike su različiti.

2.2. Ciljevi rada

Opći cilj rada je napraviti analizu preventivnih strategija ranog otkrivanja melanoma, troškova liječenja i dijagnostike melanoma u Hrvatskoj u razdoblju prije i poslije provođenja programa prevencije i ranog otkrivanja melanoma, te usporediti sa potencijalnim programima prevencije u nacionalnom programu u budućem petogodišnjem razboblju.

Specifični ciljevi rada su:

1. Izraditi epidemiološke modele i modele ekonomskih troškova melanoma.
2. Napraviti strukturu troškova prema stadijima bolesti i preporuke za potencijalno preusmjeravanja sredstava.
3. Procijeniti ukupne troškove i troškove po pacijentu.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Opis istraživanja i modela

Model je konstruiran prema prirodnom tijeku bolesti, epidemiološkim podacima registra za rak i kliničkim smjernicama za liječenje i dijagnostiku melanoma (liječenja prema dostupnim lijekovim u Hrvatskoj u razdoblju za koje se model dizajnira). Osnovni model je prilagođen razdoblju (ovisno o pristupu prevenciji i dostupnosti lijekova) za koje se bolest prati. Model simulira prirodni tijek bolesti i omogućuju modifikaciju tijeka bolesti intervencijom na neki od poznatih faktora bolesti. Istraživanje je provedeno na agregiranim podacima podacima registra za rak za sve osobe sa melanomom u razdoblju 2003. – 2012. prijavljenim iz bolnice za otpuštene bolesnike (Bolesničko-statistički list – Onko tip (obrazac JZ-ONK)) i putem vanbolničke prijava maligne neoplazme (obrazac JZ-NEO). Izvor podataka o umrlima od raka je mortalitetna baza Državnog zavoda za statistiku i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

U model su uključena 4 scenarija:

1. Incidencija, mortalitet i troškovi bez programa probira u Republici Hrvatskoj (2003.-2007.)

2. Incidencija, mortalitet i troškovi uz preventivni program „Euromelanoma“ u Republici Hrvatskoj (2008.-2012.)

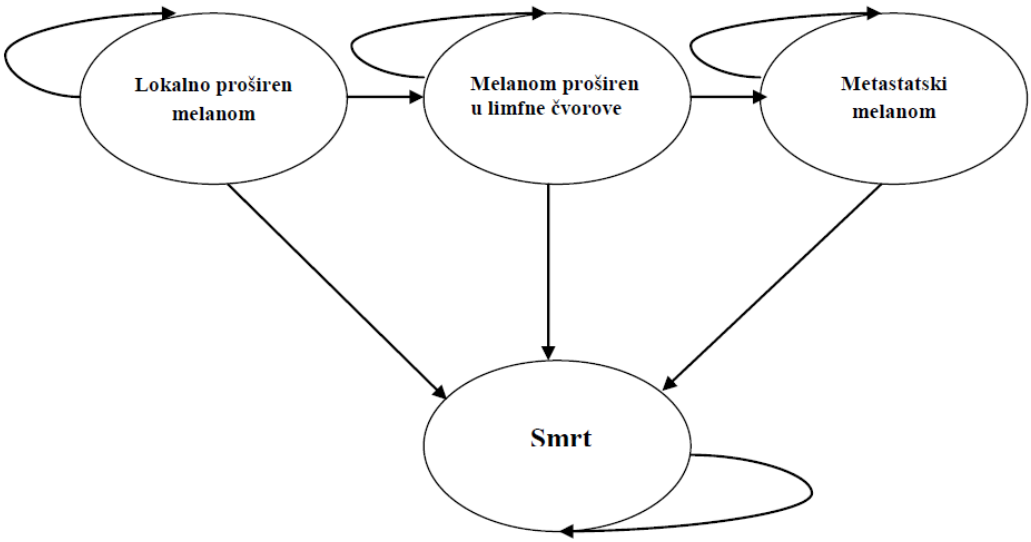
3. Incidencija, mortalitet i troškovi uz probir rizične populacije u Republici Hrvatskoj i liječenje metastaskog melanoma ciljanom terapijom – BRAF inhibitorima (2013.-2017.)

4. Incidencija, mortalitet i troškovi uz probir cijele populacije iznad 50 godina u Republici Hrvatskoj i liječenje metastaskog melanoma ciljanom terapijom – BRAF inhibitorima (2013.-2017.)

Podaci o incidenciji, mortalitetu, stadijima melanoma prilikom postavljanja dijagnoze uzeti su iz registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (melanom kože definiran prema šifri C43 u 10. Međunarodnoj klasifikaciji bolesti). Podaci o preživljenju i uspješnosti pojedine terapije uzeti su iz literature (kliničke studije i European society for medical oncology - ESMO smjernice). Podaci o troškovima liječenja i dijagnostike (na svim razinama zdravstvene zaštite) uzeti su iz podataka Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (prema dijagnostičko-terapijskim postupcima - DTP te osnovnoj i dopunskoj listi lijekova) te prikazani u eurima (EUR/€).

Model evaluira zdravstvene i ekonomske ishode različitih strategija dijagnostike i liječenja. Vremenski okvir modela jest 5 godina. Usporedbom navedenih scenarija računa se incidencija i vezani troškovi liječenja, kao i smrti. Ekonomski dio modela evaluira potencijalni utjecaj programa na smanjenje troškova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje smanjenjem pobola od melanoma i posljedično troškova.

Za potrebe modeliranja, koristi se Markovljev model kako bi se procijenili troškovi i epidemiološki teret bolesti specifično vezanih za melanom u 5-godišnjem razdoblju. Model simulira proces lokalno proširenog melanoma, melanoma proširenog u limfne čvorove, metastatskog melanoma i smrt. Model predviđa praćenje kohorte tijekom 5-godišnjeg razdoblja, u mjesečnim ciklusima. Tijekom ciklusa, individue se mogu kretati kroz različita zdravstvena stanja ili mogu ostati u trenutnom zdravstvenom stanju. Pridruženi troškovi i zdravstvene posljedice izračunate su na kraju svakog ciklusa. Epidemiološki faktori i preživljenje utječu na vjerojatnost prijelaza u stanja, dok troškovi i kvaliteta života vezana za zdravlje utječu na ukupne vrijednosti svakog stanja. Svako je stanje je definirano preživljenjem i pod utjecajem troškova i/ili promjena DALY-ja kroz vrijeme.



Slika 7. Osnovi model bolesti (Markovljev model)

Markovljev lanac (model), nazvan po ruskom matematičaru Andreyu Markovu je stohastički proces koji prolazi kroz prijelaze iz jednog stanja u drugo, a razdioba vjerojatnosti sljedećeg stanja ovisi samo o trenutnom stanju, a ne o slijedu događaja koji je prethodio. Stoga se može koristiti za opisivanje sustava koji prate lanac povezanih događaja, gdje je ono što će se dogoditi sljedeće ovisi samo o trenutnom stanju operativnog sustava. Vjerojatnosti povezane s različitim promjenama stanja nazivaju se vjerojatnosti prijelaza. Pretpostavljamo da su sva moguća stanja i prijelazi uključeni u definiciju procesa, tako da uvijek postoji sljedeće stanje, a proces ne prestaje. Markovljevi lanci imaju mnoge aplikacije kao statistički modeli stvarnih procesa (61).

3.2. Ulazne varijable modela

Model u obzir uzima hrvatske podatke gdje god je to moguće (cijene liječenja, incidencija melanoma po dobi i stadiju, itd.) Za podatke nedostupne u Republici Hrvatskoj kao zamjena koriste se referencirani međunarodni podaci. Ovakav pristup uobičajen je u svijetu s obzirom da veoma malen broj zemalja raspolaže svim podacima potrebnim za modeliranje, te s obzirom da podaci nisu nužno strogo specifični za same zemlje (primjerice 5-godišnje preživljenje kod bolesnika sa metastatskim melanomom). Račun troškova dijagnostike i liječenja biti napravljen je prema podacima dostupnim iz HZZO-a, a struktura troškova je napravljena prema stadiju liječenja.

Tablica 8. Ulazne varijable modela, sa minimalnim i maksimalnim vrijednostima

Varijabla	Minimum	Maksimum	Vrijednost	Referenca
5-godišnje preživljenje lokalni melanom	65%	99%	82%	59
5-godišnje preživljenje melanom proširen u limfne čvorove	45%	55%	50%	59
Učestalost BRAF mutacija u MM	40%	60%	50%	62
Vemurafenib preživljenje:				
OS nakon 1 godine u BRAF+	44%	62%	56%	62
OS nakon 5 godina u BRAF+	5,5%	33,3%	19%	63
Dakarbazin preživljenje				

OS nakon 1 godine	37%	48%	43%	63
OS nakon 5 godina	5,7%	12,8%	8,8%	64
Rizk od nastanka melanoma				
Cijela populacija			100%	59
Visoko rizična populacija	100%	1000%	556%	59
Godišnji troškovi po pacijentu (DTP)				
Lokalni melanom	112 €	343 €	217 €	75
Melanom proširen u limfne čvorove	519 €	955 €	737 €	75
Metastatski melanom (DTIC, ekscizija)	1 110 €	8 154€	4 632 €	75
Metastatski melanom + vemurafenb	44 083 €	66 036 €	59 883 €	75

3.3. Statističke metode

Za statističku analizu korišten je program R za Windows verzija 3.2.3., te radni paket MS Office XP Pro 2002 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, Sjedinjene Američke Države). Rezultati su prikazni tablično i grafički. U analizi podataka primjenjena je deskriptivna statistika i hi-kvadrat test. Monte-Carlo analizom generirano je 10 000 pacijenta u svakoj od strategija i vremenskih razdoblja, kako bi dobili srednje vrijednosti troškova po pacijentu, te je Kolmogorov-Smirnov testom potvrđenja normalna distribucija dobivenih varijabli. Statistički značajnim su proglašene razlike na razini p=0,05.

4. REZULTATI

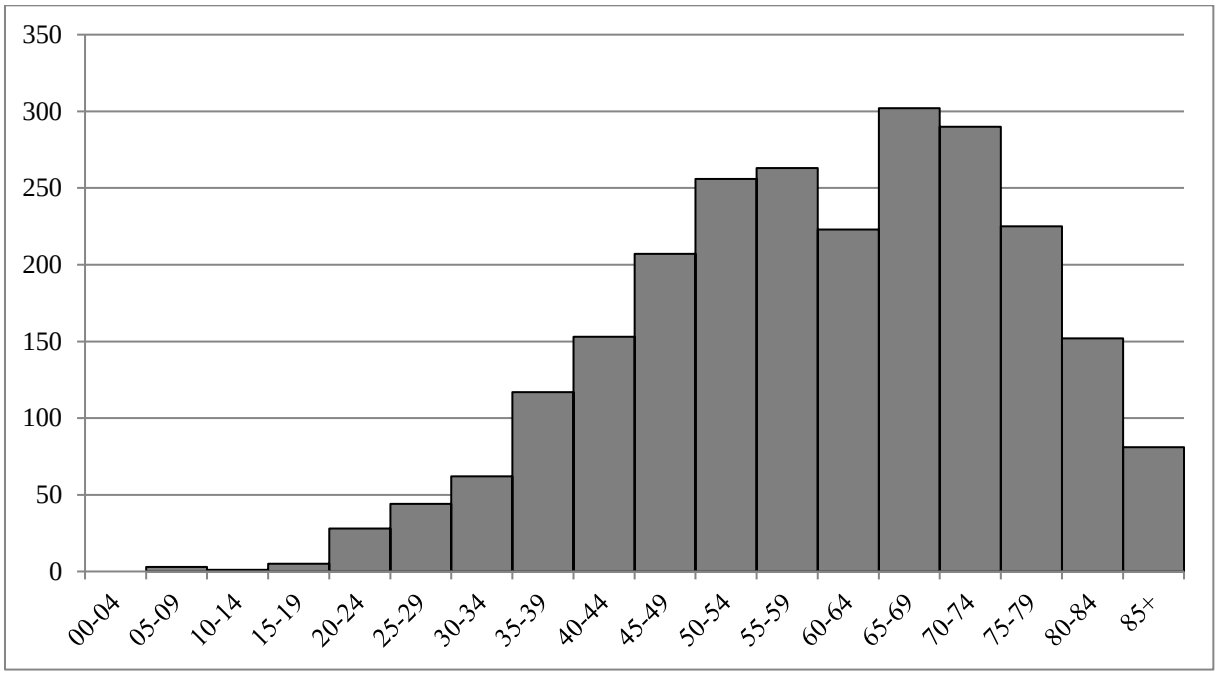
4.1. Analiza epidemioloških podataka 2003. – 2007.

Prema podacima registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u razdoblju 2003. – 2007. zabilježeno je 2 420 novovoboljelih od melanoma kože. Prosječna stopa incidencije iznosi 10,8 na 100 000 stanovnika. Najveća incidencija je zabilježena 2005. sa 592 slučaja (307 muškaraca i 285 žena) i stopom incidencije od 13,2 na 100 000 stanovnika, a najmanja 2003. sa 420 novooboljelih (198 muškaraca i 222 žene) i stopom incidencije 9,3 na 100 000 stanovnika. Među novooboljelima je nešto više žena, te od ukupnog broja oboljelih 50,9 % čine žene, a 49,1 % muškarci. Stope incidencije su ipak nešto više u muškaraca (11 na 100 000 stanovnika), nego u žena (10,6 na 100 000 stanovnika). Stope incidencije kretale su se od 9 do 14,2 na 100 000 stanovnika za muškarce i 9,3 do 13,2 na 100 000 stanovnika za žene.

Tablica 9. Incidencija i stope incidencije melanoma po spolu 2003. – 2007.

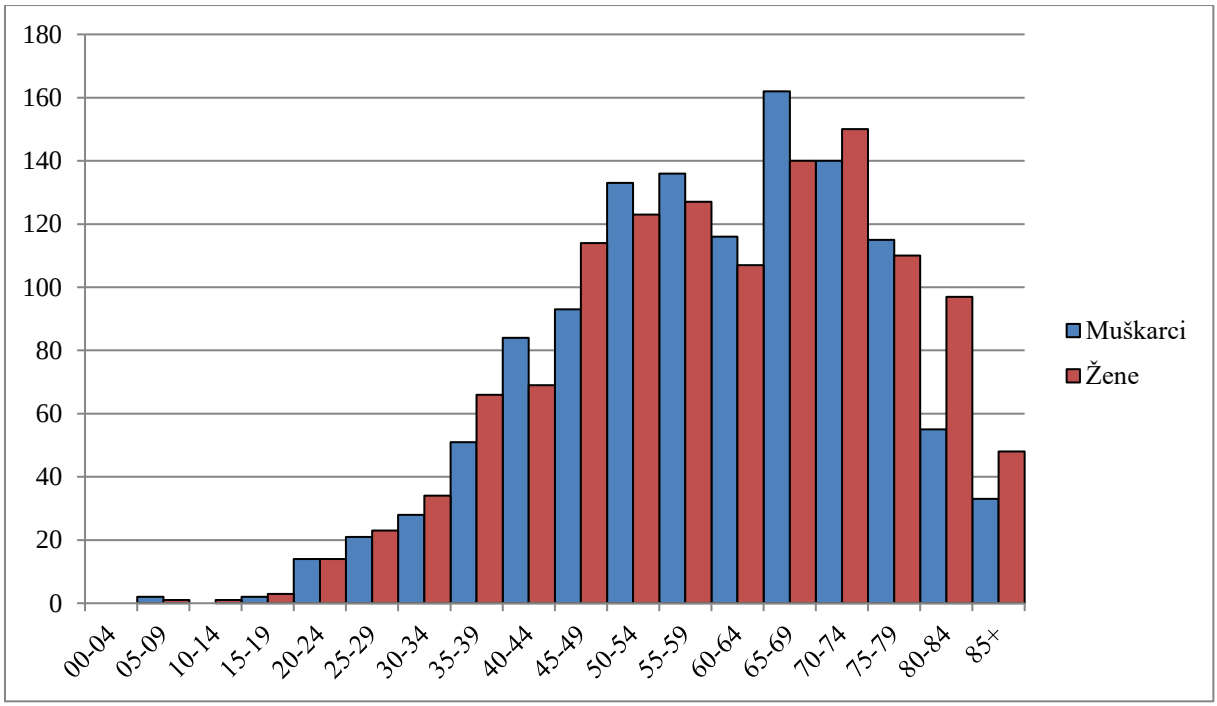
	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2003.-2007.
Muškarci						
Broj slučajeva, N	198	190	307	240	254	1 189
Proporcija (%)	47,1	44,3	51,9	50,4	50,5	49,1
Stopa na 100 000	9	8,9	14,2	11,2	11,8	11
Žene						
Broj slučajeva, N	222	239	285	236	249	1 231
Proporcija (%)	52,9	55,7	48,1	49,6	49,5	50,9
Stopa na 100 000	9,6	10,3	12,3	10,3	10,6	10,6
Ukupno						
Broj slučajeva, N	420	429	592	476	503	2 420
Stopa na 100 000	9,3	9,6	13,2	10,7	11,2	10,8

Pacijenti su bili u dobi između 5-85 godina. Prosječna dob pacijenata je 60 godina, a standardna devijacija 15,6 godina. Prosječna dob muškaraca je 59,7 godina, a standardna devijacija 15,1 godinu. Prosječna dob žena je 60,3 godine, a standardna devijacija 16,1 godinu.



Slika 8. Dobna raspodjela novooboljelih od melanoma u razdoblju 2003. – 2007.

U dobnim skupinama mlađim od 70 godina više je novooboljelih muškog spola. U dobnim skupinama 70-74, 80-84 i 85+ više je novooboljelih ženskog spola.



Slika 9. Dob/spol raspodjela novooboljelih od melanoma u razdoblju 2003. – 2007.

U razdoblju 2003. – 2007. u registru je zabilježeno 756 slučajeva lokalno proširenog melanoma, 373 u muškaraca i 383 u žena. Najmanji broj slučajeva lokalno proširenog melanoma zabilježen je 2006. sa 137 novooboljelih (71 muškarac i 66 žena), a najveći 2004. sa 172 slučaja (76 muškaraca i 96 žena). Srednja dob pacijenata sa lokalno proširenim melanomom je bila 58,4 godine, a standardna devijacija 15,4 godine. Najveći broj pacijenata je bio u dobnoj skupini 65-69 godina (95 pacijenata, 51 muškarac i 44 žene), a najmanji u dobnoj skupini 15-19 godina (3 pacijenta, 1 muškarac i 2 žene). U dobnim skupinama 0-4, 5-9, 10-14 godina nije bilo pacijenata.

U navedenom razdoblju u registru je zabilježeno 377 slučajeva melanoma proširenog u limfne čvorove, 198 u muškaraca i 170 u žena. Najmanji broj slučajeva melanoma proširenog u limfne čvorove zabilježen je 2004. sa 56 novooboljelih (26 muškaracac i 30 žena), a najveći 2007. sa 96 novooboljelih (45 muškaraca i 51 žena). Srednja dob pacijenata sa melanomom proširenim u limfne čvorove je bila 59,6 godine, a standardna devijacija 14,9 godina. Najveći broj pacijenata je bio u dobnoj skupini 50-54 godina (55 pacijenata, 32 muškaraca i 23 žene), a najmanji u dobnoj skupini 5-9 godina (1 pacijent muškog spola). U dobnim skupinama 0-4, 10-14, 15-19 godina nije bilo pacijenata.

U navedenom razdoblju u registru je zabilježeno 234 slučaja metastatskog melanoma, 127 u muškaraca i 107 u žena. Najmanji broj slučajeva metastatskog melanoma zabilježen je 2006. sa 38 novooboljelih (17 muškaracaca i 21 žena), a najveći 2005. sa 54 novooboljelih (32 muškaraca i 22 žene). Srednja dob pacijenata sa metastatskim melanomom je bila 61,4 godine, a standardna devijacija 15,5 godina. Najveći broj pacijenata je bio u dobnoj skupini 70-74 godina (32 pacijenata, 13 muškaraca i 19 žena), a najmanji u dobnoj skupini 20-24 godine (1 osoba ženskog spola). U dobnim skupinama 0-4, 5-9, 10-14, 15-19 godina nije bilo pacijenata.

Prijavljeno je 993 melanoma nepoznatog stadija, 467 u muškaraca i 526 u žena. Najmanji broj melanoma nepoznatog stadija prijavljen je 2004., 134 slučaja (60 muškaraca i 74 žene), a najveći 2005. sa 308 slučajeva melanoma nepoznatog stadija (148 muškarac i 160 žena).

U ispitivnom razdoblju 870 osoba je umrlo od melanoma, 456 muškog i 414 ženskog spola. Prosječna stopa mortaliteta iznosi 3,9 na 100 000 stanovnika. Najveći mortalitet je zabilježen 2005. sa 192 smrti (98 muškaraca i 94 žene) i stopom mortaliteta od 4,3 na 100 000 stanovnika, a najmanja 2006. sa 154 smrti (73 muškaraca i 81 žena) i stopom mortaliteta 3,5 na 100 000 stanovnika. Među umrlima je više muškaraca, te u ukupnom broju umrlih 52,4 % čine muškarci, a 47,6 % žene. Stope mortaliteta su više u muškaraca (4,3 na 100 000 stanovnika), nego u žena (3,6 na 100 000 stanovnika). Stope mortaliteta kretale su se od 3,4 do 4,6 na 100 000 stanovnika za muškarce i 2,8 do 4,1 na 100 000 stanovnika za žene.

Tablica 10. Mortalitet i stope mortaliteta od melanoma po spolu 2003. – 2007.

	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2003.-2007.
Muškarci						
Broj slučajeva, n	96	92	98	73	97	456
Proporcija (%)	59,6	49,5	51,0	47,4	54,8	52,4
Stopa na 100 000	4,5	4,3	4,6	3,4	4,6	4,3
Žene						
Broj slučajeva, n	65	94	94	81	80	414
Proporcija (%)	40,4	50,5	49,0	52,6	45,2	47,6
Stopa na 100 000	2,8	4,1	4,1	3,5	3,5	3,6
Ukupno						
Broj slučajeva, n	161	186	192	154	177	870
Stopa na 100 000	3,6	4,2	4,3	3,5	4	3,9

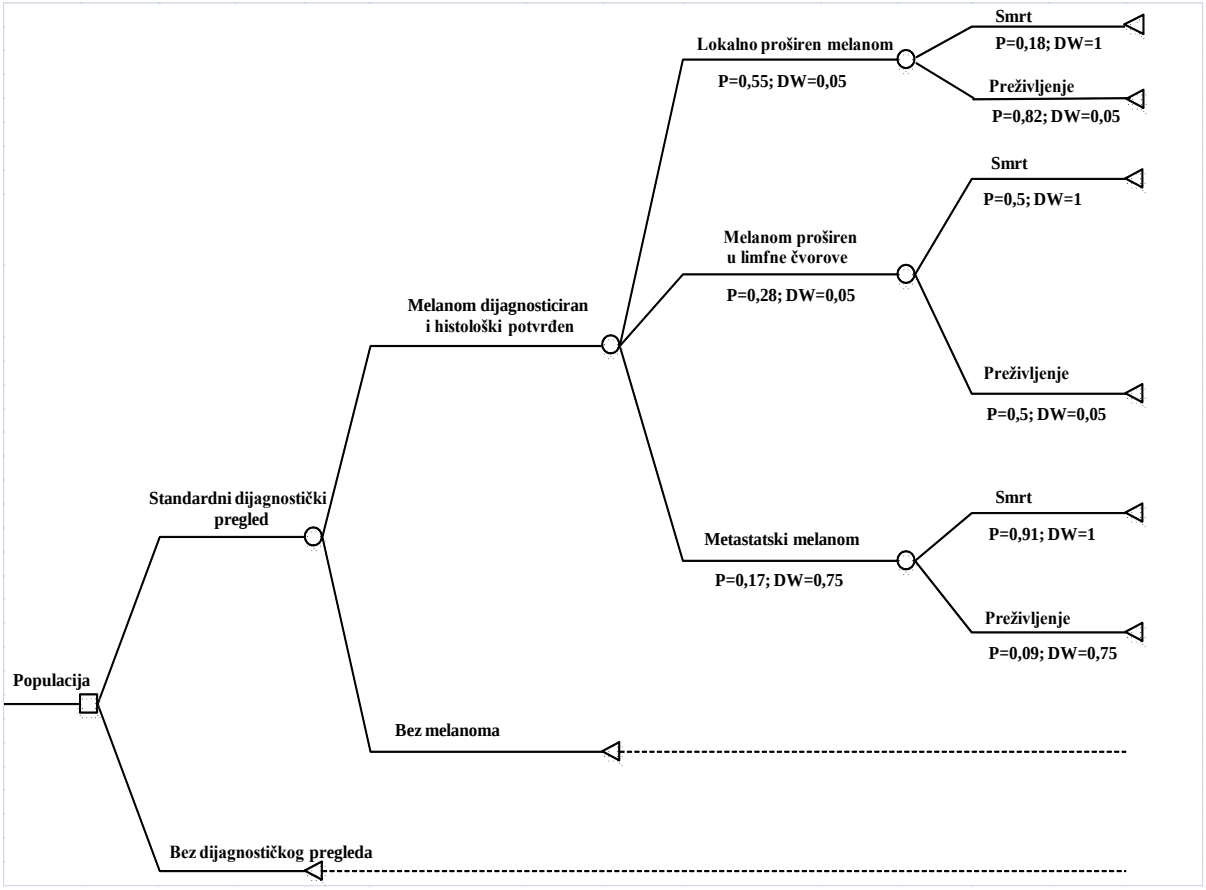
Prosjek omjera incidencije/mortaliteta iznosi 63,7 % u rasponu od 61,7 % do 67,6 %. Udio podataka u registru koju su dobiveni samo iz podataka o smrti je nizak i iznosi 2,5 % u rasponu od 1 % do 3,8 %.

Tablica 11. Pokazatelji kvalitete podataka registra za rak za melanom 2003.-2007.

	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2003.-2007.
Omjer incidencija/ mortalitet (%)	61,7	56,6	67,6	67,6	64,8	63,7
Udio podatak samo iz podataka o smrti	1,7	3,7	1	2,5	3,8	2,5

4.2. Markovljev model epidemiološkog stanja i troškova melanoma 2003. – 2007.

Markovljev statički model definiran je sa četiri moguća stanja u kojem se pacijenti nalaze: lokalno proširen melanom, melanom proširen u limfne čvorove, metastatski melanom i smrt. U modelu su praćeni mjesečni ciklusi kohorte tijekom 5-godišnjeg razdoblja. Kohorta je definirana vremenskim razdobljem i dijagnozom: svi pacijenti novooboljeli od melanoma kože (šifra C43) u Hrvatskoj u vremenskom razdoblju 1.1.2003. – 31.12.2007. Broj umrlih, broj preživjelih, broj izgubljenih godina života i pridruženi troškovi izračunati su na kraju svakog ciklusa (mjeseca). Epidemiološki faktori i preživljenje utječu na vjerojatnost prijelaza u stanja, dok troškovi i kvaliteta života vezana za zdravlje utječu na ukupne vrijednosti svakog stanja.



Slika 10. Model za razdoblje 2003. – 2007.; P = vjerojatnost prelaza (postotak pacijenata sa dijagnozom i 5-godišnje preživljenje); DW = ponder „težine“ bolesti

Prema podacima dobivenim iz modela u razdoblju 2003. – 2007. od 2 420 pacijenat sa melanomom 691 ih je umrlo, a 1 729 preživjelo na kraju 5-godišnje razdoblja. Od ukupnog broja melanoma, 1 283 ih je bilo lokalno proširenih, 639 melanoma proširenog u limfne čvorove i 499 metastatskih melanoma. Od ukupnog broja umrlih, 138 ih je bilo lokalno proširenih, 204 melanoma proširenog u limfne čvorove i 349 metastatskih melanoma.

Tablica 12. Prevalencija i mortalitet od melanoma po stadijima 2003.-2007.

	Lokalno proširen melanom		**Melanom proširen u limfne čvorove**		**Metastatski melanom**	
	Preživjeli	**Umrli***	**Preživjeli**	**Umrli***	**Preživjeli**	**Umrli***
1.godina	214	9	97	14	53	33
2.godina	424	26	183	42	87	88
3.godina	709	55	295	85	129	168
4.godina	924	92	366	140	140	255
5.godina	1144	139	434	205	150	349

***kumulativno

S obzirom na starost u vrijeme dijagnoze melanoma i očekivano trajanje života u Hrvatskoj izračunate su izgubljene godine života (YLL) za svaki od stadija melanoma. Ukupno je izgubljeno 15 198 godina života kao posljedica prerane smrti. Osim toga s obzirom na preživljenje i pondere težine bolesti prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, izračunate su i izgubljene godine zbog lošije kvalitete života (YLD) i iznose 191 godinu. Na temelju ovih podataka izračunat je DALY te iznosi 15 389 godina.

Tablica 13. Izgubljene godine života (YLL), izgubljene godine zbog lošije kvalitete života (YLD), izgubljene godine kvalitetnog života (DALY) po stadijima melanoma

	Lokalno proširen melanom	**Melanom proširen u limfne čvorove**	**Metastatski melanom**
YLL	3 319	4 907	6 971
YLD	57	22	112
DALY	3 376	4 929	7 084
Ukupno DALY	**15 389**		

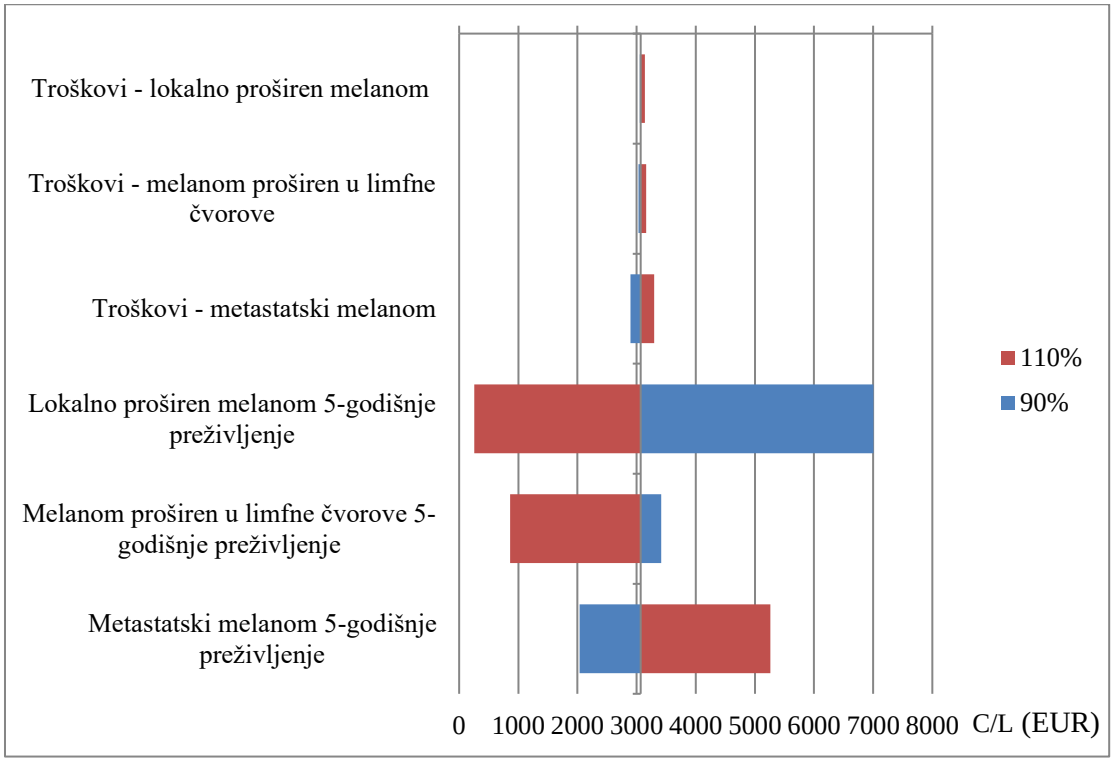
Podaci o troškovima liječenja i dijagnostike (na svim razinama zdravstvene zaštite) uzeti su iz HZZO-a (prema cijenama dijagnostičko-terapijskih postupaka te osnovnoj i dopunskoj listi

lijekova). Ukupni troškovi liječenja i dijagnostike melanoma u razdoblju 2003. – 2007. iznose 5 352 243 EUR. Troškovi liječenja lokalno proširenog melanoma iznose 774 455 EUR, melanoma proširenog u limfne čvorove 1 119 496 EUR, a metastatskog melanoma 3 458 291 EUR.

Tablica 14. Troškovi liječenja i dijagnostike melanoma prema stadiju

	Lokalno proširen melanom	**Melanom proširen u limfne čvorove**	**Metastatski melanom**
Godišnji troškovi po pacijentu (EUR)	216	737	4.632
Ukupno troškovi (EUR)	774 455	1 119 496	3 458 291
Proporcija u ukupnim troškovima (%)	14 %	21 %	65 %
Ukupno troškovi (EUR)	**5 352 242**		

Dijeljenjem ukupnih troškova i spašenih života u 5-godišnjem radoblju izračunat je trošak po spašenom životu (eng. *cost per life saved*, C/L) te iznosi 3 096 EUR. Jednosmjernom analizom osjetljivosti simulirane su ulazne varijable modela (+/- 10 %) kako bi se vidjelo koji paramteri najviše utječu na trošak po spašenom životu. Varijable koje najviše utječu na rezultat su 5-godišnje preživljenje lokalno proširenog melanoma i 5-godišnje preživljenje metastatskog melanoma. Najmanji utjecaj imaju troškovi liječenja lokalno proširenog melanoma i troškovi liječenja melanoma proširenog u limfne čvorove.



Slika 11. Tornado dijagram analize osjetljivosti (C/L) ulaznih varijabli modela

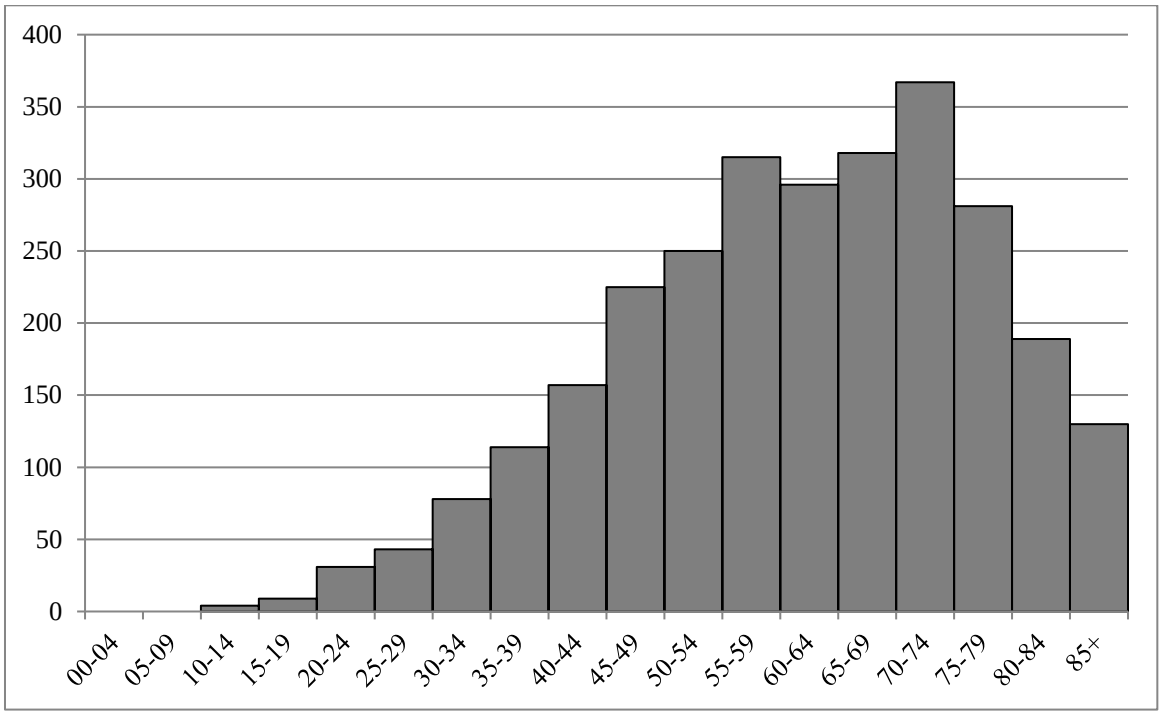
4.3. Analiza epidemioloških podataka 2008. – 2012.

Prema podacima registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u razdoblju 2008. – 2012. zabilježeno je 2 808 novovoboljelih od melanoma kože. Prosječna stopa incidencije iznosi 12,6 na 100 000 stanovnika. Najveća incidencija je zabilježena 2009. sa 596 slučaja (299 muškaraca i 297 žena) i stopom incidencije od 13,3 na 100 000 stanovnika, a najmanja 2012. sa 531 slučaja (275 muškaraca i 256 žena) i stopom incidencije 12,4 na 100 000 stanovnika. Od ukupnog broja oboljelih 51,7 % čine muškarci sa stopom incidencije 13,5 na 100 000 stanovnika, a 48,3 % žene sa stopom incidencije 11,8 na 100 000 stanovnika. Stope incidencije kretale su se od 13,2 do 13,9 na 100 000 stanovnika za muškarce i 11,4 do 12,8 na 100 000 stanovnika za žene.

Tablica 15. Incidencija i stope incidencije melanoma po spolu 2008. – 2012.

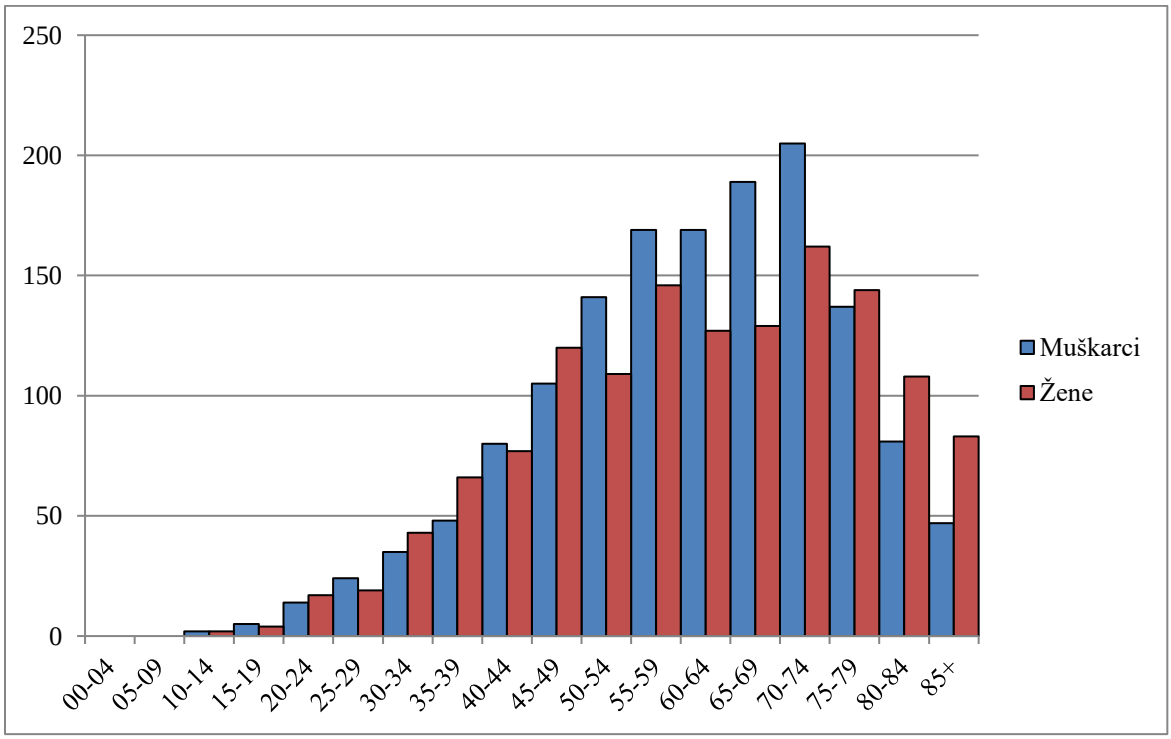
	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2008.-2012.
Muškarci						
Broj slučajeva, n	289	299	296	292	275	1 451
Proporcija (%)	51,1	50,2	53,2	52,2	51,8	51,7
Stopa na 100 000	13,4	13,9	13,8	13,2	13,3	13,5
Žene						
Broj slučajeva, n	277	297	260	267	256	1 357
Proporcija (%)	48,9	49,8	46,8	47,8	48,2	48,3
Stopa na 100 000	11,9	12,8	11,4	11,5	11,5	11,8
Ukupno						
Broj slučajeva, n	566	596	556	559	531	2 808
Stopa na 100 000	12,6	13,3	12,6	12,3	12,4	12,6

Pacijenti su bili u dobi između 10-85 godina. Prosječna dob pacijenata je 61,2 godine, a standardna devijacija 15,8 godina. Prosječna dob muškaraca je 61,2 godine, a standardna devijacija 15 godina. Prosječna dob žena je 61,4 godine, a standardna devijacija 16,7 godina.



Slika 12. Dobna raspodjela novooboljelih od melanoma u razdoblju 2008. – 2012.

U svim dobnim skupinama starijim od 75 godina više je novooboljelih ženskog spola, te isto tako u dobnim skupinama 20-24, 30-34, 35-39 i 45-49 godina.



Slika 13. Dob/spol raspodjela novooboljelih od melanoma u razdoblju 2008. – 2012.

U razdoblju 2008. – 2012. u registru je zabilježeno 990 slučajeva lokalno proširenog melanoma, 468 u muškaraca i 522 u žena. Najmanji broj slučajeva lokalno proširenog melanoma zabilježen je 2010. sa 167 novooboljelih (74 muškaraca i 93 žene), a najveći 2011. sa 224 slučaja (120 muškaraca i 104 žena). Srednja dob pacijenata sa lokalno proširenim melanomom je bila 59,4 godine, a standardna devijacija 15,7 godina. Najveći broj pacijenata je bio u dobnoj skupini 55-59 godina (121 pacijent, 61 muškarac i 60 žene), a najmanji u dobnoj skupini 10-14 godina (2 pacijenta muškog spola). U dobnim skupinama 0-4 i 5-9 godina nije bilo pacijenata.

U navedenom razdoblju u registru je zabilježeno 499 slučajeva melanoma proširenog u limfne čvorove, 275 u muškaraca i 224 u žena. Najmanji broj slučajeva melanoma proširenog u limfne čvorove zabilježen je 2010. sa 95 novooboljelih (57 muškaracac i 38 žena), a najveći 2011. sa 112 novooboljelih (58 muškaraca i 54 žene). Srednja dob pacijenata sa melanomom proširenim u limfne čvorove je bila 61,3 godine, a standardna devijacija 15,7 godina. Najveći broj pacijenata je bio u dobnoj skupini 70-74 godina (62 pacijenata, 34 muškarca i 28 žena), a najmanji u dobnoj skupini 10-14 i 15-19 godina (po 1 pacijentica ženskog spola). U dobnim skupinama 0-4 i 5-9 godina nije bilo pacijenata.

U navedenom razdoblju u registru je zabilježeno 213 slučajeva metastatskog melanoma, 115 u muškaraca i 98 u žena. Najmanji broj slučajeva metastatskog melanoma zabilježen je 2008. te 2010. sa 40 novooboljelih (22 muškarca i 18 žena), a najveći 2009. sa 47 novooboljelih (26 muškaraca i 21 žena). Srednja dob pacijenata sa melanomom proširenim u limfne čvorove je bila 64,6 godine, a standardna devijacija 14,8 godina. Najveći broj pacijenata je bio u dobnoj skupini 70-74 godina (35 pacijenata, 16 muškaraca i 19 žena), a najmanji u dobnoj skupini 25-29 godine (1 osoba ženskog spola). U dobnim skupinama 0-4, 5-9, 10-14, 15-19 i 20-24 godina nije bilo pacijenata.

Prijavljeno je 992 melanoma nepoznatog stadija, 526 u muškaraca i 466 u žena. Najmanji broj melanoma nepoznatog stadija prijavljen je 2011., 154 slučaja (80 muškaraca i 74 žene), a najveći 2009. sa 244 slučajeva melanoma nepoznatog stadija (128 muškarac i 116 žena).

U ispitivnom razdoblju 978 osoba je umrlo od melanoma i to 540 muškaraca i 478 žena. Prosječna stopa mortaliteta iznosi 4,5 na 100 000 stanovnika. Najveći mortalitet je zabilježen 2011. sa 218 smrti (121 muškarac i 85 žena) i stopom mortaliteta od 5,1 na 100 000 stanovnika, a najmanja 2009. sa 176 smrti (97 muškaraca i 79 žena) i stopom mortalitea 4,0 na 100 000 stanovnika. Među umrlima je više muškaraca, te od ukupnog broja umrlih 55,2 % čine muškarci, a 44,8 % žene. Stope mortalitea su više u muškaraca (5,1 na 100 000 stanovnika), nego u žena (3,9 na 100 000 stanovnika). Stope mortaliteta kretale su se od 4,6 do 5,8 na 100 000 stanovnika za muškarce i 3,4 do 4,4 na 100 000 stanovnika za žene.

Tablica 16. Mortalitet i stope mortaliteta od melanoma po spolu 2008. – 2012.

	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2008.-2012.
Muškarci						
Broj slučajeva, n	118	97	104	121	100	540
Proporcija (%)	59,9	55,1	51,5	55,5	54,1	55,2
Stopa na 100 000	5,5	4,6	4,9	5,8	4,8	5,1
Žene						
Broj slučajeva, n	79	79	98	97	85	438
Proporcija (%)	40,1	44,9	48,5	44,5	45,9	44,8
Stopa na 100 000	3,4	3,4	4,3	4,4	3,8	3,9
Ukupno						
Broj slučajeva, n	197	176	202	218	185	978
Stopa na 100 000	4,4	4,0	4,6	5,1	4,3	4,5

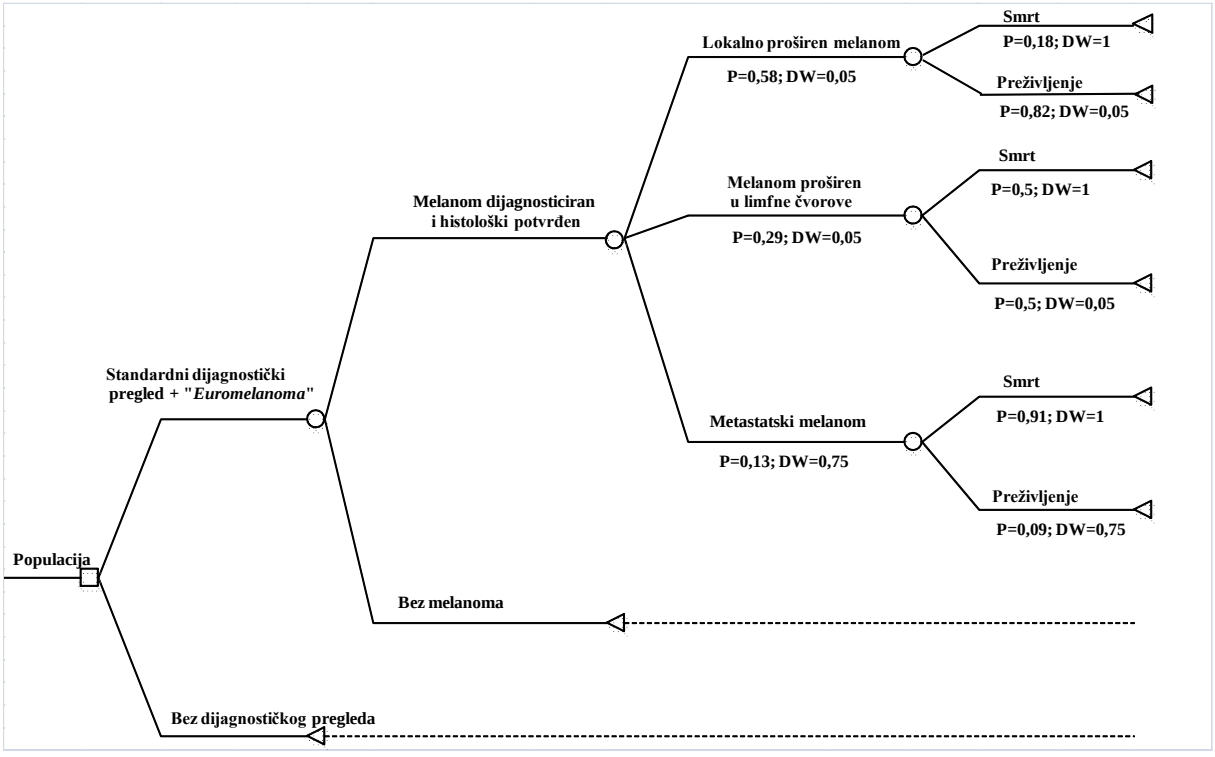
Prosjek omjera incidencije/mortaliteta iznosi 65,2 % u rasponu od 61,0 % do 70,5 %. Udio podataka u registru koju su dobiveni samo iz podataka o smrti je nizak i iznosi 4,1 % u rasponu od 2,8 % do 5,1 %.

Tablica 17. Pokazatelji kvalitete podataka registra za rak za melanom 2008.-2012.

	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2008.-2012.
Omjer incidencija /mortalitet (%)	65,2	70,5	63,7	61,0	65,2	65,2
Udio podatak samo iz podataka o smrti (%)	5,1	3,2	4,7	4,5	2,8	4,1

4.4. Markovljev model epidemiološkog stanja i troškova melanoma 2008. – 2012.

Isti Markovljev statički model korišten za razdoblje 2003. – 2007. i definiran sa četiri moguća stanja u kojem se pacijenti nalaze: lokalno proširen melanom, melanom proširen u limfne čvorove, metastatski melanom i smrt korišten je i za razdoblje 2008. – 2012. U modelu su praćeni mjesečni ciklusi kohorte tijekom 5-godišnjeg razdoblja. Kohorta je definirana vremenskim razdobljem i dijagnozom: svi pacijenti novooboljeli od melanoma kože (šifra C43) u Hrvatskoj u vremenskom razdoblju 1.1.2008. – 31.12.2012. Ulazne varijable koje su različite od prethodnog razdoblja su incidencije i razdioba pacijenata prema stadiju u kojem je otkriven melanom. Broj umrlih, broj preživjelih, broj izgubljenih godina života i pridruženi troškovi izračunati su na kraju svakog ciklusa (mjeseca). Epidemiološki faktori i preživljenje utječu na vjerojatnost prijelaza u stanja, dok troškovi i kvaliteta života vezana za zdravlje utječu na ukupne vrijednosti svakog stanja.



Slika 14. Model za razdoblje 2008. – 2012. („Euromelanoma“ program); P = vjerojatnost prelaza (postotak pacijenata sa dijagnozom i 5- godišnje preživljenje); DW = ponder „težine“ bolesti

Prema podacima dobivenim iz modela u razdoblju 2008. – 2012. od 2 808 pacijenat sa melanomom 705 ih je umrlo, a 2 103 preživjelo na kraju 5-godišnje razdoblja. Od ukupnog broja melanoma, 1 637 ih je bilo lokalno proširenih, 823 melanoma proširenog u limfne čvorove i 348 metastatskih melanoma. Od ukupnog broja umrlih, 183 ih je bilo lokalno proširenih, 273 melanoma proširenog u limfne čvorove i 249 metastatskih melanoma.

Tablica 18. Prevalencija i mortalitet od melanoma po stadijima 2008.-2012.

	Lokalno proširen melanom		**Melanom proširen u limfne čvorove**		**Metastatski melanom**	
	Preživjeli	**Umrli***	**Preživjeli**	**Umrli***	**Preživjeli**	**Umrli***
1.godina	317	13	144	21	44	27
2.godina	638	39	278	63	73	73
3.godina	924	76	384	120	88	127
4.godina	1201	125	476	191	97	188
5.godina	1454	183	550	273	99	249

*kumulativno

S obzirom na starost u vrijeme dijagnoze melanoma i očekivano trajanje života u Hrvatskoj izračunate su izgubljene godine života (YLL) za svaki od stadija melanoma. Ukupno je izgubljeno 14 258 godina života kao posljedica prerane smrti. S obzirom na preživljenje i pondere težine bolesti prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, izračunate su i izgubljene godine zbog lošije kvalitete života (YLD) i iznose 174 godine. Na temelju ovih podataka izračunat je DALY te iznosi 14 432 godine.

Tablica 19. Izgubljene godine života (YLL), izgubljene godine zbog lošije kvalitete života (YLD), izgubljene godine kvalitetnog života (DALY) po stadijima melanoma

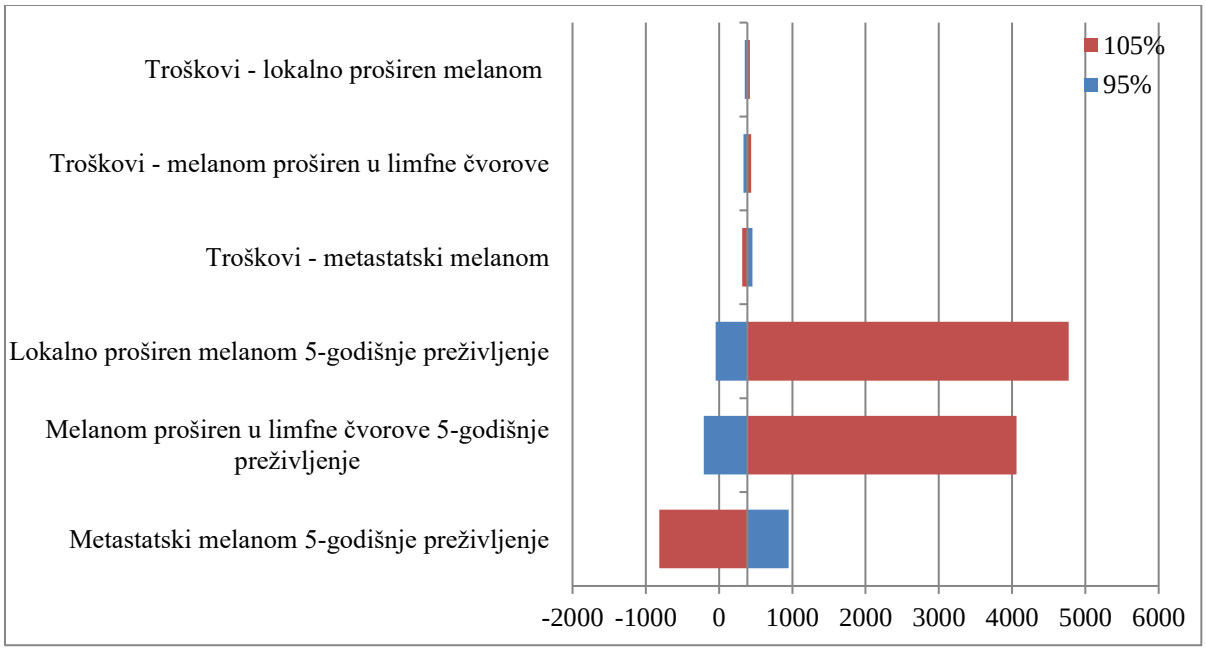
	Lokalno proširen melanom	**Melanom proširen u limfne čvorove**	**Metastatski melanom**
YLL	3 927	5 865	4 466
YLD	73	28	74
DALY	4 000	5 893	4 540
Ukupno DALY	**14 432**		

Ukupni troškovi liječenja i dijagnostike melanoma u razdoblju 2008. – 2012. iznose 4 983 208 EUR. Troškovi liječenja lokalno proširenog melanoma iznose 1 025 821 EUR, melanoma proširenog u limfne čvorove 1 490 283 EUR, a metastatskog melanoma 2 467 104 EUR.

Tablica 20. Troškovi liječenja i dijagnostike melanoma prema stadiju

	Lokalno proširen melanom	**Melanoma proširen u limfne čvorove**	**Metastatski melanom**
Ukupno troškovi (EUR)	1 025 821	1 490 283	2 467 104
Proporcija u ukupnim troškovima (%)	21 %	30 %	49 %
Ukupno troškovi (EUR)	**4 983 208**		

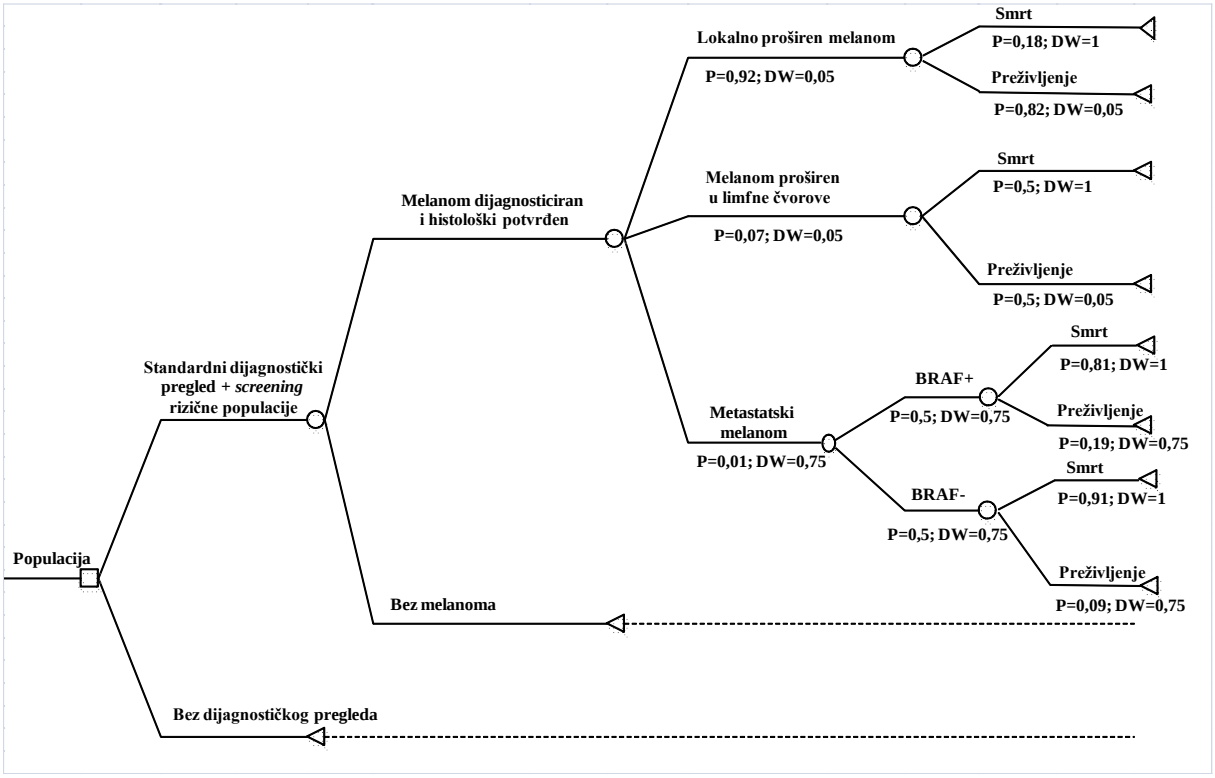
Dijeljenjem ukupnih troškova i spašenih života u 5-godišnjem radoblju izračunat je trošak po spašenom životu (eng. *cost per life saved*, C/L) te iznosi 2 373 EUR. Odnos troškova i efekata (eng. *cost-effectiveness ratio*, CER) koji uključuje i kvalitetu života, a ne samo spašene godine iznosi 345,3 EUR. Jednosmjernom analizom osjetljivosti simulirane su ulazne varijable modela (+/-5 %) kako bi se vidjelo koji paramteri najviše utječu na odnos troškova i efekata. Varijable koje najviše utječu na rezultat su 5-godišnje preživljenje lokalno proširenog melanoma i 5-godišnje preživljenje melanoma proširenog u limfne čvorove. Najmanji utjecaj imaju troškovi liječenja lokalno proširenog melanoma.



Slika 15. Tornado dijagram analize osjetljivosti (CER) ulaznih varijabli modela

4.5. Markovljev model epidemiološkog stanja i troškova melanoma 2013. – 2017. uz probir rizične populacije

Markovljev statički model definiran je sa četiri moguća stanja u kojem se pacijenti nalaze: lokalno proširen melanom, melanom proširen u limfne čvorove, metastatski melanom i smrt. Svako od navedenih stanja može rezultirati preživljenjem pacijenta ili smrću. Pacijenti sa metastatskim melanomom dodatno su podijeljeni u dvije subgrupe: BRAF+ i BRAF-, što je u modelu prikazano sa dvije dodatne grane. Ova podjela je važna pošto je u modelu osim terapije dakarbazinom uključena i terapija BRAF inhibitorima (vemurafenib). U modelu su praćeni mjesečni ciklusi kohorte tijekom 5-godišnjeg razdoblja. Kohorta je definirana vremenskim razdobljem, dijagnozom i strategijom probira: svi pacijenti novooboljeli od melanoma kože u Hrvatskoj u vremenskom razdoblju 1.1.2013. – 31.12.2017. Model u ovom scenariju predpostavlja da se na razini Hrvatske uvodi probir rizične populacije (obiteljska anamneza melanoma, tip I kože prema Fitzpatricku, jedan ili više atipičnih madeža) jednom godišnje, kod specijalista dermatovenerologa. Broj oboljelih po stadiju, broj umrlih, broj preživjelih, broj izgubljenih godina života i pridruženi troškovi izračunati su na kraju svakog ciklusa (mjeseca). Model osim osnovnih ulaznih varijabli (troškovi, 5-godišnje preživljenje) uzima u obzir i nekoliko pretpostavki dobivenih iz literature i studija koje su ispitivale različite strategije probira melanoma kože: odaziv na probir, postotak rizične populacije, postotak BRAF+ metastatskih melanoma. Procijenjeno je da je 5 % od ukupne populacije (dob 20-80 godina) rizično (65, 66), a da će se na probir odazavati 30 % ciljane populacije. Isto tako prema podacima iz literature broj BRAF+ metastatskih melanoma procijenjen je na 50% (62). Epidemiološki faktori i preživljenje utječu na vjerojatnost prijelaza u stanja, dok troškovi i kvaliteta života vezana za zdravlje utječu na ukupne vrijednosti svakog stanja. Cijena obrade jednog pacijenta (uključuje dermatoskopiju, uputnicu na specijalistički pregled i edukaciju pacijenta) procijenjena je na 14,65 EUR. Prema tome cijena ove strategije probira za jednu godinu iznosila bi 707 503 EUR, odnosno za 5-godišnje razdoblje 2013. – 2017. 3 537 514 EUR. Ova cijena je usporediva sa drugim programima ranog otkivanja raka u Hrvatskoj (kolorektalni karcinom, rak vrata maternice, rak dojke).



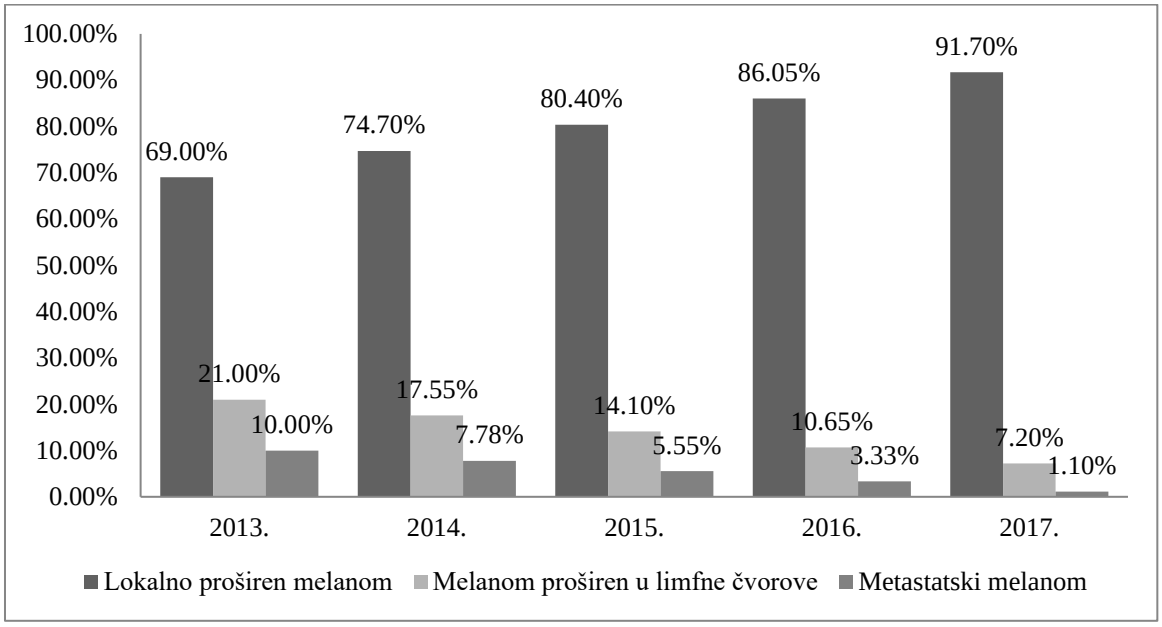
Slika 16. Model za razdoblje 2013. – 2017. probir rizične populacije; P = vjerojatnost prelaza (postotak pacijenata sa dijagnozom i 5- godišnje preživljenje); DW = ponder „težine bolesti

Prema podacima dobivenim iz modela u razdoblju 2013. – 2017. 3 227 pacijenata će obolijeti od melanoma, a 558 će ih umrijeti. Od ukupnog broja melanoma, 2 610 ih je lokalno proširenih, 445 melanoma proširenog u limfne čvorove i 172 metastatskih melanoma (86 BRAF+ i 86 BRAF-). Prosječna godišnja incidencija melanoma je 645 raspona 562 do 681 pacijenata godišnje. Prosječna incidencija lokalno proširenog melanoma je 522, raspon 388 do 624, melanoma proširenog u limfne čvorove 89, raspon 49 do 118, a metastatskog melanoma 34, raspon 8 do 56.

Tablica 21. Incidencija melanoma po stadijima 2013.-2017.

	2013.	**2014.**	**2015.**	**2016.**	**2017.**
Lokalno proširen melanom	388	465	548	586	624
Melanom proširen u limfne čvorove	118	109	96	73	49
Metastatski melanom BRAF +	28	24	19	11	4
Metastatski melanom BRAF -	28	24	19	11	4
Ukupno	**562**	**622**	**681**	**681**	**681**

Proporcija lokalno proširenog melanoma je u rasponu od 69 % do 91,7 %, melanoma proširenog u limfne čvorove 7,2 % do 21 %, a metastatskog melanoma 1,1 % do 10 %.



Slika 17. Proporcija melanoma po stadijima 2013.-2017. uz probir rizične populacije

Od 558 umrlih od melanoma u razdoblju 2013. – 2017. 268 ih je lokalno proširenih, 162 melanoma proširenog u limfne čvorove i 128 metastatskih melanoma. Od metastatskih melanoma 59 umrlih su BRAF+, a 69 BRAF-.

Tablica 22. Prevalencija i mortalitet od melanoma po stadijima 2013.-2017.

	Lokalno proširen melanom		Melanom proširen u limfne čvorove		Metastatski melanom BRAF+		Metastatski melanom BRAF-	
	Preživjeli	Umrli*	Preživjeli	Umrli*	Preživjeli	Umrli*	Preživjeli	Umrli*
1.godina	373	15	103	15	20	8	17	11
2.godina	805	48	184	43	32	21	26	27
3.godina	1 300	100	244	79	36	35	27	44
4.godina	1 812	174	276	120	34	48	24	59
5.godina	2 342	268	283	162	27	59	17	69

*****kumulativno

Ukupno je izgubljeno 11 944 godina života kao posljedica prerane smrti. S obzirom na preživljenje i pondere težine bolesti prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, izračunate su i izgubljene godine zbog lošije kvalitete života (YLD) i iznose 165 godina. Na temelju ovih podataka izračunat je DALY te iznosi 12 159 godina.

Tablica 23. Izgubljene godine života (YLL), izgubljene godine zbog lošije kvalitete života (YLD), izgubljene godine kvalitetnog života (DALY) po stadijima melanoma

	Lokalno proširen melanom	Melanom proširen u limfne čvorove	Metastatski melanom BRAF+	Metastatski melanom BRAF-
YLL	5 750	3 485	1 271	1 489
YLD	117	14	21	13
DALY	5 867	3 499	1 292	1 502
Ukupno DALY	**12 159**			

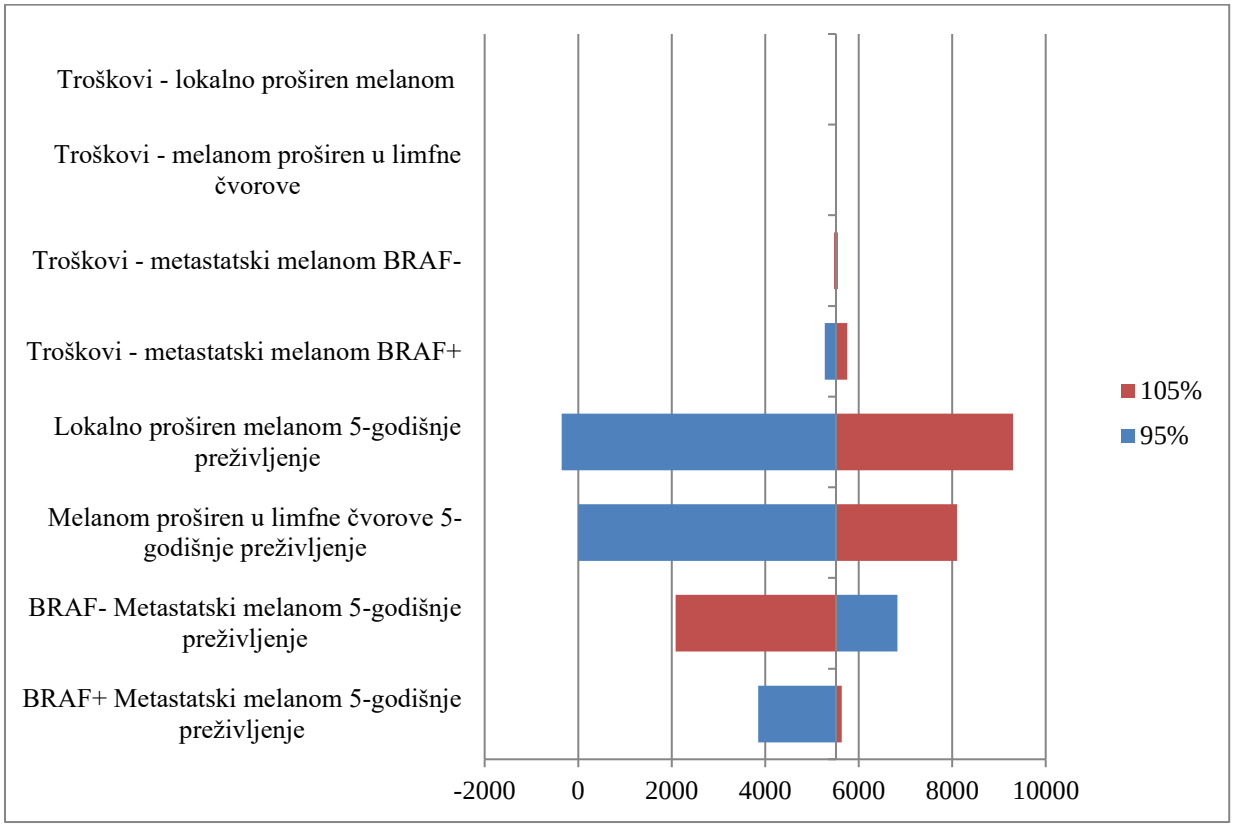
Ukupni troškovi liječenja i dijagnostike melanoma u razdoblju 2013. – 2017. iznose 13 983 560 EUR. Troškovi liječenja lokalno proširenog melanoma iznose 1 505 739 EUR, melanoma proširenog u limfne čvorove 883 595 EUR, a metastatskog melanoma 11 594 246 EUR. Kada se ukupnim troškovima dodaju troškovi provođenja probira rizične populacije u iznosu od 3 537 514 EUR za 5-godišnje razdoblje, ukupni troškovi iznose 17 521 094 EUR.

Tablica 24. Troškovi liječenja, dijagnostike i probira melanoma prema stadiju

	Lokalno proširen melanom	Melanom proširen u limfne čvorove	Metastatski melanom
Ukupno troškovi (EUR)	1 505 739	883 595	11 594 246
Proporcija u ukupnim troškovima (%)	11 %	6 %	83 %
Ukupno troškovi (EUR)	13 983 580		
Troškovi probir (EUR)	3 537 514		
Ukupno troškovi sa probirom (EUR)	**17 521 094**		

Dijeljenjem ukupnih troškova i spašenih života u 5-godišnjem radoblju izračunat je trošak po spašenom životu (eng. *cost per life saved*, C/L) te iznosi 6 565 EUR. Odnos troškova i efekata (eng. *cost-effectiveness ratio*, CER) koji uključuje i kvalitetu života, a ne samo spašene godine iznosi 1 441 EUR. Jednosmjernom analizom osjetljivosti simulirane su ulazne varijable modela (+/-5 %) kako bi se vidjelo koji paramteri najviše utječu na odnos troškova i efekata. Troškovi i 5-godišnje preživljenje metastatskog melanoma podijeljeni su u dvije podskupine BRAF- i BRAF+. Troškovi i 5-godišnje preživljenje BRAF+ metastatskog melanoma imaju značajno veći utjecaj na trošak po spašenom životu od BRAF-. Varijable

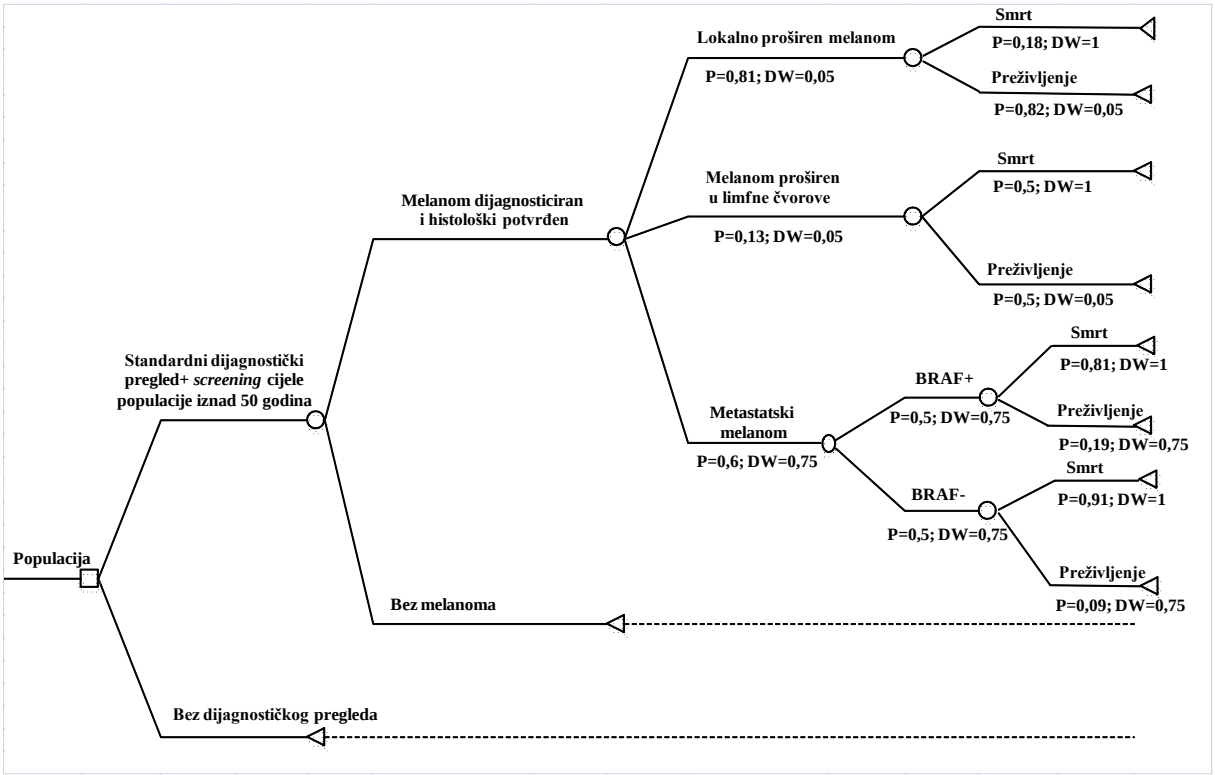
koje najviše utječu na rezultat su 5-godišnje preživljenje lokalno proširenog melanoma i 5-godišnje preživljenje melanoma proširenog u limfne čvorove. Najmanji utjecaj imaju troškovi liječenja lokalno proširenog melanoma.



Slika 18. Tornado dijagram analize osjetljivosti (C/L) ulaznih varijabli modela

4.6. Markovljev model epidemiološkog stanja i troškova melanoma 2013. – 2017. uz probir cijele populacije starije od 50 godina

Markovljev statički model definiran je sa četiri moguća stanja opisan u poglavlju 4.5. korišten je za opis epidemiološkog stanja i troškova za kohortu definiranu vremenskim razdobljem, dijagnozom i strategijom probira: svi pacijenti novooboljeli od melanoma kože u Hrvatskoj u vremenskom razdoblju 1.1.2013. – 31.12.2017. Model u ovom scenariju predpostavlja da se na razini Hrvatske uvodi probir cijele populacije starije od 50 godina jednom u pet godina, kod liječnika obiteljske medicine. Broj stanovnika koji spada u ciljanu populaciju (>50 godina) izračunat je prema popisu stanovništava iz 2011. Procijenjeno je da će se na probir odazavati 40 % ciljane populacije, a postotak BRAF+ metastatskih melanoma procijenjen je na 50 % (62). Cijena obrade jednog pacijenta niža je od od one iz modela probira rizične populacije i procijenjena ja na 9,77 EUR (cijena dermatoskopije prema cjeniku HZZO-a), pošto će samo mali postotak biti upućen na daljnju obradu. Prema tome cijena ove strategije probira za 5-godišnje razdoblje 2013. – 2017. iznosi 7 044 366 EUR.



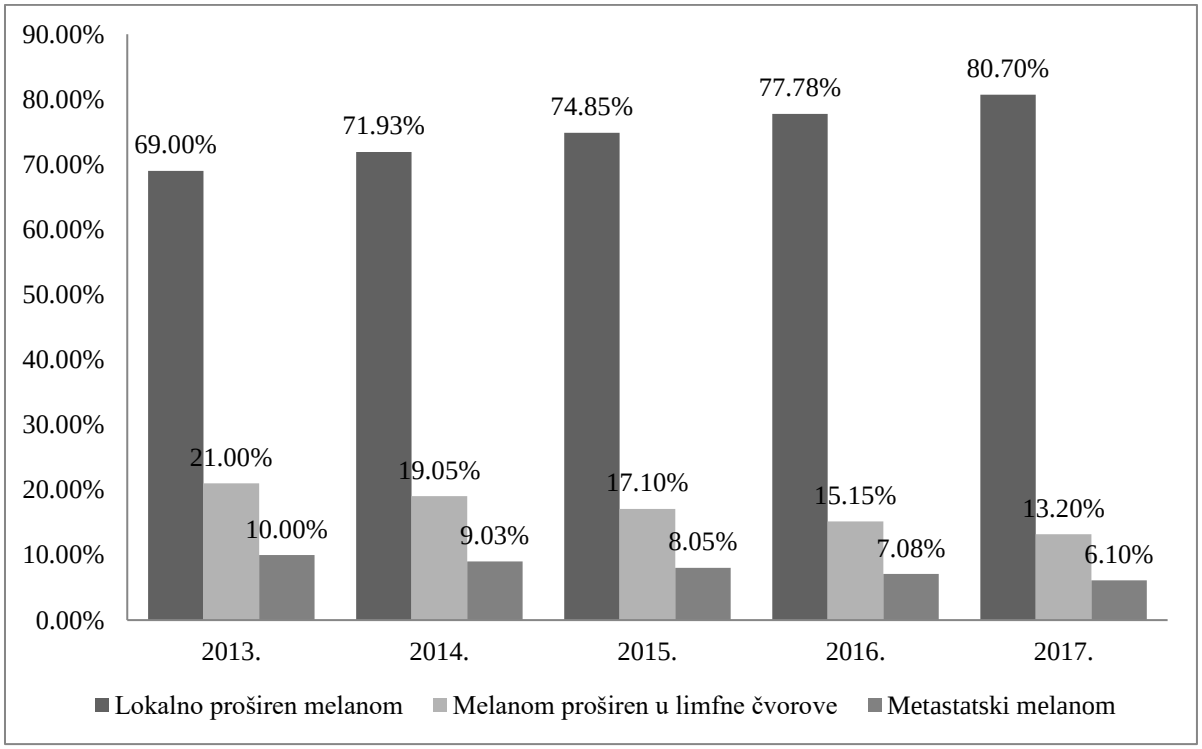
Slika 19. Model za razdoblje 2013. – 2017. probir cijele populacije; P = vjerojatnost prelaza (postotak pacijenata sa dijagnozom i 5- godišnje preživljenje); DW = ponder „težine bolesti

Prema podacima dobivenim iz modela u razdoblju 2013. – 2017. 3 227 pacijenata će obolijeti od melanoma, a 611 će ih umrijeti. Od ukupnog broja melanoma, 2 424 ih je lokalno proširenih, 546 melanoma proširenog u limfne čvorove i 258 metastatskih melanoma (128 BRAF+ i 128 BRAF-). Prosječna incidencija lokalno proširenog melanoma je 485, raspon 388 do 550, melanoma proširenog u limfne čvorove 109, raspon 90 do 118, a metastatskog melanoma 52, raspon 42 do 56.

Tablica 25. Incidencija melanoma po stadijima 2013.-2017.

	2013	2014	2015	2016	2017
Lokalno proširen melanom	388	447	510	530	550
Melanom proširen u limfne čvorove	118	118	116	103	90
Metastatski melanom BRAF +	28	28	27	24	21
Metastatski melanom BRAF -	28	28	27	24	21

Proporcija lokalno proširenog melanoma je u rasponu od 69 % do 80,7 %, melanoma proširenog u limfne čvorove 13,2 % do 21 %, a metastatskog melanoma 6,1 % do 10 %.



Slika 20. Proporcija melanoma po stadijima 2013.-2017. uz probir cijele populacije starije od 50 godina

Od 611 umrlih od melanoma u razdoblju 2013. – 2017. 253 ih je lokalno proširenih, 186 melanoma proširenog u limfne čvorove i 172 metastatskih melanoma. Od metastatskih melanoma 78 umrlih su BRAF+, a 94 BRAF-.

Tablica 26. Prevalencija i mortalitet od melanoma po stadijima 2013.-2017.

	Lokalno proširen melanom		Melanom proširen u limfne čvorove		Metastatski melanom BRAF+		Metastatski melanom BRAF-	
	Preživjeli	Umrli*	Preživjeli	Umrli*	Preživjeli	Umrli*	Preživjeli	Umrli*
1.godina	373	15	103	15	20	8	17	11
2.godina	788	47	193	44	35	22	28	28
3.godina	1 247	97	269	84	44	39	34	49
4.godina	1 708	167	324	132	49	59	36	72
5.godina	2 170	253	360	186	50	78	35	94

*kumulativno

Ukupno je izgubljeno 13 138 godina života kao posljedica prerane smrti. S obzirom na preživljenje i pondere težine bolesti prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, izračunate su i izgubljene godine zbog lošije kvalitete života (YLD) i iznose 190 godina. Na temelju ovih podataka izračunat je DALY te iznosi 13 328 godina.

Tablica 27. Izgubljene godine života (YLL), izgubljene godine zbog lošije kvalitete života (YLD), izgubljene godine kvalitetnog života (DALY) po stadijima melanoma

	Lokalno proširen melanom	Melanom proširen u limfne čvorove	Metastatski melanom BRAF+	Metastatski melanom BRAF-
YLL	5 449	3 993	1 685	2 012
YLD	108	18	38	26
DALY	5 557	4 011	1 722	2 038
Ukupno DALY	**13 328**			

Ukupni troškovi liječenja i dijagnostike melanoma u razdoblju 2013. – 2017. iznose 17 903 202 EUR. Troškovi liječenja lokalno proširenog melanoma iznose 1 426 365 EUR, melanoma proširenog u limfne čvorove 1 014 687 EUR, a metastatskog melanoma 15 462 150 EUR. Kada se ukupnim troškovima dodaju troškovi provođenja probira cijele populacije starije od 50 godina u iznosu od 7 044 366 EUR za 5-godišnje razdoblje, ukupni troškovi iznose 24 947 568 EUR.

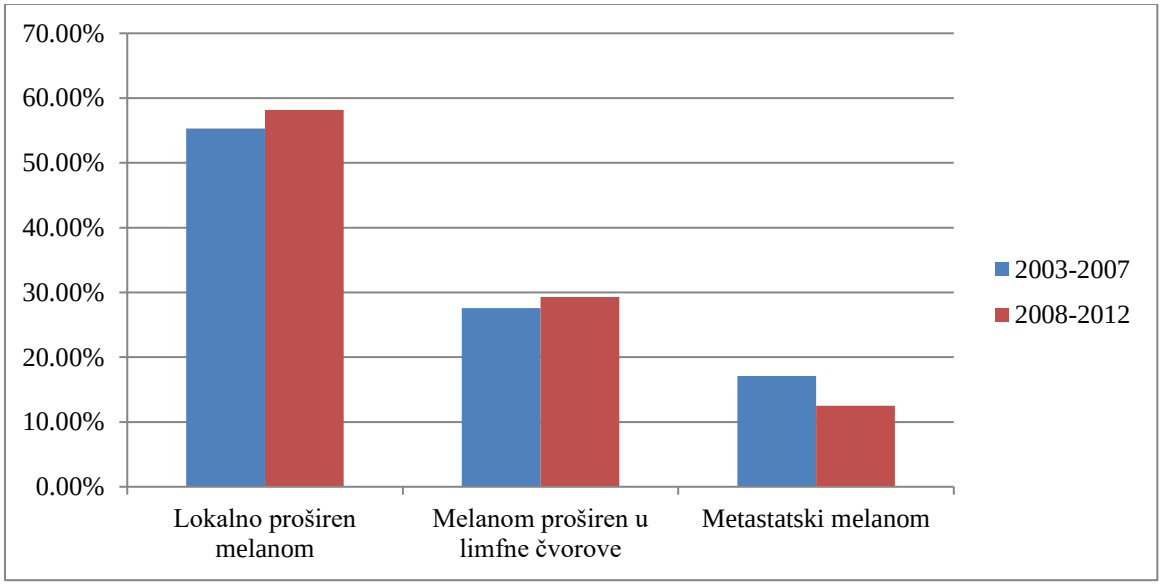
Tablica 28. Troškovi liječenja, dijagnostike i probira melanoma prema stadiju

	Lokalno proširen melanom	**Melanom proširen u limfne čvorove**	**Metastatski melanom**
Ukupno troškovi (EUR)	1 426 365	1 014 687	15 462 150
Proporcija u ukupnim troškovima (%)	8 %	6 %	86 %
Ukupno troškovi (EUR)	17 903 202		
Troškovi probir (EUR)	7 044 366		
Ukupno troškovi sa probirom (EUR)	**24 947 568**		

Dijeljenjem ukupnih troškova i spašenih života u 5-godišnjem radoblju izračunat je trošak po spašenom životu (eng. *cost per life saved*, C/L) te iznosi 9 540 EUR. Odnos troškova i efekata (eng. *cost-effectiveness ratio*, CER) koji uključuje i kvalitetu života, a ne samo spašene godine iznosi 1 838 EUR. Jednosmjernom analizom osjetljivosti simulirane su ulazne varijable modela (+/-5 %) kako bi se vidjelo koji paramteri najviše utječu na trošak po spašenom životu i odnos troškova i efekata. Troškovi i 5-godišnje preživljenje metastatskog melanoma podijeljeni su u dvije podskupine BRAF- i BRAF+. Varijable koje najviše utječu na rezultat su 5-godišnje preživljenje lokalno proširenog melanoma, 5-godišnje preživljenje melanoma proširenog u limfne čvorove i 5-godišnje preživljenje BRAF- metastatskog melanoma. Najmanji utjecaj imaju troškovi liječenja lokalno proširenog melanoma i melanoma proširenog u limfne čvorove.

4.7. Farmakoekonomska evaluacija epidemioloških modela dijagnostike, liječenja i prevencije melanoma

Usporedbom incidencije melanoma po stadijima postoji statistički značajna razlika između razdoblja bez probira (756 slučajeva lokalno proširenog melanoma, 377 slučajeva melanoma proširenog u limfne čvorove i 234 slučaja metastatskog melanoma) i razdoblja sa programom „Euromelanoma“ (990 slučajeva lokalno proširenog melanoma, 499 slučajeva melanoma proširenog u limfne čvorove i 213 slučaja metastatskog melanoma) (p=0,016). U razdoblju bez probira broj umrlih je 870 (od ukupno 2 420), a u razdoblju sa programom „Euromelanoma“ 978 (od ukupno 2 808) te ne postoji statistički značajna razlika (p=0,39) u mortalitetu.



Slika 21. Prosječna proporcija incidencije melanoma po stadijima 2003.-20017. i 2008.-2012.

S obzirom na različite strategije probira Monte Carlo simulacijom generirano je 10 000 pacijenta u svakoj od strategija i vremenskih razdoblja, kako bi dobili srednje vrijednosti godišnjih troškova po pacijentu. Značajno najniži prosječni godišnji troškovi po pacijentu su sa strategijom probira rizične populacije.

Tablica 29. Prosječni godišnji troškovi (EUR) po pacijentu

	Srednja vrijednost (€)	95% Interval pouzdanosti (€)
Bez probira	1 123	1 091 - 1 155
Program „Euromelanoma“	935	906 - 963
Probir rizične populacije	591	506 - 676
Probir cijele populacije >50 godina	2281	2 078 - 2 484

Kao rezultat ukupnih troškova i DALY-ja dobiven je omjer troškova i efekata (CE omjer) te ICER za svaku od strategija. Probir rizične populacije uspoređivan je sa programom Euromelanoma, pošto je to sadašnji pristup probiru u Hrvatskoj. Probir cijele populacije starije od 50 godina uspoređivan je sa programom probira rizične populacije pošto su ove dvije strategije isključive, tj. implementirati se može samo jedna od njih. Naknadno je uspoređen i sa programom „Euromelanoma“ kako bi se rezultati mogli usporediti.

Tablica 30. Ukupni trošak (€), DALY, CE omjer i ICER

	Trošak	DALY	CE omjer	ICER (€/DALY)
Bez probira	5 352 242	15 389	347,8	
Program „Euromelanoma“	4 983 208	14 432	345,3	385,6
Probir rizične populacije	17 521 094	12 159	1 441	5 516
Probir cijele populacije >50 godina vs. probir rizične p.	24 947 568	13 328	1 838	-6 352,8
Probir cijele populacije >50 godina vs. „Euromelanoma“	24 947 568	13 328	1 838	18 083,7

Kako bi provjerili dobivene rezultate izračunat je i ukupni broj QALY-ja (0,937 QALY – lokalno prošren melanom; 0,52 QALY – melanom proširen u limfne čvorove i metastatski melanom (53)) za svaku od strategija te omjer troškova i efekata (CE omjer) i ICER.

Tablica 31. Ukupni trošak (€), QALY, CE omjer i ICER

	Trošak	QALY	CE omjer	ICER (€/QALY)
Bez probira	5 352 242	33 820	158,3	
Program „Euromelanoma“	4 983 208	40 518	123	55,1
Probir rizične populacije	17 521 094	50 834	344,7	1 215,4
Probir cijele populacije >50 godina vs. probir rizične p.	24 947 568	48 686	512,4	-3 457,8
Probir cijele populacije >50 godina vs. „Euromelanoma“	24 947 568	48 686	512,4	2 444,2

Sa oba pristupa (DALY i QALY) rezultati isplativosti su slični, odnosno ICER je sa strategijom probira cijele populacije >50 godina negativan (-6 352,8 EUR po izbjegnutom DALY-ju i -3 457,8 po dobivenom QALY-ju). To znači da se sa tom strategijom dobiva manje QALY-ja (ili više DALY-ja), a troškovi su veći od strategije probira rizične populacije. Uobičajno je da se negativni ICER ne izražava, nego se strategija koja ima bolji ICER (pozitivan) naziva dominantnom strategijom. Omjer troškova i efekata se izražava samo kada su strategije neisključive (kada se naprimjer mogu implementirati obje), no ovdje je izražen zbog bolje vidljivosti razlika između strategija. Za probir rizične populacije (u usporedbi sa programom „Euromelanoma“) trebalo bi izdvojiti 5 516 EUR po DALY-ju, odnosno 1 215,4 EUR po QALY-ju. Za probir cijele populacije >50 godina (u usporedbi sa programom „Euromelanoma“) trebalo bi izdvojiti 18 083,7 EUR po DALY-ju, odnosno 2 444,2 EUR po QALY-ju.

5. RASPRAVA

Rak je značajan zdravstveni problem stanovništva Hrvatske i drugi je najvažniji uzrok smrti – odmah iza srčano-žilnih bolesti, te je vrlo važno raspolagati odgovarajućim podacima koji će pomoći u izradi strategije za prevenciju. U Hrvatskoj je od raka u 2013. umrlo 13 788 osoba – 7 888 muškaraca i 5 900 žena. Od ukupnog broja novooboljelih od raka, 3% je činio melanom sa 524 novooboljele osobe (67). Incidencija melanoma je u stalnom porastu diljem svijeta. Svake godine u Hrvatskoj se dijagnosticira više od 500 novih slučajeva melanoma kože. Hrvatska je zemlja sa velikim brojem sunčanih dana u godini i s razvijenim ljetnim turizmom te upravo zato ima veliki potencijal za pojavu melanoma.

U opisanom istraživanju ispitane su epidemiološke i farmakoekonomske karakteristike pacijenata sa melanomom kože u Hrvatskoj u 5-godišnjim razdobljima uzimajući u obzir različite strategije prevencije i liječenja. Osim broja novoboljelih, umrlih i troškova izračunati su i DALY-ji prema metodologiji Svjetske zdravstvene organizacije.

Mjere ranog otkrivanja bolesti, kao i pravodobno prepoznavanje osoba s povišenim rizikom za nastanak određene bolesti, još se uvijek smatraju jednima od najvažnijih mjera koje pruža suvremena medicina. U posljednjih 20 godina je postignut značajan napredak u probiru za različite vrste raka. Smjernice se razlikuju od zemlje do zemlje, s nacionalnim ili regionalnim programima probira. Vijeće Europske unije je 2003. godine dalo preporuke za provođenje borbe protiv raka, a sve su zemlje članice pozvane da donesu smjernice i započnu s nacionalnim programima prevencije i ranog otkrivanja raka. Testovi koji su se pokazali korisnima i koje EU preporučuje su: mamografija za probir raka dojke žena u dobi 50-69 godina, okultno fekalno krvarenje za probir raka debelog crijeva u dobi 50-74 godine i Papa-test za probir raka vrata maternice u žena. U Nacionalnu strategiju razvitka zdravstva 2006.-2011., koju je donio Sabor ušle su odrednice o prevenciji i ranom otkrivanju raka te je previđeno da se u Hrvatskoj krene s ranim otkrivanjem: raka dojke 2006., raka debelog crijeva 2007., raka vrata maternice 2008. i raka prostate 2009. godine. Programi ranog otkrivanja raka dojke i raka debelog crijeva pokrenuti su odlukama Vlade RH (73).

Prema podacima iz ovog istraživanja u razdoblju 2003. – 2007. u Hrvatskoj je 2 420 osoba oboljelo od melanoma, sa nešto većim brojem žena (50,9 %), što je i slučaj u većini Europskih zemalja. U Australiji i Sjevernoj Americi incidencija je veća u muškaraca (25). Srednja dob ispitanika je 60 godina, sa najvećim brojem novooboljelih u dobnoj skupini 65 – 69 godina. Zabilježeno je 756 slučajeva lokalno proširenog melanoma, 377 slučajeva melanoma proširenog u limfne čvorove i 234 slučaja metastatskog melanoma. 993 melanoma je zabilježeno u kategoriji - nepoznat stadij. Također ovdje se vidi da je ukupni broj melanoma za 60 veći od zbroja sva četiri stadija koja se bilježe u registru – to znači da je tih 60 slučajeva registrirano samo iz podataka o smrti. S obzirom da se radi o smrti unutar godinu dana, prilikom računanja ti su melanomi kategorizirani u melanom proširen u limfne čvorove i metastatski melanom. U navedenom razdoblju 17 % melanoma je u stadiju metastatske bolesti, a samo 55 % melanoma je dijagnosticirano stadiju lokalne proširenosti, što je značajno manje od svjetskog prosjeka od 80 % (68). Lokalno proširen melanom ima 5-godišnje preživljenje preko 80 % i najbolje šanse za potpuno izlječenje (59). U ispitivnom razdoblju 870 osoba je umrlo od melanoma, 456 muškog i 414 ženskog spola. Prema rezultatima dobivenim simulacijom iz Markovljevog modela, 1 729 osoba sa melanomom je preživjelo do 31.12.2007., a 691 osoba je umrlo. Razliku između 870 umrlih zabilježenih u registru i 691 umrlih prema rezultatima modela čine osobe obolijele od melanoma prije 1.1.2003. Od ukupnog broja umrlih 50 % je metastatskih melanoma (349) što je skladu sa podacima iz literature. Ukupno je izgubljeno 15 198 godina života kao posljedica prerane smrti (YLL) i 191 godina zbog lošije kvalitete života (YLD). DALY iznosi 15 389 godina, što znači da su u navedenom razdoblju izgubljena 202 cijela životna vijeka od 76 godina kao posljedica melanoma. Ukupni troškovi liječenja i dijagnostike melanoma u razdoblju 2003. – 2007. iznose 5 352 243 EUR, a 65 % čine troškovi liječenja metastatskog melanoma (3 458 291 EUR). U SAD-u troškovi liječenja metastatskog melanoma čine čak 89% ukupnih troškova liječenja melanoma, čemu najviše pridonosi adjuvantna terapija visokim dozama interferona – 28 000 EUR po pacijentu godišnje (57). U Francuskoj su troškovi liječenja melanoma za 7 000 pacijenata iznosili 59 milijuna EUR, što bi u prosjeku iznosilo 8 400 EUR po pacijentu što je višestruko skuplje nego u Hrvatskoj u navedenom razdoblju, što je posljedica cijene interferona koji nikada nije bio dostupna opcija pacijentima u Hrvatskoj (69).

U razdoblju 2008. – 2012. u Hrvatskoj je 2 808 osoba oboljelo od melanoma, sa nešto većim brojem muškaraca koji čine 51,7 % ukupnog broja novovoboljelih. Srednja dob ispitanika je

61,2 godine, sa najvećim brojem novooboljelih u dobnoj skupini 70 – 74 godina. Zabilježeno je 990 slučajeva lokalno proširenog melanoma, 499 slučajeva melanoma proširenog u limfne čvorove i 213 slučaja metastatskog melanoma. 992 melanoma je zabilježeno u kategoriji - nepoznat stadij. U ovom razdoblju veći je broj novooboljelih, što može biti posljedica inicidencije melanoma koja neprestno raste (25).

Od 2008. u Hrvatskoj se provodi javno-preventivni zdravstveni projekt ranog otkrivanja melanoma i ostalih zloćudnih tumora kože „Euromelanoma“ u organizaciji Hrvatskog dermatovenerološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora i Referentnog centra za melanom Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske. Od početka projekta 1999. kada su ga započeli Belgijski dermatolozi (T. Maselis, M. van Daele, C. Pirard, V. del Marmol, B. Richert, and K. de Boulle), „Euromelanoma“ program se proširio na 33 države koje sudjeluju. Cilj ovog programa je prevencija mogućih zloćudnih bolesti kože kroz osvještavanje javnosti o potrebi kontroliranja kože te ova akcija služi, među ostalim, da građani paze na stanje zdravlja svoje kože tijekom čitave godine, a ne samo na jedan dan u godini (70). U navedenom razdoblju 58 % melanoma je dijagnosticirano u stadiju lokalne proširenosti i 12,5 % u stadiju metastatske bolesti, te postoji značajna razlika u incidenciji po stadijima između razdoblja 2003.–2007. i 2008.–2012. (p=0,016). Isto tako unatoč većoj incidenciji u ovom razdoblju (388 novoovoljele osobe više), broj melanoma nepoznatog stadija je gotovo jednak (993 nasuprot 992) što govori da je osim utjecaja na dijagnosticiranje u ranijem stadiju, program „Euromelanoma“ utjecao i na kvalitetu podataka registra za rak, te je udio melanoma nepoznatog stadija 35 % (2003. – 2007. udio melanoma nepoznatog stadija je bio 41 %).

Tijekom 5-godišnjeg razdoblja nakon početka programa „Euromelanoma“ 978 osoba je umrlo od melanoma i to 540 muškaraca i 478 žena te usporedbom sa razdobljem bez probira (2003.-2007., 870 umrlih) ne postoji statistički značajna razlika (p=0,39) u mortalitetu. S obzirom da svi pacijenti umrli između 2008. i 2012. nisu obolijeli u tom razdoblju (recidiv) ovaj podatak treba promatrati sa oprezom pošto bi se vjerodostojan podatak mogao dobiti jedino iz prospektivne, opservacijske studije, a ne iz presječnog istraživanja. Ova vrsta istraživanja je provedena u pokrajini Schleswig-Holstein, Njemačka gdje je od 1. srpnja 2003. započeo probira raka kože. Od 1. srpnja 2003. do 30. lipnja 2004. godine ukupno 360 288 ljudi starijih od 20 godina je pregledano (pregled cijelog tijela) i sudjelovalo u projektu. Autori su usporedili trendove u mortalitetu melanoma u Schleswig-Holsteinu s mortalitetom od melanoma u svim susjednim područjima, od kojih niti jedno nije imalo program probira raka

kože. Uspoređujući mortalitet prije programa (1999.) i 2009. zabilježen je pad mortalitet od melanoma u muškaraca za 47% (1,0 na 100 000 muškaraca) i za 49% (0,7 na 100 000 žena) u žena. U svakoj od 4 susjedne regije i ostatku Njemačke, mortalitet kao posljedica melaonoma je stabilan, a pad u Schleswig-Holsteinu je bio značajno različit od promjene koje su uočene u svim drugim područjima. Navedeni podaci pokazuju da je program probira raka kože uzrokovao smanjenje mortaliteta melanoma u Schleswig-Holsteinu (77). Studija slučaj-kontrola svih stanovnika Queensland-a u dobi od 20-75 godina s histološki potvrđenom dijagnozom invazivnog melanoma, dijagnosticiranog u razdoblju od siječnja 2000. do prosinca 2003. pokazala je 14% manji rizik od dijagnoza „debelih" melanoma u roku od 5 godine nakon dijagnoze primarnog melanoma, što je prema procijeni autora rezultiralo sa 26% manje smrtnih slučajeva melanoma u praćenih pacijenata u usporedbi sa kontrolama (78). Uzimajući u obzir rezultate ovih istraživanja, vrlo je vjerovatno da se bi trebalo uspoređivati duže vremensko razdoblje (u ovom istraživanju je to bilo 5 godina) kako bi se dobila jasna slika o utjecaju programa „Euromelanoma" na mortalitet. S obzirom da se proširenost i debljina melanoma može smatrati surogatnim ishodom mortaliteta (79), nedvojbeno je da bi program „Euromelanoma" dodatnim proširivanjem na probir na nacionalnoj razini za rezultat imao smanjenje mortaliteta. Važnost rane dijagnoze melanoma ne može se prenaglasiti, što se može zaključiti iz stopa preživljenja prema stadijima melanoma. Osim toga, sve je više dokaza da vizualni pregled kože od strane zdravstvenih djelatnika može dovesti do manje debljine melanoma kod postavljanja dijagnoze i do više stope preživljavanja (80, 81, 82, 83, 84). U javnom zdravstvu apsolutni dokaz nije potreban kako bi se počeli provoditi ciljani programi probira koji imaju neposredni potencijal spasiti živote (79).

Prema rezultatima dobivenim simulacijom iz Markovljevog modela, 2 103 osoba sa melanomom je preživjelo do 31.12.2012., a 705 osoba je umrlo. Ukupno je izgubljeno 14 258 godina života kao posljedica prerane smrti (YLL) i 174 godina zbog lošije kvalitete života (YLD). DALY iznosi 14 432 godina, što znači da su u navedenom razdoblju izgubljena 189 cijela životna vijeka od 76 godina kao posljedica melanoma. Ukupni troškovi liječenja i dijagnostike melanoma u razdoblju 2003. – 2007. iznose 4 983 208 EUR, a 49 % čine troškovi liječenja metastatskog melanoma (3 458 291 EUR). Programom „Euromelanoma" unatoč većem broju oboljelih, troškovi su smanjeni za 369 034 EUR, te je udio troškova za liječenje metastaskog melanoma smanjen sa 65 % na 49 %. U tom razdoblju nije bilo dolaska novih lijekova na listu HZZO-a, niti velikh promjena u pristupu liječenju te su troškovi

smanjeni upravo zbog detekcije melanoma u ranijem stadiju, a pošto su troškovi liječenja jednog metastaskog melanoma (4 632 EUR) približno isti kao liječenje 21 melanoma lokalne proširenosti (216 EUR) tijekom 5-godišnjeg razdoblja došlo je do značajnih ušteda. Osim troškovnih učinaka smanjen je i broj DALY-ja za 957, odnosno spašeno je dodatnih 13 života (u očekivanom trajanju od 76 godina). ICER za ovu intervenciju iznosi 385,6 EUR/DALY što znači da bi se za jednu dodatnu godinu zdravog života trebalo izdovojiti 385,6 EUR. Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije intervencija je vrlo isplativa ako cijena po izbjegnutom DALY-ju manja od bruto društvenog proizvoda po stanovniku (BDP *per capita*), intervencija je isplativa ako cijena po izbjegnutom DALY-ju iznosi 1-3x BDP-a *per capita*, a intervencija je neisplativa ako cijena po izbjegnutom DALY-ju iznosi više od 3x BDP-a *per capita* (71). Prema tome možemo reći da je program „Euromelanoma“ vrlo isplativa intervencija (1 BDP *per capita* u Hrvatskoj iznosi 10 294 EUR) (72).

Razumijevanje kako detektirati, dijagnosticirati i pratiti populaciju pod povećanim rizikom za razvoj melanoma bi omogućilo optimiziranje strategije prevencije i liječenja. Trenutno je dostupno preko 30 smjernica različith medicinskih udruženja u preko 20 zemalja za prevenciju melanoma. U većini smjernica populacija pod povećanim rizikom je definirana tipom kože prema Fitzpatricku, obiteljskom anamnezom i brojem atipičnih madeža. Većina smjernica identificira rizične faktore i preporuke da se pojedinci s visokim rizikom za razvoj melanoma prate, ali samo polovina smjernica daju preporuke za probir na temelju razine rizika. Postoji neslaganje u preporukama oko strategija probira i praćenja za populaciju pod povećanim rizikom od budućih melanoma. Visoka razina dokaza podupire dugoročno praćenje pojedinaca s visokim rizikom (posebno sa obiteljskom anamnezom melanoma i genetskom predispozicijom) uz korištenje dermatoskopije. Razina dokaz je niska za definiranje učestalosti i trajanje praćenja, kao i za samopregled kože, iako je edukacije cijele populacije o samopregledu preporučena. Smjernice bi se mogle unaprijediti jasnim definicijama dužine i učestalosti praćenja rizične populacije. Randomizirana klinička ispitivanja (bez terapijske intervencije) o probiru melanoma su rijetka, pa većina podataka dolazi iz opservacijskih studija. Buduća istraživanje ispitivanje koristi i troškova strategija probira mogu poboljšati kvalitetu preporuka (74). Opći razlozi za probir i praćenje ljudi sa visokim rizikom za razvoj melanoma se temelje na dokazima koje govore u prilog tome da ranija dijagnoza dovodi do smanjenja morbiditeta, smanjenih troškova bolesti i smanjenja anksioznosti. Probir trenutno nije preporučen u većini zemalja.

U opisanom istraživanju osim podataka o incidenciji, mortalitetu i troškovima do kraja 2012. Markovljevim modelom simulirana su i dva različita pristupa ranom otkrivanju melanoma od 2013. do 2017.: probir rizične populacije i probir cijele populacije iznad 50 godina. U oba scenarija je i uključeno i liječenje BRAF inhibitorima BRAF+ metastatskih melanoma. Ovi lijekovi znatno povećavaju troškove liječenja, naime trošak liječenja jednog pacijenta BRAF inhibitorima jednak je troškovima liječenja 13 pacijenata dakarbazinom, no isto tako povećavaju i postotak 5-godišnjeg preživljenja. Također samo polovica pacijenata sa metastatskim melanoma ima pozitivnu BRAF mutaciju i mogućnost liječenja BRAF inhibitorima. Važno je napomenuti da je vemurafenib došao na listu lijekova HZZO-a 2014. u indikaciji (NL422): „Za liječenje bolesnika s metastatskim ili neoperabilnim melanomom kod kojih je dokazana BRAF V600 mutacija. ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) status 0-2. Odobrava se primjena dva ciklusa liječenja, nakon čega je obvezna klinička i dijagnostička obrada u cilju ocjene stupnja tumorskog odgovora i podnošljivosti liječenja. Nastavak liječenja moguć je isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (kompletna ili djelomična remisija, stabilna bolest), do progresije bolesti. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove."

Pošto je prilikom izrade modela bila poznata samo cijena vemurafeniba, dabrafenib, pembrolizumab, nivoulmab, trametinib i kobmetinib ne postoje u modelu kao opcija liječenja. Za očekivati je da bi uvrštavanjem ovih lijekova u model troškovi liječenja po pacijenut bili veći, ali bi isto tako bilo promjene u ishodima (YLL i DALY). Naime uvođenjem imunoterapije povećao bi se broj pacijanta sa metastatskim melanomom koji bi bili liječeni ciljanom terapijom, ali bi i ukupan broj DALY-ja bio manji. S obzirom da je ICER značajno ispod razine 1 BDP *per capita,* to ne bi značajno utjecalo na razinu isplativosti pojedinh programa prevencije i liječenja (75).

Probirom rizične populacije prema rezultatima dobivenim iz Markovljevog modela u 5-godišnjem razdoblju kod 3 227 pacijenata će biti dijagnosticiran melanom, 2 669 će ih preživjeti, a 558 će ih umrijeti kao posljedica melanoma do 31.12.2017. Od ukupnog broja melanoma, 2 610 ih je lokalno proširenih, 445 melanoma proširenog u limfne čvorove i 172 metastatskih melanoma. Od ukupnog broja umrlih 23% je metastatskih melanoma (128 osoba) što je posljedica otkrivanja melanoma u ranijem stadiju, te dužeg preživljenja zbog terapije BRAF inhibitorima. Ukupno je izgubljeno 11 944 godina života kao posljedica

prerane smrti (YLL) i 165 godina zbog lošije kvalitete života (YLD). DALY iznosi 12 159 godina, što znači da su u navedenom razdoblju izgubljena 160 cijela životna vijeka od 76 godina kao posljedica melanoma što je značajno manje od DALY-a u razdobljima bez probira (bez probira 15 389; „Euromelanoma“ program 14 432). Ukupni troškovi liječenja i dijagnostike melanoma u razdoblju 2013. – 2017. sa probirom rizične populacije iznose 17 521 094 EUR. Troškovi probira iznose 3 537 514 EUR, a troškovi liječenja i ostale dijagnostike (izuzev probira) iznose 13 983 580 EUR gdje 83 % čine troškovi liječenja metastatskog melanoma (11 594 246 EUR). ICER za ovu intervenciju iznosi 5 516 EUR/DALY što znači da bi se za jednu dodatnu dobijenu godinu zdravog života trebalo izdovojiti 5 516 EUR. Unatoč znatno većim troškovima koji su posljedica visoke cijene vemurafeniba možemo reći da je program probira rizične populacije vrlo isplativa intervencija (<1 BDP *per capita* u Hrvatskoj).

U modelu za probir rizične populacije obiteljska anamnezna melanoma je jedan od kriterija uključivanja osoba u probir, što je u skladu sa većinom smjernica za probir rizične populacije pošto se obiteljska anamneza u svim smjernicama navodi kao rizični faktor, dok se samo u malom broj navode i mutacije (većinom CDKN2A). Većina smjernica nije evaluirala gensko testiranje, ali za one koje jesu preporuka je da testiranje za gene visoke pojavnosti treba provesti samo u nakon procjene obiteljske anamneze melanoma (74).

Preporučeni intervali probira ostaju sporni. U modelu za probir rizične populacije pretpostavljen je pregled kože jednom godišnje. American Academy of Dermatology preporučuje godišnji probir za pacijente pod povećanim rizikom, dok American Cancer Society preporučuje preglede kože, kao dio šireg probira karcinoma svake 3 godine za osobe između 20 i 39 godina starosti, a godišnje nakon 40 godina. Bolesnike s anamnezom melanoma treba pomno pratiti s obzirom na rizik od recidiva i metastaza, kao i razvoj drugih oblika raka kože. Pojedinci s istaknutim atipičnim i/ili brojnim nevusima mogu koristi fotografiranje kože kako bi usporedili i pratili promjene na kož. Bolesnike s melanomom u početku treba pratiti svakih 2 do 6 mjeseci, ovisno o karakteristikama lezije, ali i bez recidiva tumora, svakog pacijenta treba pratiti barem jednom godišnje (76). Europske smjernice za probir melanoma se razlikuju od Američkih po tome što u faktore rizika također ubrajaju i intermitentno izlaganje suncu (74), no unutar opisanog modela ova populacija nije uzeta u

obzir zbog nemogućnosti dokumentiranja i identifikacije pojedinaca koji su se intermitentno izlagali suncu.

Predpostavljeno je da bi probir cijele populacije starije od 50 godina zbog organizacijskih razloga, dostupnosti i malog broja dermatovenerologa izvodili liječnici obiteljske medicine. Liječnici obiteljske medicine često viđaju bolesnika sa bolestima kože, te mogu poslužiti kao važni sudionici dijagnoze melanoma i probira. U SAD-u liječnici obiteljske obavljaju prvu biopsiju u 1,4 - 13% svih melanoma (85). Međutim, objavljeni podaci pokazuju da liječnici obiteljske medicine nisu dovoljno osposobljeni za prepoznavanje ranih znakova melanoma. Većina liječnika ima minimalno iskustvo sa dijagnostikom melanoma što rezultira nedostatkom samopouzdanja u dijagnostici melanoma i neučinkovitom procjenom pacijenta što rezultira preprekom za rutinske pregled kože (86, 87). Učinkovit program edukacije je neophodan kako bi liječnici obiteljske medicine postali sudionici ranog otkrivanja melanoma. Provedba dosljednog i sveobuhvatan pregleda kože od strane liječnicka obiteljske medicine može se pravilno provesti kroz učinkovite obrazovne programe i treninge (88). Na temelju pilot projekta probira za melanom u Njemačkoj (77) od 1. srpnja 2008. do danas, napravljeno je više od 10 milijuna pregleda, a čak 45 000 liječnika obiteljske medicine je završilo s 8-satni program edukacije o dijagnostici melanoma (89). American College of Preventivne Medicine preporuča da zdravstveni djelatnici koji rade probir imaju posebnu edukaciju kako bi se osigurao kvalitetan preglede kože i smanjio broj nepotrebnih biopsije (76).

Probirom cijele populacije starije od 50 godina prema rezultatima dobivenim iz Markovljevog modela u 5-godišnjem razdoblju kod 3 227 pacijenata će biti dijagnosticiran melanom, 2 616 će ih preživjeti, a 611 će ih umrijeti kao posljedica melanoma do 31.12.2017. Od ukupnog broja melanoma, 2 424 ih je lokalno proširenih, 546 melanoma proširenog u limfne čvorove i 258 metastatskih melanoma. Od ukupnog broja umrlih 28% je metastatskih melanoma (174 osobe) što je posljedica otkrivanja melanoma u ranijem stadiju ako uspređujemo sa mortalitetom 2008.-2012., ali i dužeg preživljenja zbog terapije BRAF inhibitorima. Usporedbom sa probirom rizične populacije udio umrlih od metastaskog melanoma bi se povećao za 5 %, ali i broj umlih osoba (46 osoba više). Ukupno je izgubljeno 13 138 godina života kao posljedica prerane smrti (YLL) i 190 godina zbog lošije kvalitete života (YLD). DALY iznosi 13 328 godina, što znači da su u navedenom razdoblju izgubljena 175 cijela životna vijeka od 76 godina kao posljedica melanoma što je značajno manje od DALY-a u

razdobljima bez probira (bez probira 15 389; „Euromelanoma“ program 14 432), ali i značajno više od probira rizične populacije (12 159). Probirom rizične populacije izgubljeno je 1 169 DALY-ja manje u odnosu na probir cijele populacije starije od 50 godina. Ukupni troškovi liječenja i dijagnostike melanoma u razdoblju 2013. – 2017. sa probirom cijele populacije iznad 50 godina iznose 24 947 568 EUR te ga čine najskupljom strategijom (6 puta veći troškovi od programa „Euromelanoma“ i 7 426 473 EUR skuplje od probira rizične populacije). Za probir cijele populacije starije od 50 godina (u usporedbi sa programom „Euromelanoma“) trebalo bi izdvojiti 18 083,7 EUR po DALY-ju te je prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije ovo isplativa intervencija (<1-3 BDP *per capita*). U Australiji probir melanoma cijele populacije starije od 50 godina putem liječnika obiteljske medicine ima ICER 6 900 australskih dolara/DALY za muškarce i 11 100 australskih dolara/DALY za žene ako se radi jednom u pet godina. Ako se radi češće, ICER raste i strategija je manje isplativa (54). S obzirom da je ovo intervencija koja donosi znatno veće troškove i više DALY-ja nego probir rizične populacije ICER za ovu intervenciju će biti negtivan i ne izražava se. Dominantna je strategija probira rizične populacije (jeftinija je i spašava više života).

Kod evaluacije troškovne učinkovitosti probira melanoma, različite studije su objavile rezultate širokih raspona, no treba uzeti u obzir i različit dizajn studija te populaciju za koju se probir preporuča. Na primjer u jednoj od studija ICER je bio u rangu od 220 700 dolara/po godini spašenog života za probir jednom godišnje cijele populacije do 28 700 dolara/po godini spašenog života za probir jednom godišnje cijele populacije starije od 50 godina (50). Upravo taj podatak govori koliko je bitno precizno definirati populaciju za koju se probir preporuča.

Dodatni faktor koji treba uzeti u obzir prilikom implementacije probira na nacionalnoj razini je broj nepotrebnih biopsija i ostalih dijagnostičkih postupaka. Naime, za očekivati je da bi porastao broj „sumnjivih“ lezija koje bi bile upućene na biopsiju, a nemaju maligni potecijal, pogotov ako bi probir radili liječnici koji nemaju zadovoljavajuću edukaciju iz područja dijagnostike melanoma. Ovo bi dodatno povećalo troškove i vjerovatno vodilo do lažno povećane stope incidencije melanoma (90, 91, 92, 93). Isto tako treba naglasiti da sustav prijavljivanja melanoma u Hrvatskoj još uvijek ima mnogo prostora za napredak zbog velikog postotka zabilježenih melanoma nepoznatog stadija (67).

Mnogo je još pitanja oko vrijednosti i utjecaja probira melanoma na otkrivanje melanoma u ranijim stadijima i bolje izglede za preživljenje. Skupine znanstvenika koji sumnjanju u korist probira baziraju argumente na manjku prospektivih, randomiziranih studija koje bi opravdale trošak probira smanjenjem mortaliteta. Drugi koji zagovaraju probir kao učinkovitu preventivnu mjeru smatraju da nedostatak takvih studija nije razlog da se probir ne provodi, nego da upravo to pokazuje nedostatak resursa kako bi se takva studija provela i dokazala smanjenje mortaliteta. U slučaju primarne prevencije trenutni rezultati su pozitivni, no utjecaj takve intervencije vjerojatno još dugo neće biti moguće kvantificirati. Zbog rastućih troškova dugoročne skrbi i praćenja pacijenata sa melanomom treba uzeti u obzir i samopregled kao jednu od strategija. Edukacija pacijenata o samopregledu kože može pomoći u ranom otkrivanju melanoma, pogotovo u rizičnoj populaciji. Neke smjernice kažu da svi pacijenti nisu u mogućnosti obavljati samopregled, na primjer zbog poodmakle životne dobi, te se na taj način može povećati učestalost dolazka liječniku. Nadalje, redovito pregled liječnika može pomoći u smanjenju anksioznosti pacijenta (74). Ostale prednosti probira uključuju mogućnost za bolju dokumentaciju, pružanje informacija pacijentu i podršku, te identifikaciju članova obitelji sa visokim rizikom za razvoj melanoma.

Analiza troškovne učinkovitosti (CEA) je osobito koristan alat kada nije moguće napraviti kliničku, randomiziranu studiju iz etičkih ili logističkih razloga. U slučaju melanoma zbog niske stope incidencije i prevalencije bilo bi potrebno uključiti više od 360 000 osoba i pratiti ih 10 godina kako bi se dokazala statistički značajna razlika u mortalitetu između osoba koje sudjeluju i ne sudjeluju u programu probira melanoma. Analiza troškovne učinkovitosti je najčešće korištena analiza kada nema podataka iz kliničkih randomiziranih studija o mortalitetu i kada najveća razina dokaza dolazi iz više kombiniranih izvora o različitim ishodima, a osobito je korisna za donošenje odluka o promjenama zdravstvene politike na nacionalnoj razini. Takve analize su korištene za donošenje kliničkih smjernica u probiru kolorektalnog karcinoma, probiru karcinoma dojke i liječenje humanog virusa imunodeficiencije – HIV (94, 95, 96).

Nedostatci istraživanja

Postoji nekoliko ograničenja ovog istraživanja. Postotak 5-godišnjeg preživljenja u modelu procijenjen je prema stadiju melanoma i podacima iz opservacijskih i kliničkih randomiziranih studija sa dakarbazinom i vemurafenibom. Distribucija stadija melanoma u

oba modela probira procijenjena je prema opservacijskim studijama probira melanoma, pošto ne postoje kliničke randomizirane studije, pa su to dokazi najveće razine. Rizična populacija je definirana prema kriterijima koji su zajednički svim smjernicama za probir melanoma u Europi, te su epidemiološki podaci o broju ljudi sa tipom kože Fitzpatrick I preuzeti iz drugih zemalja gdje za to postoje podaci. Troškovi su izračunati prema cjeniku HZZO-a, te je pretpostavljeno da su konstantni kroz cijeli vremenski period. Isto tako u izračun je uzet samo vemurafenib, dok bi uvrštavanjem dabrafeniba u model troškovi dodatno pali, ali samo za BRAF+ metastatske melanome liječene dabrafenibom. Isto tako u analizi u obzir nije uzeta imunoterapija (pembrolizumab, nivolumab) pošto do kraja 2016. ovi lijekovi nisu bili na listi HZZO-a. U analizu nisu uzeti podaci o potencijalnom broju nepotrebnih biopsija i lažno pozitivnih testova. Procjena cijene probira temelji se na DTP cjeniku HZZO-a (dermatoskopija, edukacija pacijenta). Važno je napomenuti da u istraživanju ovakvog tipa postoji puno pretpostavki, koju uključuju epidemiološke podatke, kliničke parametre i na kraju ishode koji se prate.

6. ZAKLJUČCI

1. Svake godine se u Hrvatskoj dijagnosticira više od 500 novih slučajeva melanoma.
2. Incidencija melanoma u Hrvatskoj je u porastu, uspoređujući razdoblje 2003.-2007. i 2008.-2012. (program „Euromelanoma) zabilježeno je 388 više novih slučajeva melanoma.
3. Većina melanoma se dijagnosticira u stadiju lokalne proširenosti, no značajno manje od udjela melanoma lokalne proširenosti u zemalja zapadne Europe .
4. U 5-godišnjem razdoblju sa programom „Euromelanoma“ više se melanoma detektiralo u stadiju lokalne proširenosti, a manje u stadiju metastatske bolesti te postoji statistički značajna razlika u incidenciji melanoma po stadijima u razdoblja bez probira i razdoblju sa programom „Euromelanoma“ (p=0,016).
5. Svake godine u Hrvatskoj od melanoma umire više od 150 osoba.
6. Ne postoji statistički značajna razlika (p=0,39) u mortalitetu od melanoma u razdoblju bez probira i razdoblju sa programom „Euromelanoma“.
7. Program „Euromelanoma“ je vrlo isplativa intervencija, ICER za ovu intervenciju iznosi 385,6 EUR/DALY (<1BDP *per capita*).
8. Prosječni troškovi po pacijentu najmanji su sa probirom rizične populacije te iznose 935 EUR (95% CI 906 – 963 EUR), a najveći sa probirom cijele populacije iznad 50 godina te iznose 2 281 EUR (95% CI 2 078 - 2 484 EUR).
9. Probir rizične populacije je vrlo isplativa intervencija, ICER iznosi 5 516 EUR/DALY.
10. Probir cijele populacije starije od 50 godina je isplativa intervencija u usporedbi sa programom „Euromelanoma“, no u usporedbi sa probirom rizične populacije ICER je negativan (-6 3512,8 EUR/DALY) te nije isplativ. Probir rizične populacije je dominantna strategija.

7. SAŽETAK

Melanom kože je zloćudni tumor kože te čini manje od 5% od svih vrsta raka kože. Incidencija melanoma raste u cijelom svijetu, pa tako i u Hrvatskoj. S obzirom na porast incidencije melanoma važno je procijeniti ekonomski utjecaj i troškove dijagnostike i liječenja melanoma. Dijagnoza kožnih melanoma u početnoj fazi spašava živote, smanjuje troškove liječenja i generira znatne uštede.

U opisanom istraživanju ispitane su epidemiološke i farmakoekonomske karakteristike pacijenata sa melanonom kože u Hrvatskoj u 5-godišnjim razdobljima uzimajući u obzir različite strategije prevencije i liječenja. Osim broja novoboljelih, umrlih i troškova izračunati su i DALY-ji prema metodologiji Svjetske zdravstvene organizacije. Za potrebe modeliranja, koristio se Markovljev model kako bi se procijenili troškovi i epidemiološki teret bolesti specifično vezanih za melanom u 5-godišnjem razdoblju.

Cilj istraživanja obuhvatio je analizu preventivnih strategija ranog otkrivanja melanoma, troškova liječenja i dijagnostike melanoma u Hrvatskoj te usporebu sa potencijalnim programima prevencije u nacionalnom programu u budućem petogodišnjem razboblju. Isto tako izrađeni su epidemiološki modeli i modeli ekonomskih troškova melanoma, procjena ukupnih troškova i troškovi po pacijentu, struktura troškova prema stadijima bolesti i preporuke za potencijalno preusmjeravanja sredstava.

U rezultatima je pokazano da postoji značajna razlika u incidenciji melanoma po stadijima u razdoblju bez probira i razdoblju sa programom „Euromelanoma“, no ne postoji statistički značajna razlika u mortalitetu. Pokazano je da je program „Euromelanoma“ je vrlo isplativa intervencija, te ICER iznosi 385,6 EUR/DALY. Prosječni troškovi po pacijentu najmanji su sa probirom rizične populacije te iznose 935 EUR (95% CI 906 – 963 EUR), a najveći sa probirom cijele populacije iznad 50 godina te iznose 2 281 EUR (95% CI 2 078 - 2 484 EUR). Usporedbom sa programom „Euromelanoma“ probirom rizične populacije moguće je izbjeći 2 273 DALY-ja te je unatoč znatno većim troškovima koji su posljedica visoke cijene vemurafeniba, probir rizične populacije vrlo isplativa intervencija (ICER = 5 516 EUR/DALY). Probir rizične populacije je dominantna strategija u usporedbi sa probirom cijele populacije starije od 50 godina.

8. SUMMARY

Melanoma is a malignant tumor of the skin and it counts for less than 5% of all skin cancers. The incidence of melanoma is growing all over the world, also in Croatia. Due to the increase in the incidence of melanoma it is important to assess the economic impact and the cost of diagnosis and treatment of melanoma. The diagnosis of cutaneous melanoma at an early stage can save lives, reduce treatment costs and generate substantial savings.

In the present study we have examined the epidemiological and pharmacoeconomic characteristics of patients with skin melanonom in Croatia in 5-year periods, taking into account different strategies of prevention and treatment. In addition to the number of patients, deaths and costs, DALYs are calculated according to the methodology of the World Health Organization. For the purposes of modeling, the Markov model is used to estimate the costs and epidemiological burden of disease specific to melanoma in the 5-year period.

The aim of the research included the analysis of prevention strategies for early detection of melanoma, the cost of treatment and diagnosis of melanoma in Croatia and comparison to the potential prevention programs in the national program in the upcoming five-year periods. Epidemiological models and models of economic costs melanoma are made, estimation of total costs and costs per patient, the cost structure to the stages of the disease and recommendations for potential diversion of healthcare budget.

The results show that there is a significant difference in the incidence of melanoma by stages in period without screening period and in the period during the program "Euromelanoma", but there is no statistically significant difference in mortality. It has been shown that the program "Euromelanoma" is a very cost-effective intervention, and ICER is € 385.6 / DALY. The average cost per patient is lowest with screening of high risk population (935 €; 95% CI 906-963 €), and the largest with screening of entire population over 50 years (2 281 €; 95% CI 2078-2484 €). In comparison with the program "Euromelanoma" with implementation of the screening of the risk population 2 273 DALYs can be avoided and despite significantly higher costs resulting from the high cost of vemurafenib, screening of risk populations is very cost-effective intervention (ICER = 5 516 €/ DALY). Screening of risk population is the dominant strategy compared to screening of the entire population older than 50 years.

9. LITERATURA

1. American Cancer Society. Melanoma Skin Cancer; http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003120-pdf.pdf. Pristupljeno 17/10/2015.
2. Longstreth JD. Melanoma genesis. Putative Causes and possible mechanisms. U: Balch CM, Hough AN, Sober AJ, Soong S. Cutaneous melanoma. 3 izd. St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing, Inc;
3. Fitzpatrick TB. Ozone depletion with increases UVB and melanoma induction: UVA (320 400 nm) as a cocarcinogen. Melanoma Res 2001;1Suppl 11:34.
4. Perkins AS, Stern DF. Molecular biology of cancer: Oncogenesis. U: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ur. Cancer – principles and practice of oncology. Philadelpnia – New York: Lippincott – Raven Publishers; 1997, str. 79-102.
5. Yaar M, Clinical and histological features of intrinsic versus extrinsic skin aging U: Gilchrest B, Krutmann J ur.Skin aging, Springer 2006, str.9-23.
6. Lipozenčić J, Pašić A et al. Dermatološka onkologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2009.
7. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. Ann Oncol. 2009;20 Suppl 6:vi1-vi7.
8. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. Int J Dermatol. 2010; 49(4):362-376.
9. Markovic SN, Suman VJ, Rao RA et al. A phase II study of ABT-510 (thrombospondin1 -analog) for the treatment of metastatic melanoma. Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials 2007;30(3):303-309.
10. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer. 2005;41:45-60.
11. Bataille V, De Vries E. Melanoma - Part 1: Epidemiology, risk factors, and prevention. BMJ. 2008;337(7681):1287-1291.
12. Tucker MA. Melanoma Epidemiology. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(3):383-395.
13. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. Int J Dermatol. 2010;49(4):362-376.
14. Jen M, Murphy M, Grant-Kels J. Childhood melanoma. Clin Dermatol, 2009.,27, 529–536.

15. Pomeranz, K., Graham, J., Solanki, S., and Hughes, M. Malignant Melanoma (Event Driven). 7-25-2013. Decision Resources, LLC.
16. Breslow A. Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 1970;172:902-908.
17. Langley RGB, Barnhill RL, Mihm MC, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Neoplasnms: Cutaneous Melanoma. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, ur. Fitzpatrick`s Dermatology in General Medicine. 6. izdanje. New York: McGraw – Hill, 2003; 917-945.
18. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histiogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res 1969;29(3):705-727.
19. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ i sur. Melanoma of the skin. U: Edge SE, Byrd DR, Carducci MA i sur., urednici. AJCC Cancer Staging Manual, 7. izdanje. New York: Springer; 2009. str. 325-44.
20. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63:11-30.
21. Howlader, N., Noone, A. M., Krapcho, M., et. al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/
22. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. New Engl J Med. 2011;364(26):2507-2516.
23. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. Cancer Cell.2004;6(4):313-319
24. Globocan 2012.; http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx; pristupljeno 13/12/2015.
25. Barbarić J; Znaor A; Melanoma trends in Croatia, Croat Med J. 2012;53:135-40
26. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of Cutaneous Melanoma. N Engl J Med, 2004., 351, 998-1012.
27. Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: past, present and future. Ann Surg Oncol 2001;8:22S-28S.
28. Mouawad R et al. Treatment for metastatic malignant melanoma: Old drugs and new strategies. Critical Reviews in Oncology/Hematology,2010.,74,27–39.

29. Tronnier M, Mitteldorf C: Treating advanced melanoma: current insights and opportunities. Cancer Management and Research 2014;6:349-356.
30. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al.: Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 17 (9): 2745-51, 1999.
31. Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle PK, Einarson TR. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. Cancer Treat Rev. 2007;33(8):665-80.
32. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 1999;17(9):2745-51
33. NCCN guidelines; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp; pristupljeno 13/12/2015
34. Weber J. Review: anti-CTLA-4 antibody ipilimumab: case studies of clinical response and immune-related adverse events. Oncologist. 2007;12(7):864-72.
35. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. NICE technology appraisal guidance 268. December 2012.
36. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011;364(26):2517-26.
37. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002;417(6892):949-54.
38. Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004;5(11):875-85.
39. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. Cell. 2004;116(6):855-67.
40. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al (2012): Dabrafenib in BRAF- mutated metastatic melanoma, a multicentre, open- label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012; 380, 358-365.
41. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al (2013): Un update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with

BRAF V600E- positive mutation metastatic melanoma (MM) J.Clin. Oncol 31 (suppl) (abstract 9013).

42. McArthur G et al: Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF V600E and BRAF V600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open- label study. Lancet Oncol 2014; 15:323-32.
43. Weinstock MA. Early detection of melanoma. JAMA 2000;284:886–889.
44. Berwick M, Begg CB, Fine JA, Roush GC, Barnhill RL. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. J Natl Cancer Inst 1996;88:17–23.
45. Lasithiotakis GK, Leiter U, Eigentler T i sur.; Improvement of overall survival of patients with cutaneous melanoma in Germany, 1976-2001: which factors contributed? Cancer 2007;109:1174-82.
46. Van der Leest RJ, de Vries E, Bulliard JL i sur.; The Euromelanoma skin cancer prevention campaign in Europe: characteristics and results of 2009 and 2010. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25:1455-65. Medline:21951235 doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04228.
47. Lipozecic J, Situm M; Croatian activity in Euromelanoma Day - May 5, 2008. Acta Dermatovenerol Croat. 2008;16:47.
48. Buljan M, Rajacic N, Vurnek Zivkovic M, Blajic I, Kusic Z, Situm M; Epidemiological data on melanoma from the referral centre in Croatia (2002-2007). Coll Antropol 2008;2:47-51.
49. Drummond M. et al. (2000). Metodi per la Valutazione Economica dei Programmi Sanitari, Il Pensiero Scientifico Editore, Naples.
50. WHO DALY; http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/; pristupljeno 13/12/2015
51. S.Oreskovic, Farmakoekonomika - koncepcije, metode i proturječnosti**;** Medicus, Vol.11 No.1; Farmakologija, Veljača 2002.
52. Souza RJSP, Mattedi AP, Rezende ML, Corrêa MP, Duarte EM; Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele tipo melanoma no Estado de São Paulo – Brasil; An Bras Dermatol. 2009;84(3):237-43
53. Elena Losina, Walensky RP, Geller A i sur.; Visual Screening for Malignant Melanoma; Arch Dermatol. 2007 January ; 143(1): 21–28.

54. Girgis A, Clarke P, Burton RC, Sanson-Fisher RW; Screening for melanoma by primary health care physicians: a cost-effectiveness analysis; J Med Screen. 1996;3(1):47-53.
55. Gordon L.G. Rowell D.; Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review; European Journal of Cancer Prevention; Volume 24(2), March 2015, p 141–149
56. TingHög G, Carlsson P, Synnerstad I, Rosdahl I. Societal cost of skin cancer in Sweden in 2005. Acta Derm Venereol. 2008. 88:467-73.
57. Tsao H, Rogers GS, Sober AJ. An estimate oft he annual direct cost of treating cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol. 1998. 38(5 Pt 1):669-80.
58. Alexandrescu DT. Melanoma costs: a dynamic model comparing estimated overall costs of various clinical stages. Dermatol Online J. 2009. 15(11):1.
59. Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, Lew RA, Koh HK. Screening for malignant melanoma: a cost-effective analysis. J Am Acad Dermatol. 1999. 41(5 Pt 1):738-45
60. Losina E, Walensky RP, Geller A, Beddingfield III FC, Wolf LL, Gilchrest BA, Freedberg KA. Visual Screening for Malignant Melanoma: A cost-effectiveness analysis. Arch Dermatol. 2007.143(1):21–28.
61. Vijay S. Pande, Kyle Beauchamp, and Gregory R. Bowman Everything you wanted to know about Markov State Models but were afraid to ask. Methods. 2010 Sep; 52(1): 99–105
62. Grossmann KF, Margolin K; Long-term survival as a treatment benchmark in melanoma: latest results and clinical implications; Ther Adv Med Oncol. 2015 May;7(3):181-91.
63. Puzanov I. et al; Long-term outcome in $BRAF^{V600E}$ melanoma patients treated with vemurafenib: Patterns of disease progression and clinical management of limited progression; European Journal of Cancer Volume 51, Issue 11, July 2015, Pages 1435–1443
64. Maio M.; Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. J Clin Oncol. 2015 Apr 1;33(10):1191-6.
65. S Aquilina, Skin phototypes of a Maltese sample population - JEADV, Vol 21 Issue 9, 2007

66. M Situm et al. Ten-Year Study on the Correlation of Clinical and Patohistological Diagnosis of Dysplastic Nevi, Collegium Antropologicum, Vol.35 - supplement 2 No.2 Rujan 2011.
67. Registar za rak, Bilten – incidencija raka u Hrvatskoj, 2015, Hrvatski zavod za javno zdravstvo
68. Reyes et. al; The burden of metastatic melanoma: treatment patterns, healthcare use (utilization), and costs.; Melanoma Res. 2013 Apr;23(2):159-66.
69. Chevalier J, Bonastre J, Avril MF (2008). The economic burden of melanoma in France: assessing healthcare use in a hospital setting. Melanoma Res18:40–46.
70. Euromelanoma day; http://www.euromelanoma.org/croatia; Pristupljeno 06/03/2016.
71. WHO - Table: Threshold values for intervention cost-effectiveness; http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/; Pristupljeno 06/03/2016
72. Hrvatska u brojkama 2013, Državni zavod za statistiku; http://www.dzs.hr/Hrv_Eng/CroInFig/croinfig_2013.pdf; Pristupljeno 06/03/2016.
73. Šamija, Mirko; Strnad,Marija; Ebling, Zdravko. Nacionalni program prevencije i ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj Zbornik radova 4. Hrvatskog onkološkog kongresa s međunarodnim sudjelovanjem / Šamija, Mirko (ur.). - Zagreb : 2008. 19-22.
74. C.G. Watts; M. Dieng; R.L. Morton; G.J. Mann; S.W. Menzies; A.E. Cust. Clinical Practice Guidelines for Identification, Screening and Follow-up of Individuals at High Risk of Primary Cutaneous Melanoma: A Systematic Review. The British Journal of Dermatology. 2015;172(1):33-47
75. HZZO – objavljene liste lijekova; http://cdn.hzzo.hr/wp-content/uploads/2016/02/Osnovna_lista_lijekova_web_NN_11_16_ispravak_pregabalin_sandoz-1.xls, pristupljeno 24.3.2016.
76. Ferrini RL, Perlman M, Hill L. American College of Preventive Medicine policy statement: screening for skin cancer. Am J Prev Med 1998;14(1):80–2
77. Katalinic et al.Does Skin Cancer Screening Save Lives? Cancer November 1, 2012; 5395-5402
78. Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D. Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick meanomas. Int J Cancer. 2010;126:450–8.
79. Clara Curiel-Lewandrowski, Suephy C. Chen, Susan M. Swetter Screening and Prevention Measures for Melanoma: Is There a Survival Advantage? Curr Oncol Rep (2012) 14:458–467

80. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009;27:6199–206.
81. Berwick M, Begg CB, Fine JA, Roush GC, Barnhill RL. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. J Natl Cancer Inst. 1996;88:17–23.
82. Carli P, De Giorgi V, Palli D, et al. Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. Arch Dermatol. 2003;139:607–12.
83. Pollitt RA, Geller AC, Brooks DR, et al. Efficacy of skin self- examination practices for early melanoma detection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18:3018–23.
84. Aneja S, Aneja S, Bordeaux JS. Association of increased derma- tologist density with lower melanoma mortality. Arch Dermatol. 2012;148:174–8.
85. Goulart JM, Quigley EA, Dusza S, et al. Skin cancer education for primary care physicians: a systematic review of published evaluated interventions. INFORMED (INternet curriculum FOR Melanoma Early Detection) Group. J Gen Intern Med. 2011;26:1027–35. Epub 2011 Apr 7. Comprehensive review of skin cancer educational pro- grams targeting primary care providers.
86. Moore MM, Geller AC, Zhang Z, et al. Skin cancer examination teaching in US medical education. Arch Dermatol. 2006;142:439– 44.
87. Geller AC, Venna S, Prout M, et al. Should the skin cancer examination be taught in medical school? Arch Dermatol. 2002;138:1201–3.)
88. Shaikh WR, Geller A, Alexander G, et al. Developing an interac- tive web-based learning program on skin cancer: the learning experiences of clinical educators. J Cancer Educ. 2012
89. Geller AC, Greinert R, Sinclair C, et al. A nationwide population- based skin cancer screening in Germany: proceedings of the first meeting of the International Task Force on Skin Cancer Screening and Prevention (September 24 and 25, 2009. Cancer Epidemiol. 2010;34:355–8.
90. Cartee TV, Kini SP, Chen SC. S124 Melanoma reporting to central cancer registries by US dermatologists: an analysis of the persistent knowledge and practice gap. JAAD. 2011;65.

91. Cockburn M, Swetter SM, Peng D, et al. Melanoma under report- ing: why does it happen, how big is the problem, and how do we fix it? J Am Acad Dermatol. 2008;59:1081–5.
92. Koh HK, Geller A, Miller DR, Clapp RW, Lew RA. Underreport- ing of cutaneous melanoma in cancer registries nationwide. J Am Acad Dermatol. 1992;27:1035–6.
93. Criscione VD, Weinstock MA. Melanoma thickness trends in the United States, 1988–2006. J Investig Dermatol. 2010;130:793–7
94. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137:96–104.
95. .Mandelblatt J, Saha S, Teutsch S, et al. The cost-effectiveness of screening mammography beyond age 65 years: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2003;139:835–842.
96. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. Ann Intern Med 2001;134:440–450.

10. ŽIVOTOPIS

Goran Benčina, magistar farmacije, specijalist farmakoterapije, sveučilišni magistar dermatofarmacije i kozmetologije, stručni specijalist ekonomije, rođen je 11.07.1985. u Kutini gdje je završio osnovnu školu te opću gimanziju srednje škole „Tin Ujević“. 2004. godine upisao je studij farmacije na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu, te je na istom diplomirao u rujnu 2009. godine. Na Ekonomskom fakultetu, Sveučilišta u Splitu je 2012. godine je diplomirao na specijalističkom, stručnom studiju Managementa (smjer upravljanje projektima). Poslijediplomski specijalistički studij „Dermatofarmacija i kozmetologija“ završio je na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu 2013. s temom „Dermatohelioza“. 2013. godine upisao je doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Državni ispit položio je 2013, a specijalistički ispit iz Farmakoterapije 2016. (The Board of Pharmacy Specialties, Washington, SAD). Nakon pripravničkog staža u ljekarni, zaposlen je Oktal Pharmi, od 2010. u GlaxoSmithKline-u te od 2016. u Merck Sharp & Dohme-u. Obavljao je poslove stručnog suradnika za astmu i KOPB, projektnog managera za cjepiva, voditelja terapijskih područja HIV-a, cjepiva i urologije te regionalnog voditelja marketinga za onkologiju. Sudjelovao je na brojnim edukacijama, kongresima i radionicama iz područja zdravstvene ekonomike, epidemiologije i managementa u Hrvatskoj i svijetu. Dobitnik je stipendije za trogodišnji program Global Health Economics (Europan University of St.Petersburg – Ruska federacija) 2011-2013, stipendije „The European League Against Rheumatism (EULAR) - Epidemiology course, stipendije Erasmus University Rotterdam - "Health economics in the field of dermatology: opportunities and challenges regarding economic evaluation of health technologies" i ljetne škole epidemiologije sveučilišta u Ulm-u “Ulm University & UNC Gillings School of Global Public Health at Chapel Hill“. Autor je 14 znanstvenih i stručnih priopćenja iz područja farmakoekonomike i farmakoepidemiologije.

11.PRILOZI

11.1. Troškovi melanoma prema stadiju – primarna zdravstvena zaštita

Stadij	Dijagnostika	Liječenje	Kontrola
0	Pregled dermatovenerologa : 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM001 Prvi pregled: K-1 - 52,00 kn Dermatoskopija DERMATOSKOPIJU NAPLAĆUJE BOLNICA U SLUČAJU DA GA RADI DOKTOR PZZ CIJENA JE: OM202 - Dermoskopija: P - 1,35 - 74,25 kn	Ekscizija s 0,5 cm rubom 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM001 Prvi pregled: K-1 - 52,00 kn U SLUČAJU DA GA RADI PZZ - OM 206 Ekscizija dobroćudnog tumora kože (primarni šav) K - 1,73 - 89,96 kn	Klinička kontrola kirurga mjesec dana nakon ekscizije 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn 3.OM141 Previjanje: K - 0,29 - 15,08 kn 4.OM142 Odstranjivanje šavova: K -0,67- 34,84kn Kontrola dermatovenerologa 2× godišnje prvih 5 godina, potom jednom godišnje (prvi pregled 3-6 mjeseca nakon ekscizije) 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (2x) 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn (2x)
IA	Pregled dermatovenerologa : 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM001 Prvi pregled: K-1 - 52,00 kn Dermatoskopija DERMATOSKOPIJU NAPLAĆUJE BOLNICA U SLUČAJU DA GA RADI DOKTOR PZZ CIJENA JE: OM202 - Dermoskopija: P - 1,35 - 74,25 kn	Ekscizija s 0,5 cm rubom 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM001 Prvi pregled: K-1 - 52,00 kn U SLUČAJU DA GA RADI PZZ - OM 206 Ekscizija dobroćudnog tumora kože (primarni šav) K - 1,73 - 89,96 kn	Klinička kontrola kirurga mjesec dana nakon ekscizije 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn 3.OM141 Previjanje: K - 0,29 - 15,08 kn 4.OM142 Odstranjivanje šavova: K -0,67- 34,84kn Kontroladermatovenerologa 2× godišnje prvih 5 godina, potom jednom godišnje (prvi pregled 3-6 mjeseca nakon ekscizije) 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (2x) 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn (2x)
IB-II ABC	Pregled dermatovenerologa : 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM001 Prvi pregled: K-1 - 52,00 kn Dermatoskopija DERMATOSKOPIJU NAPLAĆUJE BOLNICA U SLUČAJU DA GA RADI DOKTOR PZZ CIJENA JE: OM202 - Dermoskopija: P - 1,35 - 74,25 kn	Ekscizija s 0,5 cm rubom 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM001 Prvi pregled: K-1 - 52,00 kn U SLUČAJU DA GA RADI PZZ - OM 206 Ekscizija dobroćudnog tumora kože (primarni šav) K - 1,73 - 89,96 kn	Klinička kontrola kirurga svaka 3 mjeseca prve godine, potom 2x godišnje tijekom 5 godina 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (3x) 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn (3x) 3.OM141 Previjanje: K - 0,29 - 15,08 kn 4.OM142 Odstranjivanje šavova: K -0,67- 34,84kn Kontrola dermatovenerologa 2× godišnje prvih 5 godina, potom jednom godišnje (prvi pregled 3-6 mjeseca nakon ekscizije) 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (2x) 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn (2x) UZV limfnih čvorova svakih 6 mjeseci prvih pet godina 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (2x)
III AB	Pregled dermatologa : 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM001 Prvi pregled: K-1 - 52,00 kn Obrada (UZV limfnog bazena, UZV/CT trbuha;RTG pluća, citološka punkcija) 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (3x) Dermatoskopija DERMATOSKOPIJU NAPLAĆUJE BOLNICA U SLUČAJU DA GA RADI DOKTOR PZZ CIJENA JE: OM202 - Dermoskopija: P - 1,35 - 74,25 kn	Ekscizija 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM001 Prvi pregled: K-1 - 52,00 kn U SLUČAJU DA GA RADI PZZ - OM 206 Ekscizija dobroćudnog tumora kože (primarni šav) K - 1,73 - 89,96 kn Radikalna limfadenektomija unutar mjesec dana po SLNB (kirurg, plastični kirurg, ORL, MFK). 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn 3.OM107 Savjetovanje s obitelji: P - 1,93 -106,15 kn 4.OM108 - Savjet telefonom bolesniku ili članu obitelji K - 0,19 - 9,88 kn 5.OM109 Psihoterapijska podrška ili savjet:K- 0,67- 34,84 kn 6.OM156 Ispunjavanje Prijave maligne neoplazme P - 0,58 - 31,90 kn	Klinička kontrola kirurga svaka 3 mjeseca prve godine, potom 2x godišnje tijekom 5 godina 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (3x) 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn (3x) 3.OM141 Previjanje: K - 0,29 - 15,08 kn 4.OM142 Odstranjivanje šavova: K -0,67- 34,84kn Kontrola dermatologa 2× godišnje prvih 5 godina, potom jednom godišnje (prvi pregled 3-6 mjeseca nakon ekscizije) 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (2x) 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn (2x) UZV limfnih čvorova svaka 3 mjeseca prve godine , svakih 6 mjeseci pet godina 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (4x)

Stadij	Dijagnostika	Liječenje	Kontrola
IIIC	Pregled dermatovenerologa : 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM001 Prvi pregled: K-1 - 52,00 kn Obrada (UZV limfnog bazena, UZV/CT trbuha;RTG pluća, citološka punkcija) 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (3x) Dermatoskopija DERMATOSKOPIJU NAPLAĆUJE BOLNICA U SLUČAJU DA GA RADI DOKTOR PZZ CIJENA JE: OM202 - Dermoskopija: P - 1,35 - 74,25 kn	Ekscizija 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM001 Prvi pregled: K-1 - 52,00 kn U SLUČAJU DA GA RADI PZZ - OM 206 Ekscizija dobroćudnog tumora kože (primarni šav) K - 1,73 - 89,96 kn Radikalna limfadenektomija unutar mjesec dana po SLNB (kirurg, plastični kirurg, ORL, MFK). 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn Ekscizija satelitoze i in transit metastaza u zdravo s minimalnim rubom zdrave kože 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 k Zračenje zahvaćenog limfnog bazena (koliko puta?!) 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn 3.OM107 Savjetovanje s obitelji: P - 1,93 -106,15 kn 4.OM108 - Savjet telefonom bolesniku ili članu obitelji K - 0,19 - 9,88 kn 5.OM109 Psihoterapijska podrška ili savjet:K- 0,67- 34,84 kn 6.OM156 Ispunjavanje Prijave maligne neoplazme P - 0,58 - 31,90 kn	Klinička kontrola kirurga svaka 3 mjeseca prve godine, potom 2x godišnje tijekom 5 godina 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (3x) 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn (3x) 3.OM141 Previjanje: K - 0,29 - 15,08 kn 4.OM142 Odstranjivanje šavova: K -0,67- 34,84kn Kontrola dermatovenerologa 2× godišnje prvih 5 godina, potom jednom godišnje (prvi pregled 3-6 mjeseca nakon ekscizije) 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (2x) 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn (2x) UZV limfnih čvorova svaka 3 mjeseca prve godine , svakih 6 mjeseci pet godina 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (4x)
IV	Pregled dermatovenerologa : 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM001 Prvi pregled: K-1 - 52,00 kn Obrada (UZV limfnog bazena, UZV/CT trbuha;RTG pluća, citološka punkcija) 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (3x) Dermatoskopija DERMATOSKOPIJU NAPLAĆUJE BOLNICA U SLUČAJU DA GA RADI DOKTOR PZZ CIJENA JE: OM202 - Dermoskopija: P - 1,35 - 74,25 kn	Ekscizija 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM001 Prvi pregled: K-1 - 52,00 kn U SLUČAJU DA GA RADI PZZ - OM 206 Ekscizija dobroćudnog tumora kože (primarni šav) K - 1,73 - 89,96 kn Radikalna limfadenektomija unutar mjesec dana po SLNB (kirurg, plastični kirurg, ORL, MFK). 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn Ekscizija satelitoze i in transit metastaza u zdravo s minimalnim rubom zdrave kože 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn Zračenje zahvaćenog limfnog bazena (koliko puta?!) 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn 3.OM107 Savjetovanje s obitelji: P - 1,93 -106,15 kn 4.OM108 - Savjet telefonom bolesniku ili članu obitelji K - 0,19 - 9,88 kn 5.OM109 Psihoterapijska podrška ili savjet:K- 0,67- 34,84 kn 6.OM156 Ispunjavanje Prijave maligne neoplazme P - 0,58 - 31,90 kn 7.OM102 Prva kućna posjeta u palijativnoj skrbi K - 3,85- 200,20 kn 8.OM103 - Kontrolna kućna posjeta u palijativnoj skrbi K - 2,4 - 124,80 (10x)	Klinička kontrola kirurga svaka 3 mjeseca prve godine, potom 2x godišnje tijekom 5 godina 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (3x) 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn (3x) 3.OM141 Previjanje: K - 0,29 - 15,08 kn 4.OM142 Odstranjivanje šavova: K -0,67- 34,84kn Kontrola dermatovenerologa 2× godišnje prvih 5 godina, potom jednom godišnje (prvi pregled 3-6 mjeseca nakon ekscizije) 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (2x) 2.OM002 Kontrolni pregled: K - 0,63 - 32,76 kn (2x) UZV limfnih čvorova svaka 3 mjeseca prve godine , svakih 6 mjeseci pet godina 1.OM029 Propisivanje uputnice za SKZZ na sekundarnu razinu zdravstvene zaštite : K -0,1 - 5,20 kn (4x)

11.2. Troškovi melanoma prema stadiju – bolnički troškovi

	Postupci	Trošak po jedinici (kn)	% pacijenta	Frekvencija u godinu dana	Trošak po pacijentu (kn)	Trošak po pacijentu (€)
0	Pregled, praćenje	117,52	100%	2	235,04	31,38
	Dermatoskopija	148,5	100%	2	297,00	39,65
	Ekscizije, reekscizije	139,88	100%	1	139,88	18,68
	Biokemija i histologija	41,08	100%	2	82,16	10,97
	Lijekovi	0,80	30%	3	0,72	0,10
	ORL - komplicirana ekscizija	2775,00	3%	1	83,25	11,11
				TOTAL 0	838,05	111,89
IA	Pregled, praćenje	117,52	100%	2	235,04	31,38
	Dermatoskopija	148,5	100%	2	297,00	39,65
	Ekscizije, reekscizije	139,88	100%	1	139,88	18,68
	Biokemija i histologija	41,08	100%	2	82,16	10,97
	Lijekovi	0,80	30%	3	0,72	0,10
				TOTAL IA	754,80	100,77
IB-II ABC	Pregled, praćenje	183,04	100%	2	366,08	48,88
	Dermatoskopija	148,5	100%	2	297,00	39,65
	Ekscizije, reekscizije	139,88	100%	2	279,76	37,35
	Biokemija i histologija	56,68	100%	2	113,36	15,13
	Lijekovi	0,80	30%	3	0,72	0,10
				TOTAL IB/ II ABC	2566,52	342,66
III AB	Pregled, praćenje	183,04	100%	4	732,16	97,75
	Dermatoskopija	148,5	100%	4	594,00	79,31
	Ekscizije, reekscizije	139,88	100%	1	139,88	18,68
	Biokemija i histologija	109,38	100%	4	437,52	58,41
	Lijekovi	0,80	95%	10	7,60	1,01
	Limfadenektomija, označavanje sentinela	1230,50	95%	1	1168,98	156,07
	Ostala dijagnostika (UZV, CT, RTG, imunohistokemija)	302,46	100%	2	604,92	80,76
	Potpora pacijenata	257,55	80%	1	206,04	27,51
				TOTAL III AB	3891,10	519,51

	Postupci	Trošak po jedinici (kn)	% pacijenta	Frekvencija u godinu dana	Trošak po pacijentu (kn)	Trošak po pacijentu (€)
IIIC	**Pregled, praćenje**	183,04	100%	4	**732,16**	**97,75**
	Dermatoskopija	148,5	100%	4	**594,00**	**79,31**
	Ekscizije, reekscizije	705,18	100%	1	**705,18**	**94,15**
	Biokemija i histologija	109,38	100%	4	**437,52**	**58,41**
	Lijekovi	0,80	95%	10	**7,60**	**1,01**
	Limfadenektomija, označavanje sentinela	705,18	95%	1	**669,92**	**89,44**
	Ostala dijagnostika (UZV, CT, RTG, imunohistokemija)	1.500,96	100%	2	**3001,92**	**400,79**
	Radioterapija	4.425,00	10%	2	**885,00**	**118,16**
	Potpora pacijenata i palijativna skrb	150,87	80%	1	**120,70**	**16,11**
				TOTAL III C	**7154,00**	**955,14**
IV	**Dermatoskopija**	148,5	100%	5	**742,50**	**99,13**
	Ekscizije, reekscizije	705,18	100%	1	**705,18**	**94,15**
	Biokemija i histologija	109,38	100%	5	**546,90**	**73,02**
	Lijekovi	93,76	95%	15	**1336,08**	**178,38**
	Limfadenektomija, označavanje sentinela	705,18	95%	1	**669,92**	**89,44**
	Praćenje	331,2	95%	4	**1258,56**	**168,03**
	Kemoterapija	2898,76	70%	13	**26378,72**	**3521,86**
	Radioterapija	4.425,00	10%	2	**885,00**	**118,16**
	Potpora pacijenata i palijativna skrb	1391,87	50%	1	**695,94**	**92,92**
	UZV limfnih čvorova, ultrazvuk/CT abdomena, punkcije, PET-CT	1.481,49	100%	1	**1481,49**	**197,80**
				TOTAL IV	**34700,28**	**4632,88**