



**ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ & ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ
ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ
ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ
ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΜΕ ΕΞΑΡΣΕΙΣ - ΥΦΕΣΕΙΣ**

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΠΑΡΜΠΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΑΘΑΝΑΣΑΚΗΣ

ΛΕΥΚΩΣΙΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ, 2019

**ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ
ΜΑΣΤΕΡ**

**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ
ΜΕΛΕΤΩΝ ΚΟΣΤΟΥΣ-
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ
ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ
ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΜΕ ΕΞΑΡΣΕΙΣ - ΥΦΕΣΕΙΣ**

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΠΑΡΜΠΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΑΘΑΝΑΣΑΚΗΣ

ΛΕΥΚΩΣΙΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ, 2019

Περιεχόμενα

Τίτλος.....	59
Περιεχόμενα.....	1
Ευχαριστίες.....	60
Περίληψη.....	5
Abstract.....	61
Εισαγωγή.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	62
1. 1ο Κεφάλαιο: Η συστηματική ανασκόπηση των μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας.....	9
1.1 Τι είναι και σε τι χρησιμεύει η συστηματική ανασκόπηση.....	63
1.2 Η μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας και η χρησιμότητα της.....	10
1.3 Τα είδη των οικονομικών αναλύσεων.....	64
1.4 Τρόποι μέτρησης του κόστους και αποτίμηση της αποτελεσματικότητας.....	64
1.5 Ο ουδός του δείκτη οριακού κόστους αποτελεσματικότητας.....	64
1.6 Άλλα χαρακτηριστικά των αναλύσεων κόστους-αποτελεσματικότητας.....	65
1.7 Το μοντέλο Markov.....	66
1.8 Η ποιότητα των μελετών κόστους αποτελεσματικότητας.....	66
1.9 Επίλογος.....	67
2. 2ο Κεφάλαιο: Η πολλαπλή σκλήρυνση.....	14
2.1 Επιδημιολογία.....	14
2.2 Αιτιοπαθογένεια-Διάγνωση.....	70
2.3 Η κλίμακα EDSS.....	15
2.4 Συννοσηρότητα και προσδόκιμο επιβίωσης.....	70
2.5 Το κόστος της πολλαπλής σκλήρυνσης.....	16
2.5.1 Γενικά.....	71
2.5.2 Άμεσο και έμμεσο κόστος.....	18
2.5.3 Παράγοντες που επηρεάζουν το κόστος της πολλαπλής σκλήρυνσης.....	71

Στη μνήμη του πατέρα μου

Στη μητέρα μου και την αδελφή μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου στο Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου που μέσα από τα μαθήματα τους μου έδειξαν μια άλλη πλευρά των Υπηρεσιών Υγείας, όπως επίσης και όλο το προσωπικό του Πανεπιστημίου για την πάντα πρόθυμη και άμεση ανταπόκριση τους στα αιτήματα και τις απορίες μου.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους αγαπημένους μου συναδέλφους και συνεργάτες στο Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, Γεώργιο Γρίβα, Βαρβάρα Μιχαηλίδου, Μαργαρίτα Μάστορα, Αθανασία Κόκκοτα, και Ελένη Καραστέφου, για τη συνεχή και ανεκτίμητη ηθική συμπαράσταση και υποστήριξη τους κατά τη διάρκεια εκπόνησης του μεταπτυχιακού.

Τέλος, ευχαριστώ πολύ τους αγαπητούς μου Χαρίσιο Βλιαγκόφτη και Αλέξανδρο Χατζηπαπαθεοδωρίδη για την πολύτιμη βοήθεια τους στην ανεύρεση της βιβλιογραφίας.

Βασιλική Μπάρμπα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της εργασίας: Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια χρόνια, ανίατη, αυτοάνοση, απομυελινωτική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, που προκαλεί αναπηρία σε άτομα της νεαρής και μέσης ηλικίας και συχνότερα σε γυναίκες. Τα τελευταία 25 χρόνια, χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου νοσοτροποποιητικές φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες ανήκουν στην κατηγορία των μεγαλομοριακών ενώσεων, βιολογικών παραγόντων, ή μονοκλωνικών αντισωμάτων με κοινό χαρακτηριστικό το υψηλό κόστος. Το αντικείμενο της παρούσας εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση των μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας των νοσοτροποποιητικών θεραπειών πρώτης γραμμής για την πολλαπλή σκλήρυνση.

Υλικό και μέθοδος: Για τους σκοπούς της μελέτης πραγματοποιήθηκε συστηματική έρευνα στη βιβλιοθήκη PubMed (Medline). Ακολουθήθηκε η διαδικασία PICO και αναζητήθηκαν σχετικές μελέτες στην αγγλική γλώσσα, δημοσιευμένες από το 2012 μέχρι σήμερα. Επιλέχθηκαν τελικά 25 μελέτες για να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση. Πραγματοποιήθηκε εξαγωγή και περιγραφή των δεδομένων. Για τον έλεγχο της ποιότητας των εργασιών χρησιμοποιήθηκε η λίστα CHEERS.

Αποτελέσματα: Οι μελέτες ήταν αρκετά υψηλού επιπέδου, αλλά και αρκετά ανομοιογενείς μεταξύ τους. Η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, ο φουμαρικός εστέρας και η αλεμτουζουμάμπη ήταν κατά τους περισσότερους συγγραφείς τα αποτελεσματικότερα ως προς το κόστος φάρμακα σε σχέση με τα υπόλοιπα συγκρινόμενα, αλλά ο δείκτης οριακού κόστους ξεπερνούσε συχνά τον αποδεκτό ουδό. Τα παλαιότερα ενέσιμα φάρμακα φάνηκε να είναι λιγότερο οικονομικά αποδοτικά σε σχέση με τα νεώτερα που χορηγούνται από το στόμα, ή σε σχέση με τα πιο δραστικά, όπως η αλεμτουζουμάμπη.

Συμπεράσματα: Οι παραινήσεις προηγούμενων ερευνητών και οι συστάσεις φορέων ΑΤΥ, όπως το NICE, έχουν μάλλον επιδράσει θετικά στην άνοδο της ποιότητας των μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας. Η σύγκριση ανάμεσα στα φάρμακα δεν είναι εύκολη λόγω της ανομοιογένειας των αναλύσεων. Η φαρμακευτική βιομηχανία παίζει σημαντικό ρόλο στη διενέργεια των μελετών.

ABSTRACT

Introduction and objective: Multiple sclerosis is an autoimmune, demyelinating disease of the Central Nervous System. It's a chronic, incurable, debilitating condition that affects young and middle-aged people and mostly women. The past 25 years a number of disease modifying drugs have been used in the treatment of MS. They are large molecule biologics of very high cost and many of them are proposed as first-line therapy for the disease. The objective of this study is to address the issue of cost-effectiveness of first-line DMDs for MS by conducting a systematic review of the literature.

Methods: For the purposes of the study, a systematic research using the PICO methodology was conducted in PubMed (Medline), to identify relevant cost-effectiveness analysis papers written in english and published between 2012 and the date of the search. 25 papers were finally selected and data were extracted and presented. The quality of the studies was assessed by the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement.

Results: The studies were of high quality, but lacked homogeneity. Peginterferon beta-1a, Dimethyl fumarate and Alemtuzumab were dominants in most of the cases, but ICERs were usually above the accepted threshold. The older injectable drugs appeared to be less cost-effective comparing to the newer, orally administered, or to the more efficient ones like Alemtuzumab.

Conclusions: Previous reviewers and HTA agencies (NICE) recommendations seem to have had a positive impact on the quality of the reports, but due to heterogeneity, comparisons are difficult to make. The pharmaceutical industry seems to have a pivotal role in cost-effectiveness studies.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αντικείμενο αυτής της εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση των μελετών της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας των νοσοτροποποιητικών φαρμάκων πρώτης γραμμής για τη μορφή

της πολλαπλής σκλήρυνσης με εξάρσεις και υφέσεις. Δεν γίνεται αναφορά σε φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της οξείας φάσης των εξάρσεων της νόσου, είτε γιατί πρόκειται για σκευάσματα χαμηλού κόστους (όπως για παράδειγμα τα κορτικοειδή), είτε γιατί η χορήγηση τους είναι βραχυχρόνια [1]. Τα φάρμακα που εξετάζονται στην παρούσα ανασκόπηση είναι όλες οι ιντερφερόνες, η γκλατιραμέρη, η περιφλουνομίδη, ο φουμαρικός εστέρας και η αλεμτουζουμάμη.

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια αυτοάνοση, φλεγμονώδης νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Η πιο συχνή μορφή της νόσου είναι η εμφάνιση με εξάρσεις και υφέσεις [2, 3] Το κλινικό αποτέλεσμα των εξάρσεων είναι η εγκατάσταση ποικίλου βαθμού αναπηρίας [1, 4], η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από κινητικά ελλείμματα, διαταραχές της ισορροπίας, της όρασης, της ομιλίας, της ούρησης, της στυτικής λειτουργίας, ή των ανώτερων νοητικών λειτουργιών και του συναισθήματος [2, 5]. Όσο περισσότερες και βαρύτερες είναι οι εξάρσεις, τόσο αυξάνει το συσσωρευμένο φορτίο αναπηρίας και ανικανότητας με αποτέλεσμα τη μετάπτωση του ασθενούς στη χρόνια, προϊούσα μορφή με σημαντικά λειτουργικά ελλείμματα [3, 4].

Υπολογίζεται ότι, πάνω από δυο εκατομύρια άνθρωποι νοσούν παγκοσμίως και ότι περισσότεροι από τους μισούς κατοικούν στην Ευρώπη ενώ άλλες περιοχές με αυξημένη επίπτωση είναι η Βόρεια Αμερική (ΗΠΑ, Καναδάς) και η Αυστραλία [6-8]. Η πολλαπλή σκλήρυνση εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα στη Βόρεια Ευρώπη. Τελευταία, όμως παρουσιάζονται μελέτες, οι οποίες δείχνουν αύξηση της επίπτωσης της νόσου, τόσο στην Ελλάδα, όσο και σε άλλες χώρες του Ευρωπαϊκού Νότου [9, 10].

Προσβάλλει κυρίως άτομα στην παραγωγική ηλικία (τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής) και ιδιαίτερα γυναίκες. Αποτελεί τη συχνότερη νευρολογική αιτία αναπηρίας σε νέους ανθρώπους [7]. Γίνεται επομένως αντιληπτό ότι πρόκειται για μια νόσο, η οποία επιδρά άμεσα, όχι μόνο στη σωματική υγεία και ευεξία των ασθενών, αλλά και στην ικανότητα τους για εργασία, κοινωνική αποδοχή, αναπαραγωγή και οικογενειακό προγραμματισμό [3, 5].

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990 ξεκίνησε η φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου με νοσοτροποποιητικές θεραπείες [11], οι οποίες έχουν συμβάλει στην ελάττωση της συχνότητας των εξάρσεων (υποτροπών) [12, 13] και επομένως στον περιορισμό του βαθμού αναπηρίας, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την αποφυγή συχνών νοσηλείων και ανικανότητας για εργασία [3]. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η χορήγηση των φαρμάκων έχει μια θετική επίδραση στον έλεγχο του κόστους της νόσου.

Οι νοσοτροποποιητικές θεραπείες είναι ιδιαίτερα ακριβά σκευάσματα και η χορήγηση τους είναι μακροχρόνια. Παίζουν σημαντικό ρόλο στη διόγκωση του άμεσου κόστους της νόσου. Επί πλέον, παρά τη συνεχή εμφάνιση νέων σκευασμάτων στη διάρκεια της τελευταίας εικοσιπενταετίας, δεν παρατηρείται η αναμενόμενη συνήθως μείωση των τιμών των παλαιότερων από αυτά [14, 15, 16]. Η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας των νοσοτροποποιητικών θεραπειών για την πολλαπλή σκλήρυνση απασχολεί ολοένα και περισσότερο τους ασφαλιστικούς φορείς και τα εθνικά συστήματα υγείας, τόσο στην Ευρώπη [17], όσο και στη Βόρεια Αμερική [18] και σε άλλες χώρες.

Συγχρόνως, η σημερινή πραγματικότητα επιβάλλει την ορθολογική και δίκαιη κατανομή των πόρων για την υγεία και οι μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας αποτελούν ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τη λήψη των σχετικών αποφάσεων [13]. Είναι χαρακτηριστικό, ότι στη Μ. Βρετανία έχει δημιουργηθεί το σχέδιο για τον επιμερισμό του κόστους στην πολλαπλή σκλήρυνση (UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme) με σκοπό την παρακολούθηση των ασθενών και την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη μακροχρόνια κλινική αποτελεσματικότητα των νοσοτροποποιητικών θεραπειών. Τα συμπεράσματα αυτά θα χρησιμεύουν στην αντικειμενικότερη αξιολόγηση των φαρμάκων [17].

Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάστηκαν 25 μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας των νοσοτροποποιητικών θεραπειών πρώτης γραμμής, στην Αγγλική γλώσσα, οι οποίες δημοσιεύτηκαν από το 2012 μέχρι τις αρχές του 2019. Ο μεγαλύτερος αριθμός μελετών προέρχεται από τις ΗΠΑ και την Ευρώπη, υπάρχουν όμως και κάποιες μελέτες από χώρες της Ασίας και κυρίως από το Ιράν. Οι μελέτες ήταν υψηλού ποιοτικού επιπέδου, αλλά, αρκετά ανομοιογενείς μεταξύ τους.

Η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη β-1a, ο φουμαρικός διμεθυλεστερας, και η αλεμτουζουμάμπη είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα των οικονομικών αναλύσεων, οι πιο αποτελεσματικές ως προς το κόστος θεραπείες, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις, ο οριακός δείκτης κόστους-αποτελεσματικότητας των υπό μελέτη σκευασμάτων ήταν μεγαλύτερος από τον αποδεκτό ουδό. Οι τιμές των φαρμάκων φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά το κόστος της νόσου και τέλος η φαρμακοβιομηχανία παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη διενέργεια των μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. 1ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Η ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

1.1 Τι είναι και σε τι χρησιμεύει η συστηματική ανασκόπηση

Η συστηματική ανασκόπηση είναι μια διαδικασία ενδεδειγμένης και μεθοδικής διερεύνησης της βιβλιογραφίας με σκοπό τη συγκέντρωση και συνοπτική παρουσίαση πληροφοριών από ένα μεγάλο

αριθμό, και στη ιδανική περίπτωση από το σύνολο των δημοσιευμένων εργασιών, που σχετίζονται με το ερώτημα, ή την υπόθεση της ανασκόπησης [19].

Σε αντίθεση με την αφηγηματική ανασκόπηση, όπου η επιλογή των εργασιών που συμπεριλαμβάνονται, εξαρτάται από τα υποκειμενικά κριτήρια του συγγραφέα, ή από τη διαθεσιμότητα του υλικού, η συστηματική ανασκόπηση βασίζεται σε συγκεκριμένους κανόνες μεθοδολογίας και αξιολόγησης των υπαρχουσών πληροφοριών, ώστε να επιλεγούν οι καταλληλότερες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων [20].

Για να είναι εφικτή μια συστηματική ανασκόπηση, πρέπει κατ' αρχήν να διατυπωθεί με ακρίβεια και σαφήνεια το σχετικό ερώτημα, ή υπόθεση και να τεθούν τα κριτήρια αποδοχής των μελετών, όπως για παράδειγμα η ηλικία του υπό διερεύνηση πληθυσμού, η χρονολογία της δημοσίευσης των εργασιών, ή το είδος της μελέτης (π.χ. κλινική δοκιμή) [19]. Στη συνέχεια ακολουθείται η διαδικασία PICOS (Population-Patient, Intervention, Comparator, Outcome, Study design), κατά την οποία καταστρώνεται ένα σχέδιο έρευνας, σε ηλεκτρονικές (PubMed, EMBASE κλπ), ή φυσικές βιβλιοθήκες, με λέξεις κλειδιά από τις προαναφερθείσες εννοιολογικές ομάδες. Οι σύγχρονες ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες διαθέτουν εργαλεία που βοηθούν τον ερευνητή να εντοπίσει συνώνυμα, παραλλαγές, ή ταυτόσημα των λέξεων κλειδιών [19].

Ακολουθεί η διαλογή των εργασιών και η απόρριψη αυτών, οι οποίες είτε δεν σχετίζονται με το θέμα, ή δεν πληρούν τα προκαθορισμένα από τους ερευνητές κριτήρια. Τέλος γίνεται η συγκέντρωση των κατάλληλων μελετών, η εξαγωγή των πληροφοριών και η διατύπωση των αποτελεσμάτων και του συμπεράσματος. Είναι απαραίτητο να καταγράφεται με ακρίβεια η μεθοδολογία της έρευνας κατά τη διενέργεια της ανασκόπησης (αυτό μπορεί να γίνει με τη χρήση ενός διαγράμματος ροής), έτσι ώστε τα ευρήματα να μπορούν να αναπαραχθούν και από άλλους ερευνητές.

Είναι φανερό, πως η αξία μιας συστηματικής ανασκόπησης έγκειται στο γεγονός ότι συγκεντρώνει πληροφορίες από πολλές μελέτες και με αυτόν τον τρόπο αυξάνει η εγκυρότητα και η ακρίβεια των αποτελεσμάτων ως προς την στατιστική τους ισχύ. Βέβαια, η συστηματική ανασκόπηση μπορεί να περιέχει στατιστικά σφάλματα, αν έχει στηριχθεί σε κακής ποιότητας και χαμηλής στατιστικής αξίας μελέτες. Ακόμη, μπορεί να αναδείξει “κενά γνώσης”, αδυναμία δηλαδή εξαγωγής συμπερασμάτων πάνω σε θέματα, τα οποία απαιτούν περισσότερη μελέτη και διερεύνηση [21].

Διαμέσου λοιπόν των συστηματικών ανασκοπήσεων, έχει κάθε επιστήμονας τη δυνατότητα πρόσβασης σε μεγάλο αριθμό συγκεντρωμένων μελετών και πληροφοριών, στις οποίες θα ήταν

δύσκολο, αν όχι αδύνατον να ανατρέξει μεμονωμένα [19]. Το 1993 ιδρύθηκε στην Οξφόρδη η Cochrane Collaboration, ένας μη κερδοσκοπικός οργανισμός που διαθέτει μια μεγάλη βάση δεδομένων για συστηματικές ανασκοπήσεις, οι οποίες αφορούν κυρίως σε κλινικές μελέτες και θεραπευτικές παρεμβάσεις [19, 21].

Η συστηματική ανασκόπηση των μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας (ή των υπόλοιπων ειδών οικονομικών αναλύσεων) διέπεται από τους ίδιους κανόνες, όπως και οι άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις, έχει όμως και κάποιες ιδιαιτερότητες. Κατά την εξαγωγή των δεδομένων θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη τα εξής: το ερώτημα της μελέτης, ο μελετώμενος πληθυσμός, η παρέμβαση, ο τόπος, οι συγκρίσεις, οι πηγές και η ποιότητα των κλινικών πληροφοριών και των πληροφοριών του κόστους, το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε, τα αποτελέσματα σε οφέλη υγείας, τα ευρήματα της μελέτης, ο τρόπος χειρισμού της αβεβαιότητας και η ανάλυση ευαισθησίας [19].

Θα πρέπει να επισημανθεί, ότι γίνεται αρκετή συζήτηση σχετικά με τη δυνατότητα της συστηματικής ανασκόπησης των μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας για εξαγωγή έγκυρων συμπερασμάτων, δεδομένου ότι οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν συχνά μεγάλη ετερογένεια, ως προς την οπτική γωνία, τα χαρακτηριστικά του αναφερόμενου συστήματος υγείας και τη χρονική διάρκεια [19].

1.2 Η μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας και η χρησιμότητα της

Η τεχνολογική εξέλιξη και η πληθώρα νέων και ολοένα ακριβότερων θεραπευτικών επιλογών δημιουργεί την ανάγκη ύπαρξης εργαλείων, τα οποία θα γνωμοδοτούν όχι μόνο για την αποτελεσματικότητα τους, αλλά και για την οικονομική τους αποδοτικότητα. Επί πλέον, η σημερινή πραγματικότητα επιβάλλει διαρκώς τη λήψη αποφάσεων, τόσο για την εξοικονόμηση πολύτιμων πόρων, όσο και για τη δίκαιη κατανομή τους [19, 22].

Η μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας είναι μέθοδος οικονομικής ανάλυσης του κόστους μιας παρέμβασης σε σχέση με την αποτελεσματικότητά της και σε σύγκριση με άλλες παρεμβάσεις με τον ίδιο στόχο. Το υπό ανάλυση κόστος μπορεί να είναι το άμεσο (τιμές φαρμάκων και ιατρικών πράξεων, νοσήλεια κλπ), αλλά και το έμμεσο (απώλεια παραγωγικότητας), ή ακόμη και το άδηλο-αόρατο κόστος [19, 22].

Στις μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας, οι πληροφορίες αντλούνται από κλινικές δοκιμές, διπλές τυφλές μελέτες, μελέτες παρακολούθησης και άλλα εργαλεία της τεκμηριωμένης ιατρικής. Ένα από τα μειονεκτήματα των κλινικών δοκιμών είναι η έλλειψη συγκρίσεων (head to head) μεταξύ

πολλών φαρμακευτικών σκευασμάτων [23]. Το κενό αυτό των κλινικών δοκιμών καλύπτεται από τις μετα-αναλύσεις δικτύου (NMA), ή, όπως επίσης είναι γνωστές, μεικτές συγκρίσεις θεραπειών (MTC). Μια υπεραπλουστευμένη περιγραφή αυτής της τεχνικής είναι η εξής: Αν ένα σκεύασμα A έχει συγκριθεί με το B και αυτό με τη σειρά του με το Γ, τότε μπορούμε να κάνουμε και έμμεση σύγκριση του A με το Γ [24].

1.3 Τα είδη των οικονομικών αναλύσεων

Οι οικονομικές αναλύσεις μπορεί να είναι πλήρεις, ή μερικές. Σε μια πλήρη οικονομική ανάλυση συγκρίνονται δυο, ή περισσότερες παρεμβάσεις μεταξύ τους. Στη μερική οικονομική ανάλυση δεν γίνεται σύγκριση, αλλά απλή περιγραφή των οικονομικών επιπτώσεων μιας και μόνο παρέμβασης [19]. Υπάρχουν τέσσερις μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης και αυτές είναι οι εξής:

- Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους
 - Αξιολογούνται παρεμβάσεις με το ίδιο αποτέλεσμα και με βάση το μικρότερο κόστος. Πρόκειται για ιδανική περίπτωση με προφανή συμπεράσματα.

- Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας
 - Συγκρίνονται παρεμβάσεις με κοινή έκβαση, αλλά διαφορετική αποτελεσματικότητα και κόστος και τα αποτελέσματα εκφράζονται σε φυσικές μονάδες υγείας, ή Κερδισμένα Έτη Ζωής (LYG). Όταν αξιολογούνται πολλά διαφορετικά αποτελέσματα, τότε πρόκειται για ανάλυση κόστους-επιπτώσεων (CCA) [19].

- Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας
 - Αξιολογούνται παρεμβάσεις με διαφορετική αποτελεσματικότητα και κόστος και τα αποτελέσματα εκφράζονται σε ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs). Τα κλινικά αποτελέσματα μετατρέπονται σε βαθμούς χρησιμότητας με τη χρήση εργαλείων όπως είναι το EQ-5D. Χρησιμοποιείται με την ίδια έννοια με τη μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας [19, 22, 25]

- Ανάλυση κόστους-οφέλους
 - Γίνεται σύγκριση παρεμβάσεων στην υγεία με παρεμβάσεις σε άλλους τομείς και η αποτίμηση των αποτελεσμάτων γίνεται σε χρηματικές μονάδες. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη μετατροπή του οφέλους στην υγεία σε χρήματα είναι η θεωρία του ανθρώπινου κεφαλαίου (μέθοδος πολλαπλασιασμού των ποσοστών θνησιμότητας και νοσηρότητας με τους μέσους

μισθούς) και η Προθυμία του Καταναλωτή να Πληρώσει (WTP) [26]. Η τελευταία έχει δεχτεί κριτική, διότι φαίνεται να προάγει τις ανισότητες, εφ' όσον η προθυμία επηρεάζεται από την οικονομική δυνατότητα του καταναλωτή να πληρώσει [22].

Στον τομέα της υγείας, χρησιμοποιούνται κυρίως οι μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας και κόστους-χρησιμότητας, ανάλογα με το υπό διερεύνηση ερώτημα και τον καταλληλότερο τρόπο μέτρησης των αποτελεσμάτων. Αποτελούν λοιπόν χρήσιμα εργαλεία για την λήψη αποφάσεων πάνω σε θέματα που συνήθως αφορούν στην τιμολόγηση, ή την αποζημίωση νέων, ή πολύ ακριβών φαρμακευτικών θεραπειών, ή ιατρικών πράξεων και υπηρεσιών υγείας και είναι η βάση στην οποία κυρίως στηρίζονται οι αποφάσεις και οι προτάσεις των φορέων αξιολόγησης της τεχνολογίας υγείας [27]. Παρακάτω, στον πίνακα 1.1 παρουσιάζονται συνοπτικά τα είδη των οικονομικών αναλύσεων και οι τρόποι έκφρασης των αποτελεσμάτων τους.

Στην Ευρώπη, ολοένα και περισσότερες χώρες υιοθετούν πρακτικές οικονομικής αξιολόγησης στον τομέα της υγείας. Οι πρωτοπόροι σ' αυτό ήταν οι Σουηδοί, αλλά σήμερα το κυριώτερο ίσως

ευρωπαϊκό κέντρο οικονομικών αναλύσεων στα θέματα υγείας είναι το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας (NICE) στη Μ. Βρετανία [22].

1.4 Τρόποι μέτρησης του κόστους και αποτίμησης της αποτελεσματικότητας

Σε μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, το πρώτο σκέλος αφορά στο κόστος της υπό αξιολόγηση παρέμβασης το οποίο εκφράζεται σε χρηματικές μονάδες. Αυτό είναι το κόστος ευκαιρίας, δηλαδή οι πόροι για τους οποίους, αν δεν εξοικονομηθούν, θα χαθεί η ευκαιρία να

Πίνακας 1.1 Τα είδη των οικονομικών αναλύσεων

Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους	⇒	Ίδιο αποτέλεσμα-μικρότερο κόστος
Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	⇒	Φυσικές μονάδες υγείας/Κερδισμένα έτη ζωής (LYG)
Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας	⇒	Ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs)
Ανάλυση κόστους-οφέλους	⇒	Ανθρώπινο κεφάλαιο/Προθυμία για πληρωμή (WTP)
Πηγή: Αθανασάκης 2013		

χρησιμοποιηθούν σε κάποιους άλλους τομείς. Συνήθως, λαμβάνεται υπ' όψη και υπολογίζεται το οριακό κόστος.

Στις περισσότερες οικονομικές μελέτες πρόκειται για το άμεσο κόστος. Το έμμεσο κόστος (απουσία από την εργασία, απώλεια παραγωγικότητας) μπορεί να υπολογισθεί με ερωτηματολόγια προς τους ασθενείς, ή με ελέγχους στο εργασιακό περιβάλλον. Το άδηλο, ή αόρατο κόστος εκτιμάται έμμεσα από τις επιπτώσεις της απώλειας της υγείας στην ποιότητα ζωής και στο οικογενειακό περιβάλλον [25]. Σε μια οικονομική μελέτη, η σωστότερη πρακτική θα ήταν να συμπεριλαμβάνονται όλες οι μορφές κόστους [22].

Οι οικονομικές αναλύσεις διενεργούνται από διάφορες οπτικές γωνίες, οι οποίες μπορεί να είναι η κοινωνική, η οπτική γωνία του ασφαλιστικού φορέα, ή άλλων εμπλεκόμενων ομάδων. Η επιλογή της οπτικής γωνίας είναι σημαντική, γιατί από αυτήν εξαρτάται το είδος του κόστους και των αποτελεσμάτων που θα συμπεριληφθούν [25]. Ανεξάρτητα όμως από την οπτική γωνία, από την οποία θα εξετασθεί το υπό αξιολόγηση ζήτημα, θα πρέπει, στο βαθμό που αυτό είναι εφικτό, να ποσοτικοποιηθούν τα αποτελέσματα του ώστε να είναι μετρήσιμα και επομένως συγκρίσιμα.

Η μέτρηση των αποτελεσμάτων γίνεται με τη βοήθεια εργαλείων όπως είναι τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά (θνησιμότητα, νοσηρότητα), ή τα συμπτώματα και οι δείκτες έκβασης μιας ασθένειας (λειτουργικές κλίμακες), καθώς επίσης και οι δείκτες ποιότητας ζωής, όπως είναι ο Euro-Qol EQ-5D, ο οποίος εξετάζει πέντε διαστάσεις της υγείας και συγκεκριμένα, το άγχος, την

κατάθλιψη, τον πόνο, ή τη δυσανεξία, την κινητικότητα και την ικανότητα διεκπεραίωσης της καθημερινής ρουτίνας [28].

Ακόμη, η χρησιμότητα μπορεί να μετρηθεί με τεχνικές, όπως το τυπικό παίγνιο (στηρίζεται στην πιθανότητα του ενδιαφέροντος του ασθενή να επιλέξει ανάμεσα σε δυο παρεμβάσεις με διαφορετικό αποτέλεσμα), η οπτική αναλογική κλίμακα (απλή κλίμακα, όπου ο ασθενής κατατάσσει το επίπεδο της υγείας του-VAS) και το αντίρροπο χρόνου (επιλογή ανάμεσα σε δυο χρονικά ανόμοιες καταστάσεις με διαφορετικό επίπεδο υγείας)[22].

Ο υπολογισμός της αξίας των αποτελεσμάτων μιας παρέμβασης γίνεται με κερδισμένα έτη ζωής, χρονικό διάστημα χωρίς συμπτώματα, ή με βελτίωση βιολογικών δεικτών και κλινικών σημείων. Άλλα εργαλεία για τη μέτρηση της αξίας είναι τα QALYs και τα DALYs. Τα Ποιοτικά Σταθμισμένα Έτη Ζωής (QALY) δηλώνουν τα έτη ζωής με καλή υγεία και για τον υπολογισμό τους χρησιμοποιούνται δείκτες ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την υγεία (HRQoL).

Τα Σταθμισμένα ως προς την Ανικανότητα Έτη Ζωής (DALY) αποτελούν μονάδα μέτρησης του φορτίου της ασθένειας. Στις μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας, η αξία του αποτελέσματος μετριέται συνήθως σε Κερδισμένα Έτη Ζωής, ή φυσικές μονάδες υγείας (πχ η τιμή της γλυκόζης του αίματος).

Για να γίνει η σύγκριση ανάμεσα σε δυο παρεμβάσεις χρησιμοποιείται ο δείκτης του οριακού κόστους αποτελεσματικότητας ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), ή ο δείκτης ICUR (Incremental Cost-Utility Ratio), όταν πρόκειται για ανάλυση κόστους-χρησιμότητας. Ο αριθμητής αυτών των δεικτών είναι η διαφορά του κόστους των δυο συγκρινόμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων και ο παρονομαστής είναι η διαφορά της αποτελεσματικότητας, ή της χρησιμότητας τους, εκφρασμένη στις αντίστοιχες μονάδες αξίας [22, 25, 29].

Όσο μικρότερος είναι ο δείκτης ICER (ή ICUR) μιας παρέμβασης A σε σχέση με μια παρέμβαση B, τόσο πιο αποτελεσματική ως προς το κόστος της είναι η παρέμβαση A. Στην περίπτωση εφαρμογής πολλαπλών μονάδων μέτρησης της αξίας της αποτελεσματικότητας, οι δείκτες αυτοί μπορούν να πάρουν διαφορετικές τιμές για τις ίδιες παρεμβάσεις (πχ άλλη τιμή ανά κερδισμένο έτος ζωής και άλλη ανά ποιοτικά σταθμισμένο) [22].

1.5 Ο ουδός του δείκτη του οριακού κόστους αποτελεσματικότητας

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι, η απόφαση για την αποδοχή, μιας παρέμβασης είναι προφανής, όταν το κόστος της είναι χαμηλότερο και η αποτελεσματικότητά της μεγαλύτερη σε σχέση με μιας άλλης. Στην αντίθετη περίπτωση είναι προφανής η απόρριψη της. Στην πράξη όμως, μια νέα τεχνολογία, μπορεί να είναι αποτελεσματικότερη, αλλά συνήθως είναι και ακριβότερη.

Έτσι, έχει αναπτυχθεί ένα ευρύ πεδίο συζήτησης γύρω από την εφαρμογή ουδών οριακού κόστους σαν κριτήριο για την αποδοχή, ή απόρριψη θεραπευτικών παρεμβάσεων, και τεχνολογιών υγείας. Ο τρόπος, η διαφάνεια της διαδικασίας και τα κριτήρια υπολογισμού του ουδού, είναι μερικά από τα ερωτήματα που απασχολούν τους ερευνητές του θέματος [27].

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας προτείνει να υπολογίζεται με βάση τον τριπλασιασμό του κατά κεφαλή ακαθάριστου εθνικού προϊόντος κάθε χώρας, αλλά χρησιμοποιεί ως μονάδα μέτρησης του αποτελέσματος, το φορτίο της νόσου (DALYs) [27]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο ουδός είναι 50.000\$/QALY και το ποσό αυτό αντιστοιχεί περίπου στο ετήσιο κόστος ενός αιμοκαθαρόμενου ασθενούς (αν και αμφισβητείται η ακρίβεια του υπολογισμού) [27].

Στην Ευρώπη δεν υιοθετείται κοινός ουδός οριακού κόστους από τους φορείς ΑΤΥ σε όλες τις χώρες. Αυτό είναι ίσως λογικό, εφ' όσον δεν βρίσκονται όλες στην ίδια οικονομική κατάσταση, χωρίς όμως να σημαίνει ότι ο ουδός αντικατοπτρίζει και την αληθινή οικονομική δυνατότητα της κάθε χώρας. Στη Μ. Βρετανία, το NICE έχει ως όριο 36.000€/QALY και το σκεπτικό καθορισμού αυτού του ποσού φαίνεται πως έχει να κάνει με την προσπάθεια όσο το δυνατόν καλύτερης χρήσης ενός περιορισμένου προϋπολογισμού [27].

1.6 Άλλα χαρακτηριστικά των αναλύσεων κόστους-αποτελεσματικότητας

Οι αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας εξετάζουν την αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης σε βάθος χρόνου, Επειδή δεν είναι εφικτό να είναι γνωστή η μελλοντική πορεία και η έκβαση μιας ασθένειας, χρησιμοποιούνται μαθηματικά μοντέλα (πχ μοντέλο Markov), τα οποία προσομοιάζουν αυτές τις ιδιότητες της νόσου, ή τις επιπτώσεις της στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Για τον ίδιο λόγο, πρέπει ακόμη να υπολογισθούν οι μελλοντικές εκπτώσεις στο κόστος, αλλά και στην αποτελεσματικότητα των υπό εξέταση παρεμβάσεων. Για παράδειγμα ένα χρηματικό ποσό δεν έχει μετά από δέκα χρόνια την ίδια αξία με τη σημερινή. Το ίδιο ισχύει και για την αξία των αποτελεσμάτων μιας τεχνολογίας, οι οποίες εκτιμούνται διαφορετικά στο παρόν και διαφορετικά, αν εφαρμοσθούν στο μέλλον [25, 29].

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας προτείνει, στις οικονομικές αναλύσεις, να υπολογίζονται με ποσοστό 3% (προεξοφλητικό επιτόκιο) οι μελλοντικές εκπτώσεις στο κόστος και στην αξία των αποτελεσμάτων [30]. Επί πλέον, στον συγκριτικό υπολογισμό του κόστους των παρεμβάσεων θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη ο πληθωρισμός και οι μετατροπές των νομισμάτων και να γίνεται αναγωγή των τιμών των διαφόρων παρεμβάσεων στα δεδομένα του χρόνου διεξαγωγής της μελέτης.

Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι, οι οικονομικές αναλύσεις στην Υγεία, χαρακτηρίζονται από αβεβαιότητα σε σχέση με τις πηγές, αλλά και τη μεθοδολογία που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του κόστους, αλλά και την εξαγωγή, τα μοντέλα σύγκρισης και την αξιολόγηση και αποτίμηση των αποτελεσμάτων.

Για τον λόγο αυτό, θα πρέπει να περιέχουν αναλύσεις ευαισθησίας, οι οποίες εντοπίζουν τις μεταβλητές παραμέτρους, υπολογίζουν το πιθανό εύρος τιμών που μπορεί να λάβουν και εκτιμούν το καλύτερο, ή χειρότερο σενάριο της έκβασης τους [22, 25, 29]. Υπάρχουν τρία είδη αναλύσεων ευαισθησίας, η απλή, η πολλαπλή και η πιθανολογική.

1.7 Το μοντέλο Markov

Το μαρκοβιανό μοντέλο, είναι μαθηματικό μοντέλο της θεωρίας πιθανοτήτων, σύμφωνα με το οποίο, κάθε σύστημα (πχ το σύστημα εξέλιξης μιας νόσου) περιέχει μια σειρά από πιθανές καταστάσεις, τις δυνατότητες μετάβασης από τη μια κατάσταση στην άλλη και τις παραμέτρους που καθορίζουν τον ρυθμό (ή σωστότερα, την πιθανότητα) αυτών των μεταβάσεων [31]. Οι πιθανές καταστάσεις συμβολίζονται με κύκλους και οι μεταβάσεις από τη μια κατάσταση στην άλλη με τόξα. Η πιθανότητα μετάβασης του συστήματος σε μια κατάσταση, σε οποιαδήποτε χρονική περίοδο, είναι συνάρτηση της πιθανότητας να βρίσκεται στην προηγούμενη κατάσταση κατά την έναρξη της χρονικής περιόδου και της πιθανότητας να μεταβεί από αυτήν στην επόμενη, κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο [31, 32].

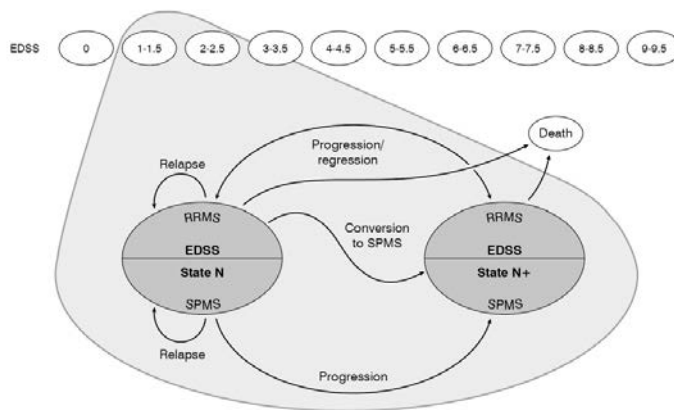
Αν θεωρήσουμε ότι, το σύστημα είναι ένας ασθενής, τότε το χρονικό διάστημα παραμονής του σε μια κατάσταση αποτελεί έναν κύκλο Markov. Κάθε κατάσταση χαρακτηρίζεται από μια χρησιμότητα (πχ υγίης, ασθενής, θάνατος), η οποία, όταν πολλαπλασιάζεται με έναν συντελεστή ποιότητας, ισοδυναμεί με την ποιότητα ζωής, κατά τη διάρκεια παραμονής του ασθενή στη συγκεκριμένη κατάσταση.

Η χρησιμότητα που σχετίζεται με την παραμονή σε μια κατάσταση κατά τη διάρκεια ενός κύκλου, λέγεται οριακή χρησιμότητα (incremental utility) και η συμβολή της στην πρόγνωση μιας νόσου εξαρτάται από τη διάρκεια κάθε κύκλου [32]. Από τον πολλαπλασιασμό της οριακής χρησιμότητας με τον αριθμό των κύκλων παραμονής του ασθενή σε μια κατάσταση, προκύπτει ο αριθμός (τιμή) των ποιοτικά σταθμισμένων ετών επιβίωσης (QALY) [32].

Με τον ίδιο τρόπο, αν αντί για μια χρησιμότητα, συσχετίσουμε το κόστος που απαιτείται για την παραμονή σε κάθε κύκλο, αλλά και για τη μετάβαση από τον ένα κύκλο στον επόμενο, μπορούμε να υπολογίσουμε το συνολικό κόστος της εξέλιξης μιας νόσου. Στις οικονομικές μελέτες στον τομέα της Υγείας, όπου το ζητούμενο δεν είναι μόνο ο υπολογισμός του κόστους, αλλά και της αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης, γίνεται αντιληπτό ότι η χρήση των μαρκοβιανών μοντέλων υπερτερεί σε σχέση με άλλα (πχ. standard decision tree) [32].

Επί πλέον, με τους κύκλους Markov, υπάρχει η δυνατότητα υπολογισμού των μελλοντικών εκπτώσεων και των διαφορών που μπορεί να προκύπτουν στο ενδιάμεσο ενός κύκλου (τόσο ως προς το κόστος, όσο και ως προς την αποτελεσματικότητα), επομένως, η δυνατότητα για πιο ρεαλιστικές μακροπρόθεσμες εκτιμήσεις [31, 32].

Έτσι, τα μοντέλα Markov, τα οποία αποκαλούνται και στοχαστικά, αν δομηθούν σωστά (με συνδυασμούς κύκλων και διαστήματα χρονικής διάρκειας), είναι κατάλληλα για τις μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας χρόνιων νοσημάτων [31] και μάλιστα αυτών, τα οποία μπορεί να εμφανίζουν εξάρσεις και υφέσεις, όπως είναι η Πολλαπλή Σκλήρυνση. Επίσης, είναι κατάλληλα για τις οικονομικές αναλύσεις φαρμακευτικών παρεμβάσεων, οι οποίες εφαρμόζονται σε σειρές πληθυσμών παρακολούθησης [32]. Στην περίπτωση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης οι κύκλοι-στάδια καθορίζονται με βάση την κλίμακα EDSS [33] και οι πιθανότητες μετάβασης από το ένα στάδιο στο άλλο αντλούνται από πληθυσμούς παρακολούθησης (κοόρτη) [17,33]. Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται ένα μοντέλο Markov που χρησιμοποιείται στις μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας των φαρμάκων για την πολλαπλή σκλήρυνση (Εικόνα 1.1)



Εικόνα 1.1 Το μοντέλο Markov

Δυο μεγάλοι πληθυσμοί παρακολούθησης έχουν χρησιμοποιηθεί από τους ερευνητές για τη διενέργεια των αναλύσεων κόστους-αποτελεσματικότητας των φαρμάκων για την πολλαπλή σκλήρυνση, η κοόρτη της περιοχής London Ontario [34] του Καναδά και η επίσης καναδική κοόρτη της περιοχής της British Columbia [33, 35].

Η κοόρτη του London Ontario είναι ένας πληθυσμός 1099 ασθενών με τη νόσο, τους οποίους παρακολούθησαν από το 1972 μέχρι το 1984 στη συγκεκριμένη περιοχή του Καναδά. Η κοόρτη αυτή χρησιμοποιήθηκε ευρέως από του ερευνητές για τη λήψη πληροφοριών σχετικών με τη φυσική ιστορία της νόσου, δεδομένου ότι την εποχή εκείνη δεν κυκλοφορούσαν οι σύγχρονες νοσοτροποποιητικές θεραπείες [33, 36].

Η κοόρτη της περιοχής British Columbia (μια περιοχή με ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό εμφάνισης της νόσου) ιδρύθηκε το 1980 και μέχρι το 2004 είχαν συγκεντρωθεί δεδομένα για περισσότερους από 5900 ασθενείς. Μέχρι το 1996 και αυτοί οι ασθενείς δεν είχαν υποστεί την επίδραση των φαρμάκων (treatment naïve), επομένως ήταν επίσης κατάλληλοι για τη μελέτη της φυσικής ιστορίας της νόσου [33, 35].

1.8 Η ποιότητα των μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι οικονομικές αναλύσεις στον τομέα της Υγείας, περιέχουν σε μεγάλο βαθμό πληροφορίες που χαρακτηρίζονται από ετερογένεια και αβεβαιότητα (πηγές άντλησης των πληροφοριών, υπολογισμός όλων των παραμέτρων του κόστους, αξιολόγηση και κατάλληλη επιλογή

των μονάδων μέτρησης των αποτελεσμάτων, οι οποίες συνήθως βασίζονται σε υποκειμενικές προτιμήσεις του πληθυσμού στόχου, χρήση μοντέλων προσομοίωσης).

Γι' αυτό, έχουν αναπτυχθεί οδηγίες και τρόποι ελέγχου της ποιότητας των οικονομικών μελετών, που βασίζονται σε λίστες με σημεία ελέγχου. Το 2013, αναπτύχθηκε από μια διεθνή ομάδα εργασίας η CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards), μια λίστα συστάσεων (οδηγιών), η οποία περιλαμβάνει 24 σημεία ελέγχου χωρισμένα σε 6 κατηγορίες (τίτλος και περίληψη, εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα, συζήτηση, άλλα) [37].

1.9 Επίλογος

Συμπερασματικά, οι οικονομικές αναλύσεις στον τομέα της Υγείας αποτελούν πλέον ένα αναγκαίο εργαλείο για την αξιολόγηση νέων, ή κοστοβόρων θεραπευτικών διαδικασιών και την κοινωνικά δικαιότερη κατανομή των πολύτιμων και σπάνιων πόρων. Η τεκμηριωμένη ιατρική και η συστηματική έρευνα εξασφαλίζουν την καλύτερη ποιότητα και εγκυρότητα των οικονομικών μελετών. Τα μοντέλα Markov αποτελούν μια καλή μέθοδο προσομοίωσης για τον υπολογισμό των σχέσεων κόστους-αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων και αποδεικνύονται ιδιαίτερα χρήσιμα στη μελέτη χρόνιων νοσημάτων με εξάρσεις-υφέσεις.

2. 2ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Η ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

2.1 Επιδημιολογία

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια χρόνια, αυτοάνοση, απομυελινωτική νόσος του ΚΝΣ, η οποία εμφανίζεται σε όλο τον κόσμο. Υπολογίζεται ότι, περισσότεροι από δυο εκατομύρια άνθρωποι πάσχουν από τη νόσο σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με τα στοιχεία της Διεθνούς Ομοσπονδίας της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (Multiple Sclerosis International Federation-MSIF), ο συνολικός πληθυσμός των ασθενών αυξήθηκε από 2,1 σε 2,3 εκατομύρια στο διάστημα από το 2008 μέχρι το 2013 μεταβάλλοντας έτσι τον μέσο παγκόσμιο επιπολασμό της νόσου από 30 (2008) σε 33 ασθενείς (2013) ανά εκατό χιλιάδες πληθυσμού. Η συχνότερη μορφή της νόσου (80-90%) είναι η μορφή με εξάρσεις-υφέσεις και οι γυναίκες προσβάλλονται με διπλάσια συχνότητα [5, 38].

Ο Kurtzke, στις κλασσικές του εργασίες τις δεκαετίες του 1960 και 1970 έκανε λόγο για περιοχές μεγάλης, μέτριας και μικρής συχνότητας εμφάνισης της Πολλαπλής Σκλήρυνσης και σύνδεσε το φαινόμενο αυτό με το γεωγραφικό πλάτος [39, 40]. Αυτή η άποψη θεωρήθηκε υπεραπλουστευμένη και τα τελευταία χρόνια, κάποιοι ερευνητές την αμφισβητούν [41]. Περισσότεροι από 1.000.000

ασθενείς ζουν στην Ευρώπη, η οποία θεωρείται περιοχή υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου, ιδιαίτερα οι βόρειες χώρες, όπως οι Σκανδιναβικές, και η Μ. Βρετανία [9]. Σύμφωνα με τη θεωρία του Kurtzke, η νόσος μεταφέρθηκε από την Ευρώπη στις ΗΠΑ, τον Καναδά, την Αυστραλία και τη Ν. Ζηλανδία.

Τελευταία όμως, παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης της πολλαπλής σκλήρυνσης σε κάποιες χώρες του Ευρωπαϊκού νότου, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, αλλά και σε άλλα μέρη της γης, χαμηλού μέχρι τώρα κινδύνου, όπως το Ιράν [9, 10, 41, 42]. Αυτό βέβαια, μπορεί να οφείλεται στη βελτίωση των υπηρεσιών υγείας, καθώς και στην αύξηση του αριθμού των νευρολόγων και των μαγνητικών τομογράφων, αλλά και στη χρήση των νεότερων διαγνωστικών κριτηρίων, με αποτέλεσμα την ορθότερη διαγνωστική προσέγγιση και διερεύνηση των περιπτώσεων [10, 42].

Ακόμη, έχει παρατηρηθεί, ότι άτομα, τα οποία μεταναστεύουν σε νεαρή ηλικία (μέχρι 15 ετών), από χώρες χαμηλού κινδύνου σε χώρες υψηλού κινδύνου, παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου, ακολουθώντας τα επιδημιολογικά δεδομένα της χώρας υποδοχής [43, 44].

2.2 Αιτιοπαθογένεια-Διάγνωση

Τα αίτια της νόσου παραμένουν ακόμη άγνωστα, αλλά στην παθοφυσιολογία της εμπλέκονται ανοσιακοί, γενετικοί και περιβαλλοντικοί μηχανισμοί ενώ τελευταία γίνεται λόγος και για τον ρόλο της βιταμίνης D [45, 46]. Για τη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης χρησιμοποιούνται διαγνωστικά κριτήρια που βασίζονται στην κλινική εικόνα και τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας [47]. Τα πιο πρόσφατα είναι τα κριτήρια του McDonald του 2017.

2.3 Η κλίμακα EDSS

Η παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών γίνεται με την κλίμακα EDSS [48]. Η διευρυμένη κλίμακα κατάστασης ανικανότητας (EDSS) αποτελείται από 19 διαδοχικά επίπεδα από το 1,0 ως το 10, όπου το κάθε ένα από αυτά παίρνει την τιμή του 0,5 βαθμού. Σε κάθε στάδιο περιγράφεται η λειτουργική κατάσταση του ασθενούς με βάση τα ευρήματα της νευρολογικής εξέτασης.

Εξετάζονται 8 συστήματα, τα οποία είναι τα εξής: πυραμιδική οδός, παρεγκεφαλίδα, στέλεχος, αισθητική οδός, κύστη και ορθό, οπτική οδός, νοητικές λειτουργίες και “άλλα”. Στις μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας των φαρμάκων για την πολλαπλή σκλήρυνση, η EDSS

χρησιμοποιείται για τη σύνθεση του μοντέλου Markov και την κατάταξη των ασθενών στα στάδια-κύκλους. Στον πίνακα 2.1, φαίνεται μια απλουστευμένη εκδοχή της κλίμακας EDS

2.4 Συννοσηρότητα και προσδόκιμο επιβίωσης.

Σύμφωνα με μια μεγάλη περιγραφική μελέτη του 2014 [49] από το Ηνωμένο Βασίλειο, το προσδόκιμο επιβίωσης των αντρών ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση αυξήθηκε από 61,4 έτη σε 65,4 και των γυναικών, από 68,7 σε 71,6 έτη. Αν και η πολλαπλή σκλήρυνση δεν θεωρείται θανατηφόρος νόσος, ωστόσο, οι πάσχοντες από αυτήν εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [49, 50]. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται πως η θνητότητα από τη νόσο παρουσιάζει σταδιακή ελάττωση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες των πασχόντων, όπως φαίνεται σε σύγκριση με τα ανάλογα στοιχεία προηγούμενων δεκαετιών [51].

Πίνακας 2.1 ΔΙΕΥΡΥΜΕΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΑΝΑΠΗΡΙΑΣ (EDSS) (Προσαρμογή από Kurtzke)

ΒΑΘΜΟΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
1,0	Χωρίς ανικανότητα, ελάχιστα σημεία σε ένα ΛΣ
1,0	Χωρίς ανικανότητα, ελάχιστα σημεία σε περισσότερα από ένα ΛΣ
1,0	Ελάχιστη ανικανότητα σε ένα ΛΣ
1,0	Ελαφριά ανικανότητα σε ένα ΛΣ, ή ελάχιστη ανικανότητα σε δυο
1,0	Μέτρια ανικανότητα σε ένα ΛΣ, ή ελαφριά ανικανότητα σε τρία, ή τέσσερα ΛΣ. Χωρίς διαταραχή στη βάδιση
1,0	Μέτρια ανικανότητα σε ένα ΛΣ και περισσότερο από ελάχιστη ανικανότητα σε διάφορα άλλα. Χωρίς διαταραχή στη βάδιση
1,0	Σημαντική ανικανότητα, αλλά αυτάρκης και περιπατητικός για 12 ώρες την ημέρα. Μπορεί να περπατάει χωρίς βοήθεια, ή ανάπαυση για 500μ
1,0	Σημαντική ανικανότητα, αλλά περιπατητικός την περισσότερη διάρκεια της ημέρας, ικανός για εργασία όλη την ημέρα, μπορεί όμως να έχει κάποιους περιορισμούς σε πλήρη δραστηριότητα, ή να χρειάζεται βοήθεια. Μπορεί να περπατάει χωρίς βοήθεια, ή ανάπαυση για 300μ
1,0	Σοβαρή ανικανότητα, ώστε να δυσχεραίνει την πλήρη ημερήσια δραστηριότητα. Μπορεί να περπατάει χωρίς βοήθεια, ή ανάπαυση για 200μ
1,0	Σοβαρή ανικανότητα, ώστε να εμποδίζει την πλήρη ημερήσια δραστηριότητα. Μπορεί να περπατάει χωρίς βοήθεια, ή ανάπαυση για 100μ
1,0	Χρειάζεται υποστήριξη π.χ. βακτηρία για να περπατήσει περίπου 100μ με, ή χωρίς ανάπαυση
1,0	Χρειάζεται δυο στηρίγματα για να περπατήσει 20 μέτρα χωρίς ανάπαυση
1,0	Αδυναμία για βάδιση περισσότερο από 5μ, ακόμη και με βοήθεια. Ουσιαστικά καθηλωμένος σε αμαξίδιο, αλλά ικανός να χειριστεί συμβατικό αμαξίδιο και να μεταφέρεται μόνος. Ικανός να παραμείνει στο αμαξίδιο για 12 ώρες
1,0	Μπορεί να κάνει μόνο λίγα βήματα. Καθηλωμένος σε αμαξίδιο και μπορεί να χρειάζεται βοήθεια στη μεταφορά. Μπορεί να μετακινεί τον εαυτό του, αλλά αδυνατεί να παραμείνει στο αμαξίδιο όλη την ημέρα και μπορεί να χρειάζεται ηλεκτρικό αμαξίδιο
1,0	Ουσιαστικά καθηλωμένος σε κρεβάτι, ή καρέκλα, μετακινείται με το αμαξίδιο υποβοηθούμενος. Μπορεί να παραμείνει εκτός κλίνης την περισσότερη ημέρα και να αυτοεξυπηρετείται. Μπορεί και χρησιμοποιεί αποτελεσματικά τα χέρια
1,0	Καθηλωμένος στην κλίνη την περισσότερη ημέρα. Διατηρεί κάποια λειτουργία των χεριών και λειτουργίες αυτοεξυπηρέτησης
1,0	Καθηλωμένος στο κρεβάτι. Μπορεί ακόμη να φάει και να επικοινωνεί
1,0	Καθηλωμένος στην κλίνη και εντελώς εξαρτώμενος. Ανίκανος να επικοινωνήσει, ή να φάει/καταπιεί
1,0	Θάνατος

Πηγή: Kurtzke

Παράλληλα με τη νόσο, στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, παρατηρείται αυξημένη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό συχνότητα εμφάνισης και άλλων νοσημάτων (συννοσηρότητα). Συγκεκριμένα, οι πάσχοντες φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο προσβολής από λοιμώξεις του ουροποιητικού, του αναπνευστικού (πνευμονία) και του δέρματος, οι οποίες δικαιολογούνται σε μεγάλο βαθμό από τον περιορισμό της κινητικότητας και τις ορθοκυστικές διαταραχές που παρουσιάζουν στο πλαίσιο των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου.

Επίσης παρατηρούνται σ' αυτούς αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης, αλλά ακόμη και αυτοκτονικού ιδεασμού [49, 50]. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η επιδείνωση του βαθμού αναπηρίας και της ποιότητας ζωής των ασθενών, όπως επίσης και η αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας [50].

Ένα ερώτημα που συχνά απασχολεί τις επιδημιολογικές μελέτες για την πολλαπλή σκλήρυνση, είναι το κατά πόσο η βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης των πασχόντων σχετίζεται με τη χρήση της φαρμακευτικής αγωγής και ιδιαίτερα των νοσοτροποποιητικών θεραπειών. Βέβαια, από την άλλη πλευρά, οι ίδιες αυτές θεραπείες, με δεδομένη τη δράση τους στους ανοσιακούς, αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού, θα μπορούσαν να δρουν σαν εκλυτικοί παράγοντες και να συμβάλλουν στην αυξημένη εμφάνιση συννοσηρότητας [50].

Στις σχετικές μελέτες πάντως φαίνεται πως, η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση σχετίζεται θετικά με τη χορήγηση νοσοτροποποιητικών θεραπειών, αλλά συγχρόνως, τα δεδομένα δεν μοιάζουν να είναι επαρκή για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σε σχέση με το ρόλο τους στη συννοσηρότητα [50].

2.5 Το κόστος της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

2.5.1 Γενικά

Η αποτίμηση του κόστους της Πολλαπλής Σκλήρυνσης δεν είναι εύκολη υπόθεση. Αν και δε είναι η συχνότερη νευρολογική νόσος, εν τούτοις φαίνεται, πως είναι μια από τις πιο κοστοβόρες ανά ασθενή [52, 53]. Πρόκειται για χρόνια πάθηση με μεγάλη διάρκεια, εφ' όσον προσβάλλει άτομα νεώτερης συνήθως ηλικίας σε σχέση με άλλες χρόνιες παθήσεις (π.χ. η νόσος Πάρκινσον) και συγκαταλέγεται ανάμεσα στα πιο συνηθισμένα νοσήματα, τα οποία απαιτούν αποκατάσταση [54]. Επίσης, παρουσιάζει απρόβλεπτες διακυμάνσεις και η βαρύτητα της ποικίλει σε κάθε ασθενή [55]. Συγχρόνως θεωρείται η κύρια αιτία μη τραυματικής νευρολογικής νόσου που προκαλεί αναπηρία σε νέους ενήλικες.

2.5.2 Άμεσο και έμμεσο κόστος

Για να προσδιορίσουμε το κόστος της Πολλαπλής Σκλήρυνσης, θα πρέπει να λάβουμε υπ' όψη όλες τις παραμέτρους που μπορεί να συμβάλλουν σ' αυτό. Κατ' αρχήν, πρέπει να το διαχωρίσουμε σε άμεσο και έμμεσο κόστος. Στο άμεσο κόστος της νόσου κατατάσσονται οι νοσηλείες, η εξωνοσοκομειακή ιατρική και νοσηλευτική φροντίδα (επισκέψεις ιατρών, νοσηλευτών, φυσικοθεραπεία, υπηρεσίες αποκατάστασης), η φαρμακευτική αγωγή, οι εργαστηριακοί έλεγχοι και τα ορθοπαιδικά βοηθήματα (βακτηρίες, αμαξίδια κλπ) για τη βελτίωση της κινητικότητας των ασθενών. Επίσης στο άμεσο κόστος κατατάσσεται και η ανεπίσημη (άδηλη), μη κοστολογημένη παροχή φροντίδας από την οικογένεια και το περιβάλλον [56, 57].

Στο έμμεσο κόστος συμπεριλαμβάνονται η απώλεια της παραγωγικότητας (απώλεια εργατωρών λόγω απώλειας εργασίας, ή αναρρωτικών αδειών, αλλά και επιδόματα, καθώς και πρόωρες, ή αναπηρικές συντάξεις) [57, 58]. Τέλος, μια άλλη αιτία κατανάλωσης πόρων είναι το κόστος για την αντιμετώπιση παράλληλων νοσημάτων, λόγω της αυξημένης συννοσηρότητας που παρατηρείται, αλλά και τα έξοδα για τη μετακίνηση, καθώς και για την αγορά ειδικών οχημάτων και την τροποποίηση κατοικιών (προσθήκη ράμπας, ή ανελκυστήρα κλπ) [57, 59].

2.5.3 Παράγοντες που επηρεάζουν το κόστος της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Το κόστος της νόσου παρουσιάζει μεγάλες, έως ακραίες διαφοροποιήσεις, τόσο από ασθενή σε ασθενή, όσο και από χώρα σε χώρα. Αυτό οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα, στον βαθμό αναπηρίας των ασθενών και στη συχνότητα των εξάρσεων [60, 61].

Η είσοδος των νοσοτροποποιητικών θεραπειών είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση της συχνότητας των υποτροπών και της ανάγκης για νοσηλεία των ασθενών [13] με αποτέλεσμα τη μετατόπιση του κόστους της νόσου από την κατεύθυνση των νοσηλειών, προς αυτήν της εξωνοσοκομειακής φροντίδας και της φαρμακευτικής αγωγής, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια. Υπολογίζεται ότι οι νοσηλείες είναι δυνατόν να πολλαπλασιάσουν ως και έξι φορές το κόστος της νόσου [61].

Η χρήση των νοσοτροποποιητικών φαρμακευτικών σκευασμάτων εξαρτάται από τη μορφή της νόσου (έχουν κυρίως ένδειξη για τη μορφή με εξάρσεις υφέσεις), όπως αυτή καθορίζεται από τα διαγνωστικά κριτήρια καθώς και από τον βαθμό λειτουργικότητας του ασθενή με βάση τη διευρυμένη κλίμακα EDSS [62].

Με βάση τα νέα διαγνωστικά κριτήρια, υπάρχει η τάση έναρξης της θεραπείας με νοσοτροποποιητικά φάρμακα το γρηγορότερο δυνατόν, δηλαδή από τα αρχικά στάδια της νόσου [11, 62, 63]. Η διάρκεια της χορήγησης τους, ουσιαστικά, έχει νόημα μέχρι το στάδιο εκείνο της νόσου, κατά το οποίο ο ασθενής συνεχίζει να έχει εξάρσεις και δεν έχει ακόμη μεταπέσει σε χρονιότητα [64].

Οι διαφορές του κόστους από χώρα σε χώρα μπορεί να οφείλονται στις διαφορετικές τιμές των φαρμάκων, των νοσηλείων, ή των διαγνωστικών εξετάσεων, αλλά και στη μορφή και τον τρόπο λειτουργίας των Συστημάτων Υγείας, καθώς και στις υποδομές εξωνοσοκομειακής περίθαλψης και τις δομές παροχής φροντίδας για χρόνια νοσήματα [62].

2.5.4 Το κόστος των εξάρσεων

Ένα μεγάλο μέρος των πόρων για τη νόσο καταναλώνεται στις περιόδους των εξάρσεων (νοσηλείες, πρόσθετοι εργαστηριακοί έλεγχοι, προσθήκη θεραπειών, ή αλλαγή σε νεώτερες και ακριβότερες, αλλά και επί πλέον απώλεια ημερών εργασίας, καθώς και χρήση επιδομάτων), κάτι το οποίο θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπ' όψη στη μεθοδολογία υπολογισμού του κόστους της [60].

Σε μια μελέτη του 2013 από τις Ηνωμένες Πολιτείες [65], παρατηρήθηκε ότι, τόσο το άμεσο ετήσιο κόστος (μέση τιμή), όσο και το έμμεσο, για έναν ασθενή με μεγάλης βαρύτητας υποτροπή ήταν περίπου τριπλάσιο σε σχέση με αυτό για περιπτώσεις ελαφριάς, ή μέτριας βαρύτητας εξάρσεων. Αντίστοιχα, ιδιαίτερη αύξηση παρουσίασε και το έμμεσο κόστος και το μέγεθος των αυξήσεων ήταν και εδώ ανάλογο με τη συχνότητα και τη βαρύτητα των υποτροπών της νόσου.

Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι, οι υποτροπές συνδέονταν επίσης με αύξηση του άμεσου κόστους για την υγεία, καθώς και του έμμεσου κόστους από απώλεια ημερών εργασίας, όχι μόνο όσον αφορά στους ασθενείς, αλλά και στους συζύγους αυτών. Αντίστοιχα, στην Ιρλανδία, σε μια μελέτη του 2014 [61], υπολογίστηκε ότι, το μέσο κόστος για μια ήπια υποτροπή ήταν 503€ για μια μέτρια 1395€ και για μια βαριά 8862€. Και στις τρεις περιπτώσεις, το μεγαλύτερο ποσοστό των παραπάνω ποσών καταναλώθηκε σε ιατρικές υπηρεσίες. Το ιδιαίτερα υψηλό κόστος μιας βαριάς υποτροπής εξηγείται από την ανάγκη για πολυήμερη νοσηλεία και από τη μακροχρόνια αδυναμία εργασίας.

2.5.5 Η κατάσταση στην Ευρώπη

Σε μια μεγάλη Ευρωπαϊκή μελέτη παρακολούθησης του 2017 [62] με συμμετοχή περίπου 17.000 ασθενών από 16 χώρες οι Kobelt et al υπολόγισαν το ετήσιο κόστος της πολλαπλής σκλήρυνσης, όχι μόνο ανάλογα με τη χώρα και τη βαρύτητα της νόσου, αλλά, και ανάλογα με τον τρόπο με τον οποίο καταναλώνονται οι πόροι (άμεσο και έμμεσο κόστος και επί μέρους διαχωρισμός τους).

Από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 μέχρι το 2008 (χρονική περίοδος εισόδου των νοσοτροποποιητικών θεραπειών), το συνολικό, μέσο, ανά ασθενή ετήσιο κόστος της Πολλαπλής Σκλήρυνσης στη Ευρώπη αυξήθηκε από 10.000-15.000€ σε 20.000-25.000€. Στην παραπάνω μελέτη υπολογίστηκε το μέσο κόστος της νόσου σε 22.800€ PPP στην ήπια μορφή (χαμηλό σκορ στην κλίμακα EDSS), 37.100€ PPP στη μέτρια μορφή και 57.500€ PPP στη βαριά μορφή της νόσου. Για την ιατρική περίθαλψη και τις υπηρεσίες υγείας (άμεσο κόστος) καταναλώθηκε αντίστοιχα το 68%, 47% και 26% των αναφερόμενων ποσών. Η πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης (66%-97%) είχαν ηλικία χαμηλότερη από την ηλικία συνταξιοδότησης, αλλά ένα μεγάλο ποσοστό από αυτούς (28%-64%) δεν μπορούσαν να εργασθούν λόγω της πάθησης (έμμεσο κόστος).

Η Γαλλία, η Ελβετία και η Ισπανία είχαν τη μεγαλύτερη αναλογικά κατανάλωση πόρων για νοσοτροποποιητικά φάρμακα, σε αντίθεση με την Ολλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο που είχαν τη μικρότερη. Βέβαια, οι ασθενείς των τριών πρώτων χωρών παρουσίαζαν σε μεγαλύτερο βαθμό τη μορφή της νόσου με εξάρσεις, ήταν νεώτεροι και σε καλύτερη λειτουργική κατάσταση από αυτούς των δυο τελευταίων χωρών, οι οποίοι ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, είχαν λιγότερες υποτροπές και είχαν μεταπέσει σε μεγαλύτερο ποσοστό σε χρονιότητα.

Το υψηλότερο ποσοστό του υπόλοιπου κόστους για την περίθαλψη χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις χώρες για τις ιατρικές επισκέψεις, οι περισσότερες από τις οποίες ήταν σε ειδικευμένους νευρολόγους με εξαίρεση το Ηνωμένο Βασίλειο, όπου το Σύστημα Υγείας δεν υποστηρίζει ιδιαίτερα την ιατρική εξειδίκευση, αλλά το θεσμό του γενικού ιατρού, με αποτέλεσμα εκεί οι ιατρικές επισκέψεις να μοιραστούν ανάμεσα σε νευρολόγους, γενικούς ιατρούς και εξειδικευμένες νοσηλεύτριες (MS nurse). Το μέσο κόστος των εξάρσεων της νόσου κυμάνθηκε από 632€ PPP έως 4569€ PPP στο σύνολο των χωρών.

Οι χώρες με τα μεγαλύτερα ποσοστά νοσηλείας ασθενών ήταν η Πολωνία, η Ρωσία και η Ουγγαρία ενώ μεγαλύτερα ποσοστά ημερήσιας νοσηλείας είχαν η Γαλλία και η Ισπανία. Η κατανάλωση πόρων για Μαγνητικές Τομογραφίες (αποτελούν σημαντικό στοιχείο των διαγνωστικών κριτηρίων της νόσου και των αποφάσεων για τη φαρμακευτική στρατηγική) ήταν αυξημένη στη Γαλλία, την Ιταλία,

το Βέλγιο, τη Ρωσία, την Πολωνία και τη Γερμανία, ενώ είναι χαρακτηριστικό ότι το μικρότερο ποσοστό κατανάλωσης πόρων γι' αυτό το σκοπό παρατηρήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Οι Ευρωπαϊκές χώρες με τα μεγαλύτερα ποσοστά ανεπίσημων, μη κοστολογημένων υπηρεσιών από την οικογένεια ήταν οι χώρες του Ευρωπαϊκού νότου, Ισπανία, Πορτογαλία, Ιταλία, σε αντίθεση με χώρες όπως η Σουηδία, Ολλανδία και Ελβετία, όπου το σκέλος αυτό παρουσίαζε τις χαμηλότερες τιμές. Σε όλες όμως τις χώρες, η συνδρομή της οικογένειας και του περιβάλλοντος αυξανόταν ανάλογα με τον βαθμό αναπηρίας και την έκπτωση λειτουργικότητας του ασθενή.

Επίσης, η ικανότητα για εργασία φάνηκε να πέφτει δραματικά με την αύξηση της λειτουργικής έκπτωσης, με τους μισούς και πλέον ασθενείς να μην μπορούν σταδιακά να εργαστούν μετά τη μετάπτωση στο μεσαίο επίπεδο της κλίμακας EDSS και λιγότεροι από 10% να είναι ικανοί για εργασία στα τελευταία στάδια αναπηρίας.

Στην ηπιότερη μορφή της νόσου, το μεγαλύτερο ποσοστό των πόρων για την περίθαλψη καταναλωνόταν στις νοσοτροποποιητικές θεραπείες. Με την προοδευτική έκπτωση της λειτουργικότητας, η κατανάλωση των πόρων άλλαξε κατεύθυνση προς τα υπόλοιπα είδη υπηρεσιών υγείας. Είναι χαρακτηριστικό ότι, χώρες όπως η Σουηδία, η Δανία, η Ελβετία και η Γερμανία, οι οποίες διαθέτουν καλά οργανωμένες κρατικές υποδομές αποκατάστασης και νοσηλείας χρόνιων νοσημάτων παρουσίαζαν τη μεγαλύτερη αύξηση του ετήσιου κόστους ανά ασθενή στα βαρύτερα στάδια της νόσου.

Στην ηπιότερη μορφή, το συνολικό, μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή δεν παρουσίασε μεγάλες διακυμάνσεις από χώρα σε χώρα. Σ' αυτό το στάδιο, το υψηλότερο ποσοστό πόρων καταναλώνεται κυρίως για τις νοσοτροποποιητικές θεραπείες ενώ οι ανάγκες για νοσηλεία και η απώλεια παραγωγικότητας είναι πολύ περιορισμένες.

Οι τιμές αυτών των φαρμάκων εκτιμήθηκαν με βάση τις τιμές λίστας, οι οποίες δεν διαφέρουν πάρα πολύ ανάμεσα στις Ευρωπαϊκές χώρες. Αυτό όμως σημαίνει ότι, μπορεί να είναι υπερτιμημένο το κόστος, διότι δεν υπολογίσθηκαν με ακρίβεια οι ιδιαιτερότητες κάθε χώρας και οι πιθανές εκπτώσεις. Με την προοδευτική εξέλιξη της νόσου άρχισαν να διαφαίνονται οι διαφορές ανάμεσα στις Ευρωπαϊκές χώρες.

Έτσι, το μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή εμφάνισε κατακόρυφη αύξηση στην Ισπανία, τη Γερμανία, την Αυστρία, το Βέλγιο, την Ιταλία και την Ελβετία ενώ στο βαρύτερο στάδιο της νόσου

προστέθηκαν και οι Σκανδιναβικές χώρες στο φάσμα των ακριβών χωρών. Συγχρόνως, είναι χαρακτηριστικό ότι, το Ηνωμένο Βασίλειο ήταν η χώρα με το μικρότερο, μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή για όλα τα στάδια της νόσου.

Σημαντικό λοιπόν ρόλο στη διαμόρφωση του κόστους της Πολλαπλής Σκλήρυνσης, σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες, φαίνεται πως παίζουν η διάρθρωση των συστημάτων υγείας, η επιδοματική πολιτική κάθε χώρας, η τοπική ιατρική κουλτούρα και οι υπηρεσίες και υποδομές αποκατάστασης και νοσηλείας χρόνιων νοσημάτων. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι, το άμεσο κόστος της νόσου παρουσιάζει αντιστρόφως ανάλογη σχέση προς τον βαθμό αναπηρίας ενώ στα πρώιμα στάδια της νόσου, ένα μεγάλο ποσοστό του οφείλεται στα νοσοτροποποιητικά φάρμακα.

2.5.6 Η κατάσταση στη Βόρεια Αμερική

Σε μια συστηματική ανασκόπηση του 2013 [65], στις Ηνωμένες Πολιτείες, υπολογίστηκε ότι το συνολικό, ετήσιο, ανά ασθενή κόστος της Πολλαπλής Σκλήρυνσης κυμάνθηκε από 8.528\$ ως 54.244\$. Το 77%, κατά μέσο όρο, αυτών των ποσών, φάνηκε ότι αναλογεί στο άμεσο κόστος με τα μεγαλύτερα ποσοστά να αντιστοιχούν στις φαρμακευτικές θεραπείες. Το υπόλοιπο 23% του κόστους αποδόθηκε στο έμμεσο.

Στις μελέτες όμως αυτής της ανασκόπησης, δεν υπολογίστηκε το έμμεσο κόστος σε σχέση με τον βαθμό αναπηρίας, όπως έγινε στις αντίστοιχες Ευρωπαϊκές, και έτσι δεν ήταν εφικτή η εξαγωγή συμπερασμάτων για την κατανομή του, ανάλογα με την βαθμολογία στην κλίμακα EDSS. Επί πλέον, δεν συμπεριλήφθηκε το κόστος της πρόωρης συνταξιοδότησης. Τέλος, διαπιστώθηκε ότι, η Πολλαπλή Σκλήρυνση στις Ηνωμένες Πολιτείες, κατατάσσεται δεύτερη πιο κοστοβόρα, ανά ασθενή, χρόνια νόσος, μετά την καρδιακή ανεπάρκεια.

2.6 Οι σύγχρονες νοσοτροποποιητικές θεραπείες για την Πολλαπλή Σκλήρυνση

2.6.1 Ιστορική αναδρομή

Οι πρώτες αναφορές για την Πολλαπλή Σκλήρυνση χρονολογούνται στον 14ο αιώνα, αλλά μόνο μετά από πέντε αιώνες, ο γάλλος νευρολόγος Jean-Martin Charcot (1825-1893) είναι αυτός που καταφέρνει να συσχετίσει την κλινική εικόνα της νόσου με τα παθολογοανατομικά ευρήματα, συμπεριλαμβανομένης της καταστροφής της μυελίνης. Ονομάζει τη νόσο “sclerose en plaques” (η

μετάφραση του γαλλικού όρου, “σκλήρυνση κατά πλάκας” χρησιμοποιείται ευρέως στην ελληνική βιβλιογραφία) και επινοεί τα πρώτα διαγνωστικά κριτήρια γι’ αυτήν [11].

Μεσολάβησε όμως ένας αιώνας ακόμη μέχρι την εμφάνιση, κατά τη δεκαετία του 1960, της πρώτης φαρμακευτικής θεραπείας της νόσου με κορτικοειδή. Τα κορτικοειδή χρησιμοποιούνται ακόμη και σήμερα στην οξεία φάση των υποτροπών με καλά αποτελέσματα, αλλά δεν έχουν καμιά επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης των εξάρσεων ούτε στην εξέλιξη της νόσου.

Τις επόμενες δεκαετίες (1970, 1980), προστέθηκαν διάφορα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη κλπ) στη θεραπεία της νόσου, η χρήση των οποίων βοήθησε να τεθούν οι βάσεις για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της νοσοτροποποίησης. Αυτό βέβαια, δεν θα μπορούσε ίσως να έχει γίνει εφικτό χωρίς την καταλυτική συνδρομή της Μαγνητικής Τομογραφίας και ιδιαίτερα της χρήσης της παραμαγνητικής ουσίας Gadolinium στην ανάδειξη της φλεγμονής και στον διαχωρισμό των απομυελινωτικών εστιών σε νέες, ή παλαιότερες, ενεργές, ή ανενεργές [11].

Το 1993 δημοσιεύεται στις ΗΠΑ η πρώτη μελέτη για τη θεραπευτική δράση της Ιντερφερόνης β-1b (IFNβ-1b) στη μορφή με εξάρσεις και υφέσεις της πολλαπλής σκλήρυνσης και τα αμέσως επόμενα έτη ακολουθούν οι μελέτες για την Ιντερφερόνη β-1a και τον παράγοντα copolymer (Glatiramer acetate). Οι μελέτες αυτές έδειξαν, πως η χρήση αυτών των φαρμακευτικών ουσιών σχετίζεται με ελάττωση των ενεργών απομυελινωτικών βλαβών και μείωση των εξάρσεων κατά 30% περίπου και επομένως έχουν επίδραση στην εξέλιξη της νόσου [11].

Τα τελευταία δεκαπέντε περίπου έτη, η έρευνα στον τομέα της ανοσολογίας, οδήγησε στην ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων, καθώς και άλλων βιολογικών παραγόντων, που χορηγούνται από το στόμα, τα οποία προστέθηκαν στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Βέβαια, παρά τις σύγχρονες θεραπευτικές εξελίξεις, οι προβληματισμοί για την αντιμετώπιση της νόσου παραμένουν πολλοί, όπως για παράδειγμα η απουσία συγκεκριμένου βιολογικού δείκτη [11], ο οποίος θα επιβεβαιώνει τη διάγνωση, ή θα καθορίζει τη μορφή της νόσου, καθώς και η αδυναμία πρόβλεψης της εξέλιξης της μετά το πρώτο επεισόδιο.

2.6.2 Οι Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (E.C.T.R.I.M.S./EAN-AAN)

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή για την Θεραπεία και την Έρευνα στην Πολλαπλή Σκλήρυνση σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Ακαδημία Νευρολογίας θέσπισαν πρόσφατα (2018) κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση [66]. Οι οδηγίες αυτές στηρίζονται σε μια σειρά δέκα ερωτήσεων, οι οποίες καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα κλινικών ζητημάτων που θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη από τον θεράποντα γιατρό, προτού αυτός χορηγήσει οποιαδήποτε θεραπεία στους ασθενείς του.

Τα θέματα, τα οποία γίνεται προσπάθεια να διερευνηθούν διαμέσου των δέκα ερωτήσεων που αναφέρθηκαν, είναι τα οφέλη από την έγκαιρη θεραπεία, η σύγκριση μεταξύ των νοσοτροποποιητικών φαρμακευτικών ουσιών, ως προς την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι στρατηγικές έναρξης, διακοπής, ή αλλαγής φαρμάκων, η παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων καθώς και ιδιαίτερες καταστάσεις, όπως η εγκυμοσύνη.

Στον πίνακα 2.2 φαίνονται συνοπτικά οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες με βάση τα παραπάνω

Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες δεν αποτελούν έναν εύκολο οδηγό για τους θεραπευτικούς χειρισμούς σε κάθε μεμονωμένο ασθενή. Συνιστούν όμως, ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για την χάραξη μιας πιο πολύπλοκης θεραπευτικής στρατηγικής και την ολοκληρωμένη παρακολούθηση των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση [67]. Επί πλέον, με εξαίρεση τις ιντερφερόνες και την γκλατιραμέρη (φάρμακα πρώτης γραμμής), δεν ορίζονται πάντοτε με σαφήνεια τα φάρμακα πρώτης

Πίνακας 2.2 Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης

Η αντιμετώπιση και παρακολούθηση των ασθενών να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία.
Η θεραπεία πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να λαμβάνονται υπ' όψη οι ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενή συμπεριλαμβανομένων του τρόπου ζωής του, αλλά και της διαθεσιμότητας των φαρμάκων στην περιοχή του.
Η παρακολούθηση με Μαγνητική Τομογραφία (MRI) πρέπει να είναι συχνή, ώστε να γίνεται έγκαιρη διάγνωση της επιδείνωσης, ή των επιπλοκών (Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια).
Η γκλατιραμέρη θεωρείται η ασφαλέστερη επιλογή σε περίπτωση εγκυμοσύνης.
Η έναρξη θεραπείας συνιστάται και στην περίπτωση μεμονωμένου κλινικού επεισοδίου.
Η χρήση των πιο αποτελεσματικών θεραπειών θα πρέπει να εξαρτάται από την επιθετικότητα και τη βαρύτητα της νόσου.
Κατά τη διακοπή και την αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η περίπτωση επιδείνωσης της νόσου (rebound effect).
Πηγή: EAN 2018

και δεύτερης γραμμής, επιτρέποντας έτσι αρκετή ελευθερία στην επιλογή και άλλων θεραπευτικών ουσιών ανάμεσα στα νεώτερα σκευάσματα [67, 68].

Οι αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας (AAN) [69] περιλαμβάνουν τριάντα συνολικά συστάσεις, εκ των οποίων οι δεκαεπτά αφορούν στην έναρξη, οι δέκα στην αλλαγή και οι τρεις στη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής της πολλαπλής σκλήρυνσης με νοσοτροποποιητικά φάρμακα. Επί πλέον, περιέχεται σ' αυτές μια πολύ λεπτομερής περιγραφή των φαρμάκων. Παρ' όλα αυτά, αποφεύγεται η σαφής τοποθέτηση σχετικά με την επιλογή της φαρμακευτικής ουσίας και έτσι η λήψη αυτών των αποφάσεων και ο σχεδιασμός της θεραπευτικής στρατηγικής, ουσιαστικά πραγματοποιούνται από τους θεράποντες ιατρούς.

Τόσο οι Ευρωπαϊκές, όσο και οι Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες, λαμβάνουν υπ' όψη τα επιστημονικά διαγνωστικά και κλινικά κριτήρια της νόσου, καθώς και τα φαρμακοτεχνικά χαρακτηριστικά (αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, ανεπιθύμητες ενέργειες) των σκευασμάτων. Σε παρόμοιο πνεύμα και με βάση τις ίδιες βασικές αρχές και επιστημονικά κριτήρια, η Βρετανική

Εθνική Υπηρεσία Υγείας (NHS) έχει καταρτίσει έναν αλγόριθμο για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης με νοσοτροποποιητικά φάρμακα, όπου επιχειρείται και ο διαχωρισμός τους σε φάρμακα πρώτης και δεύτερης γραμμής.

Σύμφωνα με τον Βρετανικό αλγόριθμο [70], οι ιντερφερόνες, η γκλατιραμέρη, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας, και η τεριφλουνομίδη είναι φάρμακα πρώτης γραμμής. Επίσης σε περιπτώσεις ραγδαία εξελισσόμενης νόσου, ως φάρμακα πρώτης επιλογής θα μπορούσαν, εκτός από την αλεμτουζουμάμπη, η οποία θεωρείται ασφαλέστερη, να χορηγηθούν και η ναταλιζουμάμπη και η κλαδριμπίνη. Ο αλγόριθμος αυτός είναι σύμφωνος με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες.

Στην παρούσα μελέτη, δεν συμπεριλήφθηκαν η κλαδριμπίνη και η ναταλιζουμάμπη, διότι στην πληθώρα των περιπτώσεων, και οι δυο αυτές φαρμακευτικές ουσίες χρησιμοποιούνται ως επιλογές δεύτερης γραμμής. Επί πλέον, η κλαδριμπίνη, μόλις πρόσφατα (2017) πήρε άδεια για χρήση στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και επομένως είναι πολύ νωρίς για να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του σκευάσματος.

2.6.3 Οι τιμές των φαρμάκων

Όπως αναφέρθηκε, οι τιμές λίστας των νοσοτροποποιητικών φαρμάκων δεν φαίνεται να παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις ανάμεσα στις Ευρωπαϊκές χώρες [62]. Στην πραγματικότητα όμως, κάθε χώρα διαθέτει μηχανισμούς προσαρμογής, εκπτώσεων και διαπραγμάτευσης των τιμών των φαρμάκων, τα οποία αποζημιώνονται από τους εθνικούς φορείς υγείας και τα ασφαλιστικά ταμεία. Έτσι τελικά, οι πραγματικές τιμές τους διαφέρουν σημαντικά από χώρα σε χώρα.

Σύμφωνα με μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017 [71], αλλά αφορούσε στις τιμές της Ιντερφερόνης β-1α και της γκλατιραμέρης στο σύνολο των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά το 2012, οι διακυμάνσεις των τιμών από χώρα σε χώρα δεν ακολουθούσαν τις μισθολογικές διαφορές. Σαν παράδειγμα, θα μπορούσαμε να αναφέρουμε τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Η μηνιαία τιμή του σκευάσματος (240mg) είναι 854€στην Ελλάδα και 888€στη Γαλλία.

Έτσι, ενώ οι τιμές των συγκεκριμένων φαρμάκων ήταν συνήθως χαμηλότερες στις φτωχότερες χώρες του νότου και της ανατολικής Ευρώπης, ωστόσο, η οικονομική δυνατότητα για πρόσβαση σ' αυτές τις θεραπείες ήταν σαφώς μεγαλύτερη στις πλουσιότερες χώρες του βορρά και της δυτικής Ευρώπης. Γενικά, σ' αυτήν τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η Γερμανία είχε τις υψηλότερες τιμές στα συγκεκριμένα φάρμακα, αλλά συγχρόνως, οι τιμές ήταν ιδιαίτερα χαμηλές στην Ολλανδία και τη Μ. Βρετανία.

Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι, στην Ευρώπη, με εξαίρεση την γκλατιραμέρη, δεν κυκλοφορούν γενόσημα, ή βιοϊσοδύναμα των πρωτότυπων νοσοτροποποιητικών φαρμάκων [72]. Ακόμη, η κάθε χώρα επιβάλλει τους δικούς της φορολογικούς συντελεστές στις διάφορες κατηγορίες φαρμάκων που διακινούνται εντός των συνόρων της [71].

Στην Ελλάδα, οι ιντερφερόνες υπάγονται στην τρίτη κλάση του φόρου προστιθέμενης αξίας και φορολογούνται με συντελεστή 13% ενώ η γκλατιραμέρη, ο φουμαρικός διμεθυλεστερας, η περιφλουνομίδη και η αλεμουζουμάμπη υπάγονται στη δεύτερη κλάση και φορολογούνται με υπερμειωμένο συντελεστή 6%. Επίσης, οι νοσοκομειακές τιμές είναι σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με τις τιμές λιανικής [73].

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, παρατηρείται διαρκώς μετά το 2002 μια πολύ μεγάλη αύξηση στις τιμές των νοσοτροποποιητικών φαρμάκων για την Πολλαπλή Σκλήρυνση [14, 15]. Το φαινόμενο αυτό δεν ακολουθεί τους συνήθεις κανόνες της αγοράς, σύμφωνα με τους οποίους, ο ανταγωνισμός από την εμφάνιση νέων προϊόντων στην ίδια κατηγορία οδηγεί σε καλύτερο έλεγχο των τιμών. Το παράδοξο είναι ότι, ακόμη και τα φάρμακα πρώτης γενιάς, δηλαδή οι ιντερφερόνες και η γκλατιραμέρη ακολουθούν την ίδια αυξητική πορεία και τείνουν συνεχώς να πλησιάζουν τις τιμές των νεότερων [14].

Το κόστος λοιπόν της φαρμακευτικής θεραπείας της Πολλαπλής Σκλήρυνσης είναι πολλαπλάσιο στις Ηνωμένες Πολιτείες σε σχέση με τον Καναδά, την Αυστραλία και το Ηνωμένο Βασίλειο [74]. Τα αίτια αυτού του φαινομένου αποδίδονται στην έλλειψη εθνικής πολιτικής για την υγεία και τη διαμόρφωση των τιμών των φαρμάκων, στην κρατική προστασία των μονοπωλίων και της πατέντας, στους ιδιωτικών συμφερόντων πάροχους υγείας, αλλά και στην παράδοξη νομοθεσία, η οποία απαγορεύει τη διαπραγμάτευση των τιμών μεταξύ των φαρμακευτικών εταιρειών και των δυο μεγάλων κρατικών οργανισμών παροχής υπηρεσιών υγείας Medicare και Medicaid [14].

Αξίζει να σημειωθεί ότι, η διαπραγμάτευση των τιμών των αποζημιούμενων φαρμάκων επιτρέπεται στον ασφαλιστικό φορέα των βετεράνων με αποτέλεσμα, οι τιμές των νοσοτροποποιητικών φαρμάκων να είναι 2 ως 4 φορές χαμηλότερες για τους βετεράνους σε σχέση με τους υπόλοιπους πολίτες [15]. Τέλος, όπως και στην Ευρώπη, έτσι και στις Ηνωμένες Πολιτείες, η απουσία γενόσημων και βιοϊσοδύναμων φαρμακευτικών ουσιών φαίνεται επίσης να παίζει σημαντικό ρόλο στη δυσχέρεια ρύθμισης των τιμών. Αυτό δεν οφείλεται μόνο στη νομοθετημένη προστασία της πατέντας [14], αλλά

και στην αντικειμενική δυσκολία απομίμησης και παραγωγής τέτοιων σκευασμάτων, διότι πρόκειται για σύνθετους, βιολογικούς μεγαλομοριακούς παράγοντες [72].

2.7 Επίλογος

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση μπορεί να μην είναι η συχνότερη, φαίνεται όμως πως η προτίμηση της σε ενήλικες της παραγωγικής ηλικίας, σε συνδυασμό με τη χρονιότητα και τη λειτουργική έκπτωση που προκαλεί, την καθιστά την πιο δαπανηρή νευρολογική νόσο. Η γνώση των μορφών, της εξέλιξης και των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της νόσου, καθώς και των κατευθυντήριων οδηγιών για τη θεραπεία της, συνδράμει στον σωστότερο σχεδιασμό οικονομικών αναλύσεων, που σχετίζονται με τα ιδιαίτερα υψηλού κόστους, σύγχρονα νοσοτροποποιητικά φάρμακα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. 3ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΝ ΚΑΙ ΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

3.1 Διατύπωση του ερωτήματος και εντοπισμός των άρθρων.

Για τις ανάγκες της συστηματικής ανασκόπησης έγινε έρευνα στη βιβλιοθήκη PubMed (Medline). Ακολουθήθηκε η διαδικασία PICO, παραλείποντας το βήμα της σύγκρισης (comparator). Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν σαν λέξεις-κλειδιά οι αγγλικοί όροι multiple sclerosis, MS, RRMS, demyelinating disease για το βήμα (P)opulation-Patient. Για το βήμα Intervention, χρησιμοποιήθηκαν οι όροι Interferon beta-1a, Interferon beta-1b Peg-interferon, Glatiramer, Copolymer, Teriflunomide, Dimethyl fumarate, Alemtuzumab, καθώς και οι εμπορικές ονομασίες όλων των σκευασμάτων.

Για το βήμα (O)utcome, χρησιμοποιήθηκαν οι όροι cost, cost-effective, cost-effectiveness, cost-analysis, cost-utility, cost-benefit, cost-minimization. Οι συνδέσεις και οι συνδυασμοί ανάμεσα στις λέξεις κλειδιά και τα επί μέρους αποτελέσματα έγιναν με τους όρους AND και OR. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε τον Ιανουάριο του 2019 και αναζητήθηκαν μελέτες στην Αγγλική γλώσσα, από την αρχή του 2012 μέχρι την ημερομηνία διεξαγωγής της έρευνας.

Το σκεπτικό γι' αυτό το χρονικό πλαίσιο βασίστηκε κατ' αρχήν, στο ότι είχε ήδη δημοσιευτεί το 2012 μια συστηματική ανασκόπηση των νοσοτροποποιητικών φαρμάκων για την Πολλαπλή Σκλήρυνση [75]. Επί πλέον από το έτος εκείνο και μετά ξεκίνησε η χορήγηση αδειών κυκλοφορίας των νεώτερων, από του στόματος φαρμάκων [76], κάποια από τα οποία συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα ανασκόπηση.

Ένα άλλο κριτήριο για την επιλογή, ή απόρριψη μελετών, ήταν η προϋπόθεση να αφορούν σε πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες δημοσιευμένες σε περιοδικά με πλήρες κείμενο. Ακόμη σε κάθε εργασία, θα έπρεπε να αναφέρονται τόσο το κόστος, όσο και το αποτέλεσμα (π.χ. εκφρασμένο σε QALYs) των σχέσεων κόστους-αποτελεσματικότητας.

Η αναζήτηση έγινε στη βιβλιοθήκη PubMed (Medline) και επέστρεψε 527 τίτλους. Από την ανάγνωση των τίτλων εξαιρέθηκαν 440 εργασίες, επειδή διαπιστώθηκε ότι δεν σχετιζόταν με το θέμα της παρούσας μελέτης. Στη συνέχεια, αποκλείστηκαν 38 εργασίες μετά την ανάγνωση των περιλήψεων και εφ' όσον διαπιστώθηκε ότι δεν ήταν συναφείς με το θέμα της μελέτης.

Μετά από ανάγνωση του πλήρους κειμένου των 49 εργασιών που απέμειναν, απορρίφθηκαν άλλες 20, διότι δεν πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια (αναφορά μόνο στο κόστος και όχι στο αποτέλεσμα της σχέσης κόστους αποτελεσματικότητας, μελέτη γενικότερης θεραπευτικής στρατηγικής για τη νόσο και όχι συγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων, μελέτη άλλων, μη συμπεριλαμβανομένων σ' αυτή την εργασία φαρμάκων). Επίσης εξαιρέθηκαν και 4 διπλά άρθρα. Τελικά, απομονώθηκαν 25 πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες, οι οποίες μελετήθηκαν στην παρούσα

ανασκόπηση. Η μεθοδολογία επιλογής και απόρριψης των εργασιών φαίνεται στο παρακάτω



Εικόνα 3.1 Διάγραμμα ροής Συστηματικής Ανασκόπησης

διάγραμμα ροής (εικόνα 3.1).

3.2 Εξαγωγή των δεδομένων

Η εξαγωγή των δεδομένων βασίστηκε στις πληροφορίες των μελετών σχετικά με τον τόπο, την προοπτική, τις εκπώσεις, τον χρονικό ορίζοντα, τα συγκρινόμενα σκευάσματα, τον υπολογισμό της χρησιμότητας, τον πληθυσμό, το μοντέλο που χρησιμοποιείται, τη μέτρηση της κλινικής αποτελεσματικότητας, τις υποθέσεις και την ανάλυση ευαισθησίας, τη νομισματική μονάδα και το έτος υπολογισμού, καθώς και τα αποτελέσματα των ερευνών. Στη συνέχεια έγινε αφηγηματική παρουσίαση των δεδομένων των εργασιών με βάση τη χρονολογική σειρά δημοσίευσής τους. Στους πίνακες 3.1 έως 3.6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα και τα δεδομένα των οικονομικών αναλύσεων.

Από τις 25 εργασίες που επιλέχθηκαν, οι 8 προέρχονται από τις Ηνωμένες Πολιτείες, 9 από την Ευρώπη, από τις οποίες τρεις από την Ισπανία, μια από τη Γαλλία, μια από την Αυστρία, μια από την Φινλανδία, μια από την Νορβηγία, μια από την Σκωτία και μια από την Ιταλία. Από τις υπόλοιπες οκτώ, οι τέσσερις προέρχονται από το Ιράν, μια από τη Σαουδική Αραβία, μια από τον Καναδά, μια από την Κίνα και μια από την Ταϊλάνδη. Στις 21 από τις 25 μελέτες γίνεται αναφορά και σύγκριση ανάμεσα σε περισσότερα του ενός σκευάσματα. Οι ιντερφερόνες συμπεριλαμβάνονται στην πλειοψηφία των μελετών.

3.3 Περιορισμοί της παρούσας μελέτης

Η διεξαγωγή της έρευνας μόνο στη βιβλιοθήκη PubMed, η χρήση αποκλειστικά γραμμένων στην αγγλική γλώσσα άρθρων και η έλλειψη μελετών που να συγκρίνουν μόνο τα φάρμακα πρώτης γραμμής μεταξύ τους ήταν οι περιορισμοί αυτής της εργασίας.

Πίνακας 3.1: Αποτελέσματα των οικονομικών αναλύσεων A

Συγγραφείς	Επικρατούν φάρμακο	Συγκρινόμενα	ICER
Sánchez-de la Rosa et al	GA	IM, SC IFNβ-1a, IFNβ-1b	28497€έτος χωρίς υποτροπές
Imani, Golestani	IM IFNβ-1a (πρωτότυπο)	SC IFNβ-1a, IFNβ-1b και βιοϊσοδύναμο IM IFNβ1-a	4.589.222\$/LYG 607.397\$/QALY
Pan et al	IFNβ-1b	placebo	46.357\$/ QALY κ 30.967\$/ LY
Nikfar et al	βιοϊσοδύναμο IM IFNβ1-a	IM IFNβ-1a, SC IFNβ-1a, SC IFNβ-1b	904\$/QALY
Dembek et al	IM IFNβ-1a	SC IFNβ-1a, SC IFNβ-1b και GA	168.629€QALY
Darbà et al	GA	IM IFNβ-1a	ΔΑ
Najafi et al	βιοϊσοδύναμο IM IFNβ1-a	πρωτότυπο IM IFNβ-1a	ΔΑ
Zhang et al	DMF	FIN, TER, IM IFNβ1-a	ΔΑ
Mauskopf et al	DMF	GA, FIN	GA=157.355\$/QALY, FIN=92.086\$/QALY
Hernandez et al	PEG	SC IFNβ-1a, GA	SC IFNβ-1a=367833\$/QALY, S IFNβ-1a=273757\$/QALY
Chevalier et al	DMF	IM IFNβ-1a 30μg, SC IFNβ-1a 44μg, IFNβ1-b 250μg	29.047€QALY 13.110€QALY
Su et al	DMF	IFNβ-1a 44μg, GA	GA:44.118CAD/QALY IFNβ-1a:10.672CAD/QALY
Hernandez et al	PEG	IM IFNβ-1a 30μg, SC IFNβ-1a 44μg, IFNβ1-b 250μg, GA	GA: 5.773£, 7.382\$/QALY

Πίνακας 3.2: Αποτελέσματα των οικονομικών αναλύσεων B

Συγγραφείς	Επικρατούν φάρμακο	Συγκρινόμενα	ICER
Bozkaya et al	DMF, PEG	GA, IFNβ-1a	44000-100000\$ και 40000-100000\$/αποφυγή έξαρσης αντίστοιχα
Centonze et al	PEG	IM IFNβ-1a 30μg, SC IFNβ-1a 44μg, IFNβ1-b 250μg, GA	€10580/QALY (IFNβ-1b) - 22.023€/QALY (GA)
Soini et al	TER,	IM IFNβ-1a 30μg, SC IFNβ-1a 44μg, IFNβ1-b 250μg, GA+BSC	24.081€/QALY
Alsaqa' aby et al	SC IFNβ-1a	FIN, TER, DMF, IM+SC IFNβ1-a	IM IFNβ-1a 337.28 QALY
Dashputre et al	PEG, ALEM	IM IFNβ-1a 30μg, SC IFNβ-1a 44μg, IFNβ1-b 250μg, GA, FIN, NTL	25.276\$/αποφυγή έξαρσης (ALEM)
Hashemi-Meshkini et al	PEG	IFNβ-1a	11.111\$/QALY
Chanatittarat et al	IFNβ 1-b	BSC	12.000\$/QALY
Zimmermann et al	OCRE	IFN, GA, DMF, TER, FIN, NTL, PEG, BSC	166.338\$/QALY
Hamidi et al	ALEM	IFN, GA, DMF, TER, FIN, NTL, PEG	>90% σε κάθε WTP
Walter et al	ALEM	IFN	132.663€ με όφελος 5 QALYs προς IFNβ1-
Xu et al	TER,	IFNβ-1b	όφελος 174.249¥, 26.212\$ για επί πλ 0,73 QALYs
Chirikov et al	ALEM	NAT, FIN, OCRE, GA, BSC	103.895\$/QALY με BSC και- 418.246/QALY με G.

Πίνακας 3.3 Εξαγωγή δεδομένων Α

Συγγραφείς	Έτος	Οπτική	Χώρα	Χρονικός ορίζοντας
Sánchez-de la Rosa et al	2010	ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ	ΙΣΠΑΝΙΑ	10 έτη
Imani, Golestani	2012	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΙΡΑΝ	Διάρκεια ζωής
Pan et al	2011	ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ	ΗΠΑ	Διάρκεια ζωής
Nikfar et al	2012	ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ	ΙΡΑΝ	30 έτη
Dembek et al	2010	ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ	ΙΣΠΑΝΙΑ	30 έτη
Darbà et al	2013	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΙΣΠΑΝΙΑ	10 έτη
Najafi et al	2014	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΙΡΑΝ	Αναδρομική
Zhang et al	2010	ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ	ΗΠΑ	5 έτη
Mauskopf et al	2015	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΗΠΑ	20 έτη
Hernandez et al	2014	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΗΠΑ	10 έτη
Chevalier et al	2013	ΑΣΦΑΛΙΣΗ-ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ	ΓΑΛΛΙΑ	30 έτη
Su et al	2013	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΚΑΝΑΔΑΣ	20 έτη
Hernandez et al	2015	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΣΚΩΤΙΑ	30 έτη

Πίνακας 3.4 Εξαγωγή δεδομένων Β

Συγγραφείς	Έτος	Οπτική	Χώρα	Χρονικός ορίζοντας
Bozkaya et al	2016	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΗΠΑ	10 έτη
Centonze et al	2014	ΑΣΦΑΛΙΣΗ-ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ	ΙΤΑΛΙΑ	Διάρκεια ζωής
Soini et al	2016	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ	15 έτη
Alsaqa' aby et al	2015	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΣΑΟΥΔΙΚΗ ΑΡΑΒΙΑ	20 έτη
Dashputre et al	2015	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΗΠΑ	1 έτος-2 έτη
Hashemi-Meshkini et al	2016	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΙΡΑΝ	10 έτη
Chanatittarat et al	2016	ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ	ΤΑΪΛΑΝΔΗ	30 έτη
Zimmermann et al	2017	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΗΠΑ	Διάρκεια ζωής
Hamidi et al	2015	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΝΟΡΒΗΓΙΑ	20 έτη
Walter et al	2017	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΑΥΣΤΡΙΑ	10 έτη
Xu et al	2018	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΚΙΝΑ	Διάρκεια ζωής
Chirikov et al	2016	ΑΣΦΑΛΙΣΗ	ΗΠΑ	20 έτη

Πίνακας 3.5 Εξαγωγή δεδομένων Γ

Συγγραφείς	Μοντέλο	Υπολογ. Χρησιμότητας	Κλιν. αποτελεσματικότητα	Χρηματοδότηση
Sánchez-de la Rosa et al	Markov	EQ-5D	RCT	Φαρμ. Βιομηχ.
Imani, Golestani	Markov	-	ΔΑ	-
Pan et al	Markov	EQ-5D	RCT	Φαρμ. Βιομηχ.
Nikfar et al	Markov	VAS, EQ-5D και HUI3	RCT	ΔΧ
Dembek et al	Markov	EQ-5D	RCT	Φαρμ. Βιομηχ.
Darbà et al	Markov	EQ-5D	RCT	Φαρμ. Βιομηχ.
Najafi et al	-	MSQoL54	ΔΑ	ΔΧ
Zhang et al	Markov	Τυπικό παίγνιο	RCT	ΔΧ
Mauskopf et al	Markov	EQ-5D	MTC	Φαρμ. Βιομηχ.
Hernandez et al	Markov	EQ-5D	NMA	Φαρμ. Βιομηχ.
Chevalier et al	Markov	EQ-5D	MTC	Φαρμ. Βιομηχ.
Su et al	Markov	EQ-5D	MTC	Φαρμ. Βιομηχ.
Hernandez et al	Markov	EQ-5D	NMA	Φαρμ. Βιομηχ.

Πίνακας 3.6 Εξαγωγή δεδομένων Δ

Συγγραφείς	Μοντέλο	Υπολογ. Χρησιμότητας	Κλιν.αποτελεσματικότητα	Χρηματοδότηση
Bozkaya et al	Markov	EQ-5D	MTC	Φαρμ. Βιομηχ.
Centonze et al	Markov	EQ-5D	NMA	Φαρμ. Βιομηχ.
Soini et al	Markov	EQ-5D	MTC	Φαρμ. Βιομηχ.
Alsaqa' aby et al	Markov	Τυπικό παίγνιο	ΔΑ	ΔΧ
Dashputre et al	Δέντρο αποφάσεων	EQ-5D	RCT	ΔΧ
Hashemi-Meshkini et al	Markov	VAS, EQ-5D και HUI3	ΔΑ	ΔΧ
Chanatittarat et al	Markov	EQ-5D	NMA	ΔΧ
Zimmermann et al	Markov	EQ-5D	NMA	ΔΧ
Hamidi et al	Markov	EQ-5D	RCT	ΔΧ
Walter et al	Markov	EQ-5D	NMA	Φαρμ. Βιομηχ.
Xu et al	Markov	EQ-5D	MTC	Φαρμ. Βιομηχ.
Chirikov et al	Markov	EQ-5D	NMA	-

4. 4ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΑΦΗΓΗΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

4.1 Sánchez-de la Rosa et al [77]

Σ' αυτή την ανάλυση του 2012 από την Ισπανία, σύγκριναν τις Ιντερφερόνες (IM IFNβ-1a, SC IFNβ-1a 44μg, SC IFNβ-1b) και την Γκλατιραμέρη (GA). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από την κοινωνική σκοπιά με χρονικό ορίζοντα δέκα έτη (μέγιστος χρόνος παρακολούθησης σε κλινικές δοκιμές) σε μια υποθετική κοόρτη Ισπανών ασθενών, με βάση τον επιπολασμό της νόσου στη χώρα το 2010.

Χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο Markov με επτά μηνιαία στάδια εξέλιξης της νόσου. Η φυσική ιστορία της νόσου βασίστηκε σε βιβλιογραφικά δεδομένα. Επί πλέον, έλαβαν υπ' όψη τους την επίδραση της ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων (σε ασθενείς που λάμβαναν Ιντερφερόνη) στην αύξηση της εμφάνισης εξάρσεων και στον αντίκτυπο που έχει αυτό στο κόστος της νόσου.

Υπολογίστηκε το άμεσο και έμμεσο κόστος (βιβλιογραφικά στοιχεία και δεδομένα από τον Δείκτη Τιμών Καταναλωτή-CPI) σε ευρώ (αξία του 2010) και η απώλεια της παραγωγικότητας υπολογίστηκε με βάση το μέσο ημερομίσθιο στην Ισπανία κατά το ίδιο έτος. Ο υπολογισμός της χρησιμότητας έγινε με το εργαλείο EQ-5D και οι εκπτώσεις στο κόστος και στα αποτελέσματα με ρυθμό 3%.

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε δείκτες ICER και ICUR. Επί πλέον πραγματοποίησαν ανάλυση ευαισθησίας και τροποποίησαν το βασικό τους σενάριο ως προς τις μεταβλητές του ποσοστού έκπτωσης, της παρουσίας εξουδετερωτικών αντισωμάτων (για τις Ιντερφερόνες), του κόστους της μηνιαίας απώλειας παραγωγικότητας λόγω αναρρωτικών αδειών και του χρονικού ορίζοντα.

Σύμφωνα με τα ευρήματα τους, καμμία θεραπευτική προσέγγιση δεν ήταν αποτελεσματική ως προς το κόστος με βάση τον ουδό των δεικτών ICER-ICUR που θεωρείται αποδεκτός στην Ισπανία (30.000€QALY). Στη μεταξύ των σκευασμάτων σύγκριση, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η Γκλατιραμέρη είναι η λιγότερο κοστοβόρα θεραπεία. Η ενδομυϊκά χορηγούμενη Ιντερφερόνη β-1a έχει την καλύτερη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με τις υπόλοιπες.

Ακόμη, παρατήρησαν ότι ο δείκτης του κόστους της Γκλατιραμέρης για κάθε έτος χωρίς υποτροπές (υφέσεις), σε σχέση με την ενδομυϊκή Ιντερφερόνη β-1a ήταν 28.497€ ποσό, το οποίο είναι μέσα στα όρια του προαναφερθέντα ουδού. Στους περιορισμούς της μελέτης συγκαταλέγονται η αδυναμία

ενσωμάτωσης των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών κάθε ασθενή και η εξάρτηση από δεδομένα άλλων μελετών.

4.2 Imani, Golestani [78]

Οι Imani & Golestani από το Ιράν, δημοσίευσαν το 2012 μια μελέτη κόστους-χρησιμότητας 4 σκευασμάτων, σε σύγκριση με τη συμπτωματική αγωγή, από την οπτική γωνία του Ιρανικού Υπουργείου Υγείας, με χρονικό ορίζοντα τη συνολική διάρκεια της ζωής. Τα σκευάσματα ήταν η ενδομυϊκά χορηγούμενη Ιντερφερόνη β-1a (πρωτότυπο και βιοϊσοδύναμο σκεύασμα), η υποδόρια χορηγούμενη Ιντερφερόνη β-1a και η Ιντερφερόνη β-1b (υποδόρια χορήγηση).

Οι συγγραφείς αναπτύξαν ένα μοντέλο Markov με επτά στάδια εξέλιξης της νόσου. Ο πληθυσμός που εντάχθηκε στη μελέτη προήλθε από ασθενείς με κλινικά βέβαιη Πολλαπλή Σκλήρυνση, οι οποίοι προσήλθαν σε εξειδικευμένο κέντρο για τη νόσο σε περιοχή του Ιράν. Το άμεσο και έμμεσο κόστος υπολογίσθηκαν σε δολάρια Αμερικής με τιμή του 2011 και οι εκπτώσεις κόστους και αποτελεσμάτων με ρυθμό 7,2% ετησίως.

Σύμφωνα με τα ευρήματα τους το οριακό κόστος ανά κερδισμένο έτος ζωής για την ενδομυϊκά χορηγούμενη Ιντερφερόνη β-1a (πρωτότυπο σκεύασμα), την Ιντερφερόνη β-1b, την υποδόρια χορηγούμενη Ιντερφερόνη β-1a και το βιοϊσοδύναμο σκεύασμα της ενδομυϊκά χορηγούμενης Ιντερφερόνης β-1a ήταν 4.589.222\$, 10.730.538\$, 9.623.750\$ και 8.251.833\$ αντίστοιχα, ενώ το οριακό κόστος ανά ποιοτικά σταθμισμένο έτος ήταν 607.397\$, 1.374.355\$, 1.166.515\$ και 1.010.429\$ αντίστοιχα.

Επομένως, κανένα από τα συγκρινόμενα φάρμακα δεν αποδείχθηκε οικονομικά αποδοτικό, αλλά το πρωτότυπο σκεύασμα της ενδομυϊκά χορηγούμενης Ιντερφερόνης β-1 θεωρήθηκε ως η πλέον συμφέρουσα θεραπευτική στρατηγική. Οι συγγραφείς αναφέρουν επίσης, ότι η αλλαγή του χρονικού ορίζοντα επηρέασε τα αποτελέσματα ενώ περιορισμοί της μελέτης ήταν οι αλλαγές στην κλινική αποτελεσματικότητα και η διακοπή των θεραπειών.

4.3 Pan et al [79]

Το 2012 οι Pan et al δημοσίευσαν μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας για την Ιντερφερόνη β-1b 250 μg, από την οπτική γωνία της κοινωνίας στις Ηνωμένες Πολιτείες. Για την έρευνα τους χρησιμοποίησαν τα δεδομένα μιας μελέτης παρακολούθησης διάρκειας 21 ετών (21Y-LTF),

ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση με εξάρσεις-υφέσεις, που συμμετείχαν στην βασική κλινική δοκιμή του σκευάσματος, στους οποίους χορηγήθηκε αυτό πρώιμα, σε σχέση με άλλους, οι οποίοι δεν έλαβαν αγωγή με το σκεύασμα στα αρχικά στάδια της νόσου (σύγκριση με placebo).

Οι συγγραφείς έλαβαν υπ' όψη τους την επίδραση της πρώιμης έναρξης της φαρμακευτικής αγωγής στη θνησιμότητα των ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση από όλες τις αιτίες και στην επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης. Χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο Markov με χρονικό ορίζοντα περισσότερο από 70 έτη (διάρκεια ζωής), με επτά εξαμηνιαίους εξελικτικούς κύκλους (σύμφωνα με τα δεδομένα της κοόρτης του London Ontario) και τελικό στάδιο τον θάνατο.

Υπολογίστηκε το άμεσο και έμμεσο κόστος, σε δολάρια Αμερικής, με την τιμή του 2011. Για τον υπολογισμό της απώλειας της παραγωγικότητας έλαβαν υπ' όψη τους το ύψος του μέσου μισθού στις ΗΠΑ, ανά εξάμηνο. Επίσης, υπολόγισαν τον βαθμό χρησιμότητας (utilities) με βάση το εργαλείο EQ-5D (βιβλιογραφικά δεδομένα). Τα αποτελέσματα υπολογίστηκαν σε κερδισμένα έτη ζωής (LY) και ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALY) και οι εκπτώσεις υπολογίστηκαν με 3% τόσο στο κόστος, όσο και στα αποτελέσματα.

Στη βασική τους υπόθεση, οι ασθενείς με πρώιμη έναρξη θεραπείας είχαν χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης (LYs) και καλύτερη ποιότητα ζωής (QALYs), αλλά κατανάλωσαν και μεγαλύτερο ποσοστό των πόρων. Ο δείκτης ICER ήταν 46.357\$/ QALY και 30.967\$/ LY, χαμηλότερος επομένως από τον ουδό των 50.000\$, που συνήθως χρησιμοποιείται στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Στην ανάλυση ευαισθησίας του μοντέλου, διαπίστωσαν ότι οι παράμετροι (cost drivers) που κυρίως επηρέασαν τον δείκτη ICER (προκάλεσαν αύξηση) ήταν η ελάττωση του χρονικού ορίζοντα, η έλλειψη υπολογισμού του κόστους απώλειας της παραγωγικότητας λόγω πρόωρου θανάτου, ο δείκτης των εκπτώσεων και η έναρξη θεραπείας σε προχωρημένα στάδια EDSS. Στους περιορισμούς της μελέτης αναφέρεται η πιθανότητα διακοπής, ή αλλαγής της φαρμακευτικής αγωγής.

4.4 Nikfar et al [80]

Σε μια άλλη μελέτη από το Ιράν, το 2013, οι Nikfar et al πραγματοποίησαν μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, όπου σύγκριναν την συμπτωματική αγωγή σε σχέση με τρία σκευάσματα Ιντερφερόνης β και σε σχέση με τον συνδυασμό τους, (κάποιο σκεύασμα Ιντερφερόνης και συμπτωματική αγωγή), από την κοινωνική οπτική γωνία μιας χώρας χαμηλού-μεσαίου εισοδήματος.

Τα σκευάσματα ήταν οι τρεις πρωτότυπες ουσίες Ιντερφερόνης β (IM IFNβ-1a, SC IFNβ-1a, SC IFNβ-1b).

Για τις ανάγκες της έρευνας τους, δημιούργησαν ένα μοντέλο Markov για μια υποθετική κοόρτη Ιρανών ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση, με χρονικό ορίζοντα 30 έτη (μέσος χρόνος επιβίωσης ασθενών με τη νόσο). Το μοντέλο είχε επτά στάδια εξέλιξης και το κάθε ένα από αυτά είχε διάρκεια δυο έτη (συνήθης χρόνος παρακολούθησης των ασθενών στις κλινικές δοκιμές). Ο θάνατος ήταν το έκτο (προτελευταίο) στάδιο, ενώ το τελευταίο ήταν η πιθανότητα διακοπής, ή αλλαγής της αγωγής.

Υπολόγισαν το άμεσο και έμμεσο κόστος σε δολάρια Αμερικής με τιμή του 2012. Οι εκπτώσεις υπολογίστηκαν με ετήσιο ρυθμό 7,2% για το κόστος και 3% για την αποτελεσματικότητα. Χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα κλινικών δοκιμών και των επίσημων τιμών και κοστολογήσεων. Επί πλέον, για την κλινική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, καθώς και για τα στάδια εξέλιξης της νόσου και τις πιθανότητες μετακίνησης από, ή παραμονής σ' αυτά χρησιμοποιήθηκαν βιβλιογραφικά δεδομένα και στοιχεία από κλινικές δοκιμές.

Για τον προσδιορισμό του κόστους και τον βαθμό χρησιμότητας σε κάθε κύκλο-στάδιο, οι συγγραφείς πραγματοποίησαν μια συγχρονική μελέτη με ερωτηματολόγιο σε 200 Ιρανούς ασθενείς με MS, από διάφορες περιοχές της χώρας τους. Χρησιμοποιήθηκαν η Οπτική Αναλογική Κλίμακα και τα εργαλεία EQ-5D και HUI3 (Health Utilities Index). Στην ανάλυση ευαισθησίας αντικαταστάθηκαν οι πρωτότυπες φαρμακευτικές ουσίες με τις αντίστοιχες βιοϊσοδύναμες, διερευνήθηκε η επίδραση της χρήσης των διαφορετικών εργαλείων για τον προσδιορισμό των QALY, καθώς και η επίδραση διαφορετικών τιμών εκπτώσεων.

Ο δείκτης ICER κυμάνθηκε από 904\$/QALY για την IM IFNβ-1a 30μg (βιοϊσοδύναμο), έως 19.954\$/QALY για την αντίστοιχη πρωτότυπη, η οποία ήταν και το μοναδικό σκεύασμα που δεν θεωρήθηκε οικονομικά αποδοτικό. Για τον ουδό του δείκτη ICER χρησιμοποίησαν τον προτεινόμενο από την ΠΟΥ αλγόριθμο με βάση το κατά κεφαλή ΑΕΠ (5.810\$ για το 2012), επειδή το Ιράν δεν έχει θεσπίσει αποδεκτό ουδό. Κατά την ανάλυση ευαισθησίας, η αντικατάσταση των πρωτότυπων ουσιών με βιοϊσοδύναμες απέδειξε, ότι αυτές αποτελούν ιδιαίτερα συμφέρουσα πρακτική με μεγάλη διαφορά στους αντίστοιχους δείκτες ICER.

4.5 Dembek et al [81]

Στην ανάλυση των Dembek et al (2013) από την Ισπανία, έγινε σύγκριση των σκευασμάτων IM IFNβ-1a, SC IFNβ-1a, SC IFNβ-1b και GA, σε σχέση με την υποστηρικτική αγωγή (συμπτωματική αγωγή και αντιμετώπιση των εξάρσεων), από την οπτική γωνία της κοινωνίας και τα αποτελέσματα τους εκφράστηκαν σε κόστος ανά ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής. Το μοντέλο Markov που ανέπτυξαν είχε χρονικό ορίζοντα 30 έτη και επτά μηνιαίους εξελικτικούς κύκλους, βασισμένους στην κλίμακα EDSS. Ο πληθυσμός παρακολούθησης ήταν μια υποθετική κοόρτη 1.000 Ισπανών ασθενών με MS, ηλικίας 30 ετών (μέση ηλικία έναρξης της νόσου στη χώρα).

Για τα κλινικά στοιχεία, την εξέλιξη της νόσου και τις πιθανότητες μετάβασης από το ένα στάδιο στο άλλο χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από μελέτες παρακολούθησης και κλινικές δοκιμές. Υπολογίστηκε το άμεσο και έμμεσο κόστος σε ευρώ (αξία 2010) και οι εκπτώσεις κόστους και αποτελέσματος με ετήσιο ρυθμό 3%. Έλαβαν υπ' όψη τους τις εργοστασιακές τιμές των φαρμάκων και στοιχεία από δημοσιευμένη μελέτη για το οικονομικό φορτίο της νόσου και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Στη βασική υπόθεση, ο δείκτης ICER για την IM IFNβ-1a (αποδοτικότερη επιλογή), την SC IFNβ-1b, την SC IFNβ-1a και την GA ήταν 168.629€, 231.853€, 295.638€ και 318.818€ ανά QALY αντίστοιχα. Στην ανάλυση ευαισθησίας, οι βασικοί παράγοντες που επηρέασαν τα αποτελέσματα ήταν το κόστος των φαρμάκων, ο βαθμός χρησιμότητας σε κάθε κύκλο και οι εξάρσεις της νόσου. Στους περιορισμούς της μελέτης, οι συγγραφείς αναφέραν την άντληση των δεδομένων από κλινικές δοκιμές και όχι από την αληθινή εικόνα της νόσου, την αβεβαιότητα για την μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, καθώς και την αβεβαιότητα για το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών.

4.6 Darbà et al [82]

Σ' αυτήν την οικονομική ανάλυση του 2014 από την Ισπανία, οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν τα δεδομένα της μελέτης CombiRx, η οποία σύγκρινε την αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού συνδυασμού IM IFNβ-1a και GA στην αποφυγή εξάρσεων, σε σχέση με τη μονοθεραπεία με τα ίδια σκευάσματα. Η ανάλυση έγινε από την σκοπιά της Ισπανικής Υπηρεσίας Υγείας.

Το μοντέλο Markov που αναπτύχθηκε είχε χρονικό ορίζοντα 10 έτη και πέντε ετήσιας διάρκειας στάδια που αντιστοιχούσαν σε πέντε καταστάσεις εξάρσεων της νόσου. Δημιουργήθηκε ένας υποθετικός πληθυσμός των 100.000 ασθενών για την κάθε περίπτωση. Το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής και της αντιμετώπισης της νόσου για κάθε στάδιο βασίστηκε σε δημοσιευμένες μελέτες και

υπολογίσθηκε σε ευρώ του 2013. Οι εκπτώσεις στο κόστος και στα αποτελέσματα υπολογίσθηκαν με ετήσιο ρυθμό 3%.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η μονοθεραπεία με Γκλατιραμέρη ήταν η λιγότερο κοστοβόρα και σχετιζόταν με λιγότερες εξάρσεις. Το κόστος των φαρμάκων και η συμμόρφωση στη θεραπεία ήταν κάποιοι από τους περιορισμούς της μελέτης.

4.7 Najafi et al [83]

Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν μια αναδρομική ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (2014) από την οπτική γωνία του Ιρανικού Υπουργείου Υγείας, συγκρίνοντας το πρωτότυπο σκεύασμα της IM IFNβ-1a με το βιοϊσοδύναμο που παράγεται και κυκλοφορεί στη χώρα τους. Για τις ανάγκες της έρευνας τους χρησιμοποίησαν 140 Ιρανούς ασθενείς ηλικίας από 22 έτη και επάνω, οι οποίοι ήταν σε αγωγή με κάποιο από τα δυο σκευάσματα για δυο χρόνια τουλάχιστον. Ο πληθυσμός αυτός χωρίστηκε σε δυο ομάδες των 70 ατόμων, ανάλογα με το σκεύασμα που χρησιμοποιούσαν.

Το κόστος υπολογίσθηκε σε δολάρια Αμερικής και αφορούσε τις τιμές των φαρμάκων (τις ποσότητες που είχαν χρησιμοποιηθεί). Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής και μετρήθηκαν με το εργαλείο MSQoL54 (συνεντεύξεις με τους ασθενείς). Στην ανάλυση ευαισθησίας τροποποιήθηκαν (αυξήθηκαν) το κόστος του φαρμάκου και το σκορ στην ποιότητα ζωής στο σκέλος του βιοϊσοδύναμου σκευάσματος. Οι συγγραφείς καταλήξαν στο συμπέρασμα ότι το βιοϊσοδύναμο προϊόν είναι επικρατέστερο, διότι είναι οικονομικότερο και πιο αποτελεσματικό.

4.8 Zhang et al [76]

Σ' αυτήν την ανάλυση του 2014 από τις ΗΠΑ έγινε σύγκριση ανάμεσα στα σκευάσματα φιγκολιμόδη, τεριφλουνομίδη, φουμαρικός διμεθυλεστερας και ενδομυϊκή ιντερφερόνη β-1a. Η μελέτη έγινε από την κοινωνική οπτική με χρονικό ορίζοντα 5 έτη. Χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο Markov με πέντε μηνιαίους κύκλους. Ο πληθυσμός ήταν ηλικίας 18-55 ετών και είχε τα χαρακτηριστικά πληθυσμών των ανάλογων κλινικών δοκιμών. Για τη φυσική ιστορία, τις εξάρσεις και την προοδευτική επιδείνωση της νόσου αξιοποιήθηκαν πληροφορίες από κλινικές δοκιμές και τη βάση London Ontario. Τα στοιχεία για τη χρησιμότητα αντλήθηκαν από βιβλιογραφικά δεδομένα που βασίστηκαν στο τυπικό παίγνιο.

Υπολογίσθηκε το άμεσο κόστος σε δολάρια Αμερικής του 2012. Οι εκπτώσεις υπολογίσθηκαν με 3% ετήσιο ρυθμό. Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν προσδιοριστική και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας. Κατά τους συγγραφείς, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ήταν η κυρίαρχη επιλογή με κόστος 200.145\$ και όφελος 3,75 QALYs. Η περιφλουνομίδη ήταν η δεύτερη πιο αποδοτική θεραπεία μετά τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Τα αποτελέσματα ήταν ευαίσθητα στο κόστος των φαρμάκων και στον χρονικό ορίζοντα. Η έλλειψη δεδομένων από πραγματικό πληθυσμό, η αδυναμία προσδιορισμού του κόστους των ανεπιθύμητων ενεργειών και ο αποκλεισμός άλλων σκευασμάτων από τη σύγκριση ήταν περιορισμοί της μελέτης.

4.9 Mauskopf et al [84]

Οι συγγραφείς δημοσίευσαν (2015) μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας από την οπτική του πληρωτή στις ΗΠΑ με χρονικό ορίζοντα 20ετίας, στην οποία έγινε σύγκριση ανάμεσα στον βραδείας αποδέσμευσης φουμαρικό διμεθυλεστέρα με την γκλατιραμέρη και τη φιγκολιμόδη. Για τις ανάγκες της έρευνας χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο Markov με 10 ετήσιους κύκλους εξέλιξης της νόσου. Ο πληθυσμός είχε μέσο όρο ηλικίας 38 έτη και τα χαρακτηριστικά πληθυσμών που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές. Για τη φυσική ιστορία της νόσου χρησιμοποίησαν δεδομένα από τη βάση του London Ontario και από κλινικές δοκιμές για το σκεύασμα.

Οι πληροφορίες για τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αντλήθηκαν από ανασκόπηση κλινικών δοκιμών. Υπολογίσθηκε το άμεσο κόστος σε δολάρια Αμερικής (2015). Οι εκπτώσεις υπολογίσθηκαν με ρυθμό 3%. Η χρησιμότητα υπολογίσθηκε από στοιχεία που προέκυψαν από την κλινική δοκιμή του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και μετρήθηκαν με τη χρήση του εργαλείου EQ-5D. Οι συγγραφείς έλαβαν υπ' όψη τους και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Τέλος, πραγματοποίησαν προσδιοριστική και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ήταν η αποδοτικότερη επιλογή σε σχέση με τα άλλα δυο σκευάσματα και στην πιθανολογική ανάλυση είχε 98% πιθανότητα να είναι αποδοτική θεραπεία σε όλους τους ουδούς (όφελος 70.810\$ για επί πλέον 0,450 QALYs σε σχέση με την Γκλατιραμέρη και 33.059\$ για 0,359 QALYs σε σχέση με τη φιγκολιμόδη). Η τιμή του φαρμάκου ήταν καθοριστική για το κόστος. Η απουσία πληροφοριών για τη μακροπρόθεσμη κλινική συμπεριφορά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φουμαρικού διμεθυλεστέρα καθώς και η αβεβαιότητα για τις αλλαγές της αγωγής και τη βέλτιστη αλληλουχία θεραπειών ήταν περιορισμοί της μελέτης.

4.10 Hernandez et al [85]

Η ανάλυση αυτή δημοσιεύτηκε το 2016. Έγινε από την προοπτική του πληρωτή στις ΗΠΑ και είχε χρονικό ορίζοντα 10 έτη. Σ' αυτήν έγινε σύγκριση της πεγκυλιωμένης Ιντερφερόνης β 1-a 125μg, (υποδόρια κάθε 15 μέρες) με την Ιντερφερόνη β 1-a 44μg (υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα) και με την Γκλατιραμέρη 20mg (υποδόρια κάθε μέρα).

Ο υποθετικός πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη βασίστηκε στα χαρακτηριστικά των ασθενών της κλινικής δοκιμής για την πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη (ADVANCE). Τα δεδομένα για την κλινική αποτελεσματικότητα αντλήθηκαν από μετα-ανάλυση δικτύου. Το μοντέλο Markov που δημιούργησαν οι συγγραφείς είχε δέκα στάδια εξέλιξης της νόσου βασισμένα στην κλίμακα EDSS, για το διάστημα που οι ασθενείς βρίσκονται στη φάση με εξάρσεις-υφέσεις, δέκα στάδια για τη φάση της δευτερογενούς προϊούσας μορφής και το στάδιο του θανάτου.

Οι πληροφορίες για τη φυσική ιστορία της νόσου αντλήθηκαν από την μελέτη ADVANCE, τη βάση δεδομένων του London Ontario και άλλες τεκμηριωμένες πηγές. Στο σενάριο τους έλαβαν υπ' όψη και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Υπολόγισαν το άμεσο κόστος (τιμές φαρμάκων, κόστος της νόσου, ανάλογα με τον βαθμό στη λειτουργική κλίμακα, κόστος των εξάρσεων, διαχειριστικό και κόστος κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης και παρακολούθησης των ανεπιθυμητών ενεργειών) σε δολάρια Αμερικής του 2014 και τις εκπτώσεις με ετήσιο ρυθμό 3%.

Έγινε προσδιορισμός του βαθμού χρησιμότητας τόσο των ασθενών, όσο και των φροντιστών τους. Για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν το εργαλείο EQ-5D και βιβλιογραφικά δεδομένα. Πραγματοποιήθηκε προσδιοριστική και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη ήταν η επικρατέστερη θεραπευτική στρατηγική στο βασικό τους σενάριο με όφελος 22.070\$ για 0,06 επί πλέον QALYs σε σχέση με την SC IFNβ-1a 44μg και όφελος 19.163\$ για επί πλέον 0,07 QALYs σε σχέση με την Γκλατιραμέρη. Οι πιο ευαίσθητοι παράμετροι του κόστους ήταν η κλινική αποτελεσματικότητα, οι τιμές των φαρμάκων και ο χρονικός ορίζοντας.

4.11 Chevalier et al [86]

Στη μελέτη αυτή του 2016 από τη Γαλλία έγινε σύγκριση του κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ του σκευάσματος βραδείας αποδέσμευσης του Φουμαρικού Διμεθυλεστέρα και των σκευασμάτων IM IFNβ-1a 30μg, SC IFNβ-1a 44μg, IFNβ1-b 250μg, Τεριφλουνομίδη, Γκλατιραμέρη, Φιγκολιμόδη και Ναταλιζουμάμπη. Η μελέτη έγινε από την οπτική του πληρωτή και της κοινωνίας με χρονικό

ορίζοντα 30 έτη. Το μαρκοβιανό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε είχε 21 ετήσιους κύκλους (10 για το διάστημα της μορφής με εξάρσεις-υφέσεις, 10 για το διάστημα της χρονιότητας και το στάδιο του θανάτου).

Ο πληθυσμός ήταν μια υποθετική κοόρτη ασθενών, με μέσο όρο ηλικίας 37,8 έτη και τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών των σχετικών κλινικών δοκιμών. Η φυσική ιστορία της νόσου αντλήθηκε από στοιχεία κλινικών δοκιμών και τη βάση δεδομένων του London Ontario. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των φαρμάκων βασίστηκαν σε συγκριτική, ανασκοπική μελέτη των φαρμάκων για την MS. Τα στοιχεία για τη χρησιμότητα στηρίχθηκαν σε βιβλιογραφικά δεδομένα από μελέτες σε Γάλλους ασθενείς με το εργαλείο EQ-5D.

Υπολογίστηκε (σε ευρώ 2013) το άμεσο και έμμεσο κόστος για το σκέλος της κοινωνικής σκοπιάς και το άμεσο κόστος για την περίπτωση του πληρωτή. Οι εκπώσεις υπολογίστηκαν με ετήσιο ρυθμό 4% για τα 30 χρόνια και 2% μετά. Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν προσδιοριστική (απλή) και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τους, από την οπτική της κοινωνίας, η IFNβ-1a 44μg και ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ήταν οι επικρατέστερες επιλογές και στη μεταξύ τους σύγκριση υπερίσχυσε ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας με δείκτη ICER 13.110€/QALY.

Από τη σκοπιά του πληρωτή, τα ίδια σκευάσματα ήταν αποδοτικότερα σε σχέση με τα υπόλοιπα και η επικρατέστερη επιλογή ήταν επίσης ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας με ICER 29.047/QALY σε σχέση με την Ιντερφερόνη β-1a. Στα περισσότερα σενάρια, τα αποτελέσματα παρέμειναν τα ίδια. Οι κύριοι παράγοντες του κόστους ήταν η προοδευτική αναπηρία (στην περίπτωση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα), το κόστος του φαρμάκου, το κόστος ανάλογα με τη λειτουργική κατάσταση και ο ρυθμός των εξάρσεων. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας είχε 65% πιθανότητα από την κοινωνική και 46% από την οπτική του πληρωτή να είναι αποδοτικός στον ουδό των 30.000€ και 91% (και στις δυο περιπτώσεις) στον ουδό των 100.000€

4.12 Su et al [87]

Πρόκειται για μελέτη του 2016 από τον Καναδά. Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας συγκρίνοντας τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα με την γκλατιραμέρη και την ιντερφερόνη β-1a 44μg. Η ανάλυση έγινε από την οπτική του Καναδικού υπουργείου υγείας και είχε χρονικό ορίζοντα 20 έτη (διάρκειας ζωής). Το μοντέλο Markov που χρησιμοποιήθηκε είχε 21 ετήσια στάδια εξέλιξης της νόσου. Ο πληθυσμός είχε μέση ηλικία 37,8 έτη και τα χαρακτηριστικά

του πληθυσμού των κλινικών δοκιμών του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Η φυσική ιστορία και τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου και των εξάρσεων αντλήθηκαν από τις κλινικές δοκιμές και τη βάση του London Ontario. Για την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων χρησιμοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση και αδημοσίευτη έμμεση σύγκριση (MTC).

Τα στοιχεία για τη χρησιμότητα αντλήθηκαν από τις κλινικές δοκιμές με τη χρήση του εργαλείου EQ-5D. Το κόστος υπολογίστηκε σε δολάρια Καναδά (2013) και οι εκπτώσεις με ρυθμό 5%. Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν προσδιοριστική και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας φάνηκε να είναι οικονομικά αποδοτικός στον ουδό των 50.000CAD, τόσο σε σχέση με την γκλατιραμέρη (ICER 44.118CAD/QALY), όσο και σε σχέση με την ιντερφερόνη β-1α (ICER 10.672CAD/QALY).

Παράγοντες που επηρέασαν τη σχέση κόστος-αποτελεσματικότητα ήταν η αποτελεσματικότητα και διάρκεια της θεραπείας, ο ρυθμός των εκπτώσεων και ο βαθμός χρησιμότητας. Η προοδευτική εξάντληση της θεραπευτικής ικανότητας των φαρμάκων, η εξάρτηση από δεδομένα κλινικών δοκιμών με βραχυπρόθεσμο χρονικό ορίζοντα και η χρήση πληθυσμού με διαφορετικά ίσως επιδημιολογικά χαρακτηριστικά από τον Καναδικό ήταν περιορισμοί της μελέτης.

4.13 Hernandez et al [88]

Στη δεύτερη ανάλυση αυτών των συγγραφέων (2016), έγινε σύγκριση της πεγκυλιωμένης Ιντερφερόνης με όλες τις υπόλοιπες Ιντερφερόνες και την Γκλατιραμέρη, από την οπτική της Εθνικής Υπηρεσίας Υγείας της Σκωτίας με χρονικό ορίζοντα 30 έτη.

Ο σχεδιασμός αυτής της ανάλυσης ήταν παρόμοιος με αυτόν της προηγούμενης και οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν το ίδιο μοντέλο και τις ίδιες πηγές άντλησης δεδομένων. Το άμεσο κόστος υπολογίστηκε σε λίρες Αγγλίας του 2015 και οι εκπτώσεις με ετήσιο ρυθμό 3,5%. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, και σ' αυτήν την περίπτωση, η πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη ήταν η επικρατέστερη θεραπευτική στρατηγική σε σχέση με τις υπόλοιπες Ιντερφερόνες και οικονομικά αποτελεσματική σε σχέση με την Γκλατιραμέρη (ICER 5.773£, ή 7.382\$/QALY).

Με την πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας φάνηκε πως σε σχέση με όλες τις υπόλοιπες θεραπείες, η πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη ήταν η επικρατέστερη επιλογή. Η άντληση των δεδομένων από κλινικές δοκιμές και παλαιότερες πηγές, και όχι από πραγματικά περιστατικά, καθώς και η

συμμόρφωση των ασθενών στην φαρμακευτική αγωγή, ήταν κάποιιοι από τους περιορισμούς της μελέτης.

4.14 Bozkaya et al [89]

Σ' αυτήν την εργασία του 2016 οι συγγραφείς πραγματοποίησαν μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας έξι νοσοτροποποιητικών φαρμάκων για την RRMS, από τη σκοπιά του τρίτου πληρωτή στις ΗΠΑ. Για τις ανάγκες της μελέτης αναπτύξαν ένα μοντέλο Markov με χρονικό ορίζοντα 10 ετών και τριμηνιαίους κύκλους με βάση την κλίμακα EDSS. Τα σκευάσματα που σύγκριναν ήταν η Ναταλιζουμάμπη, ο Φουμαρικός Διμεθυλεστερας και η πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη β-1a με την Φιγκολιμόδη, την Γκλατιραμέρη και την Ιντερφερόνη β-1a αντίστοιχα. (Το πρώτο ζεύγος των συγκρινόμενων ουσιών δεν συμπεριλαμβάνεται στην παρούσα μελέτη και δεν θα σχολιαστεί).

Η προσομοίωση του πληθυσμού παρακολούθησης έγινε με βάση τους ασθενείς που συμμετείχαν στην κλινική δοκιμή DEFINE και η φυσική ιστορία εξέλιξης της νόσου βασίστηκε σε βιβλιογραφικά δεδομένα. Οι δείκτες ICER που προέκυψαν αφορούσαν κόστος ανά έξαρση που αποφεύχθηκε, ανά κερδισμένα έτη ελεύθερα εξάρσεων, ανά επιδείνωση που αποφεύχθηκε και ανά κερδισμένα έτη χωρίς επιδείνωση. Στο κόστος (δολάρια Αμερικής 2016) υπολογίστηκαν οι τιμές των φαρμάκων, τα διοικητικά έξοδα, το κόστος της παρακολούθησης (εργαστηριακοί έλεγχοι-κλινικές εξετάσεις), το κόστος των εξάρσεων και το κόστος της νόσου σε κάθε στάδιο. Οι εκπτώσεις σε κόστος και αποτελέσματα υπολογίστηκαν με ετήσιο ρυθμό 3%.

Στην ανάλυση ευαισθησίας, οι συγγραφείς πρόσθεσαν, ή αφαίρεσαν ποσοστό 25% της αξίας όλων των παραμέτρων (κόστους και αποτελεσμάτων) και τροποποίησαν τις εκπτώσεις, τον χρονικό ορίζοντα, την ηλικία έναρξης της θεραπείας και το ποσοστό των γυναικών ασθενών. Ο Φουμαρικός διμεθυλεστερας ήταν αποδοτικότερη θεραπευτική στρατηγική σε σχέση με την Γκλατιραμέρη με όφελος από 44,000-100.000 στην αποφυγή των εξάρσεων και της επιδείνωσης και αντίστοιχα η πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη ήταν αποδοτικότερη με όφελος από 40.000-100.000 σε σχέση με την Ιντερφερόνη β-1a. Στην ανάλυση ευαισθησίας, το κόστος των φαρμάκων έδειξε να επηρεάζει περισσότερο τα αποτελέσματα ενώ στους περιορισμούς της μελέτης αναφέρθηκε η αβεβαιότητα σχετικά με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και με τη διακοπή, ή αλλαγή φαρμάκων, λόγω άντλησης αυτών των πληροφοριών από κλινικές δοκιμές και όχι από πραγματικά περιστατικά.

4.15 Centonze et al [90]

Αυτή η ανάλυση προέρχεται από την Ιταλία και δημοσιεύτηκε το 2017. Οι συγγραφείς σύγκριναν την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη με τις υπόλοιπες ιντερφερόνες (IM IFNβ-1a, SC IFNβ1-a 22μg και 44μg, IFNβ-1b) και τη γκλατιραμέρη. Η μελέτη έγινε από την οπτική της Ιταλικής υπηρεσίας υγείας και από την κοινωνική σκοπιά με χρονικό ορίζοντα τη διάρκεια της ζωής. Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν συγχρόνως και μια ανάλυση επίδρασης προϋπολογισμού (BIA), η οποία δεν θα σχολιαστεί στην παρούσα μελέτη.

Το μοντέλο Markov που αναπτύχθηκε για τις ανάγκες της ανάλυσης είχε 21 ετήσιους εξελικτικούς κύκλους. Ο πληθυσμός είχε τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που συμμετείχε σε κλινική δοκιμή της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης. Τα κλινικά χαρακτηριστικά και η φυσική ιστορία της νόσου αντλήθηκαν από την κλινική δοκιμή, τη βάση δεδομένων του London Ontario και άλλα βιβλιογραφικά στοιχεία. Για την θεραπευτική αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες χρησιμοποιήθηκαν πληροφορίες από μέτα-ανάλυση δικτύου και την κλινική δοκιμή της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης. Η χρησιμότητα βασίστηκε σε βιβλιογραφικά δεδομένα. Υπολογίστηκε (ευρώ 2014) το άμεσο κόστος (πρώτη περίπτωση) και το συνολικό (άμεσο και έμμεσο για τη δεύτερη περίπτωση-κοινωνική οπτική). Οι εκπτώσεις υπολογίστηκαν με ετήσιο ρυθμό 3,5%. Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν προσδιοριστική και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας.

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν με δείκτη ICER και η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη φάνηκε να υπερέχει και στις δυο περιπτώσεις σε σχέση με τα υπόλοιπα σκευάσματα, κυρίως λόγω της καλύτερης αποτελεσματικότητας της. Ο δείκτης ICER κυμάνθηκε από 10.580€/QALY (σε σχέση με την IFNβ-1b 250μg) έως 22.023€/QALY (σε σχέση με την γκλατιραμέρη) στην περίπτωση της οπτικής του πληρωτή. Οι τιμές αυτές είναι χαμηλότερες από το σύνηθες εύρος του αποδεκτού ουδού (30.000€-50.000€). Στην πρώτη περίπτωση, η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη είχε από 74,7% έως 87,0% πιθανότητα να είναι αποδοτική στον ουδό των 50.000€ ως προς την προθυμία για πληρωμή. Από την κοινωνική σκοπιά, η πιθανότητα ήταν από 76,3% μέχρι 85,8%. Η άντληση των δεδομένων από τη βιβλιογραφία και από πηγές έμμεσης σύγκρισης των αποτελεσμάτων των σκευασμάτων, καθώς και η αβεβαιότητα ως προς την συμμόρφωση στην αγωγή ήταν κατά τους συγγραφείς περιορισμοί της μελέτης.

4.16 Soini et al [36]

Σ' αυτήν τη μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας του 2017 από την Φινλανδία έγινε σύγκριση σκευασμάτων πρώτης γραμμής για την MS (ιντερφερόνη β-1a 30μg IM και 44μg SC, ιντερφερόνη

β-1b, γκλατιραμέρη, περιφλουνομίδη και φουμαρικός διμεθυλεστέρας) σε σχέση με την υποστηρικτική αγωγή. Η μελέτη έγινε από τη σκοπιά του πληρωτή πάροχου φροντίδας υγείας στη Φινλανδία και είχε χρονικό ορίζοντα 15 έτη.

Χρησιμοποιήθηκε ένα μαρκοβιανό μοντέλο με 21 ετήσια στάδια εξέλιξης. Ο πληθυσμός ήταν Φινλανδοί ασθενείς μέσης ηλικίας 36 ετών με τα χαρακτηριστικά ασθενών με τη νόσο, καταγεγραμμένων σε αρχείο της χώρας. Τα στοιχεία για τη φυσική ιστορία, την εξέλιξη της νόσου, τη θνησιμότητα και τις πιθανότητες των εξάρσεων αντλήθηκαν από το εθνικό αρχείο της χώρας για την MS, τη βάση πληροφοριών του London Ontario και βιβλιογραφικά δεδομένα.

Τα στοιχεία για τη χρησιμότητα βασίστηκαν σε δημοσιευμένη φινλανδική έρευνα με τη χρήση του εργαλείου EQ-5D. Οι πληροφορίες για τα θεραπευτικά αποτελέσματα προέκυψαν από συγκρίσεις μελετών (MTC) και έλαβαν υπ' όψη τους τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τη διακοπή της αγωγής. Υπολογίστηκε το άμεσο κόστος (οι τιμές των φαρμάκων σε ευρώ του 2016 και το κόστος της φροντίδας σε ευρώ του 2013-14) Οι εκπτώσεις υπολογίστηκαν με ρυθμό 3%.. Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν προσδιοριστική και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τους, η περιφλουνομίδη ήταν η αποδοτικότερη επιλογή. Σε σχέση με την υποστηρικτική αγωγή, η περιφλουνομίδη είχε δείκτη ICER 24.081€/QALY ενώ η γκλατιραμέρη 248.652€/QALY. Η περιφλουνομίδη και ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ήταν οικονομικά αποδοτικές θεραπείες σε εύρος ουδών από 37.000€-55.000€ ως προς την προθυμία για πληρωμή ενώ μόνο η περιφλουνομίδη ήταν αποδοτική στον ουδό των 25.000€ (αν και η Φινλανδία δεν έχει επίσημα αποδεκτό ουδό). Η ανάλυση έδειξε ότι οι ενέσιμες θεραπείες δεν ήταν αποδοτικές.

4.17 Alsaqa' aby et al [91]

Η μελέτη αυτή του 2017 από τη Σαουδική Αραβία αφορά σε μια συγκριτική ανάλυση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ των τριών από του στόματος θεραπειών (Φιγκολιμόδη, Περιφλουνομίδη και Φουμαρικός διμεθυλεστέρας) και δυο μορφών Ιντερφερόνης β 1-a (ενδομυϊκή και υποδόρια). Η ανάλυση έγινε από την οπτική του συστήματος υγείας (πληρωτής) με σκοπό να καθοριστεί η οικονομική αποδοτικότητα των σκευασμάτων στον ουδό των 100.000\$ (ή 375.500SAR) ως προς την προθυμία για πληρωμή. Το μοντέλο Markov που χρησιμοποιήθηκε είχε χρονικό ορίζοντα 20 έτη με πέντε, ετήσιας διάρκειας, λειτουργικά στάδια.

Υπολογίσθηκε το άμεσο κόστος στο εθνικό νόμισμα της χώρας με τιμή του 2015 και μετατράπηκε σε δολάρια Αμερικής. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε δείκτη ICER ανά QALY, ενώ συγχρόνως, υπολογίσθηκε και το καθαρό νομισματικό όφελος (NMB). Το προεξοφλητικό επιτόκιο για το κόστος και τα αποτελέσματα υπολογίσθηκαν με 3%. Ο πληθυσμός ήταν μια υποθετική κοόρτη 1000 ασθενών από τη Σαουδική Αραβία με μέση ηλικία 25 έτη (μέση ηλικία έναρξης της νόσου στη χώρα). Τα στοιχεία για τη φυσική ιστορία της νόσου (π.χ. οι πιθανότητες των εξάρσεων και η προοδευτική εξέλιξη της αναπηρίας), καθώς και οι πληροφορίες για την κλινική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αντλήθηκαν από την κοόρτη του London Ontario.

Τα δεδομένα για τη χρησιμότητα στηρίχθηκαν στην εργασία των Prosser et al, οι οποίοι χρησιμοποίησαν τη μέθοδο του τυπικού παιγνίου. Για τον προσδιορισμό του κόστους χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία 400 αληθινών ασθενών της χώρας. Οι τιμές των φαρμάκων ήταν οι νοσοκομειακές. Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν προσδιοριστική και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς, καμιά φαρμακευτική παρέμβαση δεν ήταν αποδοτική στον ουδό των 100.000\$. Στον ουδό αυτό, η υποδόρια χορηγούμενη Ιντερφερόνη ήταν η πλέον συμφέρουσα επιλογή και η ενδομυϊκά χορηγούμενη, η δεύτερη καλύτερη (ICER: 337.282\$/ QALY σε σχέση με την υποδόρια). Από τα υπόλοιπα τρία φάρμακα, μόνο η Φιγκολιμόδη είχε πιθανότητα να είναι οικονομικά αποδοτική σε προθυμία για πληρωμή πάνω από 300.000\$. Η Τεριφλουνομίδη και ο Φουμαρικός διμεθυλεστερας δεν ήταν, κατά τους συγγραφείς, αποδοτικές θεραπείες. Η υποδόρια Ιντερφερόνη είχε το υψηλότερο καθαρό χρηματικό όφελος στον ουδό των 100.000\$, ενώ οι θεραπείες από το στόμα είχαν χαμηλότερο.

Οι τιμές των φαρμάκων ήταν ο καθοριστικός παράγοντας του κόστους. Η υποδόρια Ιντερφερόνη ήταν αποδοτική σε όλα τα σενάρια. Στην περίπτωση ελάττωσης της τιμής των φαρμάκων σε επίπεδα τιμών καταναλωτή (χαμηλότερη από τη νοσοκομειακή), ο Φουμαρικός διμεθυλεστερας ήταν επίσης αποδοτική επιλογή. Η χρήση δεδομένων τόσο για την κλινική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, όσο και για τη χρησιμότητα, από μελέτες πληθυσμών άλλων χωρών, όπως επίσης και η έλλειψη σαφών πληροφοριών για τη συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή τους, ήταν οι περιορισμοί της μελέτης.

4.18 Dashputre et al [92]

Η ανάλυση αυτή του 2017 έγινε από την σκοπιά του τρίτου πληρωτή στις ΗΠΑ. Οι συγγραφείς σύγκριναν α) την πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη β 1-a με την IM IFNβ 1-a, την SC IFNβ 1-b, την

Γκλατιραμέρη, τη φιγκολιμόδη, τη Ναταλιζουμάμπη και τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και β) την Αλεμτουζουμάμπη με την SC INFβ 1a 44μg. Χρησιμοποίησαν ένα στατικό μοντέλο με δυο σκέλη και με χρονικό ορίζοντα ένα έτος για την πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη και δυο για την Αλεμτουζουμάμπη.

Υπολόγισαν το άμεσο κόστος σε δολάρια Αμερικής του 2015. Ο πληθυσμός είχε τα χαρακτηριστικά πληθυσμών κλινικών μελετών των δυο θεραπειών. Οι πληροφορίες για τη συχνότητα των εξάρσεων και την αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων αντλήθηκαν από δεδομένα κλινικών δοκιμών. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας. Οι ασθενείς παρέμεναν στην ίδια λειτουργική κλίμακα λόγω μικρής διάρκειας του χρονικού ορίζοντα και είχαν 100% συμμόρφωση στην αγωγή.

Τα αποτελέσματα (δείκτης ICER) εκφράστηκαν σε διαφορά κόστους ανά διαφορά αριθμού εξάρσεων που αποφεύχθηκαν. Η πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη ήταν αποδοτικότερη από τις άλλες Ιντερφερόνες και την Γκλατιραμέρη, όχι όμως και από τα υπόλοιπα σκευάσματα. Ο δείκτης ICER σε σχέση με την SC IFNβ 1-b ήταν 1.978.000\$/αποφευχθείσα έξαρση, αλλά οι δείκτες των Φιγκολιμόδη, Ναταλιζουμάμπη και Φουμαρικού Διμεθυλεστέρα σε σχέση με την πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη ήταν 62.040\$, 4.213\$ και 6.267\$/αποφευχθείσα έξαρση αντίστοιχα.

Στη δεύτερη περίπτωση, η Αλεμτουζουμάμπη είχε χαμηλότερο κόστος/αποφευχθείσα έξαρση σε σχέση με την υποδόρια Ιντερφερόνη β 1-a 44μg και ο δείκτης ICER της Αλεμτουζουμάμπης προς την Ιντερφερόνη ήταν 25.276\$/αποφευχθείσα έξαρση. Στην ανάλυση ευαισθησίας, η αύξηση της συχνότητας των εξάρσεων (προ θεραπείας) και του κόστους αυτών κατά 20% είχε θετική επίδραση (ελάττωση) στον δείκτη ICER και στις δυο περιπτώσεις. Ο τύπος της ανάλυσης ευαισθησίας (απλή), η άντληση δεδομένων από κλινικές δοκιμές, η συμμόρφωση στην αγωγή και το κόστος των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν περιορισμοί της μελέτης.

4.19 Hashemi-Meshkini et al [93]

Πρόκειται για μια συγκριτική μελέτη (Ιράν 2018), ανάμεσα στην πεγκυλιωμένη και μη πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη β 1-a. Έγινε από την οπτική του πληρωτή και αφορούσε στο άμεσο κόστος (δολάρια Αμερικής 2016). Το Μαρκοβιανό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε είχε οκτώ μηνιαία στάδια και χρονικό ορίζοντα 10 έτη. Η φυσική ιστορία της νόσου στηρίχθηκε σε κλινικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις και μέτα-αναλύσεις. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού αντλήθηκαν από κλινικές δοκιμές. Η θνησιμότητα βασίστηκε στα στατιστικά στοιχεία της χώρας και προσαρμόστηκε στη νόσο με βάση τα δεδομένα του αρχείου της Δανίας για την MS.

Στοιχεία για τη χρησιμότητα και την αναπηρία αντλήθηκαν από τη βιβλιογραφία (δεδομένα για το Ιράν). Το προεξοφλητικό επιτόκιο στο κόστος υπολογίστηκε με 7,5%. Ο δείκτης ICER για την πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη σε σχέση με την μη πεγκυλιωμένη ήταν 11.111\$/QALY. Με βάση τον ουδό των 15.945\$ (τριπλάσιο του κατά κεφαλή ΑΕΠ), η πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη ήταν κατά τους συγγραφείς οικονομικά αποδοτική. Πραγματοποιήθηκε προσδιοριστική ανάλυση ευαισθησίας. Ο βαθμός χρησιμότητας ήταν ο κυριότερος παράγοντας του κόστους. Η πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη δεν αποδείχτηκε αποδοτική σε σχέση με τη μη πεγκυλιωμένη βιοϊσοδύναμη της IFNβ 1-a.

4.20 Chanatittarat et al [94]

Αυτή είναι μια μελέτη από την Ταϊλάνδη, που δημοσιεύτηκε το 2018. Οι συγγραφείς σύγκριναν τα τρία σκευάσματα που έχουν εγκριθεί στη χώρα για τη θεραπεία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης με την υποστηρικτική αγωγή. Τα σκευάσματα ήταν η Ιντερφερόνη β 1-a, η Ιντερφερόνη β 1-b και η Φιγκολιμόδη. Η ανάλυση έγινε από την οπτική της κοινωνίας με χρονικό ορίζοντα 30 έτη (διάρκεια ζωής). Χρησιμοποιήθηκε ένα Μαρκοβιανό μοντέλο με επτά μηνιαίους κύκλους. Ο πληθυσμός ήταν ασθενείς με MS, ηλικίας 35 ετών, με τα χαρακτηριστικά των ασθενών που παρακολουθούνται σε τρία από τα τέσσερα σχετικά νοσοκομεία της χώρας (περίπου το 75% των ασθενών με τη νόσο στην Ταϊλάνδη).

Δημοσιευμένες εργασίες και μια μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν για την άντληση των δεδομένων της φυσικής ιστορίας της νόσου και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων αντίστοιχα. Το άμεσο και έμμεσο κόστος υπολογίστηκαν σε δολάρια Αμερικής του 2016 και το προεξοφλητικό επιτόκιο με 3%. Για τη χρησιμότητα, πραγματοποίησαν μια πολυκεντρική συγχρονική μελέτη με βάση το εργαλείο EQ-5D. Επίσης, πραγματοποίησαν προσδιοριστική και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας.

Σε σύγκριση με την υποστηρικτική αγωγή, η IFNβ 1-b είχε τον χαμηλότερο δείκτη ICER (12.000\$/QALY), και η IFNβ 1-a τον υψηλότερο (42.000\$/QALY). Καμιά όμως επιλογή δεν ήταν απόλυτα αποδοτική σε σχέση με τον αποδεκτό στη χώρα ουδό των 4.500\$/QALY ως προς την προθυμία για πληρωμή. Η πιθανολογική ανάλυση έδειξε ότι στα 4.500\$/QALY η IFNβ 1-b είχε 25% πιθανότητα να είναι αποδοτική και η IFNβ 1-a μόλις 8%. Τα αποτελέσματα έδειξαν να επηρεάζονται από τις τιμές των φαρμάκων, τις πιθανότητες εξέλιξης της νόσου και τις μεταβολές στη χρησιμότητα. Οι συγγραφείς δεν έλαβαν υπ' όψη τους την πιθανότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων,

το κόστος των ανεπιθύμητων ενεργειών, την περίπτωση διακοπής, ή αλλαγής της θεραπείας και τις μεταβολές στη χρησιμότητα κατά τη διάρκεια των εξάρσεων.

4.21 Zimmermann et al [16]

Αυτή είναι μια ανάλυση του 2018 από την οπτική του πληρωτή στις ΗΠΑ. Οι συγγραφείς σύγκριναν μια σειρά νοσοτροποποιητικών θεραπειών πρώτης και δεύτερης γραμμής, για τη μορφή με εξάρσεις-υφέσεις, αλλά και για τη χρόνια. Για την περίπτωση της μορφής με εξάρσεις-υφέσεις που αφορά την παρούσα μελέτη σύγκριναν τα σκευάσματα οκρελιζουμάμπη, ιντερφερόνη β1-a (ενδομυϊκή 30μg και υποδόρια 22μg και 44μg), ιντερφερόνη β1-b (Betaseron και Extavia), γκλατιραμέρη (Koraxone και Glatorra), πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, φουμαρικό διμεθυλεστέρα, τεριφλουνομίδη (7 και 14mg), φιγκολιμόδη και ναταλιζουμάμπη με την υποστηρικτική θεραπεία.

Το μοντέλο Markov που χρησιμοποίησαν είχε χρονικό ορίζοντα τη διάρκεια της ζωής και ετήσιους εξελικτικούς κύκλους. Ο πληθυσμός είχε τα χαρακτηριστικά πληθυσμών από κλινικές δοκιμές. Οι πληροφορίες για τη φυσική ιστορία της νόσου και τη χρησιμότητα αντλήθηκαν από βιβλιογραφικά δεδομένα (μέτρηση των QALY με το εργαλείο EQ-5D). Τα στοιχεία για τις κλινικές ιδιότητες των φαρμάκων στηρίχθηκαν σε δημοσιευμένη μέτα-ανάλυση. Υπολογίστηκε το άμεσο κόστος σε δολάρια Αμερικής (2017) με προεξοφλητικό επιτόκιο (για το κόστος και τα αποτελέσματα) 3%. Οι τιμές των σκευασμάτων υπολογίστηκαν με βάση τις εκπτώσεις στην τιμή λίστας, εκτός από αυτήν της οκρελιζουμάμπης (έλλειψη πληροφοριών την περίοδο διεξαγωγής της μελέτης). Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν απλή και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας.

Αν και καμία θεραπεία δεν φάνηκε να είναι αποδοτική (ουδός ICER 150.000\$/QALY), ωστόσο, σύμφωνα με τους συγγραφείς, η οκρελιζουμάμπη ήταν η επικρατέστερη ανάμεσα στις υπόλοιπες, σε σχέση με την υποστηρικτική αγωγή, με ICER 166.338\$/QALY. Το ποσοστό της έκπτωσης στην τιμή των φαρμάκων, προκειμένου να φτάσουν στον ουδό του δείκτη ICER κυμαινόταν από 52% για τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, μέχρι 87% για την τεριφλουνομίδη 7mg.

Στην πιθανολογική ανάλυση, η οκρελιζουμάμπη είχε 39% πιθανότητες να είναι αποδοτική στον ουδό των 150.000\$ ως προς την προθυμία για πληρωμή ενώ τα σκευάσματα από το στόμα είχαν λιγότερο από 1%. Για τα υπόλοιπα, η πιθανότητα κυμαινόταν από 1% (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη) έως 17% (Extavia). Η τιμή και η αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων αποτέλεσε τους κύριους παράγοντες της διαμόρφωσης του κόστους. Η άντληση πληροφοριών για τη φυσική ιστορία της νόσου και την

κλινική συμπεριφορά των φαρμάκων από κλινικές δοκιμές και όχι από πραγματικά στοιχεία παρακολούθησης ασθενών ήταν περιορισμοί της μελέτης.

4.22 Hamidi et al [95]

Στη μελέτη αυτή του 2018 από τη Νορβηγία, οι συγγραφείς σύγκριναν 11 σκευάσματα (IM IFNβ-1a, SC IFNβ-1a 22μg και 44μg, δυο σκευάσματα IFNβ-1b, πεγκυλιωμένη IFNβ-1a, Αλεμτουζουμάμπη, Φουμαρικό Διμεθυλεστέρα, Τεριφλουνομίδη, Ναταλιζουμάμπη, Φιγκολιμόδη και Γκλατιραμέρη). Η ανάλυση έγινε από την οπτική του πάροχου υγείας με χρονικό ορίζοντα 20 έτη στο βασικό σενάριο. Το μοντέλο Markov που αναπτύχθηκε είχε δέκα ετήσιους εξελικτικούς κύκλους. Η φυσική ιστορία της νόσου και η συχνότητα των εξάρσεων στηρίχθηκαν στα δεδομένα της κοόρτης του London Ontario. Οι πιθανότητες των μετακινήσεων στους κύκλους βασίστηκαν στη βιβλιογραφία. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού και τα κλινικά χαρακτηριστικά των φαρμάκων αντλήθηκαν από συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που πραγματοποίησαν οι ίδιοι οι συγγραφείς.

Υπολογίσθηκε το άμεσο κόστος σε νορβηγικές κορώνες του 2015 και μετατράπηκε σε ευρώ. Το προεξοφλητικό επιτόκιο για το κόστος και τα αποτελέσματα ορίστηκε στο 4%. Οι συγγραφείς έλαβαν υπ' όψη τους την προοδευτική ελάττωση του θεραπευτικού οφέλους, τη διακοπή των φαρμάκων και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Για τη χρησιμότητα ανατρέξανε σε βιβλιογραφικά δεδομένα, βασισμένα στο εργαλείο EQ-5D. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε κόστος/QALY και πραγματοποίησαν προσδιοριστική και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τους, η Αλεμτουζουμάμπη ήταν η επικρατέστερη επιλογή με >90% πιθανότητα να είναι οικονομικά αποδοτική σε κάθε ουδό της προθυμίας για πληρωμή (συνολικό κόστος 547.068€για 8,05 συνολικά QALYs). Ακολουθούσαν η Ιντερφερόνη β-1b, η πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη και η Ναταλιζουμάμπη. Σε ουδό χαμηλότερο από 111.690€/QALY, η Ιντερφερόνη β-1b είχε 36% πιθανότητες να είναι οικονομικά αποδοτική και η πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη 34%. Ο χρονικός ορίζοντας και η συνέχιση της αγωγής στο στάδιο της χρονιότητας είχαν τη μεγαλύτερη επίδραση στον δείκτη ICER.

4.23 Walter et al [96]

Στην ανάλυση αυτή του 2018 από την Αυστρία, έγινε σύγκριση ανάμεσα στην Αλεμτουζουμάμπη (ως θεραπεία πρώτης γραμμής) και σε όλα τα σκευάσματα ιντερφερόνης (IM IFNβ-1a, SC IFNβ-1a,

IFNβ-1b, PEG IFNβ-1a). Συγχρόνως, μελέτησαν και την περίπτωση χορήγησης της Αλεμτουζουμάμπης ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε σχέση με την ιντερφερόνη β-1a, τη φιγκολιμόδη και τη ναταλιζουμάμπη. Στην παρούσα μελέτη, θα σχολιαστεί μόνο το πρώτο σκέλος της οικονομικής ανάλυσης.

Η ανάλυση έγινε από την πλευρά του πληρωτή και είχε δεκαετή χρονικό ορίζοντα. Το μοντέλο Markov που αναπτύχθηκε είχε τριμηνιαία στάδια εξέλιξης της νόσου με βάση την κλίμακα EDSS. Η προσομοίωση του πληθυσμού (μέση ηλικία 33 έτη) βασίστηκε σε κλινική δοκιμή. Τα στοιχεία για τη φυσική ιστορία της νόσου και των εξάρσεων αντλήθηκαν από δεδομένα κλινικών δοκιμών και από την κοόρτη του London Ontario. Για τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, οι συγγραφείς ανατρέξαν σε δημοσιευμένη μετά-ανάλυση δικτύου.

Υπολογίστηκε το άμεσο κόστος σε ευρώ του 2017. Οι εκπτώσεις υπολογίστηκαν με ετήσιο ρυθμό 5%. Ο προσδιορισμός της χρησιμότητας έγινε από βιβλιογραφικά δεδομένα που βασίστηκαν στο εργαλείο EQ-5D. Πραγματοποιήθηκε προσδιοριστική και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η Αλεμτουζουμάμπη ήταν αποδοτικότερη επιλογή (132.663€ με όφελος 5,25 QALYs) σε σχέση με την ιντερφερόνη β (164.159€ με όφελος 4,85 QALYs). Στους περιορισμούς της μελέτης αναφέρθηκε η άντληση δεδομένων από τη βιβλιογραφία και τις κλινικές δοκιμές.

4.24 Xu et al [97]

Σ' αυτήν την ανάλυση του 2019 από την Κίνα, έγινε σύγκριση του κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ της Τεριφλουνομίδης (μια ταμπλέτα από το στόμα ημερησίως) και της Ιντερφερόνης β 1-b 250μg (υποδόρια ένεση παρ' ημέρα). Η μελέτη έγινε από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας της Κίνας. Χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο Markov με χρονικό ορίζοντα τη διάρκεια της ζωής και δέκα ετήσιους κύκλους λειτουργικής κατάστασης. Η θνησιμότητα ενσωματώθηκε σε όλα τα στάδια βάσει στατιστικών στοιχείων για τους δείκτες θνησιμότητας στην Κίνα. Για τον υπό παρακολούθηση πληθυσμό χρησιμοποιήθηκαν τα χαρακτηριστικά πληθυσμών που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές της Τεριφλουνομίδης.

Στοιχεία για την κλινική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αντλήθηκαν από αξιολογήσεις του NICE και κλινικές δοκιμές ενώ για τη φυσική ιστορία της νόσου από τη βάση δεδομένων British Columbia και από το ερευνητικό κέντρο για την Πολλαπλή Σκλήρυνση Sylvia Lawry. Η χρησιμότητα βασίστηκε στη βιβλιογραφία. Υπολογίστηκε το άμεσο κόστος σε δολάρια Αμερικής και στο εθνικό

νόμισμα της χώρας με τιμές του 2018 και οι εκπτώσεις με ρυθμό 3%. Λόγω έλλειψης επίσημων δεδομένων στη χώρα για το κόστος της νόσου, οι συγγραφείς πραγματοποίησαν μια έρευνα με ερωτηματολόγιο σε εξειδικευμένους στην Πολλαπλή Σκλήρυνση γιατρούς, προκειμένου να συγκεντρώσουν πληροφορίες σχετικές με το κόστος νοσηλείας, θεραπείας, εξάρσεων και διαχειριστικό κόστος της νόσου.

Τα αποτελέσματα τους εκφράστηκαν σε κόστος ανά ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής. Πραγματοποίησαν ανάλυση ευαισθησίας μεταβλητών και πιθανολογική ανάλυση. Σύμφωνα με τα ευρήματα τους η Τεριφλουνομίδη ήταν οικονομικά αποδοτικότερη και κλινικά αποτελεσματικότερη θεραπεία σε σχέση με τη συγκρινόμενη ιντερφερόνη (όφελος 174.249€, ή 26.212\$ για επί πλέον 0,73 QALYs, δηλαδή ICER 238.697€/QALY).

Στην ανάλυση ευαισθησίας, οι μεταβλητές που είχαν τη μεγαλύτερη επίδραση στο κόστος ήταν ο ρυθμός των εκπτώσεων, ο χρονικός ορίζοντας και το κόστος των φαρμάκων. Στην πιθανολογική ανάλυση, η Τεριφλουνομίδη φάνηκε να έχει 78% πιθανότητα να είναι οικονομικά αποδοτική στον ουδό των 162.000€ (τριπλάσιο του κατά κεφαλή ΑΕΠ)/QALY. Στο σενάριο από την οπτική της κοινωνίας, η Τεριφλουνομίδη φάνηκε να είναι ακόμη αποδοτικότερη με χαμηλότερο κόστος και περισσότερα QALY. Ζητήματα, όπως η έλλειψη πιο σύγχρονων δεδομένων για τη φυσική ιστορία της νόσου και η απουσία μελετών σχετικών με τη συμμόρφωση, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις αλλαγές φαρμάκων, ήταν κατά τους συγγραφείς περιορισμοί της μελέτης.

4.25 Chirikov et al [98]

Οι Chirikov et al δημοσίευσαν το 2019 μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, στην οποία σύγκριναν την Αλεμτουζουμάμπη με τη Ναταλιζουμάμπη, τη Φιγκκολιμόδη, την Οκρελιζουμάμπη και τη Γκλατιραμέρη (γενόσημο σκεύασμα). Η ανάλυση έγινε από την οπτική του πληρωτή στις ΗΠΑ με χρονικό ορίζοντα 20 έτη. Το Μαρκοβιανό μοντέλο που αναπτύξαν οι συγγραφείς είχε δέκα ετήσια εξελικτικά στάδια, βασισμένα στην κλίμακα EDSS. Δεν υπήρχε το τελικό στάδιο του θανάτου και η θνησιμότητα στηρίχθηκε στα στατιστικά δεδομένα της χώρας και ενσωματώθηκε στη λειτουργική κατάσταση κάθε κύκλου.

Η προσομοίωση του πληθυσμού έγινε με βάση τον πληθυσμό στις κλινικές δοκιμές της Αλεμτουζουμάμπης. Τα στοιχεία για τη φυσική ιστορία της νόσου αντλήθηκαν από τη βάση δεδομένων της British Columbia, οι πληροφορίες για την κλινική αποτελεσματικότητα από μελέτη μετα-ανάλυσης και κλινικές δοκιμές και ο βαθμός χρησιμότητας από τη βιβλιογραφία. Στο σενάριο

τους οι συγγραφείς έδωσαν έμφαση στις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, στη διακοπή της θεραπείας, στην προϊούσα ελάττωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας των σκευασμάτων και στη συχνότητα των εξάρσεων.

Υπολογίσθηκε το άμεσο κόστος σε δολάρια Αμερικής με τιμή του 2016 και οι εκπτώσεις με ετήσιο ρυθμό 3%. Τα αποτελέσματα τους εκφράστηκαν σε οριακό κόστος ανά ποιοτικά σταθμισμένα κερδισμένα έτη ζωής. Επίσης, πραγματοποίησαν ανάλυση ευαισθησίας των παραμέτρων και πιθανολογική ανάλυση. Στη βασική τους υπόθεση, αλλά και στα υπόλοιπα σενάρια, διαπίστωσαν ότι, η Αλεμτουζουμάμπη ήταν η οικονομικά αποδοτικότερη επιλογή σε σχέση με όλες τις συγκρινόμενες (συνολικό κόστος 421.996\$, συνολικά QALYs 8,9772, δείκτης ICER σε σχέση με τη συντηρητική αγωγή 103.895\$ και -418.246 σε σχέση με την Γκλατιραμέρη).

Συγχρόνως, παρατήρησαν ότι είχε το καλύτερο προφίλ σε σχέση με την ελάττωση της συχνότητας των εξάρσεων. Επί πλέον, μετά την πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας, συμπέραναν ότι, ως προς την προθυμία για πληρωμή (WTP), η Αλεμτουζουμάμπη είχε 37% πιθανότητα να είναι αποδοτική (cost-effective) για τον ουδό των 50.000\$, 75% για τον ουδό των 100.000\$ και 91% για τον ουδό των 200.000\$.

Κατά την άποψη των συγγραφέων, η υπεροχή της Αλεμτουζουμάμπης ήταν απόρροια της κλινικής της αποτελεσματικότητας και του χαμηλότερου κόστους θεραπείας (μικρός αριθμός θεραπευτικών συνεδριών). Η άντληση των δεδομένων από κλινικές δοκιμές και πιθανά παρωχημένες πηγές πληροφοριών, καθώς και μεθοδολογικά ζητήματα που σχετίζονται με έλλειψη ευελιξίας στα Μαρκοβιανά μοντέλα, ήταν σύμφωνα με τους συγγραφείς κάποιοι από τους περιορισμούς της μελέτης.

5. 5ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

5.1 Η ποιότητα των οικονομικών αναλύσεων

Για την αξιολόγηση της ποιότητας των εργασιών, χρησιμοποιήθηκε η λίστα CHEERS. Σε 23 από τις 25 εργασίες αναφέρεται στον τίτλο ότι πρόκειται για οικονομική ανάλυση. Σε μια από αυτές [95] δεν αναφέρεται το είδος της μελέτης ενώ σε μια άλλη [90], ο τίτλος αναφέρεται στο οικονομικό προφίλ του σκευάσματος. Όλες οι εργασίες έχουν καλά δομημένη περίληψη. Εξ' ίσου καλά δομημένη είναι και η εισαγωγή στο σύνολο των εργασιών. Ο υπό μελέτη πληθυσμός, η τοποθεσία και το πλαίσιο καθώς και η οπτική της μελέτης περιγράφονται αρκετά καλά σε όλες τις εργασίες. Μόνο σε μια [83] από τις 25 μελέτες δεν προσδιορίζεται ο χρόνος παρακολούθησης του πληθυσμού. Ο ρυθμός των εκπνώσεων αναφέρεται και στις 23 από τις 25 μελέτες με μακρύ χρονικό ορίζοντα. Από τις υπόλοιπες δυο, η μια είναι αναδρομική μελέτη [83], και η άλλη έχει χρονικό ορίζοντα ένα και δυο έτη (δυο περιπτώσεις σύγκρισης) [92].

Η επιλογή των συγκρινόμενων σκευασμάτων και των αποτελεσμάτων αναφέρεται σε όλες τις εργασίες. Σε τέσσερις από τις 25 [78, 83, 91, 93] μελέτες, δεν περιγράφεται με σαφήνεια ο τρόπος μέτρησης της κλινικής αποτελεσματικότητας των συγκρινόμενων σκευασμάτων. Στις 21 από τις 22 μελέτες (μεικτές μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας και κόστους-χρησιμότητας) περιγράφεται ο τρόπος υπολογισμού της χρησιμότητας ενώ σε μια από αυτές [78] δεν αναφέρεται. Οι υπόλοιπες τρεις [82, 89, 92] από τις 25 δεν είναι μελέτες κόστους χρησιμότητας, αλλά αμιγώς κόστους-αποτελεσματικότητας.

Ο προσδιορισμός του κόστους, οι χρηματικές μονάδες, οι ημερομηνίες των τιμών και οι μετατροπές των νομισμάτων περιγράφονται καλά σε όλες τις αναλύσεις. Επίσης, στις 24 από τις 25 μελέτες, στις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί μοντέλα, αυτά περιγράφονται καλά. Οι υποθέσεις (assumptions) δεν αναφέρονται με σαφήνεια σε 3 [78, 83, 93] από τις 25 μελέτες. Σε μια [78] από τις μελέτες δεν αναφέρεται η ανάλυση ευαισθησίας.

Σε 2 [78, 83] από τις 25 μελέτες δεν περιγράφονται με σαφήνεια οι παράμετροι της ανάλυσης και η αβεβαιότητα. Στο σύνολο των εργασιών περιγράφεται ικανοποιητικά το οριακό κόστος και οι συγκρίσεις ανάμεσα στα σκευάσματα της ανάλυσης. Η ετερογένεια του αναλυόμενου πληθυσμού δεν μελετήθηκε σε καμιά από τις εργασίες. Τα ευρήματα των μελετών παρουσιάζονται αρκετά καλά σε όλες τις εργασίες. Σε δυο [78, 98] από τις 25 μελέτες δεν αναφέρονται με σαφήνεια η πηγή της χρηματοδότησης και η δήλωση συμφερόντων.

Όπως γίνεται αντιληπτό, σύμφωνα με τη λίστα ελέγχου CHEERS, οι μελέτες περιείχαν σε πολύ μεγάλο βαθμό (84%-100%) τις απαραίτητες πληροφορίες και το επίπεδο της ποιότητας τους ήταν ιδιαίτερα υψηλό. Τρεις μελέτες από το Ιράν ήταν αυτές που εμφάνιζαν τη μεγαλύτερη ασάφεια και ελλείψεις πληροφοριών, ιδιαίτερα σε σχέση με τις αναλυτικές μεθόδους, τον προσδιορισμό της κλινικής αποτελεσματικότητας των φαρμάκων και τις υποθέσεις. Στον παρακάτω πίνακα (5.1) παρουσιάζεται συνοπτικά ο έλεγχος της ποιότητας των μελετών.

5.2 Ο πληθυσμός, η οπτική γωνία και ο χρονικός ορίζοντας

Στις περισσότερες από τις 24 μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιείται κάποιο μοντέλο για την ανάλυση, τα χαρακτηριστικά του μελετώμενου πληθυσμού έχουν αντληθεί από κλινικές δοκιμές. Σε μια ανάλυση από τη Φινλανδία [36], χρησιμοποιήθηκε το αρχείο για την Πολλαπλή Σκλήρυνση της χώρας (MS registry). Στις υπόλοιπες έξι, η προσομοίωση έγινε με βάση τα χαρακτηριστικά του τοπικού πληθυσμού [77, 78, 80, 81, 91, 94].

Σε δυο από τις μελέτες, η ανάλυση γίνεται τόσο από την πλευρά του πληρωτή, όσο και από την κοινωνική σκοπιά [86, 90]. Στις έξι [76, 77, 79, 80, 81, 94] από τις υπόλοιπες 23, υιοθετείται η οπτική γωνία της κοινωνίας και στις υπόλοιπες 17, η οπτική των ασφαλιστικών φορέων. Η πλειοψηφία των μελετών, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε κάποιο μοντέλο (22/24), έχουν χρονικό ορίζοντα από 10 ως 70 έτη. Σε δυο μελέτες [76, 92], ο χρονικός ορίζοντας είναι 5 και 1 ως 2 έτη αντίστοιχα.

5.3 Το μοντέλο Markov και η φυσική ιστορία της νόσου

Οι περισσότεροι συγγραφείς (23/25) χρησιμοποίησαν το μοντέλο Markov για την ανάλυση τους (Πίνακας 3.5, 3.6).

Πίνακας 5.1 Η ποιότητα των μελετών

Title	23
Abstract	25
Background and objectives	25
Target population and subgroups	25
Setting and location	25
Study perspective	25
Comparators	25
Time horizon	24
Discount rate	23
Choice of health outcomes	25
Measurement of effectiveness	21
Measurement and valuation of preference based outcomes	21
Estimating resources and costs	25
Currency, price date, and conversion	25
Choice of model	24
Assumptions	22
Analytical methods	24
Study parameters	23
Incremental costs and outcomes	25
Characterising uncertainty	23
Characterising heterogeneity	0
Study findings, limitations, generalisability, and current knowledge	25
Source of funding	23
Conflicts of interest	23

Οι Dashputre et al χρησιμοποίησαν ένα στατικό μοντέλο (δέντρο αποφάσεων) και οι Najafi et al πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη με υπαρκτή πληθυσμιακή ομάδα. Στις παλαιότερες

χρονολογικά αναλύσεις, διαπιστώνει κανείς ότι το μοντέλο προσομοίωσης αποτελείται συνήθως από έξι κύκλους, ανάλογα με την κλίμακα EDSS (πχ. 0-2.5, Relapse 0-2.5, 3.0-5.5, Relapse 3.0-5.5, 6.0-7.5, 8.0-9.5) και με έβδομο κύκλο τον θάνατο. Παρατηρούνται όμως και μερικές παραλλαγές και τροποποιήσεις [79].

Μια νεώτερη εκδοχή του μαρκοβιανού μοντέλου (εικόνα 1.1) περιλαμβάνει 11 κύκλους (δέκα για κάθε λειτουργική κατάσταση από 0 έως 9 και έναν κύκλο για τον θάνατο) και χρησιμοποιείται από τις πιο πρόσφατες χρονολογικά μελέτες της παρούσας ανασκόπησης [16, 36, 84-88, 90, 95-98]. Σε μεγάλο αριθμό μελετών (12/25), οι πληροφορίες για τη φυσική ιστορία της νόσου αντλήθηκαν από την κοόρτη του London Ontario, ή από συνδυασμό της κοόρτης και στοιχείων από κλινικές δοκιμές, βιβλιογραφικά δεδομένα και μέτα-αναλύσεις δικτύου.

Σε δυο μελέτες [97, 98], οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν την κοόρτη της British Columbia. Σε άλλες δυο [78, 83] δεν αναφέρεται η μέθοδος άντλησης των δεδομένων της φυσικής ιστορίας. Στις υπόλοιπες εννέα [16, 77, 80-82, 89, 92-94], οι συγγραφείς, κατά δήλωση τους, χρησιμοποίησαν πληροφορίες από τη βιβλιογραφία και από κλινικές δοκιμές.

5.4 Ο υπολογισμός της χρησιμότητας

Οι περισσότερες από τις 22 μεικτές αναλύσεις (κόστους-αποτελεσματικότητας και χρησιμότητας) έχουν χρησιμοποιήσει, ή έχουν στηριχτεί σε εργασίες, στις οποίες έχει χρησιμοποιηθεί το εργαλείο EQ-5D. Σε μια [78], όπως ήδη αναφέρθηκε, δεν εξηγείται η μέθοδος μέτρησης της χρησιμότητας. Δυο από τις υπόλοιπες [76, 91], έχουν στηριχτεί στις μετρήσεις του Prosser [99] ο οποίος χρησιμοποίησε το τυπικό παίγνιο. Σε άλλες δυο [80, 93], χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός των εργαλείων VAS, EQ-5D και HUI3 μεταφρασμένα στα Περσικά και τέλος οι Najafi et al χρησιμοποίησαν το εργαλείο MSQoL54 προσαρμοσμένο στον Ιρανικό πληθυσμό (Πίνακας 3.5, 3.6).

5.5 Ο υπολογισμός του κόστους

Στις μελέτες που έγιναν από την οπτική γωνία του πληρωτή (ασφαλιστικός φορέας) [16, 36, 82-85, 87-89, 91-93, 95-98] (Πίνακας 3.3, 3.4), υπολογίστηκε, όπως συνήθως γίνεται, το άμεσο κόστος, εκτός από μια περίπτωση [78], όπου υπολογίστηκαν και το έμμεσο. Συγχρόνως, σε δυο περιπτώσεις, όπου η ανάλυση έγινε από την πλευρά της κοινωνίας [76, 94], υπολογίστηκε μόνο το άμεσο κόστος, σε αντίθεση με τη συνηθισμένη πρακτική υπολογισμού και του έμμεσου.

5.6 Η κλινική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων

Όπως ήδη επισημάνθηκε, η μέθοδος υπολογισμού της κλινικής αποτελεσματικότητας των σκευασμάτων, αναφέρεται σε 21 από τις 25 μελέτες. Σε επτά από αυτές [16, 85, 88, 90, 94, 96, 98], οι πληροφορίες για την κλινική αποτελεσματικότητα αντλήθηκαν από μετα-αναλύσεις δικτύου (NMA) και σε άλλες έξι μελέτες [36, 84, 86, 87, 89, 97] χρησιμοποιήθηκαν μεικτές συγκρίσεις θεραπευτικών μεθόδων (MTC), ουσιαστικά δηλαδή, μετα-αναλύσεις δικτύου. Τέλος, στις υπόλοιπες οκτώ [76, 77, 79, 80, 81, 82, 92, 95] χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από κλινικές δοκιμές (Πίνακας 3.5, 3.6).

5.7 Οι υποθέσεις και οι αναλύσεις ευαισθησίας.

Σε 13 από τις 25 μελέτες, οι οποίες είναι και οι χρονολογικά νεώτερες, [16, 36, 76, 84-88, 90, 95-98], οι συγγραφείς αναφέρουν στις υποθέσεις τους την προοδευτική εξασθένηση του θεραπευτικού όφελους, τον χρόνο διακοπής της θεραπείας, τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, την επιστροφή σε καλύτερη λειτουργική κλίμακα και την αλλαγή θεραπείας [16, 76, 96], ή παραμονή στην ίδια. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις (χρονολογικά παλαιότερες), οι σημαντικότερες υποθέσεις είναι η αδυναμία επιστροφής σε καλύτερη λειτουργική κατάσταση, η αδυναμία αλλαγής θεραπείας και ο χρόνος διακοπής της θεραπείας.

Σε επτά [77, 79, 80, 83, 89, 92, 93] από τις 24 μελέτες, στις οποίες περιγράφεται η ανάλυση ευαισθησίας, έχει πραγματοποιηθεί μόνο προσδιοριστική ανάλυση σεναρίου και οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν κατά περίπτωση, ήταν το κόστος, ο χρονικός ορίζοντας, ο ρυθμός και το κόστος των εξάρσεων, οι εκπτώσεις, η μέθοδος υπολογισμού της χρησιμότητας, η διακοπή της θεραπείας, η θνησιμότητα, η ηλικία, το φύλο, και η βαρύτητα της νόσου. Στις υπόλοιπες δεκαεπτά μελέτες έχει πραγματοποιηθεί προσδιοριστική και πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας.

5.8 Τα αποτελέσματα των μελετών

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας, η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και η Αλεμτουζουμάμπη ήταν οι επικρατέστερες θεραπείες με βάση τις οικονομικές αναλύσεις που παρουσιάστηκαν. Στις περισσότερες μελέτες, καμιά από τις συγκρινόμενες θεραπείες δεν ήταν απολύτως αποδοτική σε σχέση με τον προτεινόμενο, ή αποδεκτό ουδό ως προς την επιθυμία για πληρωμή κάθε χώρας. Οι κυριώτεροι παράγοντες που φάνηκε να επηρεάζουν το κόστος ήταν οι τιμές των φαρμάκων, ο χρονικός ορίζοντας, η βαθμολογία στη χρησιμότητα και η κλινική αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Πίνακας 3.1, 3.2).

5.9 Η χρηματοδότηση

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η πηγή της χρηματοδότησης και η δήλωση συμφερόντων αναφέρονται σε 23 από τις 25 μελέτες. Οι 14 από αυτές [36, 77, 79, 81, 82, 84, 85-90, 96, 97] έχουν χρηματοδοτηθεί από τη φαρμακοβιομηχανία. Στις υπόλοιπες εννέα [16, 76, 80, 83, 91-95], οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν έχουν χρηματοδοτηθεί για την εκπόνηση της έρευνας τους (Πίνακας 3.5, 3.6).

6. 6ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

6.1 Συζήτηση

Οι μελέτες είναι υψηλού ποιοτικού επιπέδου, αλλά παρουσιάζουν μεγάλη ανομοιογένεια μεταξύ τους. Κατ' αρχήν, προέρχονται από διαφορετικές χώρες και συγκρίνουν διαφορετικά φάρμακα. Σχεδόν σε όλες τις εργασίες, το, ή τα υπό μελέτη σκευάσματα συγκρίνονται με κάποια άλλα. Σε μια ανάλυση [79], η σύγκριση του σχετικού σκευάσματος γίνεται μόνο με placebo.

Επίσης, είναι πολύ δύσκολο να πραγματοποιηθούν συγκρίσεις χωριστά για τα φάρμακα πρώτης και δεύτερης γραμμής. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε κάποιες διαφορές ανάμεσα στις Ευρωπαϊκές και τις Αμερικανικές οδηγίες [16], αλλά και στο γεγονός ότι οι υπάρχουσες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, από τις οποίες αντλούνται συνήθως τα δεδομένα, δεν εξετάζουν ξεχωριστά τις

φαρμακευτικές ουσίες [95]. Οι Soini et al, πραγματοποίησαν στη μελέτη τους σύγκριση μόνο των νοσοτροποποιητικών θεραπειών πρώτης γραμμής χωρίς να συμπεριλάβουν την Αλεμπτουζουμάμπη.

Οι μελέτες διαφέρουν ακόμη μεταξύ τους ως προς την οπτική γωνία και τον χρονικό ορίζοντα που υιοθετούν. Σύμφωνα με τις προτάσεις του NICE, ο χρονικός ορίζοντας που επιλέγεται σε μια οικονομική ανάλυση, θα πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικός της φυσικής εξέλιξης της σχετικής νόσου [33, 100]. Είναι επομένως φανερό, ότι για μια νόσο με τη χρόνια πορεία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης, η σωστότερη επιλογή είναι ο μεγάλης διάρκειας χρονικός ορίζοντας.

Επί πλέον, οι βραχυχρόνιες αναλύσεις δεν καταφέρνουν να αποτυπώσουν με ακρίβεια τον βαθμό αναπηρίας στα προχωρημένα στάδια και έτσι ενδέχεται να προκαλείται αλλοίωση του αποτελέσματος στη μέτρηση της χρησιμότητας (καλύτερο από το πραγματικό). Αυτό συνεπάγεται ψευδή αύξηση των ποιοτικά σταθμισμένων ετών ζωής και βελτίωση του δείκτη ICER [101].

Ο χρονικός ορίζοντας μπορεί ακόμη να παίζει ρόλο στη διαμόρφωση του κόστους [101]. Μακρύτερος χρονικός ορίζοντας έχει ως επακόλουθο πιο συμφέρουσες τιμές του δείκτη ICER και είναι πιο ευαίσθητος στην επίδραση της θεραπείας στην προοδευτική εξέλιξη της νόσου. Ο βραχύτερος χρονικός ορίζοντας αντίθετα, σχετίζεται με καλύτερη επίδραση της θεραπείας στην ελάττωση των εξάρσεων [102].

Από την άλλη πλευρά, η επιλογή της οπτικής γωνίας έχει επίδραση και στην επιλογή του είδους του κόστους που θα συμπεριληφθεί στην οικονομική ανάλυση. Οι αναλύσεις από την κοινωνική σκοπιά είθισται να συμπεριλαμβάνουν το συνολικό κόστος (άμεσο και έμμεσο), σε αντίθεση με αυτές που γίνονται από την οπτική γωνία του ασφαλιστικού φορέα, όπου ενδιαφέρον έχει συνήθως μόνο το άμεσο κόστος.

Υπάρχουν επίσης αρκετές δομικές και μεθοδολογικές διαφορές ανάμεσα στα μαρκοβιανά μοντέλα που περιγράφονται στις μελέτες, όπως για παράδειγμα ο αριθμός των κύκλων-σταδίων και η χρονική τους διάρκεια και συχνότητα. Ακόμη, διαφορές εντοπίζονται και στον τρόπο λήψης των πληροφοριών που σχετίζονται με τη φυσική ιστορία της νόσου.

Η κατάταξη των ασθενών στα στάδια της νόσου και η απόδοση των βαθμών ανικανότητας γίνεται με βάση την κλίμακα EDSS [35]. Η κλίμακα είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση κυρίως της κινητικότητας των ασθενών, αλλά αδυνατεί να διαχωρήσει ανάμεσα στη μορφή με εξάρσεις-υφέσεις και στη χρόνια προϊούσα [103].

Στην πλειοψηφία των μελετών έχει χρησιμοποιηθεί η κοόρτη του London Ontario. Ακόμη, αν ανατρέξει κανείς στις περιπτώσεις, όπου οι ερευνητές δηλώνουν ότι άντλησαν τις πληροφορίες τους από βιβλιογραφικά δεδομένα, αυτά παραπέμπουν συνήθως στην ίδια κοόρτη. Το 2014, δημοσιεύτηκε από την ομάδα του Σχεδίου Επιμερισμού του Κινδύνου της Βρετανίας μια μελέτη [33] σχετικά με την καταλληλότητα του μαρκοβιανού μοντέλου σε συνδυασμό με την κοόρτη της British Columbia, για την προσομοίωση της νόσου και την άντληση των δεδομένων της φυσικής της ιστορίας.

Σύμφωνα με αυτήν τη μελέτη, μια πιο ευέλικτη εκδοχή του νεότερου μοντέλου Markov, η οποία θα επιτρέπει την επιστροφή σε προηγούμενη καλύτερη λειτουργική κλίμακα, σε συνδυασμό με τη χρήση της κοόρτης της British Columbia, είναι το πιο κατάλληλο εργαλείο για την προσομοίωση της εξελικτικής πορείας της νόσου και της μετάπτωσης της στη χρονιότητα. Το μοντέλο αυτό, το οποίο είχε ήδη χρησιμοποιηθεί από προηγούμενους ερευνητές [104, 105] προτάθηκε για χρήση στη Μ. Βρετανία και συστήνεται από το NICE [17, 33, 100]. Επίσης, υιοθετήθηκε και από φορείς άλλων χωρών που διενεργούν οικονομικές αναλύσεις, ως πλέον κατάλληλο για την Πολλαπλή Σκλήρυνση

Συγχρόνως, στην ίδια μελέτη, ασκείται κριτική στην κοόρτη του Οντάριο για ελλείψεις δεδομένων σχετικών με τη βαθμολογία στην κλίμακα ανικανότητας [17, 33], με αποτέλεσμα την παραποίηση των αποτελεσμάτων και ως εκ τούτου την εμφάνιση μιας εικόνας χειρότερης, τόσο στον βαθμό της αναπηρίας, όσο και στο μέγεθος της κλινικής αποτελεσματικότητας των φαρμάκων. Αντίθετα, οι κλινικές πληροφορίες που αντλούνται από την κοόρτη της British Columbia είναι ρεαλιστικότερες και ταιριάζουν με την καθημερινή πράξη.

Και οι δυο Καναδικές κοόρτες έχουν δημιουργηθεί εδώ και αρκετές δεκαετίες και είναι πολύ πιθανό τα δεδομένα τους να μην είναι σε πλήρη ισχύ πλέον. Ακόμη, οι πληροφορίες που σχετίζονται με ένα συγκεκριμένο πληθυσμό δεν είναι πάντα εφικτό να γενικευτούν [106]. Φαίνεται όμως, πως δεν υπάρχουν πολλές εναλλακτικές λύσεις για τους ενδιαφερόμενους ερευνητές. Την τελευταία εικοσαετία, η πλειοψηφία των ασθενών λαμβάνει κάποια θεραπεία για τη νόσο και είναι εξαιρετικά δύσκολο πια να δημιουργηθούν ομάδες παρακολούθησης της φυσικής πορείας ασθενών χωρίς φαρμακευτική αγωγή [106].

Διαφορές διαπιστώνονται και ως προς την επιλογή του μελετώμενου πληθυσμού. Πολλοί συγγραφείς χρησιμοποίησαν τα χαρακτηριστικά πληθυσμών που συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές των αντίστοιχων σκευασμάτων και κάποιοι άλλοι αρχεία ασθενών. Τα αυστηρά κριτήρια επιλογής και η σχολαστική παρακολούθηση των πληθυσμών που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές, μπορεί να τους

καθιστούν ελκυστικούς ώστε να χρησιμοποιούνται και σε άλλες μελέτες, όμως οι ιδιαιτερότητες της επιλογής τους και η συνήθως βραχυχρόνια παρακολούθηση τους δεν αντιπροσωπεύουν κατ' ανάγκη την πραγματική, καθημερινή πράξη.

Γι' αυτούς τους λόγους, μπορεί και τα χαρακτηριστικά τους να μην είναι πάντα εφαρμόσιμα σε άλλους πληθυσμούς [107]. Τα εθνικά αρχεία ασθενών μπορούν να αποτελέσουν αξιόπιστες πηγές πληροφοριών του αληθινού κόσμου και να καλύψουν τα κενά των κλινικών δοκιμών [108, 109].

Οι μελέτες παρουσιάζουν αρκετή ομοιομορφία σε σχέση με τη μέθοδο μέτρησης της χρησιμότητας, αφού στις περισσότερες χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο EQ-5D. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι, σύμφωνα με το NICE, το εργαλείο EQ-5D συστήνεται ως το πιο κατάλληλο για την εξαγωγή ρεαλιστικότερων και ασφαλέστερων συμπερασμάτων σε σχέση με την αξιολόγηση της χρησιμότητας και τον υπολογισμό των ποιοτικά σταθμισμένων ετών ζωής (QALYs) [56, 100, 101].

Για τον υπολογισμό του άμεσου κόστους, οι συγγραφείς έλαβαν υπ' όψη τους τις τιμές των φαρμάκων, αλλά και άλλους παράγοντες, όπως οι νοσηλείες, το κόστος των εξάρσεων, ή το άδηλο κόστος. Δεν συμπεριέλαβαν όμως όλοι τους ίδιους παράγοντες, εκτός βέβαια από τις τιμές των φαρμάκων. Επί πλέον, άντλησαν από διαφορετικές πηγές τις σχετικές πληροφορίες, όπως για παράδειγμα από τους επίσημους φορείς παροχής υπηρεσιών υγείας, ή από βιβλιογραφικά δεδομένα. Επίσης, στις περισσότερες περιπτώσεις, αναγνωρίζουν ως περιορισμούς των μελετών τη δυσχέρεια στον υπολογισμό του κόστους που οφείλεται στην κακή συμμόρφωση, ή στη διακοπή της θεραπείας [14].

Στις περιπτώσεις όπου υιοθετήθηκε η κοινωνική οπτική, υπολογίστηκε και το έμμεσο κόστος. Ο υπολογισμός του έμμεσου κόστους δεν είναι πάντα εύκολος. Επί πλέον, υπάρχει διχογνωμία σχετικά με την καλύτερη μέθοδο υπολογισμού της απώλειας παραγωγικότητας. Κάποιοι δηλαδή, υποστηρίζουν ότι η μέθοδος του ανθρώπινου κεφαλαίου δεν είναι τόσο αντικειμενική, όσο η μέθοδος τριβής (friction cost method). Σύμφωνα μ' αυτήν, η απώλεια της παραγωγικότητας είναι περιορισμένη, επειδή οι εργαζόμενοι αναπληρώνονται [103]. Είναι επομένως δυνατόν, οι διαφορές στον υπολογισμό του κόστους και στο τι συμπεριλαμβάνεται σ' αυτό, να οδηγούν πολλές μελέτες σε ανακρίβειες σχετικά με το αληθινό οικονομικό φορτίο της νόσου [103].

Όλες οι πηγές (κλινικές δοκιμές, μετα-ανάλυση δικτύου) που χρησιμοποιήθηκαν από τους συγγραφείς για τη συγκέντρωση των στοιχείων της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας των φαρμάκων θεωρούνται ως οι πλέον κατάλληλες και συστήνονται από το NICE [100], αλλά και

άλλους φορείς ΑΤΥ. Ωστόσο, όσον αφορά στις κλινικές δοκιμές, θα πρέπει κανείς να έχει υπ' όψη του ότι αυτές, αν και τυχαιοποιημένες μελέτες, δεν στερούνται πάντοτε υποκειμενικότητας, ή προκατάληψης.

Είναι χαρακτηριστικό ότι, η πληθώρα των κλινικών δοκιμών διενεργείται από τη φαρμακοβιομηχανία και οι συγκρίσεις γίνονται ανάμεσα σε συγκεκριμένο προϊόν και σε placebo, ή τη συντηρητική αγωγή, ή τη μέχρι τώρα τυπική θεραπεία και ποτέ δεν συγκρίνονται νέες θεραπευτικές επιλογές μεταξύ τους [23]. Στο σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων, τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών είναι θετικά για το σχετικό σκεύασμα [23] ενώ συγχρόνως, οι αρνητικές μελέτες σπάνια δημοσιεύονται [107].

Ακόμη, ο βαθμός αξιοπιστίας των κλινικών δοκιμών που συμπεριλαμβάνονται σε μια μετα-ανάλυση δικτύου, είναι προφανές, ότι επηρεάζει και την αντικειμενικότητα και αξιοπιστία της ανάλυσης [107]. Επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις, ο αριθμός των τυχαιοποιημένων μελετών για κάποιο σκεύασμα μπορεί να είναι πολύ μικρότερος σε σχέση με των άλλων συγκρινόμενων και αυτό να δημιουργεί μεθοδολογικά προβλήματα στη μετα-ανάλυση [107].

Η απουσία συγκριτικών μελετών (head to head) μεταξύ των διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων ήταν ένας από τους σημαντικότερους περιορισμούς των μελετών [102]. Η συμβολή των αρχείων ασθενών, με την προϋπόθεση ότι αυτά πληρούν τα απαραίτητα κριτήρια, μπορεί να είναι πολύτιμη στο θέμα της συγκέντρωσης αξιόπιστων συμπληρωματικών πληροφοριών [36], σχετικών όχι μόνο με την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, αλλά και με την θεραπευτική τους ισχύ σε βάθος χρόνου, ή ακόμη με θέματα που σχετίζονται με την ασφάλεια, τη συμμόρφωση των ασθενών και τις περιπτώσεις διακοπής της θεραπείας [108].

Στις μισές περίπου μελέτες (πιο πρόσφατες), οι συγγραφείς φαίνεται πως έχουν ακολουθήσει τις παραινέσεις προηγούμενων ερευνητών [75], αλλά και τις προτάσεις του NICE και παρουσιάζουν αρκετή ομοιομορφία στο περιεχόμενο και στον τρόπο διατύπωσης των υποθέσεων τους και αυτό έχει θετική επίδραση και στην ποιότητα των μελετών. Στις υπόλοιπες, παρατηρείται μεγαλύτερη διαφοροποίηση και αυθαίρετη ίσως επιλογή, σχετικά με το τι συμπεριλαμβάνεται στη γκάμα των υποθέσεων. Στις περισσότερες από τις μισές μελέτες έχει πραγματοποιηθεί και πιθανολογική ανάλυση. Η πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας συστήνεται από το NICE [100], ως η καταλληλότερη μέθοδος επεξεργασίας και σύγχρονης απεικόνισης των παραμέτρων της αβεβαιότητας στα αποτελέσματα της οικονομικής ανάλυσης.

Ανεξάρτητα από το αν η τιμή του δείκτη ICER είναι μεγαλύτερη από τον αποδεκτό ουδό, σε περίπτωση που ένα σκεύασμα έχει πιθανότητα τουλάχιστον 40% να είναι οικονομικά αποδοτικό, τότε αυτό μπορεί να έχει ευνοϊκότερη αντιμετώπιση κατά την αξιολόγηση του από το NICE [110]. Στο θέμα των αποτελεσμάτων, φαίνεται ότι είναι μάλλον δύσκολες οι συγκρίσεις ανάμεσα στις μελέτες.

Επιχειρώντας μια γενική εκτίμηση, θα έλεγε κανείς ότι από τις ιντερφερόνες, η σπανιότερα αποδοτική μοιάζει να είναι η ιντερφερόνη β-1b. Ανάμεσα στα από του στόματος σκευάσματα, πιο αποδοτικός εμφανίζεται ο φουμαρικός διμεθυλεστερας. Στις συγκρίσεις ανάμεσα στα ενέσιμα και στα νεώτερα από του στόματος φάρμακα υπερτερούν τα δεύτερα.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα ευρήματα είναι αντικρουόμενα, ακόμη και όταν προέρχονται από την ίδια χώρα, όπως για παράδειγμα συμβαίνει με τις μελέτες από το Ιράν. Σε μια από αυτές [78], το πρωτότυπο σκεύασμα της IM IFNβ-1a θεωρήθηκε το πιο αποδοτικό σε σχέση με τα υπόλοιπα σκευάσματα ιντερφερόνης, συμπεριλαμβανομένου του βιοϊσοδύναμου του. Σε μελέτη της επόμενης χρονιάς, από άλλους συγγραφείς [80], πιο αποδοτικό θεωρήθηκε το βιοϊσοδύναμο του ίδιου σκευάσματος.

Αν και πρόκειται για όμοια σκευάσματα, ωστόσο οι πρώτοι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι το πρωτότυπο φάρμακο συγκέντρωσε υψηλότερη βαθμολογία στη χρησιμότητα (περισσότερα QALYs), σε αντιδιαστολή με τους επόμενους, οι οποίοι κατέγραψαν ακριβώς το αντίθετο. Να σημειωθεί ότι οι πρώτοι δεν αναφέρουν τη μέθοδο μέτρησης της χρησιμότητας ούτε τις πηγές χρηματοδότησης της έρευνας τους, ενώ στη δεύτερη περίπτωση, οι πληροφορίες αυτές περιγράφονται καλά (πρόκειται για ανεξάρτητη, μη χρηματοδοτούμενη έρευνα).

Κάτι άλλο που παρατηρείται είναι το γεγονός ότι, στις περισσότερες μελέτες, ο δείκτης οριακού κόστους είναι υψηλότερος από τον αποδεκτό ουδό και κανένα σκεύασμα δεν είναι απόλυτα αποδοτικό. Συγχρόνως, ο σημαντικότερος παράγοντας του κόστους είναι οι τιμές των φαρμάκων, οι οποίες ακολουθούν μια ανορθόδοξη αυξητική πορεία, αντίθετη με τις αρχές του ανταγωνισμού, παρά την κυκλοφορία ολοένα και περισσότερων σκευασμάτων [14-16]. Η ελλάτωση λοιπόν των τιμών θα μπορούσε να έχει σαν αποτέλεσμα οικονομικά αποδοτικότερες θεραπείες για την Πολλαπλή Σκλήρυνση [102].

Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η περίπτωση των Hernandez et al, όπου γίνεται σύγκριση της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με άλλες ιντερφερόνες και με την γκλατιραμέρη από την οπτική των

ασφαλιστικών φορέων δυο διαφορετικών χωρών (Σκωτία και ΗΠΑ). Και στις δυο περιπτώσεις, η έρευνα ανέδειξε το συγκεκριμένο σκεύασμα ως το πιο αποδοτικό με πολλαπλάσια όμως διαφορά στον δείκτη ICER στην περίπτωση των ΗΠΑ, κάτι το οποίο μπορεί να εξηγηθεί από το πολλαπλάσιο κόστος του φαρμάκου στις ΗΠΑ σε σχέση με τη Σκωτία.

Σε όλες τις μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από τη φαρμακευτική βιομηχανία, το σχετικό προϊόν αποδείχτηκε το επικρατέστερο σε σχέση με τα συγκρινόμενα, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις (8/14) ο δείκτης ICER ήταν μεγαλύτερος από τον αποδεκτό ουδό. Στην ομάδα των μελετών που δεν χρηματοδοτήθηκαν, οικονομικά αποδοτικές σε σχέση με τον επιθυμητό ουδό αποδείχτηκαν οι βιοϊσοδύναμες ουσίες που παράγονται στο Ιράν και σε μια περίπτωση, η Αλεμτουζουμάμπη (ως αποτέλεσμα υπολογίστηκε ο αριθμός των εξάρσεων που αποφεύχθηκαν).

6.2 Συμπεράσματα

Οι μελέτες παρουσιάζουν αρκετή ανομοιογένεια μεταξύ τους. Τα ευρέα και ίσως λίγο ασαφή όρια στη διάκριση ανάμεσα στα φάρμακα πρώτης και δεύτερης γραμμής, που επιτρέπουν οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής και ιδιαίτερα της Αμερικανικής νευρολογικής κοινότητας πιθανόν να ευθύνονται για αυτό. Συγχρόνως, ο τρόπος σχεδιασμού των κλινικών δοκιμών δεν λαμβάνει υπ' όψη τέτοιο διαχωρισμό.

Το ποιοτικό επίπεδο των οικονομικών αναλύσεων που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα ανασκόπηση είναι αρκετά υψηλό. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στις πιο πρόσφατες χρονολογικά μελέτες, στις οποίες φαίνεται να ακολουθούνται οι προτάσεις συγγραφέων παλαιότερων ανασκοπήσεων, αλλά και η μεθοδολογία του NICE στη διενέργεια της σχετικής έρευνας.

Η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, ο φουμαρικός διμεθυλεστερας και η αλεμτουζουμάμπη φάνηκαν να είναι τα πιο αποδοτικά σκευάσματα, αλλά όχι πάντα με αποδεκτό οριακό δείκτη κόστους-αποτελεσματικότητας. Στις μελέτες, όπου η σύγκριση έγινε με βιοϊσοδύναμα, τότε αυτά τα σκευάσματα αποδείχτηκαν ιδιαίτερα αποτελεσματικά ως προς το κόστος.

Τα σκευάσματα που χορηγούνται από το στόμα και πρωτοποριακά σκευάσματα όπως η αλεμτουζουμάμπη δείχνουν να έχουν καλύτερη αποτελεσματικότητα και περισσότερα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής, σε σχέση με τα παλαιότερα ενέσιμα.

Αν και οι περισσότερες μελέτες προέρχονται από τη Βόρειο Αμερική και την Ευρώπη, όπου βέβαια συγκεντρώνονται και οι περισσότεροι ασθενείς, ωστόσο τα τελευταία χρόνια υπάρχει αρκετό ενδιαφέρον για παρόμοιες αναλύσεις και από χώρες της Ασίας και ιδιαίτερα από το Ιράν, στο οποίο παράγονται και βιοϊσοδύναμα σκευάσματα.

Η φαρμακευτική βιομηχανία παίζει σημαντικό ρόλο στην πραγματοποίηση μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας, είτε άμεσα, ως χρηματοδότης, είτε έμμεσα, διενεργώντας κλινικές δοκιμές, από τις οποίες αντλούνται τα σχετικά δεδομένα.

Οι τιμές των φαρμάκων αποτελούν τον κυριώτερο παράγοντα στη διαμόρφωση του κόστους και παραδόξως, δεν ακολουθούν θεμελιώδεις αρχές της οικονομίας και του ανταγωνισμού. Η έλλειψη ανεξάρτητων, συγκριτικών μελετών μεταξύ των σκευασμάτων και οι παρωχημένες πλέον πληροφορίες από παρακολούθηση πληθυσμών ασθενών προηγούμενων δεκαετιών δημιουργούν την ανάγκη για αλλαγές στην άντληση των δεδομένων και τη μεθοδολογία διενέργειας των οικονομικών αναλύσεων για τις νοσοτροποποιητικές θεραπείες.

Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον από την Ευρωπαϊκή Ένωση (EMA) και από φορείς αξιολόγησης όπως το βρετανικό NICE για τη διενέργεια τεκμηριωμένων και μεθοδολογικά άρτιων οικονομικών μελετών, προκειμένου να χρησιμεύσουν ως εργαλεία για τη λήψη όσο το δυνατόν αντικειμενικότερων αποφάσεων σχετικών με την αποζημίωση των φαρμάκων.

6.3 Προτάσεις για το μέλλον

- Η πραγματοποίηση τυχαιοποιημένων μελετών που θα συγκρίνουν περισσότερα του ενός νέα σκευάσματα μεταξύ τους.
- Η δημιουργία, με βάση σωστές προδιαγραφές και τις προτάσεις της Ευρωπαϊκής Υπηρεσίας Φαρμάκων (EMA), μητρώων ασθενών για την παρακολούθηση της εξέλιξης μιας χρόνιας νόσου, όπως είναι η Πολλαπλή Σκλήρυνση.
- Η διενέργεια οικονομικών αναλύσεων με βάση αυστηρά μεθοδολογικά κριτήρια, ώστε να εξασφαλίζεται η ομοιομορφία, η ποιότητα, η αντικειμενικότητα και η σωστή τεκμηρίωση των ερευνών.
- Η δημιουργία κινήτρων για την παραγωγή βιοϊσοδύναμων ουσιών και στην Ευρώπη.

- Η θέσπιση αποδεκτού ουδού οριακού δείκτη κόστους-αποτελεσματικότητας και από τους φορείς ΑΤΥ και άλλων χωρών, που θα χρησιμεύει σαν εργαλείο πίεσης προς τη βιομηχανία για τον έλεγχο των τιμών των φαρμάκων.
- Συγχρόνως όμως, και η διάθεση των φορέων για επίδειξη κάποιας ελαστικότητας σε περιπτώσεις όπου διακυβεύεται η ισότητα στην πρόσβαση των θεραπειών.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ATY	Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας
AAN	American Academy of Neurology
ΑΕΠ	Ακαθάριστο Εθνικό Προϊόν
BSC	Best Supportive Care
CAD	Canadian Dollar
CEA	Cost Effectiveness Analysis
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CPI	Consumer Price Index
CUA	Cost Utility Analysis
ΔΑ	Δεν Αναφέρεται
DALY	Disability Adjusted Life Year
DMD	Disease Modifying Drug
DMT	Disease Modifying Treatment
DMF	Dimethyl Fumarate
ΔΧ	Δεν Χρηματοδοτήθηκε
EAN	European Academy of Neurology
E.C.T.R.I.M.S.	European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis
EDSS	Expanded Disability State Scale
EMA	European Medicines Agency
EQ5D	EuroQoL 5 Dimensions
GA	Glatiramer Acetate
HRQoL	Health Related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessment
HUI3	Health Utilities Index
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ICUR	Incremental Cost-Utility Ratio
IFN	Interferon
IM	Intramuscular
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
LYG	Life Years Gained
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MS	Multiple Sclerosis
MSIF	Multiple Sclerosis International Federation

MSQoL54	Multiple Sclerosis Quality of Life 54
MTC	Mixed Treatment Comparison
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta Analysis
NMB	Net Monetary Benefit
NTL	Natalizumab
PEG	Pegylated Interferon
ΠΟΥ	Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας
PPP	Purchasing Power Parity
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCT	Randomised Controlled Trial
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
SC	Subcutaneous
VAS	Visual Analogue Scale
WTP	Willingness To Pay

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Nickerson M, Cofield SS, Tyry T, Salter AR, Cutter GR, Marrie RA. Impact of multiple sclerosis relapse: The NARCOMS participant perspective. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2015) 4, 234-240.
- [2] Albuquerque C, Geraldo A, Martins R, Ribeiro O. Quality of life of people with multiple sclerosis: Clinical and psychosocial determinants. *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 171 (2015) 359 – 365.
- [3] Mäurer M, Giancarlo Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Wolinsky JS, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bozzi S, O'Connor PW. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life – A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2016) 7, 33-40.
- [4] Noonan CW, Williamson DM, Henry JP, Indian R, Lynch SG, Neuberger JS, et al. The prevalence of multiple sclerosis in 3 US communities. *Prev Chronic Dis* 2010;7(1).
- [5] Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS. 2013. <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>.
- [6] Dilokthornsakul P, Valuck RJ, Nair KV, Corboy JR, Allen RR, Campbell JD. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *Neurology* 2016;86:1014–1021.
- [7] Kingwell E, Zhu F, Marrie RA, Fisk JD, Wolfson C, Warren S, Profetto-McGrath J, Svenson LW, Jette N, Bhan V, Yu BN, Elliott L, Tremlett H. High incidence and increasing prevalence of multiple sclerosis in British Columbia, Canada: findings from over two decades (1991–2010). *J Neurol* (2015) 262:2352–2363.
- [8] Barnett MH, McLeod JG, Hammond SR, Kurtzke JF. Migration and multiple sclerosis in immigrants from United Kingdom and Ireland to Australia: a reassessment. III: risk of multiple sclerosis in UKI immigrants and Australian-born in Hobart, Tasmania. *J Neurol* (2016) 263:792–798.
- [9] Kingwell E, Marriott JJ, Jetté J, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, Evans C, Béland SG, Kulaga S, Dykeman J, Wolfson C, Koch MW, Marrie RA. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurology* 2013, 13:128.
- [10] Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, García-Merino A, Sá J, Pedro-Cuesta J. Incidence of multiple sclerosis among European Economic Area populations, 1985-2009: the framework for monitoring. *BMC Neurology* 2013, 13:58.
- [11] Lublin F. History of modern multiple sclerosis therapy. *J Neurol* (2005) 252 [Suppl 3]: III/3–III/9.

- [12] Burks J, Marshall TS, Ye X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2017;9.
- [13] Manouchehrinia A, Constantinescu CS. Cost-Effectiveness of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2012) 12:592–600.
- [14] Hartung DM. Economics and Cost-Effectiveness of Multiple Sclerosis Therapies in the USA. *Neurotherapeutics* (2017) 14:1018–1026.
- [15] Hartung DM, Bourdette DN, Ahmed SM, Whitham RH. The cost of multiple sclerosis drugs in the US and the pharmaceutical industry: too big to fail? *Neurology* 2015;84:2185–2192.
- [16] Zimmermann M, Brouwer E, Tice JA, Seidner M, Loos AM, Liu S, Chapman RH, Kumar V, Carlson JJ. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cost-Utility Analysis *CNS Drugs* 2018.
- [17] Palace J, Duddy M, Bregenzer T, Lawton M, Zhu F, Boggild M, Piske B, Robertson NP, Oger J, Tremlett H, Tilling K, Ben-Shlomo Y, Dobson C. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: a clinical cohort study with natural history comparator. *Lancet Neurol* 2015; 14: 497–505.
- [18] Chen AY, Chonghasawat AO, Leadholm KL. Multiple sclerosis: Frequency, cost, and economic burden in the United States. *Journal of Clinical Neuroscience* 45 (2017) 180–186.
- [19] Systematic Reviews. CRD’s guidance for undertaking reviews in health care. © Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2008. Published by CRD, University of York January 2009.
- [20] Πατελάρου Ε, Μπροκαλάκη Η. Μεθοδολογία της Συστηματικής Ανασκόπησης και Μετα-ανάλυσης. *ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ* 2010, 49(2): 122–130.
- [21] Γαλάνης Π. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ* 2009, 26(6):826-841.
- [22] Αθανασάκης Κ. Βασικές Έννοιες και εισαγωγή στην Οικονομική Αξιολόγηση. *ΑΠΚΥ*, Αθήνα 2013.
- [23] Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, Capasso L, Aleksovska K, Rosso A, Scaioli G, DeVito C, Roberta R, Villari P, Ioannidis JPA. Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *Journal of Clinical Epidemiology* 68 (2015) 811-820.
- [24] Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharmacy Practice* 2017 Jan-Mar;15(1):943.
- [25] Zilberberg MD, Shorr AF. Understanding cost-effectiveness. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1707–1712.

- [26] Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996;313:275-83.
- [27] Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jönsson B. Use of Cost-Effectiveness Analysis in Health-Care Resource Allocation Decision-Making: How Are Cost-Effectiveness Thresholds Expected to Emerge? *Value Health*. 2004;7 (5):518-528.
- [28] Υφαντόπουλος Γ. Η ελληνική απόδοση του EuroQol EQ-5D. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής* 2001, 18(2):180-191.
- [29] Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 296 (13):716-721, 1977.
- [30] WORLD HEALTH ORGANIZATION. MAKING CHOICES IN HEALTH: WHO Guide to cost-effectiveness analysis. Geneva 2003.
- [31] Briggs A, Sculpher M. An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998 Apr; 13 (4): 397-409.
- [32] Sonnenberg FA, MD, Beck JR. Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Med Decis Making* 1993;13:322-338.
- [33] Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, et al. UK multiple sclerosis risk- sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open* 2014;4:e004073. doi:10.1136/bmjopen-2013- 004073.
- [34] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989 Feb;112 (Pt 1):133-46.
- [35] Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in MS is slower than previously reported. *Neurology* 2006;66:172–7.
- [36] Soini E, Joutseno J, Sumelahti ML. Cost-utility of First-line disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2017;39(537–557):e10.
- [37] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health* 2013;16(2):231–50.
- [38] Noonan CW, Kathman SJ, White MC. Prevalence estimates for MS in the United States and evidence of an increasing trend for women. *Neurology* 2002;58(1): 136-8.
- [39] Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1975; 51(2):110-136.
- [40] Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1975; 51(2):137-57.

- [41] Sahraian MA, Pakdaman H, Harandi AA. Is it time to revise the classification of geographical distribution of multiple sclerosis? *Ir J neurol* 2012; 11(2): 77-78.
- [42] Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand* 2015; 132 (Suppl. 199): 29–36.
- [43] Nasr Z, Majed M, Rostami A, Sahraian MA, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Iranian emigrants: review of the evidence. *Neurol Sci* (2016) 37:1759–1763.
- [44] Lee JD, Guimond C, Yee IM, Vilariño-Güell C, et al. Incidence of Multiple Sclerosis and Related Disorders in Asian Populations of British Columbia. *Can J Neurol Sci.* 2015; 42: 235-241.
- [45] Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neurol* (2008) 255 [Suppl 6]:2–6 DOI 10.1007/s00415-008-6001-2.
- [46] Mowry EM. Vitamin D: Evidence for its role as a prognostic factor in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 311 (2011) 19–22.
- [47] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73.
- [48] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
- [49] Jick SS, Li L, Falcone GJ, Vassilev ZP, Wallander MA (2014) Mortality of patients with multiple sclerosis: a cohort study in UK primary care. *J Neurol* 261:1508–1517.
- [50] Jick SS, Li L, Falcone GJ, Vassilev ZP, Wallander MA (2015) Epidemiology of multiple sclerosis: results from a large observational study in the UK. *J Neurol* 262:2033–2041.
- [51] Mackenzie IS, Morant SV, Bloomfield GA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990–2010: a descriptive study in the General Practice Research Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:76–84.
- [52] Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology* 2012, 19: 155–162.
- [53] Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655–679.
- [54] Ma VY, Chan L, Carruthers KJ. The Incidence, Prevalence, Costs and Impact on Disability of Common Conditions Requiring Rehabilitation in the US: Stroke, Spinal Cord Injury, Traumatic Brain Injury, Multiple Sclerosis, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Limb Loss, and Back Pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 May ; 95(5): 986–995.e1. doi:10.1016/j.apmr.2013.10.032.
- [55] Duddy M, Lee M, Pearson O, Nikfekar E, et al. The UK patient experience of relapse in Multiple Sclerosis treated with first disease modifying therapies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2014) 3, 450-456.

- [56] Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis A cross-sectional study in the United States. *Neurology* 2006;66:1696–1702.
- [57] Ernstsson O, Gyllensten H, Alexanderson K, Tinghög P, Friberg E, Norlund A (2016) Cost of Illness of Multiple Sclerosis - A Systematic Review. *PLoS ONE* 11(7): e0159129. doi:10.1371/journal.pone.0159129.
- [58] Stawowczyk E, Malinowski KP, Kawalec P, Moćko P. The indirect costs of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 15(5), 1–28 (2015).
- [59] Campbell JD, Ghushchyan V, McQueen RB, Cahoon-Metzgerb S et al. Burden of multiple sclerosis on direct, indirect costs and quality of life: National US estimates. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2014) 3, 227-236.
- [60] Parise H, Laliberte F, Lefebvre P, Duh MS, Kim E, Agashivala N, et al. Direct and indirect cost burden associated with multiple sclerosis relapses: excess costs of persons with MS and their spouse caregivers. *J Neurol Sci* 2013;330:71–7.
- [61] O’Connell K, Kelly SB, Fogarty E, Duggan M, Buckley L et al. Economic costs associated with an MS relapse. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2014) 3, 227-236.
- [62] Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler* 2017; 23(8): 1123–1136.
- [63] Noyes K, Weinstock-Guttman B. Impact of Diagnosis and Early Treatment on the Course of Multiple Sclerosis. *Am J Manag Care.* 2013;19:S321-S331.
- [64] Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: when to start, when to change, when to stop? *WJCC.* 2015;3:545–55.
- [65] Adelman G, Rane SG, Villa KF. The cost burden of multiple sclerosis in the United States: a systematic review of the literature. *Journal of Medical Economics* Vol. 16, No. 5, 2013, 639–647.
- [66] Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96–120.
- [67] Kantor D. New Guidelines for MS Treatment. Will new guidelines address variability in the care of patients with MS? May 2018 *Practical Neurology.*
- [68] Thompson AJ. Commentary on theECTRIMS–EAN guideline for pharmacological treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2018, Vol. 11: 1–2.
- [69] Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A et al. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *AAN* 2018.
- [70] NHS England. Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-modifying Therapies. September 2018.

- [71] Zaprutko T, Kopciuch D, Kus K, Merks P, Nowicka M, Augustyniak I, et al. (2017) Affordability of medicines in the European Union. *PLoS ONE* 12(2): e0172753. doi:10.1371/journal.pone.0172753.
- [72] Hua LH, Cohen JA. Considerations in the development of generic disease therapies for multiple sclerosis. *Neurol Clin Pract* 2016;6:369–376.
- [73] www.galinos.gr
- [74] Murray TJ, Brown MG. Escalating MS drug costs in the US Puzzling, troubling, and suspicious. *Neurology* 2015;84;2105-2106.
- [75] Yamamoto D, Campbell JD. Cost-effectiveness of multiple sclerosis disease-modifying therapies: a systematic review of the literature. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:784364.
- [76] Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon- beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2015;29(1):71–81.
- [77] Sánchez-de la Rosa R, Sabater E, Casado MA, Arroyo R. Cost- effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in relapsing-relapsing multiple sclerosis patients. *J Med Econ.* 2012;15(3):424–33.
- [78] Imani A, Golestani M. Cost-utility analysis of disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iran. *Iran J Neurol.* 2012;11(3):87–90.
- [79] Pan F, Goh JW, Cutter G, Su W, Pleimes D, Wang C. Long-term cost-effectiveness model of interferon beta-1b in the early treatment of multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther.* 2012;34(9):1966–76.
- [80] Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, Abdollahi M, Sahraian MA, Henry D, et al. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. *Daru.* 2013;21(1):50.
- [81] Dembek C, White LA, Quach J, Szkurhan A, Rashid N, Blasco MR. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ.* 2014;15(4):353–62.
- [82] Darbà J, Kaskens L, Sanchez-de la Rosa R. Cost-effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis, based on the CombiRx study. *J Med Econ.* 2014;17(3):215–22.
- [83] Najafi B, Ghaderi H, Jafari M, Najafi S, Ahmad Kiadaliri A. Cost effectiveness analysis of avonex and cinnovex in relapsing remitting MS. *Glob J Health Sci.* 2014;7(2):139–47.

- [84] Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ.* 2016;19(4):432-42.
- [85] Hernandez L, Guo S, Kinter E, Fay M. Cost-effectiveness analysis of peginterferon beta-1a compared with interferon beta-1a and glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ.* 2016;19(7):684–95.
- [86] Chevalier J, Chamoux C, Hammes F, Chicoye A. Cost-effectiveness of treatments for relapsing remitting multiple sclerosis: a french societal perspective. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150703.
- [87] Su W, Kansal A, Vicente C, Deniz B, Sarda S. The cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. *J Med Econ.* 2016;19(7):718–27.
- [88] Hernandez L, Guo S, Toro-Diaz H, Carroll S, Syed Farooq SF. Peginterferon beta-1a versus other self-injectable disease-modifying therapies in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Scotland: a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ.* 2017;20(3):228–38.
- [89] Bozkaya D, Livingston T, Migliaccio-Walle K, Odom T. The cost-effectiveness of disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ.* 2017;20(3):297–302.
- [90] Centonze D, Iannazzo S, Santoni L, Saleri C et al. The economic profile of peginterferon beta-1a in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders* (2017) 2:13.
- [91] Alsaqa'aby MF, Vaidya V, Khreis N, Al Khairallah T, Al-jedaid AH. Cost-effectiveness of oral agents in relapsing-remitting multiple sclerosis compared to interferon-based therapy in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 2017; 37(6): 433-443.
- [92] Dashputre AA, Kamal KM, Pawar G. Cost-Effectiveness of Peginterferon Beta-1a and Alemtuzumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(6):666-76.
- [93] Hashemi-Meshkini A, Zekri HS, Karimi-Yazdi H, Zaboli P, Sahraian MA, Nikfar S. Pegylated versus non-pegylated interferon beta 1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A cost-effectiveness analysis. *Iran J Neurol* 2018; 17(3): 123-8.
- [94] Chantittarat C, Chaikledkaew U, Prayoonwivat N, Siritho S, Pasogpakdee P et al. Cost-utility analysis of multiple sclerosis treatment in Thailand. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 34:6 (2018), 584–592.
- [95] Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *J Clin Med Res.* 2018;10(2):88-105.

- [96] Walter E, Berger T, Bajer-Kornek B, Deisenhammer F(2019). Cost-utility analysis of alemtuzumab in comparison with interferon beta, fingolimod, and natalizumab treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis in Austria. *Journal of Medical Economics*, 22:3, 226-237, DOI: 10.1080/13696998.2018.1556668.
- [97] Xu Y, Mao N, Chirikov V, Du F, Yeh YC et al. Cost-effectiveness of Teriflunomide Compared to Interferon Beta-1b for Relapsing Multiple Sclerosis Patients in China. *Clinical Drug Investigation* (2019) 39:331–340.
- [98] Chirikov V, Ma I, Joshi N, Patel D et al. Cost-Effectiveness of Alemtuzumab in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States. *Value Health* 2019; 22:168-176.
- [99] Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and Glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value in Health*. 2004;7(5):554–568. doi:10.1111/j.1524-4733.2004.75007.x.
- [100] National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013.
- [101] Versteegh M. Impact on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio of Using Alternatives to EQ-5D in a Markov Model for Multiple Sclerosis. *Pharmacoeconomics* (2016) 34:1133–1144.
- [102] Thompson JP, Abdolahi A, Noyes K. Modelling the cost-effectiveness of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: issues to consider. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(6):455–69.
- [103] Hawton A, Shearer J, Goodwin E, Green C. Squinting through layers of fog: assessing the cost effectiveness of treatments for multiple sclerosis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(4):331–41.
- [104] Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, O’Hagan A, Cooper NJ, Abrams K, et al. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. *Br Med J*. 2003;326:522–5.
- [105] Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kembal B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617–27.
- [106] Guo S, Pelligra C, Saint-Laurent Thibault C, Hernandez L, Kansal A. Cost-effectiveness analyses in multiple sclerosis: a review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(6):559–72.
- [107] Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value in Health* 14 (2011) 417–428.

[108] European Medicines Agency. Patient Registries Workshop, 28 October 2016 Observations and recommendations arising from the workshop.

[109] Hillert J, Stawiarz L. The Swedish MS registry – clinical support tool and scientific resource. *Acta Neurol Scand* 2015; 132 (Suppl. 199): 11–19.

[110] Adalsteinsson E, Toumi M. Benefits of probabilistic sensitivity analysis a review of NICE decisions *Journal of Market Access & Health Policy* 2013, 1: 21240