



**ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ & ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ &
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

**Συστηματική Ανασκόπηση των μελετών οικονομικής αξιολόγησης
των βιολογικών θεραπειών για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας
και προεκτάσεις πολιτικής υγείας.**

Φοιτήτρια

Φαρμάκη Άντζελα

Επιβλέπων Καθηγητής

Κωνσταντίνος Αθανασάκης

ΛΕΥΚΩΣΙΑ,

ΙΟΥΝΙΟΣ, 2017

Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών

Πολιτική Υγείας και Σχεδιασμός Υπηρεσιών Υγείας

Μεταπτυχιακή Διατριβή

Συστηματική Ανασκόπηση των μελετών οικονομικής αξιολόγησης των βιολογικών θεραπειών για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας και προεκτάσεις πολιτικής υγείας.

Φοιτήτρια

Φαρμάκη Αντζελα

Επιβλέπων Καθηγητής

Κωνσταντίνος Αθανασάκης

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή υποβλήθηκε προς μερική εκπλήρωση των απαιτήσεων για απόκτηση μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών στην Πολιτική Υγείας και Σχεδιασμό Υπηρεσιών Υγείας από τη Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου.

ΙΟΥΝΙΟΣ 2017

Περιεχόμενα	
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
1. ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	13
1.1. Περιγραφή της νόσου	13
1.2 Οικονομική αξιολόγηση και ο ρόλος της στην λήψη αποφάσεων.....	32
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	39
1. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	39
1.1 Αναζήτηση βιβλιογραφίας.....	39
1.2 Επιλογή άρθρων.....	39
1.3 Εξαγωγή δεδομένων από τις επιλεγμένες μελέτες.....	41
1.4 Αξιολόγηση ποιότητας των επιλεγμένων άρθρων	41
1.5 Σύνθεση δεδομένων	44
2. Αποτελέσματα.....	44
2.1.Άρθρα που ανακτήθηκαν από την αναζήτηση βιβλιογραφίας.....	44
2.2. Χαρακτηριστικά μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.....	46
2.3.Έλεγχος ποιότητας.....	65
3.Συζήτηση.....	65
3.1.Σημασία των κύριων αποτελεσμάτων.....	65
3.2. Περιορισμοί	67
3.3.Εισηγήσεις	69
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ.....	80
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.ΛΙΣΤΑ ΑΡΘΡΩΝ ΠΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΗΚΑΝ.....	80
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3. ΠΙΝΑΚΑΣ ΜΕ ΛΙΣΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ DRUMMOND	82

Ευχαριστίες

Η εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας δε θα μπορούσε να διεκπεραιωθεί χωρίς την καθοδήγηση και ενθάρρυνση του επιβλέποντος καθηγητή κ. Κώστα Αθανασάκη.

Δε θα μπορούσα να παραλείψω και τη στήριξη του οικογενειακού μου και φιλικού περιβάλλοντος σε όλη την πορεία.

Πιστεύω πως το όλο πόνημα θα μπορέσει να αποτελέσει ένα σημαντικό ερέθισμα στην επιστημονική κοινότητα που ασχολείται με τα οικονομικά της υγείας και για τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων, ώστε ασθένειες όπως και η ελκώδης κολίτιδα που μελετάται στην παρούσα διατριβή, η οποία επηρεάζει την ποιότητα ασθενών στην παραγωγική τους ηλικία και αποτελεί σημαντική επιβάρυνση στο σύστημα της υγείας, να αποτελέσουν προτεραιότητα στην ορθολογική διάθεση των σπάνιων πόρων.

Ευχαριστώ,

Αντζελα Φαρμάκη

Ιούνιος 2017

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Anti-TNF α = αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων α

ICER= incremental cost effectiveness ratio

ICUR= incremental cost utility ratio

QALYs= Quality adjusted life years

NICE= National Institute for Health and Care Excellence

EMA= European Medicine Agency

FDA= Food and Drug Association

BNF= British National Formulary

EK= Ελκώδης κολίτιδα

RCTs= Randomized control trials

ITT= intention to treat

WTP= Willingness to pay

IV= Intravenous

HTA= Health Technology Assessment

ITC= Indirect treatment comparison

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας με συμβατική θεραπεία συχνά αποτυγχάνει να ελέγξει την ασθένεια σε αρκετούς ασθενείς. Η βιολογική θεραπεία έχει έναν αυξανόμενο ρόλο στην τροποποίηση της φυσικής πορείας της νόσου και στην βελτίωση της πρόγνωσης για τον ασθενή.

Το ερώτημα είναι εάν οι βιολογικές θεραπείες, οι οποίες είναι υψηλού κόστους μπορούν τελικά να αντισταθμίσουν το κόστος των συχνών νοσοκομειακών περιθάλψεων και της χειρουργικής επέμβασης, ως αποτέλεσμα της νόσου. Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η συστηματική ανασκόπηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας αναφορικά με τις μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας των βιολογικών θεραπειών της κατηγορίας των anti-TNFα παραγόντων (ινφλιξιμάμπη, αδαλιμουμαμπη και γολιμουμάμπη) για την θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.

Μέθοδος

Η σχετική βιβλιογραφία αναζητήθηκε στις βάσεις δεδομένων Google Scholar και Pubmed με χρονικό περιθώριο τον Φεβρουάριο του 2006 μέχρι τον Μάρτιο του 2017. Όλες οι μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας ή κόστους χρησιμότητας, οι οποίες έκαναν σύγκριση των υπό μελέτη βιολογικών θεραπειών με την συμβατική θεραπεία, με άλλη βιολογική θεραπεία, με εικονικό φάρμακο και με χειρουργική επέμβαση για την θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας, σε ενήλικες ασθενείς, συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.

Αποτελέσματα

Δεκατέσσερα άρθρα συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, τα οποία ήταν αναλύσεις κόστους αποτελεσματικότητας, κάποιες εκ των οποίων αποτελούσαν αναφορές οικονομικών αξιολογήσεων οργανισμών αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας. Όπως φάνηκε από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση η χρήση των τριών εγκεκριμένων βιολογικών θεραπειών στην ελκώδη κολίτιδα ινφλιξιμάμπης, αδαλιμουμάμπης και γολιμουμάμπης, οδήγησε στη μετατόπιση του κόστους της θεραπείας της ελκώδους κολίτιδας από τις νοσοκομειακές περιθάλψεις και τις χειρουργικές επεμβάσεις στις anti-TNFα βιολογικές θεραπείες. Το υψηλό κόστος αυτών των θεραπειών παραμένει ένα κύριο πρόβλημα και δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένο εάν το κόστος τους μπορεί να αντισταθμίσει το κόστος από την χρήση άλλου είδους υγειονομικής περίθαλψης.

Συμπεράσματα

Αν και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των βιολογικών θεραπειών έχει εκτιμηθεί και δίνει πιο ξεκάθαρα αποτελέσματα, υπάρχει μεγάλη αβεβαιότητα ως προς την μακροπρόθεσμη κλινική έκβαση και τα αποτελέσματα κόστους – αποτελεσματικότητας, βάσει των μέχρι στιγμής δημοσιευμένων στοιχείων. Οι μελλοντικές αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας χρειάζεται να λαμβάνουν υπόψη τον τρόπο αποζημίωσης και την πολιτική υγείας που ακολουθεί η κάθε χώρα, γιατί σίγουρα διαφοροποιούνται σε σημαντικό βαθμό οι δαπάνες υγείας και οι διαθέσιμοι πόροι της κάθε χώρας.

Λέξεις κλειδιά: ελκώδης κολίτιδα, βιολογικές θεραπείες, οικονομική αξιολόγηση, κόστος αποτελεσματικότητα

ABSTRACT

Introduction

The treatment of ulcerative with standard therapy fails to control the disease in many patients. Biologic therapy has an increasing role in altering the natural course of ulcerative colitis, and is improving patient prognosis.

The question is whether the biological therapies, which have high costs, may offset the cost of hospitalization and surgery, due to the disease. The purpose of the present thesis was a systematic review of published literature on the cost effectiveness and cost utility of biological therapies of the anti-TNF α category (infliximab, golimumab, adalimumab) for the treatment of ulcerative colitis.

Methods

A literature search was performed using Google Scholar and Pubmed between February 2006 and March 2017. All studies of cost-effectiveness or cost-utility, comparing the under study biological therapies with conventional treatment, another biologic treatment, placebo or surgery for the treatment of ulcerative colitis in adults were included in this review.

Results

Fourteen articles were included in the review, that they were cost – effectiveness analysis, some of which were reports of economic evaluations of Health technology assessment bodies. As shown by the present review the use of the approved biological therapies in ulcerative colitis, infliximab, adalimumab and golimumab lead to the shift of cost for the treatment of ulcerative colitis from hospitalization and surgery to anti-TNF α biological treatments. The high costs of these therapies remain a major problem and it's not yet fully clarified if their cost can offset the cost of the use of other type of healthcare sources.

Conclusions

So, while the safety and the effectiveness of biological therapies is well estimated and gives more clear results, there remains some uncertainty with regards to the cost-effectiveness and the future clinical outcomes, based on the up to date evidences. The future cost-effectiveness analyses need to take into account the reimbursement method and health policy of individual countries.

Key words: ulcerative colitis, biological agents, economic evaluation, cost-effectiveness

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα οικονομικά της υγείας αποτελούν για τα σύγχρονα συστήματα υγείας τον ακρογωνιαίο λίθο για την εξυγίανση του συστήματος υγείας και την επίτευξη μέγιστης αποδοτικότητας των συστημάτων, ιδιαίτερα σε περιόδους κρίσης, όπου απαιτείται συστηματική αναχαίτιση των δαπανών υγείας και βέλτιστη κατανομή των σπάνιων πόρων.

Σήμερα, όσο ποτέ άλλοτε, η οικονομία της υγείας και ειδικότερα η φαρμακοοικονομία, βρίσκεται στην πρώτη γραμμή της κοινωνικής και οικονομικής πολιτικής, σε μια προσπάθεια εξισορρόπησης της ανάγκης για πρόσβαση στην καινοτομία και την εφαρμογή νέων τεχνολογιών στην υγεία, αλλά και των πολυσχιδών αναγκών που απορρέουν από την εμφάνιση νέων ασθενειών και την πολυπλοκότητα τους. Οι στόχοι των σύγχρονων συστημάτων για ισότητα στην πρόσβαση, αποδοτικότητα και αποτελεσματικότητα των θεραπειών, απαιτούν νέες προσεγγίσεις και δράσεις που θα συμβάλλουν στην επίτευξη εκσυγχρονισμού των συστημάτων υγείας και ορθολογικής κατανομής των διαθέσιμων πόρων.

Η φαρμακοοικονομία αναζητά τις μεθόδους αποτίμησης των φαρμακευτικών παρεμβάσεων, έτσι ώστε τελικά να επιλέγεται η παρέμβαση που προσφέρει το μέγιστο δυνατό όφελος, με το μικρότερο δυνατό κόστος.⁽¹⁾ Μια μελέτη οικονομικής αξιολόγησης θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από εγκυρότητα και να είναι στο πνεύμα της ασκούμενης υγειονομικής πολιτικής. Στην πραγματικότητα αυτό δεν είναι πάντα εφικτό, γιατί υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός μεθοδολογικών προσεγγίσεων και κάθε ερευνητής χρησιμοποιεί διαφορετική μέθοδο. Ακόμη, η έκταση της χρήσης των οικονομικών αξιολογήσεων στη λήψη αποφάσεων εξαρτάται από τον τύπο και τον τρόπο λειτουργίας του συστήματος υγείας, αλλά και από τη μορφή διακυβέρνησης του κράτους.⁽¹⁾ Οι μελέτες οικονομικής αξιολόγησης εφαρμόζονται και σε άλλους τομείς της κοινωνίας και όχι μόνο στον υγειονομικό, παρόλο που σε αυτόν έχουν κυρίως επικρατήσει.⁽²⁾

Η σύγχρονη ανάγκη των συστημάτων υγείας για εξοικονόμηση πόρων, αλλά συγχρόνως και εισαγωγής καινοτόμων θεραπειών, επιβάλλει την δημιουργία φορέων αξιολόγησης των νέων τεχνολογιών. Η πολιτική ανάλυση, η τεκμηριωμένη Ιατρική, η οικονομική αξιολόγηση και οι κοινωνικές και ανθρωπιστικές επιστήμες εντάσσονται στους τομείς της ερευνητικής μεθοδολογίας της, αποτελώντας μια γέφυρα ανάμεσα στον κόσμο της έρευνας και στον κόσμο όσων λαμβάνουν αποφάσεις σχετικά με τη διάχυση της τεχνολογίας υγείας στα υγειονομικά συστήματα.⁽³⁾ Τέτοιες μελέτες οικονομικής αξιολόγησης για νέες τεχνολογίες

στον τομέα της υγείας, αποτελούν σημαντικό παράγοντα για τη λήψη αποφάσεων, με σκοπό τη βελτιστοποίηση της χρήσης των πόρων, καθώς και της υγείας των ασθενών.

Η ελκώδης κολίτιδα, ανήκει στην κατηγορία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου και μαζί με τη νόσο του Crohn, αποτελούν τους δύο βασικούς τύπους της νόσου. Η νόσος αυτή, πλήττει το βλεννογόνο του παχέος εντέρου, προκαλώντας συχνές αιματηρές κενώσεις, διάρροιες και έντονο κοιλιακό πόνο.⁽⁴⁾

Η ελκώδης κολίτιδα αποτελεί μια σημαντική οικονομική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας, η οποία οφείλεται στα υψηλά κόστη, εξαιτίας της συχνής χρησιμοποίησης των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης, τις επαναλαμβανόμενες νοσοκομειακές περιθάλψεις και την ανάγκη για χειρουργικές παρεμβάσεις. Παραδείγματος χάριν στην Αμερική, το ετήσιο συνολικό κόστος της ασθένειας, υπολογίστηκε το 2008 σε ένα εύρος \$8.1 έως \$14.9 δισεκατομμύρια.⁽⁵⁾ Είναι μια νόσος, η οποία κατά κύριο λόγο πλήττει άτομα νεαρής ηλικίας, δημιουργώντας προβλήματα στον παραγωγικό ιστό και επιβαρύνοντας τα συστήματα υγείας με υψηλά κόστη επαγωγής και συντήρησης σε ύφεση της νόσου. ⁽⁵⁾

Οι υπάρχουσες θεραπείες, πριν από την εμφάνιση των βιολογικών θεραπειών, εμπίπτουν σε τρεις κύριες κατηγορίες φαρμάκων, τα αμινοσαλικυλικά, τα κορτικοστεροειδή και τα ανοσοτροποποιητικά. Στις περιπτώσεις αποτυχίας των πιο πάνω θεραπευτικών προσεγγίσεων, το επόμενο στάδιο απαιτεί χειρουργική παρέμβαση και κατ' επέκταση οικονομική επιβάρυνση του συστήματος υγείας. Με την εμφάνιση των βιολογικών θεραπειών, τα κόστη περίθαλψης μετατοπίστηκαν από τις χειρουργικές επεμβάσεις και τις συχνές νοσηλείες του ασθενούς εντός του νοσοκομείου, στα κόστη φαρμακευτικής περίθαλψης, εξαιτίας του υψηλού κόστους των βιολογικών θεραπειών.

Η χρήση φαρμάκων αντιπροσώπευε λιγότερο από το 10% από τις συνολικές δαπάνες υγείας για τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, αλλά αυτό το ποσοστό έχει αυξηθεί με την εμφάνιση των βιολογικών θεραπειών.⁽⁶⁾ Δεδομένου του υψηλού κόστους, κρίνεται αναγκαίο να εκτιμηθεί σωστά τόσο η κλινική αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών όσο και η οικονομική αποδοτικότητα, λόγω του υψηλού ποσοστού πόρων υγειονομικής περίθαλψης που δαπανούνται για τέτοιες καινοτόμες τεχνολογίες. Για τον λόγο αυτό πρέπει να γίνεται σωστή πληροφόρηση των υπευθύνων λήψης αποφάσεων όσων αφορά ζητήματα οικονομικής αποδοτικότητας με στόχο την βελτίωση της διαδικασίας κατάρτισης πολιτικών υγείας στο συγκεκριμένο νόσημα και ορθολογικής κατανομής των πόρων υγειονομικής περίθαλψης.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση θα μελετηθούν οι τρεις εγκεκριμένες βιολογικές θεραπείες της κατηγορίας των anti TNF α θεραπειών, οι οποίες είναι η ινφλιξιμάμπη, η αδαλιμουμάμπη και η γολιμουμάμπη (infliximab, adalimumab, golimumab), με κριτήριο την οικονομική αξιολόγηση μέσω της σχέσης κόστους – αποτελεσματικότητας, η οποία έχει ουσιώδη ρόλο στην επιλογή του φαρμάκου, που θα καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία και από τα σύγχρονα εθνικά συστήματα υγείας των ανεπτυγμένων χωρών.

Οι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη αφορούν κυρίως την έλλειψη της πλήρους εικόνας τόσο της αποτελεσματικότητας των βιολογικών θεραπειών καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να εκτιμηθεί σωστά το μελλοντικό κόστος που μπορεί να επιφέρουν στα σύστημα υγείας. Όσο εξελίσσεται η γνώση γύρω από τις βιολογικές θεραπείες, τόσο πιο ξεκάθαρη είναι η αντίληψη γύρω από τις επιπτώσεις αυτών των καινοτόμων θεραπειών, σε οικονομικό και σε επίπεδο βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών. Παράλληλα, η επιστημονική εμπειρία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των βιολογικών θεραπειών, θα αποτελέσει έναν κρίσιμο παράγοντα για την ορθή διαχείριση της ασθένειας από τους ειδικούς γιατρούς, με άμεση επίπτωση στην οικονομική αποδοτικότητα των βιολογικών θεραπειών για τα εθνικά συστήματα υγείας που επιβαρύνονται από το κόστος.

Λόγω της απουσίας άμεσων συγκρίσεων μεταξύ των διαθέσιμων βιολογικών θεραπειών, η απόφαση για το ποιός αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων α θα χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία, εξαρτάται από την προτίμηση του ασθενούς, την ευκολία χορήγησης, τις νοσοκομειακές υποδομές και τα κόστη. Ελπιδοφόρο είναι τόσο για ασθενείς όσο και για γιατρούς ότι νέα φάρμακα εμπλουτίζουν το κλινικό «οπλοστάσιο», παρέχοντας περισσότερες θεραπευτικές επιλογές.

Οι βιολογικές θεραπείες, λόγω της καινοτομίας που εμπεριέχουν και του μακροπρόθεσμου οφέλους, που ίσως να αποφέρουν, χρειάζεται να αξιολογηθούν περαιτέρω για να αποδειχθεί, το κατά πόσο είναι οικονομικά πιο αποδοτικές σε σχέση με τις προηγούμενες θεραπείες, για τα εθνικά συστήματα υγείας.

1. ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

1.1. Περιγραφή της νόσου

1.1.1. Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια από τις δυο κύριες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου άγνωστης αιτιολογίας. Χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του βλεννογόνου, η οποία γενικά παρουσιάζεται στον πρωκτό και επεκτείνεται σε ολόκληρη την επιφάνεια του κόλον. Τα συμπτώματα της ελκώδους κολίτιδας, αναλόγως με την σοβαρότητα της ασθένειας είναι αιματώδεις διάρροιες, κοιλιακές κράμπες και πόνοι, κόπωση και απώλεια βάρους. Η ελκώδης κολίτιδα μπορεί να είναι εξουθενωτική και μερικές φορές να οδηγεί σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές. Η επιθετική μορφή της ελκώδους κολίτιδας, σχετίζεται με υψηλά ποσοστά υποτροπής, την ανάγκη εισαγωγής για εγχείριση, την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του κόλου και την παρουσία περαιτέρω εντερικών προβλημάτων.⁽⁴⁾

1.1.2 Διάγνωση της νόσου και εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου

Η ακριβής ταξινόμηση αλλά και η εκτίμηση της προοδευτικότητας της νόσου, κατά τη διάρκεια της διάγνωσης, είναι σημαντικοί παράγοντες για την εξέλιξη της νόσου και τη βελτιστοποίηση του κλινικού αποτελέσματος για τον ασθενή. Η διάγνωση και η εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου γίνεται μέσω κλινικών, ενδοσκοπικών, ιστολογικών και εργαστηριακών εξετάσεων. Η κύρια εξέταση είναι η κολονοσκόπηση ή σιγμοειδοσκόπηση, η οποία θα δείξει εάν υπάρχει φλεγμονή, αιμορραγία ή έλκη στο βλεννογόνο του εντέρου. Έπειτα μπορεί να γίνει βιοψία για ιστολογική εξέταση η οποία θα δείξει το στάδιο της νόσου (αποστήματα στις κρύπτες, έλκη στο επιθήλιο, πυώδες εξίδρωμα στη σοβαρή μορφή της νόσου).⁽⁴⁾

Δεδομένης της μακροβιότητας της ασθένειας, οι πληροφορίες για την έγκαιρη ή μελλοντική πρόγνωση είναι σημαντικές για τους ασθενείς.⁽⁷⁾ Η φυσική εξέλιξη της νόσου, η ιατρική περίθαλψη και οι πιθανές παράπλευρες επιπτώσεις, καθώς και η πιθανότητα εγχειρήσεως σε νεαρή ηλικία είναι βασικά ζητήματα που αντιμετωπίζουν οι γαστρεντερολόγοι. Η ιατρική θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας έχει γίνει περισσότερο εξατομικευμένη τα τελευταία 10 χρόνια, εξαιτίας και της εισαγωγής των νέων καινοτόμων βιολογικών θεραπειών. Επιπρόσθετα, η κατανόηση της ασθένειας και της ετερογενούς κλινικής πορείας έχει επεκταθεί. Η εξωνοσοκομειακή περίθαλψη είναι σήμερα μια πιο διαδεδομένη πρακτική και ο αριθμός των νοσοκομειακών περιθάλψεων των ασθενών έχει μειωθεί.^{(8),(9)}

Η επούλωση του βλεννογόνου (η οποία αξιολογείται μέσω της ενδοσκόπησης), μετά από συνεχή θεραπεία διάρκειας ενός χρόνου, έχει αποδείξει ότι είναι συνυφασμένη με μειωμένο ρίσκο κολεκτομής σε περίοδο 10 χρόνων από τη διάγνωση.⁽¹⁰⁾

Στους δυο παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται οι ορισμοί για την αξιολόγηση της βαρύτητας ασθένειας και η αξιολόγηση της δραστηριότητας της ασθένειας σύμφωνα με την κλίμακα Mayo. Η κλίμακα Mayo αποτελείται από 9 βαθμίδες αξιολόγησης και χρησιμοποιείται ως μονάδα μέτρησης κλινικού αποτελέσματος, σε κλινικές δοκιμές για θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. (Πίνακες 1.1 και 1.2)⁽¹¹⁾

Πίνακας 1.1. Ορισμοί για την αξιολόγηση της βαρύτητας της ασθένειας κατά Mayo

<u>Όρος</u>	<u>Ορισμός</u>
Μέτρια έως σοβαρή ελκώδης κολίτιδα	Κλίμακα Mayo 6-12 (εύρος 0-12)
Μερική μέτρηση στην κλίμακα Mayo	Κλίμακα Mayo χωρίς ενδοσκόπηση (εύρος 0-9)
Κλινική ανταπόκριση	Μείωση από την βάση μέτρησης ≥ 3 βαθμοί στην συνολική κλίμακα Mayo, και τουλάχιστον 30% σε μείωση στις αιματηρές κενώσεις σε δευτερεύουσα βαθμολογία ≥ 1
Κλινική ύφεση	Συνολική βαθμολογία στην κλίμακα Mayo ≤ 2 χωρίς ανεξάρτητη δευτερεύουσα βαθμολογία > 1
Επούλωση βλεννογόνου	Δευτερεύουσα βαθμολογία ενδοσκόπησης 0 ή 1
Κλινική έξαρση	Αύξηση από την βάση της μερικής κλίμακας Mayo ≥ 2 με απόλυτη μερική αύξηση στην κλίμακα Mayo ≥ 4 ή απόλυτη μερική αύξηση στην κλίμακα Mayo ≥ 7

Πηγή: Fausel R. et al, 2015

Πίνακας 1.2. Κλίμακα Mayo για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της ελκώδους κολίτιδας

<u>Δείκτης</u>	<u>Βαθμολόγηση</u>
Συχνότητα αφόδευσης (ανά ημέρα)	0=κανονικός αριθμός αφοδεύσεων ανά ασθενή 1= 1-2 περισσότερες αφοδεύσεις του κανονικού 2= 3-4 περισσότερες αφοδεύσεις του κανονικού 3= 5+ περισσότερες αφοδεύσεις του κανονικού
Πρωκτική αιμορραγία	0= καθόλου αιμορραγία 1=στίγματα αίματος κατά την αφόδευση λιγότερα από 50% των αφοδεύσεων 2=περισσότερο αίμα κατά την αφόδευση τις περισσότερες φορές 3=κομμάτια αίματος εκτός αφοδεύσεως
Ευρήματα κατά την ενδοσκόπηση	0=φυσιολογική ή ανενεργή νόσος 1=ήπια νόσος 2=μέτρια νόσος 3=σοβαρή νόσος
Ιατρική σφαιρική αξιολόγηση	0=κανονική 1=ήπια νόσος 2=μέτρια νόσος 3=σοβαρή νόσος

Πηγή: *Fausel R. et al 2015*

Σε μια καλά σχεδιασμένη προοπτική μελέτη (cohort study), που έγινε στην νοτιοανατολική Νορβηγία από τους Solberg IC. *et al* για το πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Όσλο, επιχειρήθηκε η ανάπτυξη ενός μοντέλου πρόγνωσης κινδύνου για μελλοντική κολεκτομή.⁽¹³⁾ Στο συγκεκριμένο μοντέλο, ο κίνδυνος κολεκτομής εκτιμήθηκε στα 10 χρόνια μετά τη διάγνωση των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και είναι 15 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς που είχαν τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου κατά τη διάγνωση: ηλικία κάτω των 30 ετών, εκτεταμένη κολίτιδα, ταχύτητες καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων και C- αντιδρώσα πρωτεΐνη πάνω από 30 και με ανάγκη χρήσης κορτικοστεροειδών κατά τα αρχικά στάδια της διάγνωσης, συγκρινόμενοι με εκείνους που δεν είχαν αυτούς τους παράγοντες κινδύνου. Το

μοντέλο προβλέπει την ανάγκη για μια μελλοντική κολεκτομή με ακρίβεια στο 90.3% των περιπτώσεων. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι, μια αρχική πρόβλεψη βάσει των παραπάνω παραγόντων, θα συνδράμει σημαντικά στον εντοπισμό κατά το χρόνο της διάγνωσης, ασθενών με κίνδυνο μελλοντικής κολεκτομής.⁽¹³⁾

Η φυσική εξέλιξη της ασθένειας είναι εμφανώς διαφοροποιημένη το 2014 συγκρινόμενη με την κατάσταση για παράδειγμα τη δεκαετία του '80 και συντρέχουν τουλάχιστον δυο λόγοι για αυτό σήμερα, έχουμε καλύτερα εργαλεία για την διάγνωση της ασθένειας σε πρώιμη φάση και νέους θεραπευτικούς παράγοντες, οι οποίοι φαίνεται να αλλάζουν την εξελικτική πορεία της ασθένειας προς το καλύτερο.⁽¹²⁾

1.1.3. Επιδημιολογία

Η επιδημιολογία των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου ποικίλει παγκοσμίως.⁽¹⁴⁾ Καθώς τα υψηλότερα επίπεδα εμφάνισης της νόσου έχουν βρεθεί στη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη, καθώς και στη Βόρεια Αμερική, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου θεωρείται παραδοσιακά μια ασθένεια του βορειοδυτικού ημισφαιρίου.⁽¹⁵⁾ Παρά ταύτα, υπήρξε μια ραγδαία αύξηση της επίπτωσης τόσο της ελκώδους κολίτιδας, όσο και της νόσου του Crohn, σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές, τα τελευταία πενήντα χρόνια, κυρίως στις χώρες που υφίστανται την επίδραση του δυτικού τρόπου ζωής. Τα υψηλότερα επίπεδα επίπτωσης της νόσου υπολογίζονται να είναι από 19.2 έως και 24.3 ανά 100,000 στον Δυτικό κόσμο ενώ μόλις 6.3 ανά 100,000 στην Μέση Ανατολή⁽¹⁶⁾. Η αστικοποίηση των κοινωνιών, η οποία σχετίζεται με αλλαγές στην διατροφή, στην χρήση των αντιβιοτικών, στην κατάσταση υγιεινής, στην έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες και άλλα περιβαλλοντικά αίτια, θεωρείται παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης της ασθένειας⁽¹⁷⁾. Για την πρόληψη προτείνονται αλλαγές στην διαίτα και στον τρόπο ζωής, καθώς και στο κάπνισμα, παράγοντες οι οποίοι φαίνεται να ευθύνονται για την ανάπτυξη της ασθένειας.

Η ελκώδης κολίτιδα συχνά διαγιγνώσκεται σε νεαρή ηλικία, με μια κορύφωση κατά τη διάρκεια της δεύτερης και τρίτης δεκαετίας ζωής, παρόλο που άτομα κάθε ηλικίας μπορεί να προσβληθούν. Δεν υπάρχει καμία διαφορά ως προς το φύλο σχετικά με τον επιπολασμό της ελκώδους κολίτιδας⁽¹⁸⁾. Συνοψίζοντας, η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας αυξάνεται συνεχώς και η εκδήλωση της ασθένειας εμφανίζεται σε νεαρούς ενήλικες, με ίση κατανομή μεταξύ των δυο φύλων, γεγονός που επιβαρύνει σημαντικά τόσο την κοινωνία, όσο και τα συστήματα υγείας.

1.1.4. Ιατρική διαχείριση της ελκώδους κολίτιδας

Η σοβαρότητα και η εξέλιξη της νόσου διαφέρει από ασθενή σε ασθενή σε μεγάλο βαθμό, καθώς κάποιοι εμφανίζουν πολύ ήπια νόσο με αραιές εξάρσεις, ενώ άλλοι υποφέρουν από ιδιαίτερα σοβαρά και συχνά επεισόδια που χρήζουν άμεσης νοσοκομειακής ή χειρουργικής αντιμετώπισης. Οπότε ένα εξατομικευμένο σχέδιο θεραπείας είναι απαραίτητο. Μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης για ελκώδη κολίτιδα, τα ζητήματα που προκύπτουν και απαιτούν ένα ολοκληρωμένο σχέδιο θεραπείας της ελκώδους κολίτιδας, πρέπει να εξετάζονται, σε συνεργασία με τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. ⁽¹²⁾

Στόχοι, σημεία αναφοράς και ένα χρονοδιάγραμμα για παρακολούθηση και μεταγενέστερες αποφάσεις πρέπει να περιγράφονται και τακτικά να αναφέρονται σε κάθε συνάντηση με τον θεράποντα ιατρό, ειδικά όταν πρόκειται για μια νέα θεραπεία ή για μια αλλαγή στην υφιστάμενη θεραπεία της νόσου.⁽¹²⁾ Διεπιστημονικές συζητήσεις συστήνονται γενικώς, πριν την κλιμάκωση οποιασδήποτε θεραπείας, για να επαναπροσδιορίζονται οι διάφορες λεπτομέρειες της θεραπείας.

Είναι συνυφασμένο με τα παραπάνω και πρέπει να σημειωθεί, ότι η μείωση στα επίπεδα κολεκτομής, αποτελεί μόνο ένα από τους πολλαπλούς θεραπευτικούς στόχους και δεν πρέπει να εκλαμβάνεται ως η ύψιστη προτεραιότητα. Η διατήρηση της επούλωσης της φλεγμονής του εντέρου, είναι αδιαμφισβήτητα επιθυμητή, αλλά δεν πρέπει να είναι το μόνο σημείο αναφοράς, ακόμη και για ένα ανθεκτικό στη θεραπεία με πολλαπλές εστίες φλεγμονής έντερο, γιατί ελλοχεύει ο κίνδυνος να αγνοηθούν άλλοι σημαντικοί στόχοι της θεραπείας.⁽¹⁹⁾

Κύριος στόχος της αντιμετώπισης των φλεγμονωδών νοσημάτων είναι καταρχάς η επαγωγή της ύφεσης των συμπτωμάτων και κατά δεύτερον η διατήρηση της ύφεσης. Η σημασία της πλήρους επούλωσης των βλαβών που πιστοποιείται κατά την ενδοσκόπηση (επούλωση βλεννογόνου) αναδείχθηκε τα τελευταία χρόνια. Φαίνεται πως η επούλωση σχετίζεται με καλύτερη ποιότητα ζωής, λιγότερα χειρουργεία, λιγότερες νοσηλείες και μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου στους ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα. ⁽¹⁹⁾

Η ιατρική διαχείριση της ελκώδους κολίτιδας αποτελείται από υποστηρικτικά μέτρα και τον έλεγχο των συμπτωμάτων των ασθενών είτε με την θεραπεία ή την καταστολή της υποκείμενης, αυτοάνοσης φλεγμονώδους διαδικασίας. Η επιλογή της κατάλληλης αγωγής εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έκταση και τη σοβαρότητα της νόσου και την ανταπόκριση σε προηγούμενες θεραπείες, του ασθενούς. Οι κλασικές θεραπείες περιλαμβάνουν συστηματικά ή τοπικά στεροειδή (prednisone, budesonide), παράγωγα του 5-

αμινοσαλικυλικού οξέος (Σουλφασαλαζίνη, μεσαλαζίνη), ή ανσοκατασταλτικά (αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη A).⁽¹⁹⁾

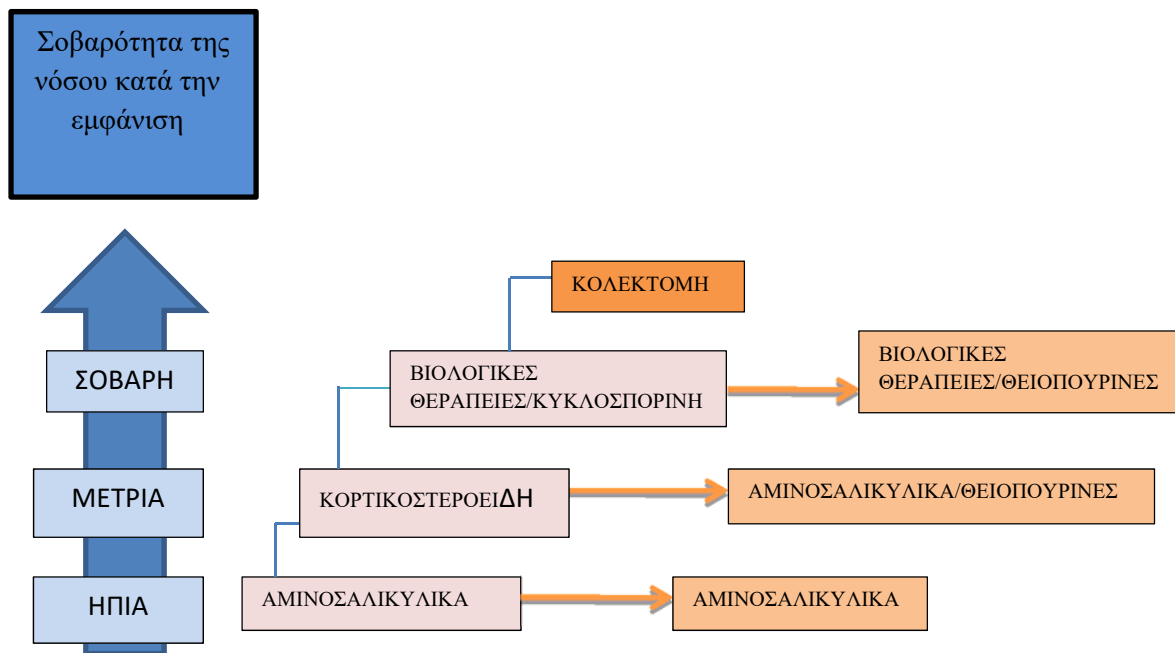
Η από του στόματος χορήγηση αμινοσαλικυλικών (5-ASA) ή χρήση κλυσμάτων μεσαλαζίνης ως μονοθεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική θεραπεία για την ήπια ελκώδη κολίτιδα, η οποία είναι περιορισμένη στον πρωκτό ή στην αριστερή πλευρά του κόλου.⁽¹²⁾ Η από το έντερο χορηγούμενη βουδεσονίδη παίζει σημαντικό ρόλο στην μέτριας σοβαρότητας ασθένεια. Σε περιπτώσεις μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης ή περισσότερο σοβαρής ελκώδους κολίτιδας, χρειάζεται μια πρώτης γραμμής χορήγηση συστηματικής πρεδνιζόνης (σε συνδυασμό από του στόματος παράγωγα του 5-αμινοσαλικυλικού οξέος) με μια αρχικά υψηλή δόση (boost) και στη συνέχεια σταδιακή μείωση στο επιθυμητό όριο (tapering).

Τα ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή έχουν θεωρηθεί η κύρια αιτία μείωσης για πολλές δεκαετίες της νοσηρότητας και της θνησιμότητας των ασθενών με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα. Τα στεροειδή μπορούν να προκαλέσουν ύφεση της νόσου στο 70% με 80% των ασθενών.^(20,21) Παρ' όλα αυτά, μέχρι το 30% των ασθενών είναι είτε ανθεκτικοί στη θεραπεία με στεροειδή (steroid refractory) ή εξαρτώμενοι από τη θεραπεία με στεροειδή (steroid dependent), που αυτό σημαίνει, ότι ναι μεν ανταποκρίνονται αλλά παρουσιάζουν δυσκολία στο να μειώσουν σταδιακά και τελικά να διακόψουν την αγωγή χωρίς έξαρση της ασθένειας.

Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη και η 6-μερκαπτοπουρίνη, έχουν καταφέρει να επάγουν και να διατηρήσουν την ύφεση της νόσου χωρίς την χρήση στεροειδών. Παρ' όλα αυτά, μπορεί να χρειαστεί εβδομάδες ή και μήνες μέχρι να δούμε ένα αποτέλεσμα και στο 21,5% το φάρμακο πρέπει να διακοπεί λόγω παρενεργειών. Θεραπεία διάσωσης είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για ασθενείς με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στον βασικό συνδυασμό φαρμάκων.⁽²²⁾

Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα όπως η κυκλοσπορίνη A έχουν χρησιμοποιηθεί για αυτό το σκοπό, με μέτρια αποτελεσματικότητα χωρίς μεγάλη διάρκεια στο 50% των ασθενών.^(23,24) Αυτοί οι ασθενείς που χρειάζονται κλιμάκωση της θεραπείας είτε με χειρουργική επέμβαση, είτε πρόσφατα με χρήση βιολογικών παραγόντων επιδιώκεται να αναγνωρίζονται από προγνωστικές παραμέτρους, όπως η αποτυχία στα ενδοφλέβια στεροειδή, η οποία αποτελεί και δείκτη για θεραπεία διάσωσης.

Όταν αποτυγχάνει η συμβατική θεραπεία, η βιολογική θεραπεία ανοίγει νέους δρόμους για θεραπεία διάσωσης (salvage treatment) χωρίς χειρουργική παρέμβαση, για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που δεν ανταποκρίνονται στα ενδοφλέβια στεροειδή.⁽¹⁸⁾



Πηγή: *Marchioni R. et al, 2014*

Διάγραμμα 1.1. Στρατηγική θεραπείας

(Αλληλουχία θεραπείας στην ελκώδη κολίτιδα βασισμένη στη βαρύτητα της νόσου (μπλε κουτιά, αριστερά). Αρχικές θεραπευτικές επιλογές βασισμένες στις κατηγορίες της ασθένειας (μωβ κουτιά). Η κορύφωση της θεραπείας βασισμένη στην βαρύτητα της ασθένειας κατά την εμφάνιση της ή σε αποτυχία του προηγούμενου σταδίου. Τα κόκκινα βέλη υποδηλώνουν τον χρόνο και οι επιλογές συντήρησης φαίνονται στα πορτοκαλιά κουτιά. Η κολεκτομή (σκούρο πορτοκαλί κουτί) είναι η επιλογή σε οξεία και σε μη ανταποκρίσιμη σε άλλη θεραπεία.)

1.1.5 Συμβατικές Θεραπείες

Πριν την εισαγωγή των βιολογικών θεραπειών, οι κύριες κατηγορίες συνταγογραφούμενων φαρμάκων για την θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας και άλλων φλεγμονωδών νόσων του εντέρου ήταν τα αμινοσαλικυλικά, τα κορτικοστεροειδή και τα ανοσοτροποποιητικά. Σε περίπτωση αποτυχίας των παραπάνω θεραπειών μια επιλογή ήταν και η χειρουργική αντιμετώπιση. Τα κόστη αυτών των θεραπειών είναι αμελητέα σε σύγκριση με τις χειρουργικές επεμβάσεις και τις επακόλουθες νοσοκομειακές περιθάλψεις.⁽¹⁹⁾

Είναι εξαιρετικά σημαντικό να βελτιστοποιηθούν οι διαθέσιμες συμβατικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς επίσης και να αναπτύξουμε την ερευνά γύρω από πιο καινοτόμα φάρμακα για την επαγωγή και τη διατήρηση μιας διαρκούς ύφεσης της ασθένειας, ούτως ώστε να αποφεύγονται μελλοντικές ανεπιθύμητες επιπλοκές. Παρόλα αυτά είναι αναγκαίο να προσδιορισθούν οι διάφοροι προγνωστικοί δείκτες της ασθένειας, που συνδέονται με μια καλπάζουσα πορεία της ασθένειας και να εντοπίσουμε τις καταλληλότερες θεραπευτικές διαδρομές.

1.1.5.1 Σουλφασαλαζίνη (SASP)

Η Σουλφασαλαζίνη ήταν το πρώτο αμινοσαλικυλικό οξύ, το οποίο έδειχνε να έχει θετική επίδραση στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Παρόλα αυτά, η χρήση του περιορίστηκε λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες ήταν εξαρτώμενες από την αύξηση της δοσολογίας. Τα από του στόματος χορηγούμενα 5-ASA σκευάσματα αναπτύχθηκαν για να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες του SASP. Το 5-ASA είναι ακόμη η βασική θεραπεία για την επαγωγή και συντήρηση της ύφεσης, σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ελκώδη κολίτιδα.

Όμως πρέπει να διευκρινιστεί πως η θεραπεία πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να βασίζεται στην έκταση και τη σοβαρότητα της ασθένειας και τελικώς στην αποτυχία της προηγούμενης θεραπείας συντήρησης.⁽²⁵⁾

1.1.5.2 Γλυκοκορτικοστεροειδή

Τα γλυκοκορτικοστεροειδή εξακολουθούν να είναι η κύρια θεραπεία για την επαγωγή ύφεσης, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, αλλά δεν έχουν καθόλου ρόλο στη συντήρηση της θεραπείας. Ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στα χορηγούμενα από τον πρωκτό 5-ASAs και/ή κορτικοστεροειδή ή από του στόματος χορηγούμενα 5-ASAs στη μέγιστη δόση, πιθανώς να χρήζουν ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών.⁽²⁰⁾

Στην σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, η αποτυχία ανταπόκρισης στα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή, πιθανώς να χρήζει νοσοκομειακής περίθαλψης ή ενδοφλέβιας χρήσης στεροειδών. Τα στεροειδή εμφανίζουν παρενέργειες, προκαλώντας βλάβες σε κύρια όργανα, που πολλές φορές μπορεί να είναι μη αναστρέψιμες.⁽²⁶⁾ Οι παρενέργειες των στεροειδών περιλαμβάνουν πρόσληψη βάρους, ακμή, υπερτρίχωση στο πρόσωπο, ψηλή πίεση, διαβήτη, αλλαγές στη διάθεση, απώλεια οστικής μάζας και αυξημένο κίνδυνο μολύνσεων. Ειδικά η χρήση των στεροειδών, σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά, αυξάνουν τον κίνδυνο για αυτές τις παρενέργειες. Επίσης, μεγάλος είναι ο κίνδυνος για ευκαιριακές μολύνσεις.⁽²⁷⁾ Για τους λόγους αυτούς δε συστήνονται για μακροχρόνια χρήση.

1.1.5.3 Θειοπουρίνες

Τα δεδομένα βασισμένα σε τεκμήρια (evidence-based data), που αφορούν την χρήση των θειοπουρινών (αζαθειοπρίνη και μερκαπτοπουρίνη) τόσο για επαγωγή όσο και για συντήρηση της ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα είναι περιορισμένα. Οι θειοπουρίνες χορηγούνται σε ασθενείς εξαρτώμενους από θεραπεία με στεροειδή (steroid-dependent) και μονό ως θεραπεία συντήρησης. Η κατάλληλη περίοδος θεραπεία με θειοπουρίνες είναι αβέβαιη.⁽²²⁾

Οι θειοπουρίνες αποτελούν μια επιλογή θεραπείας συντήρησης χωρίς την χρήση στεροειδών και μπορεί να αποτελέσουν μια επιλογή για ασθενείς με επίμονη, μέτριας μορφής ελκώδη κολίτιδα, που δεν ανταποκρίνονται /ή με δυσκολία στην διακοπή θεραπείας με στεροειδή και οι οποίοι δεν χρήζουν χορήγησης ενδοφλέβιας θεραπείας.⁽²⁸⁾

1.1.6 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

1.1.6.1 Κατηγορίες βιολογικών θεραπειών

Στις μέρες μας, η γνώση γύρω από τους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου, οδήγησε στην ανάπτυξη νέων θεραπειών με στοχευμένη δράση στην φλεγμονώδη διαδικασία. Η θεραπεία η οποία στοχεύει σε συγκεκριμένο διαμεσολαβητή της φλεγμονώδους διαδικασίας ορίζεται σαν βιολογική θεραπεία. Σε αντίθεση με τα συμβατικά φάρμακα, τα οποία συνήθως καταστέλλουν όλο το ανοσοποιητικό σύστημα, ο μηχανισμός δράσης των βιολογικών αγωνιστών είναι πιο επιλεκτικός.

Οι βιολογικοί παράγοντες περιγράφουν μια τάξη ουσιών που παρασκευάζονται από ζώντες οργανισμούς ή με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA, η οποία περιλαμβάνει πεπτιδία, μονοκλωνικά αντισώματα, χημεικές πρωτεΐνες και συμπληρωματικά

ολιγονουκλεοτίδια, τα οποία δεσμεύονται στα νουκλεϊκά οξέα. Στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, αυτή η κατηγορία φαρμάκων δεσμεύει μόρια κλειδιά τα οποία εμπλέκονται στην επαγωγή και συντήρηση της εντερικής φλεγμονής.⁽²⁹⁾

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι ακριβοί και έχουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, από την άλλη όμως παρουσιάζουν υπεροχή ως προς τα συμβατικά ανοσοκατασταλτικά, εξαιτίας της αποτελεσματικότητας τους στην μείωση της ανθεκτικής φλεγμονής, στην επαγωγή επούλωσης του βλεννογόνου, στη μείωση της ανάγκης για χειρουργική παρέμβαση και στην ελάττωση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Ανάμεσα στις προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, ο ρόλος των ανταγωνιστών κατά του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (anti-TNF α) είναι ο περισσότερο μελετημένος.⁽²⁹⁾

Οι αγωνιστές anti-TNF- α περιλαμβάνουν την ινφλιξιμάμπη, την αδαλιμουμαπή και την γολιμουμάμπη και έχουν εγκριθεί τόσο από τον Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ, όσο και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για την μέτρια ή σοβαρή ελκώδη κολίτιδα. Η κερτολιζουμάμπη-πεγόλη ανήκει επίσης σε αυτή την κατηγορία, χωρίς όμως να έχει πάρει έγκριση για την ελκώδη κολίτιδα από τον EMA. Και οι τρεις anti-TNF- α αγωνιστές έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στην επαγωγή και διατήρηση ύφεσης στην μέτρια και σοβαρή ελκώδη κολίτιδα. Επιπρόσθετα αυτοί οι αγωνιστές μπορούν να επάγουν επούλωση του βλεννογόνου και μείωση της εξάρτησης στα γλυκοκορτικοειδή.⁽²⁹⁾

Από την άλλη η βεδολιζουμάμπη (vedolizumab) είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, που έχει σχεδιαστεί ώστε να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε ένα συγκεκριμένο αντιγόνο του οργανισμού, στην $\alpha 4\beta 7$ ιντεγκρίνη.⁽²⁹⁾

Ινφλιξιμάμπη

Η ινφλιξιμάμπη είναι ένα χιμαιρικό (ποντικού- ανθρώπου) μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του παράγοντα νέκρωσης όγκων α , η οποία χορηγείται ενδοφλεβίως. Η ινφλιξιμάμπη είχε πρωτίστως εγκριθεί από τον EMA για τη θεραπεία ρευματοειδών παθήσεων και της νόσου του Crohn και εν συνεχεία για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Η ινφλιξιμάμπη χορηγείται ενδοφλεβίως με δόση των 5mg/kg, στην εβδομάδα 0, 2 και 6 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες περιοδικά.⁽³⁰⁾ Η ινφλιξιμάμπη έχει εγκριθεί από τον EMA για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας το 2005, ως θεραπεία επαγωγής και συντήρησης της ύφεσης σε ενήλικες με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα.⁽³⁰⁾

Αδαλιμουμαμπη

Η αδαλιμουμαμπη είναι ένα υποδοριώς χορηγούμενο πλήρως ανθρώπινο, ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα κατά του ανθρώπινου παράγοντα νέκρωσης όγκων α.⁽³¹⁾ Η αδαλιμουμαμπη έχει εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων (EMA) και τον Αμερικανικό Οργανισμό φαρμάκων και τροφίμων (FDA) για θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια και σοβαρή ενεργή ΕΚ, οι οποίοι είχαν μη ικανοποιητική ανταπόκριση στην συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών και της 6-μερκαπτοπουρίνης ή της αζαθειοπρίνης ή είχαν δυσανεξία ή ιατρικές αντενδείξεις με τέτοιες θεραπείες.⁽³¹⁾ Η δόση επαγωγής είναι 160mg την εβδομάδα 0 και 80mg την εβδομάδα 2 (160mg/80mg) και δόση συντήρησης 40mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Γολιμουμάμπη

Η γολιμουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του παράγοντα νέκρωσης όγκων Α, το οποίο χορηγείται υποδοριώς κάθε 4 εβδομάδες.⁽³²⁾ Η γολιμουμάμπη εγκρίθηκε από τον EMA (European Medicines Agency) το 2009, για την ρευματοειδή αρθρίτιδα, την αγκυλωτική σπονδυλίτιδα και την ψωριασική αρθρίτιδα και το 2013 για την μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα.⁽⁴⁰⁾ Διαφέρει από τα άλλα αντισώματα κατά του παράγοντα νέκρωσης όγκων α, χάρη στην υψηλή συγγένεια που παρουσιάζει με τον TNF-α και την πρωτεϊνική σταθερότητα και λόγω του ότι, στοχεύει σε ένα μοναδικό επίτοπο του μορίου του TNF-α. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η συγγένεια για τον διαλυτό και διαμεμβρανικό TNF-α ήταν υψηλότερη από αυτή της αδαλιμουμάμπης και της ινφλιξιμάμπης, καθώς και η ικανότητα του να αδρανοποιεί τον TNF α.⁽³²⁾

1.1.6.2.Κλινική αποτελεσματικότητα των τριών υπό μελέτη βιολογικών θεραπειών

Ινφλιξιμάμπη

Η ινφλιξιμάμπη αρχικά μελετήθηκε στην νόσο του Crohn και αποδείχθηκε αποτελεσματική στην επαγωγή και συντήρηση της κλινικής ύφεσης, επούλωση των συριγγίων και σταδιακή μείωση της χρήσης κορτικοειδών.⁽²⁹⁾ Συνέπεια της χρήσης της ινφλιξιμάμπης στη νόσο του Crohn's, καθώς και δοκιμών σε μικρές ομάδες πληθυσμού, ήταν η έναρξη δυο κύριων τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών δοκιμών, με χρήση εικονικού φαρμάκου στην ομάδα ελέγχου, για εξακρίβωση της αποτελεσματικότητας της ινφλιξιμάμπης, για επαγωγή και συντήρηση της θεραπείας της ελκώδους κολίτιδας (The Active Ulcerative Colitis Trials 1 and 2, ACT 1 και ACT 2).⁽³⁰⁾ Οι δοκιμές ACT 1 και ACT 2 για τη θεραπεία της ελκώδους

κολίτιδας με anti-TNF α αξιολόγησαν την κλινική ανταπόκριση στην ινφλιξιμάμπη (5mg ή 10mg για κάθε κιλό βάρους του ασθενούς), σε 364 ασθενείς, που λάμβαναν βιολογική θεραπεία με έγχυση, σαν εξωτερικοί ασθενείς, με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα. Στις δοκιμές αυτές, η υφιστάμενη συμβατική θεραπεία (με κορτικοστεροειδή, ή 5-αμινοσαλικυλικά, ή θειοπουρίνες) διατηρήθηκε σταθερή κατά τη διάρκεια των δοκιμών.⁽³⁰⁾ Στην ACT 1, η κλινική ανταπόκριση την 8η εβδομάδα παρουσιάστηκε στο 69% των ασθενών, οι οποίοι λάμβαναν 5mg/kg ινφλιξιμάμπης και στο 61% των ασθενών που λάμβαναν 10mg/kg ινφλιξιμάμπης, συγκρινόμενες με το 37% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ($p < 0.001$). Στην ACT 2, η κλινική ανταπόκριση έφτασε το 64% των ασθενών που λάμβαναν 5mg/kg ινφλιξιμάμπης και 69% των ασθενών οι οποίοι λάμβαναν 10mg/kg ινφλιξιμάμπης συγκρινόμενα με 29% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ($p < 0.001$). Υψηλότερη δόση των 10mg/kg δεν βελτίωσε το ποσοστό ανταπόκρισης. Συνδυάζοντας και τις δυο κλινικές δοκιμές το ετήσιο ποσοστό κολεκτομής στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ινφλιξιμάμπη ήταν 10% και στο σκέλος με το εικονικό φάρμακο 17%. Παρόλα αυτά, οι δοκιμές ACT1 και ACT2, δεν περιλάμβαναν τις περιπτώσεις της οξείας ελκώδους κολίτιδας, στις οποίες δεν υπήρχε ανταπόκριση στα ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή.⁽³⁰⁾

Μια συγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας έδειξε ότι, η ινφλιξιμάμπη, σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη, ήταν πιο αποτελεσματική από τα δυο φάρμακα ξεχωριστά.⁽³³⁾

Επίσης αρκετές μελέτες σύγκριναν την κυκλοσπορίνη με την ινφλιξιμάμπη, μια και η κυκλοσπορίνη παραδοσιακά αποτελούσε τη θεραπεία διάσωσης στις περιπτώσεις των ασθενών με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με στεροειδή. Αναδρομική ανασκόπηση 50 ασθενών έδειξε ότι, τα δύο φάρμακα παρουσίασαν παρόμοια ποσοστά κολεκτομής, σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο για ανθεκτική στα στεροειδή ελκώδη κολίτιδα και δέχτηκαν θεραπεία με κυκλοσπορίνη και ινφλιξιμάμπη⁽³⁴⁾. Άλλη προοπτική μελέτη, μη τυχαιοποιημένη, με 83 ασθενείς με οξεία σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, έδειξε ότι τα ποσοστά ασθενών χωρίς κολεκτομή στους 3 μήνες και στους δώδεκα μήνες ήταν 76% και 65% αντίστοιχα, στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ινφλιξιμάμπη, σημαντικά καλύτερα από τους ασθενείς που έλαβαν κυκλοσπορίνη. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ινφλιξιμάμπη, παρουσίασαν λιγότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κυκλοσπορίνη.⁽³⁵⁾

Αδαλιμουμαμπή

Αρχικά, μικρές μελέτες ανοιχτής επισήμανσης, έδειξαν ότι η αδαλιμουμαμπή πιθανόν να είναι αποτελεσματική στο να επάγει ύφεση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (anti- TNF-α). Έπειτα ακολούθησε ο σχεδιασμός των δυο κύριων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ULTRA 1 και ULTRA 2 για διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της αδαλιμουμαμπής στην ΕΚ.

Η κλινική δοκιμή ULTRA 1⁽³¹⁾ (The Ulcerative Colitis Long-Term Remission and Maintenance with Adalimumab) περιλάμβανε 576 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα με αποτυχία, ή δυσανεξία στα από του στόματος κορτικοστεροειδή ή στα ανοσοτροποποιητικά. ⁽³¹⁾Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αυτούς που έλαβαν θεραπεία με αδαλιμουμαμπή με δόση επαγωγής 160/80mg και αυτούς που έλαβαν αδαλιμουμαμπή με δόση επαγωγής 80/40mg. Η πλειοψηφία των ασθενών έπαιρνε συγχρόνως και συμβατική θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ανοσοτροποποιητικά. ⁽³⁶⁾ Στην δοκιμή ULTRA 2, η οποία εξέταζε τα ποσοστά συντήρησης της ύφεσης και της κλινικής ανταπόκρισης, συμπεριέλαβε παρόμοιους ασθενείς, με τη διαφορά ότι το 40% των ασθενών αυτών είχαν δεχθεί προηγούμενη θεραπεία με anti-Tnf α. ^(31,36)

Και στις δυο πιο πάνω μελέτες φάνηκε ότι, η αδαλιμουμαμπή είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην επαγωγή ύφεσης, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα (σε δόση 160mg στην εβδομάδα 0, 80mg στην εβδομάδα 2 και εν συνεχεία 40mg κάθε 2η εβδομάδα). Στην μελέτη ULTRA 1, την 8η εβδομάδα της θεραπείας 18.5% των ασθενών ήταν σε ύφεση, συγκρινόμενο με 9.2% της ομάδας θεραπείας με εικονικό φάρμακο⁽³¹⁾. Η δεύτερη μελέτη ULTRA 2 απέδειξε ότι τα συνολικά ποσοστά κλινικής ύφεσης την 8η εβδομάδα ήταν 16.5% σε αντίθεση με 9.3% με το εικονικό φάρμακο και επίσης, έδειξαν μια επίδραση στην ύφεση την 52η εβδομάδα που ανερχόταν στα 17.3%, σε αντίθεση με 8.5% με εικονικό φάρμακο. Για ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με anti-Tnf-α αναστολείς, η κλινική ύφεση ήταν 22% για την αδαλιμουμαμπή, σε αντίθεση με 12.4% για εικονικό φάρμακο και τα αντίστοιχα ποσοστά για ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με anti Tnf-α ήταν 10.2% με την αδαλιμουμαμπή και 3% με το εικονικό φάρμακο την 52η εβδομάδα⁽³⁶⁾. Από τους ασθενείς οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αδαλιμουμαμπή κατά την 8η εβδομάδα, το 30.9% είχαν κλινική ύφεση την 52η εβδομάδα⁽³⁷⁾. Για ασθενείς με την ίδια κλινική κατάσταση, στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με κορτικοστεροειδή και/ή

ανοσοκατασταλτικά, αλλά δεν είχαν δοκιμαστεί προηγουμένως στην θεραπεία με anti-TNFα αναστολείς (anti-TNFα naïve), το ποσοστό της κλινικής ύφεσης κυμάνθηκε από 27.5% μέχρι 29.5% την 52η εβδομάδα⁽³⁸⁾. Τα κλινικά οφέλη με τη χρήση της αδαλιμουμαμπης διατηρήθηκαν για 4 χρόνια.⁽³⁹⁾

Γολιμουμάμπη

Σε σύγκρισή με τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για την ινφλιξιμάμπη και την αδαλιμουμαμπή, οι κλινικές δοκιμές Pursuit, παρουσιάζουν κάποια καινοτόμα χαρακτηριστικά. Αρχικά λόγω του σχεδιασμού της δοκιμής σε δυο στάδια (μελέτη φάσης 2, που σκοπό είχε τον καθορισμό της δόσης χορήγησης του φαρμάκου και μια φάσης 3, η οποία θα αξιολογούσε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των επιλεγμένων δόσεων από την φάση 2) με διπλή τυχαιοποίηση, με αξιολόγηση των δεδομένων της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας, μόνο σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην φάση επαγωγής, καθώς και λόγω της ένταξης εξαρτώμενων σε στεροειδή ασθενών και καθορισμού της έννοιας της συνεχούς κλινικής ανταπόκρισης (Continuous clinical response, CCR).^(40,41)

Στην μελέτη Pursuit-SC συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή κολίτιδα, που παρουσίαζαν βαθμολογία στην κλίμακα Mayo από 6-12 και δεν είχαν λάβει ακόμα θεραπεία με άλλο anti-TNF α παράγοντα, κατά τον χρόνο συμπερίληψης τους στην έρευνα. Συνολικά 169 ασθενείς συμμετείχαν στην έρευνα, χωρισμένοι σε τέσσερις υποομάδες: εικονικό φάρμακο, γολιμουμάμπη με 100/50mg (εβδομάδα 0 και 2), 200/100mg και 400/200mg, με υποδόρια χορήγηση. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, οι περισσότεροι ασθενείς από την ομάδα των ασθενών που τους είχε χορηγηθεί γολιμουμάμπη 400/200mg υποδόρια, έδειξαν ανταπόκριση ή όφελος, όσον αφορά στην επούλωση του βλεννογόνου. Οι ερευνητές περιέγραψαν μια σχέση έκθεσης στο φάρμακο- ανταπόκρισης, στην κλίμακα Mayo, με καλύτερη βελτίωση στους ασθενείς, που έλαβαν 400/200mg γολιμουμάμπης.⁽⁴⁰⁾

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μάλλον παρόμοιες στην χορήγηση εικονικού φαρμάκου και θεραπείας με γολιμουμάμπη, με κύριες παρενέργειες που αφορούσαν μολύνσεις και πονοκεφάλους. Ένας ασθενής πέθανε εξαιτίας επιπλοκών κατά την εγχείρηση και ένας άλλος ασθενής αναφέρθηκε με απομυελωτική ασθένεια. Γ

ια αυτό, η δόση των 400/200mg, όπως και η δόση των 200/100mg επιλέχθηκαν για να δοκιμαστούν στην μελέτη φάσης 3.

Πρόσφατα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι, η γολιμουμάμπη είναι αποτελεσματική στο να επάγει ύφεση (η κλινική ανταπόκριση στις 6 εβδομάδες ήταν 51% συγκρινόμενη με 30.3% με το εικονικό φάρμακο)⁽⁴¹⁾. Στην μελέτη της φάσης 3, οι Sandborn et al, μελέτησαν την επίδραση της γολιμουμάμπης στην συντήρηση της θεραπείας σε ασθενείς με μέτρια ελκώδη κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών που είχαν συμπληρώσει επιτυχώς, την θεραπεία επαγωγής (PURSUIT-SC). Το αποτέλεσμα της μελέτης έδειξε ότι υπήρχε συντήρηση της κλινικής ανταπόκρισης μέχρι και την εβδομάδα 54, σε 47% των ασθενών που λάμβαναν 50mg γολιμουμάμπη, σε 49.7% των ασθενών που λάμβαναν 100mg γολιμουμάμπης και 31.2% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο⁽⁴¹⁾.

1.1.6.3. Σύγκριση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των τριών anti-TNF-α βιολογικών θεραπειών

Στην μελέτη έμμεσης σύγκρισης θεραπειών και μετα- ανάλυσης των Thorlund et al, βασισμένη σε στοιχεία από τις 4 κύριες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs : ACT1, ACT2, ULTRA 1, ULTRA 2), φάνηκε ότι η ινφλιξιμάμπη ήταν στατιστικά πιο αποτελεσματική από την αδαλιμουμαμπή, στο να επάγει κλινική ύφεση στην 8η εβδομάδα, αλλά και τα 2 φάρμακα είχαν την ίδια αποτελεσματικότητα τη 52η εβδομάδα. Δεν υπήρχαν διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες στις ομάδες που δέχτηκαν θεραπεία με βιολογικό παράγοντα και σε αυτές με εικονικό φάρμακο.⁽⁴²⁾

Οι Stidham et al, διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση για να συγκρίνουν τη διαφορετική αποτελεσματικότητα των τριών θεραπειών με αναστολείς anti-TNF α (αδαλιμουμαμπη, ινφλιξιμάμπη και γολιμουμάμπη) στην θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Παρόλο που και τα τρία φάρμακα ήταν πιο αποτελεσματικά από το εικονικό φάρμακο, κανένα δεν είναι κλινικά πιο αποτελεσματικό από το άλλο. Οι ερευνητές πρότειναν ότι άλλοι παράγοντες που περιλαμβάνουν το κόστος και την προτίμηση του ασθενούς, θα πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη, όταν επιλέγεται μια θεραπεία με anti TNF-α θεραπεία.⁽⁴³⁾

Υπήρχαν λίγες μελέτες παρατήρησης, οι οποίες ανέφεραν ότι, η αδαλιμουμαμπη είναι καλά ανεκτή και εμφανίζεται να είναι μια κλινικά αποτελεσματική επιλογή για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι προηγουμένως ανταποκρίθηκαν στην ινφλιξιμάμπη, αλλά ύστερα έχασαν την ανταπόκριση ή παρουσίασαν δυσανεξία στην θεραπεία.⁽⁴⁴⁾

Προφανείς διαφορές στα ποσοστά ύφεσης στις μελέτες με ινφλιξιμάμπη και αδαλιμουμαμπη, οφείλονταν κυρίως σε διαφορετικά τελικά σημεία των μελετών. Στις μελέτες ACT η ανταπόκριση είχε προσδιοριστεί σαν μείωση στην κλίμακα Mayo κατά 3 μονάδες και τελικά

σε ποσοστό 30%, ενώ στις μελέτες με αδαλιμουμαμπη το τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επίτευξη κλινικής ύφεσης προσδιοριζόμενη στην κλίμακα Mayo με ≤ 2 , χωρίς ανεξάρτητη μέτρηση >1 .⁽³⁰⁾

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, η οποία συμπεριλάμβανε 2282 ασθενείς και 7 διπλά τυφλές δοκιμές με ομάδα εικονικού φαρμάκου, έδειξε ότι και οι τρεις βιολογικοί παράγοντες αυξάνουν την κλινική ανταπόκριση, την κλινική ύφεση και την επούλωση του βλεννογόνου κατά τη θεραπεία επαγωγής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.⁽⁴⁵⁾

Συμπερασματικά και οι τρεις βιολογικοί παράγοντες δείχνουν να έχουν αποτελεσματικότητα στην επαγωγή και διατήρηση κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα με συγκρίσιμα προφίλ ασφάλειας. Παρόλο που μελέτες έμμεσων συγκρίσεων με μετα-ανάλυση, δείχνουν μια υπεροχή της ινφλιξιμάμπης ως προς την αδαλιμουμαμπη, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να επηρεάζουν την κλινική πρακτική, και μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που να συγκρίνει αυτούς τους παράγοντες, θα είναι χρήσιμη. Η γολιμουμάμπη είναι μια επιπρόσθετη υποδόρια επιλογή για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, παρόλο που δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς οι οποίοι έχουν αποτύχει να ανταποκριθούν σε άλλους αναστολείς TNF- α . Η συνδυαστική θεραπεία με ανοσοτροποποιητές, έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο αποτελεσματική από την μονοθεραπεία με anti-TNF α αναστολείς και σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε έναν anti-TNF α αγωνιστή, χρειάζεται να γίνει αύξηση της δόσης με σκοπό να ανακτήσουν κλινική ανταπόκριση. Παρόλη τη βελτιστοποίηση της θεραπείας, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών δεν θα επιτύχουν κλινική ύφεση με anti-TNF παράγοντες, για το λόγο αυτό νεότερες θεραπείες αναπτύσσονται στον ορίζοντα.⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾

1.1.6.4. Ασφάλεια από την χρήση των βιολογικών θεραπειών

Και οι τρεις υπό εξέταση βιολογικοί παράγοντες φέρουν κινδύνους όσον αφορά την χρήση τους και θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ευκαιριακές λοιμώξεις, προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας 3 ή 4, ταξινόμηση σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας) και νευρολογικές καταστάσεις, ειδικά απομυελινωτικές ασθένειες. Οι απομυελινωτικές ασθένειες συναντώνται σπάνια, σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς TNF α , για αυτό τον λόγο δεν έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα η συσχέτιση, αλλά συστήνεται η αποφυγή της χρήσης τους, σε ασθενείς με ιστορικό τέτοιων καταστάσεων. Πριν την χρήση

των βιολογικών φαρμάκων, οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για φυματίωση και ηπατίτιδα Β.⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾

Είναι επίσης απαραίτητο οι ασθενείς να έχουν ανοσοποίηση για τον ιό της γρίπης και του πνευμονόκοκκου και κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων. Ζωντανά εμβόλια αντενδείκνυται όσο οι ασθενείς βρίσκονται σε θεραπεία με αναστολείς του TNFα ακόμη και τρεις μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επίσης οι αναστολείς του TNF α πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας, εξαιτίας σημαντικού κινδύνου για επιτάχυνση της ανάπτυξης του όγκου.^(46,47)

Σοβαρές λοιμώξεις συμβαίνουν σε ποσοστό 2-4% σε ασθενείς με θεραπεία με αναστολείς TNF α. Η χρήση συνδυαστικής θεραπείας με δυο ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (περιλαμβανομένων των στεροειδών, ανοσοκατασταλτικών και /ή αναστολέων TNF α) σχετίζεται με σημαντικά αυξημένα επίπεδα λοιμώξεων όπως φυματίωσης, καντιτίασης, έρπη ζωστήρα και σήψης.^(48,49)

Άλλες αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες με την χρήση αναστολέων TNF α περιλαμβάνουν οξείες αντιδράσεις κατά την έγχυση, οι οποίες συμβαίνουν περίπου στο 10% των ασθενών και αναφυλαξία, σπασμοί και υπόταση, τα οποία εμφανίζονται στο 1%.^(49,50)

Πιθανές παρενέργειες είναι επίσης ουδετεροπενία, ηπατοτοξικότητα, ορονοσία, λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, εξανθήματα, όπως τύπου ψωρίασης και επαγωγή αυτοανοσίας.^(49,50)

Υπάρχει επίσης ανησυχία για μια πιθανή αύξηση κινδύνου κακοηθειών σε ασθενείς που έχουν λάβει αναστολείς TNF α, ειδικότερα λέμφωμα. Ακόμη ασθενείς που δέχονται θεραπεία με αναστολείς TNF α έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνων του δέρματος τύπου μελανώματος ή όχι, για αυτό συστήνεται η ηλιακή προστασία και συχνή δερματική εξέταση.⁽⁵¹⁾

1.1.7.Κολεκτομή

1.1.7.1.Χειρουργική αντιμετώπιση στην εποχή των βιολογικών θεραπειών

Η ιατρική διαχείριση στην ελκώδη κολίτιδα εξελίσσεται ραγδαία και η εισαγωγή των καινοτόμων βιολογικών θεραπειών έχει οδηγήσει σε ουσιαστικές αλλαγές στον συμβατικό τρόπο διαχείρισης της νόσου.⁽⁵²⁾

Η ινφλιξιμάμπη, η οποία ήταν ο πρώτος βιολογικός αγωνιστής, που χρησιμοποιήθηκε σαν θεραπεία διάσωσης μετά από αποτυχία στα στεροειδή στη ελκώδη κολίτιδα, φαίνεται να

είναι αποτελεσματική στην μείωση της επείγουσας κολεκτομής, παρόλο που η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα, δεν έχει αποδειχθεί. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ανησυχίες για την οικονομική επιβάρυνση που επιφέρουν αυτές οι θεραπείες και τον κίνδυνο για μετεγχειρητικές επιπλοκές.⁽⁵²⁾

Ο κίνδυνος για κολεκτομή έχει μειωθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία και αυτό οφείλεται στην πρόοδο που έχει σημειωθεί με την εισαγωγή καινοτόμων θεραπειών, όπως οι βιολογικές θεραπείες, νέων διαγνωστικών εργαλείων και λιγότερο παρεμβατικών χειρουργικών επεμβάσεων. Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί λύση διάσωσης και επιλέγεται όταν υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις. Τέτοιες είναι η ανθεκτικότητα στην φαρμακευτική αγωγή, ασθενείς με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από χρόνια θεραπεία συνήθως με κορτικοειδή και ασθενείς που αναπτύσσουν δυσπλασία ή καρκίνο.⁽⁵³⁾

Ο κίνδυνος όμως μετά από κολεκτομή για εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών, όπως φλεγμονής, συμφύσεων, ληκυθίτιδας, επιπλοκές που αφορούν την ειλεοστομία, μειωμένη γονιμότητα και σεξουαλική δυσλειτουργία, δυσχεραίνει την απόφαση για χειρουργική αντιμετώπιση και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς.⁽⁵³⁾

Παρόλο που η γενική υγεία του ασθενούς βελτιώνεται σημαντικά μετά την αφαίρεση του προβληματικού κόλον και η περίπτωση εμφάνισης καρκίνου του εντέρου μειώνεται στο ελάχιστο, αρκετοί ασθενείς βιώνουν ψυχολογικούς περιορισμούς, καθώς πρέπει να ζουν με μια ειλεοστομία ή μια ορθοκολεκτομή με ειλεοληκυθοπρωκτική αναστόμωση (IPAA= ileal pouch anal anastomosis).⁽⁵²⁾

Η χειρουργική αντιμετώπιση εξακολουθεί να διαδραματίζει έναν κύριο ρόλο στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας, για αυτό η λήψη αποφάσεων από τους ειδικούς, που αφορούν την διαχείριση της νόσου σε περιπτώσεις που απειλείται η ζωή του ασθενούς, χρειάζεται να λαμβάνει υπόψη διαφορετικές παραμέτρους και τις διαθέσιμες καινοτόμες θεραπείες, τόσο τις βιολογικές, όσο και τις μοντέρνες χειρουργικές επεμβάσεις.

1.1.7.2. Ανάγκη για κολεκτομή και η χρήση των anti-TNF- α βιολογικών θεραπειών

Η πρωκτοκολεκτομή αποτελούσε την θεραπευτική επιλογή για την σοβαρή ελκώδη κολίτιδα. Με την ανάπτυξη όμως των βιολογικών θεραπειών, η θεραπεία διάσωσης ειδικά σε περιπτώσεις ελκώδους κολίτιδας που δεν ανταποκρίνονταν στα στεροειδή ή με σοβαρή εξάρτηση σε αυτά, άρχισε να διαφοροποιείται και νέοι θεραπευτικοί στόχοι να επαναπροσδιορίζονται. Οι βιολογικές θεραπείες φαίνεται να αποτελούν τη γέφυρα ανάμεσα

στην αποτυχία των υφιστάμενων θεραπειών και της καθυστέρησης της χειρουργικής αντιμετώπισης, με υποσχόμενα θετικά αποτελέσματα.⁽⁵²⁾

Στην μελέτη των Reich et al, οι οποίοι μελέτησαν την μείωση της επίπτωσης της κολεκτομής σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν στην φαρμακευτική αγωγή σε συσχέτιση με την παράλληλη αύξηση της χρήσης των anti-TNF α αναστολέων, έδειξαν πως σε κάποιο βαθμό σχετίζονται, αν και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες που θα αποδείξουν την μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των anti –TNF α θεραπειών σε σχέση με την μείωση της ανάγκης για κολεκτομή.⁽⁵⁴⁾

Σε μια δεκαετή μελέτη παρατήρησης, το ποσοστό κολεκτομής ήταν 9.8%, αλλά ποικίλοι παράγοντες σε αλληλεξάρτηση συμβάλουν στον κίνδυνο κολεκτομής⁽⁵³⁾. Τα ποσοστά κολεκτομής έχουν μειωθεί με την αυξανόμενη χρήση θεραπειών με anti- TNF α , παρόλο που η χρήση τους δεν αποτελεί την μόνη εξήγηση για αυτή τη μείωση⁽⁵⁴⁾. Και αλλά γεγονότα όπως η μεγαλύτερη συμμόρφωση των ασθενών, εξαιτίας της καλύτερης γνώσης και κατανόησης της ασθένειάς τους, καθώς και ο συνδυασμός των anti-TNF α αναστολέων μαζί με ανοσοκατασταλτικά, πιθανότατα συνέβαλλαν σε αυτή τη μείωση.⁽⁵⁴⁾

O Sandborn et al. πραγματοποίησαν μια μετα- ανάλυση πάνω στις δοκιμές ACT1 και ACT 2, αξιολογώντας το σωρευτικό αποτέλεσμα της κολεκτομής, κατά τη διάρκεια των 54 εβδομάδων, μεταξύ της ινφλιξιμάμπης και του εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια σωρευτική επίπτωση κολεκτομής με ποσοστό 17% με το εικονικό φάρμακο συγκρινόμενο με ποσοστό 10% με ινφλιξιμάμπη ($p=0.02$). Περαιτέρω η θεραπεία με ινφλιξιμάμπη είχε σαν αποτέλεσμα το μικρότερο ποσοστό νοσοκομειακής περίθαλψης, εγχειρήσεων και άλλων κλινικών πράξεων εντός νοσοκομείου ανά 100 ασθενείς ετησίως συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο.⁽⁵⁵⁾

Σε μια άλλη τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή δοκιμή, ο Jarnerot et al⁽⁵⁶⁾ απέδειξαν ότι 4-5mg/kg δόση ινφλιξιμάμπης ήταν αποτελεσματική σαν θεραπεία διάσωσης, για κρίσεις οξείας μέτριας ή σοβαρής ελκώδους κολίτιδας, που δεν ανταποκρίνονταν στην συμβατική θεραπεία. 45 ασθενείς που ανταποκρίνονταν στα κριτήρια για σπάνιας μορφής ελκώδη κολίτιδα ή τα κριτήρια της έρευνας για μετρίως σοβαρή έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, δοκιμάστηκαν τυχαία είτε στην ινφλιξιμάμπη ($n=24$), είτε στο εικονικό φάρμακο ($n=21$) την τέταρτη μέρα της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Μέσα σε τρεις μήνες, 7 ασθενείς χρειάστηκαν κολεκτομή από την πλευρά αυτών που έτυχαν θεραπείας με ινφλιξιμάμπη, ενώ 14 από τους ασθενείς που τους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Σε μια συνεχόμενη τριετή μελέτη,

βασιζόμενη στους ίδιους ασθενείς, 5 ακόμη ασθενείς που δέχτηκαν θεραπεία ινφλιξιμάμπης και 2 ασθενείς με χορήγηση εικονικού φαρμάκου χρειάστηκαν κολεκτομή, δηλαδή συνολικά 12 ασθενείς από τους 24 με θεραπεία ινφλιξιμάμπης και σε ποσοστό 50% και 16 από τους 21 ασθενείς με χορήγηση εικονικού φαρμάκου, δηλαδή 76% ($p= 0.012$) χειρουργήθηκαν.⁽⁵⁶⁾

1.2 Οικονομική αξιολόγηση και ο ρόλος της στην λήψη αποφάσεων

Όταν οι πόροι στην υγεία είναι περιορισμένοι, οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων πρέπει να λάβουν υπόψη όχι μόνο εάν μια παρέμβαση είναι αποτελεσματική, αλλά αν είναι και αποδοτική ως προς τον τρόπο κατανομής των περιορισμένων πόρων ανάμεσα στις εναλλακτικές παρεμβάσεις. Εάν μια νέα φαρμακευτική παρέμβαση απαιτεί περισσότερους πόρους από την συνήθη θεραπευτική παρέμβαση, αυτοί οι πόροι πρέπει να βρεθούν από άλλους τομείς. Ένα εργαλείο που μπορεί να συμβάλλει στην αποτελεσματική και αποδοτική κατανομή των πόρων είναι η οικονομική αξιολόγηση. Η οικονομική αξιολόγηση στην υγεία διαφοροποιείται από τον κλασικό οικονομικό ορισμό και ορίζεται ως η συγκριτική ανάλυση εναλλακτικών μεθόδων δράσης ως προς το κόστος και την αποτελεσματικότητά τους. Σκοπός της ανάλυσης είναι να εντοπίσει, να μετρήσει και να εκτιμήσει το κόστος και τα οφέλη της εκάστοτε παρέμβασης ώστε να καταλήξει σε αυτή που προσφέρει το βέλτιστο δυνατό όφελος με το μικρότερο δυνατό κόστος.⁽⁵⁷⁾

Λαμβάνοντας υπόψη τις οικονομικές πτυχές παράλληλα με την κλινική αποτελεσματικότητα, αυτό μπορεί να κάνει τις ανασκοπήσεις πιο βοηθητικές για τους υπευθύνους λήψης αποφάσεων στον τομέα της υγείας.⁽⁵⁸⁾ Υπάρχουν τρεις κύριες επιλογές για τον προσδιορισμό και την αναζήτηση οικονομικών ζητημάτων εντός μιας συστηματικής ανασκόπησης.

A. Σε ένα βασικό επίπεδο κάθε πληροφορία που αφορά κόστος ή διαθέσιμους πόρους και αναφέρεται σε μελέτες αποτελεσματικότητας, μπορεί να το χρησιμοποιεί σαν μια επιπρόσθετη εκροή. Παρόλο που αυτό δεν αποτελεί μια τυπική οικονομική αξιολόγηση μπορεί να δώσει χρήσιμες επιπρόσθετες πληροφορίες, οι οποίες μπορούν να φανούν χρήσιμες στο πλαίσιο της λήψης αποφάσεων.

B. Η δεύτερη επιλογή περιλαμβάνει δυο στοιχεία: μια ανασκόπηση όλων των διαθέσιμων στοιχείων και μια οικονομική αξιολόγηση, η οποία συχνά επιτυγχάνεται με την χρήση μοντέλων αποφάσεων.⁽⁵⁹⁾ Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης χρησιμοποιούνται για να βοηθήσουν να αναπτυχθεί και να γίνει γνωστό ένα μοντέλο λήψης αποφάσεων.

Αυτή είναι μια κοινή προσέγγιση, η οποία χρησιμοποιείται πρωταρχικά στις αξιολογήσεις τεχνολογιών υγείας.⁽⁵⁹⁾

Γ. Η τρίτη επιλογή είναι να διεξαχθεί μια συστηματική ανασκόπηση από τις ήδη υπάρχουσες μελέτες οικονομικής αξιολόγησης, οι οποίες επικεντρώνονται στην υπό εξέταση παρέμβαση. Αυτό συνήθως γίνεται παράλληλα με μια ανασκόπηση της κλινικής αποτελεσματικότητας. Παρόλα αυτά, ο ακριβής ρόλος αυτού του τύπου ανασκόπησης δεν είναι σαφής και η ερώτηση παραμένει εάν είναι χρήσιμο να επιχειρούνται ανασκοπήσεις από τις ήδη υπάρχουσες οικονομικές αξιολογήσεις.⁽⁶⁰⁾ Οι μελέτες χρειάζεται να προσαρμοστούν ώστε να επιτύχουν τυποποιημένα αποτελέσματα, αλλά στην πραγματικότητα σπάνια αυτό μπορεί να επιτευχθεί, δεδομένης της διαφορετικής φύσης των στοιχείων που λαμβάνονται υπόψη, δηλαδή τις διαφορές στην προοπτική, διαφορετικά συστήματα υγείας (διαφορετικές δαπάνες υγείας) και του διαφορετικού χρονικού ορίζοντα.⁽⁶¹⁾

Οι βασικοί λόγοι που συντρέχουν για τη διεξαγωγή αυτού του τύπου της ανασκόπησης είναι:

- I. η ανάπτυξη ενός πιο άρτιου μοντέλου λήψης αποφάσεων
- II. ο προσδιορισμός της πιο κατάλληλης οικονομικής αξιολόγησης που απαντά καλύτερα το υπό εξέταση ερώτημα
- III. ο προσδιορισμός του κόστους ευκαιρίας από την επιλογή μιας θεραπευτικής παρέμβασης έναντι μιας άλλης.

1.2.1 Έμμεσο και άμεσο κόστος

Κατά τη διεξαγωγή των μελετών οικονομικής αξιολόγησης, το κόστος διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες: το άμεσο ιατρικό κόστος, το άμεσο μη ιατρικό κόστος και το έμμεσο κόστος.⁽⁵⁷⁾

- Το άμεσο ιατρικό κόστος αφορά δαπάνες σχετικές με την ασθένεια (φάρμακα, εξετάσεις, κ.λπ.) όπως είναι η τιμή για την αγορά του φαρμάκου, μισθολογικό ιατρικό κόστος, δαπάνες χορήγησης και αντιμετώπιση των πιθανών παρενεργειών.
- Το άμεσο μη ιατρικό κόστος αφορά ιδιωτικές πληρωμές και τα έξοδα μετακίνησης του ασθενή προς και από το νοσοκομείο. Οι δαπάνες αυτής της κατηγορίας αποτελούν κόστος μόνο για τον ίδιο τον ασθενή και την οικογένειά του.

- Το έμμεσο κόστος αφορά στην απώλεια παραγωγικότητας λόγω απουσίας ή μειωμένης ικανότητας εξαιτίας της ασθένειας και η απώλεια χρόνου και εισοδήματος των συγγενών και φίλων προκειμένου να φροντίσουν τον ασθενή.

Μια πλήρης οικονομική αξιολόγηση δίνει ένα πλαίσιο που βοηθάει να δομηθούν σωστά προβλήματα στη λήψη αποφάσεων και να ληφθούν υπόψη, τόσο η αποτελεσματικότητα, όσο και δεδομένα που αφορούν το κόστος για δυο ή περισσότερες παρεμβάσεις, οι οποίες συγκρίνονται στην ανάλυση.

Μια μερική οικονομική αξιολόγηση δεν κάνει σύγκριση μεταξύ δυο φαρμακευτικών θεραπειών, αλλά απλά περιγράφει μια απλή παρέμβαση ή μια παρεχόμενη υγειονομική υπηρεσία, λαμβάνοντας υπόψη το κόστος και τις συνέπειες. ⁽⁵⁷⁾

1.2.2 Είδη οικονομικών αξιολογήσεων

Υπάρχουν τέσσερις γενικοί τύποι πλήρους οικονομικής αξιολόγησης, ο καθένας προσδιοριζόμενος στην βάση των εκτιμημένων αποτελεσμάτων. Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση τα είδη οικονομικής αξιολόγησης που μας ενδιαφέρουν είναι οι αναλύσεις κόστους αποτελεσματικότητας και κόστους χρησιμότητας.

• **Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας**

Είναι η συχνότερα εφαρμοζόμενη τεχνική. Κάποιες φορές είναι συνώνυμη και με την ίδια την οικονομική αξιολόγηση. Εδώ το κόστος αποτιμάται σε νομισματικές μονάδες και τα οφέλη σε φυσικές μονάδες αποτελέσματος όπως για παράδειγμα τα έτη ζωής που σώζονται ή τα περιστατικά που αποτρέπονται. Μπορεί να συγκρίνει διαφορετικές παρεμβάσεις υγείας ή διαφορετικές στρατηγικές θεραπείας. Συμβάλλει στην ορθολογική κατανομή των πόρων.

• **Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας**

Πρόκειται για μια παρόμοια ανάλυση σε σχέση με την ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας η οποία μετράει τα αποτελέσματα πολλαπλών εκβάσεων, όπως για παράδειγμα την επίδραση μιας βιολογικής θεραπείας τόσο στη νοσηρότητα όσο και στη θνησιμότητα αλλά και στον πόνο και στη φυσική λειτουργική κατάσταση. Σύμφωνα με αυτή την τεχνική λαμβάνεται υπόψη και η ποιότητα ζωής του ασθενή. Αυτή η προσέγγιση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στις παρεμβάσεις υγείας που παράγουν οφέλη όχι μόνο στη θνησιμότητα αλλά και στη νοσηρότητα. ένας σημαντικός δείκτης στις αναλύσεις κόστους χρησιμότητας είναι τα ποιοτικώς προσαρμοσμένα έτη ζωής ή αλλιώς QALYs. Τα ποιοτικώς προσαρμοσμένα έτη ζωής λαμβάνουν υπόψη τόσο τα χρόνια που κερδίζονται (ποσοτικά) όσο

και την ποιότητα ζωής και μπορούν να μετρηθούν τόσο με άμεσες όσο και με έμμεσες μεθόδους.⁽⁵⁷⁾

- **Ανάλυση κόστους-οφέλους.**

Αποτιμά τόσο το κόστος όσο και τα αποτελέσματα των εκάστοτε θεραπειών σε νομισματικές μονάδες, αξιολογώντας αν μια παρέμβαση υγείας αξίζει να χρηματοδοτηθεί.

- **Ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους**

Οι εναλλακτικές στρατηγικές θεραπείας συγκρίνονται μόνο ως προς το κόστος, εφόσον έχουν αποδεδειγμένα ίδια αποτελεσματικότητα, ώστε να επιλεγεί η φθηνότερη από αυτές.

1.2.3 Μεθοδολογικά προβλήματα κατά την διεξαγωγή των μελετών οικονομικής αξιολόγησης

Κατά τη διεξαγωγή των μελετών οικονομικής αξιολόγησης προκύπτουν ορισμένα μεθοδολογικά ζητήματα τα οποία αφορούν⁽⁶¹⁾

- την επιλογή του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί ως βάση σύγκρισης
- την επιλογή του τρόπου μέτρησης της αποτελεσματικότητας
- την επιλογή του τρόπου μέτρησης του κόστους
- την μετατροπή των οφελών σε χρηματικές μονάδες
- την προοπτική της ανάλυσης
- την σύνθεση στοιχείων από διαφορετικές μελέτες και διαφορετικές χώρες και
- την αναγωγή βραχυπρόθεσμων δεδομένων σε μακροπρόθεσμες εκτιμήσεις, που μπορεί να καλύπτουν το σύνολο της ζωής του ασθενούς

Είναι σημαντικό για τους παραπάνω λόγους να επιλέγεται η πιο κατάλληλη κάθε φορά τεχνική οικονομικής αξιολόγησης ανάλογα με το υπό διερεύνηση ερώτημα και τον σκοπό της έρευνας. Υπάρχουν δύο τύποι προσέγγισης της οικονομικής αξιολόγησης: η οικονομική αξιολόγηση βάσει προτύπων λήψης απόφασης και η εμπειρική προσέγγιση.

Στην περίπτωση της προσέγγισης της αξιολόγησης βάσει προτύπων λήψης απόφασης, διαφορετικές εναλλακτικές επιλογές προτυποποιούνται, ώστε να εκτιμηθούν και να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα και οι δαπάνες. Οι αναλύσεις αυτές απεικονίζονται ως ένα δέντρο λήψης αποφάσεων στο οποίο ενσωματώνονται στρατηγικές επιλογές και πιθανότητες για τα αναμενόμενα οικονομικά και κλινικά αποτελέσματα. Τα πρότυπα αυτά προσφέρουν

ένα ευέλικτο και κατάλληλο πλαίσιο ανάλυσης. Στην περίπτωση της εμπειρικής προσέγγισης όλα τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται προέρχονται από κλινικές μελέτες, στις οποίες το κόστος και τα αποτελέσματα των εναλλακτικών επιλογών έχουν ήδη υπολογιστεί.⁽⁵⁷⁾

1.2.4 Η οικονομική διάσταση της ελκώδους κολίτιδας

Η διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας συνοδεύεται με σημαντική οικονομική επιβάρυνση στο σύστημα υγείας, εξαιτίας του κόστους από τη χρήση των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης, από την εντατική ιατρική θεραπεία, την επαναλαμβανόμενη ενδονοσοκομειακή περίθαλψη και τις χειρουργικές επεμβάσεις.⁽⁶²⁾

Στην μελέτη των Van der Valk *et al* , το 2014, η οποία ήταν η πρώτη μελέτη που εκτίμησε το κόστος της ασθένειας μετά την εισαγωγή των βιολογικών θεραπειών της κατηγορίας των anti-TNFα, έδειξε ότι υπήρχε μετατόπιση του κόστους από τις συχνές νοσηλείες και τις χειρουργικές επεμβάσεις στην φαρμακευτική περίθαλψη, εξαιτίας αυτών των θεραπειών, σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες που αφορούσαν το κόστος της ασθένειας πριν την εμφάνιση αυτών των θεραπειών.⁽⁶³⁾

Σε μια συστηματική ανασκόπηση, πριν την εμφάνιση των βιολογικών θεραπειών, η οποία πραγματοποιήθηκε από τους Cohen *et al*, η ετήσια οικονομική επιβάρυνση της ελκώδους κολίτιδας στην Ευρώπη εκτιμήθηκε στα €12.5 έως €29.1 δισεκατομμύρια (συναλλαγματική αξία 2008), από τα οποία τα €5.4 έως €12.6 δισεκατομμύρια έχουν αποδοθεί σε άμεσα ιατρικά κόστη.^(62,64)

Στις Ηνωμένες πολιτείες η ετήσια οικονομική επιβάρυνση της ΕΚ έχει εκτιμηθεί στα \$8.1 έως \$14.9 δισεκατομμύρια (συναλλαγματική αξία 2008) από τα οποία \$3.4 έως \$8.6 δισεκατομμύρια έχουν δαπανηθεί σε άμεσα ιατρικά κόστη.⁽⁶⁴⁾

Μια αναδρομική έρευνα του 2004 που έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο, υπολόγισε το ετήσιο άμεσο κόστος ανά ασθενή με ΕΚ στις £2,512. Σε αυτή την μελέτη οι ιατρικές και χειρουργικές νοσηλείες συνέβαλαν σχεδόν πάνω από το μισό στα συνολικά κόστη, ενώ μόνο το 24% του κόστους υγειονομικής περίθαλψης της ελκώδους κολίτιδας, οφειλόταν στην άμεση ιατρική δαπάνη.⁽⁶⁵⁾

Αποτελέσματα από μια μεγάλη μελέτη κοορτής στην Ευρώπη, από τους Odes *et al* έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με την μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο. Ανέφεραν ότι πάνω από τις μισές δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης προέρχονταν από τις νοσηλείες και τις χειρουργικές

επεμβάσεις, ενώ σε ποσοστό 30% της συνολικής δαπάνης ανερχόταν το κόστος φαρμακευτικής περίθαλψης, με την μεσαλαζίνη να αποτελεί το πιο ακριβό φάρμακο.⁽⁶⁶⁾

Τα πιο πάνω αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με τα δεδομένα μετά την εισαγωγή των anti-TNF α θεραπειών, σύμφωνα με την μελέτη των Van der Valk *et al*⁽⁶³⁾, όπου το κόστος των φαρμάκων αντιπροσώπευε το 59% του συνολικού κόστους υγειονομικής περίθαλψης.

Ο Gibson *et al*, σύγκριναν τα μέσα ετήσια ιατρικά έξοδα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (\$15,020 μέχρι \$17,545) με τα έξοδα μια ομάδας σύγκρισης ασθενών χωρίς ΕΚ (\$4,082 μέχρι \$4,930) και εκτίμησε το κόστος της ασθένειας να είναι μεταξύ \$10,039 μέχρι \$12,616 για κάθε ασθενή με ΕΚ. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι περίπου το 50% του οικονομικού φορτίου είχε δαπανηθεί σε ενδονοσοκομειακή περίθαλψη, 30% σε εξωτερικές επισκέψεις και 13% στη συνταγογράφηση φαρμάκων και λιγότερο από 2% σε επισκέψεις στις πρώτες βοήθειες.⁽⁶⁷⁾

Όταν ο Gibson *et al* το 2008 εξέτασαν το κόστος της ασθένειας από την ελκώδη κολίτιδα, παρατήρησαν απουσίες 29 και 50 ημερών, από ασθενείς με βραχυπρόθεσμη αναπηρία για κάθε εργαζόμενο με ελκώδη κολίτιδα, ανά έτος. Τα έμμεσα κόστη που προκύπτουν από την απουσία κάθε εργαζομένου με ελκώδη κολίτιδα σε περιοδική μελέτη 12 μηνών επιμήκυναν τα κόστη σε σχέση με τις συγκρινόμενες ομάδες ελέγχου χωρίς ελκώδη κολίτιδα από \$600 σε \$800 ($p < 0.01$). Επίσης εργαζόμενοι με ελκώδη κολίτιδα είχαν την πιθανότητα να έχουν βραχυπρόθεσμη αναπηρία 2.5 φορές περισσότερο, με υψηλότερα σχετικά κόστη (\$1386) συγκρινόμενοι με ομάδες ελέγχου χωρίς ελκώδη κολίτιδα (\$522, $p < 0.01$), το οποίο είχε σαν αποτέλεσμα η υπολογιζόμενη οικονομική επιβάρυνση της νόσου να ανέρχεται σε \$864 κατά τη διάρκεια ενός έτους έρευνας.⁽⁶⁷⁾

Ο Hilson *et al*, σε μια αναδρομική ανάλυση κόστους όπου σύγκριναν την οικονομική επιβάρυνση ανά απαίτηση προς ασφαλιστικό φορέα για κάλυψη ιατρικών εξόδων, βρήκαν ότι οι ασθενείς με σοβαρή ΕΚ είχαν διπλάσια συνολική οικονομική επιβάρυνση σε σύγκριση με αυτούς που είχαν ήπια έως μέτρια μορφή της ασθένειας (\$26,875, \$12,514 και \$12,731, αντιστοίχως) Επίσης, οι ασθενείς με σοβαρή ΕΚ αντιμετώπιζαν 4 φορές μεγαλύτερα κόστη ως εσωτερικοί ασθενείς σε σύγκριση με αυτούς με ήπια έως μέτρια μορφή της ασθένειας (\$13,516, \$3235 και \$2244, αντιστοίχως)⁽⁶⁸⁾.

Επιπρόσθετα, η ολοένα αυξανόμενη χρήση των βιολογικών παραγόντων επηρέασε τις δαπάνες που προκύπτουν από τις νοσηλείες. Ανάμεσα στους 354 ασθενείς υπό θεραπεία συντήρησης με ινφλιξιμάμπη, αυτοί που επέμειναν στην θεραπεία είχαν λιγότερες νοσηλείες

και χαμηλότερα μέσα κόστη ενδονοσοκομειακής περίθαλψης, σε σύγκριση με τους ασθενείς που διέκοψαν την θεραπεία⁽⁶⁹⁾.

Εν κατακλείδι, η εισαγωγή των βιολογικών θεραπειών, επηρέασε σημαντικά την δαπάνη υγειονομικής περίθαλψης χωρίς όμως να την αυξάνει, μειώνοντας το κόστος από τις νοσηλείες και τις χειρουργικές επεμβάσεις και μετατοπίζοντας το στις ακριβές βιολογικές θεραπείες.⁽⁶³⁾ Τέτοιες μελέτες κόστους της ασθένειας είναι σημαντικές, ώστε να χαρακτηί η κατάλληλη πολιτική υγείας, όσον αφορά την σωστή επιλογή τεχνολογιών που μπορούν να επηρεάζουν σημαντικά την δαπάνη υγείας, τόσο προς όφελος της υγείας του ασθενούς, όσο και από την πλευρά εξοικονόμησης πόρων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

1.1 Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Στην παρούσα μελέτη επιχειρήθηκε να απαντηθούν τα υπό διερεύνηση ερωτήματα διεξάγοντας συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, χρησιμοποιώντας λέξεις και όρους κλειδιά, όπως economics, cost, cost- effectiveness, cost utility, biologic agents, ulcerative colitis, incremental cost effectiveness ratio (ICER), quality- adjusted life years (QALYs), όπως επίσης και τα ονόματα των τριών εγκεκριμένων βιολογικών θεραπειών (infliximab, adalimumab, golimumab) για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Η σχετική βιβλιογραφία αναζητήθηκε στις βάσεις δεδομένων Google Scholar και Pubmed χρονικό περιθώριο δημοσίευσης των άρθρων τον Φεβρουάριο του 2006 μέχρι τον Μάρτιο του 2017. Οι βιβλιογραφικές αναφορές των σχετικών άρθρων εξετάστηκαν με προσοχή για παρεμφερείς μελέτες. Ο αλγόριθμος της στρατηγικής αναζήτησης βρίσκεται στο Παράρτημα 1.

1.2 Επιλογή άρθρων

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η αναγνώριση και η συμπερίληψη στην παρούσα διατριβή όλων των μελετών κόστους αποτελεσματικότητας ή κόστους χρησιμότητας, καθώς και άλλων οικονομικών αξιολογήσεων που αφορούσαν τους υπό μελέτη βιολογικούς παράγοντες και πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης της συστηματικής ανασκόπησης. Η επιλογή των άρθρων βασίστηκε στην τεχνική PICOS (P=patient, problem, or population/I=intervention/C=comparison, control,or comparator/O=outcome/Study design, το ακρωνύμιο στα ελληνικά αντιστοιχεί με ασθενείς υπό μελέτη/παρέμβαση/εναλλακτική θεραπεία/έκβαση/σχεδιασμός μελέτης), η οποία καθορίζει το πλαίσιο στο οποίο εντάσσεται το ερευνητικό ερώτημα (διάσπαση ερωτήματος σε επιμέρους συνιστώσες).⁽⁶¹⁾ Η επιλογή των άρθρων βασίστηκε σε μια διαδικασία τριών σταδίων. Στο πρώτο επίπεδο έγινε η μεταφορά όλων των άρθρων που εντοπίστηκαν βάζοντας τις λέξεις κλειδιά στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων σε ένα λογισμικό επεξεργασίας αναφορών(Refworks). Σε αυτό το στάδιο έγινε η αφαίρεση των διπλών εγγραφών και έπειτα σε ένα δεύτερο στάδιο, έγινε η αξιολόγηση των άρθρων που απέμειναν μετά από ανάγνωση τίτλου και περίληψης, ώστε να αποκλειστούν, τα μη σχετικά προς το ερευνητικό ερώτημα, άρθρα. Έπειτα τα άρθρα εξετάστηκαν βάσει των κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού, ώστε να γίνει διαλογή αυτών που πληρούσαν τα κριτήρια.

	Κριτήρια ένταξης	Κριτήρια αποκλεισμού
Ασθενείς	≥ ασθενείς ηλικίας 16- χρονών, οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα	< ασθενείς ηλικίας 16 χρονών, οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με ήπια ελκώδη κολίτιδα ή δεν έχουν διαγνωστεί
Παρέμβαση	Βιολογική θεραπεία ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με συμβατική θεραπεία ή χειρουργική αντιμετώπιση	Όχι βιολογική θεραπεία
Εναλλακτική θεραπεία	Συμβατική θεραπεία, χειρουργική αντιμετώπιση, βιολογική θεραπεία ή εικονικό φάρμακο	Όχι συγκριτική θεραπεία
Αποτέλεσμα	ICER	Μόνο για κόστος ή μόνο για αποτελεσματικότητα
Τύπος μελέτης	Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας Ανάλυση κόστους χρησιμότητας Ανάλυσης κόστους αποτελεσματικότητας με μοντελοποίηση	Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους Ανάλυση κόστους οφέλους Όχι οικονομική αξιολόγηση Διαθέσιμη μόνο περίληψη Όχι αγγλικό πλήρες κείμενο

Κριτήρια αποκλεισμού των άρθρων

- Άρθρα για νόσο του Crohn μόνο
- Άρθρα μη σχετικά με ελκώδη κολίτιδα
- Άρθρα για άλλους βιολογικούς παράγοντες εκτός από τους υπό μελέτη

- Όχι μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας ή κόστους χρησιμότητας
- Μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας μόνο
- Άρθρα όχι στα αγγλικά
- Μη διαθέσιμο πλήρες κείμενο
- Διπλά άρθρα
- Παιδιατρικοί ασθενείς
- Μελέτες σε ζώα

1.3 Εξαγωγή δεδομένων από τις επιλεγμένες μελέτες

Η καταγραφή των δεδομένων βασίστηκε στο εγχειρίδιο για συστηματικές ανασκοπήσεις παρεμβάσεων της Cochrane.⁽⁶¹⁾

Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών καταγράφονται σε μια προσχεδιασμένη φόρμα ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση και η εκτίμηση του βαθμού ομοιότητας μεταξύ τους.

Τα στοιχεία των πρωτογενών μελετών που καταγράφονται είναι τα ακόλουθα:

1. Ασθενείς
2. Παρεμβάσεις
3. Ομάδα ελέγχου- σύγκρισης
4. Σχεδιασμός μελέτης (ο τύπος της οικονομικής αξιολόγησης, το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε, η προοπτική, ο χρονικός ορίζοντας, η χώρα διεξαγωγής, τα κόστη, οι μέθοδοι μέτρησης και αποτίμησης των εκροών και των QALY, το ύψος της έκπτωσης, το συνάλλαγμα, η χρονιά που υπολογίστηκε η τιμή και ο τύπος της ανάλυσης ευαισθησίας που εφαρμόστηκε)
5. Εκροές (Συνολικά κόστη, οφέλη, ICER και τα αποτελέσματά της ανάλυσης ευαισθησίας)

1.4 Αξιολόγηση ποιότητας των επιλεγμένων άρθρων

Η αξιολόγηση της ποιότητας των άρθρων βασίστηκε στην λίστα ελέγχου Drummond, η οποία περιέχει κατευθυντήριες οδηγίες για την υποβολή έγκυρων οικονομικών αξιολογήσεων, που να πληρούν κάποια πρότυπα ποιότητας, ώστε να υπάρχει ομοιογένεια και διαφάνεια μεταξύ των οικονομικών αξιολογήσεων. Οι κατευθυντήριες αυτές οδηγίες είναι χωρισμένες σε 10 κύρια τμήματα και εντάσσονται σε τρεις κύριες ενότητες, α) τον

σχεδιασμό της μελέτης, β) την εξαγωγή δεδομένων και γ) την ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων.⁽⁷⁰⁾ Τα 35 σημεία της λίστας αναφέρονται ομαδοποιημένα παρακάτω.

A) Σχεδιασμός μελέτης

1. Το ερευνητικό ερώτημα

- Η οικονομική σπουδαιότητα του ερευνητικού ερωτήματος διατυπώνεται
- Το υπό εξέταση ερώτημα της οικονομικής αξιολόγησης ή η υπόθεση που δοκιμάζεται, δηλώνεται ξεκάθαρα.
- Η σκοπιά από την οποία εξετάζετε το ερώτημα, για παράδειγμα από τη σκοπιά του συστήματος υγείας ή της κοινωνίας, δηλώνεται ξεκάθαρα.

2. Επιλογή εναλλακτικών παρεμβάσεων

- Να αιτιολογείται η επιλογή των εναλλακτικών παρεμβάσεων ή προγραμμάτων υπό σύγκριση.
- Οι εναλλακτικές παρεμβάσεις πρέπει να περιγράφονται με σαφήνεια (ώστε να μπορεί ο μελετητής να τα συσχετίσει με τα δικά του δεδομένα, για παράδειγμα ποιος έκανε τι, σε ποιόν, πού και πόσο συχνά)

3. Τύπος της αξιολόγησης

- Ο τύπος της οικονομικής αξιολόγησης που χρησιμοποιείται να δηλώνεται (για παράδειγμα ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους, ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας).
- Η επιλογή του τύπου της οικονομικής αξιολόγησης να δικαιολογείται σε σχέση με τα υπό εξέταση ερωτήματα.

B) Εξαγωγή δεδομένων

4. Δεδομένα αποτελεσματικότητας

- Εάν η οικονομική αξιολόγηση βασίζεται σε μια μόνο μελέτη αποτελεσματικότητας, για παράδειγμα μια κλινική δοκιμή (λεπτομέρειες του σχεδιασμού και των αποτελεσμάτων της μελέτης πρέπει να δίνονται, όπως η επιλογή του πληθυσμού της μελέτης, η μέθοδος της κατανομής των ατόμων στις διάφορες εναλλακτικές κ.α.)
- Εάν πρόκειται για σύνθεση ενός αριθμού μελετών αποτελεσματικότητας, πρέπει να δίνονται λεπτομέρειες της σύνθεσης ή μετα- ανάλυσης των στοιχείων, για παράδειγμα στρατηγική αναζήτησης, κριτήρια εισόδου/αποκλεισμού μελετών.

5. Μέτρηση οφελών και εκτίμηση

- Το πρωταρχικό αποτέλεσμα που μετριέται για την οικονομική αξιολόγηση να δηλώνεται ξεκάθαρα , για παράδειγμα περιπτώσεις που εντοπίστηκαν, έτη ζωής, ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής, πρόθεση για να πληρώσει (WTP).
- Εάν τα οφέλη όσον αφορά την υγεία έχουν εκτιμηθεί, πρέπει να δίνονται λεπτομέρειες για την μέθοδο που έχει χρησιμοποιηθεί (για παράδειγμα time trade off, standard gamble, contingent valuation και επίσης τα άτομα ή η ομάδα, από τα οποία προέκυψαν οι εκτιμήσεις, για παράδειγμα ασθενείς, γενικός πληθυσμός και επαγγελματίες φροντίδας υγείας)
- Εάν συμπεριλαμβάνονται αλλαγές στην παραγωγικότητα (έμμεσα οφέλη), πρέπει να αναφέρονται ξεχωριστά και η συσχέτιση με το υπό εξέταση ερώτημα να σχολιάζεται.

6. Κόστος

- Οι ποσότητες των πόρων που καταναλώθηκαν πρέπει να αναφέρονται χωριστά από το κόστος ανά μονάδα των πόρων αυτών.
- Οι μέθοδοι για την εκτίμηση των ποσοτήτων και του κόστους μονάδας πρέπει να περιγράφονται
- Λεπτομέρειες σχετικά με το νόμισμα και την ημερομηνία λήψης των τιμών, πρέπει να καταγράφονται, όπως και λεπτομέρειες για προσαρμογή σύμφωνα με τον πληθωρισμό ή την μετατροπή του νομίσματος.

7. Μοντελοποίηση

- Λεπτομέρειες του μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε στην οικονομική αξιολόγηση πρέπει να δίνονται, για παράδειγμα δένδρο απόφασης, επιδημιολογικό μοντέλο και άλλες προσεγγίσεις
- Η επιλογή του μοντέλου και των βασικών παραμέτρων, στις οποίες βασίζεται να αιτιολογείται.

Γ) Ανάλυση και ερμηνεία αποτελεσμάτων

8. Προσαρμογές για τον χρόνο που υπολογίζονται τα κόστη και τα οφέλη

- Ο χρονικός ορίζοντας που λαμβάνεται υπόψη για τον υπολογισμό του κόστους και των οφελών πρέπει να δηλώνεται.

- Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διαφορετική αξία του κόστους και των αποτελεσμάτων που εμφανίζεται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές στο μέλλον και η επιλογή του ποσοστού να δικαιολογείται
- Εάν το κόστος και τα οφέλη δεν προεξοφλούνται πρέπει να δίνεται εξήγηση

9. Περιθώριο αβεβαιότητας

- Όταν αναφέρονται υποκειμενικές εκτιμήσεις, πρέπει να δίνονται λεπτομέρειες των στατιστικών ελέγχων και των διαστημάτων εμπιστοσύνης.
- Η προσέγγιση στην ανάλυση ευαισθησίας πρέπει να δίνεται.

10. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

- Η στοιχειώδης ανάλυση πρέπει να αναφέρεται, για παράδειγμα το κόστος ανά κερδισμένα έτη ζωής, με σύγκριση των σχετικών εναλλακτικών
- Τα κύρια αποτελέσματα, για παράδειγμα, η επίδραση στην ποιότητα ζωής, πρέπει να παρουσιάζονται τόσο σε αναλυτική όσο και σε συγκεντρωτική μορφή
- Οποιοσδήποτε συγκρίσεις με άλλες παρεμβάσεις, ως προς τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας, πρέπει να γίνονται μόνο όταν υπάρχει ομοιότητα στην μέθοδο της μελέτης και στις άλλες παραμέτρους.
- Η απάντηση στο ερώτημα της μελέτης πρέπει να δίνεται ξεκάθαρα και τα συμπεράσματα που προκύπτουν, πρέπει να είναι σχετικά με τα στοιχεία της μελέτης και να ακολουθούνται από κατάλληλες επεξηγήσεις και περιορισμούς της μελέτης.

1.5 Σύνθεση δεδομένων

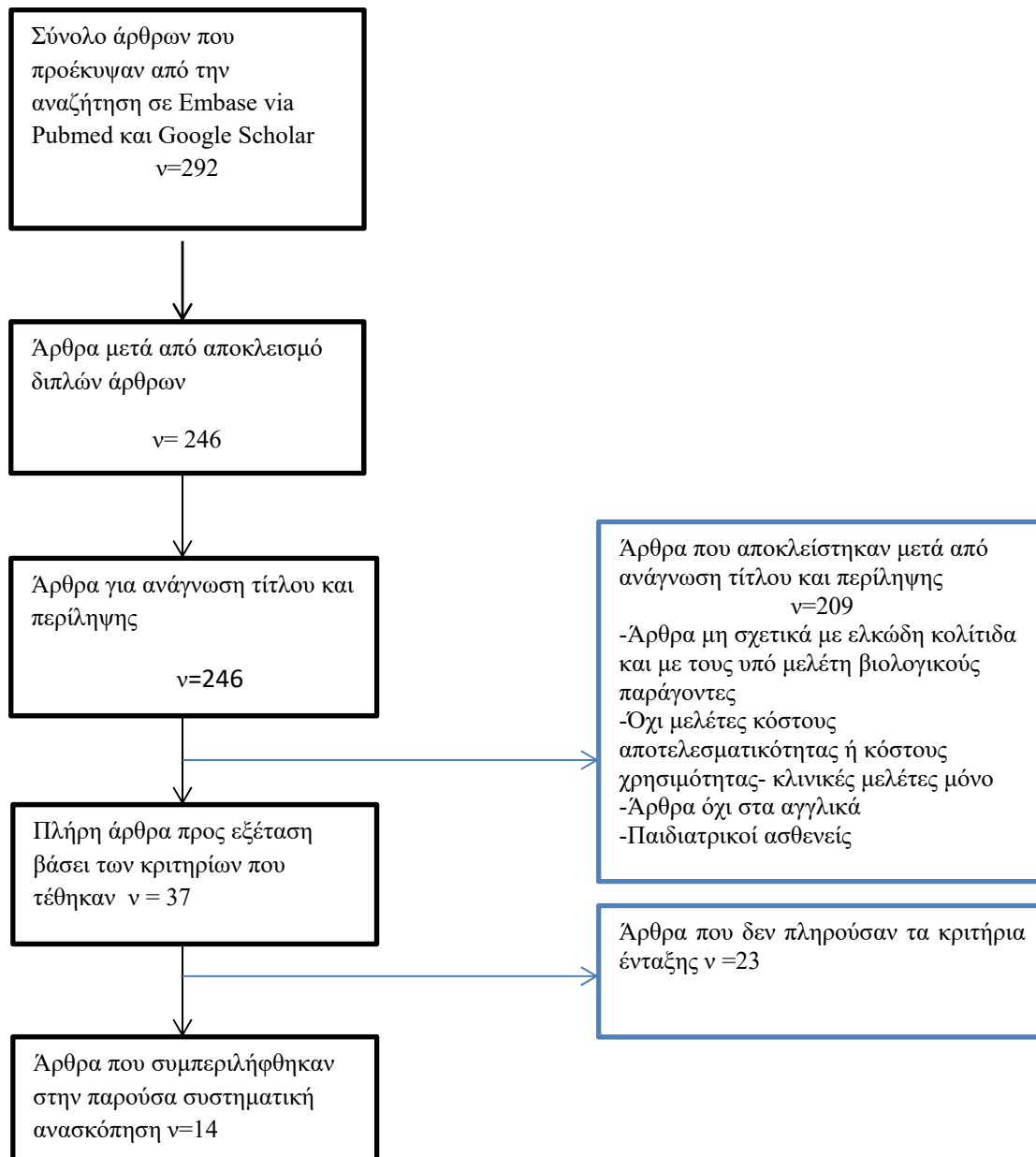
Η σύνθεση δεδομένων έγινε κατά ομαδοποιημένο τρόπο βάσει του είδους οικονομικής ανάλυσης της κάθε μελέτης ώστε να συγκρίνονται όσο κατά το δυνατό πιο ομοιογενείς μελέτες.

2. Αποτελέσματα

2.1. Άρθρα που ανακτήθηκαν από την αναζήτηση βιβλιογραφίας

Η έρευνα στις προαναφερθείσες βάσεις δεδομένων αναγνώρισε 292 άρθρα, από τα οποία απέμειναν 246 μετά από έλεγχο για διπλά άρθρα, στη συνέχεια μετά τον έλεγχο τίτλου και περίληψης, όπως φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα, απέμειναν προς εξέταση 37 άρθρα. Από τα 37 πλήρη άρθρα προς εξέταση, αφαιρέθηκαν 23 άρθρα που δεν πληρούσαν τα

κριτήρια εισαγωγής (Βλέπε Παράρτημα 2). Τα 14 άρθρα που απέμειναν συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.



Διάγραμμα 2.1. Διάγραμμα ροής της επιλογής των άρθρων

2.2. Χαρακτηριστικά μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση

Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκαν 14 μελέτες οικονομικής αξιολόγησης των βιολογικών θεραπειών. Τα κύρια χαρακτηριστικά των μελετών αυτών βρίσκονται στον πίνακα 2.2.1. Μια εκ των μελετών αναφέρεται στο κόστος ανά ύφεση και κόστος ανά ανταπόκριση για το 1^ο έτος από την έναρξη της θεραπείας και των τριών υπό μελέτη βιολογικών παραγόντων. Άλλες επτά μελέτες αναφέρονται στη σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας των δυο βιολογικών παραγόντων, της αδαλιμουμάμπης και της ινφλιξιμάμπης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως συμβατική θεραπεία. Άλλη μια μελέτη του Lofland *et al* αναφέρεται στο κόστος ανά ύφεση της ινφλιξιμάμπης σε σύγκριση με την αδαλιμουμάμπη. Η μελέτη των Yokomizo *et al* εξέτασε τη σχέση κόστους –αποτελεσματικότητας της αδαλιμουμάμπης, της ινφλιξιμάμπης και της βεδολιζουμάμπης σαν πρώτης γραμμής θεραπεία για μείωση της ύφεσης και επούλωση του βλεννογόνου στην ελκώδη κολίτιδα. Ο Stawowczyk *et al* διεξήγαγαν τρεις ξεχωριστές μελέτες όπου σε καθεμία από αυτές εξέταζαν τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας για την αδαλιμουμάμπη, την ινφλιξιμάμπη και την γολιμουμάμπη, συγκρίνοντας τον συνδυασμό των βιολογικών αυτών θεραπειών με συνήθη θεραπεία ως προς την συνήθη θεραπεία μόνη της. Η μελέτη των Beilman *et al*, στον Καναδά εξέτασε τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας της αδαλιμουμάμπης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, μεταξύ ασθενών όπου η αδαλιμουμάμπη ήταν άμεσα διαθέσιμη και στην περίπτωση που η αδαλιμουμάμπη δεν ήταν διαθέσιμη και ο ασθενής προτιμούσε να παραμείνει σε μια δυσάρεστη κατάσταση, παρά να υποστεί κολεκτομή

Πίνακας 2.2.1. Τίτλοι άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση

Συγγραφέας/Χώρα/Έτος/ Βιβλιογραφική αναφορά	Τίτλος άρθρου
Kabiraah Toor <i>et al</i> /Canada/2015/ Ref. 71	Cost per remission and cost per response with infliximab, adalimumab, and golimumab for the treatment of moderately-to-severely active ulcerative colitis
Assasi <i>et al</i> /Canada/2009/ Ref.72	Anti-TNF-alpha drugs for refractory inflammatory bowel disease: Clinical- and cost-effectiveness analyses
Bryan <i>et al</i> /UK/2008/ Ref.73	Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis

Chaudhary <i>et al</i> /Ολλανδία/2013/ Ref. 74	Cost-Effectiveness of Infliximab for the Treatment of Acute Exacerbations of Ulcerative Colitis in the Netherlands
Hyde <i>et al</i> 2007, Ηνωμένο Βασίλειο/ Ref. 75	Infliximab for ulcerative colitis. Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE
Punekart <i>et al</i> , 2010, Ηνωμένο Βασίλειο/ Ref.76	Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis
Tsai <i>et al</i> , 2008, Ηνωμένο Βασίλειο/ Ref.77	A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis
Xie <i>et al</i> , 2009, Καναδάς/ Ref.78	Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis
Lofland <i>et al</i> , 2013, ΗΠΑ/ Ref. 79	Cost-per-remission analysis of infliximab compared to adalimumab among adults with moderate-to-severe ulcerative colitis
Beilman C. <i>et al</i> , 2016, Καναδάς/ Ref.80	Real-Life Treatment Paradigms Show Adalimumab Is Cost-Effective for the Management of Ulcerative Colitis
Yokomizo L. <i>et al</i> , 2016, ΗΠΑ/Ref.81	Cost-effectiveness of adalimumab, infliximab or vedolizumab as first-line biological therapy in moderate-to-severe ulcerative colitis
Stawowczyk E. <i>et al</i> , 2016, Πολωνία/ Ref.82	Cost-utility analysis of 1-year treatment with adalimumab/standard care and standard care alone for ulcerative colitis in Poland
Stawowczyk E. <i>et al</i> , 2016, Πολωνία/ Ref.83	Cost-Utility Analysis of Infliximab with Standard Care versus Standard Care Alone for Induction and Maintenance Treatment of Patients with Ulcerative Colitis in Poland
Stawowczyk E. <i>et al</i> , 2016, Πολωνία/ Ref.84	Cost-Effectiveness Analysis of 1-Year Treatment with Golimumab/Standard Care and Standard Care Alone for Ulcerative Colitis in Poland

ADA=adalimumab, IFX=infliximab, GOL=golimumab

Πίνακας 2.2.2 Χαρακτηριστικά των μελετών

Συγγραφέας/ Χώρα/Έτος/ Βιβλιογραφική αναφορά	Ασθενείς υπό μελέτη	Βιολογική Θεραπεία	Εναλλακτική θεραπεία	Προοπτική της μελέτης	Χρονικός ορίζοντας
Kabiraah Toor et al/Canada/2015/ Ref. 71	Ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα	GOL 50mg GOL 100mg IFX 5mg/kg ADA 40mg	Συμβατική θεραπεία και σύγκριση των τριών αναστολέων του παράγοντα νέκρωσης όγκων Α μεταξύ τους	Δημόσιο σύστημα υγείας του Καναδά	1 χρόνος
Assasi et al /Canada/2009/ Ref.72	Μέτρια έως σοβαρή ΕΚ, ανθεκτική στη συμβατική Θεραπεία	IFX 5mg/kg, ακολουθούμενη σε αλλαγή με ADA 160mg σε υποτροπή ή IFX 5mg/kg, ακολουθούμενη από IFX 10mg/kg σε περίπτωση υποτροπής	Συμβατική θεραπεία ή IFX 5mg/kg με αλλαγή σε ADA 160mg σε υποτροπή	Τρίτος πληρωτής	5 χρόνια
Bryan <i>et al</i> /UK/2008/ Ref.73	Οξεία εκδήλωση ΕΚ, η οποία χρήζει νοσοκομειακής περίθαλψης, μη ικανοποιητική ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία	IFX 5mg/kg + ενδοφλέβια στεροειδή	Εικονικό φάρμακο ή κυκλοσπορίνη ή εγχείρηση	Εθνικό σύστημα Υγείας της Αγγλίας	1 χρόνος

Chaudhary et al/Ολλανδία/2013/ Ref. 74	Σοβαρή ενεργή ΕΚ, με νοσοκομειακή περίθαλψη εξαιτίας οξείας εκδήλωσης της ΕΚ, ανθεκτική στα ενδοφλέβια στεροειδή	IFX 5mg/kg	Ενδοφλέβια κυκλοσπορίνη ή εγχείρηση	Τρίτος πληρωτής	1 χρόνος
Hyde et al. 2007, Ηνωμένο Βασίλειο/ Ref. 75	Μέτρια έως σοβαρή ΕΚ, με μη ικανοποιητική ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία	IFX 5mg/kg	Συμβατική θεραπεία	Πληρωτής , ΕΣΥ, Ηνωμένο Βασίλειο	10 χρόνια
Punekart et al. 2010, Ηνωμένο Βασίλειο/ Ref.76	Σοβαρή ενεργή ΕΚ, με νοσοκομειακή περίθαλψη σε οξεία φάση της ΕΚ, ανθεκτική στα ενδοφλέβια στεροειδή	IFX 5mg/kg + ενδοφλέβια στεροειδή	Ενδοφλέβια στεροειδή ή κυκλοσπορίνη + ενδοφλέβια στεροειδή ή εγχείρηση	Πληρωτής , ΕΣΥ, Ηνωμένο Βασίλειο	1 χρόνος
Tsai et al, 2008, Ηνωμένο Βασίλειο/ Ref.77	Μέτρια έως σοβαρή ΕΚ	Προγραμματισμένη θεραπεία συντήρησης με IFX 5mg/kg	Συμβατική θεραπεία	Πληρωτής , ΕΣΥ, Ηνωμένο Βασίλειο	1 χρόνος
Xie et al, 2009, Καναδάς/ Ref.78	Μέτρια έως σοβαρή ΕΚ, ανθεκτική στην συμβατική θεραπεία	IFX5mg/kg ακολουθούμενη από αύξηση δόσης	Συμβατική θεραπεία	Τρίτος Πληρωτής	5 χρόνια

		Σε IFX 10mg/kg σε υποτροπή ή IFX5mg/kg Ακολουθούμ ενη από αλλαγή σε ADA σε υποτροπή			
Lofland et al, 2013, ΗΠΑ/ Ref. 79	Ασθενείς με μέτρια σοβαρή ενεργή ελκώδη κολίτιδα	IFX (5mg/kg για βάρος 80kg στην εβδομάδα 0,2,6 και κάθε 8 εβδομάδες μέχρι 46η εβδομάδα) ADA(160/80 mg την εβδομάδα 0/2 και 40mg κάθε 2η εβδομάδα μέχρι την 50η εβδομάδα	Σύγκριση IFX με ADA	Διαχειριστική φροντίδα	54 εβδομάδε ς
Beilman C. et al, Καναδάς, 2016/Ref. 80	Μια υποθετική ομάδα ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι ήταν εξαρτώμενοι από κορτικοστεροει δή ή	Αδαλιμουμαπή άμεσα διαθέσιμη για επαγωγή και συντήρηση της κλινικής ύφεσης	Μη διαθέσιμη αδαλιμουμαμπ η, αλλά ο ασθενής επιλέγει να παραμείνει σε θεραπεία με κορτικοειδή και σε μια δυσάρεστη	Προοπτική του συστήματος υγείας του Καναδά	5 και 10 χρόνια

	δυσανεκτικοί στη θεραπεία με θειοπουρίνη		κατάσταση υγείας, αντί για κολεκτομή		
Yokomizo L et al, ΗΠΑ, 2016/Ref. 81	Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα χωρίς προηγούμενη χορήγηση βιολογικής θεραπείας	Ινφλιξιμάμπη, αδαλιμουμαμπή και βεδολιζουμάμπη	Σύγκριση των τριών βιολογικών θεραπειών μεταξύ τους	Με την προοπτική του ασφαλιστικού φορέα στις ΗΠΑ	1 χρόνος
Stawowczyk et al, Πολωνία, 2016 /Ref.82	Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα με μη ικανοποιητική ανταπόκριση, ή με δυσανεξία, ή με αντενδείξεις στη συμβατική θεραπεία (κορτικοειδή, 6-μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη	Αδαλιμουμαμπη σε συνδυασμό με συμβατική θεραπεία	Συμβατική θεραπεία ως μονοθεραπεία	Με την προοπτική του δημόσιου συστήματος υγείας της Πολωνίας και της κοινωνίας	30 χρόνια
Stawowczyk et al, Πολωνία, 2016 Ref.83	Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα με μη ικανοποιητική ανταπόκριση, ή με δυσανεξία, ή με αντενδείξεις στη συμβατική θεραπεία	Ινφλιξιμάμπη σε συνδυασμό με συμβατική θεραπεία	Συμβατική θεραπεία ως μονοθεραπεία	Με την προοπτική του δημόσιου συστήματος υγείας της Πολωνίας	30 χρόνια

	(κορτικοειδή, 6- μερκαπτοπουρί νη ή αζαθειοπρίνη)				
Stawowczyk et al, 2016, Πολωνία/ Ref.84	Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα με μη ικανοποιητική ανταπόκριση, ή με δυσανεξία, ή με αντενδείξεις στη συμβατική θεραπεία (κορτικοειδή, 6-μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη)	Γολιμουμάμπη σε συνδυασμό με συμβατική θεραπεία	Σύγκριση με συμβατική θεραπεία ως μονοθεραπεία	Με την προοπτική της κοινωνίας, όσο και του δημόσιου συστήματος υγείας της Πολωνίας (NHF)	30 χρόνια

ADA=adalimumab, IFX=infliximab, GOL=golimumab

Πίνακας 2.2.3 Αποτελέσματα των οικονομικών αξιολογήσεων των μελετών της παρούσας ανασκόπησης

Συγγραφέας/Χώρα/Έτος/ Βιβλιογραφική αναφορά	Τύπος μελέτης/ Μοντελοποίηση	Πηγή Αποτελεσματικότητας	Οικονομικά αποτελέσματα	ICER/QALY και άλλες εκτιμήσεις κόστους
Kabiraah Toor et al/Canada/2015/ Ref. 71	Μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας Μαρκοβιανό μοντέλο πιθανοτήτων	Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές	Βραχυπρόθεσμα κόστη ανά διατηρημένη ύφεση και διατηρημένη ανταπόκριση	Κόστος ανά ύφεση \$743 για την ADA και κόστος ανά ανταπόκριση \$2361 Κόστος για επιπρόσθετη ύφεση και το κόστος για επιπρόσθετη ανταπόκριση σχετιζόμενα με IFX έναντι GOL 100mg ήταν \$14659 και \$4753 αντίστοιχα
Assasi et al /Canada/2009/ Ref.72	Μαρκοβιανό μοντέλο	Συστηματική Ανασκόπηση Βιβλιογραφίας	ICER/QALY (Μόνο άμεσα κόστη)	€407,499 (IFX ακολουθούμενη με αύξηση δόσης IFX σε υποτροπή) €253,537 (IFX ακολουθούμενη από ADA σε υποτροπή) Υπεροχή συμβατικής θεραπείας (IFX ακολουθούμενη από αύξηση δόσης σε υποτροπή)
Bryan et al./UK/2008/ Ref.73	Αναλυτικό μοντέλο λήψης αποφάσεων	Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές	ICER/QALY (Μόνο άμεσα κόστη)	IFX έναντι κυκλοσπορίνης €33,486 IFX έναντι εικονικού φαρμάκου €20,829 IFX έναντι χειρουργικής παρέμβασης €24,293
Chaudhary et al/Ολλανδία/2013/ Ref. 74	1 χρόνο Μοντέλο λήψης απόφασης, πέραν του 1 ^{ου} χρόνου μοντέλο Markov	Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές	ICER/QALY (Μόνο άμεσα κόστη)	IFX έναντι κυκλοσπορίνης (IV) €26,479 IFX έναντι χειρουργικής παρέμβασης €15,967
Hyde et al. 2007, Ηνωμένο Βασίλειο/ Ref. 75	Μοντέλο Markov	Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές	ICER/QALY (Μόνο άμεσα κόστη)	IFX έναντι συμβατικής θεραπείας €72,711
Punekart et al. 2010, Ηνωμένο Βασίλειο/ Ref.76	Μοντέλο λήψης απόφασης, (πέραν του 1 ^{ου} χρόνου μοντέλο Markov)	Μέτα- ανάλυση	ICER/QALY (Μόνο άμεσα κόστη)	IFX έναντι ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών €19,198 IFX έναντι κυκλοσπορίνης και ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών €30,871 IFX έναντι χειρουργικής παρέμβασης €22,161

Tsai et al. 2008, Ηνωμένο Βασίλειο/ Ref.77	Μοντέλο Markov	Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές	ICER/QALY (Μόνο άμεσα κόστη	IFX (θεραπεία συντήρησης) έναντι συμβατικής θεραπείας €46,041(ασθενείς με ανταπόκριση)
Xie et al.2009, Καναδάς/ Ref.78	Μοντέλο Markov	Μέτα- ανάλυση Σταθερού αποτελέσματος	ICER/QALY (Μόνο άμεσα κόστη	IFX με αύξηση δόσης σε υποτροπή έναντι συμβατικής θεραπείας €407,499
Lofland et al, 2013, ΗΠΑ /Ref. 79	Μοντέλο ανάλυσης κόστους ανά ύφεση	ACT 1 ULTRA 2	Κόστος φαρμάκων ανά κλινική ύφεση	IFX έχει χαμηλότερο κόστος ανά ύφεση και κόστος ανά διατηρημένη ύφεση σε σχέση με την ADA στην θεραπεία της σοβαρής έως μέτριας ενεργούς ελκώδους κολίτιδας (Δείκτης ICER μη διαθέσιμος)
Beilman et al, Καναδάς, 2016/Ref.80	Μαρκοβιανό μοντέλο, το οποίο προήλθε από αντιγραφή μαρκοβιανού μοντέλου για την ινφλιξιμάμπη	Ανασκόπηση βιβλιογραφίας από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και μελέτες σε πραγματικές συνθήκες, καθώς και από πιστοποίηση ομάδας ειδικών και εμπειρών στην θεραπεία της ΙΦΝΕ	ICER/QALY	Το οριακό κόστος αποτελεσματικότητας αποτιμήθηκε για τη χρήση άμεσα διαθέσιμης αδαλιμουμάμπης ως προς την συνέχιση της παρούσας θεραπείας χωρίς ιδιαίτερη βελτίωση σε περίπτωση μη διαθέσιμης βιολογικής θεραπείας ήταν \$40,000 και \$59,000 για 5 και 10 χρόνια αντίστοιχα
Yokomizo L et al, ΗΠΑ, 2016/Ref.81	Δένδρο απόφασης	ULTRA, ACT και GEMINI (τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές)	Κόστος ανά επούλωση βλεννογόνου που επιτεύχθηκε	Το κόστος ανά επούλωση του βλεννογόνου που επιτεύχθηκε με την προοπτική του πληρωτή για την ινφλιξιμάμπη (5mg/kg ανά 8 εβδομάδες) ήταν \$99171 και την καθιστά την πιο οικονομικά αποδοτική επιλογή σε σύγκριση με την αδαλιμουμάμπη (40mg εβδομάδα παρά εβδομάδα) με κόστος \$316378 και την βεδολιζουμάμπη (κάθε 8 εβδομάδες) με κόστος \$301969. Εάν συνυπολογισθεί και το κόστος της έγχυσης της ινφλιξιμάμπης που είναι \$1974/έγχυση, τότε η αδαλιμουμάμπη που χορηγείται υποδορίως θα είναι πιο οικονομικά αποδοτική από την ινφλιξιμάμπη. Η βεδολιζουμάμπη μπορεί να

				αποτελέσει πρώτη γραμμή θεραπεία μόνο στην περίπτωση που η τιμή αγοράς της είναι <\$2537 για 300 mg δόσης χορήγησης για χρονικό ορίζοντα ενός χρόνου
Stawowczyk et al, Πολωνία, 2016 /Ref.82	Μοντέλο Markov	ULTRA 2	ICUR/ κερδισμένο QALY	Ο δείκτης ICUR με την προοπτική του δημόσιου συστήματος υγείας για την αδαλιμουμαπή σε συνδυασμό με την συμβατική θεραπεία ως προς την συμβατική θεραπεία ήταν €76,120/κερδισμένο QALY και €71,457/κερδισμένο QALY από την πλευρά της κοινωνία
Stawowczyk et al, Πολωνία, 2016 /Ref.83	Μοντέλο Markov	ACT1 και ACT2	ICUR/QALY	Ο δείκτης ICUR με την προοπτική του δημόσιου συστήματος υγείας (NHF) για την ινφλιξιμάπη σε συνδυασμό με την συμβατική θεραπεία ως προς τη συμβατική θεραπεία ήταν \$106,743 (Πιο ακριβός ο συνδυασμός, αν και πιο αποτελεσματικός)
Stawowczyk et al, 2016, Πολωνία/Ref.84	Μοντέλο Markov	PURSUIT-SC και PURSUIT-M	ICER/QALY	Ο δείκτης ICER με την προοπτική δημόσιου φορέα για την γολιμουμάπη σε συνδυασμό με την συμβατική θεραπεία ως προς τη συμβατική θεραπεία ήταν 93,155 €/κερδισμένο QALY ενώ με την προοπτική της κοινωνίας ήταν 89,137 €/κερδισμένο QALY

2.2.1. Αποτελέσματα μελετών της παρούσας ανασκόπησης

- Ο σκοπός της μελέτης των Toor *et al* ⁽⁷¹⁾ ήταν να προσδιορίσει τα βραχυπρόθεσμα κόστη για κάθε διατηρημένη ύφεση και διατηρημένη ανταπόκριση των τριών anti-Tnf α παραγόντων (infliximab, adalimumab, golimumab) σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία για την θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργούς ελκώδους κολίτιδας. Για την πραγματοποίηση της ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το μαρκοβιανό μοντέλο πιθανοτήτων. Αυτό περιλαμβάνει μια περίοδο επαγωγής οκτώ εβδομάδων και 22 επακόλουθους κύκλους 2 εβδομάδων (για το 1^ο έτος από την έναρξη της θεραπείας). Το μοντέλο περιλαμβάνει τρία στάδια της ασθένειας: ύφεση, ανταπόκριση και υποτροπή. Τα κόστη εξετάστηκαν από την πλευρά του καναδικού δημόσιου συστήματος υγείας. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των Toor *et al* έδειξαν ότι η γολιμουμάμπη των 100mg έδωσε το χαμηλότερο κόστος για κάθε επιπρόσθετη ύφεση (\$935, καναδέζικα δολάρια) και κόστος για επιπρόσθετη ανταπόκριση (\$701, καναδέζικα δολάρια) συγκρινόμενη με την συμβατική θεραπεία. Η γολιμουμάμπη των 50mg έδωσε ελαφρώς υψηλότερο κόστος από την γολιμουμάμπη των 100mg. Η ινφλιξιμάμπη συσχετίστηκε με ένα μεγαλύτερο αριθμό επιπρόσθετων αναμενόμενων υφέσεων και ανταποκρίσεων, αλλά επίσης υψηλότερο κόστος, ανερχόμενο στα \$1975 ανά ύφεση και \$1311 ανά ανταπόκριση. Η αδαλιμουμαμπή συσχετίστηκε με το μεγαλύτερο κόστος ανά ύφεση (\$7430) και κόστος για κάθε ανταπόκριση (\$2361). Το κόστος για κάθε επιπρόσθετη ύφεση και το κόστος για κάθε επιπρόσθετη ανταπόκριση, σχετιζόμενο με την ινφλιξιμάμπη έναντι της γολιμουμάμπης των 100mg ήταν \$14,659 και \$4,753, αντίστοιχα.
- Στην μελέτη του Assasi *et al* ⁽⁷²⁾, η οποία ήταν μια αναφορά αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας (HTA report), ο τύπος της οικονομικής αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν ανάλυση κόστους χρησιμότητας, η οποία έκανε χρήση ενός μαρκοβιανού μοντέλου για ασθενείς με ανθεκτική ελκώδη κολίτιδα, παρά την χρήση κορτικοειδών, ανοσοκατασταλτικών και 5-ASA. Οι στρατηγικές που μελετήθηκαν στο μοντέλο αυτό, ήταν η συνήθης θεραπεία (στρατηγική Α), 5mg/kg ινφλιξιμάμπη και σε όσους δεν ανταποκρίνονται αλλαγή σε αδαλιμουμαμπή (στρατηγική Β) και 5mg/kg και 10mg/kg ινφλιξιμάμπης και σε όσους δεν ανταποκρίνονται αλλαγή σε αδαλιμουμαμπη (στρατηγική Γ). Το συμπέρασμα αυτής της μελέτης ήταν ότι η συνήθης θεραπεία χωρίς την χρήση anti-TNF α ήταν μια οικονομικά αποδοτική στρατηγική για ασθενείς με ανθεκτική μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα,

όταν η προθυμία για να πληρώσουν (WTP=willingness to pay) ήταν \$358,088/QALY από την πλευρά του καναδικού δημόσιου συστήματος υγείας. Όταν η στρατηγική ήταν η χορήγηση αρχικά 5mg/kg ινφλιξιμάμπης και στη συνέχεια συντήρηση με 5mg/kg για αυτούς με ύφεση ή ανταπόκριση και αλλαγή σε αδαλιμουμαμπή για όσους δεν ανταποκρίνονται, η πιθανότητα για να είναι οικονομικά αποδοτική, ήταν μεγαλύτερη όταν η προθυμία για να πληρώσουν (WTP) ήταν πάνω από \$370,000/QALY.

- Η μελέτη των Bryan *et al* ⁽⁷³⁾, η οποία ήταν μια αναφορά ERG (Evidence Review Group, ανεξάρτητος οργανισμός που συνεργάζεται με τον NICE) που έγινε για τον οργανισμό αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου NICE, εξέταζε τα δεδομένα που υπέβαλλε ο παρασκευαστής για την κλινική αποτελεσματικότητα και την σχέση κόστους αποτελεσματικότητας της ινφλιξιμάμπης για την θεραπεία της εκδήλωσης οξείας μορφής της νόσου. Σε αυτή τη μελέτη περιλαμβάνονται τέσσερις κύριες τυχαιοποιημένες μελέτες, οι δυο συγκρίνουν την ινφλιξιμάμπη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή και μια στην οποία γίνεται σύγκριση κυκλοσπορίνης με εικονικό φάρμακο. Μια τέταρτη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη κάνει σύγκριση της κυκλοσπορίνης με τα ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή, ως πρωταρχική θεραπεία στην άμεση νοσηλεία. Σύμφωνα με τα όσα υπέβαλε ο παρασκευαστής στην δήλωση του, το συμπέρασμα είναι ότι η ινφλιξιμάμπη δίνει κλινικό όφελος σε ασθενείς με οξεία σοβαρή, ανθεκτική στα στεροειδή ελκώδη κολίτιδα και είναι καλά ανεκτή. Επίσης παρέχει επιπρόσθετα κλινικά οφέλη σε σύγκριση με την κυκλοσπορίνη, συγκεκριμένα αποφυγή της κολεκτομής. Το αναλυτικό μοντέλο ενός χρόνου παρουσίασε κάποιες αδυναμίες που επηρεάζουν την αρχική τιμή του δείκτη ICER, όπως φαίνεται από την ανάλυση ευαισθησίας, εξαιτίας κυρίως τριών παραμέτρων, του βάρους του ασθενούς, του περιορισμένου χρονικού ορίζοντα και τις τιμές των επιπέδων κολεκτομής που χρησιμοποιήθηκαν. Έτσι η αναθεωρημένη τιμή του δείκτη ICER μετά από διορθώσεις στο μοντέλο που υπέβαλλε ο παρασκευαστής, δίνει την τιμή των £20,000 όταν η ινφλιξιμάμπη συγκρίνεται με την συνήθη θεραπεία. Επίσης όταν έγιναν και κάποιες διορθώσεις για τα ποσοστά κολεκτομής, επιλέγοντας πιο κατάλληλες δοκιμές, ο δείκτης ICER ανέβηκε στις £48,000.
- Στην μελέτη των Chaudhary *et al* ⁽⁷⁴⁾, έγινε ενημέρωση ενός υφιστάμενου αναλυτικού μοντέλου λήψης αποφάσεων για προσομοίωση της προόδου της νόσου σε

ενδονοσοκομειακούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα στην Ολλανδία, οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί στα ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή και για να υπολογιστούν τα κόστη και τα οφέλη σε σχέση με την χρήση ινφλιξιμάμπης σε σύγκριση με την κυκλοσπορίνη και την χειρουργική παρέμβαση για χρονικό ορίζοντα ενός χρόνου. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως για έναν ασθενή βάρους 70kg, τα κόστη για την ινφλιξιμάμπη, την κυκλοσπορίνη και την χειρουργική παρέμβαση για περίοδο θεραπείας ενός χρόνου ήταν €17,062, €14,784, €13,979, αντίστοιχα. Τα σχετιζόμενα νούμερα για τα ποιοτικώς προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs) ήταν 0.80, 0.70 και 0.58 για την ινφλιξιμάμπη, την κυκλοσπορίνη και την χειρουργική αντιμετώπιση, αντίστοιχα. Ο οριακός δείκτης κόστους αποτελεσματικότητας ICER για την ινφλιξιμάμπη ήταν €24,277 για κερδισμένα QALYs σε σύγκριση με την κυκλοσπορίνη και €14,639 για κερδισμένα QALYs σε σύγκριση με την χειρουργική αντιμετώπιση. Το συμπέρασμα είναι πως η ινφλιξιμάμπη αποτελεί μια οικονομικά αποδοτική θεραπεία σε σύγκριση με την κυκλοσπορίνη και την χειρουργική παρέμβαση σε ασθενείς με οξεία μορφή ΕΚ που νοσηλεύονται με έξαρση της φλεγμονής, οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στην θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοειδή, στην Ολλανδία.

- Στην μελέτη των Hyde *et al* ⁽⁷⁵⁾, η οποία ήταν μια αναφορά ERG (Evidence Review Group, ανεξάρτητος οργανισμός που συνεργάζεται με τον NICE) που έγινε για τον οργανισμό αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου NICE, εξέταζε τα δεδομένα που υπέβαλλε ο παρασκευαστής για την κλινική αποτελεσματικότητα και την σχέση κόστους αποτελεσματικότητας της ινφλιξιμάμπης για την θεραπεία της σοβαρής ενεργούς μορφής της νόσου σε ασθενείς με μη ικανοποιητική ανταπόκριση στην συμβατική θεραπεία. Το μοντέλο που εξετάστηκε ήταν ένα μαρκοβιανό μοντέλο 10 χρόνων και η πηγή για τα δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας ήταν οι κύριες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την ινφλιξιμάμπη ACT 1 και ACT 2. Δυο ξεχωριστές στρατηγικές θεραπείας αξιολογήθηκαν, οι στρατηγικές A και B, οι οποίες διέφεραν ως προς την υπόθεση σχετικά με την συνέχιση της θεραπείας με ινφλιξιμάμπη. Στην στρατηγική A στο μοντέλο συμπεριλήφθηκε η συνεχιζόμενη χορήγηση της ινφλιξιμάμπης σε όσους ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία και οι οποίοι πέτυχαν και διατήρησαν την ύφεση ή ήπια μορφή της νόσου. Σε αντίθεση η στρατηγική B, έλαβε υπόψη μια μικρότερη ομάδα ασθενών που ανταποκρίθηκαν, οι οποίοι ορίστηκαν ως οι ασθενείς που πέτυχαν και διατήρησαν ύφεση. Τα αποτελέσματα των οικονομικών αναλύσεων έδειξαν ότι το οριακό κόστος ανά

κερδισμένα ποιοτικώς προσαρμοσμένα έτη ζωής είναι £33,866 για την στρατηγική A και £25,044 για την στρατηγική B.

- Στην μελέτη των Punekar *et al* ⁽⁷⁶⁾ εξετάστηκε η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας της ινφλιξιμάμπης σε σύγκριση με την κυκλοσπορίνη, την συμβατική θεραπεία και την χειρουργική αντιμετώπιση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που νοσηλεύτηκαν εξαιτίας εξάρσεων της νόσου, για πάνω από ένα χρόνο με την προοπτική του Βρετανικού Εθνικού Συστήματος Υγείας (NHS). Για περίοδο ενός χρόνου, η ινφλιξιμάμπη βρέθηκε να έχει δείκτη οριακού κόστους αποτελεσματικότητας £18,388 για κάθε κερδισμένο ποιοτικά προσαρμοσμένο χρόνο ζωής (QALY) σε σύγκριση με την κυκλοσπορίνη, £11,435/ επιπρόσθετο QALY σε σχέση με την συμβατική θεραπεία και £13,200/ επιπρόσθετο QALY σε σχέση με την χειρουργική αντιμετώπιση. Η κυκλοσπορίνη σε σχέση με την συμβατική θεραπεία έδωσε υψηλότερα QALYs και χαμηλότερα κόστη. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η ινφλιξιμάμπη είναι οικονομικά αποτελεσματική σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές επιλογές όταν το επίπεδο προθυμίας για να πληρωθεί μια συγκεκριμένη παρέμβαση είναι £16,000.
- Στην μελέτη των Tsai *et al* ⁽⁷⁷⁾ εξετάστηκε η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας της θεραπείας συντήρησης με ινφλιξιμάμπη σε σύγκριση με την συμβατική θεραπεία για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΕΚ με την προοπτική του Βρετανικού ΕΣΥ με χρονικό ορίζοντα πάνω από 10 χρόνια. Η μελέτη υπέθεσε ότι οι χρήστες ινφλιξιμάμπης, οι οποίοι αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στην θεραπεία με ινφλιξιμάμπη, στρέφονται στην συμβατική θεραπεία και δεν επιτρέπεται να δοκιμαστούν ξανά με ινφλιξιμάμπη ή κάποιον άλλο βιολογικό παράγοντα. Αυτή η προσέγγιση φαίνεται να μειώνει τα συνολικά κόστη υγειονομικής περίθαλψης, περιορίζοντας τα μακροπρόθεσμα κόστη που σχετίζονται με την χρήση βιολογικών θεραπειών, διατηρώντας την εξοικονόμηση πόρων που προκύπτει από τα μειωμένα επίπεδα νοσηλειών, με μικρή επίδραση στα ποιοτικώς προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALY). Εάν οι ασθενείς είχαν την ευκαιρία να ξαναδοκιμαστούν στη θεραπεία με ινφλιξιμάμπη ή να δοκιμάσουν μια άλλη βιολογική θεραπεία, η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας της ινφλιξιμάμπης θα μειωνόταν με την πάροδο του χρόνου. Επιπρόσθετα, η ινφλιξιμάμπη ήταν λιγότερο οικονομικά αποτελεσματική, όταν ο χρονικός ορίζοντας ήταν ο 1 χρόνος, με δείκτη ICER μεταξύ £46,765 και £86,320 ανά κερδισμένο QALY. Ο δείκτης ICER για την ινφλιξιμάμπη ήταν £27 424 στην

στρατηγική ανταπόκρισης και £19 696 στην στρατηγική ύφεσης για χρονικό ορίζοντα 10 χρόνων. Στην ανάλυση ευαισθησίας, ο δείκτης ICER για την ινφλιξιμάμπη στην στρατηγική ανταπόκρισης κυμαίνεται από £21 066 μέχρι £86 322 και στην στρατηγική της ύφεσης κυμαίνεται από £14 728 μέχρι £46 765. Ο χρονικός ορίζοντας και το βάρος του ασθενούς ήταν σημαντικοί παράγοντες, που επηρεάζουν το αποτέλεσμα.

- Οι Xie *et al* ⁽⁷⁸⁾ διεξήγαγαν μια μελέτη κόστους – αποτελεσματικότητας αξιολογώντας τους ασθενείς με χρήση βιολογικής θεραπείας (ινφλιξιμάμπη/ αδαλιμουμάμπη) σε σύγκριση με την συμβατική θεραπεία για την ανθεκτική ελκώδη κολίτιδα, από την προοπτική του Καναδικού δημόσιου συστήματος υγείας, για περίοδο πάνω από πέντε χρόνια. Οι χρήστες βιολογικής θεραπείας θεωρήθηκε ότι ξεκίνησαν με ινφλιξιμάμπη, τόσο την θεραπεία επαγωγής, όσο και την θεραπεία συντήρησης. Σε περίπτωση αποτυχίας, το σενάριο A αφορούσε αλλαγή της θεραπείας σε αδαλιμουμάμπη ή χειρουργική αντιμετώπιση, ή σε αύξηση της δόσης της ινφλιξιμάμπης και σε περίπτωση περαιτέρω αποτυχίας της θεραπείας σε αλλαγή σε αδαλιμουμάμπη ή χειρουργική αντιμετώπιση (σενάριο B). Τελικά, η βιολογική θεραπεία δεν βρέθηκε να είναι οικονομικά αποδοτική. Το σενάριο A συγκρινόμενο με την συμβατική θεραπεία, ανταποκρινόταν σε τιμή ICER \$358,088 CAD/ κερδισμένα QALYs, ενώ το σενάριο B είχε σαν αποτέλεσμα τιμή ICER \$575,540/ κερδισμένα QALYs. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν την σπουδαιότητα της αναγνώρισης της βέλτιστης διάρκειας της βιολογικής θεραπείας, ώστε να αντισταθμίζεται η μελλοντική εξοικονόμηση πόρων (εξαιτίας μειωμένων νοσηλείων και/ή επισκέψεων εξωτερικού ασθενή) και τα κλινικά οφέλη που προκύπτουν από την χρήση αυτών των θεραπειών με το κόστος χρήσης και χορήγησης αυτών των προϊόντων. Με άλλα λόγια, η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας των βιολογικών θεραπειών σε ασθενείς με ΕΚ εμφανίζει ευαισθησία στην αναλογία της διάρκειας της θεραπείας με βιολογικά φάρμακα και στον χρονικό ορίζοντα της ανάλυσης. Σε σύγκριση με την περισσότερη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς σε βιολογική θεραπεία, λάμβαναν συμβατική θεραπεία μετά από αποτυχία της θεραπείας, στην μελέτη των Xie *et al*, οι ασθενείς μπορούσαν να μεταπηδήσουν σε άλλη βιολογική θεραπεία ή να αυξήσουν την δόση μετά από αρχική αποτυχία (δηλ. στο μοντέλο αυτό οι υποθέσεις που έγιναν εξασφάλιζαν μεγαλύτερη έκθεση σε βιολογικά φάρμακα). Η μεγαλύτερη περίοδος βιολογικής θεραπείας οδηγεί σε αυξημένα κόστη θεραπείας (με συνέπεια τα

βιολογικά φάρμακα να εμφανίζονται λιγότερο οικονομικά αποδοτική θεραπεία), ενώ ένας μεγαλύτερος χρονικός ορίζοντας της ανάλυσης μπορεί να αυξήσει την σχέση κόστους αποτελεσματικότητας, καθώς οι βιολογικές θεραπείες σχετίζονται με μειωμένα μελλοντικά κόστη υγειονομικής περίθαλψης.

- Στην μελέτη των Lofland *et al* ⁽⁷⁹⁾ αναφέρθηκε ότι τα κόστη ανά κλινική ύφεση για την ινφλιξιμάμπη και την αδαλιμουμαμπη, σε ασθενείς που δεν είχαν δεχθεί προηγουμένως θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, υπολογίσθηκαν σε \$42,086 και \$79,558 σε καναδέζικα δολάρια κατά την 8^η εβδομάδα και \$147,379 και \$330,767 αντιστοίχως, κατά την 54^η εβδομάδα. Εάν συμπεριληφθούν στην μελέτη και ασθενείς χωρίς προηγούμενη βιολογική θεραπεία και ασθενείς με προηγούμενη βιολογική θεραπεία, το κόστος ανά κλινική ύφεση αυξάνεται σε \$113,812(καναδέζικα δολάρια) την 8^η εβδομάδα και σε \$360,836 (καναδέζικα δολάρια) την 54^η εβδομάδα για την αδαλιμουμαμπη (δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με προηγούμενη βιολογική θεραπεία στις δοκιμές με ινφλιξιμάμπη). Τα κόστη ανά διατηρημένη κλινική ύφεση σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη βιολογική θεραπεία ήταν \$203,205(καναδέζικα δολάρια) για την ινφλιξιμάμπη και \$682,873 για την αδαλιμουμαμπη την 54^η εβδομάδα. Σαν αποτέλεσμα το συνολικό κόστος ανά κλινική ύφεση ποικίλει από \$143,518 έως \$258,852, καθώς το συνολικό κόστος ανά διατηρημένη κλινική ύφεση ποικίλει από \$197,881 (καναδέζικα δολάρια) σε \$356,902. Σύμφωνα με τους Lofland *et al* φαίνεται ότι η ινφλιξιμάμπη έχει μικρότερο κόστος ανά ύφεση και κόστος ανά διατηρημένη κλινική ύφεση συγκρινόμενη με την αδαλιμουμαμπη, για την θεραπεία της μέτρια έως σοβαρής ελκώδης κολίτιδας.
- Η μελέτη των Beilman *et al* ⁽⁸⁰⁾, στον Καναδά εξέτασε τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας της αδαλιμουμάμπης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, μεταξύ ασθενών όπου η αδαλιμουμαμπή ήταν άμεσα διαθέσιμη και στην περίπτωση που η αδαλιμουμαμπή δεν ήταν διαθέσιμη και ο ασθενής προτιμούσε να παραμείνει σε μια δυσάρεστη κατάσταση, παρά να υποστεί κολεκτομή. Η παρούσα μελέτη χρησιμοποίησε ένα αντίγραφο προηγούμενου μαρκοβιανού μοντέλου στην ελκώδη κολίτιδα, που έγινε από τους ίδιους για έναν άλλο αγωνιστή κατά του παράγοντα νέκρωσης όγκων α, της ινφλιξιμάμπης, το οποίο υπολόγιζε τον οριακό δείκτη κόστους αποτελεσματικότητας (ICER). Η υποθετική ομάδα ασθενών στην παρούσα μελέτη ήταν ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι ήταν εξαρτώμενοι στα κορτικοειδή και ή οποίοι είτε απότυχαν στην θεραπεία ή

παρουσίασαν δυσανεξία στην θειοπουρίνη. Στο παρόν μαρκοβιανό μοντέλο έγινε σύγκριση ανάμεσα σε δυο στρατηγικές, α) στην πρώτη όπου η αδαλιμουμαμπή δεν ήταν διαθέσιμη και οι ασθενείς προτιμούσαν να παραμείνουν σε μια χρόνια δυσάρεστη κατάσταση ώστε να αποφύγουν την κολεκτομή και β) στην δεύτερη όπου η αδαλιμουμαμπή ήταν άμεσα διαθέσιμη για την επαγωγή και διατήρηση κλινικής ανταπόκρισης. Λαμβάνοντας υπόψη τις πραγματικές προτιμήσεις των ασθενών για αποφυγή κολεκτομής, η αδαλιμουμαμπή είναι μια οικονομικά αποδοτική επιλογή σύμφωνα με το κατώφλι προθυμίας για να πληρώσει το σύστημα υγείας των \$80,000 για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Ο οριακός δείκτης κόστους αποτελεσματικότητας για χρονικό ορίζοντα 10 χρόνων, της άμεσα διαθέσιμης θεραπείας με αδαλιμουμαμπή ως προς την συνέχιση μιας θεραπείας χωρίς αδαλιμουμαμπή και την παραμονή σε μια δυσάρεστη κατάσταση για αποφυγή κολεκτομής, ήταν \$59,000/κερδισμένα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής με τιμή χρησιμότητας 0.79 (η οποία υπολογίστηκε με χρονικό αντιστάθμισμα, time trade-off) και \$53,000/κερδισμένα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής, όταν χρησιμοποιήθηκε η τιμή χρησιμότητας 0.82, η οποία υπολογίστηκε με κλίμακα κατάταξης (visual rating scale). Σε περίπτωση αύξηση της δόσης παρατηρείται και αύξηση της τιμής του οριακού δείκτη κόστους αποτελεσματικότητας. Μια αδυναμία της παρούσας μελέτης είναι ότι δεν έλαβε υπόψη και συνυπάρχουσες θεραπείες, όπως τα ανοσοκατασταλτικά και την μεθοτρεξάτη.

- Η μελέτη των Yokomizo et al⁽⁸¹⁾ στόχευε στην αξιολόγηση της σχέσης κόστους – αποτελεσματικότητας της αδαλιμουμάμπης, της ινφλιξιμάμπης και της βεδολιζουμάμπης σαν πρώτης γραμμής θεραπεία για μείωση της ύφεσης και επούλωση του βλεννογόνου στην ελκώδη κολίτιδα. Η μέθοδος που χρησιμοποίησαν βασίστηκε σε ένα δένδρο απόφασης με την προοπτική του ασφαλιστικού φορέα στις ΗΠΑ για την εκτίμηση του κόστους ενός χρόνου, για επίτευξη ύφεσης και επούλωσης του βλεννογόνου, της αδαλιμουμάμπης, της ινφλιξιμάμπης και της βεδολιζουμάμπης, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα. Για τις πιθανότητες μετάβασης από την μια κατάσταση στην άλλη, χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ACT, ULTRA και GEMINI. Το κόστος προήλθε από τις τιμές αποζημίωσης από την Medicare και από τις τιμές χονδρικής πώλησης των φαρμάκων. Στην μελέτη έγινε η υπόθεση ότι οι ασθενείς του δείγματος, δεν είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογική θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η

ινφλιξιμάμπη σε δόση 5mg/kg κάθε 8 εβδομάδες ήταν πιο οικονομικά αποδοτική (\$99171 για κάθε επούλωση βλεννογόνου) από την αδαλιμουμαμπή σε δόση 40mg κάθε 2η εβδομάδα (\$316378 για κάθε επούλωση βλεννογόνου) και τη βεδολιζουμάμπη κάθε 8 εβδομάδες (\$301969 για κάθε επούλωση βλεννογόνου) για τον πρώτο χρόνο θεραπείας. Εάν όμως συνυπολογιστεί και το κόστος έγχυσης της ινφλιξιμάμπης που φτάνει τα \$1974 ανά έγχυση, τότε η αδαλιμουμαμπή είναι οικονομικά πιο αποδοτική. Η βεδολιζουμάμπη φαίνεται να είναι μια καλή επιλογή σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το κόστος θεραπείας στις ΗΠΑ, σε περίπτωση αποτυχίας των βιολογικών θεραπειών της κατηγορίας αναστολέων του παράγοντα νέκρωσης όγκων Α.

- Η μελέτη των Stawowczyk et al⁽⁸²⁾ εξέτασε τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας για θεραπεία επαγωγής και συντήρησης, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, ενός χρόνου, με αδαλιμουμαμπή σε συνδυασμό με την συνήθη θεραπεία σε σχέση με τη συνήθη θεραπεία στην Πολωνία. Χρησιμοποιήθηκε το μαρκοβιανό μοντέλο για να εκτιμηθεί το κόστος και τα αποτελέσματα της θεραπείας. Υπολογίστηκε το κόστος για κάθε είδος θεραπείας και το αποτέλεσμα σε ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής που κερδίζονται και ο δείκτης οριακού κόστους χρησιμότητας για κάθε θεραπεία (ICUR). Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την προοπτική του δημόσιου συστήματος υγείας της Πολωνίας και την προοπτική της κοινωνίας, με χρονικό ορίζοντα τα 30 χρόνια. Η θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας με αδαλιμουμαμπή σε συνδυασμό με συνήθη θεραπεία ενός χρόνου ως προς την συνήθη θεραπεία μόνη της, είχε σαν αποτέλεσμα 0.14 επιπρόσθετα χρόνια ζωής με πλήρη υγεία (QALYs). Η οριακή σχέση κόστους χρησιμότητας της αδαλιμουμάμπης σε συνδυασμό με τη συνήθη θεραπεία ως προς τη συνήθη θεραπεία μόνη της εκτιμήθηκε στα 76,120 €/κερδισμένα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής από τη σκοπιά του δημόσιου συστήματος υγείας και 71,457 €/κερδισμένα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής από τη σκοπιά της κοινωνίας. Συμπερασματικά η βιολογική θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας με αδαλιμουμαμπή σε συνδυασμό με συνήθη θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική αλλά συγχρόνως και πιο δαπανηρή σε σχέση με τη συνήθη θεραπεία από μόνη της
- Σε μια άλλη μελέτη των Stawowczyk et al⁽⁸³⁾ αξιολογήθηκε η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας της ινφλιξιμάμπης σε συνδυασμό με την συνήθη θεραπεία (π.χ. αζαθειοπρίνη, πρεδνιζολόνη, μεσαλαζίνη και 6-μερκαπτοπουρίνη) ως προς την

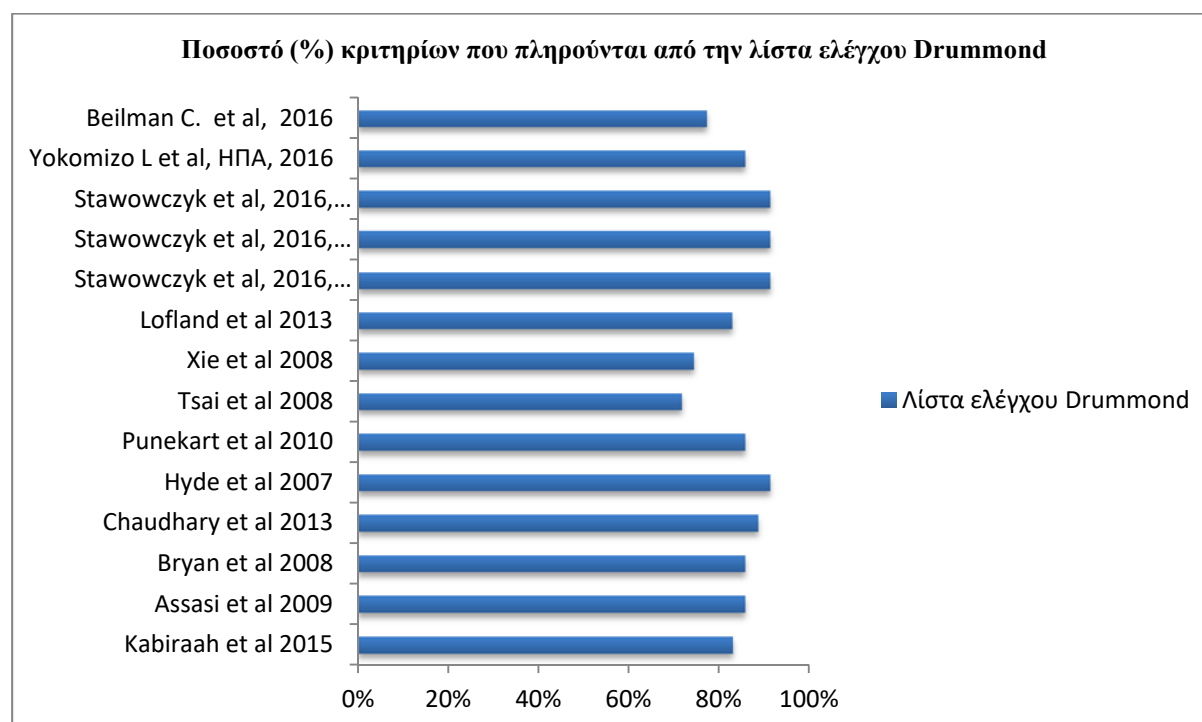
συνήθη θεραπεία μόνη της, για την θεραπεία επαγωγής και συντήρησης ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, στην Πολωνία. Χρησιμοποιήθηκε το μαρκοβιανό μοντέλο για να υπολογιστούν τα αναμενόμενα κόστη και η αποτελεσματικότητα, για ασθενείς με ενεργό μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, που δεν ανταποκρίνονταν ικανοποιητικά στην συνήθη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοειδών, της 6 μερκαπτοπουρίνης και της αζαθειοπρίνης, ή παρουσίαζαν δυσανεξία ή αντενδείξεις στις θεραπείες αυτές. Η μελέτη έγινε με την προοπτική του δημόσιου συστήματος υγείας της Πολωνίας και είχε χρονικό ορίζοντα τα 30 χρόνια. Οι κλινικές παράμετροι προήλθαν από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ACT1, ACT2 και ULTRA 2. Η θεραπεία με ινφλιξιμάμπη σε συνδυασμό τη συνήθη θεραπεία σε σχέση με την συνήθη θεραπεία μόνη της, είχε σαν αποτέλεσμα επιπρόσθετα ποιοτικώς προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs), αλλά επίσης και επιπρόσθετο κόστος. Το οριακό κόστος ανά κερδισμένα ποιοτικώς προσαρμοσμένα έτη ζωής της ινφλιξιμάμπης σε συνδυασμό με τη συνήθη θεραπεία ως προς τη συνήθη θεραπεία, υπερέβη το όριο που προτίθεται να πληρώσει το δημόσιο σύστημα υγείας στην Πολωνία (WTP threshold, το οποίο ισοδυναμεί με ~\$33,400).

- Σε μια τρίτη μελέτη των Stawowczyk et al⁽⁸⁴⁾ αξιολογήθηκε η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας της θεραπείας επαγωγής και συντήρησης ενός χρόνου, της μέτριας έως σοβαρής ελκώδους κολίτιδας, με γολιμουμάμπη σε συνδυασμό με την συνήθη θεραπεία ως προς τη συνήθη θεραπεία μόνο, στην Πολωνία. Χρησιμοποιήθηκε το μαρκοβιανό μοντέλο για να υπολογισθούν τα αναμενόμενα κόστη και τα αποτελέσματα της γολιμουμάμπης σε συνδυασμό με τη συνήθη θεραπεία ως προς τη συνήθη θεραπεία μόνη της. Η υποθετική ομάδα ασθενών έπρεπε να παρουσιάζει αντένδειξη ή δυσανεξία ως προς την κυκλοσπορίνη και επίσης να πληροί ένα από τα παρακάτω κριτήρια, α) μη ικανοποιητική ανταπόκριση στην συμβατική θεραπεία (κορτικοστεροειδή, 6-μερκαπτοπουρίνη, ή αζαθειοπρίνη, β) δυσανεξία στην παραπάνω συμβατική θεραπεία ή γ) αντενδείξεις προς την συμβατική θεραπεία. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε από τη σκοπιά του δημόσιου συστήματος υγείας της Πολωνίας (National Health Fund, NHF) και από την σκοπιά της κοινωνίας, με χρονικό ορίζοντα τα 30 χρόνια. Τα κλινικά δεδομένα προέκυψαν από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές PURSUIT-SC και PURSUIT-M. Η ανάλυση έδειξε ότι ο συνδυασμός γολιμουμάμπης με συνήθη θεραπεία σε σχέση με τη συνήθη θεραπεία από μόνη της είναι πιο αποτελεσματικός, αλλά ταυτόχρονα κοστίζει

περισσότερο, τόσο με την προοπτική του δημόσιου συστήματος υγείας, όσο και με την προοπτική της κοινωνίας.

2.3. Έλεγχος ποιότητας

Τα αποτελέσματα της ποιοτικής αξιολόγησης παρουσιάζονται στο διάγραμμα 2.3.1. Οι μελέτες των Assasi *et al.* και Bryan *et al.*, οι οποίες ήταν αναφορές εγκεκριμένων οργανισμών αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας (HTA reports) πληρούσαν τα περισσότερα κριτήρια της λίστας ελέγχου του Drummond. Συχνές παραλείψεις που επηρεάζουν την ποιότητα των οικονομικών αναλύσεων είναι : η απουσία κοινής βάσης πληροφοριών, επιδράσεις των θεραπειών, η ορθή ενσωμάτωση των δεδομένων και η εκτίμηση της αβεβαιότητας. Στο παράρτημα 3 φαίνονται τα αποτελέσματα της αξιολόγησης αναλυτικά για κάθε άρθρο.



Διάγραμμα 2.3.1 Έλεγχος ποιότητας μελετών σύμφωνα με τη λίστα ελέγχου Drummond

3. Συζήτηση

3.1. Σημασία των κύριων αποτελεσμάτων

Η ελκώδης κολίτιδα λόγω του ότι εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία και παρουσιάζει σοβαρές και χρόνιες επιπλοκές, που χρήζουν συχνών κλινικών επισκέψεων, νοσοκομειακής περίθαλψης και εγχείρησης, έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της ποιότητας ζωής της σχετιζόμενης με

την υγεία των ασθενών και τεράστια άμεσα και έμμεσα κόστη για τα συστήματα υγείας και τους εργοδότες, κρατικούς ή μη. Ασθενείς με πιο σοβαρή μορφή της ασθένειας έχουν ανάγκη περισσότερων υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης, και αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν υψηλότερα κόστη από ασθενείς με ήπια ή μέτρια μορφή ασθένειας. Πριν την εμφάνιση των βιολογικών θεραπειών μια μικρή ομάδα ασθενών, που αποτελούσε μειονότητα, αλλά εμφάνιζε μεγαλύτερη έξαρση στην ασθένεια, προκαλούσε μια υπέρογκη αύξηση στα συνολικά κόστη, οδηγώντας στην σκέψη ότι η εξοικονόμηση πόρων, μπορεί να επιτευχθεί εάν νέες παρεμβάσεις ελαττώσουν την χρήση πόρων υγειονομικής περίθαλψης και τα σχετικά τους κόστη.^(72,73,75)

Ο σκοπός της φαρμακευτικής και εγχειρητικής φροντίδας είναι η μείωση της νοσηρότητας, ούτως ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής του ασθενούς και να μειωθούν τα σχετικά έμμεσα κόστη, ώστε αυτό να επιφέρει παράλληλα σημαντική μείωση στα κόστη της ελκώδους κολίτιδας.⁽¹⁶⁾ Η φροντίδα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα γίνεται όλο και πιο πολύπλοκη, καθώς αναπτύσσονται νέα διαγνωστικά εργαλεία, νέοι τρόποι θεραπείας και ένα «πλοστάσιο» νέων βιολογικών παραγόντων, καθιστώντας πιο σύνθετη την επιλογή. Καθώς η κλινική πρακτική, αναγνωρίζει την επούλωση του βλεννογόνου, ως ένα σημαντικό δείκτη ανταπόκρισης στην θεραπεία της ασθένειας, εξατομικευμένα προγράμματα βιολογικών θεραπειών μπορεί να αποδειχθούν οικονομικά αποδοτικά, είτε από την πλευρά των συστημάτων υγείας είτε από την πλευρά της κοινωνίας στο άμεσο μέλλον.⁽¹⁶⁾

Και οι τρεις βιολογικοί παράγοντες φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στην επαγωγή και διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, με σχετικά παρόμοια προφίλ ασφαλείας. Παρόλο που έμμεσες συγκρίσεις βασισμένες σε μετα-ανάλυση δείχνουν μια υπεροχή της ινφλιξιμάμπης ως προς την αδαλιμουμαμπη, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για να αλλάξουν την κλινική πρακτική και μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που θα συγκρίνει αυτούς τους παράγοντες θα ήταν πάρα πολύ ευεργετική.^(43,45) Οι βιολογικές θεραπείες είναι οικονομικά αποδοτικές για την θεραπεία της οξείας μορφής της σοβαρής ενεργής ελκώδους κολίτιδας, συγκρινόμενη είτε με συμβατική θεραπεία, ή με χειρουργική παρέμβαση ή θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Για τη μέτρια ελκώδη κολίτιδα, οι βιολογικές θεραπείες δε φαίνεται να είναι οικονομικά αποδοτικές με τα μέχρι στιγμής υπάρχοντα δεδομένα.

Επίσης όπως φάνηκε από τις διάφορες μελέτες, η επιλογή ενός βιολογικού παράγοντα βασίζεται κυρίως στο κόστος της θεραπείας, στην οδό χορήγησης και το είδος της κάλυψης

που παρέχει το εθνικό σύστημα υγείας στον ασθενή και η προτίμηση του κάθε ασθενούς.⁽⁴³⁾ Η γολιμουμάμπη είναι μια επιπρόσθετη επιλογή χορηγούμενη υποδορίως για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, παρόλο που δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς, οι οποίοι απέτυχαν να ανταποκριθούν σε άλλες βιολογικές θεραπείες. Η γολιμουμάμπη, η οποία αποτελεί την σχετικά πιο πρόσφατη θεραπεία της κατηγορίας των anti-TNF α θεραπειών, χρειάζεται να παρακολουθηθεί πιο στενά, τόσο από κλινικής πλευράς, όσο και από πλευράς κόστους.

Ο αριθμός των δημοσιευμένων μέχρι στιγμής οικονομικών μελετών αξιολόγησης κόστους αποτελεσματικότητας των βιολογικών θεραπειών είναι σχετικά περιορισμένος, καθιστώντας δύσκολη την εξαγωγή ποιοτικών συμπερασμάτων για το οικονομικό τους όφελος, για όλες τις ενδείξεις και για όλες τις ομάδες ασθενών που στοχεύουν αυτές οι θεραπείες, ειδικά στην περίπτωση ασθενειών όπως η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn, λόγω του ευμετάβλητου προφίλ αυτών των ασθενειών και της μη επακριβώς διευκρινισμένης αιτιολογίας.⁽⁸⁰⁾ Σημαντικοί παράγοντες, όπως το εύρος και η συχνότητα της θεραπείας (θεραπεία επαγωγής ή συντήρησης) με το κάθε φάρμακο, καθώς και η αλλαγή μεταξύ των βιολογικών θεραπειών, σε περίπτωση αναποτελεσματικότητας του ενός εκ των δυο, πρέπει να εξετάζονται περαιτέρω στις οικονομικές αξιολογήσεις.⁽⁸⁵⁾

Η εισαγωγή των βιολογικών θεραπειών μετατόπισε το κόστος της θεραπείας της ελκώδους κολίτιδας από την πλευρά της νοσοκομειακής περίθαλψης και των εγχειρήσεων προς την πλευρά των θεραπειών με anti-TNF α παράγοντες και άλλους νεότερους παράγοντες. Το επί του παρόντος εξαιρετικά υψηλό κόστος των φαρμάκων αυτών παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα και τα μέχρι στιγμής δεδομένα για αυτές τις θεραπείες υποδεικνύουν ότι μπορεί να είναι οικονομικά αποδοτικά για την ελκώδη κολίτιδα, μόνο εάν υφίστανται κάποια συγκεκριμένα κλινικά σενάρια. Δυστυχώς όμως ένα 50% των ασθενών που λαμβάνουν βιολογική θεραπεία αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στην δόση επαγωγής και ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών χάνει την ανταπόκριση στους anti-TNF α παράγοντες με την πάροδο του χρόνου.⁽¹¹⁾

3.2. Περιορισμοί

Κατά τη διεξαγωγή οικονομικών αναλύσεων με σκοπό την ορθότερη αξιολόγηση των νέων τεχνολογιών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και κάποια τεχνικά ζητήματα και περιορισμοί που προκύπτουν, όταν επιλέγεται ένα μοντέλο οικονομικής αξιολόγησης. Τέτοια ζητήματα είναι η έλλειψη άμεσων συγκρίσεων μεταξύ παρόμοιων θεραπειών, η συμπερίληψη άμεσων

και έμμεσων κοστών (απώλεια παραγωγικότητας), ο χρονικός ορίζοντας που λαμβάνει χώρα μια μελέτη.⁽⁸⁶⁾

Επιπλέον, προβλήματα σχετικά με τη διεξαγωγή αναλύσεων κόστους αποτελεσματικότητας, αφορούν την απουσία ενός πρότυπου μοντέλου, το μεγάλο εύρος τιμών που παρουσιάζουν τα κόστη της εγχείρησης και πολύ λίγες πληροφορίες για τα έμμεσα κόστη.⁽⁸⁶⁾

Οι περισσότερες μελέτες προσεγγίζονται από την σκοπιά του εκάστοτε εθνικού συστήματος υγείας ή ασφαλιστικού συστήματος, δίνοντας σημασία μόνο στα άμεσα κόστη. Δεν υπάρχουν ξεκάθαρες κατευθυντήριες οδηγίες για το πώς πρέπει να ενσωματωθούν τα κόστη παραγωγικότητας, ώστε οι υπολογισμοί της οικονομικής επιβάρυνσης μιας ασθένειας να είναι πιο έγκυροι. Τα κόστη παραγωγικότητας που περιλαμβάνονται σε μια ανάλυση κόστους χρησιμότητας, περιέχουν τον κίνδυνο να υπολογισθούν διπλά, λόγω του ότι η επίδραση της νοσηρότητας, ήδη συμπεριλαμβάνεται στην μέτρηση των QALYs. Οι διαφορές μεταξύ του εργατικού κόστους, της πολιτικής υγείας και άλλων παραγόντων των συστημάτων υγείας δυσκολεύουν την σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ χωρών. Συμπερασματικά, επιβάλλεται να συμπεριλαμβάνονται τα έμμεσα κόστη στην ανάλυση κόστους χρησιμότητας, αλλά ξεχωριστά από τα άμεσα κόστη.^(57,87) Επειδή υπάρχει περιορισμένος αριθμός διαθέσιμων αναλύσεων κόστους αποτελεσματικότητας, όπως επίσης και ασυνέχεια στα αποτελέσματα διαφορετικών μελετών, τα συμπεράσματα που εξάγονται είναι σχετικά αβέβαια. Επιπλέον η ετερογένεια των δεδομένων τα οποία εισάγονται στις έρευνες όπως και η ετερογένεια στον σχεδιασμό της έρευνας, αποτελεί σημαντικό περιορισμό στην αξιόπιστη σύγκριση αποτελεσμάτων. Για να ενισχυθεί η αξιοπιστία μια ανεξάρτητης ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας, επιβάλλεται η χρήση πρότυπων λιστών ελέγχου της ποιότητας των οικονομικών μελετών.⁽⁸⁵⁾

Μια άμεση σύγκριση των δεικτών ICER ανάμεσα σε διαφορετικές μελέτες δεν είναι εφικτή, επειδή υπάρχουν διαφορετικές προσεγγίσεις όσον αφορά τη μοντελοποίηση, τον χρονικό ορίζοντα, τη χώρα διεξαγωγής της έρευνας και της προοπτικής που επιλέγεται.

Ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τα συμπεράσματα γύρω από τις μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας έχει σχέση με το πώς καθορίζεται το όριο που είναι διατεθειμένο να πληρώσει το εκάστοτε σύστημα υγείας. Έχει δοθεί από τον NICE μια οικονομική οροφή €35,000 ανά QALY, την οποία κάποια συστήματα εκτιμούν πώς είναι πολύ χαμηλή ενώ άλλα συστήματα δεν έχουν θέσει καν μια τέτοια οροφή. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, μια παρέμβαση είναι οικονομικά αποδοτική, εάν το κόστος

της παρέμβασης ανά QALY είναι λιγότερο κατά τρεις φορές από το ετήσιο ακαθάριστο εγχώριο προϊόν. Πρέπει να σημειωθεί ότι η επιλογή της οικονομικής οροφής που είναι διατεθειμένο ένα σύστημα υγείας να πληρώσει (willingness-to-pay threshold) εξαρτάται από τη σκοπιά που εξετάζεται το δεδομένο πρόβλημα (οικονομικό, κοινωνικό, πολιτικό) και το οικονομικό φορτίο της ασθένειας. ⁽⁸⁸⁾

3.3.Εισηγήσεις

Οι βιολογικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται στην διαχείριση της ελκώδους κολίτιδας είναι ακριβές, αλλά χρήσιμες για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στις συμβατικές θεραπείες. Υπάρχει μια αβεβαιότητα όσον αφορά τη σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας των βιολογικών θεραπειών μεταξύ της θεραπείας της οξείας μορφής της ασθένειας έναντι της θεραπείας συντήρησης. Οι μελλοντικές αναλύσεις κόστους – αποτελεσματικότητας των βιολογικών θεραπειών πρέπει να περιλαμβάνουν μετρήσεις κόστους μεγάλου χρονικού ορίζοντα, οι οποίες να προέρχονται από πραγματικά δεδομένα από τα συστήματα υγείας.

Η αναζήτηση της καταλληλότερης θεραπείας με το μεγαλύτερο κλινικό όφελος και η οποία να είναι και οικονομικά αποδοτική, αποτελεί επιταγή για την άσκηση της σύγχρονης πολιτικής υγείας, όπου η εξοικονόμηση πόρων και η βελτιστοποίηση της υγειονομικής περίθαλψης είναι στενά συνυφασμένα με την αξιολόγηση των νέων τεχνολογιών στην υγεία. Για αυτό και η αξιολόγηση της τεχνολογίας υγείας, αποτελεί την γέφυρα ανάμεσα στον κόσμο της έρευνας και τον κόσμο αυτών που λαμβάνουν τις τελικές αποφάσεις.⁽⁴⁾ Πρέπει να αναπτυχθεί ένα συστηματικό μακροχρόνιο πρόγραμμα για την αξιολόγηση των νέων θεραπειών και την σωστή θεραπεία των ασθενών ώστε να διασφαλιστεί ασφαλή, έγκαιρη, αποτελεσματική, αποδοτική, με ισότητα και ασθενοκεντρική φροντίδα, η οποία θα είναι ευέλικτη, καθώς νέα δεδομένα αναδύονται καθημερινά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rutten F., Economic evaluation and Health care decision making. *Health Policy*, 36:215-229, 1996
2. Blumenschein K, Johannesson M. Economic evaluation in Healthcare: A brief History and future directions. *Pharmacoeconomics*, 10:114-122, 1996
3. Α. Μορφονιός, Δ. Καϊτελίδου, Γ. Μπαλτόπουλος, Π. Μύριανθους, Η διεθνής πρακτική της αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(1): 19-34
4. Ordas I., Eckmann L., Talamini M. Et al., Ulcerative Colitis, *Lancet* 2012, 380:1606-19
5. Jeannie K. Lee, Derek H. Tang, MS, Lea Mollon, Edward P. Armstrong, Cost-effectiveness of biological agents used in ulcerative colitis, *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 27, 2013, 949-960.
6. Choy T., Jackson J., Biologic agents in the management of inflammatory bowel disease: is it worth it?, *UWOMJ*, issue 81:2, 2012
7. Wing S., Walker JR, Carr R, Graff LA, Clara I, Promislow S., et al. The information needs and preferences of persons with longstanding inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 2012; 26:525-531.
8. Kohn A., Fano V., Monterubbianesi R., Davoli M., Marrollo M., Stasi E, et al. Surgical and non-surgical hospitalizations rates and charges for patients with ulcerative colitis in Italy; a 10year cohort study, *Digestive and liver diseases, official journal of the Italian society of gastroenterology and the Italian association for the Study of the Liver*. 2012;44: 369-374.
9. Costa J, Magro F., Ccaldeira D, Alarcao J, Sousa R, VAz-Carneiro A., Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta- analysis *Inflamm Bowel Dis.*, 2013, 19: 2098-2110.
10. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group., Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*, 2007; 133: 412-422.

11. Fausel R, Afzoli A., Biologics in the management of ulcerative colitis- comparative safety and efficacy of TNFa antagonists, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2015, vol.11, p.63-73
12. Oistein Hovde, Gert Huppertz-Hauss, Marte I Hoivik and Bjorn Moum, Clinical Course, Treatment Strategies, Social and Economic Impact of Ulcerative Colitis: An overview, *Austin J gastroenterol*, 2014, vol. 1, issue 4, 1017.
13. Cvancarova M, Solberg IC, Vatn MH, Moum B, Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients, The IBSEN study, *Gut*. 2010; 56(S) (A36)
14. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011; 140: 1785-1794.
15. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*.2014; 63: 588-597
16. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012; 142: 46-54.
17. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2013; 62: 630-649.
18. Moum B, Vatn MH, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygkren I, et al. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-93, A prospective population-based study, The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1996; 31: 362-366.
19. Renée Marchioni Beery, Sunanda Kane, Current approaches to the management of new-onset ulcerative colitis, *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2014;7 111–132

20. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001; 121: 255-260.
21. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a metaregression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 103-110.
22. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(2):126–137
23. Kobayashi T, Naganuma M, Okamoto S, Hisamatsu T, Inoue N, Ichikawa H, et al. Rapid endoscopic improvement is important for 1-year avoidance of colectomy but not for the long-term prognosis in cyclosporine A treatment for ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2010; 45: 1129-1137
24. Moskovitz DN, Van AG, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2006; 4: 760-765.
25. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2009; 54: 1157-1170
26. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, Cohen RD. Clinical guidelines for the management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: summary statement. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(10):972–978.
27. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):103–110
28. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501–523.

29. Zubin Arora and Bo Shen, Biological therapy for ulcerative colitis, Review, Gastroenterology Report, 3(2), 2015, 103–109
30. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462–76.
31. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D’Haens G, Hanauer S, Schreiber S. et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial. Gut, 2011; 60: 780-787.
32. Shealy DJ, Cai A, Staquet K, et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor alpha. MAbs. 2010;2(4):428–439.
33. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al., Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis, Gastroenterology, 2014;146: 392-400.
34. Naves JE, Liao J, Ruiz-Cerulla A, et al. Long-term Comparative Efficacy of Cyclosporine- or Infliximab-based Strategies for the Management of Steroid-refractory Ulcerative Colitis Attacks. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(8):1375–1381.
35. Croft A, Walsh A, Doecke J, Cooley R, Howlett M, Radford-Smith G., Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs infliximab. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(3):294–302
36. Sandborn WJ, Van AG, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012, 142:257-65
37. Sandborn WJ, Colombel JF, D’Haens G, et al. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2, Aliment Pharmacol Ther, 2013;37:204-13.
38. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. Inflamm Bowel Dis 2013;19:1700-9

39. Colombel Md JF, Sandborn Md WJ, Ghosh MS, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol* 2014;109(11):1771-80
40. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96–109
41. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2014; 146: 85-95.
42. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, et al. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naive to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:571-81.
43. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:660-71.
44. Taxonera C, Estelles J, Fernandez-Blanco I, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:340-8.
45. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(10): 704–711.
46. Nielsen OH, Ainsworth MA, Tumor Necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2013; 369(8):754-762.
47. Sands BE, Siegel CA. Crohn's Disease. In: Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors, *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management*. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2010:1941–1973.

48. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(9):1409–1422.
49. Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(10):2524–2533.
50. Targownik LE, Bernstein CN, Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(12):1835–1842
51. Long MD, Herfarth HH., Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with IBD. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(3):268-274.
52. Biondi A., Zoccali M. et al, Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era, *World J Gastroenterol* 2012 April 28; 18(16): 1861-1870
53. Monstad I, Hovde O, Solberg IC, Moum A. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Ann Gastroenterol* 2014;27:95-104.
54. Reich KM, Chang HJ, Rezaie A, et al. The incidence rate of colectomy for medically refractory ulcerative colitis has declined in parallel with increasing anti-TNF use: a time-trend study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:629-38.
55. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab, *Gastroenterology* 2009;137:1250–60.
56. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805–11.
57. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL, *Methods for economic health evaluation of health care programmes*, 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.

58. Lavis J, Davies H., Oxman A., Denis JL, Golden-Biddle K, Ferlie E., Towards systematic reviews that inform health care management and policy-making. *J Health Serv Res Policy* 2005;10 Suppl 1:35-48
59. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Available: <http://publications.nice.org.uk/guide-to-the-methods-of-technologyappraisal-2013-pmg9>. Accessed 1 July 2015
60. Donaldson C, Mugford M, Vale L, editors, Evidence-based health economics from effectiveness to efficiency in systematic review. London: BMJ Books, 2002
61. Shemilt I, Mugford M, Byford S, Drummond M, Eisenstein E, Knapp M, et al. Incorporating economics evidence. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.0.1*. London: Cochrane Collaboration; 2008.
62. Cohen RD, Thomas T., Economics of the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006, 35:867–82.
63. Van der Valk ME, Mangan MJ, Leenders M, et al Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study, *Gut* 2014;63:72-79.
64. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in western countries. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:693–707
65. Bassi A., Dodd S, Williamson P., Bodger K., Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single center retrospective study. *Gut* 2004, 53:1471–8.
66. Odes S, Vardi H, Friger M, et al. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterol* 2006;131:719–28.
67. Gibson TB, Ng E, Ozminkowski RJ, Wang S, Burton WN, Goetzel RZ et al., The direct and indirect cost burden of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Occup Environ Med* 2008, 50:1261–72.
68. Hilson E, Dybicz S, Waters HC, Stuart B, Schaneman J, Babbous O, et al. Health care expenditures in ulcerative colitis: the perspective of a self-insured employer. *J Occup Environ Med* 2008;50:969–77.

69. Carter CT, Leher H, Smith P, Smith DB, Waters HC. Impact of persistence with infliximab on hospitalization in ulcerative colitis., *Am J Manag Care* 2011;17(6):385–92.
70. Drummond M, Jefferson T. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ, *BMJ*, 1996; 313: 275–283
71. Kabirraaj Toor, Eric Druyts, Jeroen P. Jansen & Kristian Thorlund, Cost per remission and cost per response with infliximab, adalimumab, and golimumab for the treatment of moderately-to-severely active ulcerative colitis, *Journal of Medical Economics*, 2015,18:6, 437-446.
72. Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, et al. Anti-TNF-alfa drugs for refractory inflammatory bowel disease: Clinical- and cost-effectiveness analyses [Technology Report no 120]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2009.
Available:https://www.cadth.ca/media/pdf/H0479_Anti_TNF_a_Drugs_for_Refractory_Inflammatory_Bowel_Disease_tr_e.pdf. Accessed 1 July 2015.
73. Bryan S, Andronis L, Hyde C, Connock M, Fry-Smith A, Wang D. Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE. 2008:1–120.
Available: http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0019/82513/ERGReport-08-37-01.pdf. Accessed 1 July 2015
74. Chaudhary MA, Fan T, Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis in the Netherlands, *Biol Ther* 2013;3:45-60
75. Hyde C, Bryan S, Biddle K, Massey A. Infliximab for ulcerative colitis. Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE. 2007: 1–113. Available: http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0003/82506/ERGReport-07-12-01.pdf. Accessed 1 July 2015
76. Punekar YS, Hawkins N, Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis, *Eur J Health Econ: HEPAC: Health Econ Prevent Care* 2010; 11:67-76.
77. Tsai HH, Punekar YS, Morris J, Fortun P., A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 1230–1239

78. Xie F, Blackhouse G, Assasi N, Gaebel K, Robertson D, Goeree R. Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2009; 7: 1–8. doi: 10.1186/1478-7547-7-20 PMID: 20003364.
79. Lofland JH, Mallow P, Rizzo J. Cost-per-remission analysis of infliximab compared to adalimumab among adults with moderate-to-severe ulcerative colitis. *J Med Econ* 2013;16:461-7
80. Beilman C., Nguyen Xuan Thanh, Victoria Ung,1 Christopher Ma, Karen Wong, Karen I. Kroeker, Thomas Lee, Haili Wang, Arto Ohinmaa, Phil Jacobs, Brendan P. Halloran, and Richard N. Fedorak, Real-Life Treatment Paradigms Show Adalimumab Is Cost-Effective for the Management of Ulcerative Colitis, *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* Volume 2016, Article ID 5315798, 11 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5315798>
81. Yokomizo L, Limketkai B, Park KT. Costeffectiveness of adalimumab, infliximab or vedolizumab as first-line biological therapy in moderate-to-severe ulcerative colitis. *BMJ Open Gastro* 2016;3:e000093.doi:10.1136/bmjgast-2016-000093
82. Stawowczyk E, Kawalec P, Pilc A, Cost-utility analysis of 1-year treatment with adalimumab/standard care and standard care alone for ulcerative colitis in Poland, *Eur J Clin Pharmacol* (2016) 72:1319–1325 DOI 10.1007/s00228-016-2103-4
83. Stawowczyk E, Kawalec P, Pilc A, Cost-Utility Analysis of Infliximab with Standard Care versus Standard Care Alone for Induction and Maintenance Treatment of Patients with Ulcerative Colitis in Poland, *Pharmacotherapy* 2016;36(5):472–481) doi: 10.1002/phar.1742
84. Stawowczyk E, Kawalec P, Pilc A (2016) Cost-Effectiveness Analysis of 1-Year Treatment with Golimumab/Standard Care and Standard Care Alone for Ulcerative Colitis in Poland. *PLoS ONE* 11(8): e0160444. doi:10.1371/journal.pone.0160444
85. Shmuel Odes, Dan Greenberg, A medicoeconomic review of early intervention with biologic agents in the treatment of inflammatory bowel diseases , *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014 Oct 8;6:431-43. doi: 10.2147/CEOR.S39212
86. Feng Xie (2015) The economics of adalimumab for ulcerative colitis, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 15:3, 373-377.
87. Luce B, Manning W, Siegel J, Lipscomb J. Estimating Costs in Cost-Effectiveness Analysis. In: GoldMR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*, New York: Oxford University of Press; 1996. pp. 176–213

88. World Health Organisation [Internet]. Cost-Effectiveness thresholds. 2015 Available: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/. Accessed 1 July 2015

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Search ((((((((((((((anti tnf[Title/Abstract]) OR anti tnf[MeSH Terms]) OR biological agent[MeSH Terms]) OR biological agent[Title/Abstract]) OR biological therapy[MeSH Terms]) OR biological therapy[Title/Abstract]) OR infliximab[Title/Abstract]) OR infliximab[MeSH Terms]) OR adalimumab[Title/Abstract]) OR adalimumab[MeSH Terms]) OR golimumab[MeSH Terms]) OR golimumab[Title/Abstract])) AND (((ulcerative colitis[MeSH Terms]) OR ulcerative colitis[Title/Abstract]) OR inflammatory bowel disease[MeSH Terms])) AND ((((((((((((((cost[Title/Abstract]) OR cost[MeSH Terms]) OR cost effectiveness[MeSH Terms]) OR cost effectiveness[Title/Abstract]) OR cost utility[MeSH Terms]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR economic evaluation[MeSH Terms]) OR economic evaluation[Title/Abstract]))

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2. ΛΙΣΤΑ ΑΡΘΡΩΝ ΠΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΗΚΑΝ

Άρθρο	Λόγοι αποκλεισμού
1.Rubin D. T. et al, Real-world assessment of therapy changes, suboptimal treatment and associated costs in patients with ulcerative colitis or Crohn’s disease Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 1143–1155	Όχι οικονομική αξιολόγηση
2.Choy T et al, Biologic agents in the management of inflammatory bowel disease: is it worth it? UWOMJ 81:2 Fall 2012	Όχι οικονομική αξιολόγηση
3.Hovde O. et al, Clinical Course, Treatment Strategies, Social and Economic Impact of Ulcerative Colitis: An Overview, Austin J Gastroenterol. 2014;1(4): 1017	Όχι οικονομική αξιολόγηση
4.Simponi CADTH, Common drug review, November 2014	Κριτική της οικονομικής αναφοράς του παρασκευαστή από τον CADTH
5.Lee J K. et al, Cost-effectiveness of biological agents used in ulcerative colitis, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 27 (2013) 949–960	Ανασκόπηση
6.Park K.T et al, Inflammatory Bowel Disease-Attributable Costs and Cost-effective Strategies in the United States: A Review, Inflamm Bowel Dis 2011;17:1603–1609	Ανασκόπηση
7.Danese S. et al, Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis – past, present and future, Aliment Pharmacol Ther 2013; 37: 855–866	Ανασκόπηση
8.Danese S. et al, Golimumab in Ulcerative colitis : a “ménage a trois” of drugs, Nat Rev Gastroenterol Hepatol . 2013 Sep;10(9):511-2. doi: 10.1038/nrgastro.2013.142. Epub 2013 Jul 30.	Μόνο κλινικά δεδομένα
9.Van der Valk ME et al, Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFα therapy: results from the COIN study, Gut . 2014 Jan;63(1):72-9. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303376. Epub 2012 Nov	Όχι ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας

7.	
10.Odes S. et al, A medicoeconomic review of early intervention with biologic agents in the treatment of inflammatory bowel diseases, <i>ClinicoEconomics and Outcomes Research</i> 2014;6 431–443	Ανασκόπηση
11.Wilhelm S. M. et al, A Review of Infliximab Use in Ulcerative Colitis, <i>Clinical Therapeutics/Volume 30, Number 2, 2008</i>	Μόνο κλινικά δεδομένα
12.Cohen R.D. et al, Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries, <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 31, 693–707	Ανασκόπηση
13.Huoponen S. et al, A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Biologics for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, <i>PLoS ONE</i> 10(12): e0145087. doi:10.1371/journal.pone.0145087	Ανασκόπηση
14.Xie F., The economics of adalimumab for ulcerative colitis, <i>Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research</i> , 2015, 15:3, 373-377	Ανασκόπηση
15.Bodger K., Cost Effectiveness of Treatments for Inflammatory Bowel Disease, <i>Pharmacoeconomics</i> 2011; 29 (5): 387-401	Ανασκόπηση
16.Van der Valk ME et al, Comparison of Costs and Quality of Life in Ulcerative Colitis Patients with an Ileal Pouch-Anal Anastomosis, Ileostomy and Anti-TNF α Therapy, <i>J Crohns Colitis</i> . 2015 Nov;9(11):1016-23. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv134. Epub 2015 Aug 7.	Διαφορετικό μοντέλο ανάλυσης
17.Martelli L. et al, Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review, <i>J Gastroenterol</i> . 2017 Jan;52(1):19-25. doi: 10.1007/s00535-016-1266-1. Epub 2016 Sep 24	Μελέτη για εξοικονόμηση πόρων, όχι οικονομική αξιολόγηση των υπό μελέτη θεραπειών
18.Morandi N. et al, Economic Evaluation of Infliximab for Treatment of Refractory Ulcerative Colitis In Iran: Cost-Effectiveness Analysis, <i>Value Health</i> . 2015 Nov;18(7):A628. doi: 10.1016	Μη διαθέσιμο από το Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου
19.Devarah B. et al, Surgical Management of Ulcerative Colitis in the Era of Biologicals, <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2015;21:208–220	Ανασκόπηση, όχι οικονομικά δεδομένα
20.Leiman DA, Lichtenstein GR., Therapy of inflammatory bowel disease: What to expect in the next decade, <i>Curr Opin Gastroenterol</i> . 2014 Jul;30(4):385-90. doi: 10.1097	Ανασκόπηση, Περιγραφή νέων βιολογικών θεραπειών, όχι οικονομικά δεδομένα
21. van der Valk ME et al, Comparison of Costs and Quality of Life in Ulcerative Colitis Patients with an Ileal Pouch-Anal Anastomosis, Ileostomy and Anti-TNF α Therapy, <i>J Crohns Colitis</i> . 2015 Nov;9(11):1016-23. doi: 10.1093	Διαφορετικό είδος οικονομικής ανάλυσης (Economic impact analysis)
22.Archer R, Tappenden P, Ren S, et al. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model. <i>Health Technol</i>	Συστηματική ανασκόπηση και κριτική αξιολόγηση στα πλαίσια μιας αναφοράς αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας

Assess. 2016;20:1–326	
23. Ali T, Skup M, Yang M, et al. Cost-effectiveness of adalimumab in moderately to severely active ulcerative colitis. Annual Scientific Meeting of American College of Gastroenterology, Las Vegas, NV; October 23, 2012	Παρουσίαση σε συνέδριο

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3. ΠΙΝΑΚΑΣ ΜΕ ΛΙΣΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ DRUMMOND

	Kabirah et al 2015	Assasi et al 2009	Bryan et al 2008	Chaudhary et al 2013	Hyde et al 2007	Punekart et al 2010	Tsai et al 2008	Xie et al 2008	Lofland et al 2013	Stawowczyk et al, 2016, Πολωνία GOL	Stawowczyk et al, 2016, Πολωνία JEX	Stawowczyk et al, 2016, Πολωνία ADA	Yokomizo L et al, 2016 LITA 2016	Beilman C. et al 2016
Σχεδιασμός μελέτης														
1. Το ερευνητικό ερώτημα διατυπώνεται	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2. Η οικονομική σπουδαιότητα του ερευνητικού ερωτήματος δηλώνεται	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3. Ο σκοπός της ανάλυσης δηλώνεται ξεκάθαρα και δικαιολογείται	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4. Η επιλογή των εναλλακτικών παρεμβάσεων αιτιολογείται	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5. οι εναλλακτικές θεραπείες υπό σύγκριση περιγράφονται με σαφήνεια	+	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-
6. ο τύπος της οικονομικής αξιολόγησης που χρησιμοποιείται δηλώνεται	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7. Η επιλογή του τύπου της οικονομικής αξιολόγησης που χρησιμοποιείται δικαιολογείται σε σχέση με τα υπό εξέταση ερωτήματα	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Εξαγωγή δεδομένων														
8. Η πηγή των εκτιμήσεων αποτελεσματικότητας που χρησιμοποιούνται δηλώνεται	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9. Λεπτομέρειες του σχεδιασμού και των αποτελεσμάτων της μελέτης κλινικής αποτελεσματικότητας αναφέρονται (εάν πρόκειται μόνο για μια μελέτη)	+	Na	Na	+	+	Na	Na	Na	+	+	+	+	Na	-
10. Λεπτομέρειες των	Na	+	+	Na	+	+	-	+	+	Na	Na	Na	+	-

μεθόδων σύνθεσης και μετα- ανάλυσης των εκτιμήσεων αναφέρονται (εάν πρόκειται για σύνθεση περισσότερων μελετών αποτελεσματικότητας)														
11. Το πρωταρχικό αποτέλεσμα που μετριέται για την οικονομική αξιολόγηση δηλώνεται ξεκάθαρα	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
12. Οι μέθοδοι αποτίμησης των οφελών δηλώνονται	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13. Λεπτομέρειες για τον πληθυσμό από τον οποίο λήφθηκαν οι μετρήσεις	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14. Μεταβολές στην παραγωγικότητα αναφέρονται ξεχωριστά (εάν συμπεριλαμβάνονται)	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	+	+	+	Na	Na
15. Η σχέση των μεταβολών παραγωγικότητας με το ερώτημα της μελέτης αναλύεται	Na	+	-	Na	Na	-	+	-	Na	+	+	+	Na	Na
16. Οι ποσότητες των πόρων που καταναλώθηκαν αναφέρονται ξεχωριστά από το κόστος ανά μονάδα	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
17. οι μέθοδοι υπολογισμού των ποσοτήτων και του κόστους ανά μονάδα περιγράφονται	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18. Καταγράφονται τα στοιχεία νομίματος και τιμών	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19. Δίνονται λεπτομέρειες σχετικά με το νόμισμα για προσαρμογή των τιμών για τον πληθωρισμό ή την μετατροπή του νομίσματος	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+
20. Δίνονται λεπτομέρειες οποιαδήποτε μοντέλου χρησιμοποιείται	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
21. Η επιλογή του μοντέλου που χρησιμοποιείται και οι βασικοί παράμετροι, στις οποίες βασίζεται αιτιολογούνται .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων														
22. Δηλώνεται ο χρονικός ορίζοντας για το κόστος και τα	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

οφέλη															
23. Δηλώνεται η προεξόφληση	Na	+	+	+	+	+	+	+	+	Na	+	+	+	-	+
24. Δικαιολογείται η επιλογή της προεξόφλησης	Na	+	+	+	+	+	+	-	Na	+	+	+		-	+
25. Δίνεται εξήγηση σε περίπτωση που τα κόστη και τα οφέλη δεν προεξοφλούνται	Na	Na	Na	Na	+	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	N a	Na
26. Δίνονται λεπτομέρειες των στατιστικών ελέγχων και των διαστημάτων εμπιστοσύνης για στοχαστικά δεδομένα	+	Na	Na	+	+	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	N a	+
27. Η προσέγγιση στην ανάλυση ευαισθησίας δίνεται	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
28. Δικαιολογείται η επιλογή των μεταβλητών της ανάλυσης ευαισθησίας	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
29. Δικαιολογείται το εύρος στο οποίο εκτιμάται ότι κινούνται οι παράμετροι	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
30. Συγκρίνονται οι σχετικές εναλλακτικές	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
31. Η σταδιακή ανάλυση αναφέρεται	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
32. Τα κύρια αποτελέσματα παρουσιάζονται τόσο σε αναλυτική όσο και σε συγκεντρωτική μορφή	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
33. Δίνεται η απάντηση στο ερευνητικό ερώτημα	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
34. Τα συμπεράσματα που προκύπτουν είναι σχετικά με τα δεδομένα που αναλύθηκαν	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
35. Τα συμπεράσματα συνοδεύονται από τις κατάλληλες προειδοποιήσεις (περιορισμούς – εισηγήσεις)	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+

Na=Not applicable