



**ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

**ΜΕΛΕΤΗ ΚΟΣΤΟΥΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΗΣ ΡΑΝΙΜΠΙΖΟΥΜΑΜΠΗΣ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ
ΤΗ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ
ΠΕΓΑΠΤΑΝΙΜΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ ΣΤΑ
ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΗΣ
ΚΥΠΡΟΥ**

ΤΣΙΕΡΚΕΖΟΥ ΛΟΥΚΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΜΑΝΙΑΔΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΛΕΥΚΩΣΙΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ, 2010

Πίνακας περιεχομένων

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
2. ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΩΧΡΑΣ.....	12
2.1 Ηλιακή εκφύλιση ωχράς (ΗΕΩ).....	12
2.1.1 Ταξινόμηση	12
2.1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	14
2.1.3 Παράγοντες κινδύνου	16
2.1.4 Επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής και οικονομική επιβάρυνση ΗΕΩ.....	18
2.2 Θεραπευτικές προσεγγίσεις στην εξιδρωματική ΗΕΩ.....	20
2.2.1 Παλαιότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	20
2.2.1.1 Ακτινοθεραπεία	20
2.2.1.2 Λείζερ φωτοπηξία	20
2.2.1.3 Φωτοδυναμική θεραπεία	21
2.2.1.4 Χειρουργικές προσεγγίσεις	22
2.2.2 Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε εξιδρωματική ΗΕΩ – χρήση αντι-VEGF (vascular endothelial growth factor)	22
2.2.2.1 Πεγαπτανίμη (Pegaptanib)	23
2.2.2.2 Μπεβασιζουμάμη (Bevacizumab).....	23
2.2.2.3 Ρανιμπιζουμάμη (Ranibizumab)	23
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΡΑΝΙΜΠΙΖΟΥΜΑΜΠΗΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ.....	25
3.1 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ρανιμπιζουμάμπης.....	25
3.1.1 Μελέτες Φάσης I και I/II για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ρανιμπιζουμάμπης.....	25
3.1.2 Κλινικές μελέτες φάσης III.....	27
3.2 Οικονομική αξιολόγηση της ρανιμπιζουμάμπης για την αντιμετώπιση της ΗΕΩ υγρού τύπου.....	36
3.2.1 Οικονομική αξιολόγηση	36
3.2.2 Μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας για τη ρανιμπιζουμάμη	40

3.2.2.1 Μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας για τη ρανιμιζουμάμη στη Γαλλία	41
3.2.2.2 Μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας για τη ρανιμιζουμάμη στο Ηνωμένο Βασίλειο	43
3.2.2.3 Μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας για τη ρανιμιζουμάμη στην Αμερική	44
3.2.2.4 Μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας για τη ρανιμιζουμάμη στην Ισπανία	47
4. ΜΕΛΕΤΗ ΚΟΣΤΟΥΣ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΡΑΝΙΜΠΙΖΟΥΜΑΜΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΗΕΩ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	49
4.1 Υλικά και Μέθοδοι.....	51
4.2 Υπολογισμός των αποτελεσμάτων και του κόστους.....	53
4.3 Σχεδιασμός και χαρακτηριστικά της έρευνας	57
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ	61
5.1 Σύγκριση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ Lucentis και PDT	62
5.2 Σύγκριση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ Lucentis και Macugen.....	67
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	73
6.1 Συζήτηση και σύγκριση με τις οικονομικές αναλύσεις για τη ρανιμιζουμάμη σε άλλες χώρες.....	73
6.2 Περιορισμοί μελέτης	75
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	77
ΛΙΣΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΑΝΑΦΟΡΩΝ	79

Ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ν. Μανιαδάκη και τον κ. Β. Φραγκουλάκη για την αμέριστη βοήθεια και υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (ΗΕΩ) είναι η κύρια αιτία σοβαρής απώλειας της κεντρικής όρασης σε ηλικιωμένα λευκά άτομα. Η ρανιμπιζουμάμπη εμποδίζει την απώλεια της όρασης σε ασθενείς με εξιδρωματική ΗΕΩ, όμως είναι ένα πολύ ακριβό φάρμακο.

Σκοπός:

Η διεξαγωγή μελέτης κόστους-αποτελεσματικότητας της ρανιμπιζουμάμπης σε σύγκριση με τη φωτοδυναμική θεραπεία και την πεγαπτανίμη για τη θεραπεία της ΗΕΩ υγρού τύπου στα πλαίσια του συστήματος Υγείας της Κύπρου. Η μελέτη γίνεται από τη μεριά του ασθενούς καθώς ο Κύπριος ασθενής έχει να επωμιστεί σχεδόν εξολοκλήρου το κόστος της θεραπείας αφού δεν υπάρχει ασφαλιστική κάλυψη για τη συγκεκριμένη θεραπεία.

Μέθοδος:

Χρήση μοντέλου Markov για την αποτίμηση των αποτελεσμάτων (QALYs και Vision Years – VY, έτη όρασης) και του κόστους για διάρκεια θεραπείας 2 ετών και χρονικό ορίζοντα μελέτης 10 ετών. Δεδομένα για το μοντέλο ελήφθησαν από διάφορες υπηρεσίες παροχής υγείας στον κυπριακό ιδιωτικό τομέα και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις. Για την εξέταση της σταθερότητας (robustness) των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε η πιθανολογούμενη ανάλυση ευαισθησίας.

Αποτελέσματα:

Το επιπλέον κόστος της θεραπείας των ασθενών με τη ρανιμπιζουμάμπη σε σχέση με τη φωτοδυναμική θεραπεία και την πεγαπτανίμη και χρονικό ορίζοντα μελέτης 2 ετών υπολογίστηκε στα €11,346 και €8,830 αντίστοιχα, ενώ παρέχει 0.18 και 0.16 πρόσθετα QALYs (ICER €65,736/QALY και €59,499/QALY) και 0.74 και 0.63 πρόσθετα VY αντίστοιχα (ICER €15,500/VY και €14,106/VY). Ωστόσο, για χρονικό ορίζοντα 10 ετών τα ICERs παρουσιάζουν μείωση. Για την περίπτωση της σύγκρισης με τη φωτοδυναμική φτάνει τα €36,021/QALY και τα €8,829/VY και τα €31,385/QALY και €7,616/VY όταν η σύγκριση γίνεται με την πεγαπτανίμη.

Συμπέρασμα:

Η ρανιμπιζουμάμπη είναι πιο αποτελεσματική στη βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα κρίνεται αποδοτική για την αντιμετώπιση της ΗΕΩ, συγκριτικά με τις εναλλακτικές θεραπείες στην Κύπρο, ιδιαίτερα για χρονικό ορίζοντα πέραν των 2 ετών. Τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με τις οικονομικές αναλύσεις που έγιναν σε άλλες χώρες.

Λέξεις κλειδιά: ηλικιακή εκφύλιση ωχράς, αντιαγγειογενετικοί παράγοντες, ρανιμιζουμάμπη, πεγαπτανίμπη, φωτοδυναμική θεραπεία, οικονομική ανάλυση, κόστος-αποτελεσματικότητα, κόστος-χρησιμότητα.

ABSTRACT

Age related macular degeneration (ARMD) is the leading cause of serious loss of vision in old white individuals. Ranibizumab prevents vision loss in patients with neovascular ARMD but it is expensive.

Objective:

To assess the cost-effectiveness of ranibizumab for the treatment of neovascular ARMD compared to pegaptanib and photodynamic therapy (PDT) in Cyprus. The study is conducted from the perspective of the patient because the cost of treatment depends on private payment as there is no insurance cover for the particular treatment.

Methods:

A Markov model was used for assessing the results (QALYs and Vision Years – VY) and the costs for duration of treatment of 2 years and time horizon of the survey of 10 years. Data on the model were received from various health services in the private sector and published studies. A probabilistic sensitivity analysis was used in order to evaluate the robustness of the results.

Results:

Treating patients with ranibizumab instead of PDT and pegaptanib with a 2 year time horizon was found to be €1,346 and €8,830 respectively more costly and to confer 0.18 and 0.16 additional QALYs (ICER €65,736/QALY and €9,499/QALY) and 0.74 and 0.63 additional VY respectively (ICER €15,500/VY and €14,106/VY). These ICERs were reduced to €6,021/QALY and €8,829/VY when ranibizumab was compared to PDT and to €1,385/QALY and to €7,616/VY when compared to pegaptanib for time horizon of 10 years.

Conclusion:

Ranibizumab is more effective in improving visual acuity. Based on the results ranibizumab is a cost-effective treatment for ARMD, representing good value for money compared to the alternative therapies in Cyprus, especially for longer time horizons. The results of the study are comparable with the results of economic evaluations for ranibizumab from other countries.

Key words: age related macular degeneration, anti-vascular endothelium growth factors, ranibizumab, photodynamic therapy, pegaptanib, economic evaluation, cost-effectiveness, cost-utility.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (HEΩ, age-related macular degeneration, ARMD) είναι η κύρια αιτία μη αναστρέψιμης τύφλωσης και μέτριας εξασθένησης της όρασης στα ηλικιωμένα λευκά άτομα [1-4]. Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται με την ηλικία [5]. Με τη συνεχιζόμενη γήρανση του πληθυσμού ο επιπολασμός της νόσου αναμένεται να πάρει δραματικές διαστάσεις καθώς η συχνότητα της νόσου σε ηλικίες άνω των 75 ετών φτάνει το 20% με 30% [5]. Συνεπώς, οι κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες της τύφλωσης λόγω HEΩ θα αυξάνονται αν δεν βρεθούν μέτρα πρόληψης ή μέθοδοι θεραπείας της νόσου [2].

Η HEΩ στα αρχικά της στάδια εξελίσσεται βραδέως και χωρίς συμπτώματα για πολλά χρόνια [6]. Μπορεί να εμφανιστεί με δύο τύπους που διαφέρουν ως προς τη μορφή και τη βαρύτητα. Η πιο ελαφρά μορφή της πάθησης είναι η ατροφική ή ξηρού τύπου HEΩ. Η ξηρού τύπου HEΩ είναι η πιο συχνή μορφή, συνήθως έχει πιο ήπια συμπτωματολογία και πιο μακρά πορεία εξέλιξης. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών η πρόιμη ξηρού τύπου HEΩ εξελίσσεται σε γεωγραφική ατροφία, η οποία παρουσιάζει σταδιακή εξέλιξη και οδηγεί τελικά σε απώλεια της κεντρικής όρασης. Αντίθετα, η πιο σοβαρή μορφή είναι η εξιδρωματική ή υγρού τύπου, η οποία έχει και τη χειρότερη πρόγνωση, καθώς οδηγεί σε αιφνίδια απώλεια της κεντρικής όρασης. Η εξιδρωματική HEΩ χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης, η οποία στο τελικό στάδιο οδηγεί σε ανάπτυξη ινώδους ιστού με μόνιμη απώλεια της κεντρικής όρασης [7,8].

Οι ασθενείς πέραν από τη μείωση της κεντρικής οράσεως με θετικό σκότωμα, αντιλαμβάνονται τα είδωλα παραμορφωμένα (μεταμορφοψία) με αποτέλεσμα να μη μπορούν να διαβάσουν, να αναγνωρίσουν πρόσωπα και να οδηγήσουν [7]. Επίσης, παρουσιάζουν αυξημένη επιρρέπεια στις πτώσεις και μείωση γενικά του επιπέδου της ποιότητας ζωής [9-11]. Η αιτιολογία της πάθησης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Ωστόσο υπάρχουν κάποιοι προδιαθεσικοί παράγοντες που έχουν μελετηθεί όπως το οικογενειακό ιστορικό, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, το κάπνισμα και διάφοροι διατροφικοί παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης HEΩ [2 & 12-16]. Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου του οποίου έχει επιβεβαιωθεί ο ρόλος στην αύξηση της πιθανότητας για εμφάνιση HEΩ και μπορεί να προληφθεί είναι το κάπνισμα [17]. Στο 1ο

κεφάλαιο περιγράφεται αναλυτικά η ΗΕΩ, παρουσιάζονται διάφορα επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με την πάθηση, περιγράφονται οι παράγοντες κινδύνου, όπως και οι υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της νόσου.

Η θεραπεία της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς αποτελούσε ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα της οφθαλμολογίας. Η διακοπή του καπνίσματος και η προσθήκη τροφών με αντιοξειδωτικές ουσίες στην καθημερινή διατροφή των ασθενών και βιταμινούχα σκευάσματα προστίθενται στη θεραπευτική στρατηγική έναντι της νόσου, ενώ αποτελούν και τη μοναδική επιλογή στην περίπτωση της ηλικιακής εκφύλισης ξηρού τύπου [7]. Στην περίπτωση της εξιδρωματικής ΗΕΩ έχουν δοκιμαστεί διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές όπως το θερμικό λέιζερ, η φωτοδυναμική θεραπεία (photodynamic therapy, PDT) και διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις χωρίς όμως ευεργετικά και σταθερά αποτελέσματα [18]. Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις αποτελούν οι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις με αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες (antivascular endothelium growth factor, anti-VEGF). Οι anti-VEGF παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της ΗΕΩ είναι η πεγαπτανίμη (pegaptanib), η μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab) και η ρανιμπιζουμάμπη (ranibizumab). Η ρανιμπιζουμάμπη αναστέλλει την αγγειογένεση, η οποία ευθύνεται για την ανάπτυξη της νεοαγγείωσης στον οφθαλμό, δρώντας στο ενδοθήλιο των αγγείων καθώς συνδέεται και απενεργοποιεί όλες τις ενεργείς ισομορφές του VEGF-A [19].

Κλινικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ρανιμπιζουμάμπης. Ωστόσο, το κόστος της είναι εξαιρετικά υψηλό και καθότι ο ασθενής καλείται να υποβληθεί στην διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας συνολικά από 8 έως 12 ενέσεις τον πρώτο χρόνο και από 6 έως 10 τον 2ο, το συνολικό κόστος για το σύστημα υγείας και τα ασφαλιστικά ταμεία μπορεί να ανέλθει σε δεκάδες χιλιάδες Ευρώ. Συνεπώς, είναι εύλογο να εγείρονται ερωτήματα αναφορικά με την οικονομική αποδοτικότητα της θεραπείας αυτής, δηλαδή τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας που τη χαρακτηρίζει. Σε πολλά συστήματα υγείας, λόγω των παραπάνω, έχουν ήδη εκπονηθεί διάφορες οικονομικές αναλύσεις (Γαλλία, Αγγλία, Αμερική, Καναδάς και Ισπανία) προκειμένου να απαντηθεί το παραπάνω ερώτημα. Οι μελέτες αυτές περιγράφονται στο 2ο κεφάλαιο.

Στα πλαίσια αυτά σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η εκπόνηση μελέτης κόστους-αποτελεσματικότητας της ρανιμπιζουμάμπης στα πλαίσια του Συστήματος Υγείας της

Κύπρου. Συνεπακόλουθα, θα γίνει ανασκόπηση και αξιολόγηση των πηγών και των δεδομένων ειδικότερα σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια, τις επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής, την οικονομική αποδοτικότητα, τις οργανωτικές και ηθικές διαστάσεις της χρήσης της συγκεκριμένης θεραπείας και θα γίνουν ορισμένες εκτιμήσεις αναφορικά με την εφαρμογή της στα πλαίσια του Κυπριακού Συστήματος Υγείας.

Συγκεκριμένα, στο 3 κεφάλαιο παρουσιάζεται ο τρόπος σχεδιασμού της έρευνας, τα υλικά και η μέθοδος που έχουν χρησιμοποιηθεί και ο τρόπος υπολογισμού του κόστους και των αποτελεσμάτων. Με τη βοήθεια του μοντέλου Markov και αναγωγή της αποτελεσματικότητας της ρανιμιζουμάμπης στους ασθενείς με ΗΕΩ στην Κύπρο λαμβάνονται διάφορα συμπεράσματα σχετικά με την αποδοτικότητα του φαρμάκου. Στο 4ο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της έρευνας μετά από σύγκριση της ρανιμιζουμάμπης με τη φωτοδυναμική θεραπεία και την πεγαπτανίμη. Στο 5ο κεφάλαιο αναλύονται τα συμπεράσματα της μελέτης, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ των εναλλακτικών θεραπειών, το πρόσθετο κόστος και η σημασία του και ο ρόλος της ρανιμιζουμάμπης και της χρήσης της στην ΗΕΩ. Επίσης, γίνεται αξιολόγηση των αποτελεσμάτων σε σχέση με τα αποτελέσματα των αντίστοιχων οικονομικών αναλύσεων που έχουν γίνει σε άλλες χώρες, τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική.

Οι ασθενείς με ΗΕΩ υγρού τύπου στην Κύπρο έχουν να επωμιστούν ένα μεγάλο οικονομικό φορτίο, καθώς η αντιμετώπιση της πάθησης με ενδοϋαλοειδική έγχυση ρανιμιζουμάμπης δεν καλύπτεται από το δημόσιο σύστημα υγείας. Ωστόσο, όσο το ποσοστό των ασθενών με ΗΕΩ αυξάνει, τα ερωτήματα που προστίθενται έχουν να κάνουν με την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, τη βελτίωση της όρασης των ασθενών και κατ' επέκταση της ποιότητας ζωής σε αντιδιαστολή με το υψηλό του κόστους.

2. ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΩΧΡΑΣ

2.1 Ηλιακή εκφύλιση ωχράς (ΗΕΩ)

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς είναι μια χρόνια προοδευτική πάθηση η οποία οδηγεί σε απώλεια της κεντρικής όρασης και σε σημαντική λειτουργική εξασθένηση [20]. Τα ποσοστά αυξάνονται με την ηλικία, από 0% για ηλικίες μικρότερες των 55 χρόνων και περίπου 20% με 30% για ηλικίες μεγαλύτερες των 75 χρόνων [5]. Η ΗΕΩ στα αρχικά της στάδια εξελίσσεται βραδέως και χωρίς συμπτώματα για πολλά χρόνια [6]. Ο αριθμός των προσβεβλημένων ατόμων σε παγκόσμιο επίπεδο φτάνει τα 25 με 30 εκατομμύρια [18]. Λόγω του ισχυρού συσχετισμού της ΗΕΩ με την ηλικία, ο αριθμός των ασθενών αναμένεται να διπλασιαστεί μέχρι το έτος 2020 [21].

2.1.1 Ταξινόμηση

Η ηλικιακή ωχροπάθεια στα αρχικά στάδια (age-related maculopathy - ARM) έχει αργή εξέλιξη και μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική για πολλά χρόνια. Συνήθως, χαρακτηρίζεται από την παρουσία drusen τα οποία συνοδεύονται συχνά από αλλοιώσεις στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου (pigmentary changes) [6, 22]. Η προχωρημένη ΗΕΩ - όπως έχει οριστεί από το International ARM Study Group - περιλαμβάνει δύο ομάδες, τα άτομα με γεωγραφική ατροφία (ΓΑ, ξηρο ύ τύπο υ ΗΕΩ) και τα άτομα με χοροειδική νεοαγγείωση (choroidal neovascularisation, AMD-CNV) (υγρά μορφή ΗΕΩ). Η γεωγραφική ατροφία (geographic atrophy, GA) χαρακτηρίζεται από μια διακριτή περιοχή μειωμένης χρωστικής διαμέτρου 175 μm τουλάχιστον και ορατά χοριοειδικά αγγεία [22]. Η χοριοειδική νεοαγγείωση χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων στον υπαμφιβληστροειδικό χώρο μέσω της μεμβράνης του Bruch. Διακρίνεται στην κλασσική CNV (classic) και στην κρύφια (occult) ανάλογα με τα φλουροαγγειογραφικά ευρήματα [18]. Η CNV χαρακτηρίζεται από ορώδη ή αιματηρή αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου ή του νευροαισθητήριου αμφιβληστροειδούς, παρουσία υπαμφιβληστροειδικού ή ενδοαμφιβληστροειδικού ινώδους ιστού ή ινικής, υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία και ατροφία του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς σε ευρύτερη περιοχή ([22]. Πίνακας 2.1). Αν και η προχωρημένη ΗΕΩ περιλαμβάνει το 10% με 20% των περιπτώσεων,

οφείλεται για το 80% με 90% σοβαρής μείωσης οράσεως [23-25]. Η CNV οφείλεται για το 75% των περιπτώσεων με σοβαρή μείωση της όρασης και η ΓΑ για το 25% [8].

Πίνακας 2.1 Ταξινόμηση ΗΕΩ

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΗΕΩ	
1. Πρώιμη: πολλαπλά μικρά drusen (<63 μm) ή διάμεσου μεγέθους (>63 μm και <125 μm) με απουσία ενδείξεων προχωρημένης ΗΕΩ.	
2. Διάμεση: διάμεσα ή μεγάλα drusen > 125 μm με απουσία ενδείξεων προχωρημένης ΗΕΩ.	
3. Προχωρημένη:	
▪ Γεωγραφική ατροφία: διακριτή περιοχή depigmentation (αποχρωματισμού) διαμέτρου τουλάχιστον 175μm με αιχμηρά όρια και ορατά χοριοειδικά αγγεία και απουσία νεοαγγείωσης. Προέρχεται από σταδιακή απώλεια μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς με αποτέλεσμα την ανάπτυξη περιοχών με πλήρη απώλεια αμφιβληστροειδούς, και μελάγχρου επιθηλίου. Παρουσιάζει αργή εξέλιξη.	
▪ Χοριοειδική νεοαγγείωση: ορώδης ή αιμορραγική αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς ή του αισθητήριου αμφιβληστροειδούς, παρουσία υπαμφιβληστροειδικού ινώδους ιστού ή μικρής υπαμφιβληστροειδικής ίνωσης. Από την αρχή η όραση μειώνεται οξέως. Αποτελεί την πιο συνήθη αιτία σοβαρής μείωσης της κεντρικής όρασης.	

Πηγή: [6]

2.1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Παγκόσμια, 25 με 30 εκατομμύρια άνθρωποι παρουσιάζουν σοβαρή μείωση της όρασης λόγω ΗΕΩ [18]. Αναφέρεται ότι αποτελεί το 54% των περιπτώσεων απώλειας όρασης των λευκών στις ΗΠΑ. 8 εκατομμύρια Αμερικανοί παρουσιάζουν πρόωμη ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς από τους οποίους το 1 εκατομμύριο έχει προχωρημένη μορφή εντός της πενταετίας [6]. Σύμφωνα με τη μελέτη EUREYE (European Eye Study) και εφαρμογή των ευρημάτων στον πληθυσμό άνω των 65 ετών στην Ευρωπαϊκή Ένωση, υπολογίζεται ότι 2,5 εκατομμύρια έχουν ΗΕΩ, ενώ περισσότεροι από 1,1 εκατομμύρια έχουν αμφοτερόπλευρη ΗΕΩ [26].

Στο Ηνωμένο Βασίλειο καταγράφεται το 42% των περιπτώσεων τυφλότητας σε άτομα ηλικίας 65 με 74 χρόνων. Διάφορα δεδομένα από τις μελέτες Beaver Dam Eye Study (BDES), The Rotterdam Study (RS), Blue Mountains Study (BMES) υπολογίζουν ότι ο επιπολασμός της νόσου ανέρχεται στο 0,2% σε ηλικίες 55 με 64 χρόνων και 13% σε ηλικίες μεγαλύτερες των 85 χρόνων. Από τις τρεις αυτές μελέτες βρέθηκε ότι η συχνότητα της ΗΕΩ αυξάνεται με την ηλικία, όπως και η παρουσία των drusen και των αλλοιώσεων στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου ([6, 27]. Πίνακας 2.2). Γενικά, χρησιμοποιώντας παρόμοια πρωτόκολλα σταδιοποίησης της νόσου με έγχρωμη φωτογράφιση του βυθού, ο επιπολασμός της ΗΕΩ στην BDES ήταν 1,7% (1,2% εξιδρωματική και 0,5% γεωγραφική ατροφία), 1,4% στην BMS και 1,2% στην RS [18].

Οι αλλοιώσεις της πρόωμης ΗΕΩ αναγνωρίζονται με τη βυθοσκόπηση, καθώς δε συνοδεύονται από μείωση της οράσεως. Ο ετήσιος ρυθμός εξέλιξης της πρόωμης ΗΕΩ σε εξελιγμένη μορφή είναι περίπου 5% και χαρακτηρίζεται από την παρουσία νεοαγγείωσης ή την παρουσία γεωγραφικής ατροφίας [28]. Ο κίνδυνος εξέλιξης της ΗΕΩ σε προχωρημένη μορφή εξαρτάται από την έκταση των drusen και το βαθμό των αλλοιώσεων στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου [6]. Η παρουσία μεγάλων drusen > 125 μm συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο κατά 6% εξέλιξης σε προχωρημένη μορφή εντός της 5ετίας στον ίδιο οφθαλμό [29]. Στην μελέτη RS ο ρυθμός 5ετούς εξέλιξης της ΗΕΩ σε προχωρημένη ήταν 42% για άτομα ηλικίας μεγαλύτερα των 80 ετών [6]. Σε μελέτη των Klein et al., η οποία βασιζόταν σε πληθυσμιακά δεδομένα του Beaver Dam, ανευρέθηκε ότι επί προχωρημένης ΗΕΩ στον ένα οφθαλμό η πιθανότητα εμφάνισης εξιδρωματικής ΗΕΩ και γεωγραφικής ατροφίας στον άλλο

οφθαλμό έφτανε το 15,4% και 30,8% αντίστοιχα [30]. Σε ένα ποσοστό 7,7% των ασθενών με γεωγραφική ατροφία η ΗΕΩ εξελίχθηκε σε εξιδρωματική εντός της δεκαετίας. Επίσης, τα άτομα με AMD-CNV στον ένα οφθαλμό έχουν πιθανότητα 43% εξέλιξης σε AMD-CNV και στον άλλο οφθαλμό [31].

Πίνακας 2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία από 3 πληθυσμιακές μελέτες

Beaver Dam Eye Study – USA-Wisconsin (1988)	The Rotterdam Study - Ολλανδία (1990)	Blue Mountains Study - Αυστραλία (1992)
5,5% συχνότητα προχωρημένης ΗΕΩ σε άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών ([30]).	Εξέλιξη νόσου εντός 5ετίας από διάμεση σε προχωρημένη μορφή ΗΕΩ σε άτομα ηλικίας > 80 ετών σε ποσοστό 42%.	Ολική συχνότητα: 1,1% 0% σε άτομα < 60 ετών 5,4% σε άτομα >80 ετών
15ετή συχνότητα χοριοειδικής νεοαγγείωσης: 0,4% σε άτομα <55 4,4% σε άτομα >75		5 έτη συχνότητα παρουσίας μεγάλων drusen και αλλοιώσεων στο επίπεδο μελάγχρου επιθηλίου:
15 έτη συχνότητα μαλακών drusen: 4,7% σε άτομα < 55 16,3% σε άτομα > 75		3,2% σε άτομα <60 18,3% σε άτομα 70-79 14,8% σε άτομα >80
Τουλάχιστον 1 drusen 125 μm: 5,8% κίνδυνος προχωρημένης ΗΕΩ στον ίδιο οφθαλμό εντός 5 ετίας [29].		

Πηγή:[6]

2.1.3 Παράγοντες κινδύνου

Διάφορες μελέτες, όπως η Barbados Eye Study [32] και η Baltimore Eye Study [33], έχουν δείξει ότι η ΗΕΩ παρατηρείται συνήθως στα λευκά άτομα και λιγότερο στη μαύρη φυλή, πιθανολογώντας τον προστατευτικό ρόλο της μελανίνης η οποία εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες [18, 27]. Η συχνότητα της νεοαγγειακής ΗΕΩ στην BMES ανευρέθηκε να είναι διπλάσια στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες (1,2% και 0,6% αντίστοιχα), χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντικές αυτές οι διαφορές [27]. Επίσης, οι Smith et al. αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συχνότητα της ΗΕΩ ανάμεσα στα δύο φύλα [34]. Το γυναικείο φύλο μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΗΕΩ σε ηλικίες μεγαλύτερες των 75 ετών [6, 20].

Η ακριβής αιτιολογία της ΗΕΩ είναι άγνωστη. Έχει μελετηθεί η οικογενής συσχέτιση της νόσου, όπως και η επίδραση των διατροφικών συνηθειών με λήψη διαφόρων τύπων λιπιδίων και αντιοξειδωτικών παραγόντων – βιταμίνη E, C και β-καροτίνη [12, 13]. Το κάπνισμα περισσότερο, η αρτηριακή πίεση και η αθηροσκλήρωση έχουν βρεθεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΗΕΩ [12 & 14-16]. Επίσης, έχει μελετηθεί ο ρόλος των επιπέδων των λιπιδίων, της παχυσαρκίας και της φυσικής άσκησης [34-36]. Άλλοι παράγοντες που έχουν μελετηθεί είναι το χρώμα της ίριδας, η έκθεση στον ήλιο, η ηλικία της εμμηνόπαυσης και ο ρόλος της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης [34, 37]. Οι Klein et al. και οι Cugati et al. αναφέρουν ότι το χειρουργείο καταρράκτη αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης εξελιγμένης μορφής ΗΕΩ [38, 39].

Οι Van Leeuwen et al. αναφέρουν ότι η αθηροσκλήρωση των αγγείων του εγκεφάλου (πλάκες στις καρωτίδες και πάχυνση του τοιχώματος των καρωτίδων) σχετίζεται περισσότερο με την ΗΕΩ από ότι η αθηροσκλήρωση των περιφερικών αγγείων [14]. Το fish oil μπορεί να συμβάλει στην ενεργοποίηση αντιαγγειογενετικών μηχανισμών στον αμφιβληστροειδή, ενώ τα μακράς αλυσίδας πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να έχουν ένα άμεσο ή έμμεσο αντιαθηροσκληρωτικό αποτέλεσμα [17]. Από δεδομένα των μελετών BMES και RS, τα αυξημένα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΓΑ αλλά μειωμένο κίνδυνο για δημιουργία CNV, ενώ στην BMES βρέθηκε μειωμένη πιθανότητα κατά 10% για ΓΑ για κάθε αύξηση της HDL κατά 2 mg/dl [37]. Ωστόσο, τα ευρήματα του

ρόλου της αυξημένης ολικής χοληστερόλης και της μειωμένης HDL δεν ήταν στατιστικά σημαντικά ακόμα και σε συσχέτιση με το κάπνισμα [17]. Στη μελέτη POLA (Pathologies oculaires Liées à l' Age) βρέθηκε ότι ο δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από 30 kg/m² σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο για προχωρημένη ΗΕΩ [35]. Η μελέτη US Twin Study, με έναρξη το 1993 και διάρκεια 10 ετών, σε μονοζυγώτες αλλά και σε ετεροζυγώτες διδύμους ανέδειξε ότι διάφοροι γενετικοί παράγοντες παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην αιτιολογία της ΗΕΩ. Με υιοθέτηση όμως προστατευτικού τρόπου ζωής, όπως ισχύει και με άλλες διαταραχές που εκδηλώνονται σε μεγάλη ηλικία, μπορεί να μην παρουσιαστεί εκδήλωση της νόσου [2].

Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου του οποίου έχει επιβεβαιωθεί ο ρόλος στην αύξηση της πιθανότητας για εμφάνιση ΗΕΩ και μπορεί να προληφθεί είναι το κάπνισμα. Το κάπνισμα φαίνεται να επηρεάζει τους παράγοντες κινδύνου που συμμετέχουν στην παθογένεια της ΗΕΩ όπως είναι η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού, η μείωση των αντιοξειδωτικών παραγόντων, η μειωμένη χοριοειδική κυκλοφορία, η μείωση των φωτοϋποδοχέων, η μείωση της κάθαρσης των φαρμάκων από το μελάγχρουν επιθήλιο και η αγγειογένεση λόγω της νικοτινικής δράσης [17]. Μελέτες όπως η BDES και η BMES έχουν μελετήσει τη συσχέτιση του καπνίσματος με την ΗΕΩ με αυξημένη πιθανότητα κατά 45% για ανάπτυξη πρώιμης ΗΕΩ ή εξέλιξης εντός 15 χρόνων παρακολούθησης και με 4πλάσιο κίνδυνο προχωρημένης ΗΕΩ σε σχέση με μη καπνιστές και ανάπτυξη 5 χρόνια νωρίτερα [17, 40]. Ενώ, η Rotterdam Study ανέδειξε μια δοσοεξαρτώμενη σχέση της ΗΕΩ με το κάπνισμα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση [41]. Το κάπνισμα φαίνεται να τριπλασιάζει τον κίνδυνο ΗΕΩ σε άτομα που δεν παρουσιάζουν αλλοιώσεις στην ωχρά [42].

Διάφορες επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει τη θετική επίδραση των συμπληρωμάτων διατροφής, με υψηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης C και E, β-καροτένιο και ψευδάργυρο, στη επιβράδυνση της εξέλιξης της ΗΕΩ [43, 44]. Επίσης, έχει μελετηθεί η επίδραση της λουτεΐνης/ζεαξανθίνης και δύο ω³-λιπαρών οξέων, του δοκοσαχεξανοϊκού οξέος (docosahexaenoic acid - DHA) και του εικοσαπεντανοϊκού οξέος (eicosapentaenoic acid - EPA) με θετικά αποτελέσματα [45, 46].

2.1.4 Επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής και οικονομική επιβάρυνση HEΩ

Ασθενείς με HEΩ υγρού τύπου παρουσιάζουν σημαντικά μειωμένη ποιότητα ζωής όπως προκύπτει μέσα από τα ερωτηματολόγια EuroQoL, το National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) και το Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [31]. Οι ασθενείς έχουν δυσκολία σε δραστηριότητες όπου είναι απαραίτητη η κεντρική όραση όπως το διάβασμα, το γράψιμο, η οδήγηση και η αναγνώριση προσώπων [9, 10]. Ως εκ τούτου χρειάζονται βοηθήματα χαμηλής όρασης, βοήθεια από το κοινωνικό τους περιβάλλον για τις καθημερινές τους δραστηριότητες, ενώ λαμβάνουν διάφορα κοινωνικά οφέλη όπως επιδόματα. Επίσης, παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά άγχους και κατάθλιψης [9, 31]. Η επίδραση της HEΩ στην ποιότητα ζωής διερευνάται σε σχέση με την κατάσταση υγείας, την ευημερία, τη λειτουργική ικανότητα και την οπτική λειτουργία (οπτική οξύτητα και αντίθεση ευαισθησίας) [10]. Υπάρχουν διάφορα εργαλεία που μετράνε την ποιότητα ζωής σε σχέση με την υγεία. Για τις οφθαλμολογικές παθήσεις συνήθως χρησιμοποιούνται το ερωτηματολόγιο οπτικής λειτουργίας (VF-14) και το NEI VFQ-25. Οι αξίες χρησιμότητας που χρησιμοποιούνται στην οφθαλμολογία σχετίζονται περισσότερο με τον οφθαλμό που έχει την καλύτερη όραση από ότι με την υποκείμενη αιτία της απώλειας της όρασης [47]. Συνήθως οι οφθαλμίατροι υποτιμούν τις επιπτώσεις της HEΩ στην ποιότητα ζωής των ανθρώπων [9] Όπως φαίνεται και από τον Πίνακα 2.3, η ποιότητα ζωής λόγω HEΩ - ανάλογα με τη βαρύτητά της - μπορεί να συγκριθεί με άλλες συστηματικές παθήσεις.

Η οικονομική επίδραση της HEΩ μπορεί να μελετηθεί με διάφορες μεθόδους, μια εκ των οποίων είναι η επίδρασή της στο ακαθάριστο εγχώριο προϊόν (ΑΕΠ). Το ΑΕΠ μιας χώρας είναι η αξία των τελικών αγαθών και υπηρεσιών που παράγονται κατά τη διάρκεια ενός ημερολογιακού έτους. Μια μείωση στους μισθούς λόγω της HEΩ έχει επίπτωση και στο ΑΕΠ καθώς άτομα με HEΩ έχουν πρόβλημα ευρέσεως θέσης εργασίας. Επίσης, τα άτομα με μειωμένη όραση έχουν και 30% μικρότερο εισόδημα σε σχέση με τα άτομα χωρίς αναπηρίες [47]. Στις ΗΠΑ, το 10% του πληθυσμού του Medicare (άνω των 65 ετών) έχουν πλήρη απασχόληση και 2,9% από αυτούς έχουν AMD-NV με επακόλουθη μείωση του μισθού στα 1,238 δισεκατομμύρια δολάρια. Παρομοίως υπολογίζεται και μείωση του ΑΕΠ λόγω μείωσης του εισοδήματος και των νεότερων ασθενών με HEΩ. Αν συνυπολογιστούν και τα έξοδα

μεταφοράς, τραυματισμών και παροχών φροντίδας, το κόστος της ασθένειας είναι ακόμα πιο υψηλό [47].

Πίνακας 2.3 Αξίες χρησιμότητας που σχετίζονται με την ΗΕΩ και συστηματικά νοσήματα

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ, VALUE	ΤΤΟ (TIME TRADE OFF) UTILITY
ΟΜΑΔΑ 1	
HIV, μη συμπτωματικό	0.94
μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου (Ε.Μ), χωρίς συμπτώματα	0.93
καρκίνος	0.92
οστεοπόρωση	0.91
Ήπιο εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) χωρίς ανικανότητα	0.90
Ανικανότητα	0.85
Βρογχοκήλη	0.86
Ήπια ARMD	0.83
Κάταγμα εγκεφάλου	0.82
HIV, συμπτωματικό	0.82
Μέτρια στηθάγχη	0.80
Κατάσταση μετά από Ε.Μ (μέτρια στηθάγχη)	0.78
Καρκίνος προστάτη χωρίς πόνο και δυσλειτουργία	0.78
ΟΜΑΔΑ 2	
Σοβαρός ίκτερος	0.74
Καρκίνος προστάτη (ελεγχόμενος πόνος)	0.72
AIDS	0.70
Μέτριο ΑΕΕ (απαραίτητη κάποια βοήθεια αλλά ικανότητα βάδισης χωρίς βοήθεια)	0.69
ARMD, μέτρια	
Κάταγμα ισχίου	0.63
φυματίωση	0.60
Σοβαρή στηθάγχη	0.58
Ελκωτική κολίτιδα	0.58
ΟΜΑΔΑ 3	
Αιμοκάθαρση	0.56
ARMD, σοβαρή	
0.47	
ΟΜΑΔΑ 4	
ARMD, πολύ σοβαρή	
0.39	
Προχωρημένος καρκίνος του προστάτη	0.35
Σοβαρό ΑΕΕ	0.34
Ολική τύφλωση (NLP ΟΥ)	0.26
Σοβαρό ΑΕΕ με αφασία	0.26
Σοβαρό ΑΕΕ με ολική παράλυση	0.20

Πηγή: [47]

Συνεπώς η νόσος επηρεάζει την ποιότητα ζωής και έχει μεγάλες οικονομικές συνέπειες, καθιστώντας την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας - ως προς την ποιότητα αλλά και το κόστος - των θεραπευτικών προσεγγίσεων και διαχείρισης της νόσου απαραίτητη [9, 31].

2.2 Θεραπευτικές προσεγγίσεις στην εξιδρωματική ΗΕΩ

2.2.1 Παλαιότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Διάφορες θεραπείες έχουν δοκιμαστεί στο παρελθόν με σκοπό τον περιορισμό της εξέλιξης της νόσου, στοχεύοντας στην καταστροφή των νεοαγγειακών μεμβρανών. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν την ακτινοβολία, τη λέιζερ φωτοπηξία, τη φωτοδυναμική θεραπεία με έγχυση φωτοευαίσθητης ουσίας και διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις.

2.2.1.1 Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία έχει μακρά ιστορία καθώς αναφέρεται ότι άρχισε να εφαρμόζεται από το 1950 [48]. Κάποιες προσπάθειες στο παρελθόν με συνολική δόση περίπου στα 12-14 Gy σταθεροποίησαν σε ένα ικανοποιητικό ποσοστό την εκφυλιστική αλλοίωση της ωχράς, ενώ σε ένα μικρότερο ποσοστό οι ασθενείς είχαν παρουσιάσει και βελτίωση [49-51]. Σε μια μελέτη των Kobayashi και Kobayashi, η ραδιοθεραπεία με 20 Gy φαίνεται να έχει θετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα σε μικρή υποβοηθική χοριοειδική νεοαγγείωση και καλή οπτική οξύτητα [52]. Ωστόσο, διάφορες άλλες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν τα ευεργετικά αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας που να είναι στατιστικά σημαντικά [48 & 53, 54]. Επίσης, η ραδιοθεραπεία προκαλεί διάφορες προκαταρρακτογόνες αλλαγές στο φακό του οφθαλμού [55].

2.2.1.2 Λέιζερ φωτοπηξία

Μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση είναι η φωτοπηξία με λέιζερ η οποία ενδείκνυται σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις, όπως σε καλά οριζόμενες εξωβοηθικές και παραβοηθικές χοριοειδικές νεοαγγείωσεις και σε μικρές κλασσικές, δηλαδή με σαφή ανατομικά όρια [18]. Η Macular Photocoagulation Study έδειξε ότι η λέιζερ φωτοπηξία μειώνει ή καθυστερεί τη σοβαρή μείωση οράσεως σε νεοαγγειακή ΗΕΩ, η οποία όμως εφαρμόζεται σε μικρό ποσοστό

των εξιδρωματικών ΗΕΩ [56, 57]. Συγκεκριμένα εφαρμόζεται σε καλά καθοριζόμενη χοριοειδική νεοαγγείωση που εντοπίζεται εξωβοθρικά (200μ μέχρι 2500μ από το κέντρο της αναγγείου ζώνης) και διαπιστώνεται φλουροαγγειογραφικά [58]. Η εφαρμογή φωτοπηξίας κατευθυνόμενη μετά από ενδοφλέβια έγχυση ινδοκυανίνης οδηγεί σε εντοπισμό όλων των τροφοφόρων αγγείων και απόφραξη αυτών, με καλύτερα ανατομικά αποτελέσματα αλλά παρόμοια λειτουργικά μετά από εφαρμογή κρύπτον ή argon laser [59]. Ως εκ τούτου, το θερμικό λέιζερ δεν αποτελεί πρώτη θεραπευτική επιλογή σε υποβοθρική χοριοειδική νεοαγγείωση, ενώ συνοδεύεται με αρκετά μεγάλο ποσοστό υποτροπών. Επίσης, λόγω της πρόκλησης βλάβης στο γειτονικό νευροαισθητήριο αμφιβληστροειδή, δημιουργείται απόλυτο σκότωμα στην υπό θεραπεία περιοχή [60]. Η λέιζερ φωτοπηξία συμβάλλει στην καταστροφή της νεοαγγειακής μεμβράνης όμως δεν αναστέλλει τη διαδικασία της νεοαγγείωσης, ενώ σε περιπτώσεις αλλοίωσης στο κέντρο της ωχράς η εφαρμογή λέιζερ έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή της ωχράς και μόνιμη απώλεια της κοντινής όρασης [61].

2.2.1.3 Φωτοδυναμική θεραπεία

Η φωτοδυναμική θεραπεία (photodynamic therapy – PDT) μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις περιπτώσεις όπου οι ασθενείς δεν πληρούν τα κριτήρια για λέιζερ φωτοπηξία. Μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με καλύτερη διορθωμένη οπτική οξύτητα 6/60 ή περισσότερο και σε κλασική υποβοθρική AMD-NV. Ο υποκείμενος αμφιβληστροειδής δεν καταστρέφεται όμως δεν αναστέλλεται και η δημιουργία νέων αγγείων [62]. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μερικώς κλασικές AMD-NV (<50% κλασικό στοιχείο) ή κρύφιε, με μέγεθος μικρότερο από 4 θηλαίες διαμέτρους και οπτική οξύτητα μικρότερη από 20/50 [63]. Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την ενδοφλέβια έγχυση μιας φωτοευαίσθητης ουσίας (βερτεπορφίνης - benzoporphyrin derivative monoacid A, BPD-MA) και ενεργοποίησή της με εφαρμογή μη θερμού φωτός λέιζερ στο κύμα του ερυθρού, το οποίο εστιάζεται στη χοριοειδική νεοαγγείωση καταστρέφοντας την, χωρίς να προκαλείται βλάβη στον υπαμφιβληστροειδικό ιστό [19, 60, 64]. Τα αποτελέσματα της Age-Related Macular Degeneration with PDT Study (TAP) επιβεβαίωσαν την κλινική της αποτελεσματικότητα και έδειξαν ότι η PDT συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου σοβαρής απώλειας της όρασης (δηλαδή μείωση της όρασης μεγαλύτερη ή ίση με 15 γράμματα) σε σχέση με τους ασθενείς με κύρια κλασική νεοαγγειακή ΗΕΩ που δεν λαμβάνουν καμία θεραπεία [65]. Έτσι, καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται σε χοριοειδική νεοαγγείωση όπου υπερτερεί το κλασικό στοιχείο [65].

2.2.1.4 Χειρουργικές προσεγγίσεις

Διάφορες χειρουργικές προσεγγίσεις έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση της νεοαγγειακής ΗΕΩ. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η χειρουργική αφαίρεση της υποβοθρικής CNV, η δυνατότητα μετακίνησης της ωχράς, η μεταμόσχευση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς και η αφαίρεση της υποαμφιβληστροειδικής αιμορραγίας [18, 19]. Στην κλινική μελέτη του Submacular Surgery Trials (SST) Research Group, η αφαίρεση της νεοαγγείωσης δεν επέφερε επιτυχή αποτελέσματα [66].

2.2.2 Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε εξιδρωματική ΗΕΩ – χρήση αντι-VEGF (vascular endothelial growth factor)

Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις αποτελούν οι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις με anti-VEGF παράγοντες με τις οποίες διατηρείται και βελτιώνεται η όραση των ασθενών. Η παραγωγή των νέων χοριοειδικών αγγείων πιστεύεται ότι ενεργοποιείται από διάφορους μοριακούς ρυθμιστές όπως ο VEGF, ο pigment epithelial derived growth factor (PEDF), ο παράγοντας ανάπτυξης ινοβλαστών (fibroblast growth factor - FGF), αγγειοποιητίνες, και από παράγοντες εξωκυττάριας ουσίας [63]. Ο VEGF-A (vascular endothelial growth factor) ίσως είναι ο κυριότερος ρυθμιστής της ανάπτυξης και διαφοροποίησης των αγγείων, καθώς είναι ο κυριότερος αναπτυξιακός παράγοντας για το ενδοθήλιο των αγγείων. Έχει συγγένεια με 2 υποδοχείς τους VEGFR-1 και VEGFR-2, με το δεύτερο υποδοχέα να είναι ο κύριος σηματοδότης της αγγειογένεσης. Ενεργοποιείται κύρια σε περιβάλλον υποξίας (οξειδωτικό στρες) και προκαλεί τη δημιουργία νεοαγγείωσης στον οφθαλμό. Έχει σημαντικό ρόλο στην AMD-CNV, στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και σε άλλες παθήσεις του αμφιβληστροειδούς με νεοαγγείωση [67-69]. Υπάρχουν 6 ισομορφές VEGF, ο VEGF121, 145, 165, 183, 189 και ο 206. Ο VEGF165 είναι η κύρια παθολογική ισομορφή. Αναστολή της δραστηριότητάς του προκύπτει από μπλοκάρισμα των υποδοχέων του ή του ίδιου του μορίου [69].

2.2.2.1 Πεγαπτανίμπη (*Pegaptanib*)

Το Δεκέμβριο του 2004, η United States Food and Drug Administration (FDA) ενέκρινε την πεγαπτανίμπη (*pegaptanib*, Macugen, Melville, NY), η οποία δεσμεύει την ισομορφή 165 του παράγοντα για την αντιμετώπιση όλων των τύπων AMD-NV [69]. Στην κλινική μελέτη των Gragoudas et al., 70% των ασθενών που έλαβαν 0.3 mg πεγαπτανίμπη ενδοϋλοειδικά κάθε 6 βδομάδες έχασαν λιγότερο από 15 γράμματα όραση σε σχέση με το 55% του δείγματος που έλαβαν φορέα και υπεβλήθησαν σε PDT σε μια περίοδο 12 μηνών [23]. Ενώ, ο κίνδυνος σοβαρής μείωσης της όρασης (απώλεια μεγαλύτερη από 30 γράμματα) μειώθηκε από 22% στα 10% επιβεβαιώνοντας την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Επίσης, το φάρμακο είναι ασφαλές όσον αφορά τις παρενέργειες αλλά και την ανοχή του μετά από τρία χρόνια χρήσης [70]. Όμως, η πεγαπτανίμπη αναστέλει μόνο τον VEGF165 και τις μεγαλύτερες ισομορφές [71]. Στη μελέτη των Rakic et al., βρέθηκε ότι η ισομορφή VEGF120 ήταν κυρίαρχη σε πρόωμη χοριοειδική νεοαγγείωση [72]. Τόσο η βερτεπορφίνη όσο και η πεγαπτανίμπη μπορεί να μειώσουν την εξέλιξη της μείωσης της όρασης, όμως ένα μικρό ποσοστό ασθενών παρουσιάζει βελτίωση στην οπτική οξύτητα [73]. Με την πάροδο του χρόνου κατά τη θεραπεία με τη πεγαπτανίμπη στις κλινικές μελέτες φάσης II/III, η μέση οπτική οξύτητα παρουσίασε μείωση [23, 74].

2.2.2.2 Μπεβασιζουμάμπη (*Bevacizumab*)

Ο πρώτος anti-VEGF που χρησιμοποιήθηκε χωρίς επίσημη έγκριση για την ΗΕΩ είναι η μπεβασιζουμάμπη (*bevacizumab*, Avastin; Genentech, South San Francisco, CA). Είναι ένα πλήρους μήκους μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο έχει πάρει έγκριση το 2004 για τον καρκίνο του παχέος εντέρου [74, 75]. Η μπεβασιζουμάμπη έχει καλή αποτελεσματικότητα, δεσμεύει όλες τις ισομορφές του VEGF-A, αλλά δεν έχει μελετηθεί καλά σε διάφορες κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση της νεοαγγείωσης [75, 76].

2.2.2.3 Ρανιμπιζουμάμπη (*Ranibizumab*)

Η ρανιμπιζουμάμπη (*ranibizumab*, Lucentis; Genentech) η οποία αναπτύχθηκε από το ίδιο αντίσωμα όπως η μπεβασιζουμάμπη, εγκρίθηκε το 2006 από τον FDA για τη θεραπεία της

νεοαγγειακής ΗΕΩ μετά τις μελέτες MARINA και ANCHOR. Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν μόνο σταθεροποίηση της οπτικής οξύτητας των ασθενών αλλά και ένα θετικό αποτέλεσμα σε ένα ποσοστό 30% [75]. Τον Ιανουάριο του 2007 εγκρίθηκε και από την EMEA (European Medicines Agency) για τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η δόση έγκρισης είναι στα 0.5 mg [60]. Χορηγείται κάθε μήνα για 3 συνεχόμενους μήνες, μετά από μηνιαία παρακολούθηση και έλεγχο της οπτικής οξύτητας του ασθενούς. Σε περίπτωση μείωσης της όρασης κατά 5 γράμματα γίνεται επιπλέον ενδοϋαλοειδική έγχυση [62].

Η ρανιμιζουμάμπη είναι τμήμα Fab ενός ανασυνδυασμένου, ανθρωποποιημένου, μονοκλωνικού αντισώματος μοριακού βάρους 48 kd, το οποίο συνδέεται και απενεργοποιεί όλες τις ενεργείς μορφές του anti-VEGF-A [24, 77, 78]. Λόγω του ότι αποτελεί τμήμα Fab έχει μικρότερο μέγεθος, μειώνεται η ανοσογονικότητα στον άνθρωπο και διεισδύει πλήρως σε όλες τις στιβάδες του αμφιβληστροειδούς πετυχαίνοντας καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα [69, 79].

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΡΑΝΙΜΠΙΖΟΥΜΑΜΠΗΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

3.1 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ρανιμπιζουμάμπης

Διάφορες προκλινικές μελέτες απέδειξαν την ανασταλτική δράση της ρανιμπιζουμάμπης στην αγγειογένεση [80]. Οι Krzystolic et al. μελέτησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης σε πιθήκους cynomolgus μετά από πρόκληση CNV με λέιζερ. Από τη μελέτη αυτή αναδείχθηκε η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου όσον αφορά την πρόληψη σχηματισμού CNV και την αντιμετώπιση εγκατεστημένης CNV [81]. Σε μελέτη των Bakri et al. μετά από ενδοϋαλοειδική έγχυση 0.5 mg ρανιμπιζουμάμπης σε οφθαλμούς ποντικών δεν ανευρέθηκε ρανιμπιζουμάμπη στον ορό ή στον άλλο οφθαλμό σε αντίθεση με την μπεβασιζουμάμπη [82]. Μετά την ολοκλήρωση των προκλινικών μελετών και την επιβεβαίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου ακολούθησε ο σχεδιασμός κλινικών μελετών φάσης I, II και III.

3.1.1 Μελέτες Φάσης I και I/II για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ρανιμπιζουμάμπης

Τα πρώτα θετικά αποτελέσματα της χορήγησης της ρανιμπιζουμάμπης παρουσιάστηκαν μετά την ολοκλήρωση των κλινικών μελετών φάσης I και II για ανεύρεση της κατάλληλης δόσης σε AMD-CNV (Πίνακας 3.1.). Η φάση I ανέδειξε ότι 0.5 mg είναι η μέγιστη ανεκτή δόση μετά από μια ενδοϋαλοειδική έγχυση [79]. Η δεύτερη μελέτη φάσης I/II διερεύνησε την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου μετά από πολλαπλές (μέχρι 8) εγχύσεις 0.3 mg και 0.5 mg [77]. Στην κλινική μελέτη των Rosenfeld et al. με πολλαπλές ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις ρανιμπιζουμάμπης σε δόσεις 0.3 mg μέχρι 2.0 mg βρέθηκε ότι το φάρμακο είναι καλά ανεκτό και αποτελεσματικό σε ασθενείς με όραση από 20/40 μέχρι 20/400 σε όλους τους τύπους αλλοιώσεων [83]. Στην κλινική μελέτη FOCUS (RhuFab V2 - Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to Evaluate Safety) φάσης I/II, στη διάρκεια των 2 ετών η ρανιμπιζουμάμπη σε συνδυασμό με τη PDT αποδείχθηκε ότι είχαν καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τη PDT χωρίς ρανιμπιζουμάμπη [84].

Πίνακας 3.1 Κλινικές μελέτες φάσεις I/II

	<i>ΜΕΛΕΤΗ FVF 1770g (2000-2001)</i>	<i>ΜΕΛΕΤΗ FVF 2425g (2002-2003)</i>	<i>ΜΕΛΕΤΗ FVF 2128g</i>
ΦΑΣΗ / ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	Φάση I Πολυκεντρική, ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη με κλιμακούμενη δόση ρανιμπιζουμάμπης (0.05-2.0 mg). Υποβοθηκή χοριοειδική νεοαγγείωση λόγω ΗΕΩ που δεν πληρεί τα κριτήρια για PDT ή λέιζερ φωτοπηξία. Οπτική οξύτητα - Ο.Ο: 20/100 ή χειρότερη.	Φάση I Ανοικτή, τυχαιοποιημένη με 3 σχήματα κλιμακούμενης δόσης (0.3-2.0 mg) Ο.Ο: 20/40 έως 20/400	Φάση I/II Πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη δόσεις (0.3-0.5 mg) σε σχέση με συνήθη περίθαλψη. Υποβοθηκή χοριοειδική νεοαγγείωση Επικρατούσα κλασσική, ελάχιστα κλασσική, προηγούμενη PDT Ο.Ο 20/40 έως 20/400.
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ / ΔΟΣΕΙΣ	27 ασθενείς δόσεις 0.05, 0.15, 0.3, 0.5, 1.0, 2.0 mg. 1 ενδοϋαλοειδική έγχυση λυοφιλοποιημένου σκευάσματος Διάρκεια: 90 ημέρες. Εκτίμηση ασφάλειας με έλεγχο ενδοφθάλμιας πίεσης, οπτικής οξύτητας, ενδοφθάλμιας φλεγμονής, επιπέδων αντισωμάτων ρανιμπιζουμάμπης στον ορό και συστηματικών εκδηλώσεων. Εκτίμηση μεταβολών CNV στη φλουροαγγειογραφία.	29 ασθενείς σε 3 ομάδες: 0.3-1.0 mg κάθε 2 βδομάδες και μετά κάθε 4 0.3-2.0 mg κάθε 2 βδομάδες 0.3-2.0 mg κάθε μήνα λυοφιλοποιημένο σκεύασμα Διάρκεια 20 βδομάδες Εκτίμηση ασφάλειας με έλεγχο όπως στην FVF 1770g Εκτίμηση μεταβολών CNV στη φλουροαγγειογραφία και οπτική τομογραφία συνοχής	64 ασθενείς 4 ενέσεις 0.3 mg/μήνα 1 ένεση 0.3 mg και 3 ενέσεις 0.5 mg /μήνα Συνήθης περίθαλψη(PDT σε κλασσική CNV) λυοφιλοποιημένο σκεύασμα Διάρκεια 6 μήνες Εκτίμηση ασφάλειας Εκτίμηση μεταβολών στην όραση και στη φλουροαγγειογραφία
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	Διακοπή ομάδας 1.0 mg λόγω δοσοπεριοριστικής τοξικότητας στους 2 πρώτους ασθενείς. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν σχέση με τη διαδικασία χορήγησης. 0.5 mg αποτελεί τη μέγιστη ανεκτή δόση. Πηγή: [79]	Ανεπιθύμητες ενέργειες ήπιες: ιριδοκυκλίτιδα (83%), ιρίτιδα (41%), αντίδραση στο σημείο της ένεσης (72%). Όχι αντισώματα στον ορό 44% είχαν κέρδος 15 γράμματα ή περισσότερα. Μόνο 3 έχασαν σημαντική όραση, μη σημαντική εξέλιξη CNV, μείωση επιφάνειας διαρροής. Πηγή: [83]	Ανεπιθύμητες ενέργειες: ήπιες. Πιο σοβαρές: ιριδοκυκλίτιδα, ενδοφθαλμίτιδα, απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς (1 ασθενής ανά περίπτωση) Ο.Ο: αύξηση στο 26% μεγαλύτερη από 15 γράμματα (98η μέρα) και στο 45% (210η μέρα). Μείωση διαρροής. Πηγή: [77]

3.1.2 Κλινικές μελέτες φάσης III

Η κλινική αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης μελετήθηκε σε 3 δημοσιευμένες κλινικές μελέτες φάσης III/IIIb, τις μελέτες MARINA, ANCHOR και PIER, οι οποίες βασίστηκαν στα αποτελέσματα των μελετών φάσης I/II [73 & 85-87]. Η μελέτη MARINA (minimally classic/occult trial of the anti-VEGF antibody ranibizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration study) είναι πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, κλινική μελέτη φάσης III διάρκειας 2 ετών. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μηνιαίας ενδοϋαλοειδικής έγχυσης ρανιμπιζουμάμπης 0.3 mg και 0.5 mg, σε ασθενείς με ελάχιστα κλασσική και κρύφια CNV (χοριοειδική νεοαγγείωση χωρίς σαφή όρια) δευτερογενή της ΗΕΩ. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν θετικά ([73, 88]. Πίνακας 3.2).

Πίνακας 3.2 Μελέτη MARINA

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ηλικία: >50 ▪ Καλύτερη διορθωμένη Ο.Ο.: 20/40 ως 20/320 (βάση του πίνακα ETDRS). ▪ Επιβεβαίωση AMD-NV μερικώς κλασσικής ή κρύφιας με φλουροαγγειογραφία, η οποία καταλαμβάνει και το κεντρικό βοθρίο. ▪ Μεγίστη περιοχή: 12 θηλαίες διαμέτρους (DA-disc area: 2.54 mm²). ▪ Η CNV να καλύπτει το 50% ή περισσότερο την περιοχή αλλοίωσης, ύπαρξη ενδείξεων πρόσφατης εξέλιξης της νόσου λόγω εμφάνισης αίματος, πρόσφατης απώλειας όρασης ή πρόσφατης γραμμικής αύξησης της αλλοίωσης κατά 10%. 	<p style="text-align: center;">716 ασθενείς Τυχαιοποίηση 1:1:1 Ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις κάθε μήνα. Διάρκεια: 2 χρόνια</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[716 ασθενείς Τυχαιοποίηση 1:1:1 Ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις κάθε μήνα. Διάρκεια: 2 χρόνια] --> B[Εικονική Αγωγή n.238] A --> C[Ranibizumab 0.3 mg n.238] A --> D[Ranibizumab 0.5 mg n.240] </pre> </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ πρωταρχικό καταληκτικό σημείο: ποσοστό ασθενών με απώλεια μικρότερη από 15 γράμματα από την αρχική οπτική οξύτητα, βάση του πίνακα οπτικής οξύτητας της μελέτης έγκαιρης θεραπείας της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ETDRS) σε μια αρχική απόσταση 2 μέτρων.

Πηγή: [73]

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε στους πρώτους 12 μήνες με ποσοστό 94,5% και 94,6% των ασθενών, που έλαβαν 0.3 mg και 0.5 mg αντίστοιχα, να παρουσιάζουν απώλεια μικρότερη από 15 γράμματα σε σχέση με ένα ποσοστό 62,2% των ασθενών που έλαβαν φορέα. Στους 24 μήνες το ποσοστό των ασθενών ήταν 92% και 90%, που έλαβαν 0.3 mg και 0.5 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 52,9% που έλαβαν εικονική αγωγή. Το όφελος ήταν στατιστικά σημαντικό και στις δύο περιπτώσεις ($p < 0.001$). Στους 12 και στους 24 μήνες παρατηρήθηκε βελτίωση όρασης κατά 15 γράμματα ή περισσότερο στο 1/4 των ασθενών που έλαβαν 0.3 mg και 1/3 των ασθενών που έλαβαν 0.5 mg σε σχέση με ένα ποσοστό 5% της εικονικής αγωγής ($p < 0.001$). Η διαρροή της CNV μειώθηκε κατά 2 DA. Οι περισσότερες σοβαρές παρενέργειες από την ενδοϋαλοειδική έγχυση του φαρμάκου αποδόθηκαν είτε στη διαδικασία της ένεσης (ενδοφθαλμίτιδα – 1.0%), είτε στο ίδιο το φάρμακο (ραγοειδίτιδα – 1.3%).

Στη μελέτη των Boyer et al. για τη MARINA study group και διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της ρανιμπιζουμάμπης σε υποομάδες ασθενών ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, την οπτική οξύτητα, το μέγεθος, τον τύπο και τη διάρκεια της CNV βρέθηκε ότι το φάρμακο ήταν αποτελεσματικό σε όλες τις υποομάδες [89]. Οι κυριότεροι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα είναι με σειρά βαρύτητας η αρχική οπτική οξύτητα, το μέγεθος της CNV και η ηλικία.

Η μελέτη ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή μελέτη φάσης III, για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με επικρατούσα κλασική υποβοθρική CNV όπου απεδείχθη ότι η ρανιμπιζουμάμπη υπερέχει της PDT ([85, 86]. Πίνακας 3.3).

Πίνακας 3.3 Μελέτη ANCHOR

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ηλικία: >50 ▪ Καλύτερη διορθούμενη Ο.Ο.: 20/40 έως 20/320 (βάση του πίνακα ETDRS). ▪ Μη μόνιμη βλάβη στο κεντρικό βοθρίο ▪ Μη λήψη προηγούμενης θεραπείας συμπεριλαμβανομένης και της PDT. ▪ Μεγίστη περιοχή <5400 μm στη μεγαλύτερη γραμμική κατεύθυνση. 	<p style="text-align: center;">423 ασθενείς Τυχαιοποίηση 1:1:1</p> <p style="text-align: center;">Ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις κάθε μήνα και PDT ανά τρίμηνο στην πρώτη ομάδα. Διάρκεια: Ιούνιος 2003-Σεπτέμβριος 2004 και παρακολούθηση επί 24 μήνες</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[423 ασθενείς Τυχαιοποίηση 1:1:1] --> B[PDT-Εικονική ένεση n.143] A --> C[Εικονική PDT- Ranibizumab 0.3 mg n.140] A --> D[Εικονική PDT- Ranibizumab 0.5 mg n.140] </pre> </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ πρωταρχικό καταληκτικό σημείο: ποσοστό ασθενών με απώλεια μικρότερη από 15 γράμματα από την αρχική οπτική οξύτητα στους 12 μήνες, βάση του πίνακα οπτικής οξύτητας της μελέτης έγκαιρης θεραπείας της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ETDRS) σε μια αρχική απόσταση 2 μέτρων.

Πηγή: [85, 86]

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε σε ποσοστό 94,3% για την ομάδα της ρανιμπιζουμάμπης 0.3 mg και σε ποσοστό 96,4 % για την ομάδα της 0.5 mg ρανιμπιζουμάμπης. Ενώ, μόνο ένα ποσοστό 64,3% στην ομάδα της PDT είχαν απώλεια μικρότερη από 15 γράμματα ($p < 0,001$). Η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε σε ποσοστό 35,7% και 40,3% στους ασθενείς που έλαβαν 0.3 mg και 0.5 mg ρανιμπιζουμάμπη αντίστοιχα με κέρδος κατά 15 ή περισσότερα γράμματα σε σχέση με το 5,6% των ασθενών στην ομάδα της PDT ($p < 0,001$) Κατά τη διάρκεια των 12 μηνών η μέση οπτική οξύτητα των ασθενών που

έλαβαν ρανιμπιζουμάμπη βελτιωνόταν με μείωση του ποσοστού των ασθενών με οπτική οξύτητα χαμηλότερη των 20/200, ενώ στην ομάδα της PDT η μέση οπτική οξύτητα μειωνόταν. Επίσης, το μέγεθος της CNV και η διαρροή μειώθηκαν στις ομάδες των ασθενών που έλαβαν ρανιμπιζουμάμπη και αυξήθηκε στην ομάδα της PDT. Σοβαρές παρενέργειες, όπως ενδοφθαλμίτιδα και σοβαρή ενδοφθάλμια φλεγμονή (ρανιμπιζουμάμπη 0.5 mg) και αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (ρανιμπιζουμάμπη 0.3 mg, PDT), σημειώθηκαν σε ποσοστό μικρότερο του 1% [85]. Τον 24ο μήνα, 90% των ασθενών στην ομάδα των 0.3 mg ρανιμπιζουμάμπης και 89,9% των ασθενών στην ομάδα των 0.5 mg έχασαν λιγότερο από 15 γράμματα από την αρχική οπτική οξύτητα σε σχέση με ένα ποσοστό 65,7% στην ομάδα της PDT. Επίσης, το 34% με 41% των ασθενών κέρδισαν περισσότερο από 15 γράμματα σε σχέση με 6,3% στην ομάδα της PDT [85].

Η μελέτη PIER είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη 2 χρόνων, φάσης IIIb για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ρανιμπιζουμάμπης (0.3 mg και 0.5 mg). Η ενδοϋαλοειδική έγχυση γινόταν ανά μήνα για τους 3 πρώτους μήνες και εν συνεχεία ανά τρίμηνο σε σύγκριση με εικονικές ενέσεις σε ασθενείς με υποβοηθική CNV με ή χωρίς κλασικά χαρακτηριστικά ([87]. Πίνακας 3.4).

Στους 12 μήνες οι ασθενείς με την εικονική αγωγή παρουσίασαν απώλεια 16.3 γράμματα, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν ρανιμπιζουμάμπη είχαν μια μέση απώλεια 1.6 γράμματα (0.3 mg, $p<0.001$) και 0.2 γράμματα (0.5 mg, $p<0.001$). Με την ολοκλήρωση της ανά μήνα χορήγησης για τους 3 πρώτους μήνες οι ασθενείς παρουσίασαν μια μέση βελτίωση στην όραση μεγαλύτερη από 10 γράμματα στις ομάδες της ρανιμπιζουμάμπης. Στους 12 μήνες όμως οι διαφορές ως προς τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Ωστόσο, οπτική οξύτητα μικρότερη από 20/200 παρουσίασε μικρότερο ποσοστό ασθενών - 23,3% και 24,6% για τις ομάδες της ρανιμπιζουμάμπης των 0.3 mg και 0.5 mg αντίστοιχα - σε σχέση με το 52,4% της εικονικής αγωγής. Η αρχική αύξηση της οπτικής οξύτητας τους πρώτους 3 μήνες συνοδεύτηκε από μείωση κατά 4.5 γράμματα τον 12ο μήνα. Εντούτοις, το 90% των ασθενών που έλαβαν ρανιμπιζουμάμπη είχαν απώλεια στην οπτική οξύτητα μικρότερη από 15 γράμματα. Η διατήρηση της οπτικής οξύτητας συνοδευόταν από μείωση της αγγειακής διαρροής, μείωση του πάχους του κεντρικού βοθρίου του αμφιβληστροειδούς και αναστολή της εξέλιξης της CNV. Συμπερασματικά, συγκριτικά και με τις προηγούμενες

μελέτες, σε κάποιους ασθενείς η μηνιαία χορήγηση ρανιμπιζουμάμπης κρίνεται απαραίτητη για επίτευξη μέγιστων αποτελεσμάτων [87].

Πίνακας 3.4 Μελέτη PIER

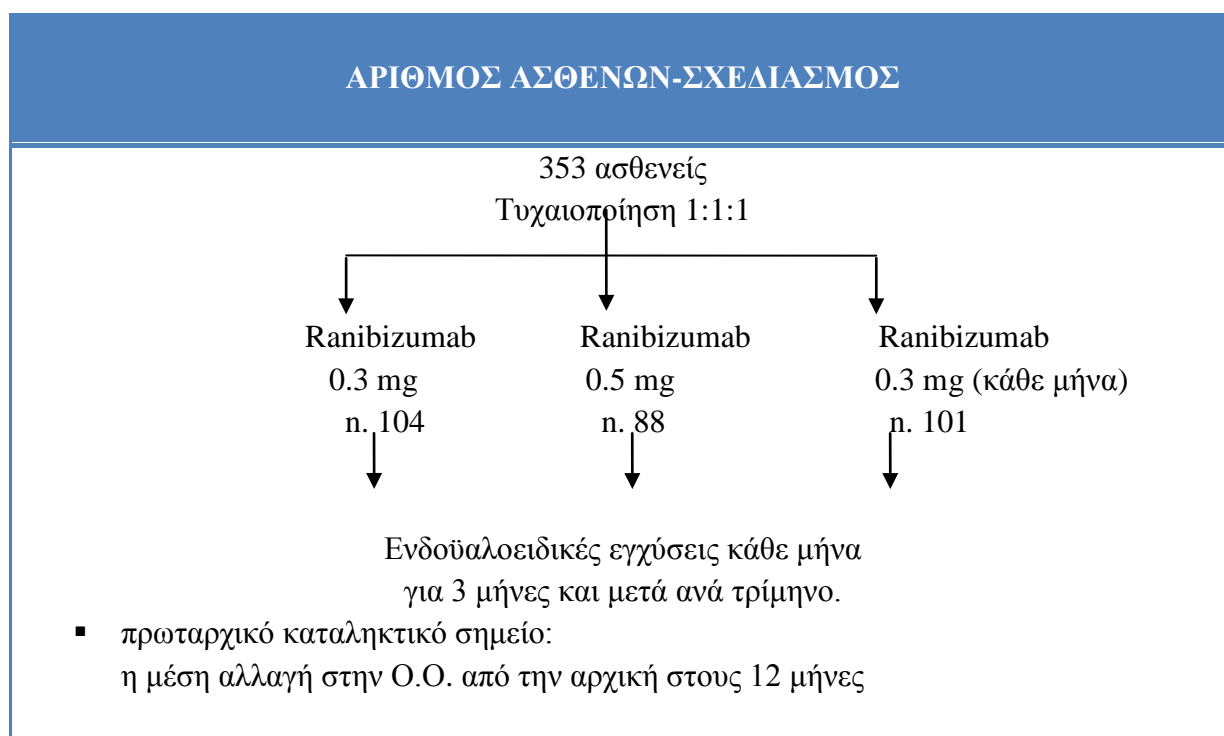
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΣΧΕΛΙΑΣΜΟΣ
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ηλικία: >50 ▪ Καλύτερη διορθωμένη Ο.Ο.: 20/40 έως 20/320 (βάση του πίνακα ETDRS) σε απόσταση 4 m. ▪ Πρωτοεμφανιζόμενη ή υποτροπιάζουσα υποβοθρική CNV (κλασσική και κρύφια CNV) που καταλαμβάνει > του 50% της αλλοίωσης. ▪ Μέγεθος ολικής περιοχής <12 DA μm στη μεγαλύτερη γραμμική κατεύθυνση. ▪ CNV με μερικώς κλασσικά χαρακτηριστικά ή κρύφια CNV χωρίς κλασσικά στοιχεία όταν παρουσίαζαν ενδείξεις εξέλιξης της νόσου και μείωσης της όρασης. ▪ Μη λήψη προηγούμενης θεραπείας. ▪ Μη μόνιμη βλάβη στο κεντρικό βοθρίο. ▪ Απουσία υπαμφιβληστροειδικής αιμορραγίας στην ωχρά όταν > 1 DA ή >50% της αλλοίωσης. 	<p style="text-align: center;">184 ασθενείς Τυχαιοποίηση 1:1:1 Ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις κάθε μήνα για 3 μήνες και μετά ανά τρίμηνο. Διάρκεια: Σεπτέμβριος 2004 – Μάρτιος 2005</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[184 ασθενείς Τυχαιοποίηση 1:1:1] --> B[Εικονική ένεση n.63] A --> C[Ranibizumab 0.3 mg n.60] A --> D[Ranibizumab 0.5 mg n.61] </pre> </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ πρωταρχικό καταληκτικό σημείο: η μέση αλλαγή στην Ο.Ο. από την αρχική στους 12 μήνες. ▪ Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: ποσοστό ασθενών με απώλεια μικρότερη από 15 γράμματα από την αρχική οπτική οξύτητα στους 12 μήνες, ποσοστό ασθενών με κέρδος 15 γραμμάτων και ποσοστό ασθενών με Ο.Ο. 20/200 ή χειρότερη (πίνακας Snellen), μέση αλλαγή στις δραστηριότητες εγγύς και μακρινής όρασης, αλλαγές στο NEI VFQ-25, μέση αλλαγή στο μέγεθος της CNV και στη διαρροή. ▪ Λήψη τουλάχιστον 6 ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων.

Πηγή: [87]

Η SAILOR είναι μια πολυκεντρική μελέτη φάσης IIIb 12 μηνών, που είχε σκοπό να μελετήσει περισσότερο την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης. Οι υπό εξέταση ομάδες έλαβαν 3 μηνιαίες εγχύσεις 0.3 mg και 0.5 mg ρανιμπιζουμάμπης και στη συνέχεια η χορήγηση γινόταν ανάλογα με την οπτική οξύτητα (μείωση μεγαλύτερη των 5 γραμμμάτων στο ETDRS ή στα επίπεδα της υψηλότερης Ο.Ο.) και ανάλογα με τα ευρήματα στο OCT (αύξηση κατά 100 μm στο πάχος του κεντρικού βοθρίου). Στους 12 μήνες οι ασθενείς παρουσίασαν κέρδος στη όρασή τους κατά 1.7 γράμματα στην 1η ομάδα και κατά 2.3 γράμματα στη 2η ομάδα. Γενικά, το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό με πολύ χαμηλό ποσοστό οφθαλμικών και συστηματικών παρενεργειών [90].

Η μελέτη EXCITE είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης IIIb η οποία μελέτησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με υποβοθρική CNV λόγω AMD. Σύγκρινε απευθείας το τριμηνιαίο σχήμα της PIER (0.3 mg και 0.5 mg) έναντι μηνιαίων εγχύσεων 0.3 mg. Το μέσο όφελος στην οπτική οξύτητα σε σχέση με την έναρξη της μελέτης παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες και στους 12 μήνες ([91, 92]. Πίνακας 3.5).

Πίνακας 3.5 Μελέτη EXCITE



Πηγή: [91, 92]

Το 12ο μήνα, σε σχέση με τον 3ο μήνα, το όφελος για την Ο.Ο. ήταν ελαφρώς μειωμένο με τριμηνιαία χορήγηση (κατά 22.2 και 23.1 γράμματα με 0.3 mg και 0.5 mg αντίστοιχα) και ελαφρώς αυξημένο κατά 0.9 γράμματα με μηνιαία έγχυση 0.3 mg ρανιμπιζουμάμπης [91, 92].

Η μικρή, ανοικτή, μονοκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη PrONTO αξιολόγησε τρεις διαδοχικές μηνιαίες εγχύσεις τις οποίες ακολούθησε μεταβλητή δόση χορήγησης, καθοδηγούμενη με οπτική τομογραφία συνοχής (Optical Coherence Tomography - OCT σε διαστήματα μεγαλύτερα από μήνα ([93]. Πίνακας 3.6).

Πίνακας 3.6 Μελέτη PrONTO

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ
40 ασθενείς
Υποβοηθική CNV με κεντρικό πάχος αμφιβληστροειδούς τουλάχιστον 300 μm στο OCT 3 διαδοχικές μηνιαίες εγχύσεις ranibizumab 0.5 mg
Εκ νέου θεραπεία: <ul style="list-style-type: none">▪ απώλεια 5 γραμμάτων με παρουσία υγρού στην ωχρά όπως αναδεικνύεται από την OCT▪ αύξηση μεγαλύτερη από 100 μm του πάχους του κεντρικού αμφιβληστροειδούς (Central Retina Thickness – CRT)▪ νέα έναρξη CNV▪ νέα αιμορραγία στην ωχρά▪ εμμένον υγρό στην ωχρά όπως ανιχνεύεται στο OCT τουλάχιστον ένα μήνα μετά την τελευταία ενδοϋαλοειδική έγχυση

Πηγή: [93]

Το 12ο μήνα η μέση Ο.Ο. βελτιώθηκε κατά 9.3 γράμματα και το μέσο πάχος του κεντρικού αμφιβληστροειδούς μειώθηκε κατά 175 μm. Στο 35% των ασθενών η Ο.Ο. βελτιώθηκε κατά 15 ή περισσότερα γράμματα. Τα αποτελέσματα αυτά επιτεύχθηκαν με ένα αριθμό 5,6 ενέσεων σε διάστημα 12 μηνών και είναι παρόμοια με τις εκβάσεις της Ο.Ο. στις προηγούμενες κλινικές μελέτες MARINA και ANCHOR. Σε περιπτώσεις όπου είχε

επιτευχθεί η απουσία υγρού στην ωχρά το μέσο διάστημα χωρίς την ανάγκη ενδοϋαλοειδικής έγχυσης ήταν 4.5 μήνες [91, 93].

Στη μελέτη SUSTAIN αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης με τρεις διαδοχικές μηνιαίες εγχύσεις και έπειτα μηνιαία παρακολούθηση και πρόσθετη θεραπεία βάση της εξέλιξης της Ο.Ο. και την αύξηση του CRT, με ενδιάμεσα αποτελέσματα. Στους 12 μήνες διατηρήθηκε το μεγαλύτερο όφελος στην Ο.Ο. των τριών πρώτων μηνών ([91]. Πίνακας 3.7).

Πίνακας 3.7 Μελέτη SUSTAIN

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

69 ασθενείς

Τρεις διαδοχικές μηνιαίες ενέσεις και έπειτα μηνιαία παρακολούθηση και πρόσθετη θεραπεία ανάλογα με τα αποτελέσματα

Πρόσθετη θεραπεία:

- απώλεια Ο.Ο. μεγαλύτερη των 5 γραμμάτων από την προηγούμενη υψηλότερη βαθμολογία Ο.Ο. κατά τους πρώτους 3 μήνες
- αύξηση μεγαλύτερη των 100μm της CRT από την προηγούμενη χαμηλότερη μέτρηση κατά τους τρεις πρώτους μήνες

Πηγή: [91]

Σύμφωνα με το Εθνικό Ίδρυμα της Μεγάλης Βρετανίας για την υγεία και την κλινική τελειότητα (National Institute for Health and clinical Excellence, NICE) η ρανιμπιζουμάμπη προτείνεται ως η επιλογή για τη θεραπεία της ΗΕΩ όταν η οπτική οξύτητα κυμαίνεται από 6/12 έως 6/96, δεν υπάρχει μόνιμη ανατομική βλάβη στο κεντρικό βοθρίο, το μέγεθος της αλλοίωσης είναι μικρότερο από 12 DA στη μεγαλύτερη γραμμική κατεύθυνση και όταν δεν υπάρχουν ενδείξεις επιδείνωσης της πάθησης [62]. Ενώ, όσο αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου η ρανιμπιζουμάμπη είναι καλά ανεκτό φάρμακο με μηνιαία χορήγηση έως και 2 έτη, καθώς δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν έχει

αναφερθεί κανένας θάνατος και δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές στις συστηματικές παρενέργειες ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα που έλαβε το φάρμακο [73, 85].

Στον Πίνακα 3.8 παρουσιάζεται μια σύνοψη των μελετών που έγιναν για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ρανιμπιζουμάμπης.

Πίνακας 3.8 Κλινικές μελέτες για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης

STUDIES ACRONYM	
ANCHOR	Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration
EXCITE	Efficacy and Safety of Ranibizumab in Patients With Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (ARMD)
MARINA	Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration
PIER	A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration
PrONTO study	Prospective Optical coherence tomography imaging of patients with Neovascular AMD Treated with intra-Ocular ranibizumab (Lucentis)
SAILOR	Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for Age-Related Macular Degeneration
SUSTAIN	Study of Ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration

3.2 Οικονομική αξιολόγηση της ρανιμπιζουμάμπης για την αντιμετώπιση της ΗΕΩ υγρού τύπου

Λόγω των πολλαπλών θεραπευτικών επιλογών για την αντιμετώπιση της AMD-CNV και του αυξανόμενου κόστους που αναγκάζονται να επωμιστούν οι ασφαλιστικοί φορείς, διάφορες αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness analysis, CEA) λαμβάνουν χώρα για την αξιολόγηση τους σε σχέση με τα αποτελέσματα και το κόστος [94]. Η οικονομική ανάλυση γίνεται ολοένα και πιο σημαντική στην αξιολόγηση θεραπευτικών παρεμβάσεων συμπεριλαμβανομένων πολλών και στην οφθαλμολογία.

3.2.1 Οικονομική αξιολόγηση

Η οικονομική αξιολόγηση περιλαμβάνει την ανάλυση κόστους-οφέλους (cost-benefit analysis, CBA), κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA), την ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (cost minimization analysis, CMA) και την ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (cost utility analysis, CUA) ([95]. Πίνακας 3.9). Η οικονομική αξιολόγηση έχει οριστεί ως η μέθοδος που παρέχει «μια συγκριτική ανάλυση των εναλλακτικών σχεδίων δράσης από την άποψη των δαπανών τους και των συνεπειών τους» [96]. Στοχεύει στην παροχή βοήθειας σχετικά με τη λήψη αποφάσεων - στα πλαίσια του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης - όπου η επιλογή μεταξύ των ανταγωνιστικών τεχνολογιών υγείας αναφορικά με τη διανομή των πόρων, τις προτεραιότητες και τη διαμόρφωση των πολιτικών είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Η λήψη μιας απόφασης για εφαρμογή μιας παρέμβασης συνεπάγεται ταυτόχρονα και την απόρριψη μιας άλλης εναλλακτικής μαζί με τις επακόλουθες επιδράσεις στην υγεία. Φυσικά, αυτός ο στόχος θα μπορούσε να αναφέρεται και ως ενδιάμεσος σε αντιδιαστολή με τους πραγματικούς στόχους της οικονομικής αξιολόγησης που εξετάζουν την αυξανόμενη αποδοτικότητα στον τομέα της υγείας. Η οικονομική ανάλυση μπορεί να περιλαμβάνει διάφορες οπτικές γωνίες όπως του ασθενή, του Υπουργείου Υγείας, του ιδρύματος, της κοινωνίας και της ομάδας στόχου των συγκεκριμένων υπηρεσιών [96, 97]. Η προτιμότερη αναφορά είναι σε επίπεδο πολιτείας, δηλαδή η κοινωνική οπτική, καθώς στοχεύει στην οικονομική αποδοτικότητα σε δεδομένες δημόσιες δαπάνες και στη δίκαιη κατανομή των βελτιώσεων της υγείας στον πληθυσμό [98].

Πίνακας 3.9 Συνοπτική παρουσίαση των μεθόδων οικονομικής αξιολόγησης

ΜΕΛΕΤΕΣ	ΚΟΣΤΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
CMA	Οποιαδήποτε νομισματική μονάδα π.χ. Ευρώ	Ίδια σε όλα τα υπό εξέταση προγράμματα υγείας π.χ. θεραπείες	Κανένα Επικέντρωση στο κόστος.
CEA	Οποιαδήποτε νομισματική μονάδα π.χ. Ευρώ	Διαφορετική αποτελεσματικότητα κάθε θεραπευτικού προγράμματος. Μέτρηση αποτελεσματικότητας με ένα θεραπευτικό δείκτη.	Κόστος ανά μονάδα οφέλους π.χ. κόστος ανά κερδισμένο έτος ζωής. Κλινικές μεταβλητές (νοσηρότητα, θνησιμότητα, έτη ζωής, αρτηριακή πίεση κ.α.).
CUA	Οποιαδήποτε νομισματική μονάδα π.χ. Ευρώ	Διαφορετική αποτελεσματικότητα κάθε θεραπευτικού προγράμματος. Μέτρηση αποτελεσματικότητας με σύνθετο θεραπευτικό δείκτη.	HLY. – health life years (χρόνια υγείας) QALYs (ποιότητα ζωής)
CBA	Οποιαδήποτε νομισματική μονάδα π.χ. Ευρώ	Μια ή περισσότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις με διάφορα αποτελέσματα.	Χρηματοοικονομικό το όφελος.

Πηγή: [96-100]

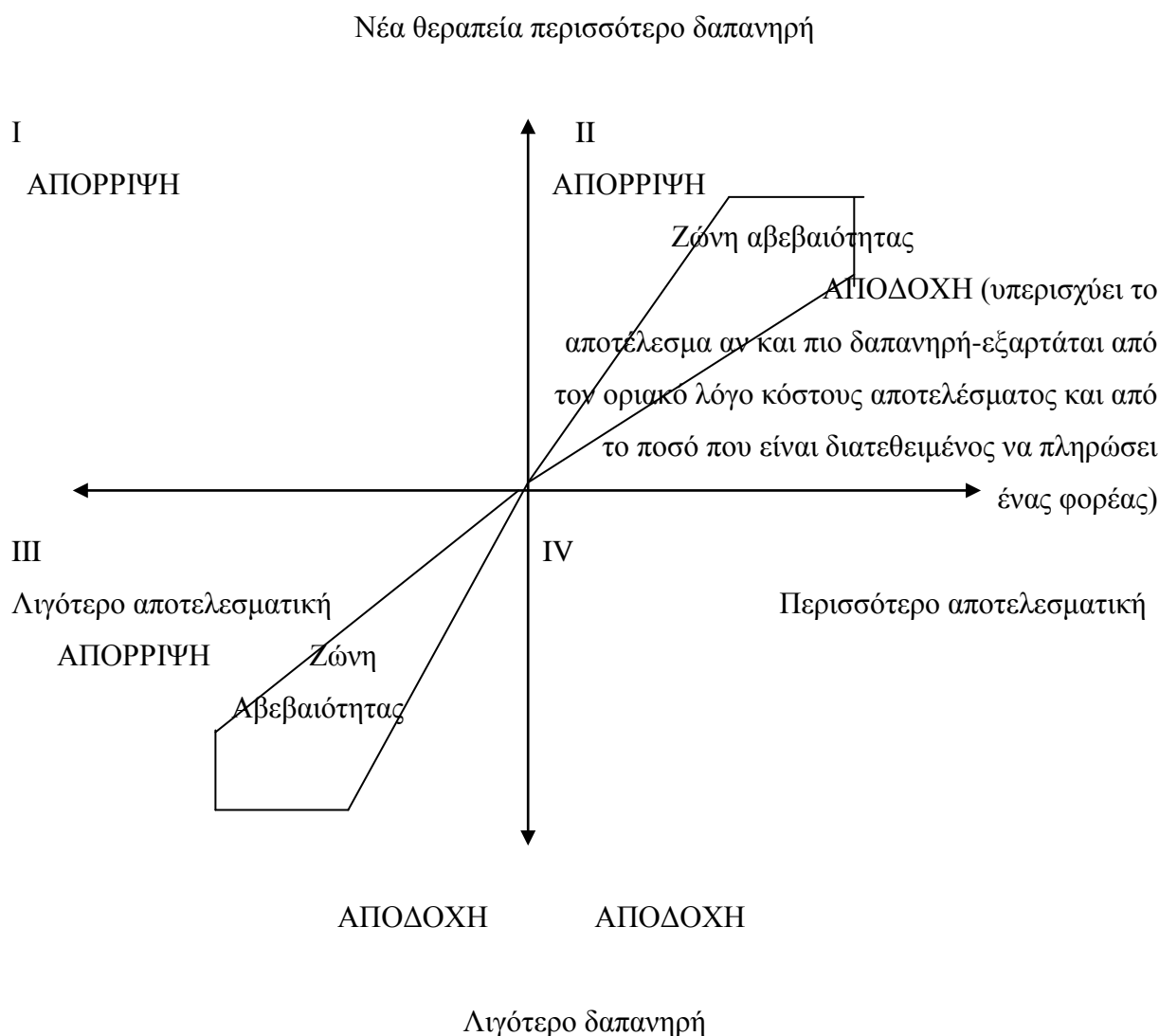
Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA) υπολογίζει τα οφέλη των υγειονομικών παρεμβάσεων (ανάμεσα σε προγράμματα υγειονομικής περίθαλψης ή θεραπευτικές αγωγές) τα οποία συγκρίνονται και αναφέρονται σε όρους κλινικών αποτελεσμάτων. Υπολογίζει το κόστος ανά μονάδα κλινικού οφέλους. Για την οικονομική αξιολόγηση χρησιμοποιείται ο λόγος κόστους/αποτελεσματικότητας. Στη συντριπτική πλειοψηφία χρησιμοποιείται το επιπρόσθετο κόστος/αποτελεσματικότητα (ICER: incremental cost-effectiveness ratio) και σπανιότερα το μέσο κόστος/μέση αποτελεσματικότητα ([96, 101]. Πίνακας 3.10).

Πίνακας 3.10 Παράμετροι στην οικονομική ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

Μέσο κόστος/αποτελεσματικότητα: εκτιμάται το μέσο κόστος και η μέση αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας. Σε περίπτωση διαφορετικών θεραπειών συγκρίνονται οι αντίστοιχοι δείκτες κόστους αποτελεσματικότητας $C1/E1 + C2/E2 = C/E$.

Επιπρόσθετο κόστος/αποτελεσματικότητα (incremental cost effectiveness ratio-ICER):
 $(C1-C2)/(E1-E2) = I.C.E.R.$

Ωστόσο, για τη λήψη αποφάσεων απαραίτητα είναι τα τεταρτημόρια του πλάνου κόστους-αποτελεσματικότητας (cost effectiveness plane) ([99]. Διάγραμμα 3.1). Η επιλογή είναι προφανής στα τεταρτημόρια I και IV όπου η νέα επέμβαση είτε υπερिशύχει είτε είναι υποδεέστερη. Στο III τεταρτημόριο η νέα επεξεργασία είναι λιγότερο αποτελεσματική αλλά είναι επίσης λιγότερο δαπανηρή. Το πιο ενδιαφέρον (και συχνότερο) τεταρτημόριο είναι το II όπου η νέα επεξεργασία είναι αποτελεσματικότερη αλλά και περισσότερο δαπανηρή. Έτσι, η επιλογή γίνεται εάν η πρόσθετη παραγωγή που παράγεται από τη νέα επέμβαση δικαιολογεί το πρόσθετο κόστος.



Διάγραμμα 3.1 Πλάνα κόστους-αποτελεσματικότητας [99]

Η CUA είναι η πιο περίπλοκη μορφή οικονομικής αξιολόγησης η οποία χρησιμοποιεί αξίες χρησιμότητας (utility values, UV), καθώς γίνεται αξιολόγηση τόσο της ποιότητας ζωής όσο και της διάρκειας. Έτσι, προκύπτει ο όρος Ποιοτικός Προσαρμοσμένα Έτη Ζωής (Quality Adjusted Life Years, QALYs) [95]. Η Ιατρική βασισμένη στην αξία (value based medicine) αναφέρεται στο σκεπτικό ότι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν την καλύτερη αντικειμενικά υπολογιζόμενη αξία που παρέχεται από μια θεραπευτική προσέγγιση. Χρησιμοποιούνται δεδομένα ποιότητας ζωής και κόστους. Συνδυάζοντας τη χρήση δεδομένων αξίας-χρησιμότητας και σχετιζόμενου κόστους προκύπτουν οι αναλύσεις κόστους χρησιμότητας

(cost utility analysis, CUA) [102]. Οι UV μετράνε την προτίμηση για μια κατάσταση υγείας από το 0.0 (θάνατος) μέχρι το 1.0 (πλήρης υγεία) [95].

Ο προσδιορισμός των τιμών χρησιμότητας μπορεί να γίνει με διάφορες τεχνικές όπως με τη μέθοδο του χρονικού αντιρρόπου (time trade off), του τυπικού παιγνίου (standard gamble) και με την κλίμακα Rosser. Στη μέθοδο του χρονικού αντιρρόπου τα άτομα, που θα χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση των τιμών χρησιμότητας, επιλέγουν μεταξύ ενός συγκεκριμένου επιπέδου υγείας για κάποια χρονική περίοδο και του επιπέδου πλήρους υγείας για μικρότερη περίοδο. Στη μέθοδο του τυπικού παιγνίου τα άτομα επιλέγουν μεταξύ της βεβαιότητας για ένα συγκεκριμένο επίπεδο υγείας και ενός παιγνίου με πιθανή αποτελέσματα την πλήρη υγεία για την ίδια χρονική περίοδο και το θάνατο. Σύμφωνα με την τρίτη μέθοδο, την κλίμακα Rosser γίνεται βαθμολόγηση των επιπέδων υγείας μετά από συνδυασμό 8 κατηγοριών αδυναμίας ή αναπηρίας και 4 κατηγοριών ενόχλησης ή πόνου [97].

3.2.2 Μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας για τη ρανιμιζουμάμπη

Το κόστος μιας ένεσης ρανιμιζουμάμπης είναι £761.20 (χωρίς το VAT; British national formulary [BNF] 54th edition). Στα 2 χρόνια το κόστος φτάνει τις £10,700 (με 8 ενέσεις τον πρώτο χρόνο και άλλες 6 το 2ο χρόνο) και περίπου £18,300 (με 12 ενέσεις τον 1ο χρόνο και άλλες 12 τον 2ο χρόνο) [62]. Σε πολλά συστήματα υγείας, λόγω του υψηλού κόστους του φαρμάκου, έγιναν διάφορες οικονομικές αναλύσεις για τη ρανιμιζουμάμπη (Γαλλία, Αγγλία, Αμερική, Καναδάς, Ισπανία [11, 94, 95 & 103-105]. Το οικονομικό μοντέλο μπορούσε να περιλαμβάνει το κόστος τύφλωσης, το κόστος χορήγησης των ενέσεων, τον αριθμό των ενέσεων και τις αξίες χρησιμότητας [62]. Τα όρια οικονομικής αποτελεσματικότητας καθορίζονται από την προθυμία πληρωμής. Σύμφωνα με το NICE, από τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη διερεύνηση της αποδοτικότητας της ρανιμιζουμάμπης, το ICER αυξάνει όσο μικραίνει ο χρονικός ορίζοντας χρησιμοποίησης του φαρμάκου ([62]. Πίνακας 3.11).

Πίνακας 3.11 Αποτελέσματα cost-effectiveness της ρανιμπιζουμάμπης

Προθυμία πληρωμής	CNV με κύρια κλασσικά χαρακτηριστικά Ranibizumab vs PDT Πιθανότητα κόστους-αποτελεσματικότητας για κάθε QALY gained (Prob C/E)	Ranibizumab vs KYΘ κλασσικά χαρακτηριστικά Prob C/E	Κρύφιος CNV ή με μερικά κλασσικά χαρακτηριστικά Prob C/E
20,000	72%	95%	15%
30,000	95%	95%	81%

KYΘ: καλύτερη υποστηρικτική θεραπεία

Πηγή: [62]

3.2.2.1 Μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας για τη ρανιμπιζουμάμπη στη Γαλλία

Στη μελέτη των Cohen et al. η οικονομική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε είχε σκοπό τη σύγκριση του CE της ρανιμπιζουμάμπης σε σχέση με τις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές για την ΗΕΩ στη Γαλλία για περίοδο ενός έτους [94]. Το μοντέλο λέγεται μοντέλο συνεπειών καθώς μελετά διάφορες εναλλαγές ανάμεσα σε θεραπείες ανάλογα με τα αποτελέσματα. Η ρανιμπιζουμάμπη βρέθηκε να αυξάνει το ποσοστό βελτίωσης της όρασης και είναι πιο αποδοτική (cost-effective, CE) από τις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές (Πίνακας 3.12).

Πίνακας 3.12 Μοντέλο CE ρανιμπιζουμάμπης συγκριτικά με τις συνήθειες θεραπείες

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ		
<p>Θεραπευτικές επιλογές:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ απλή παρακολούθηση ▪ τη λέιζερ φωτοπηξία ▪ τη PDT ▪ pegartanib ▪ ranibizumab ▪ ή συνδυασμός των anti-VEGF με PDT. <p>Καταληκτικά σημεία:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Βελτίωση Ο.Ο. (τουλάχιστον κατά 15 γράμματα) ▪ Αποφυγή νομικής τύφλωσης <p>Υπολογισμός κόστους:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Άμεσο κόστος (ιατρικές επισκέψεις, κόστος φαρμάκου, παρακολούθησης, απεικονιστικών μεθόδων, βοηθήματα χαμηλής όρασης), κόστη κοινωνικών παροχών (μεταφοράς). ▪ Μη υπολογισμός του έμμεσου κόστους (μισθοί/ κόστος ευκαιρίας) ▪ Σε euro 2006 			
		Ranibizumab	Συνήθειες θεραπείες
	Βελτίωση Ο.Ο.	48,8%	33,9%
	Άμεσο κόστος	9,123 euro	7,604 euro
	Μέσο CE (κόστος/ ρυθμός βελτίωσης Ο.Ο.)	18,721 euro	22,543 euro
	Ποσοστό αποφυγής νομικής τύφλωσης	99,7%	93,1%
	Άμεσο κόστος	9,196 euro	5,713 euro
	Μέσο CE	9,224 euro	6,133 euro

Πηγή: [94]

3.2.2.2 Μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας για τη ρανιμπιζουμάμπη στο Ηνωμένο Βασίλειο

Η μελέτη των Colquit et al. στόχευε στη μελέτη της κλινικής αποτελεσματικότητας και του CE της ρανιμπιζουμάμπης και της πεγαπτανίμης στην αντιμετώπιση της υποβοθρικής AMD-CNV [11]. Η ανάλυση έγινε για το Ηνωμένο Βασίλειο από την οπτική γωνία του Εθνικού Συστήματος Υγείας (National Health System, NHS) και των κοινωνικών υπηρεσιών. Χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Markov (μαρκοβιανή ανέλιξη) (Πίνακας 3.13).

Πίνακας 3.13 CE της ρανιμπιζουμάμπης και της πεγαπτανίμης

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ														
<p>Θεραπευτικές επιλογές:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ranibizumab ▪ Pegaptanib ▪ Συνδυασμός με PDT ▪ PDT ▪ Βέλτιστη υποστηρικτική θεραπεία <p>Χρονικός ορίζοντας 10 χρόνια, θεραπεία 2 χρόνια</p> <p>Αποτέλεσμα:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ο.Ο.: κέρδος τουλάχιστον 15 γράμματα ▪ Ο.Ο.: απώλεια λιγότερο από 15 γράμματα ▪ Υγεία σχετιζόμενη με ποιότητα ζωής (health related quality of life) ▪ Κόστος ανά Ποιοτικώς Σταθμισμένο Κερδισμένο Έτος Ζωής (cost per quality adjusted life-year - QALY) <p>Κόστος:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Φαρμάκου ▪ Μη σχετιζόμενα με το φάρμακο ▪ Παρενεργειών σχετιζόμενων με τη διαδικασία <p>Χρήση δεδομένων από μελέτη VISION για τη pegaptanib (0.3 mg, 1.0 mg, 3.0 mg) και μελέτες ANCHOR, MARINA,, FOCUS και PIER.</p>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Ranibizumab</td> <td style="text-align: center;">Φορέας PDT</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Απώλεια 94,3-94,5% (0.3mg)</td> <td style="text-align: center;">62,2% 64,3%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">< 15 γρ. 94,6-96,4% (0.5 mg)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ICER ranibizumab</td> <td style="text-align: center;">vs συνήθη</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">θεραπεία:</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">£152,464 για 2 χρόνια</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">£25,098 για 10 χρόνια</td> <td></td> </tr> </table>	Ranibizumab	Φορέας PDT	Απώλεια 94,3-94,5% (0.3mg)	62,2% 64,3%	< 15 γρ. 94,6-96,4% (0.5 mg)		ICER ranibizumab	vs συνήθη	θεραπεία:		£152,464 για 2 χρόνια		£25,098 για 10 χρόνια	
Ranibizumab	Φορέας PDT														
Απώλεια 94,3-94,5% (0.3mg)	62,2% 64,3%														
< 15 γρ. 94,6-96,4% (0.5 mg)															
ICER ranibizumab	vs συνήθη														
θεραπεία:															
£152,464 για 2 χρόνια															
£25,098 για 10 χρόνια															

Πηγή: [11]

Από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται ότι οι ασθενείς επωφελούνται από τη ρανιμπιζουμάμπη, όσον αφορά την οπτική οξύτητα, σε σχέση με την εφαρμογή PDT ή την έγχυση φορέα. Η CEA έδειξε πρόσθετο όφελος αλλά με υψηλό κόστος.

3.2.2.3 Μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας για τη ρανιμπιζουμάμπη στην Αμερική

Στη μελέτη των Brown et al. έγινε αποτίμηση του κόστους-χρησιμότητας (CU) της ρανιμπιζουμάμπης σχετικά με τη χορήγησή της σε ARMD από την οπτική γωνία των ασφαλιστικών ταμείων, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη μελέτη MARINA [102]. Μετά από θεραπεία 2 χρόνων και 22 ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις, για το μοντέλο του 2ου οφθαλμού, παρατηρήθηκε 15,8% βελτίωση στην ποιότητα ζωής σε σχέση με την περίπτωση αναφοράς ή κέρδος 1.039 QALYs. Το κόστος για την περίπτωση αναφοράς ήταν \$52,652 και η CU για αυτό το μοντέλο ήταν \$50,691/QALY. Για το μοντέλο του πρώτου οφθαλμού η βελτίωση ήταν μικρότερη και το CU \$123,887. Η συνδυασμένη ανάλυση του μοντέλου, κατέδειξε 10,4% βελτίωση στην ποιότητας ζωής και δείκτη CU στα \$74,169. Το cost effectiveness προκύπτει από το ποσό που η κοινωνία είναι διατεθειμένη να πληρώσει. Στη μελέτη αυτή θεωρήθηκε ότι οι παρεμβάσεις με κόστος μικρότερο από \$100,000/QALY είναι cost effective. Έτσι, η ρανιμπιζουμάμπη αποτελεί μια αποδοτική (cost-effective) επιλογή σε σχέση με τις λοιπές μεθόδους θεραπείας.

Σε μελέτη των Hurley et al. διερευνήθηκε η αποδοτικότητα (CE) της ρανιμπιζουμάμπης σε χρονικό ορίζοντα 10 χρόνων [103]. Η ανάλυση έγινε για τις ΗΠΑ από την οπτική γωνία της κοινωνίας και των χρηματοδοτών παροχής υγείας. Χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Markov. Όταν το κόστος υπολογίστηκε σύμφωνα με τις τρέχουσες τιμές τότε η θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη είναι αποδοτική για χρονική περίοδο πέραν των 6 ετών (Πίνακας 3.14).

Οι Brown et al. διεξήγαγαν μια οικονομική αξιολόγηση σχετικά με την αντιμετώπιση της AMD-CNV από την οπτική γωνία του συστήματος υγείας του Καναδά για άτομα μεγαλύτερα των 40 ετών και χρονικό ορίζοντα ισόβια [104]. Σύμφωνα με επισκόπηση της βιβλιογραφίας και οικονομική αποτίμηση με τη χρήση Μαρκοβιανού Μοντέλου και μικρο-προσομοίωση τα αποτελέσματα που προέκυψαν ποικίλουν μεταξύ των 12 μελετών που βρέθηκαν. Η κυριότερη μελέτη κατέδειξε ότι η ρανιμπιζουμάμπη έχει \$56,382 για κάθε “QALY gained” έναντι της πεγαπτανίμπης για αλλοίωση ωχράς με κύρια κλασσικά χαρακτηριστικά και \$56,194 για κάθε

“QALY gained” σε σχέση με οποιαδήποτε CNV περιοχή. Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι τα αποτελέσματα ποικίλουν ανάλογα με τις υποθέσεις των σεναρίων (Πίνακας 3.15 & Πίνακας 3.16).

Πίνακας 3.14 Αποδοτικότητα ρανιμπιζουμάμπης – ΗΠΑ

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
<p>Θεραπευτικές επιλογές:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ranibizumab ▪ Συνήθης θεραπεία <p>Χρονικός ορίζοντας 10 χρόνια, θεραπεία 2 χρόνια Χρήση δεδομένων από MARINA και λιγότερο από ANCHOR</p> <p>Αποτέλεσμα:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Πιθανότητα τύφλωσης ▪ Ο.Ο.: κέρδος τουλάχιστον 15 γράμματα ▪ Ο.Ο.: απώλεια λιγότερο από 15 γράμματα ▪ Ο.Ο.: απώλεια 30 γράμματα ▪ QALY <p>Κόστος:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ιατρικό κόστος ▪ κόστος σχετιζόμενο με απώλεια όρασης (ατυχήματα, μεγαλύτερες μέρες νοσηλείας, κατάθλιψη) ▪ κόστος σχετιζόμενο με τη φροντίδα από την οικογένεια, φίλους και επαγγελματίες υγείας ▪ Δεν υπολογίστηκαν τα έξοδα μεταφοράς και ο χρόνος του ασθενούς ▪ Κόστος ranibizumab 1,950 δολάρια ▪ Κόστος bevacizumab 50 δολάρια ▪ Κόστος διοικητικό 250 δολάρια <p>Κόστος/ QALY Κόστος/έτη τύφλωσης (CE ratio) Κόστος/περιστατικό τύφλωσης</p>	<p>Υποθέσεις εύρος κόστους φαρμάκου από \$1,950 – \$50 (κόστος bevacizumab)</p> <p>Όταν υπολογίστηκαν τα έξοδα φροντίδας τότε η ranibizumab είναι αποδοτική σε όλα τις πιθανές τιμές κόστους του φαρμάκου.</p> <p>Κόστος/QALY: < 50,000 δολάρια όταν το κόστος του φαρμάκου είναι μικρότερο από \$1,000.</p>

Πηγή: [104]

Πίνακας 3.15 Σύγκριση CE θεραπευτικών προσεγγίσεων για AMD-CNV με κύρια κλασσικά χαρακτηριστικά

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ	ΟΛΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ	QALYs	ΠΡΟΣΘΕΤΟ ΚΟΣΤΟΣ	ΠΡΟΣΘΕΤΑ QALYs	ICER
Pegaptanib	\$96,975	5.98			
PDT	\$102,472	5.60	\$5,497	-0.37	
Ranibizumab	\$140,706	6.75	\$43,731	0.78	\$56,382

Πηγή: [104]

Η πεγαπτανίμνη φαίνεται να είναι η λιγότερη δαπανηρή, ενώ η PDT παρουσιάζεται ως η λιγότερο αποτελεσματική. Συνεπώς, υπερισχύει η θεραπεία με την πεγαπτανίμνη. Ενώ η ρανιμπιζουμάμπη είναι η πιο αποδοτική για προθυμία πληρωμής άνω των \$56,000/QALY.

Πίνακας 3.16 Σύγκριση CE θεραπευτικών προσεγγίσεων για όλους τους τύπους AMD-CNV

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ	ΟΛΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ	QALYs	ΠΡΟΣΘΕΤΟ ΚΟΣΤΟΣ	ΠΡΟΣΘΕΤΑ QALYs	ICER
Pegaptanib	\$96,569	5.98			
Ranibizumab	\$138,733	6.72	\$41,163	0.73	\$56,194

Πηγή: [104]

Η ρανιμπιζουμάμπη είναι η πιο αποδοτική σε προθυμία πληρωμής άνω των \$59,000/QALY για όλους τους τύπους AMD-CNV. Ενώ για προθυμία πληρωμής άνω των \$78,000 είναι αποδοτική στο 80% των προσομοιώσεων.

3.2.2.4 Μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας για τη ρανιμπιζουμάμπη στην Ισπανία

Στη μελέτη των Hernandez-Pastor et al. συγκρίθηκε η CE της ρανιμπιζουμάμπης συγκριτικά με τη PDT για τη θεραπεία της AMD-CNV με κύρια κλασσικά χαρακτηριστικά από την οπτική γωνία του χρηματοδότη στην Ισπανία [105]. Και σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Markov. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η ρανιμπιζουμάμπη ήταν αποδοτική (CE) όταν η χορήγηση γινόταν σε περιπτώσεις όπου χρειαζόταν, σύμφωνα με τα απεικονιστικά ευρήματα. Τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα με την ηλικία, τον αριθμό των θεραπειών και την αρχική οπτική οξύτητα (Πίνακας 3.17. Πίνακας 3.18).

Πίνακας 3.17 Αποτελέσματα ICER ανάλογα με την οπτική οξύτητα

Αρχική Ο.Ο.	ICER χρονικός ορίζοντας 2 χρόνων	ICER χρονικός ορίζοντας – ισόβια
▪ >20/40	172,136	43,062
▪ < 20/40 to >20/80	96,127	36,912
▪ < 20/80 to >20/200	91,853	35,534
▪ < 20/200 to >20/400	167,675	40,419
▪ < 20/400	255,477	49,443

Πηγή: [105]

Πίνακας 3.18 Αποδοτικότητα ρανιμπιζουμάμπης συγκριτικά με τη PDT

Αποδοτικότητα ρανιμπιζουμάμπης συγκριτικά με τη PDT
<ul style="list-style-type: none">ICER: 131,275 euro / QALY (18,328 euro στοίχιζε περισσότερο η ranibizumab για χρονικό ορίζοντα 2 χρόνων, με καλύτερο QALY κατά 0.140).
<ul style="list-style-type: none">ICER: 39,398 euro / QALY για μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης
<ul style="list-style-type: none">Όταν ICER < 30,000 euro / QALY, PDT μέθοδος εκλογής για χρονικό ορίζοντα 2 χρόνων.
<ul style="list-style-type: none">Σε 26% των περιπτώσεων με μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης, ranibizumab τελική επιλογή.
<ul style="list-style-type: none">Όταν αρχική Ο.Ο. < 20/400 \Rightarrow ICER: 255,477 euro / QALY.
<ul style="list-style-type: none">Όταν η ενδοϋαλοειδική έγχυση ρανιμπιζουμάμπης γινόταν μόνο σε περιπτώσεις που χρειαζότανε σύμφωνα με το Optical coherence Tomography (OCT) \Rightarrow ICER: 29,566 euro / QALY
<ul style="list-style-type: none">Σε μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης \Rightarrow ICER: 11,469 euro / QALY

Πηγή: [105]

Συμπερασματικά, η ρανιμπιζουμάμπη είναι αποδοτική για την αντιμετώπιση της AMD-CNV συγκριτικά με τις άλλες θεραπευτικές επιλογές, ιδιαίτερα για χρονικό ορίζοντα μεγαλύτερο των 2 χρόνων και σε περιπτώσεις όπου οι ασθενείς έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης.

4. ΜΕΛΕΤΗ ΚΟΣΤΟΥΣ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΡΑΝΙΜΠΙΖΟΥΜΑΜΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΗΕΩ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η προκύπτουσα οπτική εξασθένηση από την ΗΕΩ θέτει ένα σημαντικό κοινωνικοοικονομικό φορτίο στους ανθρώπους και τις κοινωνίες γενικότερα. Οι μελέτες αναφέρουν ότι η ΗΕΩ έχει επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής σε παρόμοιο βαθμό έκπτωσης ποιότητας ζωής που αποδίδεται σε ασθένειες όπως η αρθρίτιδα, το άσθμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [106]. Επίσης, οι ασθενείς με ΗΕΩ τείνουν να είναι πιο επιρρεπείς σε κατάθλιψη, με τα συμπτώματα να γίνονται εντονότερα όσο μειώνεται η οπτική οξύτητα [107-109]. Ως αποτέλεσμα της μειωμένης δραστηριότητας αλλά και της μειωμένης ανεξαρτησίας των πασχόντων, του μεγαλύτερου κινδύνου σχετικά με τις πτώσεις και τα κατάγματα, την κατάθλιψη και την ανάγκη για καθημερινές υπηρεσίες υποστήριξης ή την παροχή κατ' οίκον φροντίδας για τους ασθενείς με ΗΕΩ από το γενικό πληθυσμό, το οικονομικό φορτίο της ΗΕΩ θεωρείται ουσιαστικά υψηλό [110, 111]. Η μελέτη του 2002 από τους Bonastre et al. υπολόγισε ότι οι συνολικές άμεσες ιατρικές δαπάνες για την ΗΕΩ στη Γαλλία, τη Γερμανία, την Ιταλία και το Ηνωμένο Βασίλειο (UK) κυμαίνονται μεταξύ 51,3 και 101,1 εκατομμύρια ευρώ ή μεταξύ €10,668 και €13,073 ανά ασθενή σε ετήσια βάση [112].

Σε μια προσπάθεια μείωσης των κλινικών και οικονομικών επιπτώσεων της ΗΕΩ διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν δοκιμαστεί στο παρελθόν. Η ενδοϋαλοειδική έγχυση με τους anti-VEGF παράγοντες, δηλαδή τη ρανιμπιζουμάμπη και την πεγαπτανίμπη είναι ελπιδοφόρα θεραπευτική προσέγγιση. Οι προαναφερθείσες κλινικές μελέτες (ANCHOR, MARINA, PIER, EXCITE, PrONTO, SAILOR και SUSTAIN) έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ρανιμπιζουμάμπης. Ωστόσο το κόστος της είναι εξαιρετικά υψηλό και καθότι ο ασθενής καλείται να υποβληθεί στην διάρκεια των 2 ετών της θεραπείας συνολικά από 8 έως 12 ενέσεις τον πρώτο χρόνο και από 6 έως 10 τον 2ο, το συνολικό κόστος για το σύστημα υγείας και τα ασφαλιστικά ταμεία μπορεί να ανέλθει σε δεκάδες χιλιάδες Ευρώ. Στα πλαίσια αυτά είναι εύλογο να εγείρονται ερωτήματα αναφορικά με την οικονομική αποδοτικότητα της θεραπείας αυτής.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η εκπόνηση μελέτης αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας με θέμα τη ρανιμπιζουμάμπη στα πλαίσια του Συστήματος Υγείας της Κύπρου και θα αξιολογηθεί το κόστος-αποτελεσματικότητας της ρανιμπιζουμάμπης (Lucentis). Η οικονομική αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης θα αναλυθεί σε σύγκριση με άλλες υπάρχουσες θεραπείες όπως η πεγαπτανίμη και η PDT σε διάφορα στάδια ΗΕΩ από τη μεριά του ασθενούς καθώς το κόστος της θεραπείας καλύπτεται από ιδιωτικές πληρωμές λόγω μη κάλυψης από το δημόσιο σύστημα υγείας. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιούνται δεδομένα από τις μελέτες MARINA, ANCHOR, PIER και TAP (Πίνακας 4.1).

Πίνακας 4.1 Κλινικές μελέτες και είδη ΗΕΩ

Κλινικές μελέτες	Είδη αλλοιώσεων	Σύγκριση
MARINA	MC and OC AMD	BSC
ANCHOR	PC AMD	PDT
PIER study	PC, MC or OC	BSC
TAP study	PC,MC,OC AMD	PDT versus BSC
PC=predominantly classic (κύρια κλασσική), MC=minimally classic (μερικώς κλασσική), OC=Occult (κρύφια)		

Η ενδοϋαλοειδική έγχυση της ρανιμπιζουμάμπης γίνεται ανά μήνα για τους πρώτους 3 μήνες και εν συνεχεία ανάλογα με την οπτική οξύτητα (visual acuity, VA) του ασθενούς, το πάχος του νευροεπιθηλίου του αμφιβληστροειδούς και την παρουσία υγρού σύμφωνα με τα ευρήματα της OCT. Απαιτείται συνεχής προσεκτική παρακολούθηση με ιστορικό, μέτρηση Ο.Ο. και εξέταση βυθού με σχισμοειδή λυχνία τους μήνες 1 και 2 και φλουροαγγειογραφία σε περίπτωση μείωσης της VA. Η OCT ανιχνεύει, εντοπίζει, ταξινομεί και ποσοτικοποιεί το ενδοαμφιβληστροειδικό, υπαμφιβληστροειδικό και υπο-RPE με αποτέλεσμα να αναγνωρίζεται η δραστηριότητα της διαρροής της χοριοειδικής νεοαγγείωσης [91]. Εν αντιθέσει, η PDT γίνεται ανά 3 μήνες ανάλογα με τα αγγειογραφικά ευρήματα σύμφωνα με τη μελέτη ANCHOR [105].

4.1 Υλικά και Μέθοδοι

Με σκοπό τον υπολογισμό του κόστους και της αποτελεσματικότητας της ρανιμπιζουμάμπης για την αντιμετώπιση της ΗΕΩ σε σύγκριση με τις άλλες θεραπευτικές εναλλακτικές (PDT και πεγαπτανίμπη) χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Markov. Τα μαθηματικά μοντέλα τα χρειαζόμαστε για να αντικατοπτρίσουμε την πραγματικότητα. Τα χρησιμοποιούμε για να μεταφέρουμε τα αποτελέσματα μελετών από τη μια χώρα στην άλλη και από τη μια ομάδα ασθενών στην άλλη. Επίσης, τα μαθηματικά μοντέλα χρησιμοποιούνται για να καλύψουμε τα κενά της επιστημονικής έρευνας και να συνδυάσουμε κλινικά, οικονομικά στοιχεία, καθώς και στοιχεία που αφορούν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ενώ χρησιμοποιούνται και για να προβλέψουμε τις οικονομικές και τις υγειονομικές επιπτώσεις πέραν από τους χρονικούς ορίζοντες των μελετών

Το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για να υπολογίσει την εξέλιξη της AMD-CNV στους Κύπριους ασθενείς και να προβλέψει τα αποτελέσματα μετά από θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη και να τα συγκρίνει με τις άλλες εναλλακτικές. Η ενδοϋαλοειδική έγχυση γίνεται με 0.5 mg ρανιμπιζουμάμπη η οποία είναι και η εγκεκριμένη δόση. Επιπρόσθετα, υπολογίζεται το κόστος των φαρμάκων (ανάλογα με τη συχνότητα των εγχύσεων), το κόστος των ιατρικών επισκέψεων, εξετάσεων και παρεμβάσεων, τα έτη όρασης (vision years) και τα Ποιοτικός Προσαρμοσμένα Έτη Ζωής για κάθε θεραπεία. Έτσι, πέραν από τα αποτελέσματα μιας παρέμβασης συνυπολογίζει παράλληλα και το κόστος καθιστώντας το ένα από τα σημαντικότερα εργαλεία για τους οικονομολόγους [113]. Στα υποδείγματα Markov οι πιθανότητες μετάβασης εξαρτώνται μόνο από την κατάσταση υγείας από την οποία βρίσκονται οι υπό εξέταση ασθενείς και όχι από τη διάρκεια ή τον τρόπο που κατέληξαν σε μια συγκεκριμένη κατάσταση υγείας [96].

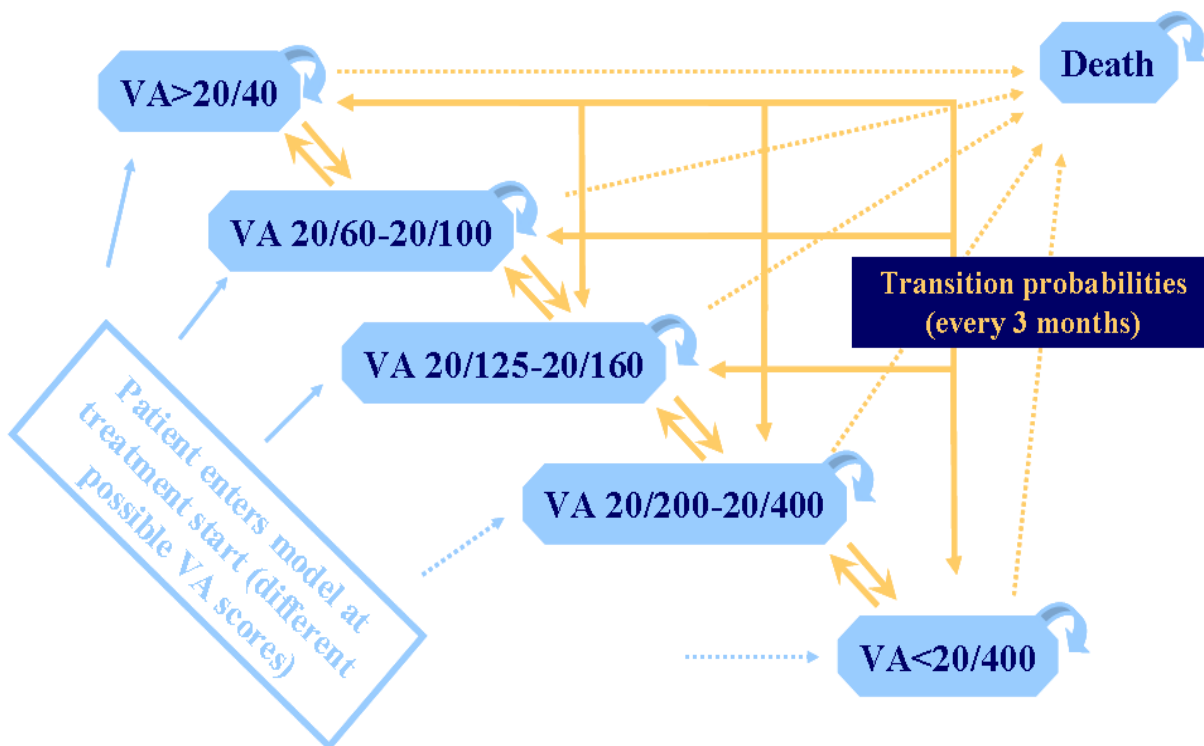
Το μοντέλο Markov αποτελείται από 6 στάδια υγείας, εκ των οποίων τα 5 καθορίζονται ανάλογα με την οπτική οξύτητα του κάθε ασθενούς και το 6^ο αντιστοιχεί στο θάνατο (Πίνακας 4.2).

Πίνακας 4.2 Καταστάσεις υγείας ανάλογα με την οπτική οξύτητα (VA)

Στάδια υγείας ανάλογα με την οπτική οξύτητα

- **VA>20/40**
- **VA 20/60-20/100**
- **VA 20/125-20/160**
- **VA 20/200-20/400**
- **VA<20/400**
- **Θάνατος**

Στο σχεδιάγραμμα (Διάγραμμα 4.1) κάθε ορθογώνιο αντιπροσωπεύει μια κατάσταση υγείας και κάθε βέλος αντιπροσωπεύει μια μετάβαση από μια κατάσταση υγείας σε μια άλλη, με «το θάνατο» ως τελικό στάδιο. Οι μεταβάσεις μπορούν να εμφανιστούν σε διαστήματα 3 μηνών σύμφωνα με τις διευκρινισμένες πιθανότητες, εξαρτώμενες από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του κυπριακού πληθυσμού. Κάθε κατάσταση υγείας συνδέεται με ένα υπολογισμένο και ορισμένο κόστος θεραπείας και μια συγκεκριμένη ποιότητα ζωής. Με βάση το συνολικό χρόνο που ξοδεύεται στα διαφορετικά στάδια υγείας, το πρότυπο υπολογίζει την αναμενόμενη επιβίωση για κάθε θεραπεία και τη συνδυάζει με τα στοιχεία δαπανών και την ποιότητα ζωής για να υπολογίσει τη σχετική οικονομική αποτελεσματικότητα. Το πρότυπο κατασκευάστηκε για κύκλους 3 μηνών, ενώ οι δαπάνες και τα αποτελέσματα υπολογίζονται για χρονικό ορίζοντα 10 χρόνων. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 77 έτη.



Διάγραμμα 4.1 Στάδια οπτικής οξύτητας

4.2 Υπολογισμός των αποτελεσμάτων και του κόστους

Τα αποτελέσματα θεραπείας της ΗΕΩ για κάθε μια από τις εναλλακτικές θεραπείες προκύπτουν από τα αποτελέσματα δημοσιευμένων κλινικών μελετών. Τα αποτελέσματα της μελέτης ANCHOR χρησιμοποιήθηκαν ως η βάση για τη σύγκριση μεταξύ της ρανιμπιζουμάμπης και της PDT [114]. Δεδομένου ότι αυτήν την περίοδο δεν υπάρχει καμία δημοσιευμένη μελέτη για άμεση εφαρμογή και σύγκριση ανάμεσα στη ρανιμπιζουμάμπη και την πεγαπτανίμη ή τη βερτεπορφίνη και την πεγαπτανίμη, τα στοιχεία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα για την πεγαπτανίμη διαμορφώθηκαν βάσει της έμμεσης σύγκρισης. Χρησιμοποιήθηκαν δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με τις σχετικές διαφορές στις πιθανότητες μετάβασης από μια κατάσταση υγείας σε μια άλλη μεταξύ της πεγαπτανίμης και της PDT (αναφορά) και εφαρμόστηκαν οι σχετικοί κίνδυνοι στα σκέλη σύγκρισης στις μελέτες της ρανιμπιζουμάμπης.

Οι πιθανότητες μετάβασης - από ένα στάδιο οπτικής οξύτητας του προτύπου σε άλλο (σχετικά με τον οφθαλμό υπό θεραπεία) καθώς επίσης και οι πιθανότητες των δυσμενών γεγονότων κάτω από κάθε επεξεργασία - λήφθηκαν από τις προαναφερθείσες κλινικές δοκιμές. Οι πιθανότητες μετάβασης στο θάνατο προκύπτουν μέσω όλων των αιτιών θνησιμότητας σε σχέση με την ηλικία, που δημοσιεύονται ετησίως από την εθνική στατιστική υπηρεσία της Κύπρου [115]. Ο δείκτης θνησιμότητας είναι η μόνη παράμετρος στο μοντέλο που αλλάζει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.

Η ανάλυση εκτελέστηκε από την προοπτική του ασθενούς και συμπεριελήφθησαν οι δαπάνες που συνδέθηκαν με τη θεραπεία και την παρακολούθηση των ασθενών. Σημαντικές μεταβλητές δαπανών περιέλαβαν τις δαπάνες της οφθαλμολογικής φροντίδας, τις δαπάνες που συνδέθηκαν με την τύφλωση και τις δαπάνες για τα φαρμακευτικά είδη (θεραπευτικές προσεγγίσεις HEΩ). Το ποσό των χρησιμοποιούμενων πόρων σχετικά με την οφθαλμολογική φροντίδα και την τύφλωση υπολογίστηκε μετά από έρευνα από στοιχεία που εδόθησαν από 15 ερωτηθέντες οφθαλμιάτρους λόγω της μη ύπαρξης καθοριζόμενων τιμών από το κράτος. Οι δαπάνες των φαρμακευτικών ειδών για την PDT και την πεγαπτανίμη υπολογίστηκαν με τον πολλαπλασιασμό των συχνοτήτων επεξεργασίας με το κόστος μονάδας, ενώ οι δαπάνες για τη ρανιμιζουμάμη υπολογίστηκαν ανάλογα με τη συχνότητα των εγχύσεων που καταγράφηκαν στα δοκιμαστικά πρωτόκολλα της ANCHOR και της MARINA, δηλαδή 8 εγχύσεις στο πρώτο έτος και 6 εγχύσεις στο δεύτερο έτος επεξεργασίας.

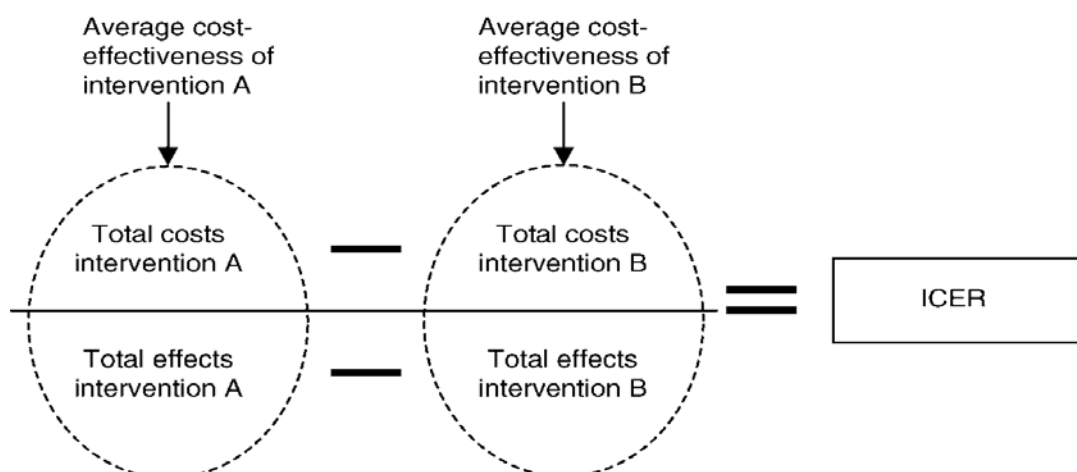
Το κόστος φαρμάκων προήλθε από τη βάση δεδομένων της Τιμολογιακής Πολιτικής της Κυπριακής Κυβέρνησης. Το κόστος μονάδας, που παρουσιάζονται λεπτομερώς στον Πίνακα 4.3, βασίζεται σε αμοιβές και τιμές euro του 2009.

Πίνακας 4.3 Κόστος ιατρικών εξετάσεων, φαρμάκων και ιατρικών παρεμβάσεων

Euro 2009		
ΕΠΙΣΚΕΨΕΙΣ	Οφθαλμίατρος	35
ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	Βυθοσκόπηση	60
	Φωτογραφία Βυθού	70
	Φλουοροαγγειογραφία	300
	Αγγειογραφία με ινδοκυανίνη	300
	Οπτική τομογραφία συνοχής	240
ΦΑΡΜΑΚΑ	Βερτεπορφίνη	1,732.67
	Τριαμσινολόνη (Kenacort 40mg/ml)	2.53
	Ενδοϋαλοειδική έγχυση	375
	Coll Tropicamide	0.67
	Coll Tetracaine	1.92
	Coll Phenylephrine 2,5%	0.79
	Lucentis (ranibizumab)	1,432.75
	Lignocaine	12.08
	Coll Chloramphenicol (Coll Nezefib)	5.95
	Coll Exocin (Ciloxan)	4.96
	Coll Alphagan	9.26
	Coll Xalatan	22.14
	Coll Maxidex	4.06
	Panadol tb 500 mg	3.28
	Macugen (pegaptanib)	939.50

ΝΟΣΗΛΕΙΑ	Εσωτερικοί ασθενείς	42.5
	Εξωτερικοί ασθενείς	30
ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ	Βιτρεκτομή	1,200
	Θεραπεία Laser	300 ανά συνεδρία
	Ταρ υαλοειδούς	1,200
	Βιοψία υαλοειδούς	50
	Ενδοϋαλοειδική έγχυση αντιβιοτικών	375
	Χειρουργείο καταρράκτη	700
	Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς	950

Μετά από την εκτίμηση των δαπανών και των εκβάσεων στην ανάλυση οικονομικής αποτελεσματικότητας ή κόστους-χρησιμότητας, τα αποτελέσματα της αξιολόγησης απορρέουν μέσα από τη σύγκριση των δύο συνιστωσών και τη δημιουργία συγκεκριμένων λόγων. Δύο τύποι αναλογιών μπορούν να υπολογιστούν σε οποιαδήποτε οικονομική αξιολόγηση: μέσος λόγος οικονομικής αποτελεσματικότητας (average cost-effectiveness ratio, ACER) και επαυξητικές αναλογίες οικονομικής αποτελεσματικότητας (incremental cost-effectiveness ratios, ICERs). Το ACER αφορά τις ενιαίες επεμβάσεις και υπολογίζεται απλά με τη διαίρεση των δαπανών και των εκβάσεων (αποτελέσματα). Το ICER διευκολύνει τις συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών επεμβάσεων και επομένως, υπολογίζεται ως η διαφορά στις δαπάνες μεταξύ των δύο επεμβάσεων που διαιρούνται με τη διαφορά στις εκβάσεις. Μια σχηματική αντιπροσώπευση και των δύο μέτρων παρουσιάζεται κατωτέρω [116].



Διάγραμμα 4.2 ICER. Πηγή: [116]

4.3 Σχεδιασμός και χαρακτηριστικά της έρευνας

Αξίες χρησιμότητας

Τα οφέλη εκφράζονται σε όρους βελτίωσης του επιπέδου υγείας, ως επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης και βελτίωσης του επιπέδου ζωής του ασθενούς. Έτσι, προκύπτει ο όρος Ποιοτικώς Προσαρμοσμένα Έτη Ζωής (Quality Adjusted Life Years, QALYs) [117, 118]. Τα QALY έχουν ως πλεονέκτημα ότι μπορούν να συνυπολογίζουν ταυτόχρονα τα οφέλη από τη μείωση της νοσηρότητας (ποιοτικά οφέλη) και τη μείωση της θνησιμότητας (ποσοτικά οφέλη) συνδυάζοντας τα σε μια μονάδα μέτρησης [96]. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιούνται ως οφέλη και τα έτη με οπτική οξύτητα μεγαλύτερη από 20/200.

Αυτήν την περίοδο δεν υπάρχει καμία δημοσιευμένη αξία χρησιμότητας οποιοδήποτε βαθμού μείωσης της οπτικής οξύτητας για τους ασθενείς στην Κύπρο. Οι αξίες χρησιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν προκύπτουν από τις τιμές χρησιμότητας που υπολογίστηκαν στη μελέτη των Brazier et al. για κάθε στάδιο από τα 5 της οπτικής οξύτητας που έχουν περιληφθεί στο πρότυπο ([119]. Πίνακας 4.4).

Πίνακας 4.4 Αξίες χρησιμότητας (utilities) που χρησιμοποιήθηκαν ανάλογα με το επίπεδο της οπτικής οξύτητας

ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ
▪ $\geq 20/50$	0.86
▪ 20/60-20/100	0.76
▪ 20/125-20/160	0.66
▪ 20/200-20/400	0.58
▪ $< 20/400$	0.56
▪ Θάνατος	0

Προεξόφληση

Είναι κοινό στις ιατρικές παρεμβάσεις τα κόστη και οι εκβάσεις να επιβαρύνονται με την πάροδο του χρόνου, είτε στο άμεσο μέλλον ή στο μακρινό. Επιπλέον οι παρεμβάσεις μπορεί να διαφέρουν στο συγχρονισμό των δαπανών και των αποτελεσμάτων τους δεδομένου ότι για μερικές παρεμβάσεις, οι δαπάνες μπορεί κατά ένα μεγάλο μέρος να είναι από τη αρχή ενώ για άλλες μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια αρκετών ετών. Το ίδιο ισχύει και για τα οφέλη. Εντούτοις, η απόφαση για το ποια παρέμβαση θα επιλεγεί πρέπει να ληφθεί σήμερα. Οι δαπάνες και τα κέρδη πρέπει να προσαρμοστούν για το περιστατικό ανάλογα με την πάροδο του χρόνου. Η μέθοδος που προτείνεται από την οικονομική θεωρία ονομάζεται προεξόφληση [96].

Ως εκ τούτου, η προεξόφληση κρίνεται απαραίτητη στην παρούσα μελέτη, δεδομένου ότι οι εκβάσεις αυξάνουν κατά τη διάρκεια μιας μακροπρόθεσμης περιόδου. Οι δαπάνες και οι εκβάσεις προεξοφλήθηκαν σε ένα ετήσιο ποσοστό έκπτωσης 3,5% για το χρονικό ορίζοντα των 10 ετών της ανάλυσης, σύμφωνα με τις δημοσιευμένες οδηγίες [96]. Στην ευρεία πρακτική χρησιμοποιείται ένα εύρος από 3% έως 5% ενώ τα τελευταία δεδομένα από το

NICE για το ποσοστό προεξόφλησης, τόσο του κόστους όσο και των αποτελεσμάτων είναι το 3,5%.

Αναλύσεις ευαισθησίας

Εκτελώντας μια οικονομική αξιολόγηση, συλλέγονται τα στοιχεία και γίνονται υποθέσεις μέσα σε ένα βαθμό αβεβαιότητας ως προς την ακρίβεια αυτών των παραμέτρων. Αυτή η αβεβαιότητα απεικονίζεται στην έμφαση που μπορεί να δοθεί στις προκύπτουσες εκτιμήσεις. Στην ανάληψη των οικονομικών αξιολογήσεων υπάρχουν τέσσερις πηγές πιθανής αβεβαιότητας, δηλαδή οι μεθοδολογικές αλλαγές που προκύπτουν από τις διαφορετικές προσεγγίσεις και τις μεθόδους που υιοθετούνται, η πιθανή παραλλαγή στις εκτιμήσεις των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση, η μεταβολή από τα παρατηρούμενα γεγονότα με την πάροδο του χρόνου ή από τις ενδιάμεσες έως τελικές εκβάσεις υγείας και τη δυνατότητα γενίκευσης και μεταβίβασης των αποτελεσμάτων [96].

Ο τρόπος που αντιμετωπίζεται αυτή η πιθανή μεταβλητότητα στις βασικές τιμές είναι μέσω της ανάλυσης ευαισθησίας, μια τεχνική που είναι ουσιαστική ειδικά στον τομέα της ανάλυσης οικονομικής αποτελεσματικότητας και κόστους-χρησιμότητας. Σε γενικές γραμμές, η ανάλυση ευαισθησίας περιλαμβάνει συστηματικά την αλλαγή της αξίας μιας παραμέτρου και προσδιορίζει ποια μεταβλητή (δαπάνες ή εκβάσεις) έχει ένα σημαντικό αντίκτυπο στα γενικά αποτελέσματα της ανάλυσης. Αυτό βοηθά στο να προσδιοριστεί ποια πρόσθετη προσπάθεια πρέπει να τοποθετηθεί στο να ληφθούν ακριβέστερα αποτελέσματα. Οι τεχνικές αναλύσεων ευαισθησίας που χρησιμοποιούνται είναι η ανάλυση ευαισθησίας μιας μεταβλητής (deterministic, one way sensitivity analysis) και η στοχαστική ή πιθανολογούμενη (probabilistic sensitivity analysis).

Μια σειρά πιθανοτήτων αναλύσεων ευαισθησίας εφαρμόστηκε, προκειμένου να εξεταστεί η αξιοπιστία του προτύπου και να εξεταστεί η αβεβαιότητα των παραμέτρων. Οι παράμετροι εξετάστηκαν με τη χρήση ανάλυσης ευαισθησίας πιθανοτήτων (probabilistic sensitivity analysis). Οι ομάδες παραμέτρων που εξετάστηκαν περιέλαβαν το κόστος μονάδας, τις πιθανότητες μετάβασης από ένα επίπεδο οπτικής οξύτητας σε άλλο, σε κάθε κύκλο των αποτελεσμάτων προτύπων, όπως και τις αξίες χρησιμότητας που ορίστηκαν σε κάθε στάδιο οπτικής οξύτητας. Οι τυχαίες τιμές ορίστηκαν στο κόστος μονάδας σύμφωνα με τη διανομή

γάμμα, ενώ οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για τις πιθανότητες μετάβασης από ένα στάδιο Ο.Ο. σε ένα άλλο και τις αξίες χρησιμότητας καθορίστηκαν σύμφωνα με μια βήτα διανομή [120]. Τα αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας για τις αυξητικές αναλογίες αποτελεσματικότητας δαπανών για τη ρανιμιζουμάμπη έναντι των συγκρινόμενων παρήχθησαν μετά από μια προσομοίωση του Μόντε Κάρλο σε 1000 δείγματα. Οι προσομοιώσεις Monte Carlo επιλέγουν μια τυχαία τιμή από τις καθορισμένες πιθανότητες για κάθε παράμετρο και μετά επαναυπολογίζουν τα αποτελέσματα. Η προσέγγιση αυτή θεωρείται μια σταθερή (robust) ανάλυση ευαισθησίας (probabilistic sensitivity analysis) [94].

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

Στην έρευνα έγινε σύγκριση του κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ του Lucentis και της PDT και του Lucentis με το Macugen (Πίνακας 5.1). Όπως υπολογίζεται από τη μελέτη το κόστος της ρανιμπιζουμάμπης ανέρχεται στα 19,231 euro, της φωτοδυναμικής θεραπείας στα 7,888 euro και της πεγαπτανίμπης στα 10,404 euro.

Πίνακας 5.1 Περίληψη σεναρίου για τη μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας της ρανιμπιζουμάμπης σε σύγκριση με τις άλλες εναλλακτικές θεραπείες

Κατανομή VA κατά την είσοδο	Ποσοστό ασθενών σε κάθε στάδιο Ο.Ο.
$\geq 20/50$	0.057
20/60-20/100	0.357
20/125-20/160	0.244
20/200-20/400	0.293
< 20/400	0.049
Είδος αλλοίωσης	Κύρια κλασσική
Ηλικία	77
Διάρκεια θεραπείας Lucentis	2 έτη
Lucentis παρατεινόμενη διάρκεια αποτελεσματικότητας	6 μήνες
Διάρκεια θεραπείας Visudyne	2 έτη
Visudyne παρατεινόμενη διάρκεια αποτελεσματικότητας	3 μήνες
Διάρκεια θεραπείας Macugen	2 έτη
Macugen παρατεινόμενη διάρκεια αποτελεσματικότητας	6 μήνες
Θνησιμότητα σχετιζόμενη με ΗΕΩ;	Ναι
Χρησιμότητες	Brazier et al, 2006
Ποσοστό προεξόφλησης κοστών	0.035
Ποσοστό προεξόφλησης αποτελεσμάτων	3.50%
Ολικό κόστος Lucentis ανά χρόνο	
Y1	11,462.00
Y2	8,596.50
Threshold αποδοχής	30,000.00

5.1 Σύγκριση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ Lucentis και PDT

Η μελέτη έγινε για διάρκεια θεραπείας με Lucentis και PDT 2 ετών και για χρονικό ορίζοντα αποτελεσμάτων 2 και 10 ετών. Η κλινική αποτελεσματικότητα υπολογίζεται από τα QALY και τα κερδισμένα έτη όρασης (οπτική οξύτητα > 20/200). Ο πίνακας 5.2 δείχνει την εμφανή υπερίσχυση του Lucentis συγκριτικά με τη PDT ως προς την κερδισμένη VA.

Πίνακας 5.2 Έτη ζωής βελτιούμενης VA μετά από σύγκριση μηνιαίας χορήγησης Lucentis με PDT.

Μηνιαία ενδοϋαλοειδική έγχυση Lucentis vs PDT			
Έτη ζωής βελτιούμενης VA	Έτη με VA \geq 20/50	Έτη με VA>20/125	Έτη με VA>20/200
Lucentis	1.20	2.51	3.22
PDT	0.24	1.22	1.86
Incremental	0.97	1.29	1.36
95%CI low	0.81	1.07	1.14
95%CI High	1.14	1.52	1.60

Σημαντική παράμετρος του κόστους-αποτελεσματικότητας είναι ο υπολογισμός του πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (incremental cost effectiveness ratio, ICER). Ο ICER είναι ιδιαίτερα σημαντικός σε περιπτώσεις όπου το κόστος του υπό εξέταση φαρμάκου και η αποτελεσματικότητά του είναι υψηλότερη από τις υπόλοιπες εναλλακτικές προτάσεις, κάτι το οποίο ισχύει και στην περίπτωση αυτή. Ο ICER απεικονίζει το επιπλέον κόστος που επιφέρει η νέα θεραπεία για κάθε επιπλέον ασθενή που θεραπεύεται. Συνήθως, το όριο του

ICER θεωρείται γενικά αποδεκτό όταν κυμαίνεται μεταξύ US\$50,000 και US\$100,000 (36,483.04 – 72,966.08 euro) [121].

Σχετικά με τα δευτερογενή αποτελέσματα, στην καθοριστική ανάλυση (deterministic analysis) συγκρίνοντας συγκεκριμένα τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας στις δύο ομάδες με εξέταση το κέρδος στα γράμματα, η ομάδα του Lucentis φαίνεται να υπερισχύει της ομάδας με την PDT θεραπεία όταν η μελέτη γίνεται για χρονικό ορίζοντα 10 ετών. Η διαφορά τους φτάνει τα 4.28 έτη γραμμάτων (15_letter year) αν υπολογιστεί το κέρδος ανά 15 γράμματα και στα 64 αν το αποτέλεσμα αναφέρεται ανά γράμμα μεμονωμένα. Το ICER ανέρχεται στα 2,664/15 letter year και 178/letter year αντίστοιχα καθιστώντας το Lucentis ιδιαίτερα αποδοτικό σε σχέση με την PDT - αν και το συνολικό κόστος θεραπείας με το φάρμακο αυτό είναι πιο υψηλό - καθώς είναι πιο αποτελεσματικό ως προς το κέρδος σε γράμματα με τελική αύξηση της οπτικής οξύτητας (Πίνακας 5.3).

Πίνακας 5.3 Αποτελέσματα κόστους-αποτελεσματικότητας Lucentis/PDT ως προς το κέρδος σε γράμματα

Αποτελέσματα Deterministic analysis					
Μηνιαία Lucentis vs PDT				ICER 95% CI	
Cost/ "15 letter year" gained	Costs (£)	15 letter years	Cost / "15_letter_year"		
Lucentis	19,231	17.93			
PDT	7,888	13.65			
Incremental	11,343	4.28	2,664	2,303	3,068
Cost/Letter year gained	Costs (£)	Letter Years	Cost/Letter year		
Lucentis	19,231	269			
PDT	7,888	205			
Incremental	11,343	64	178	154	205

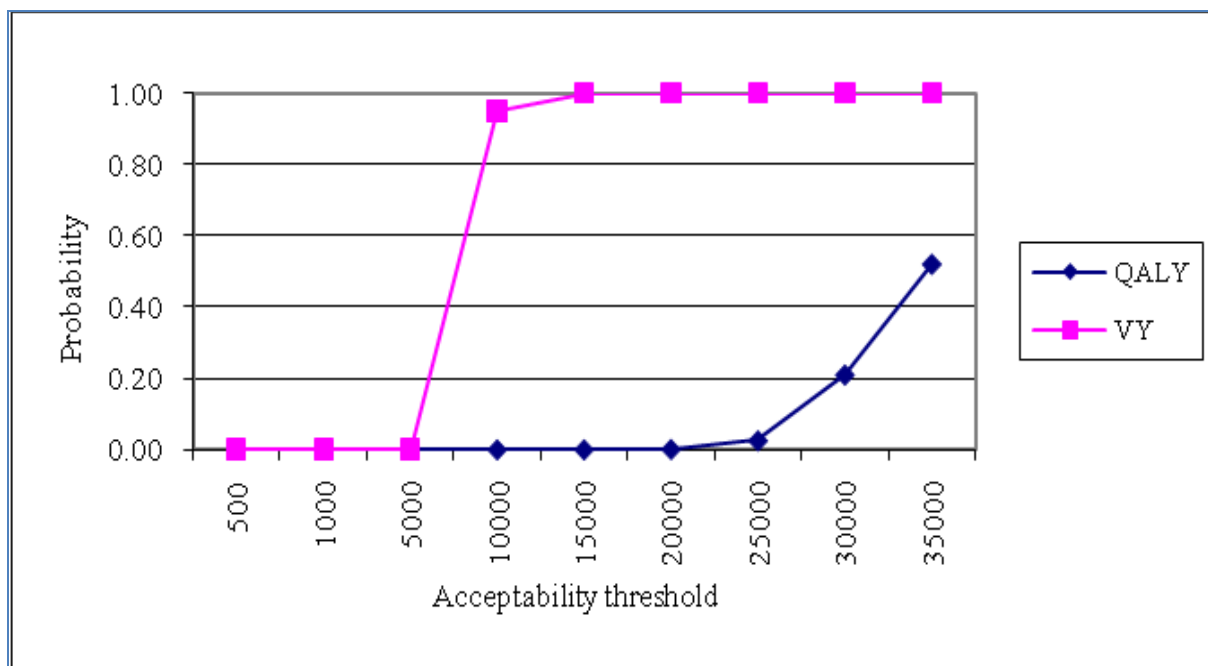
Όπως φαίνεται και από τον πίνακα 5.4, στην probabilistic analysis, το συνολικό κόστος για το Lucentis ήταν στα 19,231 euro και για την PDT στα 7,888 euro. Ενώ τα QALYs ήταν 4.42 και 4.10 αντίστοιχα και κερδισμένη Ο.Ο. 2.98 και 1.69 αντίστοιχα. Έτσι, το Lucentis παρέχει 0.32 πρόσθετα QALYs και 1.29 περισσότερο κέρδος στην οπτική οξύτητα με επιπλέον κόστος 11,343 euro. Το ICER όσον αφορά τα QALY είναι πολύ πιο υψηλό σε σχέση με τα κερδισμένα έτη όρασης. Για την πρώτη περίπτωση φτάνει τα 36,021 euro (25,086-53,589 euro με Δ. Ε 9 %) και για τη δεύτερη τα 8,829 euro (7,557-10,330 euro με Δ.Ε 95%) (Πίνακας 5.4).

Πίνακας 5.4 Συγκεντρωτικά κόστη και αποτελέσματα Lucentis και PDT ως προς τα QALY και VY για χρονικό ορίζοντα 10 ετών

Probabilistic analysis				ICER 95%	
Cost/QALY gained	Costs (€)	QALY	Cost /QALY		
Lucentis	19,231	4.42			
PDT	7,888	4.10			
Incremental	11,343	0.32	36,021	25,086	53,589
Cost/vision year gained	Costs (€)	Vision years	Cost/vision year		
Lucentis	19,231	2.98			
PDT	7,888	1.69			
Incremental	11,343	1.29	8,829	7,557	10,330

Στο διάγραμμα 5.1 παρουσιάζονται οι εναλλακτικές λύσεις οι οποίες υιοθετούνται δεδομένη την αύξηση του κόστους [96]. Οι βαθμίδες της καμπύλης υποδεικνύουν τις αυξήσεις στο

πρόσθετο κόστος από την παραγωγή ετών όρασης και QALYs. Αν η προθυμία πληρωμής υπερβαίνει τα 15,000 euro τότε η αποτελεσματικότητα για τα κερδισμένα έτη όρασης θα έφτανε το 100%. Όσον αφορά τα QALYs η αποτελεσματικότητα φτάνει το 50% για προθυμία πληρωμής 35,000 euro.

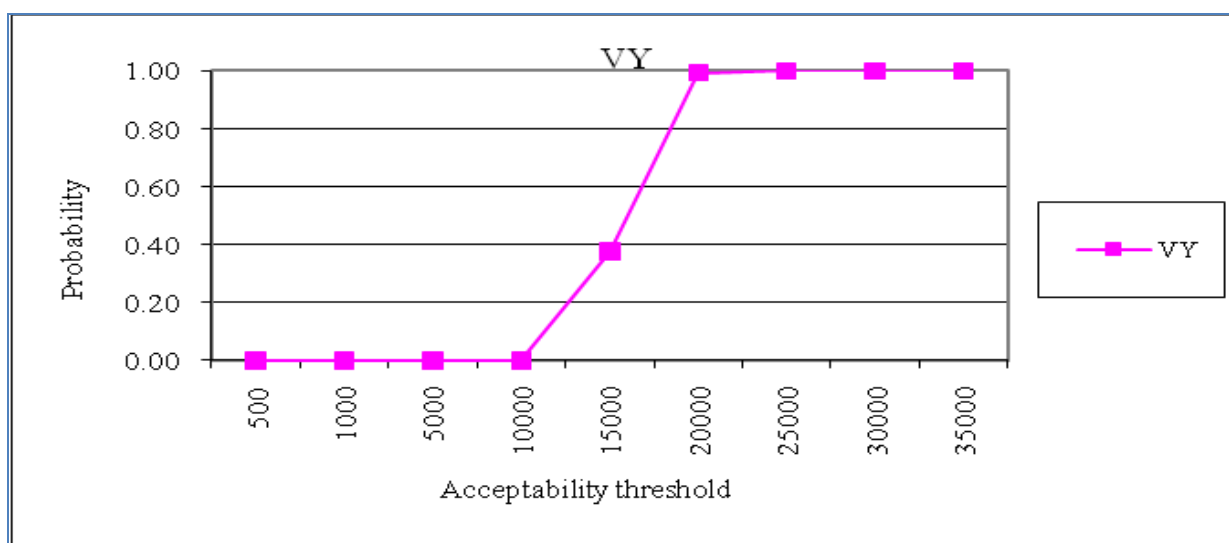


Διάγραμμα 5.1

Ωστόσο, συγκρίνοντας τη ρανιμπιζουμάμπη με την PDT για χρονικό ορίζοντα μελέτης μικρότερο των 10 ετών και συγκεκριμένα για 2 έτη οι τιμές του δείκτη ICER είναι αρκετά υψηλότερες (Πίνακας 5.5). Όσον αφορά τα QALYs ο ICER φτάνει τα 65,736/QALY ενώ για τα VY τα 15,500/VY. Ως αποτέλεσμα η ρανιμπιζουμάμπη κρίνεται αποδοτική μόνο ως προς τη βελτίωση της όρασης, ιδιαίτερα για προθυμία πληρωμής πέραν των 20,000 (Διάγραμμα 5.2). Ενώ, δε φαίνεται να εξοικονομεί χρήματα όταν ο χρονικός ορίζοντας αποτελεσματικότητας του φαρμάκου ως προς τα QALYs είναι μόνο 2 χρόνια, αποτελώντας μια αρκετά δαπανηρή θεραπεία για την αντιμετώπιση της AMD-CNV.

Πίνακας 5.5 Συγκεντρωτικά κόστη και αποτελέσματα Lucentis και PDT ως προς τα QALYs και VY για χρονικό ορίζοντα μελέτης 2 ετών

Probabilistic analysis			ΑΠΟΔΟΧΗ ICER 95%		
Cost/QALY gained	Costs (€)	QALY	Cost /QALY		
Lucentis	19,007	1.45			
PDT	7,661	1.27			
Incremental	11,346	0.18	65,736	44,783	102,160
Cost/vision year gained	Costs (€)	Vision years	Cost/vision year		
Lucentis	19,007	1.51			
PDT	7,661	0.77			
Incremental	11,346	0.74	15,500	13,434	18,212



Διάγραμμα 5.2

5.2 Σύγκριση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ Lucentis και Macugen

Συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα του Lucentis με το Macugen, το Lucentis φαίνεται να υπερिशύχει ως προς τα έτη βελτιούμενης Ο.Ο. κερδίζοντας 0.79 έτη κατά μέσο όρο αν συνυπολογιστούν όλα τα στάδια Ο.Ο. (Πίνακας 5.6).

Πίνακας 5.6 Έτη ζωής βελτιούμενης VA μετά από σύγκριση μηνιαίας χορήγησης Lucentis με Macugen.

Μηνιαία Lucentis vs Macugen			
VA level years gained	Years of VA \geq 20/50	Years of VA $>$ 20/125	Years of VA $>$ 20/200
Lucentis	1.20	2.51	3.22
Macu	0.27	1.33	1.99
Incremental	0.94	1.17	1.23
95%CI low	0.77	0.95	1.02
95%CI High	1.11	1.40	1.46

Στην καθοριστική ανάλυση το Lucentis βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματικό όσον αφορά τη βελτίωση της Ο.Ο. (αύξηση του αριθμού των γραμμμάτων (ανά 15 ή συνολικά) σε σχέση με το Macugen. Τα ICERs είναι χαμηλά και σε αυτή τη σύγκριση. Συγκεκριμένα φτάνει τα 2,265 euro/15_letter year (1,952-2,627 euro με Δ.Ε 95%) και 151 euro/letter year (130-175 euro με Δ.Ε 95%) (Πίνακας 5.7).

Πίνακας 5.7 Αποτελέσματα κόστους αποτελεσματικότητας Lucentis /Macugen ως προς το κέρδος σε γράμματα

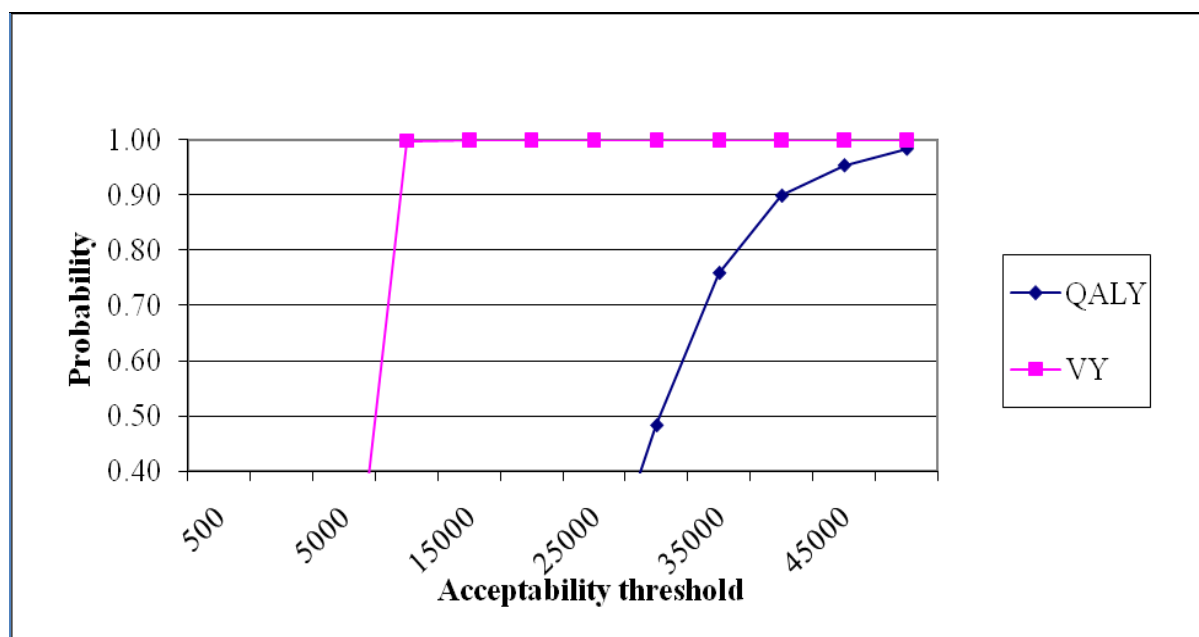
Μηνιαία Lucentis vs Macugen Deterministic analysis				ICER 95% CI	
Cost/ "15letteryear " gained	Costs (£)	15_letter years"	Cost / "15_letter_year		
Lucentis	19,231	17.93			
Macugen	10,404	14.01			
Incremental	8,827	3.92	2,265	1,952	2,627
Cost/Letter year gained	Costs (£)	LetterYears	Cost/Letter year		
Lucentis	19,231	269			
Macu	10,404	210			
Incremental	8,827	59	151	130	175

Ο πίνακας 5.8 δείχνει τα συνολικά κόστη για το Lucentis και το Macugen. Το κόστος του Macugen φτάνει τα 10,404 euro, όμως τόσο τα QALYs όσο και η κερδισμένη VA έχουν χαμηλότερες τιμές από ότι το Lucentis (4.13 και 1.81 αντίστοιχα). Έτσι, το Lucentis παρέχει 0,29 πρόσθετα QALYs και 1.17 περισσότερο κέρδος στην οπτική οξύτητα με επιπλέον κόστος 8,827 euro. Το ICER όσον αφορά τα QALYs είναι πολύ πιο υψηλό σε σχέση με τα κερδισμένα έτη όρασης και σε αυτή τη σύγκριση. Για την πρώτη περίπτωση φτάνει τα 31,385 euro (21,357-47,406 euro με Δ.Ε 95%) και για τη δεύτερη τα 7,616 euro (6,429-8,964 euro με Δ.Ε 95%).

Στο διάγραμμα 5.3 φαίνεται η αποτελεσματικότητα του Lucentis σε σχέση με το Macugen ανάλογα με την προθυμία πληρωμής. Για προθυμία πληρωμής πέραν των 10,000 euro το Lucentis είναι αποτελεσματικό στο 100% όσον αφορά την κερδισμένη VA. Για τα QALYs η αποτελεσματικότητα είναι πάλι χαμηλότερη. Συγκεκριμένα, για επίτευξη 100% αποτελεσματικότητας η προθυμία πληρωμής φτάνει τις 55,000 euro.

Πίνακας 5.8 Συγκεντρωτικά κόστη και αποτελέσματα Lucentis και Macugen για χρονικό ορίζοντα μελέτης 10 ετών

Probabilistic analysis				ICER 95%	
Cost/QALY gained	Costs (€)	QALY	Cost /QALY		
Lucentis	19,231	4.42			
Macu	10,404	4.13			
Incremental	8,827	0.29	31,385	21,357	47,406
Cost/vision year gained	Costs (€)	Vision years	Cost/vision year		
Lucentis	19,231	2.98			
Macu	10,404	1.81			
Incremental	8,827	1.17	7,616	6,429	8,964



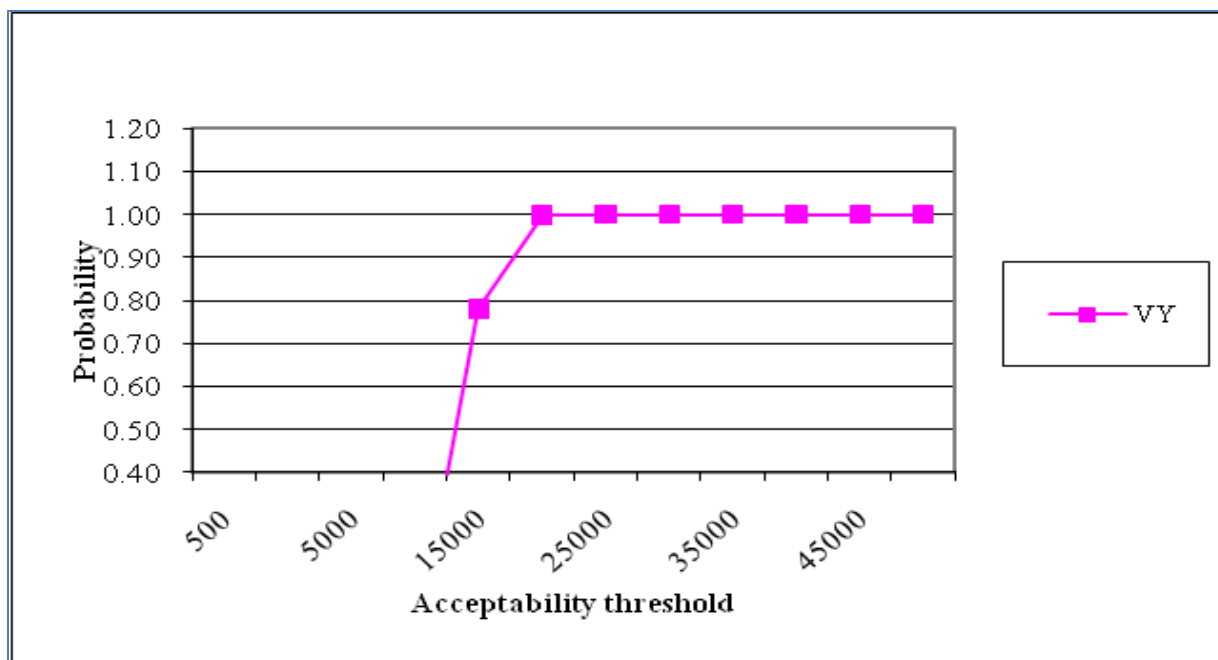
Διάγραμμα 5.3

Σε περίπτωση μελέτης του κόστους-αποτελεσματικότητας της ρανιμπιζουμάμπης συγκριτικά με την πεγαπτανίμη για χρονικό ορίζοντα μελέτης 2 ετών οι τιμές του δείκτη ICER τόσο ως προς τα QALYs και τα VY πάλι λαμβάνουν υψηλότερες τιμές. Ο ICER φτάνει τα €9,449/QALY και τα €14,106/VY. Το κέρδος ως προς τα QALYs και την Ο.Ο. είναι πολύ χαμηλότερο φτάνοντας περίπου το 50% της τιμής των αποτελεσμάτων σε περίπτωση ανάλυσης των αποτελεσμάτων για χρονικό ορίζοντα 10 ετών (Πίνακας 5.9).

Η ρανιμπιζουμάμπη φαίνεται να είναι αποδοτική ως προς τη βελτίωση της όρασης των ασθενών ειδικά σε προθυμία πληρωμής 20,000 (Διάγραμμα 5.4).

Πίνακας 5.9 Συγκεντρωτικά κόστη και αποτελέσματα Lucentis και Macugen για χρονικό ορίζοντα μελέτης 2 ετών

Probabilistic analysis				ICER 95%	
Cost/QALY gained	Costs (€)	QALY	Cost /QALY		
Lucentis	19,007	1.45			
Macu	10,177	1.30			
Incremental	8,830	0.16	59,449	39,440	94,687
Cost/vision year gained	Costs (€)	Vision years	Cost/vision year		
Lucentis	19,007	1.51			
Macu	10,177	0.88			
Incremental	8,830	0.63	14,106	12,029	16,854



Διάγραμμα 5.4

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ενδοϋαλοειδική έγχυση ρανιμπιζουμάμπης εμποδίζει την απώλεια της όρασης και βελτιώνει την οπτική οξύτητα σε ασθενείς με εξιδρωματική ΗΕΩ. Από τις διάφορες οικονομικές αναλύσεις που έχουν διεξαχθεί σε διάφορες χώρες προκύπτει ότι η ρανιμπιζουμάμπη είναι αποδοτική σε περιπτώσεις μεγαλύτερου προσδόκιμου επιβίωσης και μετά από αναγωγή των αποτελεσμάτων σε μεγάλο χρονικό ορίζοντα [103-105]. Η θεραπευτική επιλογή που εξετάζεται κρίνεται αποδοτική ανάλογα με την προθυμία πληρωμής.

6.1 Συζήτηση και σύγκριση με τις οικονομικές αναλύσεις για τη ρανιμπιζουμάμπη σε άλλες χώρες

Αν και δεν υπάρχει καμία παγκοσμίως αποδεκτή αναλογία οικονομικής αποτελεσματικότητας κατώτατων ορίων κάτω από την οποία μια επέμβαση αντιμετωπίζεται ως οικονομικώς αποδοτική, το NICE, είναι όλο και περισσότερο πιθανό να απορρίψει τις τεχνολογίες βάσει του κόστους-αποτελεσματικότητας όταν το κόστος τους ανά QALY κυμαίνεται μεταξύ US\$30,000 και US\$45,900 (μεταξύ περίπου £20,000 και £30,000 ανά QALY). Θεωρεί απόλυτα αποδοτικές τις παρεμβάσεις με κόστος/QALY μικρότερο από \$30,000, ενώ όταν το κόστος είναι μεταξύ \$30,000 και \$50,000 μπορεί να τις θεωρήσει αποδοτικές [122]. Για την Αμερική το όριο είναι στα \$50,000/QALY ([122]), για το Ηνωμένο Βασίλειο στα £20,000-30,000/QALY [124] και για την Ισπανία στα €30,000/QALY [125]. Τα όρια αυτά δεν υπόκεινται σε κριτική [126, 127] καθώς δεν υπάρχει παγκόσμια ένα αποδεκτό όριο [122].

Σύμφωνα με τα στοιχεία από τον κυπριακό πληθυσμό, επιλέχθηκε η ηλικία των 77 ετών. Η ανάλυση ευαισθησίας πιθανοτήτων ανέδειξε τα ανώτερα και χαμηλότερα όρια του ICER με διάστημα εμπιστοσύνης 95% για αυτήν την μεταβλητή. Σε περίπτωση χρήσης της ρανιμπιζουμάμπης συγκριτικά με την PDT και την πεγαπτανίμη για 2 χρόνια το ICER λαμβάνει ιδιαίτερα υψηλές τιμές (Πίνακας 6.1).

Πίνακας 6.1 ICER για χρονικό ορίζοντα 2 ετών μετά από σύγκριση Lucentis με PDT και Macugen

	ICER 95% CI	
Lucentis vs PDT	44,510/QALY	102,173/QALY
	13,423/Vision Years	17,917/Vision Years
Lucentis vs Macugen	39,440/QALY	94,687/QALY
	12,029/VY	16,854/VY

Εν αντιθέσει, όταν η ανάλυση ευαισθησίας έγινε για χρονικό ορίζοντα 10 ετών το ICER έλαβε χαμηλότερες τιμές, με αποτέλεσμα η ρανιμπιζουμάμπη να παρουσιάζεται αποδοτική σε σχέση με τις άλλες εναλλακτικές. Συγκεκριμένα για προθυμία πληρωμής €15,000 η αποτελεσματικότητα φτάνει το 100% όσον αφορά τα VY όταν συγκρίνεται η ρανιμπιζουμάμπη με την PDT, ενώ σε σύγκριση με την πεγαπτανίμπη η προθυμία πληρωμής πρέπει να είναι τουλάχιστον €20,000. Για τα QALYs η προθυμία πληρωμής πρέπει να είναι μεγαλύτερη των €35,000 για επίτευξη 50% αποτελεσματικότητας (Lucentis vs PDT) και €55,000 για αποτελεσματικότητα 100% (Lucentis vs Macugen).

Στην περίπτωση της Γαλλίας αν και η μελέτη διενεργήθηκε για χρονικό ορίζοντα ενός έτους το μέσο κόστος-αποτελεσματικότητας για τη ρανιμπιζουμάμπη ήταν χαμηλότερο από ότι στην περίπτωση της συνήθους θεραπείας (€18,721/βελτίωση O.O. και €22,543/βελτίωση O.O. αντίστοιχα) [94]. Στην Αμερική για χρονικό ορίζοντα μελέτης 2 ετών το ICER ήταν \$52,652/QALY σε σχέση με την περίπτωση αναφοράς και στο ν Καναδά \$ 5 682/QALY (ρανιμπιζουμάμπη vs πεγαπτανίμπη) για ισόβιο χρονικό ορίζοντα [101, 103]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο το ICER (ρανιμπιζουμάμπη vs συνήθη θεραπεία) ήταν £152,464 για 2 χρόνια και £25,098 για 10 χρόνια [11].

Στην παρούσα εργασία οι τιμές ICER είναι μερικώς συγκρίσιμες με τις προηγούμενες μελέτες των άλλων χωρών (31,385/QALY luc vs mac, 36,021/QALY luc vs PDT). Αυτό πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι η οικονομική ανάλυση έγινε από τη μεριά του ασθενούς και της ιδιωτικής πληρωμής καθώς στην Κύπρο οι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις anti-VEGF παραγόντων γίνονται κύρια στον ιδιωτικό τομέα, όπως και η παρακολούθηση των ασθενών. Η ρανιμπιζουμάμη κρίνεται περισσότερο αποδοτική όταν συγκρίνεται με την πεγαπτανίμη. Σε σύγκριση με την PDT - η οποία χρησιμοποιείται σε κυρίως κλασσικές χοριοειδικές νεοαγγειώσεις (PC CNV) σύμφωνα με τη μελέτη TAP - η ρανιμπιζουμάμη είναι αρκετά αποδοτική.

Το NICE συνέστησε τη ρανιμπιζουμάμη για την αντιμετώπιση όλων των μορφών AMD-CNV που περιλήφθηκε στην έγκριση διαφήμισης του φαρμάκου, υπό τους διευκρινισμένους κλινικούς όρους, και παρείχε ότι το κόστος της επεξεργασίας πέρα από 14 εγχύσεις καλύπτεται από τον κατασκευαστή του [62]. Το ICER για τη χρήση ρανιμπιζουμάμπης σε MC ή κρύφιας CNV χωρίς κανένα κλασσικό στοιχείο, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 10 ετών, υποθέτοντας μόνο 14 εγχύσεις, ήταν £19,904 ανά QALY, το οποίο είναι σύμφωνο με τα κατώτατα όρια που περιγράφονται ανωτέρω [128].

6.2 Περιορισμοί μελέτης

Στη μελέτη δεν εκλείπουν και κάποιοι περιορισμοί. Η απώλεια όρασης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων [129], τροχαίων ατυχημάτων, κατάθλιψης και αυξημένη ανάγκη για κατ' οίκον νοσηλεία [130], όπως και αυξημένη παραμονή στο νοσοκομείο [131]. Ωστόσο, δε λήφθηκαν υπόψη τα έμμεσα κόστη που σχετίζονται με την απώλεια παραγωγικότητας των ασθενών, τις περιπτώσεις αντικατάστασης ισχίου λόγω καταγμάτων μετά από πτώση και τα κόστη αντικαταθλιπτικής αγωγής. Επίσης, δεν περιλήφθησαν στη μελέτη ο χρόνος που αφιερώνουν οι συγγενείς και οι φίλοι και οι επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν τα άτομα με τύφλωση. Αν είχαν περιληφθεί στη μελέτη τότε οι τιμές του ICER θα ήταν χαμηλότερες.

Παρεκκλίσεις στις δαπάνες, στις χρησιμότητες, στη συχνότητα χορήγησης του φαρμάκου και στη πιθανή διαφορετικότητα του υπό εξέταση πληθυσμού σε σχέση με τον πληθυσμό που χρησιμοποιήθηκε στις δημοσιευμένες μελέτες είναι όλες πιθανές αιτίες αδυναμίας στη

μελέτη. Εντούτοις, τέτοιες παρεκκλίσεις συνήθως περιλαμβάνονται στις αναλύσεις ευαισθησίας [132].

Μια άλλη αδυναμία σχετίζεται με την οπτική οξύτητα των ασθενών η οποία δύναται να χειροτερεύει με την πάροδο του χρόνου. Η μελέτη έγινε για διάρκεια θεραπείας 2 ετών λόγω των δημοσιευμένων μελετών όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Ωστόσο, οι ασθενείς συνήθως χρήζουν θεραπεία πέραν των 2 ετών. Επίσης, η ρανιμιζουμάμπη είναι αποτελεσματική για όλους τους τύπους της AMD-CNV, ενώ η PDT χρησιμοποιείται σε κυρίως κλασσικές χοριοειδικές νεοαγγειώσεις όποτε και η σύγκριση μεταξύ τους γίνεται για αυτό τον τύπο CNV.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΗΕΩ αποτελεί την κύρια αιτία σοβαρής μείωσης της όρασης σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών. Παγκόσμια ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν αυξάνεται ολοένα και περισσότερο καθώς ο μέσος όρος επιβίωσης μεγαλώνει. Ως εκ τούτου το οικονομικό φορτίο για τους ίδιους τους ασθενείς, τις οικογένειές τους, τα ασφαλιστικά ταμεία, τα συστήματα υγείας όπως και για την κοινωνία γενικότερα λαμβάνει τεράστιες διαστάσεις. Στις οικονομικές συνέπειες της νόσου προστίθεται και το κόστος των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση της ΗΕΩ το οποίο είναι ιδιαίτερα υψηλό. Διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν δοκιμαστεί στο παρελθόν χωρίς ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Για την ξηρά ΗΕΩ δίνονται κάποια βιταμινούχα σκευάσματα στα πλαίσια πρόληψης της νόσου ενώ για την υγρά μορφή τα τελευταία χρόνια γίνονται ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις anti-VEGF παραγόντων με στόχο την αδρανοποίηση της νεοαγγειακής μεμβράνης. Επίσης, για την αντιμετώπιση της υγράς ΗΕΩ από παλαιότερα γίνεται και PDT με βερτεπορφίνη, η οποία μπορεί να γίνει μόνη ή και με συνδυασμό με anti-VEGF. Η υγρά μορφή της ΗΕΩ είναι αυτή που οφείλεται κύρια για τη σοβαρή μείωση της όρασης. Ο anti-VEGF παράγοντας που χρησιμοποιείται ευρέως είναι η ρανιμπιζουμάμη.

Στην παρούσα μελέτη συγκρίθηκε το κόστος-αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης σε σχέση με την PDT και την πεγαπτανίμη χρησιμοποιώντας το μοντέλο του Markov για να αξιολογήσει τους ασθενείς με ΗΕΩ στην Κύπρο. Το μοντέλο υπολογίζει το κόστος των φαρμάκων και ιατρικών παρεμβάσεων και τα αποτελέσματα σε όρους QALYs και Vision Years προεξοφλούμενα, με στόχο να υπολογίσει και να συγκρίνει την αποδοτικότητα της ρανιμπιζουμάμπης σε σχέση με τις υπόλοιπες τρέχουσες θεραπείες. Σύμφωνα με το βασικό σενάριο η ρανιμπιζουμάμη παρουσιάζεται ως μια καλή εναλλακτική σε σχέση με τη PDT και την pegaptanib, καθώς συνοδεύεται με ένα αποδεκτό δείκτη ICER. Το κόστος της ρανιμπιζουμάμπης είναι υψηλότερο από την πεγαπτανίμη και χαμηλότερο από τη βερτεπορφίνη όμως η PDT γίνεται ανά τρίμηνο, ενώ η ρανιμπιζουμάμη ανά μήνα. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης είναι καλύτερη.

Η ρανιμπιζουμάμη κρίνεται αποδοτική για χρονικό ορίζοντα πέραν των 2 ετών, καθώς το ICER υπολογίζεται χαμηλότερο στα 10 χρόνια. Γενικά, το κόστος των φαρμάκων είναι

ιδιαίτερα υψηλό στην Κύπρο για αυτό η ανάλυση βγάζει υψηλότερες τιμές στα αποτελέσματα. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς αυτός που πληρώνει είναι ο ίδιος ο ασθενής. Ωστόσο, ακόμα και σε αυτή την περίπτωση η ρανιμπιζουμάμπη είναι ένα πολύ αποτελεσματικό φάρμακο που συμβάλει στη βελτίωση της οπτικής οξύτητας των ασθενών αλλά και ως επακόλουθο και της ποιότητας ζωής τους. Το κόστος του φαρμάκου είναι υψηλό όμως, συγκριτικά με τις άλλες θεραπείες ο δείκτης ICER εκτιμάται σε αποδεκτά όρια και σε αρκετά συγκρίσιμες τιμές σε σχέση με προηγούμενες μελέτες άλλων χωρών. Η ρανιμπιζουμάμπη παρουσιάζεται περισσότερο αποδοτική ως προς τη βελτίωση της όρασης και λιγότερο ως προς τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Για να θεωρηθεί αποδοτική ως προς τα QALYs πρέπει να θεωρηθεί αποδεκτός ένας δείκτης ICER πέραν των €50,000.

Συνεπώς, η ρανιμπιζουμάμπη θεωρείται φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση της ΗΕΩ υγρού τύπου ανεξαρτήτου του υψηλού της κόστους. Ωστόσο, ιδιαίτερης σημασίας κρίνεται η σωστή επιλογή των ασθενών αλλά και της συχνότητας των εγχύσεων ώστε το φάρμακο ανάλογα με τα κλινικά, αγγειογραφικά ευρήματα και τα ευρήματα της OCT, να είναι και οικονομικά αποδοτικό συγκριτικά με τα αποτελέσματά του. Ακόμα και σε ένα Σύστημα Υγείας όπως της Κύπρου όπου για τη συγκεκριμένη θεραπεία απαραίτητη είναι η ολική συμμετοχή του ασθενούς όσον αφορά το κόστος της θεραπείας, η ρανιμπιζουμάμπη κρίνεται αρκετά αποδοτική. Στα πλαίσια αυτά, η θεραπεία της ΗΕΩ υγρού τύπου με ρανιμπιζουμάμπη θα πρέπει να καλύπτεται από τους Ασφαλιστικούς Φορείς της Κύπρου καθώς αποτελεί αρκετά ορθή χρήση των πόρων και δεν πρέπει να επιβαρύνει τους ασθενείς.

ΛΙΣΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΑΝΑΦΟΡΩΝ

1. Klein R., Peto T., Bird A. and Vannewkirk M. The Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology* 2004; 137:486–495.
2. Seddon J., Cote J., Page W., Aggen S.H and Neale M.C. The US Twin Study of Age Related Macular Degeneration. Relative roles of genetic and environmental influences. *Archives Ophthalmology* 2005; 123: 321-327.
3. Klein R., Klein B., Knudtson M., Wong T.Y, Cotch M.F, Liu K. and Burke G, Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in 4 Racial/Ethnic Groups in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis, *Ophthalmology* 2006; 113: 373–380.
4. Bressler S., Munoz, B., Solomon S. and West S.K for the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Study Team, Racial Differences in the Prevalence of Age-Related Macular Degeneration. The Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project, *Archives Ophthalmology* 2008; 126(2): 241-245.
5. Sahel J., Bandello F., Augustin A., Maurel F., Negrini C., Berdeaux G.H for the MICMAC Study Group, Health related Quality of life and Utility in patients with age-related macular degeneration, *Archives Ophthalmology* 2007; 125(7): 945-951.
6. Coleman H., Cham C., Ferris F. and Chew E., ‘Age related Macular Degeneration, *Lancet* 2008; 22(372(9652)): 1835-1845.
7. Kansky J.J. *Acquired Macular Disorders and Related Conditions in Clinical Ophthalmology, A Systematic Approach* Butterworth Heinemann Elsevier 2007;627-644.
8. Cook H.L, Patel O.J and Tufail A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. *British Medical Bulletin* 2008; 85:127-149.
9. Brown M.M, Brown G.C, Stein J.D., Roth Z., Campanella J. and Beauchamp G.R. Age-related macular degeneration: economic burden and value-based medicine analysis. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2005; 40:277–87.
10. Mitchell J. and Bradley C. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of the literature. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006; 4(97).
11. Colquitt J.L, Jones J.,Tan S.C,Takeda A., Clegg A.J and Price A. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008; 12(16): iii-iv, ix-201.

12. Hyman L., Schachat A., He Q. and Leske C. for the Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. Hypertension, Cardiovascular Disease and Age-Related Macular Degeneration. Archives Ophthalmology 2000; 117:351-358.
13. Seddon J., Rosner B., Sperduto R. et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration, Arch Ophthalmology 2001, vol. 119, pp. 1191-1199.
14. Van Leeuwen R., Ikram K., Vingerling J., Wittman J.C.M, Hofman A. and De Jong P.T.V.M. Blood pressure, atherosclerosis and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2003; 44(9):3771-3777.
15. Age related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the age related eye disease study (AREDS). AREDS Report No. 19. Ophthalmology 2005; 112(4):533-539.
16. Klein R., Deng Y., Klein B., Hyman L., Seddon J., Frank R.N et al. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam Ancillary Study. American Journal of Ophthalmology 2007; 143:473-483.
17. Klein R., Knudtson M., Cruickshanks K. and Klein B. Further Observations on the Association between Smoking and the Long-term Incidence and Progression of Age-related Macular Degeneration. The Beaver Dam Eye Study. Archives Ophthalmology 2008; 126(1): 115-121.
18. Verma L., Das T., Binder S., Heriot W.J, Kirchof B., Venkatesh P. et al, New approaches in the management of choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration, Indian Journal of Ophthalmology 2000; 48(4): 263-278.
19. Schmidt-Erfurth U.M and Prunte C. Management of neovascular age related macular degeneration. Progress in Retinal and Eye Research 2007; 26:437–451.
20. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. Surv Ophthalmol. 2003;48(3):257-293.
21. WHO (2007) Vision 2020. Global Initiative for the elimination of avoidable blindness. Action plan 2006-2011 available at <http://www.who.int/blindness/Vision2020%20-report.pdf>.
22. Bird A.C, Bressler N.M, Bressler S.B, Chisholm I.H, Goscas G., Davis M.D et al, An International Classification and Grading System for Age-related Maculopathy and Age

- Related Macular Degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group, Survey of Ophthalmology 1995; 39(5): 367-374.
23. Gragoudas E.S, Adamis A.P, Cunningham E.T, Feinsod M., Guyer D.R, for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group, Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, New England Journal of Medicine 2004; 351: 2805-2816.
24. Kourlas H. and Abrams P., Ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: A review, Clinical Therapeutics ? 2007; 29(9): 1850-1861.
25. Hubschman J.P., Reddy S. and Schwartz S. Age-related macular degeneration: current Treatments. Clinical Ophthalmology 2009; 3:155–166.
26. Augoud C., Vingerling J., De Jong P., Chakravarthy U., Seland J., Soubrane G. et al, Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans. The European Eye Study (EUREYE), Archives Ophthalmology 2006; 124:529-535.
27. Mitchell P, Wang JJ, Foran S and Smith W. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology 2002; 109:1092-1097.
28. Guymer R.H and Chong E.W. Modifiable risk factors for age-related macular degeneration. MJA 2006; 184:455–458.
29. The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States . Archives Ophthalmology 2004; 122:564-572.
30. Klein R. Klein B., Tomany S.C, Meuer S.M and Huang G. Ten-Year Incidence and Progression of Age-related Maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 2002; 109:1767–1779.
31. Soubrane G., Cruess A., Lotery A., Pauleikhoff D., Monès J., Zlateva G. et al. Burden and Health Care Resource Utilization in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Archives Ophthalmology 2007; 125(9):1249-1254.
32. Schachat A., Hyman L., Leske C., Connell A.M.S, Wu S.Y and The Barbados Eye Study Group. Features of Age-Related Macular Degeneration in a Black Population. Archives Ophthalmology 1995; 113:728-735.
33. Friedman D., Katz J., Bressler N.M, Rachmani B. and Tielsch J.M. Racial Differences in the Prevalence of Age Related Macular Degeneration. The Baltimore Eye Study. Ophthalmology 1999; 106:1049-1055.

34. Smith W., Assink J., Klein R., Mitchell P., Klaver C.C.W, Klein B.E.K et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108(4):697-704.
35. Delcourt C., Michel F., Colvez A., Lacroux A., Delage M., Vernet M.H and the POLA study group. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiology* 2001; 8(4):237-249.
36. Seddon J., Cote J., Davis N. and Rosner B. Progression of age-related macular degeneration. Association with body mass index, waist circumference and waist-hip ratio. *Archives Ophthalmology* 2003; 121:785-792.
37. Tomany S., Jin Wang J., Van Leeuwen R., Klein R., Mitchell P., Vingerling J.R et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration. Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004; 111:1280-1287.
38. Klein R., Klein B., Wong T., Tomany S.C and Cruickshanks K.J. The Association of Cataract and Cataract Surgery With the Long-term Incidence of Age-Related Maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Archives Ophthalmology* 2002; 120:1551-1558.
39. Cugati S., Mitchell P., Rochtchina E., Tan A.G, Smith W. and Wang J.J. Cataract Surgery and the 10-Year Incidence of Age-Related Maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2006; 113(11):2020-2025.
40. Tan J., Mitchell P., Kifley A., Flood V., Smith W. and Wang J.J. Smoking and the long-term Incidence of Age Macular Degeneration. The Blue Mountains Study. *Archives Ophthalmology* 2007; 125(8):1089-1095.
41. Vingerling J., Hofman A., Grobbee D. and De Jong P.T.V.M. Age-Related Macular Degeneration and Smoking. The Rotterdam Study. *Archives Ophthalmology* 1996; 114:1193-1196.
42. Neuner B., Komm A., Wellmann J., Dietzel M., Pauleikhoff D., Walter J. et al. Smoking history and the incidence of age-related macular degeneration – Results from the Muenster Aging and Retina Study (MARS) cohort and systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Addictive Behaviors* 2009; 34:938-947.
43. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1417–36.

44. Van Leeuwen R., Boekhoorn S., Vingerling J.R, Witteman J.C.M, Klaver C.C.W, Hofman A. and De Jong P.T.V.M. Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Age-Related Macular Degeneration. JAMA 2005; 294(24): 3101-3107.
45. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake With Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study. AREDS Report No. 22. Arch Ophthalmol. 2007; 125(9):1225-1232.
46. Chiu C., Milton R.C., Klein R., Gensler G. and Taylor A. Dietary Compound Score and Risk of Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study. Ophthalmology 2009; 116: 939–946.
47. Brown G.C, Brown M.M, Sharma S., Stein J. D, Roth J., Campanella J. and Beauchamp G.R. The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis. Trans American Ophthalmology Society 2005; 103:173-186.
48. Valmaggia C., Ries G. and Ballinari P. Radiotherapy for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. American Journal of Ophthalmology 2002; 133:521-529.
49. Chakravarthy U., Houston R. and Archer D. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. British Journal of Ophthalmology 1993; 77:265-273.
50. Bergink G.J, Deutman A.F, Van De Broek J.E.C.M, Van Daal W.A.J and Van Der Maazen R.M.W. Radiation therapy for age related subfoveal choroidal neovascular membranes. A pilot study', Documenta Ophthalmologica 1995; 90:67-74.
51. Gibbs S.J, Bird A.C, Owens S. and Plowmani P.N. Radiotherapy for Age-Related Macular Degeneration. Clinical Oncology 1998; 10:356-360.
52. Kobayashi H. and Kobayashi K. Age-related Macular Degeneration: Long-term Results of Radiotherapy for Subfoveal Neovascular Membranes. American Journal of Ophthalmology 2000; 130:617-635.
53. Marcus D.M, Sheils W.C, Johnson M.H, McIntosh S.B, Leibach D.B, Maguire A. et al. External beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularization complicating age-related macular degeneration. One-Year Results of a Prospective, Double-Masked, Randomized Clinical Trial. Archives Ophthalmology 2001; 119:171–180.
54. Hart P.M, Chakravarthy U., Mackenzie G., Chisholm I.H, Bird A.C, Stevenson M.R et al. Visual Outcomes in the Subfoveal Radiotherapy Study. A Randomized Controlled

- Trial of Teletherapy for Age-Related Macular Degeneration', Archives Ophthalmology 2002; 120:1029-1038.
55. Eter N., Wegener A., Schüller H. and Spitznas M. Radiotherapy for age related macular degeneration causes transient lens transparency changes. British Journal Ophthalmology 2000; 84:757–760.
56. Moisseiev J., Alhalel A., Masuri R. and Treister G. The Impact of the Macular Photocoagulation Study Results on the Treatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration. Archives Ophthalmology 1995; 113:185-189.
57. Haddad W.M, Coscas G. and Soubrane G. Eligibility for treatment and angiographic features at the early stage of exudative age related macular degeneration. British Journal Ophthalmology 2002; 86:663–669.
58. Macular Photocoagulation Study Group. Argon Laser Photocoagulation for Senile Macular Degeneration. Results of a Randomized Clinical Trial. Archives Ophthalmology 1982; 100:912-918.
59. Obana O., Gohto Y., Nishiguchi K., Miki T., Nishi S., and Asada A. A Retrospective Pilot Study of Indocyanine Green Enhanced Diode Laser Photocoagulation for Subfoveal Choroidal Neovascularization Associated with Age-Related Macular Degeneration. Jpn Journal of Ophthalmology 2000; 44:668–676.
60. Schmidt-Erfurth U.M, Richard G., Augustin A., Aylward W.G, Bandello F., Corcostegui B. et al on behalf of the European Society for Retina Specialists' Guidelines Committee (EURETINA). Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Acta Ophthalmology Scand 2007; 85:486–494.
61. Campochiaro P., Soloway P., Ryan S. and Miller J. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Molecular Vision 1999; 5(34).
62. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. NICE Technology appraisal guidance 2008; 155.
63. Kourlas H. and Schiller D.S. Pegaptanib Sodium for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Review. Clinical Therapeutics 2006; 28(1):36-44.
64. Miller J.W, Schmidt-Erfurth U., Sickenberg M., Pournaras C.J, Laqua H., Barbazetto I. et al. Photodynamic Therapy With Verteporfin for Choroidal Neovascularization Caused

- by Age-related Macular Degeneration Results of a Single Treatment in a Phase 1 and 2 Study. Archives Ophthalmology 1999; 117:1161-1173.
65. Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin. One-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials—TAP Report 1. Archives Ophthalmology 1999; 117:1329-1345.
66. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: Ophthalmic Findings SST Report No. 11. Ophthalmology 2004; 111:1967–1980.
67. Witmer A.N, Vrensen G.F.J.M, Noorden C.J.F and Schlingemann R.O. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Progress in Retinal and Eye Research 2003; 22:1–29.
68. Ng E. and Adamis A.P. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration', Canadian Journal of Ophthalmology 2005; 40:352-368.
69. Singh R.P and Kaiser P.K. Role of ranibizumab in the management of macular degeneration. Indian Journal of Ophthalmology 2007; 55(6)421-425.
70. Singerman L.G, Mansonon H., Patel M., Adamis A.P., Buggage R., Cunningham E. et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. British Journal of Ophthalmology 2008; 92:1606-1611.
71. Moshfeghi AA., Rosenfeld P.J, Puliafito C.A, Michels S., Marcus E.N, Lenchus J.D and Venkatraman A.S. Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Twenty-Four–Week Results of an Uncontrolled Open-Label Clinical Study. Ophthalmology 2006; 113:2002–2011.
72. Rakic J.M, Lambert V., Devy L., Lutun A., Carmeliet P., Claes C. et al. Placental Growth Factor, a Member of the VEGF Family, Contributes to the Development of Choroidal Neovascularization. Investigative Ophthalmology & Vision Science 2003; 44:3186-3193.
73. Rosenfeld P.J, Brown D.M, Heier J.S, Boyer D.S et al for the Marina study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. The New England Journal of Medicine 2006; 355(14):1419-1431.

74. Avery R.L, Pieramici D.J, Rabena m.d, Castellarin A.A, Nasir M.A, and Giust M.J. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113:363-372.
75. Klettner A. and Roider J. Comparison of Bevacizumab, Ranibizumab, and Pegaptanib In Vitro: Efficiency and Possible Additional Pathways. *Investigative Ophthalmology & Vision Science* 2008; 49:4523–452.
76. Melamud A., Stinnett S. and Fekrat S. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal bevacizumab: efficacy of three consecutive monthly injections’, *American Journal of Ophthalmology* 2008; 146:91-95.
77. Heier J.S, Antoszky A.N, Pavan PR, Leff S.R, Rosenfeld P.J, Giulla T.A et al. Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration A Phase I/II Multicenter, Controlled, Multidose Study. *Ophthalmology* 2006; 113:633-642.
78. Kierman D.F, Lin T.K, Sheth V. and Jager R.D. Pharmacotherapy of retinal diseases with ranibizumab. *Clinical Medicine* 2009; 1:175-182.
79. Rosenfeld P.J, Schwartz S.D, Blumenkranz M.S, Miller J.W, Haller J.A, Reimann J.D et al. Maximum Tolerated Dose of a Humanized Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Antibody Fragment for Treating Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2005; 112:1048-1053.
80. Husain D., Kim I., Gauthier D., Lane A., Tsilimbaris M.K, Ezra E. et al. Safety and Efficacy of Intravitreal Injection of Ranibizumab in Combination With Verteporfin PDT on Experimental Choroidal Neovascularization in the Monkey. *Archives Ophthalmology* 2005; 123(4):509-516.
81. Krzystolik M., Afshari M., Adamis A. Gaudreault J., Gragoudas E.S, Michaud N.A et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti–vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Archives Ophthalmology* 2002; 120:338-346.
82. Bakri S.J, Snyder M.R, Reid J.M, Pulido J.S, Ezzat M.K and Singh R.J. Pharmacokinetics of Intravitreal Ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007; 114:2179–2182.
83. Rosenfeld P.J, Heier J.S, Hantsbarger G. and Shams N. Tolerability and efficacy of multible escalating doses of ranibizumab (Lucentis), for neovascular agr-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113:623-632.

84. Antoszyk A.N, Tuomi L., Chung C.Y and Singh A. on behalf for the FOCUS study group. Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration (FOCUS): Year 2 Results, American Journal of Ophthalmology 2008;145:862-874.
85. Brown A.C, Kaiser P.K, Michels M, Soubrane G. et al for the ANCHOR Study Group. Ranivizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration, New England Journal of Medicine 2006;355:1432-1444.
86. Brown D.M, Michels M., Kaiser P.K, Heier J.S, Sy J.P. and Ianchulev T.. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. 2009; 116:57-65.
87. Regillo C.D, Brown D.M., Abraham P., Yue H. et al on behalf of the PIER study group, (2008), ‘Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1’, American Journal of Ophthalmology 2008;145:239-248.
88. Heir J.S, Shapiro H., Singh A.A and MARINA Sudy Group. Randomized, controlled phase III study of ranibizumab (Lucentis) for minimally classic or occult neovascular age-related macular degeneration: two-year efficacy results of the MARINA study. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2006;47.
89. Boyer D.S, Antoszyk A.N, Awh C.C, Bhisitkul R.B, Shapiro H. and Acharya N.R for the MARINA study group. Subgroup analysis of the MARINA Study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2007; 114: 246-252.
90. Boyler D.S, Heier J.S, Brown D.M, Francom S.F, Ianchulev T. and Rubio R.G. A phase IIIb Study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2009; in press.
91. Mitchell P., Korobelnik j.f, Lanzetta P., Holz F,G, Prunte C., Schmidt-Ertfurth U., Tano Y. and Wolf S. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. Br J Ophthalmology 2009
92. Dadgostar H., Ventura A., Chung J., Sharma S. and Kaiser P. Evaluation of Injection Frequency and Visual Acuity Outcomes for Ranibizumab Monotherapy in Exudative Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology 2009; 116:1740–1747.
93. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA et al. An Optical Coherence Tomography-Guided, Variable Dosing Regimen with

- Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:566 –583.
94. Cohen S.Y, Bremond-Gignac D., Quentel G., Mimoun G., Citterio T., Bisot-Locart S. and Beresniac A. Cost-effectiveness sequential modelling of ranibizumab versus usual care in age-related macular degeneration. *Graefes Archive Clinical Exper Ophthalmology* 2008; 246: 1527-1534.
95. Brown M.M, Brown G.C, Sharma S. and Landy J. Health Care Economic Analyses and Value-Based Medicine in PUBLIC HEALTH AND THE EYE by Seddon J. and FONG D. *Survey of Ophthalmology* 2003; 48(2): 204-223.
96. Drummond M., O’ Brien B., Stoddart G. and Torrance G. Μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης των προγραμμάτων υγείας, Εκδόσεις Κριτική, Αθήνα 2002.
97. Ματσαγγάνης Μ., Αλετράς Β. και Νιάκας Δ. Η οικονομική αξιολόγηση στην υγεία στο Θέματα Οικονομικής και Χρηματοδοτικής Διαχείρισης Υπηρεσιών Υγείας, Τόμος Α, Ομάδα εκτέλεσης έργου ΕΑΠ, Πάτρα 2002, σ. 187-220.
98. Robinson R. Economic Evaluation and Health Care. What does it means?. *BMJ* 1993a; 307:670-673.
99. Υφαντόπουλος Γ., Μέθοδοι κοινωνικο-οικονομικής αξιολόγησης, στο Τα οικονομικά της Υγείας, Θεωρία και Πολιτική, Εκδόσεις Τυποθήτω, Αθήνα 2006;594-634.
100. Robinson R., (1993b), ‘Economic Evaluation and Health Care. Costs and cost-minimisation analysis. *BMJ* 1993; 307:726-728.
101. Robinson R. Economic Evaluation and Health Care. Cost-effectiveness analyses, *BMJ* 1993; 307:793-795.
102. Brown M.M, Brown G.C, Brown H.C and Peet J. A value-based medicine analysis of ranibizumab for the treatment of subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology* 2008; 115: 1039-1045.
103. Hurley S.F, Matthews J.P and Guymer R.H. Cost-effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration. *Cost Effectiveness Resource Allocation* 2008; 6:12.
104. Brown A., Hodge W., Kymes S., Gruess A., Blackhouse G. and Hopkins R. Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Systematic Drug Class Review and Economic Evaluation. [Technology report number 110]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008.

105. Hernandez-Pastor L.J, Ortega A., Garcia-Layana A. and Giraldez J. Cost-effectiveness of ranibizumab compared with photodynamic treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clinical Therapeutics* 2008; 30(12): 2436-2451.
106. Chia EM, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Impact of bilateral visual impairment on health-related quality of life: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:71
107. Williams R, Brody B, Thomas R, et al, The psychological impact of macular degeneratiom, *Arch Ophthalmol* 1998;116:514-520
108. Casten R, Rovner B, Tasman W, Age –related macular degeneration and depression: a review of recent research, *Current Opinion in Ophthalmology* 2004;15(3):181-183
109. Rovner B, Casten R, Tasman W, Effect of depression on vision function in age – related macular degeneration, *Arch Ophthalmol* 2002;120:1041-1044
110. Brown M, Brown G, Stein J, et al, Age – related macular degeneration: economic burden and value – based medicine analysis, *Can J Ophthalmol* 2005;40:277-87
111. Cruess A, Zlateva G, Xu X, Rochon S, Burden of illness of neovascular age – related macular degeneration in Canada, *Can J Ophthalmol* 2007;42(6):836-843
112. Bonastre J, Le Pen C, Anderson P et al 2002. The epidemiology, economics and quality of life burden of age-related macular degeneration in France, Germany, Italy and the United Kingdom. *Eur J Health Econ.* 3:94-102.
113. Briggs A. and Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(4):397-409.
114. Bressler NM, for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization In age-related macular degeneration with verteporfin: Two-year results of 2 randomized clinical tnals-TAP report 2. *Arch Ophthalmol.* 2001 ;119:198-207.
115. Δημογραφική Έκθεση Στατιστική Υπηρεσία, Κυπριακή Δημοκρατία. Αριθμός Έκθεσης 46 DEMOGRAPHIC REPORT, AGE SPECIFIC MORTALITY RATES, 2008. Διαθέσιμο στο www.mof.gov.cy
116. Fox-Rushby J, Cairns J. (2005) Economic evaluation. Open University Press
117. Ματσαγγάνης Μ., Αλετράς Β. και Νιάκας Δ. Η οικονομική αξιολόγηση στην υγεία, στο *Θέματα Οικονομικής και Χρηματοδοτικής Διαχείρισης Υπηρεσιών Υγείας*, Τόμος Α, Ομάδα εκτέλεσης έργου ΕΑΠ, Πάτρα 2002, σ. 187-220.

118. Υφαντόπουλος Γ. Η ποιότητα ζωής και τα ποιοτικώς σταθμισμένα χρόνια επιβίωσης στο Τα οικονομικά της Υγείας, Θεωρία και Πολιτική, Εκδόσεις Τυποθήτω, Αθήνα 2006, σ. 549-591.
119. Brazier et al 2006, file on data.
120. Briggs AH. Handling uncertainty In cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000; 17:479-500.
121. Gafni A. and Birch S. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs): The silence of the lambda. *Social Science & Medicine* 62 2006; 2091–2100.
122. Pearson SD, Rawlins MD: Quality, innovation, and value for money. NICE and the British National Health Service. *JAMA* 2005, 294:2618-2622.
123. Grosse S. Assessing cost-effectiveness In healthcare: History of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2008;8:165-178. <http://www.expert-reviews.com/page/Inxlng#Inderp>. Accessed December 1, 2008.
124. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: What It IS and what that means. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:733-744.
125. Soto Alvarez J. New drugs In Spain when are they to be considered cost-effective alternatives and profitable Investments for the National Health System [In Spanish]? *Farm Hosp*. 2004;28:299-304.
126. Birch S, Gafni A. Information created to evade reality (ICER): Things we should not look to for answers. *Pharmacoeconomics*. 2006;24: 1121-1131.
127. Birch S, Gafni A. The biggest bang for the buck or bigger bucks for the bang: The fallacy of the cost effectiveness threshold. *J Health Serv Res Pol*(Y. 2006;11 :46-51.
128. Final appraisal determination. Ranibizumab and pegaptanib for age-related macular degeneration. [<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=40254>
129. Legood R, Scuffham P, Cryer C. *Inj Prev*. Vol. 8. British Medical Association; 2002. Are we blind to injuries in the visually impaired? A review of the literature. pp. 155–160.
130. Javitt JC, Zhou Z, Willke RJ. Association between vision loss and higher medical care costs in Medicare beneficiaries: costs are greater for those with progressive vision loss. *Ophthalmology*. 2007;114:238–245. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.07.054
131. Morse AR, Yatzkan E, Berberich B, Arons RR. Acute care hospital utilization by patients with visual impairment. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:943–949.

132. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. CMAJ