
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Dupilumab
έναντι της καλύτερης υποστηρικτικής φροντίδας (Best
Supportive Care) στην μέτρια έως σοβαρή Ατοπική
Δερματίτιδα ενηλίκων»**

Σταθάκου Βασιλική Χριστίνα

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2019

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Dupilumab έναντι της καλύτερης υποστηρικτικής φροντίδας (Best Supportive Care) στην μέτρια έως σοβαρή Ατοπική Δερματίτιδα ενηλίκων»

Σταθάκου Βασιλική Χριστίνα, Α.Μ.: ΟΔΥ/1642

Επιβλέπουσα: Ράϊκου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πειραιά
Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά & Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2019

**UNIVERSITY of
PIRAEUS**



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

Master of Science in Health Economics & Management

“Cost- Effectiveness Analysis of Dupilumab versus Best Supportive Care (BSC) in the treatment of moderate to severe Atopic Dermatitis in adult patients”

Stathakou Vasiliki Christina

Supervisor: Raikou Maria, Associate Professor, University of Piraeus

Master Thesis submitted to the Department of Economics
of the University of Piraeus in partial fulfilment of the requirements
for the degree of M.Sc. in Health Economics and Management

Piraeus, Greece, 2019

*Σε όλους όσοι πιστεύουν
πως η προσπάθεια, ο
χρόνος και η ενέργεια
που χρειάζεται για την
προσωπική ανάπτυξη,
αξίζει.*

Ευχαριστίες

Ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όσους με στήριξαν με όποιον τρόπο καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος και της συγγραφής της εν λόγω διπλωματικής εργασίας.

Ιδιαίτερα οφείλω να ευχαριστήσω την επιβέπουσα καθηγήτριά μου κα Μαρία Ράικου για όλη την συνεργασία μας τόσο κατά τη διάρκεια διδασκαλίας των μαθημάτων όσο και κατά τη διάρκεια συγγραφής της εν λόγω διπλωματικής. Η καθοδήγησή που μου προσέφερε ήταν σημαντική και τα διορατικά και κατατοπιστικά σχόλιά της με παρότρυναν να εμπλουτίσω την έρευνα μου υπό διάφορες οπτικές γωνίες. Η συμβολή της στην ολοκλήρωση της εργασίας ήταν καθοριστική.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου, για την στήριξη τους καθόλη τη διάρκεια σπουδών αλλά και κατά τη διάρκεια συγγραφής της διπλωματικής μου εργασίας.

...

Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Dupilumab έναντι της καλύτερης υποστηρικτικής φροντίδας (Best Supportive Care) στην μέτρια έως σοβαρή Ατοπική Δερματίτιδα ενηλίκων

Περίληψη

Σημαντικοί Όροι: Ατοπική δερματίτιδα, ατοπικό Έκζεμα, Dupilumab, Οικονομική αξιολόγηση, ICER, QALYs

Η ατοπική δερματίτιδα ή ατοπικό έκζεμα αποτελεί μία χρόνια δερματική πάθηση που προκαλεί έντονη φαγούρα στους ασθενείς με σημαντικό φορτίο νόσου. Τα αίτια εμφάνισής της δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως ενώ φαίνεται να οφείλεται σε συνδυασμό παραγόντων, τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών. Το βάρος της ατοπικής δερματίτιδας είναι πολυδιάστατο, συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεων στην ποιότητα ζωής, των ιατρικών και ψυχολογικών συννοσηρότητων αλλά και του οικονομικού κόστους τόσο για τους ασθενείς όσο και για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Το Dupilumab εγκρίθηκε πρόσφατα σε αρκετές χώρες συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας ως θεραπείας 2^{ης} γραμμής για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως κυκλοσπορίνη, παρουσιάζοντας ανεπαρκή απόκριση αποτελεσματικότητας ή είχαν δυσανεξία σε αυτήν. Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του Dupilumab σε σύγκριση με τη BSC για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας δεν έχει αξιολογηθεί στην Ελλάδα.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η οικονομική αξιολόγηση του dupilumab έναντι της καλύτερης συντηρητικής/υποστηρικτικής υπάρχουσας θεραπείας (Best Supportive Care), στην αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής μορφής ατοπικής δερματίτιδας ενηλίκων.

Η ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας εργασίας έγινε με τη χρήση του μοντέλου Markov, υπό την οπτική γωνία του ελληνικού συστήματος υγείας, με χρονικό ορίζοντα όλη τη διάρκεια της ζωής των ασθενών (lifetime analysis). Δεδομένης της έλλειψης πρωτογενών δεδομένων, τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση αντλήθηκαν από τη διεθνή και την ελληνική βιβλιογραφία. Η εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας βασίστηκε στα αποτελέσματα του κλινικού προγράμματος LIBERTY AD και κυρίως της κλινικής μελέτης CHRONOS. Τα κλινικά αποτελέσματα που συμπεριλαμβάνονται στο μοντέλο είναι τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη

ζωής (QALYs), δεδομένου ότι αφενός αποτελούν το προτιμότερο μέτρο αποτίμησης της αποτελεσματικότητας και αφετέρου η εν λόγω θεραπευτική προσέγγιση δεν επιδρά στο προσδόκιμο επιβίωσης (life expectancy). Το κόστος υπολογίστηκε βασιζόμενοι στη χρήση ιατρικών πόρων όπως αυτοί έχουν καταγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία, ζητώντας παράλληλα και τη γνώμη ειδικού γιατρού δερματολόγου

Το Dupilumab υπολογίστηκε να έχει υψηλότερο κόστος ανά ασθενή, ενώ συγχρόνως να αυξάνει τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής. Ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) ανά κερδισμένο QALY βρέθηκε να είναι 349.578€ καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών. Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι τα αποτελέσματα είναι ευαίσθητα στην μεταβολή τιμής του φαρμάκου dupilumab.

Βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας ανάλυσης, η θεραπεία με Dupilumab δεν είναι πιθανό να θεωρηθεί οικονομικά αποδοτική σε σύγκριση με την BSC για το σύστημα υγείας της Ελλάδας, και θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σημαντική μείωση στη τιμή του φαρμάκου προκειμένου η θεραπεία με dupilumab να μπορεί να θεωρηθεί οικονομικά αποδοτική επιλογή για τους ασθενείς αυτούς στο Ελληνικό Σύστημα Υγείας.

“Cost-Effectiveness Analysis of Dupilumab versus Best Supportive Care (BSC) in the treatment of moderate to severe Atopic Dermatitis in adult patients”

Abstract

Keywords: Atopic Dermatitis, Atopic Eczema, Dupilumab, Economic Assessment, ICER, QALYs

Atopic dermatitis or atopic eczema is a chronic skin disorder with a significant disease burden that causes intense itching in patients. The causes of its occurrence are not yet fully established and they appear to relate to a combination of factors, both genetic and environmental. The burden of atopic dermatitis is multidimensional, including the impact on quality of life, medical and psychological co-morbidity, as well as the economic cost for both patients and the health care system. Dupilumab has been recently approved in several countries including Greece as a second-line treatment for patients with moderate to severe atopic dermatitis who had previously received ciclosporin with insufficient efficacy response or showed intolerance. The cost-effectiveness of Dupilumab compared to BSC for the treatment of atopic dermatitis has not been assessed in Greece.

The aim of this dissertation is to assess the medical costs associated with atopic dermatitis and to evaluate the clinical and economic benefits of dupilumab versus the best supportive care in the treatment of moderate to severe adult atopic dermatitis.

The analysis used a Markov model, and it adopted the perspective of the Greek health system, over a lifetime horizon. Given the lack of primary data, the data used to populate the model was drawn from the literature. The assessment of the treatment's effectiveness was based on the results of the LIBERTY AD study and in particular the CHRONOS clinical trial. The effectiveness as used in the model was measured in QALYs, as first this is considered the preferred measure of intervention effectiveness and second the intervention under evaluation has been shown not to affect life expectancy. The costs were calculated based on the use of medical resources as recorded in the literature and on expert opinion provided by a specialist dermatologist.

Dupilumab resulted in higher costs per patient, while it also increased the number of QALYs. The ICER was found to be € 349,578 per QALY gained over the lifetime of the patients. Sensitivity analysis has shown that the results are sensitive to the drug price.

Based on the resultant ICER, treatment with Dupilumab would not be considered cost-

effective for the Greek health system and a significant reduction in the price of dupilumab should occur for the treatment with dupilumab to be considered a cost-effective option by most decision-makers in the Greek health care setting.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	ix
Περίληψη.....	xi
Abstract.....	xiii
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	1
Οικονομικά και Πολιτική της Υγείας.....	1
1.1 Εισαγωγή	1
1.2 Προσδιοριστικοί παράγοντες υγείας και δαπάνες υγείας	4
1.2.1. Δημογραφικό πρόβλημα και αύξηση προσδόκιμου όριου ζωής.....	7
1.2.2 Σύγχρονος τρόπος ζωής.....	8
1.2.3 Εξέλιξη των τεχνολογιών υγείας.....	8
1.2.4 Ιατρικά λάθη.....	9
1.2.5 Προκλητή ζήτηση.....	9
1.2.6 Οικονομικό περιβάλλον.....	9
1.3 Οικονομική Αξιολόγηση στον Τομέα της Υγείας	10
1.3.1 Είδη οικονομικής αξιολόγησης.....	11
1.3.2 Οπτική της μελέτης.....	19
1.3.3 Κατηγορίες κόστους.....	21
1.3.4 Προεξόφληση.....	22
1.3.5 Health Economic Models – Μοντέλα που εφαρμόζονται στα Οικονομικά της Υγείας.....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	27
Ατοπική Δερματίτιδα.....	27
2.1 Εισαγωγή	27
2.2 Η νόσος	27
2.2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	28
2.2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	31
2.2.3 Αιτιολογία νόσου.....	34
2.3 Φορτίο της νόσου	40
2.3.1 Ποιότητα ζωής.....	40
2.3.2 Οικονομικό αντίκτυπο της νόσου.....	44
2.4 Διαχείριση, Πρόληψη και Αντιμετώπιση	46
2.4.1 Κλινικά σημεία και διάγνωση.....	47
2.4.2. Πρόληψη.....	48

2.4.3 Αντιμετώπιση	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	61
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	61
3.1 Εισαγωγή.....	61
3.2 Δεδομένα	65
3.2.1 Βασική μελέτη ενδιαφέροντος-CHRONOS (NCT02260986).....	65
3.2.2 Προφίλ Ασφάλειας.....	68
3.3 Μέθοδος	70
3.3.1 Μοντέλο ανάλυσης.....	70
3.3.2 Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας	74
3.3.3 Εκτίμηση κόστους	77
3.3.4 Αποτελέσματα της οικονομικής αξιολόγησης – Βασική ανάλυση	97
3.3.5 Ανάλυση ευαισθησίας	100
3.4 Περιορισμοί της μελέτης	102
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	103
ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	103
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	108

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1.1 Συνολικά αποτελέσματα δημόσιας δαπάνης για το χώρο της υγείας

Πίνακας 1.2 Ποσοστά τρίτης ηλικίας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό για την Ευρωπαϊκή Ένωση

Πίνακας 1.3 Ποσοστά τρίτης ηλικίας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό για την Ελλάδα

Πίνακας 1.4 Συγκεντρωτικός Πίνακας με τις διάφορες κατηγορίες κόστους

Πίνακας 2.1 Ετήσια κόστη ατοπικής δερματίτιδας και ψωρίαση, US 2014

Πίνακας 2.2 Συνιστώμενη δοσολογία μαλακτικών (εφαρμογή 2φορές/ημέρα για μια εβδομάδα σε ενήλικες ασθενείς)

Πίνακας 2.3 Πίνακας με νέες θεραπείες και τα κλινικά προγράμματα στα οποία εξετάζονται

Πίνακας 3.1 Οδηγίες σχετικά με την διενέργεια των οικονομικών αξιολογήσεων

Πίνακας 3.2 Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης CHRONOS και οικονομικής ανάλυσης μελέτης

Πίνακας 3.3 Σύνολο ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στις 52 εβδομάδες θεραπείας

Πίνακας 3.4 Γενικός πίνακας ζωής πληθυσμού για την Ελλάδα για το έτος 2016

Πίνακας 3.5 Καταστάσεις υγείας στο μοντέλο Markov

Πίνακας 3.6 Τιμές χρησιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν στο οικονομικό μοντέλο ανάλυσης

Πίνακας 3.7 Τρόπος εφαρμογής των τιμών χρησιμότητας στο μοντέλο ανάλυσης

Πίνακας 3.8 Τιμές χρησιμότητας

Πίνακας 3.9 Περίληψη των μελετών κόστους και πόρων που εντοπίστηκαν στο πλαίσιο της συστηματικής ανασκόπησης

Πίνακας 3.10 Συγκεντρωτικός πίνακας κόστους εκπαίδευσης αυτοχορήγησης υποδόριας ένωσης

Πίνακας 3.11 Συγκεντρωτικός πίνακας κόστους προϊόντων bathing που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο

Πίνακας 3.12 Συγκεντρωτικός πίνακας κόστους μαλακτικών προϊόντων που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο

Πίνακας 3.13 Πίνακας κόστους TCS που χρησιμοποιήθηκε στο μοντέλο

Πίνακας 3.14 Πίνακας κόστους TCI που χρησιμοποιήθηκε στο μοντέλο

Πίνακας 3.15 Πίνακας κόστους αντισταμινικών που χρησιμοποιήθηκε στο μοντέλο

Πίνακας 3.16 Πίνακας κόστους θεραπείας αντιμετώπισης των δερματικών εξάρσεων

Πίνακας 3.17 Συνολικό κόστος resource use

Πίνακας 3.18 Κόστος βάσει KEN

Πίνακας 3.19 Συνολικό κόστος διαχείρισης ΑΕ που υπολογίστηκε στο μοντέλο

Πίνακας 3.20 Συνολικό ετήσιο κόστος/ασθενή των δύο θεραπευτικών εναλλακτικών του οικονομικού μοντέλου

Πίνακας 3.21 Τιμές κόστους

Πίνακας 3.22 Αποτελέσματα Βασικής ανάλυσης

Πίνακας 3.23 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 1

Πίνακας 3.24 Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 2

Κατάλογος Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1.1 Μέσος ρυθμός πραγματικής αύξησης ανά ομάδα εισοδήματος χώρας

Διάγραμμα 1.2 Σύγκριση της κατανομής των συνολικών δαπανών για την υγεία με τις δημόσιες δαπάνες για την υγεία για το έτος 2016

Διάγραμμα 1.3 Ανεκπλήρωτες ιατρικές ανάγκες λόγω κόστους, κατά επίπεδο εισοδήματος το 2016

Διάγραμμα 1.4 Καμπύλη αποδοχής μιας νέας παρέμβασης

Διάγραμμα 2.1 Ποσοστά επιπολασμού της ατοπικής δερματίτιδας σε Έλληνες μαθητές, 1991-2008

Διάγραμμα 2.2 Ο επιπολασμός της Ατοπικής Δερματίτιδας στην περιοχή της Ασίας είναι υψηλότερη σε αστικά περιβάλλοντα

Διάγραμμα 2.3 Οι επιπτώσεις της ΑΔ και της κατάστασης του δέρματος στην ποιότητα ζωής, σε καθημερινές λειτουργίες, όπως μετρήθηκε με το δείκτη DLQI, στα πλαίσια κλινικής μελέτης Φάσης II

Διάγραμμα 3.1 Μέση ποσοστιαία μεταβολή του δείκτη EASI

Συντομογραφίες

AEE	Ακαθάριστο εθνικό εισόδημα
ΟΟΣΑ	Οργανισμός Οικονομικής Ανάπτυξης
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας,
ΦΕΚ	Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως
AD, ΑΔ	Atopic Dermatitis, Ατοπική δερματίτιδα
BSA	Body Surface Area
BSC	Best Supportive Care, Καλύτερη υποστηρικτική θεραπεία
CSA	κυκλοσπορίνη Α
DLQI	Dermatology Life Quality Index, Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής
EASI	Eczema Area Severity Index
GDP	Global Domestic Product
HRQoL	Health related quality of life
HTA	Health Technology Assessment, Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας
ICER	Incremental cost effectiveness ratio
IGA	Investigator's Global Assessment
NMF	Natural Moisturizing Factor
PCDS	Primary Care Dermatology Society
PSS	personal social services
QALYs	Quality Adjusted Life Years, ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής
RTC	τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
TCIs	Τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης
TCS	Τοπικά κορτικοστεροειδή
VAS	visual analog scale
WHO	World Health Organization

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Οικονομικά και Πολιτική της Υγείας

1.1 Εισαγωγή

Η επιστήμη των οικονομικών ασχολείται με την κατανομή των διαθέσιμων και περιορισμένων πόρων με σκοπό την επίτευξη των απεριόριστων αναγκών (Robbins, 1932). Διαφορετικά, πρόκειται για τη μελέτη του πώς μια κοινωνία καταλήγει να επιλέξει πού θα «θυσιάσει» τους πόρους της, οι οποίοι έχουν εναλλακτικές χρήσεις (Samuelson, 1980). Τα οικονομικά βασίζονται σε τρία δομικά συστατικά: στην λήψη αποφάσεων, την έλλειψη πόρων και το κόστος. Τα οικονομικά προσπαθούν να δημιουργήσουν ένα πλαίσιο επιλογής όπου οι επιπτώσεις όλων των δυνατών επιλογών θα προσδιορίζονται, προκειμένου να γίνει πιο εύκολη η λήψη των αποφάσεων. Επιπλέον, υπολογίζεται η έλλειψη πόρων και το γεγονός πως οι ανάγκες και οι επιθυμίες θα είναι πάντα περισσότερες από αυτές που μπορούν να καλυφθούν με τους διαθέσιμους πόρους. Τέλος, το κόστος, στις οικονομικές αναλύσεις, υπολογίζεται ως το κόστος ευκαιρίας δηλαδή τα οφέλη που δημιουργούνται στην καλύτερη πιθανή εναλλακτική χρήση των διαθέσιμων πόρων.

Η καλύτερη πιθανή χρήση ισοδυναμεί με την αποδοτικότητα (efficiency) η οποία περιλαμβάνει τρία βασικά σημεία. Να μην γίνεται σπατάλη πόρων, να παράγεται το κάθε προϊόν/υπηρεσία στο μικρότερο δυνατό κόστος και να παράγονται τα προϊόντα/υπηρεσίες στα οποία οι άνθρωποι δίνουν τη μεγαλύτερη αξία. Η αποδοτική διάθεση των πόρων έγκειται στο ότι εκπληρώνονται και οι τρεις προϋποθέσεις. Τα δύο πρώτα σημεία αφορούν την παραγωγή ενώ στο τρίτο περιλαμβάνεται και η κατανάλωση, επομένως συνδυάζεται η προσφορά και η ζήτηση (The World Bank Group, 2015).

Η αύξηση των δαπανών υγείας από το μισό της δεκαετίας του 80 ευνόησε την ανάπτυξη μιας ειδικότητας στην επιστήμη των οικονομικών που ασχολείται με τον τομέα της υγείας και τους οικονομικούς νόμους που το διέπουν. Αναπύχθηκε επομένως η επιστήμη των οικονομικών της υγείας που στόχο έχει την άριστη κατανομή των διαθέσιμων πόρων με στόχο την παραγωγή και προαγωγή υγείας. Το αντικείμενο ενασχόλησης των οικονομικών της υγείας είναι το σύστημα υγείας, δηλαδή οι υπηρεσίες υγείας. Οι υπηρεσίες υγείας θεωρούνται προϊόν – εμπόρευμα και ως εκ τούτου θα πρέπει να παρθεί μία σειρά αποφάσεων που σχετίζονται με την παραγωγή αυτών των υπηρεσιών, με τον καθορισμό της τιμής των και με τον τρόπο με το οποίο θα διανεμηθούν στους πολίτες και την κοινωνία.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ΠΟΥ, (World Health Organization, WHO) η υγεία ορίζεται ως η κατάσταση πλήρους φυσικής, διανοητικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι μόνο η απουσία ασθένειας (WHO, 1946). Η επίτευξη λοιπών της κατάστασης πλήρους υγείας προϋποθέτει την ανάγκη πρόληψης και ενημέρωσης των πολιτών, έγκαιρης διάγνωσης, πρόσβαση σε αποτελεσματική θεραπεία, νοσηλευτική και ιατρική φροντίδα και την αναπλήρωση εισοδήματος σε πιθανή απουσία από την εργασία λόγω της κατάστασης υγείας των πολιτών (Μπουρσανίδης, 2000).

Όπως έχει δηλώσει και ο Γενικός Διευθυντής του ΠΟΥ, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus:

“But health spending is not a cost, it’s an investment in poverty reduction, jobs, productivity, inclusive economic growth, and healthier, safer, fairer societies.”

«Οι δαπάνες υγείας δεν αποτελούν ένα κόστος αλλά μια επένδυση στη μείωση της φτώχειας, στην εργασία, την παραγωγικότητα συμπεριλαμβανομένης της οικονομικής ανάπτυξης και της ύπαρξης υγιέστερων, ασφαλέστερων και δικαιότερων κοινωνιών».

Η πρόσβαση και η μέγιστη χρήση των υπηρεσιών υγείας είναι πολύ σημαντικοί παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Η πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας σε όρους γεωγραφικής προσβασιμότητας αλλά και οικονομικής, επηρεάζει τα αποτελέσματα της χρήσης των υπηρεσιών. Για παράδειγμα, αν οι φτωχοί πρέπει να περπατήσουν πολλά χιλιόμετρα ή πρέπει να πληρώσουν αρκετά λεφτά σε μεταφορικά μέσα για να φτάσουν στο νοσοκομείο ή τη κλινική φροντίδας της υγείας, είναι λιγότερο πιθανόν να κάνουν χρήση της υπηρεσίας υγείας που προσφέρεται.

Βασικός στόχος κάθε κράτους και της κυβέρνησης του είναι η προαγωγή της δημόσιας υγείας και η παροχή φροντίδας υγείας σε όλους του πολίτες. Βασικοί στόχοι της εκάστοτε κυβέρνησης είναι η βιωσιμότητα του συστήματος υγείας όπου θα εξασφαλίζεται η επάρκεια φαρμάκων, η περιστολή της φαρμακευτικής δαπάνης και η ταυτόχρονη πρόσβαση των ασθενών σε νέα φάρμακα και καινοτόμες θεραπείες. Μέσω του σωστού και αποτελεσματικού τρόπου τιμολόγησης των φαρμάκων, θα μπορεί ο κάθε ασθενής να προμηθεύεται το φάρμακο που έχει ανάγκη και συγχρόνως αυτό να αποζημιώνεται στην κατάλληλη τιμή εξασφαλίζοντας τη βιωσιμότητα του συστήματος υγείας. Θεμελιώδης έννοια και στα οικονομικά της υγείας είναι το κόστος ευκαιρίας (Mooney 1986, Gold 1996). Η έννοια του κόστους ευκαιρίας είναι πως η έλλειψη των πόρων σε ένα πρόγραμμα/τεχνολογία υγείας αυτόματα αποκλείει την αξιοποίησή τους σε κάποιο άλλο. Το κόστος ευκαιρίας όταν απορρίπτεται μια δραστηριότητα έγκειται στα πλεονεκτήματα που θα χαθούν όταν οι πόροι δεν καταναίονται στην αμέσως επόμενη καλύτερη

δραστηριότητα.

Η αγορά των υπηρεσιών υγείας και η αγορά του φαρμάκου αποτελούν μια ιδιαίτερη αγορά και παρότι μοιάζει με τα υπόλοιπα αγαθά υπάρχουν κάποια στοιχεία που τη διαφοροποιούν. Η αγορά υπηρεσιών υγείας δεν ακολουθεί το υπόδειγμα της ελεύθερης αγοράς κυρίως λόγω των εξής ιδιαίτερων χαρακτηριστικών: Ασύμμετρη πληροφόρηση, παρουσία αβεβαιότητας και ηθικός κίνδυνος.

Ο ασθενής δεν κυριαρχεί στην επιλογή του προϊόντος λόγω ασύμμετρης πληροφόρησης και σε αντίθεση με λοιπές αγορές ο καταναλωτής δεν έχει σαφή εικόνα της ποιότητας του αγαθού που καταναλώνει. Η πληροφόρηση προέρχεται από τους ίδιους τους γιατρούς, οι οποίοι ενεργούν ως εκπρόσωποι των ασθενών, επιλέγοντας την κατάλληλη θεραπεία για αυτούς και παρέχοντάς την. Αυτή η σχέση εκπροσώπησης και η ασύμμετρη πληροφόρηση μπορεί να οδηγήσει σε μη ορθολογική κατανάλωση των υπηρεσιών υγείας και σε φαινόμενα προκλητής ζήτησης, ειδικά σε συστήματα υγείας όπου επικρατεί το fee-for-service, αμοιβή κατά πράξη. Η ασυμμετρία πληροφόρησης εμφανίζεται και μεταξύ του χρήστη των υπηρεσιών και της ασφαλιστικής εταιρίας του (Mwachofi et al. 2011). Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου τείνουν να κρύβουν το ιστορικό τους και οποιαδήποτε πληροφορία τους κατατάσει σε υψηλού κινδύνου κατηγορία από την ασφαλιστική τους με σκοπό να πληρώσουν χαμηλότερο ασφάλιστρο. Η ασυμμετρία της πληροφόρησης προκύπτει εφόσον γνωρίζει περισσότερα ο αγοραστής από την ασφαλιστική εταιρία. Ένα άλλο χαρακτηριστικό της αγοράς είναι η αβεβαιότητα δεδομένου ότι οι καταναλωτές δεν είναι πάντοτε σε θέση να γνωρίζουν και να προγραμματίζουν τις μελλοντικές τους δαπάνες.

Ένα ακόμη σημαντικό χαρακτηριστικό είναι η τριχοτόμηση της ζήτησης. Υπάρχουν τρεις βασικοί παίκτες στο σύστημα υγείας και στην αγορά φαρμάκου, ο γιατρός που συνταγογραφεί, ο ασθενής που καταναλώνει και τα κοινωνικά ταμεία που αποζημιώνουν. Διαφορετικές ανάγκες και διαφορετικά συμφέροντα δημιουργούνται πολλές φορές δημιουργώντας σοβαρά θέματα. Συχνό φαινόμενο στην αγορά υπηρεσιών υγείας είναι η ύπαρξη εξωτερικών επιδράσεων (externalities), καθώς οι αποφάσεις των καταναλωτών ή των παραγωγών μπορεί να έχουν αντίκτυπο σε ένα τρίτο μη εμπλεκόμενο μέρος. Ο αντίκτυπος μπορεί να είναι θετικός, όπως στην περίπτωση του εμβολιασμού ή αρνητικός όπως στην κατανάλωση αλκοόλ ή τσιγάρου (Folland 2013). Οικονομικά, το μεγαλύτερο πρόβλημα με τις εξωτερικές επιδράσεις είναι πως οι ιδιωτικές αγορές τείνουν να τις αγνοούν επειδή είτε δεν λαμβάνουν μέρος στην παραγωγική διαδικασία είτε δεν επηρεάζουν τις καμπύλες ζήτησης. Στην περίπτωση της θετικής εξωτερικής επίδρασης,

η αγορά θα παράξει λιγότερη ποσότητα προϊόντος από την κοινωνικά βέλτιστη, ενώ στην περίπτωση της αρνητικής εξωτερικής επίδρασης τα αγαθά θα παραχθούν σε μεγαλύτερη ποσότητα από την κοινωνικά βέλτιστη (The World Bank Group, 2015).

Καθώς λοιπόν, οι ανάγκες για υπηρεσίες υγείας υπερβαίνουν τους διαθέσιμους πόρους, θα πρέπει να τεθούν κάποιοι μηχανισμοί προκειμένου να καταστεί δυνατή η επιλογή μεταξύ εναλλακτικών αναγκών. Οι υπό εξέταση εναλλακτικές υπηρεσίες υγείας μπορούν να ιεραρχηθούν με βάση το όφελος που παρέχουν στην κοινωνία. Η κατανομή λοιπόν, των περιορισμένων πόρων που διατίθενται συνολικά στην υγεία θα πρέπει να γίνεται με τρόπο ώστε να μεγιστοποιούνται τα οφέλη, οικονομικά και μη, καθώς και να επιτυγχάνεται ταυτόχρονα η αίσθηση δικαιοσύνης στα μέλη της κοινωνίας.

1.2 Προσδιοριστικοί παράγοντες υγείας και δαπάνες υγείας

Ο στόχος ενός συστήματος υγείας είναι να παράσχει ποιοτικές υπηρεσίες υγείας σε ολόκληρο τον πληθυσμό ισότιμα, καταναλώνοντας τους ελάχιστους πόρους. Ο ταχύς ρυθμός αύξησης των δαπανών για την υγειονομική περίθαλψη αποτελεί διεθνές πρόβλημα που επηρεάζεται από τις δημογραφικές αλλαγές, την τεχνολογική πρόοδο και την αλλαγή των προσδοκιών. Το Ηνωμένο Βασίλειο τις χρονιές 2003-2004 επένδυσε πάνω από £ 67,2 δισ. στην Εθνική Υπηρεσία Υγείας (DH, 2006), ποσό που αποτελεί το 86,3% των συνολικών δαπανών υγείας της χώρας. Οι συνολικές δαπάνες για την υγεία στο Ηνωμένο Βασίλειο αντιπροσώπευαν περίπου το 8,1% της ετήσιας παραγωγής (εθνικού προϊόντος) (ΟΟΣΑ, 2006). Είναι ενδιαφέρον ότι αυτά τα ποσοστά είναι χαμηλά συγκριτικά με τους περισσότερους Οργανισμούς Οικονομικής Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) ιδιαίτερα στις Ηνωμένες Πολιτείες, που επένδυσαν σχεδόν δύο φορές στο 15,3% του ΑΕΠ το 2004 (ΟΟΣΑ, 2006).

Δαπάνες Υγείας, Ιατρικές-Νοσοκομειακές-Φαρμακευτικές

Σύμφωνα με την αναφορά παγκόσμιας χρηματοδότησης για την υγεία του ΠΟΥ στην οποία παρουσιάζονται δεδομένα για την υγεία για όλα τα κράτη μέλη του ΠΟΥ από το 2000 έως το 2016 προκύπτουν τα εξής: Οι παγκόσμιες τάσεις στις δαπάνες υγείας επιβεβαιώνουν την αλλαγή της παγκόσμιας χρηματοδότησης των υπηρεσιών υγείας. Οι εγχώριες δαπάνες για την υγεία είναι βασικές για την καθολική κάλυψη της υγείας, αλλά δεν υπάρχει σαφής τάση αυξημένης κυβερνητικής προτεραιότητας για την υγεία. Η πρωτοβάθμια υγειονομική περίθαλψη αποτελεί προτεραιότητα για την παρακολούθηση των δαπανών. Οι κατανομές μεταξύ των ασθενειών και των παρεμβάσεων διαφέρουν μεταξύ εξωτερικών και κρατικών πηγών και η απόδοση των κρατικών δαπανών για την

υγεία μπορεί να βελτιωθεί (Xu et al. 2018, Cashin et al., 2017).

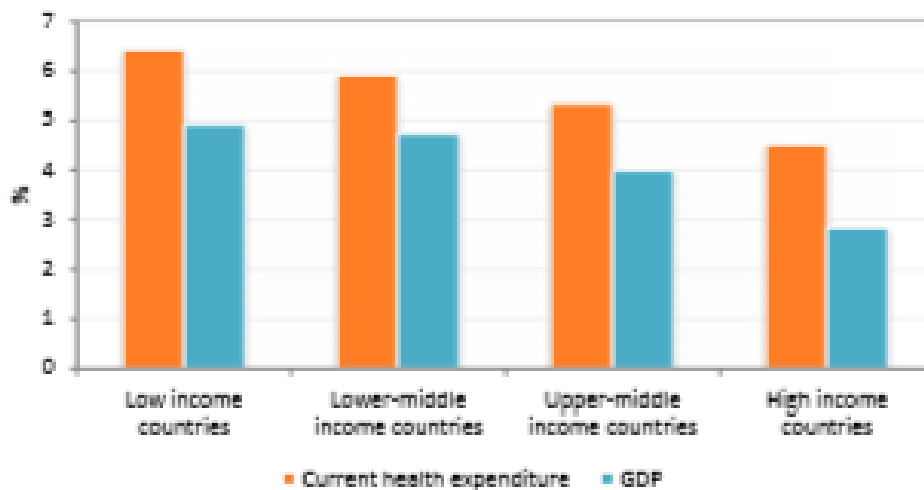
Πίνακας 1.1

Συνολικά αποτελέσματα δημόσιας δαπάνης για το χώρο της υγείας

Country income group	Public spending as a percent of gross domestic product (%)		Public spending on health as a percent of general government spending (%)		Public spending on health as a percent of gross domestic product (%)		Per capita public spending on health (constant US\$ 2016)		Per capita gross domestic product (constant US\$ 2016)	
	2000	2016	2000	2016	2000	2016	2000	2016	2000	2016
Low	20.4	23.6	7.9	6.8	1.5	1.5	7	9	487	626
Lower-Middle	24.6	28.0	7.6	8.3	1.8	2.3	30	58	1,465	2,407
Upper-Middle	29.1	31.4	10.3	12.2	2.9	3.7	132	267	4,381	7,058
High	38.1	41.2	11.6	14.9	4.5	6.1	1,357	2,257	28,649	33,951

Πηγή: Xu et al. 2018

Οι δαπάνες για την υγεία αυξάνονται συνεχώς συγκριτικά με την παγκόσμια οικονομία, αποτελώντας το 10% του παγκόσμιου ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος (Global Domestic Product, GDP). Σύμφωνα με την τελευταία έκθεση του ΠΟΥ έχει σημειωθεί μια αύξηση στις παγκόσμιες δαπάνες υγείας ειδικά σε χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος, όπου συγκεκριμένα οι δαπάνες αυξάνονται σε ετήσιο ποσοστό 6% συγκριτικά με τις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες όπου το ποσοστό κυμαίνεται στο 4% (Πίνακας 1.1). Οι δαπάνες της υγείας αποτελούνται από κρατικές δαπάνες, out-of pocket πληρωμές και λοιπές πηγές βλ. ασφάλιση υγείας, προγράμματα ασφαλιστικής κάλυψης που παρέχονται από τους εργοδότες και δραστηριότητες μη κυβερνητικών οργανώσεων (Xu et al. 2018).

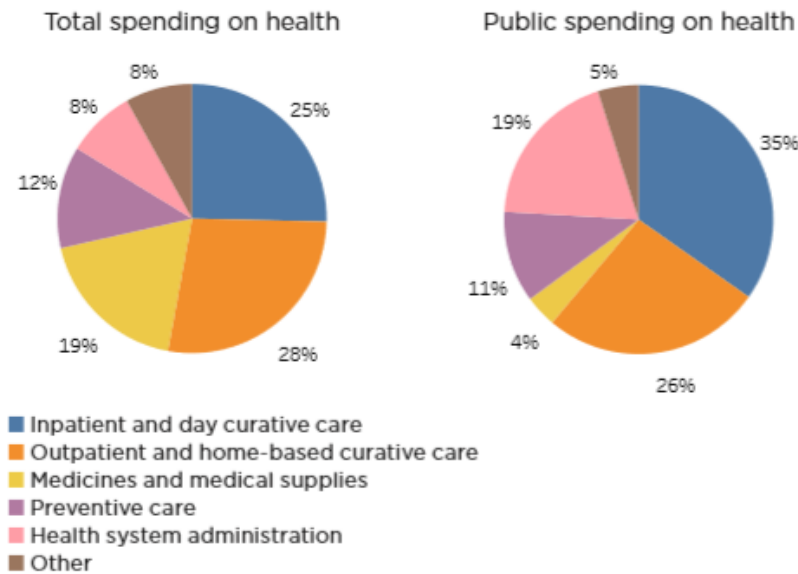


Πηγή: Xu et al. 2018

Διάγραμμα 1.1

Μέσος ρυθμός πραγματικής αύξησης ανά ομάδα εισοδήματος χώρας

Στην ίδια έκθεση περιέχονται και τα πρώτα συγκρίσιμα μέτρα για τις δαπάνες πρωτοβάθμιας υγειονομικής περίθαλψης στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Η πρωτοβάθμια υγειονομική περίθαλψη αποτελεί προτεραιότητα μεταξύ των υπευθύνων χάραξης πολιτικής και των εταίρων ανάπτυξης. Το μεγαλύτερο μέρος των δαπανών υγείας συνιστούν οι ενδονοσοκομειακές και εξωνοσοκομειακές δαπάνες (συμπεριλαμβανομένης της ημερήσιας φροντίδας και της κατ'οίκον θεραπευτικής αγωγής), τα φάρμακα και οι ιατρικές προμήθειες. Αυτές οι τρεις κατηγορίες συνιστούν το 70% των συνολικών δαπανών, με αποτέλεσμα να μένει μικρό μερίδιο πόρων για άλλες δαπάνες όπως μακροχρόνια περίθαλψη και διαγνωστικές υπηρεσίες.



Πηγή: Xu et al. 2018

Διάγραμμα 1.2

Σύγκριση της κατανομής των συνολικών δαπανών για την υγεία με τις δημόσιες δαπάνες για την υγεία για το έτος 2016

Ορισμένοι παράγοντες όπως αναφέρθηκε παρακάτω, δεν ευνοούν την επίτευξη του στόχου των συστημάτων υγείας.

1.2.1. Δημογραφικό πρόβλημα και αύξηση προσδόκιμου όριου ζωής

Τα χαμηλά ποσοστά γεννήσεων και το ολοένα αυξανόμενο προσδόκιμο όριο ζωής σημαίνει πως υπάρχουν λίγοι εργαζόμενοι να στηρίζουν οικονομικά το σύστημα ενώ ταυτόχρονα ο αριθμός των συνταξιούχων που απολαμβάνει τις παροχές του αυξάνεται. Επιπλέον, οι γηραιότεροι άνθρωποι έχουν μεγαλύτερη ανάγκη των υπηρεσιών υγείας και σε μεγαλύτερη συχνότητα δεδομένης της κατάστασης υγείας τους καθώς συνήθως εμφανίζουν συννοσηρότητες ή/και χρόνια νοσήματα. Ο λόγος ηλικιωμένων (άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω) σε σχέση με τα άτομα ηλικίας 15-64 ετών, αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά στην ΕΕ ως σύνολο κατά τις προσεχείς δεκαετίες. Το 2010, αυξήθηκε κατά περίπου 25%, το 2016 αυξήθηκε κατά 29,6% και αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω, και τελικά να φθάσει το 51,2% το 2070. Αυτό σημαίνει ότι για την ΕΕ η αναλογία εργαζόμενων ατόμων με συνταξιούχους θα γίνει από 4 άτομα σε ηλικία εργασίας για κάθε 1 άτομο ηλικίας άνω των 65 ετών (ποσοστό το 2010) σε περίπου 2 άτομα σε ηλικία εργασίας. Οι αλλαγές αυτές οφείλονται στα ποσοστά γονιμότητας, το προσδόκιμο ζωής και τη μετανάστευση (Uddin 2006).

Πίνακας 1.2

Ποσοστά τρίτης ηλικίας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό για την Ευρωπαϊκή Ένωση

Dependency ratios	Ch 18-70	2016	2020	2030	2040	2050	2060	2070
Share of older population (55-64) (2)	0.9	19.8	20.9	22.1	21.6	21.1	20.2	20.7
Old-age dependency ratio 15-64 (3)	21.6	29.6	32.1	39.5	46.6	50.4	51.6	51.2
Old-age dependency ratio 20-64 (3)	24.2	32.2	34.9	43.2	51.1	55.3	56.8	56.4
Total dependency ratio (4)	24.6	53.5	56.2	64.0	71.9	76.6	78.2	78.0
Total economic dependency ratio (5)	13.5	125.6	123.6	127.8	134.3	138.2	139.5	139.2
Economic old-age dependency ratio (15-64) (6)	24.7	42.2	44.5	52.9	61.6	66.2	67.5	67.0
Economic old-age dependency ratio (15-74) (7)	22.0	41.4	43.4	50.7	58.5	62.8	63.9	63.4

LEGENDA
 * The potential GDP and its components are used to estimate the rate of potential output growth, net of normal cyclical variations
 (1) Based on the calculation of the average probability of labour force entry and exit observed. The table reports the value for 2017 instead of 2016.
 (2) Share of older population = Population aged 55 to 64 as a % of the population aged 15-64
 (3) Old-age dependency ratio = Population aged 65 and over as a % of the population aged 15-64 or 20-64
 (4) Total dependency ratio = Population under 15 and over 64 as a % of the population aged 15-64
 (5) Total economic dependency ratio = Total population less employed as a % of the employed population 15-74
 (6) Economic old-age dependency ratio (15-64) = Inactive population aged 65+ as a % of the employed population 15-64
 (7) Economic old-age dependency ratio (15-74) = Inactive population aged 65+ as a % of the employed population 15-74
 NB: : = data not provided

Source: Commission Services (DG ECFIN), Eurostat 2015-based population projections, EPC (AWG).

Πίνακας 1.3

Ποσοστά τρίτης ηλικίας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό για την Ελλάδα

Dependency ratios	Ch 18-70	2016	2020	2030	2040	2050	2060	2070
Share of older population (55-64) (2)	3.9	19.7	21.1	25.0	26.1	20.9	21.1	23.6
Old-age dependency ratio 15-64 (3)	29.7	33.4	36.1	44.9	59.2	71.0	67.2	63.1
Old-age dependency ratio 20-64 (3)	32.6	36.2	39.2	48.9	63.8	77.3	73.6	68.7
Total dependency ratio (4)	30.2	55.8	58.0	63.9	79.7	94.6	89.6	86.0
Total economic dependency ratio (5)	-50.9	195.6	170.7	150.7	150.5	156.9	154.8	144.6
Economic old-age dependency ratio (15-64) (6)	18.4	62.4	61.0	67.4	80.9	92.8	89.1	80.8
Economic old-age dependency ratio (15-74) (7)	11.7	61.3	60.0	65.3	75.6	84.9	82.0	73.0

LEGENDA
 * The potential GDP and its components are used to estimate the rate of potential output growth, net of normal cyclical variations
 (1) Based on the calculation of the average probability of labour force entry and exit observed. The table reports the value for 2017 instead of 2016.
 (2) Share of older population = Population aged 55 to 64 as a % of the population aged 15-64
 (3) Old-age dependency ratio = Population aged 65 and over as a % of the population aged 15-64 or 20-64
 (4) Total dependency ratio = Population under 15 and over 64 as a % of the population aged 15-64
 (5) Total economic dependency ratio = Total population less employed as a % of the employed population 15-74
 (6) Economic old-age dependency ratio (15-64) = Inactive population aged 65+ as a % of the employed population 15-64
 (7) Economic old-age dependency ratio (15-74) = Inactive population aged 65+ as a % of the employed population 15-74
 NB: : = data not provided

Source: Commission Services (DG ECFIN), Eurostat 2015-based population projections, EPC (AWG).

1.2.2 Σύγχρονος τρόπος ζωής

Ο σημερινός τρόπος ζωής περιλαμβάνει κακή διατροφή, αλκοόλ, κάπνισμα, έλλειψη γυμναστικής, καθιστική ζωή, κατανάλωση υπερβολικών φαρμάκων, παράγοντες που επιβαρύνουν την υγεία του ανθρώπου και οδηγούν στην ανάγκη χρήσης των υπηρεσιών υγείας. Η χαμηλή κατανάλωση φρούτων, χαμηλή κατανάλωση λαχανικών και τα χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας συγκαταλέγονται μεταξύ των δέκα κορυφαίων παραγόντων κινδύνου για την μείωση των ετών υγιούς ζωής που χάνονται σε 24, 6, και 16 χώρες του ΟΟΣΑ αντίστοιχα (Forouzanfar et al., 2016, (OECD 2017)).

1.2.3 Εξέλιξη των τεχνολογιών υγείας

Η εξέλιξη στις υπηρεσίες υγείας συνάδει με την επένδυση χρόνου και χρήματος στην έρευνα προκειμένου να αναπτυχθούν νέες τεχνολογίες.

1.2.4 Ιατρικά λάθη

Ιατρικά λάθη κατά την παροχή φροντίδας μπορεί να είναι επιζήμια για τον ασθενή και κατ'επέκταση για το σύστημα υγείας.

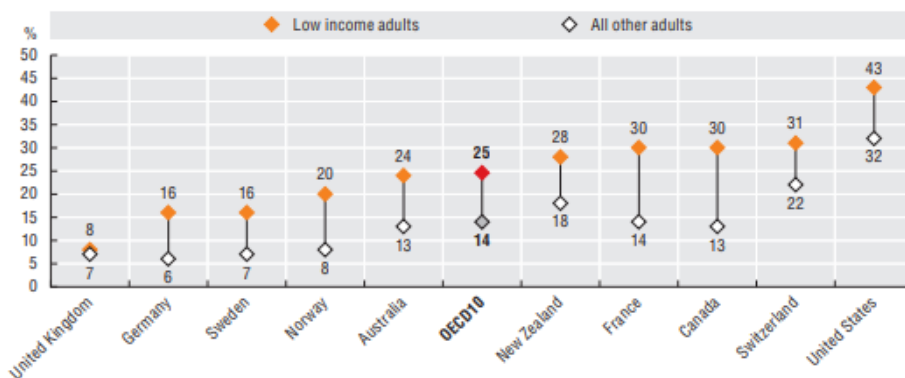
1.2.5 Προκλητή ζήτηση

Η υπερβολική κατανάλωση των υπηρεσιών υγείας από τους πολίτες όταν δεν είναι απαραίτητο (supplier-induced demand) προκαλεί μόνο επιπλέον κόστος.

1.2.6 Οικονομικό περιβάλλον

Η πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη μπορεί να αποτραπεί για πολλούς λόγους. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη λειτουργία του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης (όπως το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης, η πρόσβαση στο πλησιέστερο κέντρο υγειονομικής περίθαλψης ή οι λίστες αναμονής) ή για προσωπικούς λόγους (συμπεριλαμβανομένου του φόβου του ασθενή να μην γίνει κατανοητός από το γιατρό ή να μην έχει χρόνο για την αναζήτηση φροντίδας). Οι άνθρωποι που εγκαταλείπουν την υγειονομική περίθαλψη όταν τη χρειάζονται μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο την υγειονομική τους κατάσταση. Οι ανεκπλήρωτες ανάγκες λόγω κόστους είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα, ιδίως μεταξύ των ομάδων με χαμηλότερο εισόδημα. Παράλληλα, σε χώρες που επικρατεί οικονομική κρίση υπάρχει έντονα η ανάγκη από τη μεριά του κράτους για μείωση των δαπανών υγείας που ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα και μείωση στην παροχή των υπηρεσιών υγείας. Κατά μέσο όρο στις χώρες του ΟΟΣΑ το 2016, πάνω από ένας στους δέκα ανθρώπους ανέφεραν ότι παρέλειψαν μια συνάντηση με τον γιατρό τους λόγω κόστους.

Οι ανεκπλήρωτες ανάγκες γύρω από την υγειονομική περίθαλψη λόγω του κόστους είναι σταθερά υψηλότερες μεταξύ των ατόμων που ανήκουν σε ομάδες χαμηλού εισοδήματος συγκριτικά με εκείνες των ομάδων υψηλού εισοδήματος, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα που ακολουθεί.



Note: Either did not consult with/visit a doctor because of the cost, skipped a medical test, treatment, or follow-up that was recommended by a doctor because of the cost, did not fill/collect a prescription for medicine, or skipped doses of medicine because of the cost. "Low income" is defined as household income less than 50% of the country median. Sample sizes are small ($n < 100$) in the Netherlands and the United Kingdom.
Source: Commonwealth Fund International Health Policy Survey 2016.

Πηγή: OECD (2017)

Διάγραμμα 1.3

Ανεκπλήρωτες ιατρικές ανάγκες λόγω κόστους, κατά επίπεδο εισοδήματος το 2016

Είναι σημαντικό πέραν των όσων αναφέρθηκαν παραπάνω, να αξιολογηθούν και άλλοι δείκτες δυνητικών εμποδίων στην πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας, όπως η έκταση της ασφαλιστικής κάλυψης υγείας και το ποσοστό των out-of-pocket πληρωμών. Επομένως, οι όποιες στρατηγικές για τη βελτίωση της πρόσβασης στην περίθαλψη των μειονεκτούντων πληθυσμών πρέπει να λάβουν υπόψη τόσο οικονομικούς όσο και μη οικονομικούς φραγμούς.

1.3 Οικονομική Αξιολόγηση στον Τομέα της Υγείας

Δεδομένου ότι οι παραπάνω παράγοντες προσθέτουν ένα επιπλέον οικονομικό βάρος στο σύστημα υγείας και δεδομένου ότι τα ποσά που δαπανώνται για την υγεία είναι ήδη μεγάλα, είναι σημαντικό να τεθούν προτεραιότητες προκειμένου να επιτευχθεί κοινωνικά ο στόχος και να μειωθεί ο ρυθμός αύξησης των δαπανών υγείας. Η εφαρμογή των οικονομικών αξιολογήσεων στο χώρο της υγείας είναι ύψιστης σημασίας ειδικά τα τελευταία χρόνια όπου παρατηρείται αυξημένη ζήτηση για φροντίδα υγείας και παράλληλα μειωμένοι διαθέσιμοι πόροι (Goodacre 2002, Mooney 1986).

Η Οικονομική Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας (HTA, Health Technology Assessment) έρχεται να υπηρετήσει τους παραπάνω στόχους και να δώσει απαντήσεις στα Συστήματα Υγείας. Η Οικονομική Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας βασίζεται στην κλινικά τεκμηριωμένη φροντίδα (Evidence based medicine) και στοχεύει στην οικονομική αποτίμηση των επιπτώσεών της. Συγκρίνει διαφορετικές τεχνολογίες με

σκοπό να απαντήσει στο ποια είναι πιο αποτελεσματική θεραπεία, πόσο κοστίζει, ποια η συμβολή της στη συνολική διαχείριση της νόσου και πώς συγκρίνεται με τις κυρίαρχες εναλλακτικές επιλογές. Με τον όρο τεχνολογίες αναφερόμαστε σε φάρμακα, μηχανήματα, ιατρικό εξοπλισμό και devices, συστήματα διαμέσου των οποίων παρέχεται η ιατρική περίθαλψη αλλά και διαχείριση δεδομένων.

Ο πρώτος Οργανισμός HTA στην Ευρώπη, δημιουργήθηκε το 1980 στη Σουηδία και ακολούθησε η Βρετανία το 1999. Οι HTAs έχουν υποχρεωτικό ή προαιρετικό χαρακτήρα και αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο υγιούς οικονομικής αγοράς. Έχει ήδη εφαρμοστεί σε πολλές χώρες μεταξύ των οποίων η Αυστραλία, ο Καναδάς, η Φινλανδία, Ηνωμένο Βασίλειο, Βέλγιο, Γερμανία, Γαλλία και πολλές ακόμη χώρες. Στην Ελλάδα η πρώτη επιτροπή HTA συστάθηκε μόλις τον Ιούνιο του 2018.

Η οικονομική αξιολόγηση βασίζεται στη μελέτη των εισροών και εκροών με σκοπό τη λήψη αποφάσεων που θα ευνοήσει τη σωστή κατανομή των πόρων του εκάστοτε συστήματος. Η οικονομική αξιολόγηση χρησιμοποιείται ευρέως και στον τομέα της υγείας ως εργαλείο αποφάσεων για την καλύτερη κατανομή των διαθέσιμων πόρων με στόχο τη μεγιστοποίηση του αποτελέσματος. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η οικονομική αξιολόγηση περιλαμβάνει τον προσδιορισμό, τη μέτρηση και την αποτίμηση, και στη συνέχεια σύγκριση του κόστους (εισροών) και των οφελών (αποτελεσμάτων) δύο ή περισσότερων εναλλακτικών θεραπειών ή δραστηριοτήτων (WHO, UNDP, and EMCDDA 2000).

1.3.1 Είδη οικονομικής αξιολόγησης

Η οικονομική αξιολόγηση είναι μια σύγκριση του κόστους και των αποτελεσμάτων των διαφορετικών παρεμβάσεων υγειονομικής περίθαλψης. Ως εκ τούτου, παρέχει μια μέτρηση της οικονομικής αποδοτικότητας. Οι οικονομικές αξιολογήσεις διαφέρουν ανάλογα με το πεδίο εφαρμογής και την οπτική τους. Μπορούν να έχουν πολύ στενή εστίαση, κατά την οποία βασικό ενδιαφέρον του αξιολογητή αποτελεί η σωστή επένδυση των πόρων του και γνώμονας των αποφάσεων του είναι το κόστος, ή μπορεί να εξετάζουν ευρύτερα κοινωνικά κόστη (WHO, UNDP, and EMCDDA 2000). Η επιλογή της ανάλυσης, επηρεάζεται επίσης από τον φορέα που την διενεργεί (ασθενής, νοσοκομείο, ασφαλιστικός φορέας κτλ) και φυσικά από την ύπαρξη σχετικών δεδομένων.

Η επιδίωξη της αποτελεσματικότητας στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης απαιτεί να δοθεί προτεραιότητα σε εκείνες τις θεραπείες που παρέχουν τα μεγαλύτερα

ωφέλη ανά μονάδα κόστους. Βασικά χαρακτηριστικά της οικονομικής αξιολόγησης είναι πώς αναλύονται τόσο το κόστος όσο και τα αποτελέσματα καθώς και ότι πρέπει να συγκριθούν περισσότερες από μία εναλλακτικές στρατηγικές/προγράμματα. Αν και οι οικονομικές αξιολογήσεις προσεγγίζουν το κόστος σε μια κοινή μορφή, διαφέρουν στον τρόπο με τον οποίο προσεγγίζουν τα οφέλη (Drummond 1997, Robinson 1993).

Οι μέθοδοι υπολογισμού της σχέσης κόστους και οφέλους είναι:

- Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους/cost minimization analysis
- Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας/cost effectiveness analysis
- Ανάλυση κόστους οφέλους/cost benefit analysis
- Ανάλυση κόστους χρησιμότητας/cost utility analysis

Η **ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους** δεν υπολογίζει καθόλου τα οφέλη που προκύπτουν από τις παρεμβάσεις που έχουν τεθεί σε σύγκριση και υπολογίζει μόνο τα κόστη που προκύπτουν. Αυτή η ανάλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη σύγκριση παρεμβάσεων, τα αποτελέσματα των οποίων είναι ισοδύναμα μεταξύ τους και βασική προϋπόθεση είναι να μπορεί να τεκμηριωθεί βιβλιογραφικά πως οι μέθοδοι που συγκρίνονται έχουν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα. Η επιλογή μεταξύ των δύο προγραμμάτων γίνεται καθαρά με βάση το οικονομικό κόστος και είναι λογικό επακόλουθο πως επιλέγεται εκείνο που έχει το μικρότερο κόστος συνολικά, δηλαδή αποτελεί οικονομικότερη λύση. Η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους επιλέγεται κυρίως στις φαρμακοοικονομικές μελέτες όπου τα υπο σύγκριση φάρμακα είναι ισοδύναμα και διαφέρει το κόστος που προκύπτει από την χορήγηση τους. (Kyriopoulos et al., 1996).

Η **ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας** μετρά τα οφέλη για την υγεία σε όρους κλινικών αποτελεσμάτων, όπως επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης, ποσοστό μετεγχειριστικών επιπλοκών ή βελτιώσεις στη λειτουργική κατάσταση (μονάδες αρτηριακής πίεσης ή χοληστερόλης) και τα κόστη σε χρηματικές μονάδες. Δεδομένου ότι τα κόστη και τα οφέλη μετρώνται σε μη συγκρίσιμες μονάδες, ο λόγος τους παρέχει ένα κριτήριο αξιολόγησης της σχετικής αποδοτικότητας (Donaldson, 1998). Ένας σημαντικός περιορισμός της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας είναι η ανικανότητά της να συγκρίνει παρεμβάσεις με διαφορετικά κλινικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, οι παρεμβάσεις που αποσκοπούν στην αύξηση των ετών ζωής που αποκτήθηκαν δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα με αυτές που βελτιώνουν τη φυσική λειτουργία. Επομένως, η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας δεν μπορεί να αξιολογήσει τις παρεμβάσεις σε σχέση με την καταναμητική αποδοτικότητα (Birch S,

1992). Οι βασικοί στόχοι που εξυπηρετεί αυτού του είδους η ανάλυση είναι ο προσδιορισμός της τιμής μιας τεχνολογίας υγείας, ο ορισμός του επιπέδου αποζημίωσης από τα ασφαλιστικά ταμεία και η έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών που θα χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας κατά τη συνταγογράφηση. Μέσω των μελετών κόστους αποτελεσματικότητας μπορεί να αποτιμηθεί η σχετική αποδοτικότητα των εναλλακτικών θεραπειών που αναλύονται.

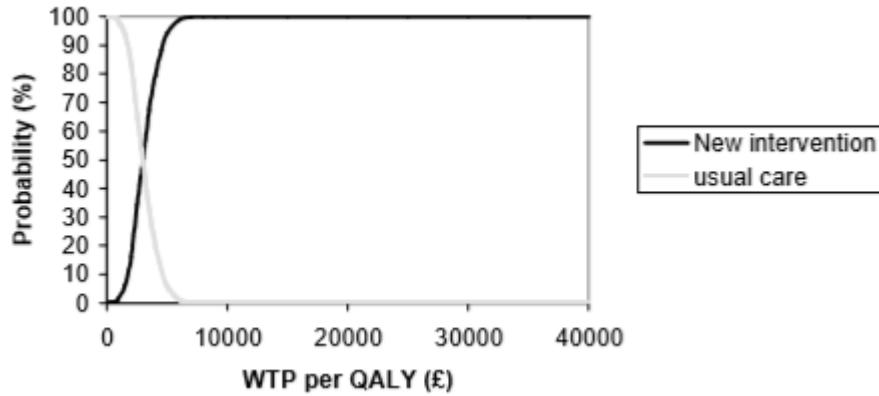
Από τη σύγκριση του κόστους και του αποτελέσματος κάθε επιλογής προκύπτει ο οριακός δείκτης/λόγος κόστους αποτελεσματικότητας, γνωστός ως ICER (Incremental cost effectiveness ratio). Ο ICER αποτελεί ένα μέτρο του πρόσθετου κόστους μιας παρέμβασης σε συνδυασμό με το πρόσθετο αποτέλεσμα που προκύπτει. Ο ICER εκτιμάται συνήθως σε Euro/QALY.

$$\begin{aligned} \text{ICER} &= \frac{\text{Incremental costs}}{\text{Incremental effectiveness}} = \frac{\text{Cost}_A - \text{Cost}_B}{\text{QALY}_A - \text{QALY}_B} \\ &= \text{Cost per 1 QALY} \end{aligned}$$

Εικόνα 1.1

Τρόπος υπολογισμού του δείκτη ICER

Για να οριστεί μια παρέμβαση ως οικονομικά αποδοτική λαμβάνεται υπόψη το ποσό που είναι πρόθυμοι να πληρώσουν οι λήπτες αποφάσεων. Για το λόγο αυτό, υπάρχει η καμπύλη αποδοχής βάσει της οποίας οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων μπορούν να αποφασίσουν σχετικά με την κατανομή των διαθέσιμων πόρων (Van Hout 1994, Lothgren 2000).

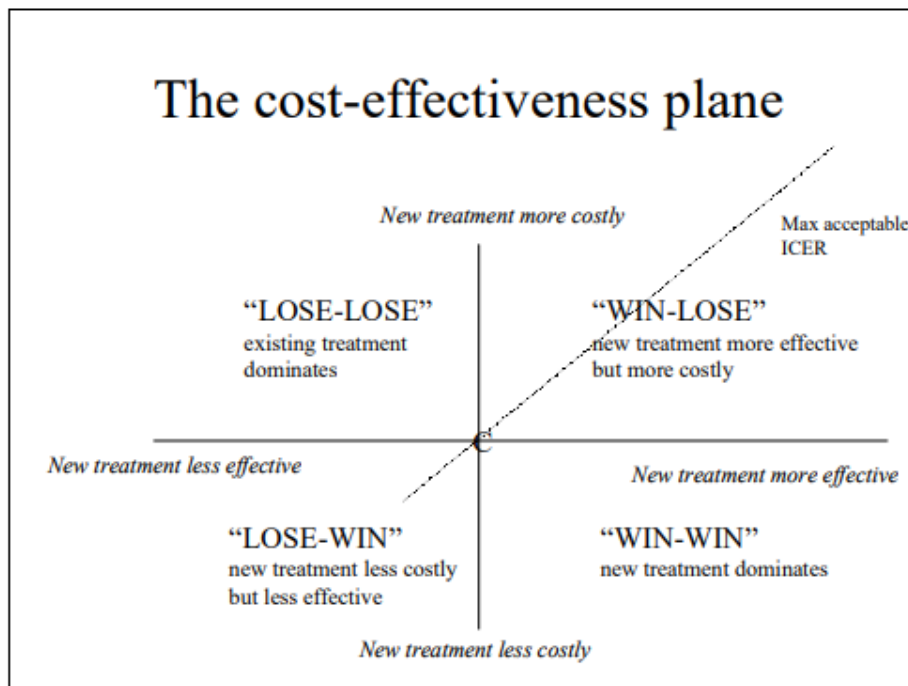


Πηγή: Miller P., 2009 Health Economic Evaluation

Διάγραμμα 1.4

Καμπύλη αποδοχής μιας νέας παρέμβασης

Ο WHO θεωρεί ότι οικονομικά αποδοτική είναι μια παρέμβαση που έχει τιμή ICER μικρότερης του τριπλάσιου του κατά κεφαλήν ακαθάριστου εθνικού εισοδήματος (ΑΕΕ).



Εικόνα 1. 2

Απεικόνιση των τεσσάρων δυνατών σεναρίων μεταξύ δύο παρεμβάσεων ως προς το κόστος και την κλινική αποτελεσματικότητα

Η **ανάλυση κόστους οφέλους** περιλαμβάνει τη μέτρηση του κόστους και των ωφελειών με ανάλογους όρους, χρηματικούς. Έτσι, έχουμε μια χρηματική εξίσωση του

κοινωνικού κόστους και του κοινωνικού οφέλους. Η ανάλυση κόστους/οφέλους καθιστά δυνατό να προσδιοριστεί, πρώτον, εάν μια μεμονωμένη παρέμβαση προσφέρει ένα συνολικό καθαρό κέρδος ευημερίας, δεύτερον, αν το κέρδος της ευημερίας από την παρέμβαση αυτή συμβαδίζει με τις εναλλακτικές παρεμβάσεις. Η ανάλυση κόστους οφέλους είναι αρκετά περίπλοκη και δύσκολη γιατί τόσο ο υπολογισμός του κόστους αλλά και του όφελους καθίσταται δύσκολος. Ο υπολογισμός του κόστους, όπως θα αναφερθεί και παρακάτω μπορεί να είναι αρκετά περίπλοκος καθώς ισοδυναμεί με πόρους υλικούς και ανθρώπινους, ενώ συνυπολογίζεται και το κοινωνικό κόστος. Από την άλλη, ακόμα δυσκολότερος είναι ο προσδιορισμός των ωφελειών σε χρηματικές μονάδες είτε αυτό σημαίνει εκτίμηση χρήματος όταν μειώνονται τα ποσοστά θνησιμότητας εξαιτίας κάποιας νόσου, αύξηση προσδόκιμου ζωής λόγω καλύτερων παροχών φροντίδας υγείας και ούτω καθεξής.

Η **ανάλυση κόστους χρησιμότητας** είναι μια προσαρμογή της ανάλυσης κόστους αποτελεσματικότητας, η οποία μετρά επιπλέον την επίδραση της παρέμβασης τόσο στις ποσοτικές όσο και στις ποιοτικές πτυχές της υγείας (νοσηρότητα και θνησιμότητα) με τη χρήση ενός μέτρου χρησιμότητας όπως είναι τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (quality- adjusted life years, QALYs) (Butt 2018). Ποιοτικώς σταθμισμένο έτος ζωής είναι ένα έτος σταθμισμένο σε σχέση με τον συντελεστή ποιότητας που βιώνει ο ασθενής, όταν πάσχει από μια ασθένεια ή όταν γίνει καλύτερα ως αποτέλεσμα της θεραπείας. Πολλές φορές η ποιότητα μετριέται σε ένα δείκτη από το 0 έως το 1, ή 0 έως 100, όπου το «0» αντιστοιχεί στην «χειρότερη δυνατή» και το «100» στην «μέγιστη ή καλύτερη δυνατή» κατάσταση υγείας. Η αποτίμηση της ποιότητας μπορεί να γίνει είτε άμεσα, είτε έμμεσα μέσω της χρήσης κάποιων χαρακτηριστικών των υπό μελέτη ομάδων και σε συνδυασμό με τη βοήθεια των επαγγελματιών ερευνητών.

Η μελέτη της ποιότητας ζωής μετρά τις επιπτώσεις μιας υπηρεσίας υγείας στην ποιότητα ζωής των ασθενών και την ικανοποίησή τους. Η επιλογή της μεθόδου για την αποτίμηση της ποιότητας ζωής εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως τους διατιθέμενους πόρους, τον αντικειμενικό σκοπό της μελέτης, τα υπάρχοντα δεδομένα κλπ. Υπάρχουν βασικές τεχνικές αξιολόγησης της ποιότητας ζωής μέσω της χρήσης ερωτηματολογίων, μεταξύ των οποίων τα πιο γνωστά είναι το HRQoL, “EuroQol EQ 5D”, ο “Health Utility Index” (HUI), το “Quality of well-Being Scale” (QWB), το SF-36 κτλ. Πιο αναλυτικά, υπάρχουν οι εξής κατηγορίες τεχνικών αξιολόγησης:

- Δείκτες γενικών χαρακτηριστικών της υγείας
- Δείκτες μέτρησης της ποιότητας ζωής

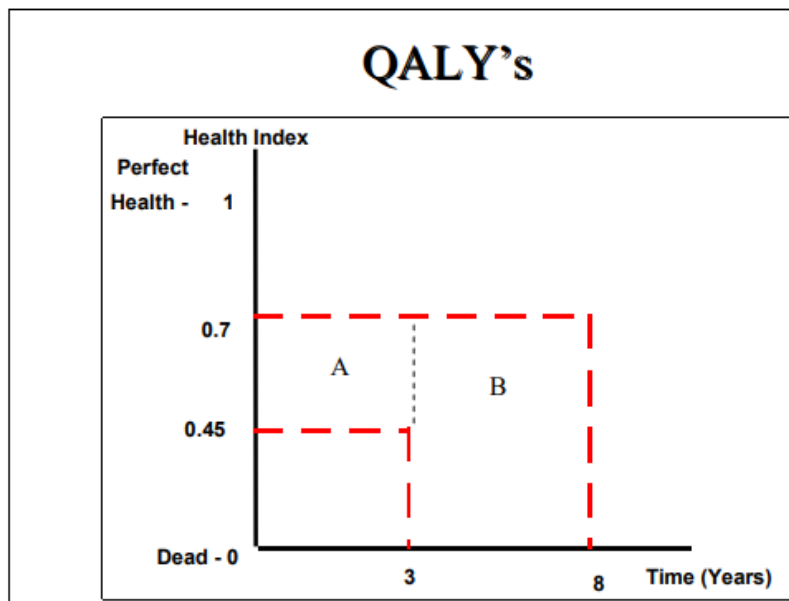
- Κλίμακες μέτρησης της ανικανότητας
- Κλίμακες μέτρησης του πόνου
- Μέτρηση της ικανοποίησης του ασθενούς
- Ταξινόμηση της σοβαρότητας της νόσου

Οι δείκτες γενικών χαρακτηριστικών της υγείας και η λογική τους παίζουν καίριο στο ρόλο στη προαγωγή της υγείας καθώς υπολογίζεται το γενικό επίπεδο υγείας του πληθυσμού και η πληροφορία δεν περιορίζεται μόνο στην πρόληψη ή θεραπεία μιας συγκεκριμένης νόσου. Υπάρχουν αρκετές κλίμακες που εξυπηρετούν τον προσδιορισμό των γενικών χαρακτηριστικών της υγείας με πιο γνωστούς την Υγειονομική Απεικόνιση του Νότιγγαμ, την Απεικόνιση Επιπτώσεων της Ασθένειας και οι Γενικοί Πίνακες Κατάταξης Υγείας (Hunt et al., 1981, Davies and Ware 1981).

Οι δείκτες ποιότητας ζωής από την άλλη, χρησιμοποιούνται συνήθως για να αξιολογηθούν συγκεκριμένα προγράμματα ή/και η αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων θεραπειών και δεν αποτελεί γενική εκτίμηση όπως προηγουμένως. Οι πιο γνωστοί δείκτες ποιότητας είναι η κλίμακα ευεξίας και η κλίμακα ποιοτικά βελτιωμένων ετών ζωής. Οι κλίμακες μέτρησης της ανικανότητας αποτελούν ένα μέτρο για να προσδιοριστεί η ανικανότητα των ασθενών όπως προκύπτει από τις ημέρες απουσίας τους από την εργασία, την πρόωρη συνταξιοδότηση κλπ. Ακόμη, με τη χρήση ερωτήσεων προσδιορίζεται η ανικανότητα και αναπηρία των ασθενών όπως οι ίδιοι τη βιώνουν κατά τη διάρκεια και με το πέρας της θεραπείας. Οι κλίμακες μέτρησης του πόνου αφορούν την αντίληψη/αίσθηση του πόνου, την ένταση των συμπτωμάτων και έχουν νόημα δεδομένου ότι τα προγράμματα υγείας αποσκοπούν στη μείωση αίσθησης του πόνου για τους ασθενείς. Κατά συνέπεια τα δεδομένα των ασθενών όπως προκύπτουν πριν, καθόλη τη διάρκεια αλλά και μετά τη θεραπεία αποτελούν σημαντικό εργαλείο αποτίμησης του πόνου. Καίριο σημείο αυτού του εργαλείου αποτελεί η υποκειμενικότητα των ασθενών καθώς το ψυχολογικό φορτίο της νόσου πολλές φορές μπορεί να επηρεάσει το αντικειμενικό αίσθημα πόνου των ασθενών. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως πολλές φορές ο ίδιος ο θεράπων ιατρός καλείται να συμπληρώσει αυτές τις κλίμακες, βάσει της κλινικής εικόνας του ασθενού του και της εξέλιξης της, παράγοντας έτσι δεδομένα της γενικής αποτίμησης της νόσου.

Μια από τις πιο απλές μεθόδους εκτίμησης της σχετικής με την υγεία ποιότητας ζωής αποτελεί η οπτική αναλογική κλίμακα (visual analog scale, VAS). Σε αυτή την προσέγγιση οι ασθενείς εκτιμούν την υγεία τους σε μια 100βάθμια κλίμακα. Βασικό

πχ. τα EQ-5D, HAQ, PHQ. Στα ερωτηματολόγια οι ασθενείς απαντούν διάφορες ερωτήσεις σχετικά με καθημερινές δραστηριότητες, κινητικότητα, αυτοεξυπηρέτηση κλπ και επιλέγουν μεταξύ των διαθέσιμων επιλογών τύπου «με καμία δυσκολία», «με κάποια δυσκολία», «με πολλή δυσκολία». Οι απαντήσεις αυτές μεταφράζονται σε πόντους κλίμακας, από όπου προκύπτει ένα τελικό σκορ της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Η τέλεια υγεία ορίζεται ως 1 και η κατάσταση θανάτου ως 0.



Εικόνα 1.4

Απεικόνιση QALYs ως προς το χρόνο και την υγεία

Η ανάλυση κόστους χρησιμότητας αναγνωρίζεται ευρέως ως χρήσιμη προσέγγιση για τη μέτρηση και τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας διαφόρων παρεμβάσεων στον τομέα της υγείας. Η ανάλυση κόστους χρησιμότητας προτιμάται επίσης όταν η ποιότητα ζωής είναι σημαντικός παράγοντας στα προγράμματα υγείας που αξιολογούνται. Το QALY είναι ένα συνολικό μέτρο της έκβασης της υγείας που σταθμίζει το προσδόκιμο ζωής ενός ασθενούς με μια εκτίμηση του HRQoL (που μετράται σε κλίμακα 0-1). Τα προγράμματα αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας του NICE στη Μεγάλη Βρεανία χρησιμοποιούν και συνιστούν τη χρήση των QALYs. Εάν υπάρχουν διαθέσιμα τα κατάλληλα δεδομένα, η προσέγγιση αυτή πρέπει να ακολουθείται και στην κλινική ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών. Εάν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την εκτίμηση των αποκτηθέντων QALYs, μπορεί να ληφθεί υπόψη ένας εναλλακτικός δείκτης αποτελεσματικότητας για την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (όπως τα έτη ζωής που αποκομίστηκαν ή ένα αποτέλεσμα ειδικό για την ασθένεια) (Miller 2009).

Τα πλεονεκτήματα των QALYs έγκεινται στο ότι • χρησιμοποιούν την κατάσταση

υγείας ως μέτρο έκβασης. • επιτρέπουν πηγή αποτίμησης διαφορετική από τα επηρεαζόμενα άτομα: συχνά προτιμάται το ευρύ κοινό • επιτρέπουν τη στάθμιση των αποτελεσμάτων σύμφωνα με αρχές που δεν χρειάζεται να βασίζονται σε προτιμήσεις • επιτρέπουν τις διαπροσωπικές συγκρίσεις της ευημερίας σε διάφορες διαστάσεις (Butt 2018).

1.3.2 Οπτική της μελέτης

Στις οικονομικές αναλύσεις όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, πρέπει να υπολογιστούν τα κόστη των παρεμβάσεων που συγκρίνονται. Για τον προσδιορισμό του κόστους υπολογίζονται τα συστατικά (components) που παράγουν κόστος σχετικό με την υπό μελέτη νόσο και παρέμβαση, αποδίδοντας χρηματική αξία σε αυτά (Tarricone, 2004).

Η έννοια του κόστους στις οικονομικές αξιολογήσεις μπορεί ακόμη να διαφοροποιείται ανάλογα με την οπτική της μελέτης και του φορέα που λαμβάνεται υπόψη. Αυτό συνεπάγεται ότι ανάλογα με την οπτική που υιοθετείται, τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν από την μία μελέτη στην άλλη ανεξάρτητα από το γεγονός ότι εξετάζουν τις ίδιες νόσους/παρεμβάσεις. Οι διαφορετικές αυτές οπτικές μπορεί να αφορούν την κοινωνία, το σύστημα υγείας, τρίτους φορείς πληρωμής, επιχειρηματικούς κλάδους, το κράτος, καθώς και τους ασθενείς και τις οικογενειές τους (Changik, 2014).

Η οπτική του κοινωνικού συνόλου θεωρείται συνήθως η πιο πλήρης, γιατί περιλαμβάνει όλα τα άμεσα και έμμεσα κόστη για όλους τους εμπλεκόμενους και συχνά προτιμάται λόγω του ότι επιτρέπει την πλήρη ανάλυση για όλα τα κόστη ευκαιρίας που αποδίδονται σε μία συγκεκριμένη ασθένεια. Ωστόσο, η συγκεκριμένη προσέγγιση απαιτεί μεγάλο όγκο δεδομένων, ενώ μπορεί να καταλήξει σε υψηλότερες εκτιμήσεις κόστους σε σχέση με μελέτες που υιοθετούν άλλες οπτικές, δεδομένου του ευρύτερου όγκου δεδομένων που περιλαμβάνει (Changik, 2014). Η οικονομική αξιολόγηση υπό “κοινωνική” οπτική οφείλει να λαμβάνει υπόψη τα δύο βασικά κριτήρια της οικονομικής αποδοτικότητας και της κοινωνικής δικαιοσύνης.

Η οικονομική αποδοτικότητα αφορά την επίτευξη ή όχι του στόχου της μεγιστοποίησης των βελτιώσεων στην υγεία που παράγονται με ένα δεδομένο επίπεδο δημόσιας δαπάνης. Υπάρχουν δύο επιμέρους κατηγορίες οικονομικής αποδοτικότητας η τεχνική και η καταναμητική. Ο όρος τεχνική αποδοτικότητα αναφέρεται στην μεγιστοποίηση του παραγόμενου προϊόντος με δεδομένες τις εισροές και η καταναμητική αποδοτικότητα αναφέρεται στη μεγιστοποίηση της αξίας των πόρων. Βασικά ερωτήματα

της οικονομικής αποδοτικότητας είναι αν είναι καλύτερο ένα φάρμακο Α ή Β για την αντιμετώπιση μιας νόσου ή ποιος είναι ο καλύτερος συνδυασμός ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού για τη διαχείριση μιας επέμβασης. Ο όρος καταναμητική αποδοτικότητα, προϋποθέτει την τεχνική αποδοτικότητα ενώ επιπρόσθετα εισάγει και την έννοια της άριστης κατανομής των πόρων μεταξύ διαφορετικών αγαθών που θα μπορούσαν να παραχθούν. Για παράδειγμα, ερώτημα της καταναμητικής αποδοτικότητας θα ήταν αν είναι προτιμότερη η ίδρυση μιας νέας μονάδας μεταμόσχευσης ήπατος ή καρδιάς, αν είναι προτιμότερο να δαπανηθούν πόροι για την ανάπτυξη προγραμμάτων για την νόσο Α ή νόσο Β κλπ.

Η κοινωνική δικαιοσύνη αφορά τη δίκαιη κατανομή των βελτιώσεων που παράγονται στην υγεία για το σύνολο του πληθυσμού. Επίσης υπάρχουν δύο είδη κοινωνικής δικαιοσύνης, η οριζόντια και η κάθετη ισότητα. Η οριζόντια ισότητα θέτει τη βάση της στο ότι όλοι είναι ίσοι και τα άτομα που πάσχουν από μια συγκεκριμένη νόσο θα πρέπει να έχουν πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας ίδιας ποιότητας και σε ίδια ποσότητα. Η κάθετη ισότητα σχετίζεται με την ισότητα των ανίσων που σημαίνει πως άτομα που πάσχουν από διαφορετικές ασθένειες θα έχουν πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας σε ποιότητα και ποσότητα τέτοια που να σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου τους.

Ακόμη, δύο βασικές προσεγγίσεις που μπορούν να υιοθετηθούν στις μελέτες κόστους είναι η προσέγγιση που βασίζεται στον επιπολασμό (prevalence-based approach) και αυτή που βασίζεται στην επίπτωση (incidence-based approach) (Kobelt 2002).

Η προσέγγιση που βασίζεται στον επιπολασμό εξετάζει όλους τους ασθενείς στο χρονικό ορίζοντα της μελέτης. Ο χρονικός ορίζοντας που υιοθετείται συνήθως είναι ένα έτος για να αποφευχθεί η εποχιακή διακύμανση και οι ασθενείς να εμφανίζουν συμπτώματα πριν ή κατά τη διάρκεια του χρονικού ορίζοντα. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς στη μελέτη βρίσκονται σε διαφορετικά επίπεδα εξέλιξης της νόσου και σοβαρότητας. Στις μελέτες επιπολασμού, τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως κόστος ανά άτομο ανά έτος (ή χρονικό ορίζοντα).

Η προσέγγιση με βάση την επίπτωση εξετάζει όλες τις νέες περιπτώσεις που εμφανίζονται σε μια καθορισμένη χρονική περίοδο (συνήθως ένα έτος) και τις ακολουθεί μέχρι το τέλος της ασθένειας (θεραπεία ή θάνατος). Οι δαπάνες υπολογίζονται για αυτήν την περίοδο και είναι γνωστές ως κόστος χρόνου ζωής. Στις μελέτες επίπτωσης τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως κόστος ανά επεισόδιο.

1.3.3 Κατηγορίες κόστους

Στον υπολογισμό του κόστους συμπεριλαμβάνονται οι πόροι που δαπανώνται για την παραγωγή της τεχνολογίας υγείας (πχ. ιατρική παρέμβαση), οι ανθρωποώρες που καταναλώνονται για την παροχή φροντίδας υγείας αλλά και η απώλεια που προκύπτει στο εθνικό εισόδημα από τους ασθενείς που δεν μπορούν να εργαστούν. Το κόστος έχει άμεση σχέση με την κοινωνία και τις πολιτιστικές τις αξίες, την ηλικία, την παραγωγική ικανότητα. Το συνολικό κόστος χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες: το άμεσο (direct cost), το έμμεσο (indirect cost) και το άυλο (intangible cost) (Changik, 2014).

Τα **άμεσα κόστη** προκύπτουν από το σύστημα υγείας, την κοινωνία, την οικογένεια και τον ίδιο τον ασθενή, ενώ περιλαμβάνουν τόσο ιατρικά όσο και μη ιατρικά κόστη.

Το *άμεσο ιατρικό κόστος* προκύπτει από τους προμηθευτές υγείας και αφορά όλα τα κόστη ιατρικής φροντίδας που προκύπτουν από την εμφάνιση μίας νόσου, την διάγνωση, την θεραπεία, την παρακολούθηση έως και την αποκατάσταση του ασθενούς (Mennini et al., 2008, Kishore et al., 2009). Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η νοσοκομειακή φροντίδα, οι υπηρεσίες ιατρού, η κατ' οίκον νοσηλεία, οι εργαστηριακές εξετάσεις, η χρήση διαγνωστικής τεχνολογίας και τα φάρμακα (Kishore et al., 2009).

Τα *άμεσα μη ιατρικά* κόστη σχετίζονται με τις δαπάνες που προκύπτουν για τον ασθενή ως αποτέλεσμα της νόσου. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η μετακίνηση, οι δαπάνες του νοικοκυριού, δαπάνες ειδικής διατροφής, οικιακή βοήθεια και νοσηλευτική φροντίδα, ανεπίσημη παροχή φροντίδας παντός είδους (Changik, 2014).

Τα **έμμεσα κόστη** αναφέρονται στην οικονομική ζημιά που προκύπτει ως αποτέλεσμα της νόσου και δε λαμβάνει υπόψη το κόστος παροχής της θεραπείας (άμεσο κόστος). Κατά κύριο λόγο το έμμεσο κόστος αφορά την έλλειψη παραγωγικότητας λόγω της νόσου, απουσίας από την εργασία ή τη μειωμένη παραγωγικότητα λόγω της νόσου. Η απώλεια παραγωγικότητας περιλαμβάνει τόσο του ίδιου του ασθενούς αλλά και της οικογένειας του ενώ συμπεριλαμβάνεται και η απώλεια παραγωγικότητας λόγω του πρώιμου θανάτου του ασθενούς. Τα συγκεκριμένα κόστη είναι δύσκολο να συλλεχθούν και να υπολογιστούν (Kishore et al., 2009) και οι κυριότερες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται γι' αυτό το σκοπό είναι: του ανθρώπινου κεφαλαίου (human capital approach), του κόστους τριβής (friction method) και της προθυμίας για πληρωμή (willingness to pay) (Changik, 2014).

Τέλος, τα **άυλα ή αφανή κόστη** αναφέρονται στον πόνο και στην ταλαιπωρία που βιώνει ο ασθενής και στην επιδείνωση της γενικής ποιότητας ζωής του. Σε αυτή την

κατηγορία συμπεριλαμβάνονται τα κοινωνικά και επαγγελματικά προβλήματα των ασθενών, η πιθανή διαταραχή της οικογενειακής συνοχής και συνολικά οι δυσχερείς ψυχοκοινωνικές συνθήκες. Στην πράξη είναι πολύ δύσκολο να μετρηθεί ποσοτικά και ως εκ τούτου πολλές φορές η συγκεκριμένη κατηγορία κόστους δεν περιλαμβάνεται στις μελέτες κόστους (Changik, 2014).

Πίνακας 1.4

Συγκεντρωτικός Πίνακας με τις διάφορες κατηγορίες κόστους

	ΑΜΕΣΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ	ΑΜΕΣΟ ΜΗ ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ	ΕΜΜΕΣΟ ΚΟΣΤΟΣ	ΑΥΛΟ ΚΟΣΤΟΣ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	Φάρμακα, Δωμάτιο Νοσοκομείου, Επαγγελματικές αμοιβές	Φαγητό Μεταφορικά Διαμονή, ίδιες πληρωμές από τον ασθενή	Απώλεια ζωής Απουσία από την εργασία Απώλεια εισοδήματος	Πόνος Δυστυχία Διαταραχή οικογενειακής συνοχής
ΙΑΤΡΙΚΟ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ	Εξοπλισμός Αναλώσιμα Φάρμακα, Χρόνος ιατρικού προσωπικού	Έκδοση λογαριασμών Γραμματέας, Γραφείο	Κόστος από χαμένες ευκαιρίες Μη είσπραξη χρεών	Επαγγελματική Αίγλη
ΠΛΗΡΩΤΗΣ	Αποζημιώσεις	Γραμματέας, Γραφείο	Μη είσπραξη χρεών	Ικανοποίηση του πελάτη
ΚΟΙΝΩΝΙΑ	Ποσοστό GNP που ξοδεύεται για την υγεία	Βοηθητικές υπηρεσίες	Μειωμένη παραγωγικότητα από τα μέλη της	Ποιότητα ζωής

1.3.4 Προεξόφληση

Ένα βασικό χαρακτηριστικό των οικονομικών αξιολογήσεων είναι η διαδικασία της προεξόφλησης που λαμβάνεται υπόψιν τόσο στα κόστη όσο και τα αποτελέσματα των αναλύσεων. Η προεξόφληση προτείνεται όταν επιλέγεται χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους μεταξύ της οικονομικής επένδυσης της υπό αξιολόγηση παρέμβασης και της συνεπακόλουθης ωφέλειας που προκύπτει (Haycox & Martin, 2009). Η λογική της προεξόφλησης έγκειται στο ότι η αξία μιας μονάδας κατανάλωσης μειώνεται με την πάροδο του χρόνου καθώς υπάρχει η πιθανότητα τα άτομα που επωφελούνται της παρέμβασης να μην είναι ζωντανοί να επωφεληθούν των αποτελεσμάτων. Ακόμη, οι άνθρωποι και η κοινωνία, ίσως, απλώς προτιμούν την κατανάλωση στο παρόν παρά στο μέλλον, ενώ εάν αναμένεται αύξηση των εισοδημάτων, το οριακό όφελος από μια

πρόσθετη μονάδα κατανάλωσης θα είναι χαμηλότερο στο μέλλον πράγμα που σημαίνει ότι οποιαδήποτε αύξηση της κατανάλωσης είναι περισσότερο πολύτιμη τώρα από ό,τι στο μέλλον (HM Treasury, 2003). Κατά συνέπεια συνηθίζεται να προεξοφλούνται τόσο τα αποτελέσματα όσο και τα κόστη ώστε να λαμβάνονται υπόψη οι διαφορές στην αξία μιας επιπλέον μονάδας κατανάλωσης με την πάροδο του χρόνου.

1.3.5 Health Economic Models – Μοντέλα που εφαρμόζονται στα Οικονομικά της Υγείας

Τα οικονομικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται στο χώρο της Υγείας είναι κυρίως στατιστικά και οικονομετρικά υποδείγματα ή υποδείγματα ανάλυσης αποφάσεων που σκοπό έχουν να εκτιμήσουν τα αποτελέσματα μιας παρέμβασης σε μονάδες κόστους και αποτελεσμάτων στην υγεία. Η χρήση τέτοιων μοντέλων επιτρέπει επίσης τη γενίκευση αυτής της αξιολόγησης πέραν της διάρκειας παρατήρησης μιας κλινικής μελέτης (πχ. μιας κλινικής δοκιμής) και συγχρόνως επιτρέπει τη χρήση δεδομένων από διαφορετικές πηγές. Τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται ως παράμετροι των μοντέλων μπορεί να προέρχονται από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης, βάσεις δεδομένων ασφαλιστικών εταιρειών, στατιστικά δημόσιας υγείας, έρευνες σχετιζόμενες με την ποιότητα ζωής κλπ.

Απλές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν εάν παράσχουν στο εκάστοτε σύστημα υγείας και στους αρμόδιους φορείς λήψης αποφάσεων πολιτικής υγείας επαρκείς πληροφορίες επί των οποίων θα βασιστεί η απόφαση. Για παράδειγμα, εάν μια παρέμβαση συνδέεται με καλύτερα αποτελέσματα υγείας και με λιγότερες δυσμενείς επιπτώσεις, τότε μπορεί να είναι απαραίτητη μια εκτίμηση κόστους. Η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας ή κόστους-αποτελεσματικότητας θα μπορούσε να διαμορφωθεί γύρω από μία καλά διεξαχθείσα τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή ή με τη χρήση τεχνικών ανάλυσης αποφάσεων με δεδομένα πιθανότητας, κόστους και υγείας από διάφορες πηγές. Ένα απλό δέντρο αποφάσεων μπορεί να παρέχει μια επαρκώς αξιόπιστη εκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας. Σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να δικαιολογηθεί μια πιο σύνθετη προσέγγιση, όπως η μοντελοποίηση Markov ή η προσομοίωση διακριτών συμβάντων (The guidelines manual (PMG6), 2012)

Τα δέντρα αποφάσεων αποτελούν μια μορφή μοντέλου ανάλυσης. Σε κάθε δέντρο απόφασης υπάρχουν ξεχωριστά κλαδιά που αντιπροσωπεύουν ένα σύνολο πιθανών

αποτελεσμάτων. Ένα δέντρο αποφάσεων αποτελείται από μια σειρά «κόμβων». Ο κόμβος που δεν έχει καμία εισερχόμενη άκρη ονομάζεται ρίζα, ο κόμβος που έχει εξερχόμενη άκρη αναφέρεται ως κόμβος «εσωτερικός» ενώ όλοι οι άλλοι ονομάζονται «φύλλα»- γνωστοί ως τερματικοί κόμβοι ή κόμβοι απόφασης. Κάθε κόμβος μπορεί να λάβει τη μορφή μιας «επιλογής» (μια απόφαση σχετικά με το ποια εναλλακτική παρέμβαση πρέπει να χρησιμοποιήσει) ή μια «πιθανότητα» (γεγονός που συμβαίνει ή δεν συμβαίνει). Το συνολικό άθροισμα των πιθανοτήτων σε οποιονδήποτε συγκεκριμένο κόμβο πρέπει πάντα να δίνει 1. Τα κόστη και τα αποτελέσματα αποδίδονται σε κάθε τμήμα κάθε κλάδου, συμπεριλαμβανομένου του τέλους κάθε υποκαταστήματος. Τα αποτελέσματα και το κόστος για κάθε υποκατάστημα συνδυάζονται με δυνατότητες υποκαταστημάτων και το δέντρο "μεταφέρεται" σε έναν κόμβο απόφασης, στον οποίο μπορεί να συγκριθεί το αναμενόμενο αποτέλεσμα και το κόστος για κάθε εναλλακτική θεραπεία. Τα δέντρα απόφασης χρησιμοποιούνται συχνά για να μοντελοποιήσουν παρεμβάσεις που έχουν ξεχωριστά αποτελέσματα τα οποία μπορούν να μετρηθούν σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο (Decision Tree [online], 2016).

Το μοντέλο Markov είναι ένα ακόμη στοχαστικό μοντέλο ανάλυσης που χρησιμοποιείται συχνά στην ανάλυση και λήψη αποφάσεων και είναι από τους πιο συνηθισμένους τύπους μοντέλων που χρησιμοποιούνται στην οικονομική αξιολόγηση των παρεμβάσεων υγειονομικής περίθαλψης. Σε ένα μοντέλο Markov υπάρχουν όλες οι πιθανές συνέπειες μιας παρέμβασης ενδιαφέροντος, οι οποίες είναι αμοιβαία αποκλειόμενες και κατά συνέπεια κάθε άτομο που αντιπροσωπεύεται στο μοντέλο μπορεί να είναι σε μία και μόνο μία από αυτές τις καταστάσεις σε κάθε δεδομένη στιγμή. Παραδείγματα καταστάσεων υγείας που θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν σε ένα απλό μοντέλο Markov για μια θεραπεία του καρκίνου για παράδειγμα, είναι: κατάσταση χωρίς εξέλιξη, με εξέλιξη νόσου και θάνατος. Τα άτομα μετακινούνται («μετάβαση») μεταξύ των καταστάσεων καθώς η κατάσταση τους αλλάζει με την πάροδο του χρόνου. Ο ίδιος ο χρόνος ορίζεται ως διακριτή χρονική περίοδος που ονομάζονται «κύκλοι» (συνήθως ένας ορισμένος αριθμός εβδομάδων ή μηνών ή ετών) και οι μετακινήσεις από μια κατάσταση σε μια άλλη (στην επόμενη χρονική περίοδο) εκτιμώνται με βάση τις «πιθανότητες μετάβασης». Ο χρόνος που δαπανάται σε κάθε κατάσταση για ένα κύκλο του μοντέλου (και οι μεταβάσεις μεταξύ των καταστάσεων) συνδέεται με ένα κόστος και ένα αποτέλεσμα υγείας.

Τα κόστη και τα αποτελέσματα υγείας αθροίζονται για κάθε ομάδα ασθενών σε διαδοχικούς κύκλους για να παράσχουν μια περίληψη της εμπειρίας της κοόρτης, η οποία

μπορεί να συγκριθεί με τη συνολική εμπειρία μιας παρόμοιας κούρτης, για παράδειγμα μια που λαμβάνει διαφορετική (συγκριτική) παρέμβαση για την ίδια κατάσταση. Βασικό χαρακτηριστικό του μοντέλου Markov αποτελεί το γεγονός ότι δε λαμβάνει υπόψιν τι συνέβη σε προηγούμενους κύκλους του μοντέλου και η πιθανότητα μετάβασης σε επόμενη κατάσταση υγείας εξαρτάται αποκλειστικά από την εκάστοτε παρούσα κατάσταση υγείας (Markov Model [online], 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Ατοπική Δερματίτιδα

2.1 Εισαγωγή

Η ατοπική δερματίτιδα (AD) είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από κνησμό και ερυθρότητα του δέρματος. Η ατοπική δερματίτιδα επηρεάζει το 15-20% των παιδιών και το 1-3% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως (Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland Sk, Williams H 2006). Με τον όρο ατοπική δερματίτιδα χαρακτηρίζεται μια ιδιότυπη κατάσταση του οργανισμού κατά την οποία συναντάται αυξημένη παραγωγή αντισωμάτων IgE (στο 80% των πασχόντων) έναντι κοινών αλλεργιογόνων, με αποτέλεσμα την ευαισθητοποίηση του οργανισμού έναντι αυτών και εμφάνιση ορισμένων καταστάσεων όπως είναι η ατοπική δερματίτιδα, το αλλεργικό άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα-επιπεφυκίτιδα (Χρυσομάλλης, 2005, Arshad 2005). Ο όρος «ατοπική δερματίτιδα» χρονολογείται το 1933, όταν οι Wise και Sulzberger τον χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά προκειμένου να συνδέσουν την νόσο με άλλες αναπνευστικές ατοπίες, όπως το βρογχικό άσθμα και την αλλεργική ρινίτιδα (Hill 1933). Η εμφάνιση και πρόοδος της νόσου φαίνεται να οφείλονται τόσο σε εξωγενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες αλλά και σε εγγενείς μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και γενετικούς παράγοντες. Με μια τόσο σύνθετη αιτιολογία, η αντιμετώπιση της ατοπικής δερματίτιδας επί του παρόντος επιτυγχάνει τον συμπτωματικό έλεγχο αντί να θεραπεύσει. Η προσέγγιση αυτή επιβαρύνει σημαντικά **τους πόρους της υγειονομικής περίθαλψης**, καθώς και **την ποιότητα ζωής των ασθενών**. Οι τρέχουσες μέθοδοι διαχείρισης της AD συχνά περιλαμβάνουν συνδυασμό μη φαρμακευτικών επιλογών και συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Οι λύσεις αυτές μπορεί να είναι αποτελεσματικές αλλά υπάρχουν σημαντικά εμπόδια στη θεραπεία για τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων του χρόνου, του κόστους και των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων (Fortson, Feldman, and Strowd 2017).

2.2 Η νόσος

Η ατοπική δερματίτιδα ή αλλιώς ατοπικό έκζεμα, αποτελεί μια χρόνια υποτροπιάζουσα κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα του δέρματος και κνησμό. Το εξάνθημα της ατοπικής δερματίτιδας αποτελείται από ερυθρά, οίδηματώδη βάση πάνω στην οποία

το δέρμα είναι έντονα ξηρό και κνησμώδες και μπορεί να παρουσιάσει οροροή, δηλαδή να εκκρίνεται υγρό από αυτό. Το δέρμα εμφανίζει κηλίδες που είναι κόκκινες ή καφέ. Στα βρέφη η ατοπική δερματίτιδα εμφανίζεται συνήθως ως μικρά εξανθήματα στα μάγουλα ενώ σε μεγαλύτερα παιδιά και σε ενήλικα άτομα εμφανίζονται εξανθήματα σε μεγάλες καμπτικές επιφάνειες όπως, στα γόνατα ή στους αγκώνες, συνήθως στις πτυχές των αρθρώσεων, ή ακόμα και στις παλάμες των χεριών ή/και το τριχωτό της κεφαλής (Eichenfield et al. 2014). Η ατοπική δερματίτιδα εμφανίζεται νωρίς στη βρεφική ηλικία και μπορεί να συνεχίσει στην παιδική μέχρι και την ενήλικη ζωή. Αυτή η εξέλιξη της νόσου είναι γνωστή και ως ατοπική πορεία (atopic march) και προσδιορίζει την πρόοδο που ακολουθεί συνήθως η φυσική εξέλιξη των ατοπικών εκδηλώσεων που προηγούνται της ανάπτυξης άλλων αλλεργικών αντιδράσεων αργότερα στη ζωή (Barnetson et al. 2002, Dharmage et al. 2014, Shaker 2014). Το 50% όσων αναπτύσσουν AD συνήθως εμφανίζουν και κάποιο ακόμα αλλεργικό σύμπτωμα κατά το πρώτο χρόνο της ζωής τους και συνήθως το 85% θα εμφανίσουν αλλεργικά συμπτώματα μέχρι και τα πρώτα 5 έτη ζωής. Επιπλέον, για όσους εμφανίζουν ατοπική δερματίτιδα κατά την παιδική ηλικία συνήθως είναι η πρώτη ένδειξη ότι θα εμφανίσουν αργότερα άσθμα ή/και αλλεργική ρινίτιδα (Spergel 2010).

2.2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδας γίνεται με βάση το ιστορικό του ασθενούς, τη μορφολογία του δέρματος, την κατανομή των βλαβών και τα συναφή κλινικά σημεία και συμπτώματα. Λόγω του ευρέος φάσματος στην εκδήλωση των κλινικών χαρακτηριστικών έχουν αναπτυχθεί κριτήρια για να βοηθήσουν στη διάγνωση και ταξινόμηση της ατοπικής δερματίτιδας (Eichenfield et al. 2014). Η ατοπική δερματίτιδα ορίζεται από την παρουσία κνησμού και τουλάχιστον ενός από τα τρία ακόλουθα κριτήρια: ατομικό ιστορικό ή πρώτου βαθμού συγγενή με ιστορικό ατοπίας όπως αλλεργική ρινίτιδα ή άσθμα, ξηρό δέρμα, ιστορικό δερματίτιδας στις καμπτικές επιφάνειες, ορατή δερματίτιδα στις καμπτικές επιφάνειες και εμφάνιση εξανθήματος πριν από την ηλικία των 2 ετών (εκτός αν επί του παρόντος ο ασθενής είναι κάτω των 4 ετών). Ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης της χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες. Υπάρχει η βρεφική που παρουσιάζεται σε μωρά ηλικίας μεταξύ 2 μηνών και 2 ετών, η ατοπική δερματίτιδα της παιδικής ηλικίας, σε παιδιά μεταξύ 2 και 10 ετών, και η ατοπική δερματίτιδα των ενηλίκων. Κοινό χαρακτηριστικό και των τριών ομάδων αποτελεί ο έντονος κνησμός.

2.2.1.1 Βρεφική ατοπική δερματίτιδα

Η βρεφική ατοπική δερματίτιδα αρχίζει συνήθως μετά τη γέννησης και έως την ηλικία των 6 μηνών και περιλαμβάνει κυρίως οξείες εκζεματικές βλάβες. Συνίσταται από ερύθημα, φυσαλίδες, βλατιδοφυσαλίδες, διαβρώσεις, ραγάδες, εφελκίδες και λέπια. Οι βλάβες συχνά προσβάλλουν το κεφάλι και το λαιμό, ξεκινώντας ως ερύθημα στα μάγουλα και επεκτείνονται στη συνέχεια σε μέτωπο, τριχωτό της κεφαλής και λαιμό. Η κατανομή της βρεφικής AD είναι διαφορετική από τη κατανομή σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες, καθώς τείνει να εμφανίζεται στις εκτεινόμενες επιφάνειες των άκρων παρά τις καμπτικές, αν και αυτές οι θέσεις μπορεί επίσης να επηρεαστούν. Η βρεφική AD γενικά απουσιάζει από την βουβωνική περιοχή και την περιοχή της πάνας, πιθανώς λόγω της αυξημένης ενυδάτωσης και της μη προσβασιμότητας σε γρατζουνιές και τρίψιμο.

Συχνά έπειτα από εμβολιασμούς ή ιώσεις παρατηρείται έξαρση της νόσου, όπως επίσης αυτό παρατηρείται και κατά τους χειμερινούς μήνες. Ακόμη, δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί το πώς οι τροφικές αλλεργίες επηρεάζουν την εκδήλωση της ατοπικής δερματίτιδας, δεδομένου ότι κάποιες μελέτες έχουν δείξει πως ειδική διατροφή των εγκύων μητέρων με αποφυγή αλλεργιογόνων τροφών μπορεί να περιορίσει την επίπτωση της ατοπικής δερματίτιδας στους απογόνους. Στα πλαίσια αυτής της αντίληψης, σε περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται σε κάποια θεραπεία έχει φανεί πως η περιοριστική διατροφή έχει βοηθήσει στον έλεγχο της νόσου (Fortson et al. 2017).



Πηγή: www.atopidermatitis.net

Εικόνα 2.1

Βρεφική ατοπική δερματίτιδα. Χαρακτηριστικό εξάνθημα στο πρόσωπο και τα πόδια

2.2.1.2 Ατοπική δερματίτιδα παιδικής ηλικίας

Η παιδική φάση της AD εμφανίζεται από την ηλικία των 2 ετών έως την εφηβεία. Σε αντίθεση με τις οξείες βλάβες της βρεφικής φάσης, οι αλλοιώσεις της παιδικής ηλικίας είναι μορφολογικά παρόμοιες με εκείνες της μορφής AD των ενηλίκων. Η ατοπική δερματίτιδα στα παιδιά εμφανίζεται με ξηρές, συχνά διηθημένες, λειχηνοποιημένες πλάκες και εκδροποιημένες βλατίδες και συνήθως προσβάλλει τους καρπούς, τους αστραγάλους, τα χέρια, τους αγκώνες, τα πόδια, τους ιγνυακούς βόθρους και την περιοχή γύρω από τον τράχηλο (Εικ. 2.2). Η εμπλοκή του προσώπου είναι λιγότερο συχνή στη φάση της παιδικής AD, και όταν εμπλέκεται, παρατηρείται συνήθως σε περιτοματική και περιφερική κατανομή παρά στα μάγουλα, το πηγούνι και το μέτωπο όπως στην βρεφικής ηλικίας AD (Fortson et al. 2017).



Εικόνα 2.2

Χαρακτηριστικές βλάβες δέρματος ατοπικής δερματίτιδας

Συχνό φαινόμενο είναι η εναλλαγή κνησμού και ξεσμού, όπου στην τελευταία περίπτωση μπορεί να προκληθεί μόλυνση λόγω της λειχηνοποίησης. Επίσης, συχνά εκδηλώνονται συννοσηρότητες με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης το αλλεργικό άσθμα και τη ρινίτιδα.

2.2.1.3 Ατοπική δερματίτιδα ενηλίκων

Η AD ενηλίκων αρχίζει στην εφηβεία και συνεχίζει στην ενηλικίωση. Η κατανομή της στους ενήλικες περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο τις καμπτικές επιφάνειες, το πρόσωπο, τον αυχένα και τα περιφερικά άκρα. Σε ηλικιωμένους ενήλικες, η κατανομή μπορεί να είναι λιγότερο κλασική και μπορεί να εκδηλωθεί σε τοπικές περιοχές, όπως χέρια, θηλές ή βλέφαρα. Στην AD ενηλίκων χαρακτηριστικές είναι οι βλάβες, οι οποίες είναι συμμετρικές, ερυθματώδεις, εξιδρωματικές ή λειχηνοποιημένες. Σύνηθες είναι και η

γενίκευση του εκζέματος με επίταση στις πτυχές.



Εικόνα 2.3

Σοβαρή ατοπική δερματίτιδα που εμφανίζεται ως ερυθροδερμία σε ενήλικα.

Ο κνησμός είναι έντονος και τα άτομα συχνά αντιμετωπίζουν δυσκολία στην αποβολή του ιδρώτα με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται η ένταση του συναισθήματος. Επιπλέον, η ψυχολογική κατάσταση των ασθενών επηρεάζει έντονα την εκδήλωση της νόσου με το άγχος και την κατάθλιψη να επιδεινώνουν έντονα το κνησμό.

2.2.1.4 Ατοπική δερματίτιδα και συννοσηρότητες

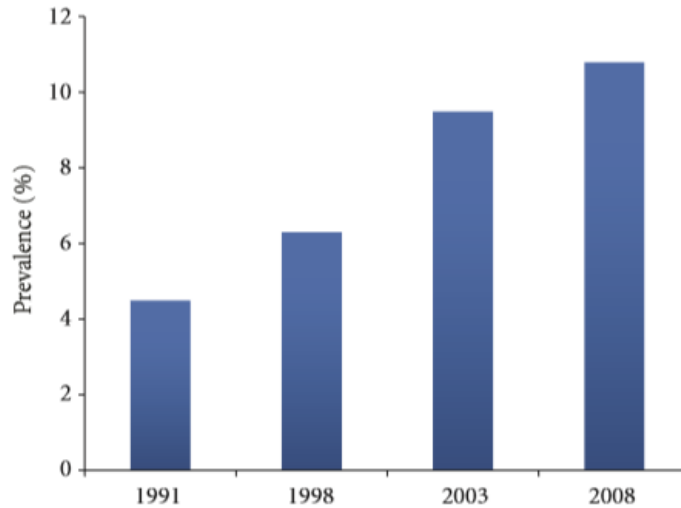
Οι ασθενείς με AD αναπτύσσουν συχνά άλλες μορφές ατοπίας. Εκτός από την ατοπική δερματίτιδα, οι τροφικές αλλεργίες είναι κοινές κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών της ζωής, με βελτίωση να παρουσιάζεται κατά τη διάρκεια της προσχολικής ηλικίας (Liu 2006). Τα παιδιά με αυτές τις καταστάσεις συνήθως αναπτύσσουν αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα στην παιδική ηλικία, τα οποία μπορούν να επιμείνουν ή να επιλυθούν με την ηλικία (Barnetson and Rogers, 2002). Η εξέλιξη από AD σε άλλες μορφές ατοπικής νόσου αναφέρεται ως ατοπική πορεία. Η AD, η αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα αποτελούν την ατοπική τριάδα. Η ατοπία- η προδιάθεση για την ανάπτυξη της υπερευαισθησίας (υπερπαραγωγή αντισωμάτων [IgE]) σε αλλεργιογόνα - θεωρείται ότι αποτελεί τη βάση αυτής της εξέλιξης από AD και τροφικών αλλεργιών σε αλλεργικές παθήσεις των αεραγωγών.

2.2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η Ατοπική Δερματίτιδα αποτελεί μια κοινή μορφή εκζέματος που επηρεάζει μεταξύ 5-

20% των παιδιών και το 2–10% του ενήλικου πληθυσμού, παγκοσμίως. Τα ποσοστά εμφάνισης και ο επιπολασμός της νόσου έχει αυξηθεί σημαντικά συγκριτικά με τις πρώτες αναφορές εμφάνισης. Για παράδειγμα, πριν 70 χρόνια τα ποσοστά εμφάνισης της νόσου στη Σκανδιναβία ήταν μόλις 1,3% σε σχέση με το 23% που αναφέρθηκε το 1993. Στη παγκόσμια αλλεργική μελέτη παιδιών International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), αναφέρεται πως πάνω από 20% των παιδιών παγκοσμίως εμφανίζουν ατοπική δερματίτιδα σε ποσοστό που διαφέρει ανά τις διάφορες χώρες. Υψηλά ποσοστά σημειώνονται στην Ασία και τη Λατινική Αμερική (Odhiambo et al. 2009). Στις ανεπτυγμένες χώρες υπολογίζεται πως η νόσος εμφανίζεται στο 10-20%, ενώ χαμηλότερο αλλά με αυξητική τάση εμφάνισης, είναι σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες (Deckers, 2012, Williams 2008).

Σε περίπου 60% των περιπτώσεων, η ασθένεια εκδηλώνεται κατά το πρώτο έτος ζωής (πρώιμη έναρξη), αλλά μπορεί να αρχίσει σε οποιαδήποτε ηλικία. Τα πιο πρώιμα κλινικά σημεία είναι η ξηρότητα του δέρματος και η τραχύτητα, αλλά οι εκζεματικές βλάβες συνήθως δεν εμφανίζονται πριν από τον δεύτερο μήνα ζωής. Η πορεία μπορεί να είναι συνεχής για μεγάλα χρονικά διαστήματα ή να παρουσιάζει υποτροπιάζουσα-επαναλαμβανόμενη φύση με επαναλαμβανόμενες εκδηλώσεις (Illi 2004, Garmhausen 2013). Η ασθένεια είναι ήπιας μορφής στο περίπου 80% των παιδιών που νοσοούν. Ενώ τα παλαιότερα επιδημιολογικά στοιχεία πρότειναν πως στο 7% των περιπτώσεων η ασθένεια βελτιώνεται ή εξαφανίζεται σε μεγάλο βαθμό μέχρι την παιδική ηλικία, τελευταία επιδημιολογικά στοιχεία προτείνουν πως ο επιπολασμός της νόσου στους ενήλικες ασθενείς ως αποτέλεσμα της βρεφικής AD είναι υψηλότερος. Ακόμη, ασθενείς που φαίνεται να έχουν αντιμετωπίσει την νόσο, εξακολουθούν να έχουν ευαίσθητο δέρμα που υπεραντιδρά και δεν αποκλείεται να εμφανίσουν «επαναλήψεις» εμφάνισης της νόσου ακόμη και μετά από μεγάλες περιόδους πλήρους απουσίας συμπτωμάτων (Weidinger, Novak, and Kiel 2016). Η αύξηση του επιπολασμού κατά τις τελευταίες δεκαετίες αντικατοπτρίζεται σε πρόσφατα στοιχεία από μια έρευνα σε Έλληνες μαθητές (Διάγραμμα 2.1)

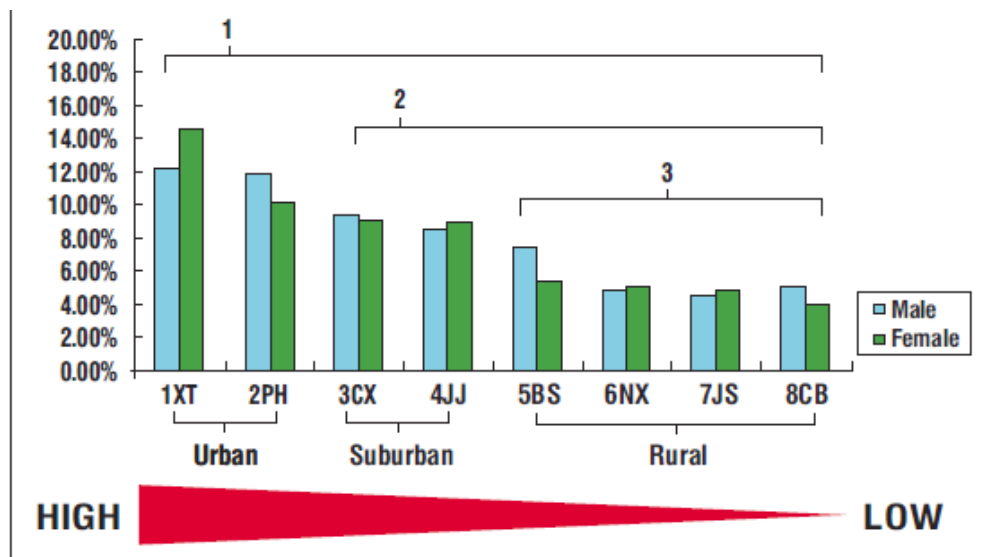


Πηγή: Anthracopoulos et al. 2011

Διάγραμμα 2.1

Ποσοστά επιπολασμού της ατοπικής δερματίτιδας σε Έλληνες μαθητές, 1991-2008

Παρά το γεγονός πως δεν υπάρχει αποδεδειγμένη συσχέτιση παγκοσμίως μεταξύ της εμφάνισης της ατοπικής δερματίτιδας και συγκεκριμένων αιτιολογικών παραγόντων, φαίνεται πως το κλίμα, ο τρόπος ζωής, η αστικοποίηση και το κοινωνικοοικονομικό status επηρεάζει τα ποσοστά επιπολασμού της νόσου. Η διαβίωση σε χαμηλότερα, πιο τροπικά γεωγραφικά πλάτη και σε αγροτικές περιοχές έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη επίπτωση ατοπικής δερματίτιδας (Williams 2000, Agata et al. 1994) Για παράδειγμα, τα παιδιά που ζουν στα ανατολικά της Φινλανδίας σε πιο αγροτικές περιοχές παρουσιάζουν χαμηλότερο επιπολασμό από όσα ζουν στα νότια της χώρας στις πιο βιομηχανικές περιοχές (Röysä et al. 1991). Ομοίως, όσοι ζουν σε αγροτικές περιοχές της Κίνας κοντά στο Χονγκ Κονγκ έχουν πολύ χαμηλότερο επιπολασμό (7,2%) από όσους ζούσαν στην πόλη του Χονγκ Κονγκ (20,1%) (Leung et al. 1994). Ο επιπολασμός της AD που λαμβάνει χώρα σε ολόκληρη την Ασία οφείλεται κατά ένα μεγάλο ποσοστό την ταχεία αστικοποίηση. Υπάρχουν σαφείς διαφορές μεταξύ των αγροτικών περιοχών και των αστικοποιημένων πόλεων. Μία μελέτη των Xu et al. 2012, αναφέρει σαφή μείωση του επιπολασμού με την μετακίνηση πολιτών από το κέντρο της πόλης της Σαγκάης προς τις αγροτικές περιοχές.



Πηγή: Xu et al. 2012

Διάγραμμα 2.2

Ο επιπολασμός της Ατοπικής Δερματίτιδας στην περιοχή της Ασίας είναι υψηλότερη σε αστικά περιβάλλοντα

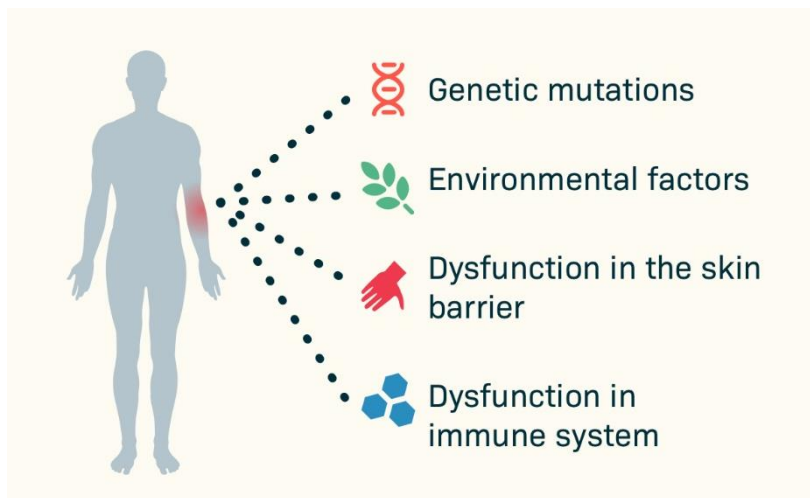
Υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού της νόσου έχουν σημειωθεί και σε βιομηχανοποιημένες και αστικοποιημένες περιοχές. Στη Νιγηρία, τα ποσοστά έχουν αυξηθεί ενόσω αυξήθηκε η αστικοποίηση των πόλεων και από το 0,3% το 1960 έφτασε σε 6,1% το 1980 (George, 1989). Τα ποσοστά αυξήθηκαν και στη Γερμανία από 9,6% το 1991 σε 23,4% το 1997 μετά την υιοθέτηση του Δυτικού τρόπου ζωής.

Επιμέρους συνιστώσες του προβλήματος της αστικοποίησης στην εμφάνιση της νόσου, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μπορεί να είναι η διατροφή, η αντικατάσταση των φρέσκων φρούτων και λαχανικών με έτοιμα γεύματα, τα τροφικά αλλεργιογόνα και τα συντηρητικά τροφών τα απορρυπαντικά ρούχων, σαπούνια, η έντονη ρύπανση του περιβάλλοντος και λοιπές αλλαγές στη συμπεριφορά και τον τρόπο ζωής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ISAAC (Mallol et al. 2013) προκύπτει πως ενώ τα ποσοστά εμφάνισης της AD έφτασαν σε ένα πλατό στις χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης όπως το Ηνωμένο Βασίλειο και τη Νέα Ζηλανδία, σε χώρες χαμηλού εισοδήματος όπως η Λατινική Αμερική η εκδήλωση της νόσου συνεχίζει να αυξάνεται.

2.2.3 Αιτιολογία νόσου

Τα βασικά αίτια εμφάνισης της νόσου δεν έχουν χαρακτηριστεί πλήρως ενώ η βιβλιογραφία υποστηρίζει πως πρόκειται για συνδυασμό παραγόντων: γενετικοί

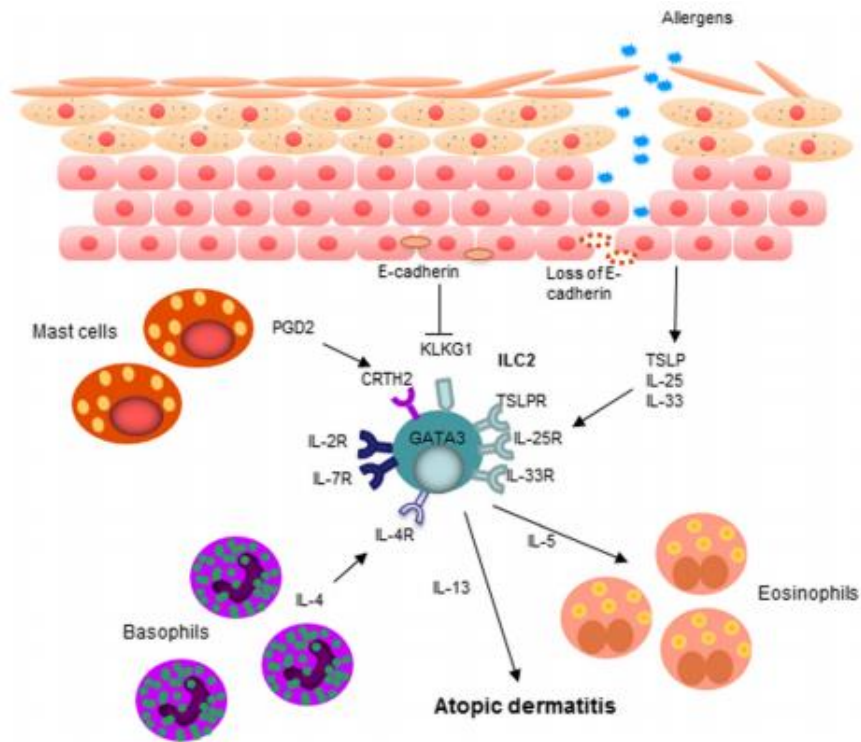
παράγοντες, μηχανισμοί ανοσοποιητικού συστήματος και εξωγενείς περιβαλλοντικοί παράγοντες.



Εικόνα 2.4

Η αιτιολογία της νόσου είναι ένα σύνολο παραγόντων

Βασικός παράγοντας που επιδρά στις βλάβες της νόσου φαίνεται να είναι η υπερβολική και αναίτια ανοσολογική αντίδραση σε κάποιο ή περισσότερα αντιγόνα. Η ανοσολογική αντίδραση σε συνδυασμό με λοιπές διαταραχές του οργανισμού όπως την δράση των αιμοφόρων αγγείων και τη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού, συντελούν στην εμφάνιση και επιδείνωση των συμπτωμάτων της ατοπικής δερματίτιδας. Σε άτομα που νοσούν έχει παρατηρηθεί πως ενεργοποιούνται τα T-βοηθητικά κύτταρα της ανοσολογικής απάντησης και συγκεκριμένα τα Th2 κύτταρα που επάγουν τη σύνθεση των κυτοκινών IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 αλλά και αναστολή της απάντησης των Th1 κυττάρων. Η IL-4 μειώνει την παραγωγή της ιντερφερόνης INF- γ , ενώ παράλληλα μαζί με την IL-5 αυξάνει τα επίπεδα IgE και ηωσινόφιλων στον ιστό και το περιφερικό αίμα (Brown et al. 2012). Στην αρχική και οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας επάγεται Th2-κυρίαρχη κυτταρική ανοσοαπόκριση και εκδηλώνεται μέσω έντονου κνησμού, ενώ στη χρόνια ατοπική δερματίτιδα επάγεται Th1-κυρίαρχη κυτταρική ανοσοαπόκριση, γεγονός που εξηγεί γιατί η χρόνια ατοπική δερματίτιδα μοιάζει με άλλες δερματικές νόσους (Eichenfield et al., 2014).



Πηγή: Rerknimitr et al. Inflammation and Regeneration (2017) 37:14

Εικόνα 2.5

Η πολύπλοκη αλληλεπίδραση της δυσλειτουργίας του φραγμού, της ILC2, των βασεόφιλων, ηωσινόφιλων και μαστοκυττάρων που εμπλέκονται στην AD

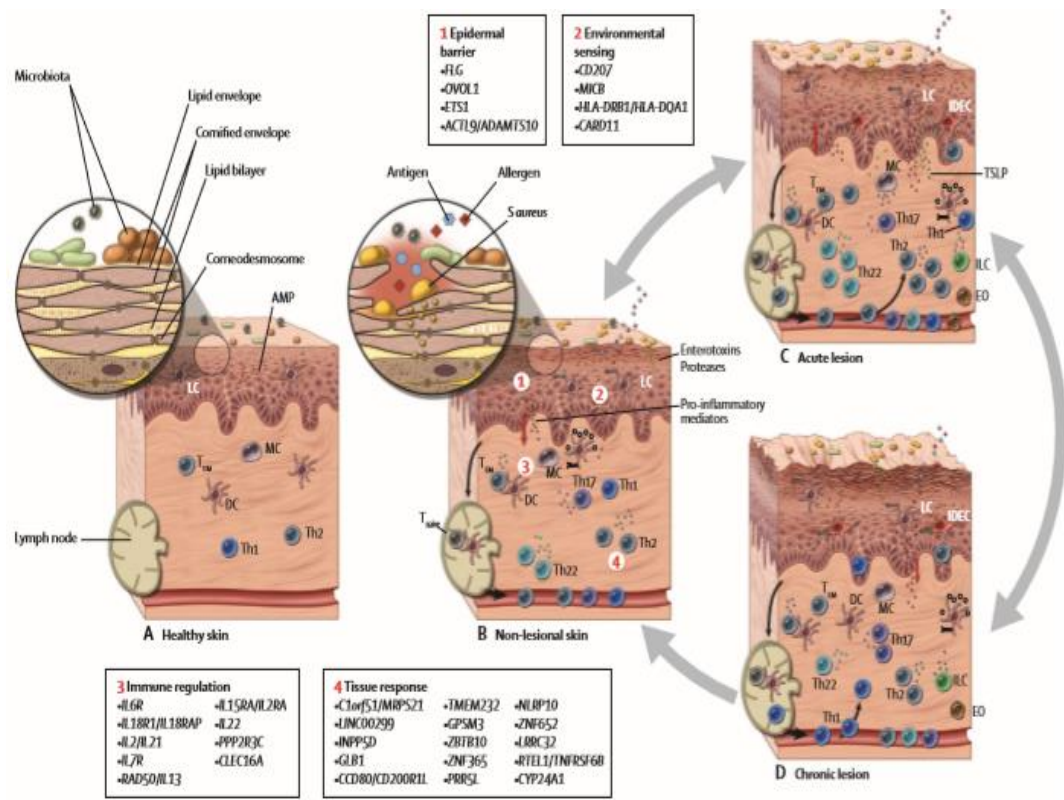
Επιπλέον, γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της νόσου. Στατιστικά, το 80% των παιδιών που θα εκδηλώσουν τη νόσο έχουν και τους δύο γονείς να πάσχουν, ενώ το 50% έχει κάποιο άλλο μέλος της οικογένειας. Επιπλέον, εκδηλώνεται συχνότερα σε οικογένειες με ιστορικό εκζέματος, αλλεργικής ρινίτιδας ή αλλεργικού βρογχικού άσθματος ενώ γενετική προδιάθεση της νόσου εντοπίζεται και σε άλλα σημεία όπως αναφέρεται παρακάτω. Η λειτουργία του φραγμού του δέρματος συνεισφέρει σημαντικά στην εξέλιξη της ατοπικής δερματίτιδας. Η πρωτεΐνη της επιδερμίδας του δέρματος φιλαγρίνη παίζει ρόλο στη λειτουργία του φραγμού και έχει αποδειχθεί πως μεταλλάξεις στο γονίδιο *FLG* που κωδικοποιεί την εν λόγω πρωτεΐνη έχουν σημαντική συσχέτιση με την εξέλιξη της AD και την εξέλιξη της νόσου από μη ατοπική σε ατοπική (Lee et al. 2007). Η φιλαγκρίνη συμμετέχει στη δημιουργία του φυσικού παράγοντα ενυδάτωσης (Natural Moisturizing Factor, NMF) και παίζει κρίσιμο ρόλο στον τερματισμό του κερατοειδούς και στη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού (Palmer et al. 2006). Το 50% των ασθενών που νοσούν από AD φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο *FLG*. Μεταλλάξεις σε λοιπά γονίδια όπως *SPINK5/LEKTI* αλλά και επιγενετικές

τροποποιήσεις όπως η μεθυλίωση του DNA έχουν συσχετιστεί με την ατοπική δερματίτιδα, επιβεβαιώνοντας την γενετική αιτιολογία της ατοπικής δερματίτιδας (Barnes 2010, Muffatt 2004).

Οι περιβαλλοντικοί εξωγενείς παράγοντες όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως επίσης επηρεάζουν την εμφάνιση αλλά και εξέλιξη της AD. Η παχυσαρκία, οι διατροφικές συνήθειες, η σωματική δραστηριότητα, το κάπνισμα, η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και ο θηλασμός είναι μόνο κάποιοι από τους παράγοντες που επηρεάζουν την νόσο. Άτομα που εμφανίζουν λοιπές αλλεργίες συνήθως εμφανίζουν σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. Ειδικά αλλεργίες στο φαγητό είναι πολύ κοινές σε παιδιά που έχουν ατοπική δερματίτιδα σε ποσοτό περίπου 30%. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, οι τροφικές αλλεργίες μπορεί να μη σχετίζονται τόσο με την έναρξη της νόσου αλλά με την παρόξυνσή της (Suh, 2010).

Σε μια προσπάθεια να περιγραφούν τα παραπάνω παρατίθεται η εικόνα 2.6. Στο Α μέρος της εικόνας παρουσιάζεται ένα υγιές δέρμα. Οι προστατευτικές λειτουργίες του δέρματος ρυθμίζονται κυρίως από την κεράτινη στιβάδα, η οποία αποτελείται από κερατινοκύτταρα που είναι εφοδιασμένα με κερατινοειδή και περιβάλλεται από περιφραγμένο κυτταρικό περίβλημα από πυκνά διασυνδεδεμένο στρώμα πρωτεϊνών. Μία μονοστιβάδα μη πολικών λιπιδίων είναι εστεροποιημένη στο περιφραγμένο περίβλημα και σχηματίζει τη μήτρα για τις διακυτταρικές λιπιδικές διπλοστοιβάδες. Τα κερατοειδοσώματα σχηματίζουν γέφυρες μεταξύ των κερατοειδών και πρέπει να διασπαστούν για να προκληθεί απολέπιση. Στην εικόνα Β παρουσιάζεται ένα κλινικά ανεπηρέαστο δέρμα ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, στο οποίο φαίνεται εμφανώς η δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού με μειωμένη έκφραση αρκετών γονιδιακών προϊόντων επιδερμικής διαφοροποίησης (όπως τη φιλαγκρίνη), αλλοιωμένη λιπιδική σύνθεση και οργάνωση, απελευθέρωση εγγενών ανοσοκυτοκινών από κερατινοκύτταρα και αυξημένη έκθεση σε και πρόσληψη αντιγόνων με επακόλουθη εκκίνηση Β και Τ κυττάρων. Υπάρχουν ενδείξεις χαμηλού επιπέδου μόλυνσης και αυξημένη έκφραση κυτοκινών και χημειοκινών που επάγονται από τα Th2 κύτταρα. Στην εικόνα C περιγράφεται η μετάβαση από μη αλλοιωμένο ατοπικό δέρμα σε ατοπικό δέρμα που εμφανίζει οξείες βλάβες. Η μετάβαση αυτή φαίνεται να συνδέεται με τη λειτουργία ενός γονιδίου (S100A7, S100A8 και S100A9) ενώ η έκφραση άλλων επιδερμικών γονιδίων διαφοροποίησης, όπως η filaggrin παραμένει χαμηλή . Παρά την επαγωγή των AMP, η αφθονία του S aureus αυξάνεται περαιτέρω. Οι πρωτεάσες και οι εντεροτοξίνες που προέρχονται από aureus συμβάλλουν στη διάσπαση του επιδερμικού φραγμού. Οι

αποκρίσεις Th2 και Th22 ενισχύονται και προκαλούνται οι αρχικές αποκρίσεις Th1 και Th17. Στην εικόνα D είναι εμφανείς οι χρόνιες βλάβες, οι οποίες χαρακτηρίζονται από περαιτέρω εξέλιξη της επιδερμικής υπερπλασίας, της τροποποιημένης σύνθεσης του κερατοειδούς και των μειωμένων ποσοτήτων διακυτταρικών λιπιδίων. Η συνεχής ενεργοποίηση των υποομάδων Th2 και Th22 και η ενεργοποίηση των οδών Th1 και Th17 επιδεινώνουν περαιτέρω την επιδερμική λειτουργία του φραγμού, επιταχύνουν την τοπική κατακρήμνιση και προάγουν τη δερματική αναδιαμόρφωση και τη νευροπαλμία.

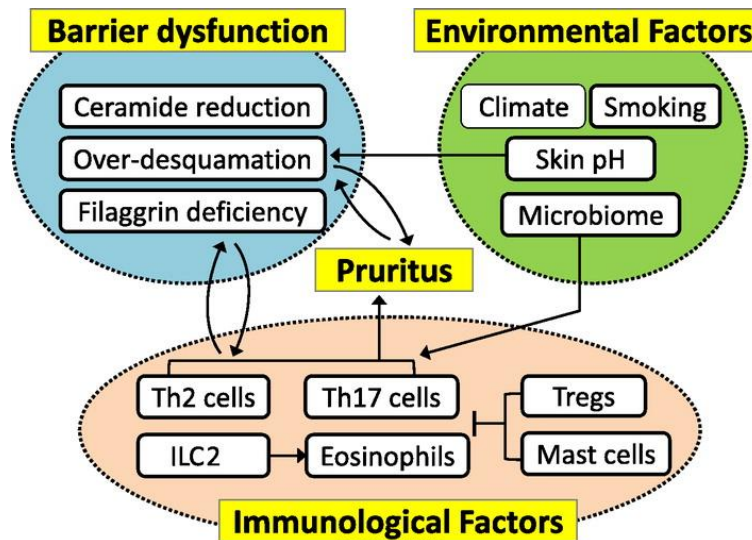


Πηγή Weidinger et al. 2016

Εικόνα 2.6

Βασικές παθοφυσιολογικές αλλαγές στην ατοπική δερματίτιδα

AMP = αντιμικροβιακά πεπτίδια. DC = δενδριτικό κύτταρο. EO = ηωσινοφίλη. IDEC = επιβραδυντικό δενδριτικό επιδερμικό κύτταρο. ILC = έμφυτο λεμφοειδές κύτταρο. LC = κύτταρο Langerhans. MC = ιστιοκύτταρο. S aureus = Staphylococcus aureus. TEM = μνήμη T κυττάρων μνήμης. Th = T-βοηθός. TSLP = θυμικής στρωματικής λεμφοποιητίνης



Πηγή: Gyohei Egawa & Wolfgang Weninger, 2015

Εικόνα 2.7

Η αλληλεπίδραση μεταξύ της δυσλειτουργίας του φραγμού, των ανοσολογικών παραγόντων, των περιβαλλοντικών παραγόντων και του κνησμού στην παθολογία της AD.

Η δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού επιτρέπει την αυξημένη διείσδυση εξωτερικών αντιγόνων και επάγει εύκολα φλεγμονή του δέρματος. Αυτό διευκολύνει την αλληλεπίδραση εξωτερικών αντιγόνων με τα τοπικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και μπορεί να οδηγήσει στην πρόκληση συστηματικών ανοσοαποκρίσεων. Αυτό το μονοπάτι σκέψης εξηγεί και τη σχέση μεταξύ της AD και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης άσθματος, τροφικής αλλεργίας και αλλεργικής ρινίτιδας (ατοπική πορεία).

Από την άλλη πλευρά, ανθρώπινα κερατινοκύτταρα που διαφοροποιούνται από την παρουσία κυτοκινών Th2 όπως οι IL-4 και IL-13, επέδειξαν σημαντική μείωση της έκφρασης του γονιδίου *FLG* (Howell et al., 2007). Επιπλέον, σε in vitro πειράματα έχει φανεί πως η θεραπεία με IL-17A μειώνει την έκφραση της FLG in vitro (Gutowska-Owsiak et al., 2012). Κατά συνέπεια, το επίπεδο της έκφρασης FLG σε AD ασθενείς μειώθηκε ακόμη και χωρίς οι ασθενείς να φέρουν FLG μεταλλάξεις (Howell et al., 2007). Αυτές οι αναφορές υποδεικνύουν ότι η ατοπική φλεγμονώδης κατάσταση επάγει μια επίκτητη δυσλειτουργία φραγμού μέσω, τουλάχιστον εν μέρει, της μειωμένης επαγωγικής ρύθμισης FLG. Αυτός ο βρόγχος θετικής ανάδρασης μεταξύ της φλεγμονής Th2/Th17 και της δυσλειτουργίας του φραγμού μπορεί να εξηγήσει το χρόνιο φλεγμονώδες χαρακτήρα της AD.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ κνησμού και δυσλειτουργίας του φραγμού είναι προφανής, καθώς το γρατσούνισμα διαταράσσει άμεσα τις λειτουργίες φραγμού του δέρματος. Επιπλέον, η δυσλειτουργία του φραγμού προκαλεί ανάπτυξη ενδοεπιδερμικών νευρικών ινών μέσω της αύξησης των επιπέδων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Tomimaga et al., 2007). Ο κνησμός επηρεάζεται επίσης από τους ανοσολογικούς παράγοντες του δέρματος. Είναι γνωστό ότι η κυκλοσπορίνη καταστέλλει αποτελεσματικά τον κνησμό σε ασθενείς με AD, πιθανώς καταστέλλοντας την παραγωγή της IL-31, μιας πτηρτικογόνου Th2 κυτοκίνης, από τα T κύτταρα (Sonkoly et al., 2006).

2.3 Φορτίο της νόσου

Ο χρόνιος χαρακτήρας της νόσου καθώς και τα συμπτώματα και ο τρόπος εκδήλωσης της, δημιουργούν μια δυσμενή κατάσταση για τους νοσούντες. Η ατοπική δερματίτιδα οφείλεται κατά ένα μεγάλο ποσοστό στη δυσλειτουργία των Th2 βοηθητικών κυττάρων και το φορτίο της νόσου μάλλον περιλαμβάνει λοιπές συννοσηρότητες που προκύπτουν από τη δυσλειτουργία των Th2 (όπως το άσθμα και οι αλλεργίες). Λόγω της νόσου και των συννοσηρότητων επηρεάζονται καθημερινές λειτουργίες όπως ο ύπνος ενώ εμφανίζονται και νευροψυχολογικές διαταραχές, άγχος, κατάθλιψη και μειωμένη ποιότητα ζωής συνολικά. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, προκύπτει πως η ατοπική δερματίτιδα στους ενήλικες ασθενείς έχει ένα προφανές αρνητικό αντίκτυπο στην ψυχική και σωματική λειτουργία, επιδρώντας αρνητικά τόσο στην δραστηριότητα του ατόμου όσο και στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (Health related quality of life, HRQoL) (Simpson et al. 2016). Η ατοπική δερματίτιδα έχει καθοριστικό ρόλο στη ζωή των ασθενών και της οικογένειάς τους, καθόλη τη ζωή τους, εξαιτίας του χρόνιου χαρακτήρα. Το φορτίο της νόσου περιλαμβάνει την ποιότητα ζωής, τη μειωμένη παραγωγικότητα, επιπτώσεις στη κοινωνική ζωή αλλά και τα άμεσα και έμμεσα κόστη που προκύπτουν από τη διαχείριση της νόσου.

2.3.1 Ποιότητα ζωής

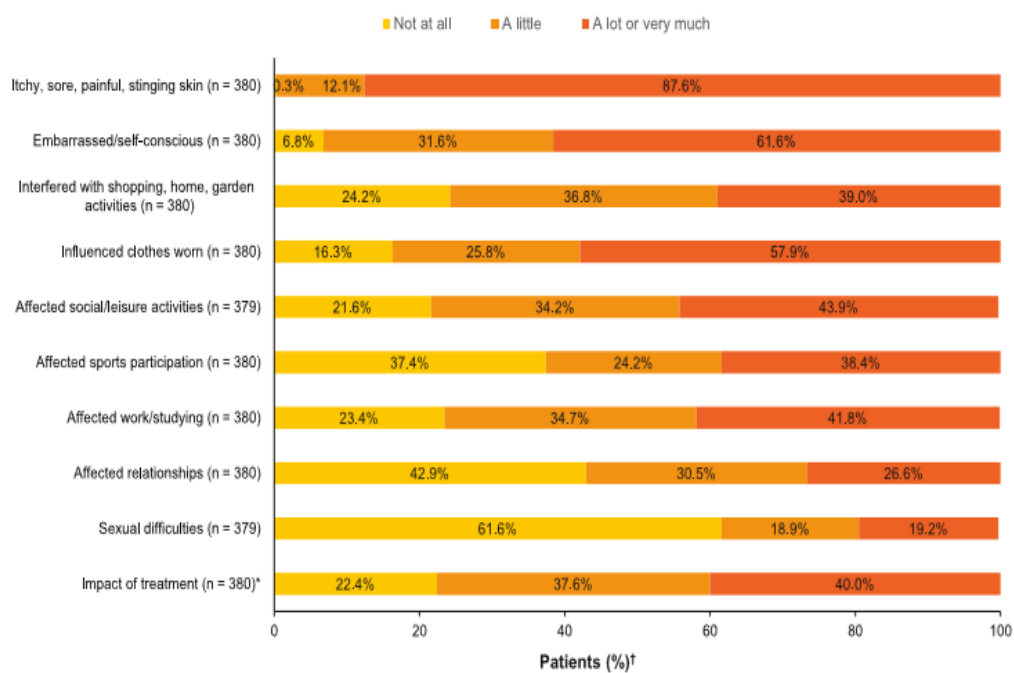
Το πώς επηρεάζεται η ποιότητα ζωής των ασθενών που πάσχουν από ατοπική δερματίτιδα, ορίζεται σε διάφορες πτυχές και καθημερινές λειτουργίες. Σύμφωνα με τους Chamlin et al. 2004 η ατοπική δερματίτιδα προκαλεί φαγούρα, πόνο, αιμορραγία στις πληγές ενώ συνδέεται και με περιορισμούς στη διατροφή και διαταραχές ύπνου για τους πάσχοντες. Η φαγούρα οδηγεί στη διαταραχή του ύπνου με αποτέλεσμα οι ασθενείς να

είναι κουρασμένοι κατά τη διάρκεια της ημέρας και να μειώνεται επιπρόσθετα η παραγωγικότητά τους, αλλά και η ψυχολογία τους. Σε μία έρευνα 1111 ασθενών που νοσούν από AD περισσότερο από το 80% των ερωτηθέντων δήλωσαν πως ο πόνος είναι αρκετά σημαντικός ή πολύ σημαντικός παράγοντας στην επιλογή θεραπείας (Von Kobyletzki et al., 2017). Η νόσος μπορεί ακόμη να επηρεάσει τη σωματική λειτουργία των ασθενών όπως για παράδειγμα, περιορισμούς σε δραστηριότητες (κολύμβηση, παιχνίδι σε εξωτερικά περιβάλλοντα) ακόμα και περιορισμούς στην ενδυμασία. Σε μία μελέτη 117 παιδιών που πάσχουν από AD στην Ολλανδία, μεταξύ του 31% και 35% των ερωτηθέντων δήλωσαν πως αποφεύγουν κοινωνικές δραστηριότητες και 35% με 43% αθλητικές δραστηριότητες. Ο κυριότερος λόγος αποφυγής έως και στο 70% των συμμετεχόντων ήταν η ντροπή από τους συνομήλικους τους (Brenninkmeijer et al. 2009). Πολλοί από τους ασθενείς ζουν με συνοδά νοσήματα όπως άσθμα και αλλεργίες, η παρουσία των οποίων αυξάνει σημαντικά το φορτίο της νόσου καθώς και τη πολυπλοκότητα της διαχείρισής της. Ενήλικες και παιδιά με AD, φαίνεται να λείπουν μέρες από την εργασία τους και το σχολείο αντίστοιχα, σύμφωνα με έρευνες που έχουν γίνει στο πληθυσμό της Αμερικής και τον Καναδά (Halvorsen et al. 2014; Silverberg 2015). Εκτός από τις άμεσες επιπτώσεις της AD στη δουλειά και την παραγωγικότητα των νοσούντων, η νόσος μπορεί να έχει και μακροπρόθεσμες, ευρείες επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της αποφυγής ορισμένων ευκαιριών απασχόλησης. Σε μία έρευνα σε 100 ασθενείς στη Δανία, το 38% ανέφερε την αποφυγή συγκεκριμένων επαγγελματικών επιλογών λόγω του εκζέματος τους, όπως επαγγέλματα σε πισίνες, ιατρική, εστίαση, μαγειρική, γεωργία, περιποίηση μαλλιών και καθαρισμός. Ο περιορισμός ενός τόσο μεγάλου εύρους επαγγελμάτων επηρεάζει όχι μόνο την εργασία και την επαγγελματική σταδιοδρομία των ίδιων των ασθενών αλλά έχει σημαντικό αντίκτυπο στο κοινωνικό όφελος δεδομένου ότι ταλαντούχοι και επιτυχημένοι εργαζόμενοι χάνονται από το δυναμικό της κοινωνίας. Σε μία έρευνα 1088 ενήλικων ασθενών το 11% αισθάνθηκε ότι υφίσταται διάκριση λόγω της AD, και 14% πίστευε ότι η επαγγελματική τους σταδιοδρομία παρεμποδίστηκε (Zuberbier et al. 2006).

Σε πολλές μελέτες έχει αναφερθεί η ντροπή που νιώθουν οι ασθενείς λόγω της νόσου και η συναισθηματική φόρτιση ενώ όσο αυξάνεται η σοβαρότητα της νόσου φαίνεται πως μειώνεται η ποιότητα ζωής (Ballardini et al. 2014, Ricci et al. 2007, Monti et al. 2011, Torrelo et al. 2013). Τα αποτελέσματα των ερωτηθέντων ασθενών στα ερωτηματολόγια EQ-5D και DLQI (Δερματολογικού Δείκτη Ποιότητας Ζωής, Dermatology Life Quality Index) υποδεικνύουν πως η ποιότητα ζωής όσων έχουν μέτρια και σοβαρή ατοπική

δερματίτιδα είναι εμφανώς επηρεασμένη και συγκεντώνει χαμηλότερα σκορ (DLQI, 14.3 σε κλίμακα 0-30 & EQ-5D, 0,659 κλίμακα 0-1) σε σχέση με αντίστοιχα αποτελέσματα άλλων δερματικών προβλημάτων (Simpson et al. 2016).

Το αντίκτυπο της νόσου στην ποιότητα ζωής επηρεάζεται και από ακόμη έναν παράγοντα, το σημείο εμφάνισης της δερματίτιδας. Από τα αποτελέσματα αρκετών μελετών προκύπτει πως όταν η νόσος επηρεάζει εμφανή σημεία του σώματος όπως το πρόσωπο ή ακόμη και τα γεννητικά όργανα, τότε το σκορ στην ποιότητα ζωής των ασθενών μειώνεται σημαντικά (Beikert et al. 2014, Holm et al. 2004, Misery et al. 2007). Σε μία διεθνή μελέτη σχετικά με τη ζωή ασθενών με ατοπική δερματίτιδα το 27% ερωτηθέντων αναφέρουν πως έχουν υποστεί κάποιου είδους βία (bullying) λόγω της νόσου και το 36% παραδέχεται πως έχει επηρεαστεί η αυτοπεποιήθησή του λόγω της δερματίτιδας (Zuberbier et al. 2006).



Πηγή: Simpson et al. 2016

Διάγραμμα 2.3

Οι επιπτώσεις της ΑΔ και της κατάστασης του δέρματος στην ποιότητα ζωής, σε καθημερινές λειτουργίες, όπως μετρήθηκε με το δείκτη DLQI, στα πλαίσια κλινικής μελέτης Φάσης II

Το αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής, όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, δεν περιορίζεται μόνο στους ίδιους τους ασθενείς αλλά επηρεάζει και τις οικογένειες τους. Στη μελέτη των Chamlin et al. 2005, που έγινε σε δείγμα 270 παιδιών στο Σικάγο και το Σαν

Φρανσίσκο προκύπτει πως το 61% των γονιών παραδέχεται πως έχει αλλάξει η ποιότητα ζωής τους καθώς έχει επηρεαστεί ο ύπνος τους λόγω της δερματίτιδας των παιδιών τους, ενώ έχουν έντονη συναισθηματική φόρτιση και κακή ψυχολογία λόγω της υγείας των παιδιών τους. Επιπλέον, οι οικογένειες των νοσούντων αναφέρουν πως ο χρόνος που απαιτείται για τη διαχείριση της ατοπικής δερματίτιδας είναι αρκετός, επιβαρύνοντας σημαντικά το φορτίο της νόσου (Chamlin et al. 2004). Η διαχείριση περιλαμβάνει τα ιατρικά ραντεβού, πιθανές επισκέψεις στα επείγοντα ή νοσηλεία, διαδικασία συνταγογράφησης και την εφαρμογή τοπικών θεραπειών (Sibbald and Drucker 2017). Σε μια μελέτη με 42 παιδιά με AD στη Δανία το 2001, ο συνολικός μέσος χρόνος που δαπανάται για τη θεραπεία εκτιμήθηκε ότι είναι 62 λεπτά καθημερινά (Holm and Jemec 2004). Οι δραστηριότητες αυτές δεν είναι μόνο επιβαρυντικές, αλλά ο χρόνος που αφιερώνεται για τη διαχείριση της νόσου, χάνεται από άλλες δραστηριότητες (πχ. εργασία ή διασκέδαση).

Σύμφωνα με την έκθεση αναφοράς του EFA's 2018, η ποιότητα ζωής και το κόστος για άτομα που ζουν με σοβαρό ατοπικό έκζεμα στην Ευρώπη αποκαλύπτει την πραγματικότητα του ατοπικού εκζέματος, μιας χρόνιας φλεγμονώδους δερματικής πάθησης που επηρεάζει το 3% των ενηλίκων και το 20% των παιδιών στην Ευρώπη, εκ των οποίων 1 στις 5 ζωές με σοβαρή κατάσταση. Βασικός στόχος αυτής της έκθεσης είναι να αυξηθεί η αναγνώριση των δερματικών παθήσεων, ιδιαίτερα του ατοπικού εκζέματος, ως σοβαρή χρόνια ασθένεια με υψηλό κοινωνικό και συναισθηματικό αντίκτυπο, από τους αρμόδιους φορείς λήψης πολιτικών αποφάσεων υγείας. Η μελέτη δείχνει ότι 1 στους 4 ασθενείς είναι μερικές φορές ανίκανοι να αντιμετωπίσουν τη ζωή, ειδικά εκείνοι άνω των 50 ετών, και ασθενείς που αντιμετωπίζουν σοβαρές παθήσεις του δέρματος. Για το 45% των ασθενών, η ασθένεια επηρέασε τις σχέσεις τους, τη σεξουαλική ζωή και τα χόμπι, την εβδομάδα πριν από τη συνέντευξη. Επιπλέον, το 38% των ερωτηθέντων διαπίστωσε ότι αισθάνθηκαν εξασθενημένοι στην εργασία εξαιτίας του δέρματός τους. Σημαντικά είναι και τα αποτελέσματα σχετικά με το συναισθηματικό βάρος: 1 στους 4 ασθενείς αισθάνεται ότι δεν μπορεί να κρατήσει το ατοπικό έκζεμα υπό έλεγχο, η φαγούρα τους τρελαίνει (57%) και αισθάνονται ένοχοι για το ζύσιμο (39%). Μεγάλη πλειοψηφία των ερωτηθέντων πιστεύει ότι απαιτούνται περισσότερες προσπάθειες για τη βελτίωση της αποδοχής και της κατανόησης της νόσου μεταξύ των πολιτών, των επαγγελματιών του τομέα της υγείας, των εθνικών και κοινοτικών υπευθύνων χάραξης πολιτικής και των ασθενών ώστε να κατανοήσουν καλύτερα τη δική τους χρόνια κατάσταση. Μόλις το 15% των ασθενών είναι πολύ ικανοποιημένοι με την

τρέχουσα θεραπεία τους, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς και οι οικογένειές τους ζητούν περισσότερες επενδύσεις στην έρευνα προκειμένου να αναπτυχθούν καλύτερες θεραπείες που θα «εξαφανίσουν» τους κύκλους εκρήξεων της νόσου (G. de Carlo, S. Romagosa 2018).

2.3.2 Οικονομικό αντίκτυπο της νόσου

Ο ακριβής προσδιορισμός του οικονομικού αντίκτυπου της νόσου υπολογίζοντας τα άμεσα και έμμεσα κόστη δεν είναι εύκολος, καθώς η ατοπική δερματίτιδα είναι μια χρόνια νόσος, κοινής εμφάνισης και με ευρύ φάσμα σοβαρότητας. Τα άμεσα κόστη περιλαμβάνουν συνταγογραφήσεις, επισκέψεις στους ιατρούς, κόστη έκτακτης ανάγκης από επισκέψεις σε νοσοκομεία, κατανάλωση μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων ενώ στα έμμεσα κόστη συγκαταλέγονται η μειωμένη παραγωγικότητα στη δουλειά, η απουσία από τη δουλειά λόγω της νόσου και οι επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής (Drucker et al. 2015). Στη μελέτη των Silverberg (2015) αναφέρεται πως για τη χρονιά 2010, το 75% των ασθενών επισκέφτηκαν τουλάχιστον μια χρονιά το γιατρό τους ενώ αυξήθηκαν οι επισκέψεις στα νοσοκομεία. Επιπλέον, το 12,2% δεν παρουσιάστηκε στην εργασία του για 1-2 μέρες και το 2,3% για περισσότερες από 3 ημέρες, λόγω του εκζέματος.

Σε μια έρευνα που διεξήχθη στην Αμερική σχετικά με τον προσδιορισμό του συνολικού κόστους δερματικών παθήσεων προσδιορίστηκε πως το συνολικό ετήσιο φορτίο της νόσου για την ατοπική δερματίτιδα ήταν \$4,228 δις (σε USD, 2004) έναντι της ψωρίασης που ήταν \$3,658 δις. Τα άμεσα κόστη ήταν περίπου \$1,009 δις, η απώλεια παραγωγικότητας \$619 εκατομμύρια και τα κόστη εξαιτίας της μεταβολής στην ποιότητα ζωής περί τα \$2,6 δις (Bickers et al. 2006). Ενδιαφέρον ήταν και το συμπέρασμα πως η ατοπική δερματίτιδα έχει το τέταρτο υψηλότερο κόστος διαχείρισης ως απόρροια της επίδρασης στην ποιότητα ζωής των ασθενών, μεταξύ των υπόλοιπων δερματικών νόσων. Στον υπολογισμό του κόστους δεν συμπεριλήφθηκαν τα κόστη για τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα ενώ η απώλεια παραγωγικότητας υπολόγιζε μόνο τον χρόνο που έλειπαν οι εργαζόμενοι ως αποτέλεσμα των ιατρικών επισκέψεων τους και όχι για παράδειγμα την μειωμένη παραγωγικότητα. Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί πως αυτά τα κόστη είναι ενδεικτικά καθώς επίσης ότι ο πληθυσμός της Αμερικής δεν σημειώνει τα μεγαλύτερα ποσοστά επιπολασμού παγκοσμίως.

Πίνακας 2.1

Ετήσια κόστη ατοπικής δερματίτιδας και ψωρίαση, US 2014

	Atopic Dermatitis	Psoriasis
Direct costs	\$1.009 billion	\$1.244 billion
Indirect costs	\$3.219 billion	\$2.414 billion
Total	\$4.228 billion	\$3.658 billion

Πηγή Bickers et al. 2006

Τα δεδομένα συνταγογράφησης για την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας στην Αγγλία δεν διακρίνουν μεταξύ των ενδείξεων, επομένως τα δεδομένα για τα μαλακτικά και τα τοπικά στεροειδή αφορούν πιθανή χρήση για ατοπική δερματίτιδα ή ψωρίαση και άλλες ενδείξεις (Health and Social Care Information Centre, 2015). Οι πιο πρόσφατες πληροφορίες δείχνουν ότι οι γενικοί γιατροί στην Αγγλία συνταγογράφησαν περίπου 27 εκατομμύρια συνταγές για τους τοπικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας με κόστος περίπου £169 εκατομμύρια. Μεταξύ αυτών, οι τρεις κατηγορίες που αντιπροσωπεύουν το 89% του όγκου και το 86% των δαπανών είναι "άλλα παρασκευάσματα" (πχ. κρέμα Aveeno), παρασκευάσματα μάνιου και ντους και υγρή παραφίνη. Το 2015, 13 εκατομμύρια συνταγές δόθηκαν για τοπικά στεροειδή στοιχίζοντας συνολικά £67 εκατομμύρια ενώ χαμηλότερα ήταν τα έξοδα για τους TCIs που συνταγογραφήθηκαν (περίπου £4,4 εκατομμύρια).

Στις ΗΠΑ, για τους ασθενείς που έχουν ασφάλιση, οι ιδίες δαπάνες (out of pocket) συνήθως αφορούν επισκέψεις γιατρού, και την αγορά των ενυδατικών και εξωνοσοκομειακών φαρμάκων που αποτελεί κόστος \$5-\$50 ή περισσότερο. Για ασθενείς χωρίς ασφάλιση υγείας, η θεραπεία του εκζέματος για ήπιες περιπτώσεις συνήθως κοστίζει λιγότερο από 50 δολάρια το μήνα, όπου συμπεριλαμβάνεται ενυδατικό καθαριστικό, ενυδατική κρέμα και κάποια κρέμα κορτιζόνης. Η θεραπεία για έκζεμα για πιο σοβαρές περιπτώσεις συνήθως κοστίζει περίπου \$50-\$500 ή περισσότερο ανά μήνα, ανάλογα με τον τύπο του φαρμάκου, την ποσότητα και αν το φάρμακο είναι πρωτότυπο ή γενόσημο. Τέλος, το κόστος θεραπείας για πολύ σοβαρές περιπτώσεις όταν έχουν αποτύχει όλες οι υπόλοιπες θεραπείες, είναι λιγότερο από 20 δολάρια το μήνα για ένα στεροειδές έως και 500 δολάρια ή περισσότερο, για μια ανοσοκατασταλτική κρέμα.

Σύμφωνα με τη δημοσίευση του WHO "WHO 2010, Global Burden of Disease survey", η ατοπική δερματίτιδα συγκαταλέγεται στις πρώτες μεταξύ των δερματικών παθήσεων όσον αφορά τα έτη ζωής σταθμισμένα για αναπηρία ("disability-adjusted life

years”) και τα έτη που ζει κάποιος με κάποια νόσο “years lived with a disease” (Murray et al. 2012, Vos et al. 2012). Η νόσος έχει σοβαρό αντίκτυπο σε επίπεδο πληθυσμού παρά το γεγονός πως στη συγκεκριμένη αναφορά το πραγματικό φορτίο της νόσου έχει υποεκτιμηθεί δεδομένου ότι δεν συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από τη ψυχολογία των ασθενών ή των συννοσηρότητων που εμφανίζουν. Δυστυχώς δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες σχετικά με τον οικονομικό αντίκτυπο της νόσου, αν και από τα λίγα διαθέσιμα δεδομένα φαίνεται πως τα συνολικά ιατρικά κόστη είναι πολύ υψηλά και παρόμοια με άλλες νόσους όπως πχ. το άσθμα. Σε μια έκθεση αναφοράς που συμπεριλάμβανε τέσσερις μελέτες αναφέρεται πως ο μέσος όρος του ετήσιου άμεσου κόστους είναι περίπου \$5δισ, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει πως στην ίδια αναφορά τα έξοδα out-of-pocket έχουν υπολογιστεί να αποτελούν περίπου το 10% του ετήσιου οικογενειακού εισοδήματος. Οι συννοσηρότητες προσθέτουν ένα επιπλέον κόστος, που έχει προσδιοριστεί περίπου 1 έως 5 φορές αυξημένο.

Τέλος, στην έκθεση του EFA αναφέρεται πως τα άτομα με σοβαρό ατοπικό έκζεμα δαπανούν επιπλέον χρήματα για την υγειονομική περίθαλψη, κατά μέσο όρο €927,12 ετησίως, και έχουν επιπλέον δαπάνες για καθημερινές ανάγκες, όπως η προσωπική υγιεινή, η οποία προσθέτει επιπλέον κόστος στα μηνιαία έξοδα του ασθενούς +18%/μηνιαία (G. de Carlo, S. Romagosa 2018).

2.4 Διαχείριση, Πρόληψη και Αντιμετώπιση

Λαμβάνοντας υπόψη την επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής των ασθενών και των φροντιστών υγείας των ασθενών αλλά και τις οικονομικές δαπάνες στα πλαίσια της υγειονομικής περίθαλψης υπάρχει σαφής ανάγκη για την σωστή διαχείριση της νόσου. Η σωστή διαχείριση περιλαμβάνει ενέργειες σχετικές με την πρόληψη της νόσου αλλά και την αντιμετώπισή της. Η γνώση που έχει προκύψει γύρω από την ατοπική δερματίτιδα και τους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου βοηθά όλο και περισσότερο στην εφαρμογή μέτρων για τη σωστή διαχείριση της. Λόγω του επιπολασμού της AD στις βρεφικές ηλικίες είναι σαφές πως η πρόληψη πρέπει να ξεκινήσει με τις πρώτες ενδείξεις της νόσου και να επικεντρωθεί στη βρεφική περίοδο. Η σωστή πρόληψη πρέπει να λάβει υπόψη τόσο τις λειτουργίες που όπως αναφέρθηκαν παραπάνω συμβάλλουν στην AD (πχ. τον επιδερμικό φραγμό) αλλά και τα περιβαλλοντικά αίτια.

Η AD δημιουργεί σημαντικό φορτίο νόσου στους ασθενείς και ο προσδιορισμός των

βασικών συντελεστών που μειώνουν την QoL μπορεί να κατευθύνει τους κλινικούς ιατρούς για να εκτιμήσουν καλύτερα το βάρος της νόσου σε κάθε ασθενή μεμονωμένα. Επικυρωμένα εργαλεία για την αξιολόγηση της QoL μπορεί να είναι χρήσιμα και μπορούν να ενσωματωθούν εύκολα στη συνήθη κλινική πράξη. Έτσι θα μπορούν οι κλινικοί γιατροί και οι φροντιστές υγείας να παρακολουθούν την εξέλιξη της νόσου για κάθε ένα ασθενή και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Sibbald and Drucker 2017).

2.4.1 Κλινικά σημεία και διάγνωση

Δεν έχουν αναφερθεί συγκεκριμένα εργαστηριακά ή ιστολογικά ευρήματα που σχετίζονται με την ατοπική δερματίτιδα με αποτέλεσμα η διάγνωση της νόσου να έγκειται αποκλειστικά στην κλινική εικόνα των ασθενών. Μια σειρά διαφορετικών κριτηρίων έχουν αναπτυχθεί σχετικά με τη διάγνωση της AD, όπως για παράδειγμα τα κριτήρια Hanifin και Rajka καθώς και λοιπά απολοποιημένα κριτήρια που βασίζονται σε αυτά και προέρχονται από την εμπειρική γνώση των γιατρών. Καίρια σημεία είναι ο κνησμός και οι εκζεματικές βλάβες, οι οποίες μπορεί να είναι οξείες, υποξείες ή χρόνιες. Οι βλάβες μπορεί να επηρεάσουν οποιοδήποτε σημείο του σώματος αλλά συνήθως καταναίμονται και έχουν συγκεκριμένη μορφή ανάλογα την ηλικία των ασθενών. Επίσης κοινό κλινικό σημείο είναι η γενικευμένη ξηρότητα του δέρματος, η σύντομη έναρξη και η ατοπία. Αρκετές μέθοδοι έχουν καθιερωθεί προκειμένου να προσδιοριστεί η σοβαρότητα της νόσου. Ο δείκτης σοβαρότητας της περιοχής του εκζέματος Eczema Area Severity Index, EASI καθώς και ο δείκτης της ατοπικής δερματίτιδας SCORAD ("SCORing Atopic Dermatitis") έχουν καθιερωθεί ως προτιμητέα συστήματα για να αξιολογηθούν τα συμπτώματα της νόσου (Schmitt et al. 2007). Ο EASI λαμβάνει σταθμισμένο σκορ (0 έως 72) από 4 προβληματικές περιοχές και τα αποτελέσματα που προκύπτουν κατηγοριοποιούνται ως εξής: 0 (χωρίς έκζεμα), τιμές 7.1-21 (μέτρια); 21.1-50 (σοβαρή); 50.1-72 (πολύ σοβαρή). Ακόμη, συχνά χρησιμοποιούνται και οι δείκτες BSA (Body Surface Area) ή IGA (Investigator's Global Assessment), κοινά εργαλεία μέτρησης στις δερματικές παθήσεις (πχ. ψωρίαση). Η νόσος θεωρείται μέτρια έως σοβαρή όταν ο δείκτης BSA παίρνει τιμές τουλάχιστον 10% ή εάν ένας ασθενής έχει μεμονωμένες βλάβες με μέτρια-προς-σοβαρά χαρακτηριστικά, εμπλοκή των ιδιαίτερα ορατών περιοχών ή περιοχών που είναι σημαντικές για τη λειτουργία, ή έχει σημαντικά επηρεασμένη ποιότητα ζωής QOL (Boguniewicz et al. 2017).

2.4.2. Πρόληψη

Σύμφωνα με τα τωρινά δεδομένα δεν έχει τεθεί σε εφαρμογή κάποιο πρόγραμμα ή στρατηγική πρόληψης της νόσου. Οι περισσότερες παρεμβάσεις πρόληψης στοχεύουν στην ενίσχυση της λειτουργίας του φραγμού του δέρματος. Η κοινότητα Primary Care Dermatology Society, PCDS, υπογραμμίζει τη σημασία του να αφιερώνεται αρκετός χρόνος σε κάθε ασθενή από το θέρापοντα ιατρό/νοσηλευτικό προσωπικό για την αξιολόγηση του, αλλά και για παρέχει στον ασθενή, πληροφορίες για το έκζεμα και τη διαχείρισή του, καθώς και να του παρέχει τα στοιχεία επικοινωνίας για τις ομάδες ασθενών. Ουσιαστικής σημασίας είναι η ανάπτυξη ενός εξατομικευμένου σχεδίου θεραπείας για κάθε ασθενή (PCDS 2016).

Σχεδόν τα δύο τρίτα των συνταγογραφούμενων θεραπειών για την αντιμετώπιση του εκζέματος δεν εφαρμόζονται ποτέ ή εγκαταλείπονται πολύ γρήγορα, έστω κι αν πρόκειται για την πιο αποτελεσματική διαθέσιμη θεραπεία κατά της σοβαρής ξηρότητας και των φλεγμονωδών βλαβών. Ο φόβος για τις κρέμες που περιέχουν κορτιζόνη ή η έλλειψη προσοχής στη διαδικασία όταν επανεμφανίζονται νέες βλάβες, μπορεί να οδηγήσει στην επανεμφάνιση ενός γενικευμένου εκζέματος. Κατά συνέπεια, είναι σημαντική η ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τη νόσο και η ευαισθητοποίησή τους προκειμένου να ζητηθεί βοήθεια όταν κάτι δε λειτουργεί σωστά. .

2.4.3 Αντιμετώπιση

Οι τρέχουσες μέθοδοι διαχείρισης της AD περιλαμβάνουν τον συνδυασμό μη φαρμακευτικών σκευασμάτων για τη μεγιστοποίηση της συνολικής λειτουργίας του φραγμού του δέρματος αλλά και τη χρήση συνταγογραφούμενων φαρμάκων για την αντιμετώπιση του χρόνιου χαρακτήρα της AD.

Η καθημερινή προληπτική φροντίδα είναι απαραίτητη για τη συντήρηση της λειτουργίας του φραγμού του δέρματος και επομένως για τη μακροπρόθεσμη διαχείριση της AD. Οι ασθενείς προτρέπονται να παίρνουν σύντομα, ζεστά λουτρά ή ντους χρησιμοποιώντας ήπιες, υποαλλεργικές λοσιόν καθαρισμού και να χρησιμοποιούν ενυδατικές λοσιόν και υδρόφιλες αλοιφές.

Οι τοπικές συνταγογραφούμενες κρέμες, τζελ ή σαπούνια, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών και των αναστολέων καλσινευρίνης, θεωρούνται η συνταγογραφούμενη τοπική θεραπεία πρώτης γραμμής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η ατροφία του δέρματος, των τελεγγειεκτασιών και των σηράγγων, περιορίζουν την

συχνή χρήση τοπικών στεροειδών. Η ελλιπής πληροφόρηση των ασθενών σχετικά με τα τοπικά στεροειδή, συχνά οδηγεί σε μη συμμόρφωση στη θεραπεία λόγω ανησυχίας των ασθενών ή φροντιστών. Ως εκ τούτου, οι γιατροί θα πρέπει να αφιερώνουν επαρκή χρόνο στους ασθενείς τους, να τους εξηγούν τη νόσο και τη θεραπεία καθώς και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, προκειμένου να αποφεύγεται η μη σύμμορφωση στη θεραπεία. Η φωτοθεραπεία είναι επίσης μια επιλογή για τους ασθενείς στους οποίους μόνο τα τοπικά φάρμακα δεν επιτυγχάνουν επαρκή διαχείριση της νόσου. Καθότι απαιτούνται αρκετές συχνές και σύντομες επισκέψεις ανά εβδομάδα στην κλινική, οι ασθενείς βρίσκουν τη φωτοθεραπεία αρκετά χρονοβόρα και δαπανηρή (Levy 2007, Gelbard 2008, Weidinger et al. 2016).

Όταν η τοπική θεραπεία και η φωτοθεραπεία αποτυγχάνουν, συστημικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες πρέπει να επιλέγονται. Ευρέως χρησιμοποιούμενες είναι η κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη και mycophenolate mofetil. Με εξαίρεση την κυκλοσπορίνη που έχει έγκριση κυκλοφορίας και χρήσης ως μικρής διάρκειας θεραπεία για σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, τα υπόλοιπα σκευάσματα (στις περισσότερες χώρες τις Ευρώπης), χρησιμοποιούνται ως φάρμακα εκτός ένδειξης (WebMD, 2017).

2.4.3.1 Μαλακτικά

Τα μαλακτικά παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση της ατοπικής δερματίτιδας και η κατάλληλη χρήση μπορεί να μειώσει την ανάγκη για τοπικά στεροειδή. Συγκρατούν την υγρασία στο δέρμα και δημιουργούν ένα προστατευτικό στρώμα, το οποίο βοηθά στην αποκατάσταση του δέρματος και βελτιώνει την ενυδάτωση. Συνιστώνται σε όλους με ατοπική δερματίτιδα και πρέπει να εφαρμόζονται απερίφραστα και συχνά. Είναι καίριας σημασίας η συμμόρφωση των ασθενών στη χρήση των μαλακτικών και για αυτό το λόγο είναι σημαντική η εύρεση ενός προϊόντος που επιθυμεί ο ασθενής. Οι ασθενείς συνήθως προτιμούν κρέμες και gel, ενώ οι αλοιφές παρότι έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης δερματίτιδας εξ επαφής, είναι λιγότερο ανεκτές (Chaplin 2016).

Πίνακας 2.2

Συνιστώμενη δοσολογία μαλακτικών (εφαρμογή 2 φορές/ημέρα για μια εβδομάδα σε ενήλικες ασθενείς)

	Creams and ointments (g)	Lotions (ml)
Face	15–30	100
Both hands	25–50	200
Scalp	50–100	200
Both arms or both legs	100–200	200
Trunk	400	500
Groins and genitalia	15–25	100

Πηγή Chaplin et al. 2016

2.4.3.2 Τοπικά συνταγογραφούμενα σκευάσματα

Τοπικά κορτικοστεροειδή

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή (TCS) αποτελούν τη πρώτη γραμμή θεραπείας για την ατοπική δερματίτιδα και χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση της νόσου σε ενήλικες αλλά και παιδιά. Τα TCS δρουν στα T λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα και σε λοιπά κύτταρα του ανοσοποιητικού, με στόχο την καταστολή της δράσης των προφλεγμονώδων κυτοκινών. Δεδομένου του προφίλ ασφάλειας τους, ακολουθούν ως θεραπευτική επιλογή όταν οι ενυδατικές κρέμες αποτυγχάνουν να ελέγξουν επαρκώς τη νόσο και τις δερματικές βλάβες (Eichenfield et al. 2014). Τα TCS έχουν συμπεριληφθεί σε πολλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RTC), όπου και επικυρώνεται η χρήση τους καθώς μειώνουν τα οξεία και χρόνια συμπτώματα της AD, και αποτελούν το υπό σύγκριση φάρμακο για όποια νέα θεραπεία έναντι της νόσου (Hoare et al. 2000, Stein et al. 2016).

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο πρότυπο για τη χορήγηση των TCS ως προς την επιλογή, την ποσότητα και τη συχνότητά τους και οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν διάφορα στοιχεία για να προχωρήσουν με την χορήγηση μιας θεραπείας, μεταξύ των οποίων και η προτίμηση του ασθενούς, το κόστος του TCS και η διαθεσιμότητα. Υπάρχουν 7 τάξεις δραστικότητας για τα τοπικά κορτικοστεροειδή, ξεκινώντας από τα πολύ χαμηλής/χαμηλής δραστικότητας (class VII) ως τα πολύ υψηλής (class I). Μπορούν να χορηγηθούν τάξης I για μικρότερο χρονικό διάστημα ή τάξης VII για μεγαλύτερη χρονική διάρκεια μέχρις ότου να επιτευχθούν τα επιθυμητά αποτελέσματα. Η δόση που δίνεται στους ασθενείς επίσης δεν ακολουθεί κάποιο

καθολικό πρότυπο, ωστόσο οι περισσότεροι επαγγελματίες υγείας συνιστούν 0,5gr για μια επιφάνεια σώματος ίση με δύο παλάμες ενηλίκων. Δεν αναφέρονται συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα λόγω της χρήσης TCS ωστόσο τα περισσότερα από αυτά που αναφέρονται είναι σε περιπτώσεις όπου χορηγούνται υψηλής δραστηριότητας TCS ή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ο κίνδυνος ατροφίας του δέρματος αυξάνεται με τους παράγοντες μεγαλύτερης δραστηριότητας, την ηλικία και τη χρήση σε περιοχές με λεπτότερο δέρμα, όπως το πρόσωπο. Συνήθως οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρούν με τη διακοπή της χρήσης των κορτικοστεροειδών μετά από διάστημα κάποιων εβδομάδων ή μηνών. Οι γενικές κατευθυντήριες οδηγίες που διέπουν τη χορήγηση τοπικών κορτικοστεροειδών είναι (Chaplin 2016):

- Να χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή χαμηλότερης κατάλληλης δραστηριότητας όπου είναι δυνατό
- Να εφαρμόζεται λεπτή στρώση μόνο στο φλεγμένο δέρμα και σε κατάλληλη ποσότητα
- Οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται μόνο μια φορά την ημέρα
- Η ισχύς να επιλέγεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και το φλεγμένο δέρμα
 - Πρόσωπο ενηλίκων: Ήπια ή μέτρια ισχύς
 - Κορμός και άκρα ενηλίκων: ισχυρό
 - Παλάμες και πέλματα: ισχυρή ή πολύ ισχυρή

HOW MUCH IS ENOUGH?



One Fingertip Unit (FTU) is amount of ointment or cream squeezed out of a tube, from the tip of an adult index finger to the first crease in the finger.

	Face and Neck	Arm and Hand	Leg and Foot	Chest and Stomach	Back and Bottom
3-12 months	1 FTU	1 FTU	2 FTUs	1 FTU	2 FTUs
1-3 years	2 FTUs	2 FTUs	3 FTUs	3 FTUs	3 FTUs
3-6 years	2 FTUs	3 FTUs	4 FTUs	4 FTUs	4 FTUs
6-10 years	3 FTUs	3 FTUs	4 FTUs	4 FTUs	4 FTUs
10 years through adult	3 FTUs	3 FTUs	4 FTUs	4 FTUs	4 FTUs

Εικόνα 2.8

Συνιστώμενη δοσολογία τοπικών στεροειδών σύμφωνα με το National Eczema

2.4.3.3 Τοπικοί Αναστολείς της Καλσινευρίνης

Οι τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης (TCIs) (τακρόλιμους, πιμεκρόλιμους) χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται τα τοπικά κορτικοστεροειδή. Ειδικά το τακρόλιμους μπορεί να χορηγηθεί προληπτικά για τη διατήρηση της νόσου σε ύφεση και την αποτροπή των υποτροπών και των εξάρσεων της ατοπικής δερματίτιδας. Οι TCIs είναι ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που δρουν ενάντια στην καλσινευρίνη, απενεργοποιώντας την, με αποτέλεσμα να αδρανοποιείται το βιοχημικό μονοπάτι παραγωγής ορισμένων κυττοκινών και ιδιαίτερα της IL-II (κύριος ενεργοποιητής πολλαπλασιασμού T-λεμφοκυττάρων) και άρα να αναστέλλεται η παραγωγή T-λεμφοκυττάρων. Τα τακρόλιμους και πιμεκρόλιμους είναι αποτελεσματικά τόσο ως επιλογή βραχείας θεραπείας (3-12 εβδομάδες) αλλά και μακράς θεραπείας (έως 12 μήνες) σε παιδιά και ενήλικες (El. Batawy et al. 2009). Το τακρόλιμους ενδείκνυται για σοβαρής μορφής ατοπική δερματίτιδα και χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με TCS ενώ το πιμεκρόλιμους για ήπιας και μέτριας μορφής AD. Η PCDS τους συνιστά ως θεραπεία για τα βλέφαρα και την περιτοναϊκή επιδερμίδα, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν τακτικά ένα τοπικό στεροειδές στο πρόσωπό τους, σε ηλικιωμένους και λοιπούς ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για έλκος και όταν υπάρχει σημάδι της ατροφίας του δέρματος. Τα προϊόντα δεν πρέπει να συνταγογραφούνται σε άτομα που είναι ανοσοκατασταλμένα ή σε περιοχές που υπάρχει λοίμωξη. Εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση στο tacrolimus μετά από δύο εβδομάδες, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες επιλογές θεραπείας. Οι ασθενείς που ανταποκρίνονται μετά από έξι εβδομάδες θεραπείας μπορούν να εξετάσουν τη μετάβαση σε θεραπεία συντήρησης δύο φορές την εβδομάδα έως και ένα έτος, όπου πρέπει να αξιολογηθεί η ανάγκη συνέχισης. Το Pimecrolimus έχει άδεια χρήσης για χορήγηση δύο φορές ημερησίως για διάστημα έως ένα έτος, αλλά θα πρέπει να διακοπεί εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση μετά από έξι εβδομάδες θεραπείας. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής (ερεθισμός, κάψιμο, κνησμός), έξαψη του δέρματος και τοπική μόλυνση. Η μακροχρόνια ασφάλεια τους εξακολουθεί να αξιολογείται (Charlin 2016).

2.4.3.4 Αντιβιοτικά και αντισταμινικά από του στόματος

Συχνά οι ασθενείς με AD παρουσιάζουν βακτηριακές λοιμώξεις που συνήθως οφείλονται στο *Staphylococcus aureus*. Η χρήση από του στόματος αντιβιοτικών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με άλλες θεραπείες για AD. Επιπλέον, στην ατοπική δερματίτιδα εκκρίνεται ισταμίνη από τα ιστιοκύτταρα, προκαλώντας αγγειοδιαστολή και κνησμό μέσω της διέγερσης των τοπικών αιμοφόρων αγγείων και νεύρων. Ο έντονος κνησμός συμβάλλει στη διάσπαση του φυσικού φραγμού του δέρματος, αυξάνοντας τον κίνδυνο μόλυνσης. Τα αντισταμινικά δια του στόματος όπως η διφαινυδραμίνη, η υδροξυζίνη και η κυπροεπταδίνη, αλλά και μη καταπραϋντικά παρασκευάσματα όπως η σετιριζίνη, η φεξοφенаδίνη και η λορατιδίνη, συχνά συνταγογραφούνται για την ανακούφιση του κνησμού.

2.4.3.5 Συστηματικοί ανοσορυθμιστές

Προτού μεταβεί κάποιος ασθενής στη συστηματική θεραπεία, καλό θα είναι οι θεράποντες να έχουν επαληθεύσει τους λόγους που δεν είχε ικανοποιητική ανταπόκριση η τοπική θεραπεία. Πολλοί ασθενείς με δερματικές παθήσεις δεν χρησιμοποιούν τη θεραπεία όπως τους έχει συνταγογραφηθεί και στη συχνότητα που ενδείκνυται. Κατά συνέπεια θα πρέπει να αναζητηθούν οι λόγοι αποτυχίας και αν και κατά πόσο οφείλονται σε μη συμμόρφωση των ασθενών με τις κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης, σε κάποια λοίμωξη, αλλεργία ή πράγματι σε ανεπάρκεια της θεραπείας (Cookson et al. 2012).

Υπάρχουν κυρίως τέσσερις επιλογές για συστηματική θεραπεία σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες: κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη και μυκοφαινολάτη. Από αυτές μόνο η κυκλοσπορίνη έχει λάβει άδεια για σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. Η κυκλοσπορίνη έχει ταχεία έναρξη δράσης και έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει 50% μείωση στη σοβαρότητα της ατοπικής δερματίτιδας με βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Συνήθως συνταγογραφείται για έξι έως εννέα μήνες προς αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών όπως, ο κίνδυνος υπέρτασης, νεφροτοξικότητας και καρκίνου του δέρματος.

Κυκλοσπορίνη

Η χρήση της κυκλοσπορίνης A (CSA) για τη θεραπεία της AD έχει αναφερθεί από το 1991. Η κυκλοσπορίνη είναι μία ισχυρή ανοσοκατασταλτική ουσία που αναστέλλει την ανάπτυξη των αντιδράσεων κυτταρικής μεσολάβησης, καθώς και την εξαρτώμενη από τα T- κύτταρα παραγωγή αντισωμάτων (Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων). Η δόση έναρξης

εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η ηλικία του ασθενούς, η σοβαρότητα της νόσου, οι ιατρικές συννοσηρότητες και η ανεκτικότητα. Η CSA είναι αποτελεσματική σε παιδιά και ενήλικες και τόσο οι συνεχείς μακροχρόνιες όσο και οι διαλείπουσες βραχυχρόνιες δοσολογίες μπορούν να αποτελέσουν κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές. Χορηγείται συνήθως σε δόση 2,5-5 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις για 6 εβδομάδες. Μετά από 6 εβδομάδες, γίνεται προσαρμογή στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Η υψηλότερη δόση έναρξης των 300 mg/ημέρα σε ενήλικες ασθενείς είναι αποτελεσματικότερη από 150 mg/ημέρα, ωστόσο ενδείκνυται η δόση των 150 mg/ημέρα λόγω της μεγαλύτερης ανοχής των νεφρών (Czech et al. 2000). Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβάνει νεφροτοξικότητα, υπέρταση, λοίμωξη, υπερτρίχωση, η υπερπλασία των ούλων, κεφαλαλγία, και αυξημένο κίνδυνο λεμφώματος και καρκίνου του δέρματος (Sidbury et al. 2014). Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των ασθενών ως προς την αρτηριακή πίεση και την κρεατινίνη τους για τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας που ακολουθείται από μηνιαία παρακολούθηση των τιμών. Όταν παρατηρείται σημαντική αύξηση στις τιμές της αρτηριακής πίεσης ή ενδείξεις νεφρικής τοξικότητας πρέπει να μειωθεί η δόση ή να διακοπεί η θεραπεία. Στη συνήθη κλινική πράξη, οι περισσότεροι δερματολόγοι χορηγούν την CSA ως βραχυπρόθεσμη θεραπεία για άμεσο έλεγχο της νόσου, δεδομένης της ταχείας έναρξης δράσης της, αλλά και του προφίλ ασφάλειάς της. Στη συνέχεια αλλάζουν τη θεραπεία σε θεραπεία συντήρησης που περιλαμβάνει μαλακτικά, τοπικούς παράγοντες, μεθοτρεξάτη ή κάποια άλλη συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία.

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη είναι ανοσοκατασταλτικός παράγοντας που επιδρά σε πολλά διαφορετικά μονοπάτια. Αναστέλλει τη σύνθεση του DNA και RNA ενώ φαίνεται να αναστέλλει τη δράση ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της πουρίνης, οδηγώντας σε συσσώρευση αδενοσίνης. Η συσσωρευμένη αδενοσίνη αναστέλλει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και απενεργοποιεί ένζυμα που σχετίζονται με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η μεθοτρεξάτη (MTX) χρησιμοποιείται συχνά ως ογκολογική θεραπεία και για την αντιμετώπιση αυτοάνοσων νοσημάτων, έχει λάβει έγκριση κυκλοφορίας για τη θεραπεία της ψωρίασης ενώ έχει χρήση εκτός ένδειξης για τη θεραπεία της AD. Η MTX στα πλαίσια κλινικών μελετών έχει χορηγηθεί τόσο σε ενήλικες όσο και παιδιά και φαίνεται να είναι αποτελεσματική επιτυγχάνοντας έως και 65% μείωση της ενεργότητας της νόσου και μείωση της σοβαρότητας της. Το προφίλ των ανεπιθύμητων συμβάντων από τη χορήγηση MTX είναι αρκετά καλά χαρτογραφημένο

και περιλαμβάνει ναυτίες, κούραση, συμπτώματα GI, τα οποία αντιμετωπίζονται με μείωση της δόσης ή αύξηση του συγχορηγούμενου φολικού οξέος. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η συνιστώμενη εναρκτήρια δόση στους ενήλικες που πάσχουν από AD είναι 15mg ανά εβδομάδα (Fortson, Feldman, and Strowd 2017).

Αζαθειοπρίνη

Η αζαθειοπρίνη (AZA) αναστέλλει τη σύνθεση του DNA, RNA, πρωτεϊνών ενώ επηρεάζει τον κυτταρικό μεταβολισμό και αναστέλλει την μίτωση. Έχει βραδύτερη έναρξη δράσης συγκριτικά με την κυκλοσπορίνη, αλλά μπορεί να ληφθεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, αν και είναι λιγότερο αποτελεσματική. Η AZA είναι εγκεκριμένη από τον FDA ως προφυλακτική θεραπεία απόρριψης μοσχεύματος νεφρού και ως θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά χρησιμοποιείται εκτός ένδειξης για τη θεραπεία φλεγμονωδών διαταραχών όπως η AD. Συνιστάται μόνο για περιπτώσεις AD ανθεκτικές σε πιο συντηρητικές επιλογές (Fortson, Feldman, and Strowd 2017). Οι περισσότερες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν δοσολογικό σχήμα μεταξύ 1-3 mg/ανά κιλό βάρους/ημέρα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, αίσθημα φουσκώματος, ανορεξία και κράμπες. Αυτοί είναι συνηθισμένοι λόγοι για τη μη συμμόρφωση του ασθενούς. Οι λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, λευκοπενία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Η μόλυνση, ο καρκίνος του δέρματος και το λέμφωμα είναι δυνητικοί κίνδυνοι.

Μυκοφαινολάτη

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ είναι ο 2-μορφολινοαιθυλικός εστέρας του MPA. Το MPA είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός, μη συναγωνιστικός και αναστρέψιμος αναστολέας της αφυδρογονάσης της μονοφωσφορικής ινοσίνης και συνεπώς αναστέλλει την de novo οδό σύνθεσης του νουκλεοτιδίου της γουανοσίνης χωρίς ενσωμάτωση στο DNA (Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων). Παρόλο που έχει εγκριθεί από τον FDA σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης οργάνων, η χρήση εκτός ένδειξης σε ασθενείς με AD είναι μια βιώσιμη επιλογή. Η μυκοφαινολάτη φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική με την κυκλοσπορίνη και μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερο ρυθμό υποτροπής μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τα ποσοστά υποτροπής ή για συστάσεις δοσολογίας. Αναδρομικές μελέτες αναφέρουν δόσεις κυμαινόμενες από 0,5 έως 3g/ημέρα (Murray et al. 2007). Η χορήγηση γίνεται δύο φορές την ημέρα και διατίθεται σε πόσιμο εναιώρημα, δισκία και κάψουλες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και κοιλιακές κράμπες.

2.4.3.6 Νέες θεραπείες

Τα τελευταία χρόνια, υπήρξε μια αυξανόμενη κίνηση προς τη χρήση στοχευμένων θεραπειών στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας (AD), παράλληλη με εκείνη που συνέβη στην ψωρίαση. Ο προσδιορισμός του ρόλου του ανοσοποιητικού συστήματος και της ρύθμισης των κυτοκινών στην παθογένεση της ατοπικής δερματίτιδας αποτέλεσε καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη πολλών νέων θεραπειών αλλά και την περαιτέρω διερεύνηση των καθιερωμένων παραγόντων που έχουν ήδη αναπτυχθεί και εγκριθεί ως θεραπεία για άλλες ενδείξεις. Μεταξύ των φαρμάκων που μελετώνται, νέα βιολογικά φάρμακα στοχεύουν ειδικά μόρια όπως τις IL4, IL13, IL17 και IgE. Επίσης, αναπτύσσονται μη βιολογικές θεραπείες για την AD που περιλαμβάνουν μικρά μόρια που στοχεύουν στην αναστολή της φωσφοδιεστεράσης τύπου IV (PDE4) ή της αναστολής κινάσης JAK. Ενώ ακόμη, αναπτύσσονται και νέες θεραπείες που στοχεύουν στην επιδιόρθωση του φραγμού του δέρματος για τη μείωση των συμπτωμάτων της AD. Στον πίνακα 2.3 που ακολουθεί συνοψίζονται οι υπό ανάπτυξη νέες θεραπείες της AD, ο βασικός μηχανισμός δράσης τους, ο τρόπος χορήγησης τους καθώς και το κλινικό πρόγραμμα/κλινική μελέτη στην οποία υπάρχει σχετική αναφορά.

Πίνακας 2.3

Πίνακας με νέες θεραπείες και τα κλινικά προγράμματα στα οποία εξετάζονται

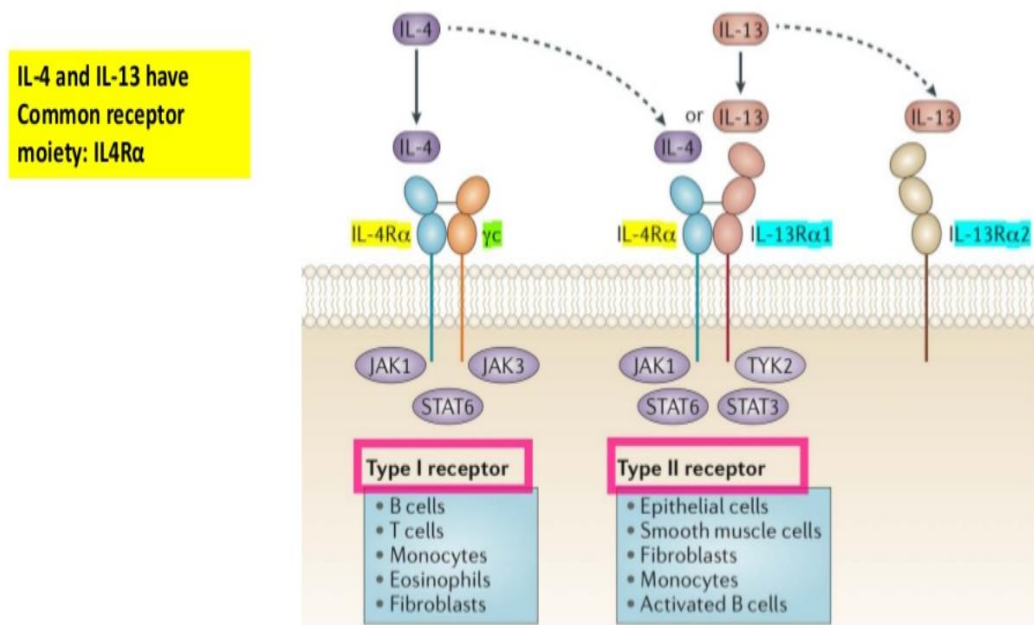
Drug candidate	Phase	Mechanism	Route	Clinicaltrials.gov identifier
<i>Biologics</i>				
Dupilumab	3	IL-4R antibody	SC	NCT01949311
				NCT02277743
				NCT02260986
	2		SC	NCT02407756
Tralokinumab	2	IL-13 antibody	SC	NCT02347176
Lebrikizumab	2	IL-13 antibody	SC	NCT02340234
BMS-981164	1	IL-31 antibody	SC	NCT01614756
CIM331 (Nemolizumab)	2	IL-31RA	SC	NCT01986933
ILV-094	2	IgG1A antibody	SC	NCT01941537
Secukinumab	2	IL-17 antibody	SC	NCT02594098
Ustekinumab	2	anti-IL12/23	SC	NCT01806662
CNTO 7160	1	IL-33R antibody	SC	NCT02345928
XmAb7195	1	IgE Antibody	IV	NCT02148744
	1			NCT02881853
Omalizumab	2	IgE Antibody	SC	NCT02300701
Ligelizumab (QGE031)	2	IgE Antibody	SC	NCT01552629
MEDI4212	1	IgE Antibody	SC/IV	NCT01544348
AMG 157 (MEDI9929)	2	TSLP Antibody	SC	NCT02525094
<i>Mesenchymal Stem Cells</i>				
FURESTEM-AD	1/2	Mesenchymal stem cells	SC	NCT01927705
	1		SC	NCT02888704
<i>Small Molecules</i>				
Apremilast	2	PDE4 Inhibitor	Oral	NCT0139315
	2			NCT00931242
	2			NCT02087943
Baricitinib (LY3009104)	2	JAK 1/2 inhibitor	Oral	NCT02576938
Tofacitinib		JAK 1/3 inhibitor	Oral	Levy 2015
PF-0496582	2	JAK 1 inhibitor	Oral	NCT02780167
ABT-494	2	JAK 1 inhibitor	Oral	NCT02925117
AQX-1125	2	SHIP-1 activator	Oral	NCT02324972
Fevipirant (QAW039)	2	CRTH2-R antagonist	Oral	NCT01785602
OC459 (OC000459)	2	CRTH2-R antagonist	Oral	NCT02002208
BBI-5000	1	CRTH2-R antagonist	Oral	NCT02590289
KHK4577	2	Unknown	Oral	NCT02004119

Πηγή (Fortson, Feldman, and Strowd 2017)

Το dupilumab (IL-4R) αποτελεί την πρώτη θεραπεία βιολογικού παράγοντα που πήρε έγκριση κυκλοφορίας για την αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας ενώ έγκριση κυκλοφορίας από τον FDA έχει λάβει πρόσφατα και το crisaborole, ένας τοπικός αναστολέας φωσφοδιεστεράσης (PDE) -4 που μειώνει την παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF) άλφα και άλλων φλεγμονωδών κυτοκινών (www.hsrhc.nih.ac.uk/topics/dupilumab-for-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-second-line, www.hsrhc.nih.ac.uk/topics/crisaborole-for-adults-adolescents-and-children-with-atopic-dermatitis).

2.4.3.7 Dupilumab

Τον Μάρτιο του 2017, ο FDA ενέκρινε το dupilumab για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή AD, η ασθένεια των οποίων δεν ελέγχεται επαρκώς με τοπικές θεραπείες. Το Dupilumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG4 αντίσωμα που δεσμεύεται στην κοινή άλφα υπομονάδα του υποδοχέα IL-4 και επομένως αναστέλλει τη μεταγωγή σήματος IL-4 και IL-13. Αυτές οι κυτοκίνες παράγονται κυρίως από κύτταρα TH2 και έχουν κύριο ρόλο στην παθογένεση της ατοπικής δερματίτιδας και άλλων ατοπικών ασθενειών (Brunner, Guttman-Yassky, and Leung 2017), Gandhi et al. 2017, Bullens et al. 1998).



Πηγή: Gandhi et al. 2017

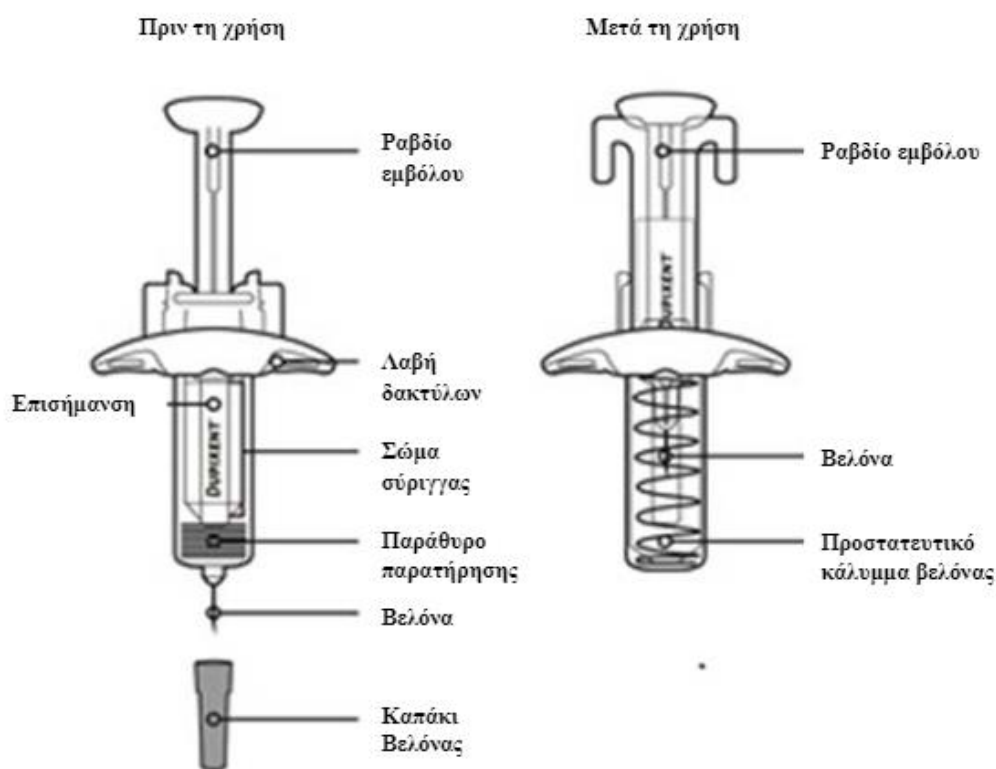
Εικόνα 2.9

Μηχανισμός δράσης του Dupilumab

Η έγκριση του dupilumab βασίστηκε σε στοιχεία από το κλινικό πρόγραμμα LIBERTY AD της εταιρείας Sanofi, στο οποίο συμμετείχαν περίπου 3.000 ασθενείς. Οι κλινικές μελέτες του προγράμματος LIBERTY AD (SOLO 1, SOLO 2, CHRONOS, SOLO CONTINUE και CAFÉ) εξέτασαν τη χρήση του dupilumab είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή AD, οι οποίοι δεν ελέγχονταν επαρκώς με συνταγογραφούμενες θεραπείες τοπικής εφαρμογής ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης, φλεγμονές στον οφθαλμό και τα βλέφαρα, ερυθρότητα, οίδημα και κνησμός.

Φαρμακοτεχνική μορφή και δοσολογία

Το Dupilumab διατίθεται ως ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα και χορηγείται με υποδόρια ένεση. Οι ενέσεις μπορούν να χορηγηθούν από έναν επαγγελματία υγείας (γιατρό ή νοσοκόμο) ή κάποιον φροντιστή υγείας ή ακόμη και από τους ίδιους τους ασθενείς, αφότου εκπαιδευθούν από το γιατρο ή νοσοκόμο τους. Η θέση της ένεσης προτείνεται να αλλάζει κάθε φορά ενώ μπορούν να επιλεγθούν τα σημεία του μηρού ή της κοιλιάς. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης περιέχει 300 mg dupilumab σε 2 ml διαλύματος (150 mg/ml).



Εικόνα 2.10

Dupixent 300mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας dupilumab

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, υπήρχε μια αρχική δόση φόρτισης των 600 mg, ακολουθούμενη από εγχύσεις 300mg κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα. Παρόμοια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σημειώθηκε και στα δύο δοσολογικά σχήματα κατά την περίοδο θεραπείας των 16 εβδομάδων των κλινικών δοκιμών φάσης

III. Επί του παρόντος, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την προσαρμογή της δόσης με βάση συγκεκριμένους παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο ή/και η φυλετική ομάδα. Επίσης, εξακολουθεί να διερευνάται κατά πόσον η αύξηση της δόσης ή της συχνότητας του σχήματος σε ασθενείς χωρίς ανταπόκριση έχει οποιαδήποτε πρόσθετα οφέλη ή ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια.

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για ενήλικες ασθενείς είναι μια αρχική δόση των 600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg), ακολουθούμενη από δόση 300 mg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα. Το dupilumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς τοπικά κορτικοστεροειδή. Μπορούν ακόμη να χρησιμοποιηθούν τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης, οι οποίοι όμως θα πρέπει να περιορίζονται μόνο στις προβληματικές περιοχές, όπως το πρόσωπο και την περιοχή των γεννητικών οργάνων. Δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που είναι αλλεργικοί στο Dupilumab ή σε κάποιο άλλο από τα συστατικά του φαρμακευτικού σκευάσματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Εισαγωγή

Για τη διενέργεια της οικονομικής ανάλυσης στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας λήφθηκαν υπόψιν οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τις μεθόδους οικονομικής ανάλυσης τόσο του NICE όσο και του ευρωπαϊκού δικτύου EUnetHTA. Σύμφωνα με τις συστάσεις της EUnetHTA προτείνονται τα εξής (EUnetHTA 2015):

- Συστηματική επισκόπηση προηγούμενων οικονομικών αξιολογήσεων

Παρότι δεν είναι υποχρεωτική η επισκόπηση προηγούμενων οικονομικών αξιολογήσεων, θεωρείται πως η έρευνα είναι χρήσιμη και μπορεί να γίνει σύγκριση μεταξύ των αποτελεσμάτων των διαφορετικών αναλύσεων.

- Ορισμός χρονικού ορίζοντα

Συνιστάται ο χρονικός ορίζοντας της ανάλυσης να είναι αρκετά μεγάλος ώστε να αντανακλά όλες τις σχετικές διαφορές στο κόστος ή τα αποτελέσματα μεταξύ των τεχνολογιών που συγκρίνονται. Η επιλογή του χρονικού ορίζοντα θα πρέπει να αιτιολογείται και να περιγράφεται με σαφήνεια.

- Προτιμώμενος τύπος ανάλυσης

Προτείνεται τα αποτελεσμάτων των αναλύσεων να προκύπτουν από αξιολογήσεις κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA) ή κόστους- χρησιμότητας (CUA). Εάν είναι σκόπιμο και επαρκώς αιτιολογημένο, η CCA (Cost-Consequence Analysis) μπορεί να αποτελέσει χρήσιμη εναλλακτική λύση σε περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατή η διεξαγωγή της CEA και της CUA

- Χρήση μοντέλων

Συνιστάται η χρήση μοντελοποίησης για οικονομικές αξιολογήσεις, η οποία θα πρέπει να δικαιολογείται και να παρουσιάζεται όσο το δυνατόν με μεγαλύτερη ανάλυση. Η επιλογή του κατάλληλου μοντέλου εξαρτάται από την ερευνητική ερώτηση. Όταν τα δεδομένα παρατείνονται πέραν της διάρκειας των κλινικών δοκιμών, όλες οι υποθέσεις πρέπει να παρουσιάζονται σαφώς και να αναλύονται χρησιμοποιώντας διαφορετικά σενάρια.

- Κόστη και αποτελέσματα

Προτείνεται οι οικονομικές αξιολογήσεις να διεξάγονται τουλάχιστον υπό την οπτική

της υγειονομικής περίθαλψης, παρότι αρκετές χώρες συνιστούν μια κοινωνική προοπτική. Ως εκ τούτου ο προσδιορισμός των πόρων που χρησιμοποιούνται σε άλλους τομείς της κοινωνίας σε μια συμπληρωματική ανάλυση μπορεί να αυξήσει τη χρησιμότητα μιας αξιολόγησης

Κόστη. Υπάρχει μια κοινή παραδοχή πως στην κύρια οικονομική αξιολόγηση συνίσταται να χρησιμοποιούνται όλα τα άμεσα ιατρικά κόστη. Όταν είναι σκόπιμο μπορούν να υπολογίζονται και άλλα κόστη που βαραίνουν την κοινωνία (έμμεσα ιατρικά και μη ιατρικά κόστη). Καθώς το μοναδιαίο κόστος ποικίλλει μεταξύ των χωρών και προκειμένου να διευκολυνθούν οι προσαρμογές στις τοπικές ρυθμίσεις, συνιστάται η χρήση πόρων να παρουσιάζεται σε φυσικές μονάδες. Ακόμη, συνίσταται η μετατροπή του κόστους στο πιο πρόσφατο έτος τιμών με τη χρήση σχετικών δεικτών. Ο δείκτης που χρησιμοποιήθηκε και το αρχικό έτος τιμών πρέπει να αναφέρονται σαφώς.

Αποτελέσματα. Συνιστάται η συλλογή κλινικών στοιχείων μέσω συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας. Τα κλινικά στοιχεία πρέπει να βασίζονται στην πλέον κατάλληλη πηγή, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις θεωρείται ότι είναι μελέτες RCT και ειδικά οι head-to-head συγκρίσεις. Εάν δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες RCT ή δεν είναι δυνατή η απάντηση στο ερευνητικό ερώτημα σχετικά με την υπό εξέταση παρέμβαση, άλλες πηγές μπορεί να είναι αποδεκτές. Η ποιότητα όλων των πηγών πρέπει να αξιολογηθεί και να αναφερθεί. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης συνίσταται να εκφράζονται τόσο σε φυσικές μονάδες, συμπεριλαμβανομένων των ετών ζωής που έχουν αποκτηθεί (LYG), όσο και σε QALYs

- Ποσοστά προεξόφλησης

Οι περισσότερες χώρες χρησιμοποιούν ένα προεξοφλητικό επιτόκιο μεταξύ 3% και 5% τόσο για το κόστος όσο και για τα αποτελέσματα. Βάσει της EUnetHTA, συνιστάται να μειώνονται τόσο το κόστος όσο και τα αποτελέσματα στην ανάλυση βασικής περίπτωσης με τον ίδιο ρυθμό. Επιπλέον, θα πρέπει να διεξάγονται αναλύσεις ευαισθησίας που εξετάζουν το αποτέλεσμα της μεταβολής του προεξοφλητικού επιτοκίου και των διαφορικών επιτοκίων προεξόφλησης (δηλαδή χαμηλότερο προεξοφλητικό επιτόκιο για τα οφέλη από το κόστος), καθορίζοντας και τους δύο προεξοφλητικούς συντελεστές στο μηδέν.

- Ανάλυση ευαισθησίας

Συνιστάται να διεξάγεται ανάλυση ντετερμινιστικής και πιθανολογικής ευαισθησίας.

Αντίστοιχα, σύμφωνα με τις οδηγίες του PMG και του NICE, τα απαραίτητα στοιχεία για την διενέργεια μιας οικονομικής αξιολόγησης συνοψίζονται στον πίνακα 4.1 που ακολουθεί:

Πίνακας 3.1

Οδηγίες σχετικά με την διενέργεια των οικονομικών αξιολογήσεων

Βασικά στοιχεία/δεδομένα για τα προγράμματα αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας	Περίπτωση Αναφοράς
Defining the decision problem/Θέτοντας το πρόβλημα απόφασης	The scope developed by NICE (για το HB και για την εκάστοτε ΗΤΑ/χώρα)
Comparator / Υπό σύγκριση παρέμβαση	Παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική ρουτίνα στο εκάστοτε σύστημα υγείας
Perspective on outcomes / Οπτική των αποτελεσμάτων	Όλα τα άμεσα αποτελέσματα υγείας (είτε ασθενών είτε άμεσα εμπλεκόμενων πχ. Οικογένεια, προσωπικό βοήθειας)
Perspective on costs / Οπτική κόστους	NHS and PSS (για το Ηνωμένο Βασίλειο, και εκάστοτε σύστημα για κάθε χώρα)
Type of economic evaluation / Τύπος οικονομικής αξιολόγησης	Ανάλυση κόστους χρησιμοποίησης με χρήση δείκτη ICER
Time horizon / Χρονικός ορίζοντας	Αρκετός ούτως ώστε να αντικατοπτρίζονται οι σημαντικές διαφορές σε μονάδες κόστους ή αποτελεσμάτων μεταξύ των υπό σύγκριση τεχνολογιών
Synthesis of evidence on health effects/ Στοιχεία που συγκροτούν τα αποτελέσματα υγείας	Βασίζεται σε συστηματική έρευνα
Measuring and valuing health effects/	Τα αποτελέσματα στην υγεία πρέπει να

Μέτρηση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων υγείας	εκφράζονται σε QALYs. Το ερωτηματολόγιο EQ-5D είναι το προτιμότερο μέτρο αξιολόγησης της HRQoL σε ενήλικες
Source of data for measurement of HRQoL/Πηγή δεδομένων για την μέτρηση των HRQoL	Δεδομένα που έχουν αναφερθεί απευθείας από τους ασθενείς ή/και του προσωπικού φροντίδας
Source of preference data for valuation of changes in HRQoL/ Πηγή των προτιμώμενων δεδομένων για την αξιολόγηση των αλλαγών στα αποτελέσματα HRQoL	Αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού της χώρας (UK)
Equity considerations	Ένα επιπρόσθετο QALY έχει την ίδια βαρύτητα ανεξάρτητα από τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά των ασθενών που είναι τελικοί αποδέκτες του κλινικού αποτελέσματος/ πλεονεκτήματος
Evidence on resource use and costs/ Στοιχεία σχετικά με τη χρήση των πόρων και τα κόστη	Costs should relate to NHS and PSS resources and should be valued using the prices relevant to the NHS and PSS
Discounting / Προεξόφληση	Το ίδιο ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης για κόστος και κλινικού αποτελέσματος (3.5%)
HRQoL, health-related quality of life; PSS, personal social services; QALY, quality-adjusted life year.	

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, στην παρούσα διπλωματική εργασία δημιουργήθηκε ένα μοντέλο οικονομικής αξιολόγησης κόστους/αποτελεσματικότητας προκειμένου να προσδιοριστεί το κόστος/αποτέλεσμα του dupilumab έναντι του best supportive care, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, οι οποίοι είχαν

προηγούμενως λάβει τοπικά κορτικοστεροειδή.

3.2 Δεδομένα

Διεξήχθη ανασκόπηση για να εντοπιστεί όλη η βιβλιογραφία σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα του dupilumab για την διαχείριση της ατοπικής δερματίτιδας καθώς και για τον εντοπισμό και την αξιολόγηση μελετών που διερευνούν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του dupilumab στην πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη της AD. Διεξήχθη ηλεκτρονική έρευνα της βιβλιογραφίας μεταξύ Σεπτεμβρίου 2018 και Ιουνίου 2019. Σχετικές δημοσιεύσεις εξήχθησαν από τις βάσεις δεδομένων Embase, Medline, Econlit και PubMed. Ακόμη, στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση που περιγράφεται στο ειδικό μέρος της παρούσας διπλωματικής, αντλήθηκαν από διαθέσιμες δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες αλλά και οικονομικές αξιολογήσεις.

3.2.1 Βασική μελέτη ενδιαφέροντος-CHRONOS (NCT02260986)

Η βασική μελέτη ενδιαφέροντος από την οποία προκύπτουν τα κλινικά αποτελέσματα είναι η τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δοκιμή φάσης III, CHRONOS study, της εταιρείας Regeneron Pharmaceuticals σε συνεργασία με την Sanofi. Ο πληθυσμός της μελέτης CHRONOS συνίστατο σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή AD που δεν ελέγχονταν επαρκώς με χορήγηση μέσης έως υψηλής ισχύος TCS. Οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με από του στόματος κυκλοσπορίνη, παρουσιάζοντας ανεπαρκή απόκριση αποτελεσματικότητας ή είχαν δυσανεξία στην κυκλοσπορίνη. Η μελέτη CHRONOS αποτελεί τη βασική μελέτη τα αποτελέσματα της οποίας χρησιμοποιήθηκαν στην εν λόγω οικονομική ανάλυση. Σημαντικά στοιχεία κλινικής αποτελεσματικότητας αντλήθηκαν επίσης από τις υπόλοιπες μελέτες του κλινικού προγράμματος LIBERTY AD, της εταιρείας Sanofi, σχετικά με τη διαχείριση της AD. Στο κλινικό πρόγραμμα LIBERTY AD περιλαμβάνονται τρεις τυχαιοποιημένες Φάσης III πιλοτικές κλινικές μελέτες, οι SOLO 1, SOLO 2 και CHRONOS, με τη συμμετοχή συνολικά 2.119 ενηλίκων ασθενών. Στο κλινικό πρόγραμμα αξιολογούταν η χορήγηση του Dupilumab είτε ως μονοθεραπεία (μελέτες SOLO 1, SOLO 2) είτε ως ταυτόχρονης χορήγησης με τοπικά κορτικοστεροειδή (μελέτη CHRONOS) σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενη μέτρια έως σοβαρή AD.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 161 τοποθεσίες (νοσοκομεία, κλινικές και

ακαδημαϊκά ιδρύματα) στην Αυστραλία, τον Καναδά, την Τσεχική Δημοκρατία, την Ουγγαρία, την Ιταλία, την Ιαπωνία, τις Κάτω Χώρες, τη Νέα Ζηλανδία, την Πολωνία, τη Ρουμανία, τη Νότια Κορέα. Τα βασικά κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη ήταν οι ασθενείς να έχουν συμπληρώσει το 18^ο έτος της ηλικίας τους, η ύπαρξη τεκμηριωμένης ατοπικής δερματίτιδας για 3 ή περισσότερα χρόνια πριν τη διαλογή, τεκμηριωμένο ιστορικό ανεπαρκούς απόκρισης σε τοπικά κορτικοστεροειδή μεσαίας ή υψηλής δραστηριότητας (με ή χωρίς τοπικούς αναστολείς καλσινευρίνης, ανάλογα με την περίπτωση) για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την ένταξή τους στη μελέτη, τεκμηριωμένη λήψη συστηματικής θεραπείας τους τελευταίους 6 μήνες, IGA βαθμολογία ≥ 3 (μέτρια έως σοβαρή σε κλίμακα 0-4) και EASI βαθμολογία 16 ή υψηλότερη κατά την επίσκεψη ένταξης στη μελέτη. Τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρέχονται στον Πίνακα 3.2

Πίνακας 3.2

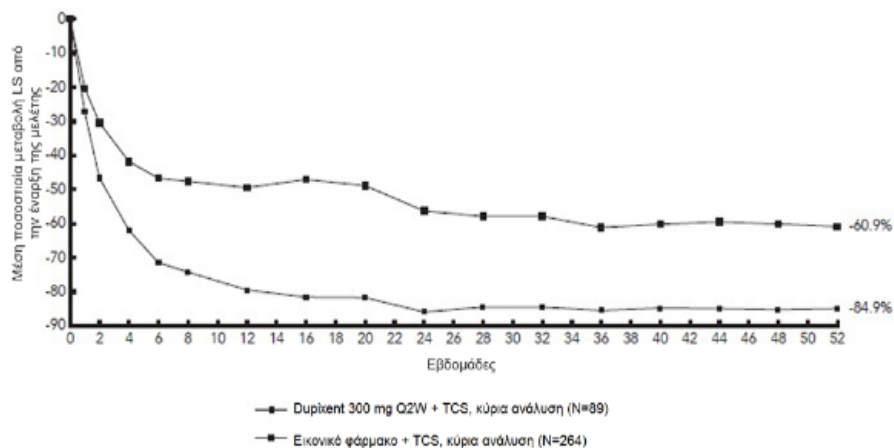
Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης CHRONOS και οικονομικής ανάλυσης μελέτης

Πληθυσμός μελέτης	Ενήλικες ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως TCS
Παρέμβαση	Dupilumab 300mg qw Dupilumab 300mg q2w Placebo
Φάρμακο σύγκρισης	Best Supportive Care (TCS & emollients)
Πηγές	Blauvelt et al. 2017 Beck et al. 2014

Μεταξύ 3 Οκτωβρίου 2014 και 31 Ιουλίου 2015, συμμετείχαν 740 ασθενείς: 319 τυχαιοποιήθηκαν σε dupilumab 300mg ανά εβδομάδα (qw) συν τοπικά κορτικοστεροειδή, 106 τυχαιοποιήθηκαν σε 300mg dupilumab κάθε 2 εβδομάδες (q2w) συν τοπικά κορτικοστεροειδή και 315 σε εικονικό φάρμακο συν τοπικά κορτικοστεροειδή. Οι 623 ασθενείς (270, 89 και 264 αντίστοιχα ανά κατηγορία) αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην εβδομάδα 52. Η θεραπεία με dupilumab σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή βελτίωσε σημαντικά παραμέτρους που σχετίζονταν με τη συνολική βαρύτητα της νόσου κατά τη 16η και την 52η εβδομάδα, σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με

τοπικά κορτικοστεροειδή.

Την εβδομάδα 16, οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν dupilumab συν TCS, πέτυχαν τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία του IGA 0/1 (39% [125 ασθενείς] στην ομάδα dupilumab & TCS qw και 39% [41 ασθενείς] στην ομάδα dupilumab & TCS q2w έναντι 12% [39 ασθενείς] στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου συν TCS $p < 0.0001$) και EASI-75 (64% [204 ασθενείς] και 69% [73 ασθενείς] έναντι 23% [73 ασθενείς] $p < 0.0001$). Τα αποτελέσματα την εβδομάδα 52 ήταν παρόμοια. Στο διάγραμμα που ακολουθεί φαίνεται η μέση ποσοστιαία μεταβολή του δείκτη EASI από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 52, για τους δυο βραχίονες της μελέτης CHRONOS, τη θεραπεία με dupilumab και την BSC. Ο δείκτης EASI είναι Δείκτης Έκτασης και Βαρύτητας του Εκζέματος, και με τον όρο EASI-50 αναφερόμαστε σε βελτίωση 50% στο σκορ του δείκτη. Κατ'αναλογία EASI-75 αφορά 75% μείωση της έκτασης και βαρύτητας του εκζέματος δηλαδή 75% ποσοστό βελτίωσης της νόσου.



LS = ελάχιστα τετράγωνα

^a Στις κύριες αναλύσεις των καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή είχαν ελλείποντα δεδομένα θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες.

^b Η FAS την Εβδομάδα 52 περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν τουλάχιστον ένα έτος πριν την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων της κύριας ανάλυσης.

Πηγή: ΠΧΠ 2017

Διάγραμμα 3.1

Μέση ποσοστιαία μεταβολή του δείκτη EASI

Στη μελέτη CHRONOS, το 85% των ασθενών που έλαβαν dupilumab ανά εβδομάδα σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή και το 86% των ασθενών που έλαβαν dupilumab κάθε δύο εβδομάδες σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή ολοκλήρωσαν έναν κύκλο θεραπείας διάρκειας 52 εβδομάδων, σε σύγκριση με το 67%

των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο.

3.2.2 Προφίλ Ασφάλειας

Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 261 (83%) ασθενείς οι οποίοι έλαβαν dupilumab qw, 97 (88%) ασθενείς οι οποίοι έλαβαν dupilumab q2w και 266 (84%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε εννέα (3%), τέσσερις (4%) και 16 (5%) ασθενείς, αντίστοιχα. Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή θεραπείας αναφέρθηκαν στις 16 εβδομάδες σε 5% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, 1% και 3% στην ομάδα του dupilumab Q2W και QW αντίστοιχα, ενώ στις 52 εβδομάδες σε 8%, 2% και 3% αντίστοιχα.

Ο αντιδράσεις της θέσης ένεσης και η επιπεφυκίτιδα ήταν πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με dupilumab και ασθενείς με τοπικά κορτικοστεροειδή σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με τοπικά κορτικοστεροειδή. Στον Πίνακα 3.3 που ακολουθεί αναγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στους ασθενείς ανά ομάδα θεραπείας κατά την περίοδο των 52 εβδομάδων που διήρκεσε η κλινική μελέτη CHRONOS.

Πίνακας 3.3

Σύνολο ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στις 52 εβδομάδες
θεραπείας

Adverse events	Placebo (n=315)	DUP q2w (n=110)
Total number of adverse events	1493	478
Total number of serious adverse events	22	5
Patients with adverse events		
≥1 adverse event	84% (266)	88% (97)
Death†	0	0
≥1 serious adverse event	5% (16)	4% (4)
Adverse events leading to treatment discontinuation	8% (24)	2% (2)
Adverse events (SOC‡-PT§)		
Infections and infestations‡	58% (182)	57% (63)
Nasopharyngitis§	19% (61)	23% (25)
Upper respiratory tract infection§	10% (32)	10% (11)
Sinusitis§	3% (9)	2% (2)
Influenza§	5% (17)	4% (4)
Eye disorders‡	15% (46)	31% (34)
Conjunctivitis¶	8% (25)	14% (15)
Skin and subcutaneous tissue disorders‡	53% (167)	28% (31)
Atopic dermatitis§	46% (144)	18% (20)
General disorders and administration site conditions‡	16% (50)	26% (29)
Injection site reaction§	8% (24)	15% (16)
Respiratory–thoracic and mediastinal disorders‡	17% (53)	12% (13)
Asthma§	6% (19)	5% (5)
Nervous system disorders‡	12% (38)	9% (10)
Headache§	6% (19)	5% (5)
Non-herpetic skin infections**	18% (56)	11% (12)
Any herpes infections¶	8% (25)	7% (8)
Oral herpes§	3% (9)	4% (4)
Herpes simplex§	1% (2)	3% (3)
Herpes virus infection§	<1% (1)	1% (1)
Herpes zoster§	2% (5)	1% (1)
Eczema herpeticum§	2% (6)	1% (1)
Genital herpes§	<1% (1)	0
Herpes ophthalmic§	1% (2)	0
Ophthalmic herpes simplex§	0	0
Ophthalmic herpes zoster§	<1% (1)	0

Πηγή Blauvelt et al 2017

3.3 Μέθοδος

Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης είναι η αξιολόγηση της σχέσης κλινικούς αποτελεσματικότητας και κόστους του dupilumab σε σύγκριση με την υπάρχουσα καλύτερη υποστηρικτική θεραπεία (BSC) για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα που έχουν προηγουμένως λάβει τοπικά κορτικοστεροειδή. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε οικονομική ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας από την οπτική γωνία του εθνικού συστήματος υγειονομικής περίθαλψης (ΕΣΥ) στην Ελλάδα. Βασιζόμενοι στις οδηγίες του ευρωπαϊκού δικτύου EUnetHTA και του NICE η ανάλυση περιλαμβάνει τα εξής:

- Τον προσδιορισμό του προβλήματος όπως έχει ήδη καλυφθεί πιο πάνω
- Τον καθορισμό του μοντέλου ανάλυσης
- Την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας, βασιζόμενοι στα αποτελέσματα κλινικών μελετών, έπειτα από συστηματική επισκόπηση της βιβλιογραφίας
- Την εκτίμηση του κόστους
- Τον υπολογισμό του πρόσθετου κόστους ανά μονάδα αποτελεσματικότητας (ICER: Incremental Cost Effectiveness Ratio)
- Την ανάλυση ευαισθησίας

3.3.1 Μοντέλο ανάλυσης

Ως μοντέλο ανάλυσης δημιουργήθηκε ένα στοχαστικό μοντέλο Markov 3 καταστάσεων υγείας με χρονικό ορίζοντα τη συνολική διάρκεια ζωής των ασθενών. Βάσει των Blauvelt et al. 2017 η ηλικία έναρξης του μοντέλου ορίστηκε στα 38 έτη. Οι ασθενείς εντάσσονται σε θεραπεία είτε με dupilumab (χορηγούμενη ως υποδόρια ένεση 300mg/q2w) συν τοπικά κορτικοστεροειδή, είτε στην BSC συν τοπικά κορτικοστεροειδή. Το μοντέλο Markov ακολουθεί την πορεία των ασθενών σε ετήσιους κύκλους. Έχει τρεις πιθανές καταστάσεις υγείας: τη διατήρηση της θεραπείας (dupilumab) (State A του μοντέλου), την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (State B) και το θάνατο (State C). Σε κάθε κύκλο του μοντέλου, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης με το dupilumab θα μπορούσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία, να σταματήσουν το dupilumab για οποιονδήποτε λόγο (απώλεια ανταπόκρισης, ανεπιθύμητες ενέργειες, προτιμήσεις ασθενούς ή ιατρού) και να μεταβούν στην κατάσταση BSC ή να πεθάνουν. Οι ασθενείς που λαμβάνουν την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) μπορούν να παραμείνουν

στην κατάσταση αυτή ή να πεθάνουν. Η παρουσία της AD δεν αυξάνει την πιθανότητα θανάτου στο μοντέλο, η οποία υπολογίζεται βάσει της πιθανότητας θανάτου του γενικού ελληνικού πληθυσμού ανά φύλο και ηλικία. Έτσι, βάσει των δεδομένων, το dupilumab βελτιώνει την ποιότητα ζωής, αλλά δεν επεκτείνει τη διάρκεια ζωής σε σύγκριση με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα.

Κατά τον 1^ο χρόνο συμμετοχής τους στο μοντέλο, υπάρχει ένα ενδιάμεσο χρονικό σημείο ελέγχου οι 16 εβδομάδες. Το σημείο απόφασης των 16 εβδομάδων αντιστοιχεί στο χρονικό σημείο για την αξιολόγηση των πρωτευόντων καταληκτικών σημείων των αποτελεσμάτων στις δοκιμές του κλινικού προγράμματος LIBERTY AD και της μελέτης CHRONOS. Στις 16 εβδομάδες, λαμβάνοντας υπόψη τα κριτήρια/δείκτες EASI 50 και DLQI \geq 4 οι ασθενείς χαρακτηρίζονται είτε ως ανταποκριθέντες, είτε ως μη-ανταποκριθέντες αντίστοιχα.

Οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στην θεραπεία την 16η εβδομάδα συνεχίζουν την ίδια θεραπεία για το υπόλοιπο έτος. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην εβδομάδα 16 μετακινούνται στην ομάδα BSC (state B της ομάδας dupilumab) και θεωρούνται ως μη ανταποκριθέντες, συγκεντρώνοντας το κόστος και τις τιμές χρησιμότητας που σχετίζονται με την ομάδα μη-ανταπόκρισης για το υπόλοιπο του έτους. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε BSC παραμένουν στη θεραπεία συντήρησης BSC ανεξάρτητα από την κατάσταση απόκρισης. Τα δεδομένα για τους μη-ανταποκριθέντες, προέρχονται από τις ομάδες εικονικού φαρμάκου των κλινικών μελετών.

Στην εβδομάδα 52 μετά την έναρξη της θεραπείας, όσοι λαμβάνουν dupilumab και συνεχίζουν να ανταποκρίνονται παραμένουν στην κατάσταση συντήρησης (dupilumab), State A του Markov μοντέλου. Τα άτομα των οποίων η κατάσταση δεν παρουσιάζει την κατάλληλη ανταπόκριση αλλάζουν στην «καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα» και μεταβαίνουν στην αντίστοιχη κατάσταση υγείας του μοντέλου Markov (BSC), state B. Όσοι βρίσκονταν στην καλύτερη υποστηρικτική θεραπεία, συνεχίζουν στην εν λόγω κατάσταση υγείας στον επόμενο κύκλο του μαρκοβιανού μοντέλου.

Στο μοντέλο Markov, κάθε κατάσταση χαρακτηρίζεται από ένα κόστος και μια τιμή χρησιμότητας. Οι ανταποκριθέντες στην θεραπεία dupilumab συγκεντρώνουν το κόστος και τις τιμές χρησιμότητας της ομάδας «ανταποκριθέντες στη θεραπεία». Οι μη ανταποκρινόμενοι θα σταματήσουν την ενεργό θεραπεία και θα συγκεντρώσουν το κόστος και τις τιμές χρησιμότητας που σχετίζονται με το BSC. Στο state BSC υπάρχουν δεδομένα κόστους/χρησιμότητας μόνο για τη θεραπεία BSC, τα οποία εφαρμόζονται ανεξάρτητα αν ο ασθενής θεωρείται responder ή όχι.

Σχετικά με το ποσοστό των ατόμων που εισέρχονται στις πιθανές καταστάσεις υγείας για τον 1^ο χρόνο του μοντέλου, χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες CHRONOS και CAFÉ, που σχετίζονται με το ποσοστό των ατόμων που πέτυχαν ανταπόκριση EASI-50 και DLQI \geq 4. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών, το 73,1% επιτυγχάνει ανταπόκριση στις 52 εβδομάδες και άρα συνεχίζει να λαμβάνει θεραπεία [(Dupilumab [ID1048], NICE 2017), Blauvelt et al. 2017, De Bruin-Weller et al. 2017]. Επιπλέον, η αναλογία των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη CHRONOS, των οποίων η κατάσταση ανταποκρίθηκε στη θεραπεία στις 16 εβδομάδες, οι οποίοι όμως διέκοψαν στις 52 εβδομάδες υπολογίστηκε ως 3,7% (Blauvelt et al. 2017). Κατά συνέπεια, για το 1^ο ετήσιο κύκλο του μοντέλου η πιθανότητα μετάβασης από το φάρμακο dupilumab στο BSC υπολογίζεται ως 27%, πιθανότητα που προέρχεται από το ποσοστό ατόμων που δεν πετυχαίνουν ανταπόκριση στην εβδομάδα 52. Για τον 2^ο κύκλο του μοντέλου και έπειτα, η πιθανότητα μετάβασης από το στάδιο θεραπείας με dupilumab στο στάδιο BSC για οποιονδήποτε λόγο είναι 3,7%.

Για το ποσοστό των ατόμων που μεταβαίνει στην κατάσταση του θανάτου τόσο στην ομάδα θεραπείας με dupilumab όσο και BSC αντλήθηκαν δεδομένα από το γενικό πίνακα ζωής πληθυσμού για την Ελλάδα ανά ηλικία και φύλο (Πίνακας 3.4). Έγινε η υπόθεση πως η αναλογία ανδρών και γυναικών που συνιστούν τον πληθυσμό του μοντέλου είναι 50-50 βάσει των ευρημάτων της βιβλιογραφίας (Blauvelt et al. 2017, De Bruin-Weller et al. 2017, Deleuran et al. 2017, Simpson 2017, Simpson et al. 2016). Δεδομένου ότι η θεραπεία επηρεάζει μόνο την ποιότητα ζωής των ασθενών και όχι τη διάρκεια ζωής τους, η πιθανότητες μετάβασης στην κατάσταση θάνατος δεν διαφέρουν μεταξύ των δύο υπό σύγκριση ομάδων .

Πίνακας 3.4

Γενικός πίνακας ζωής πληθυσμού για την Ελλάδα για το έτος 2016

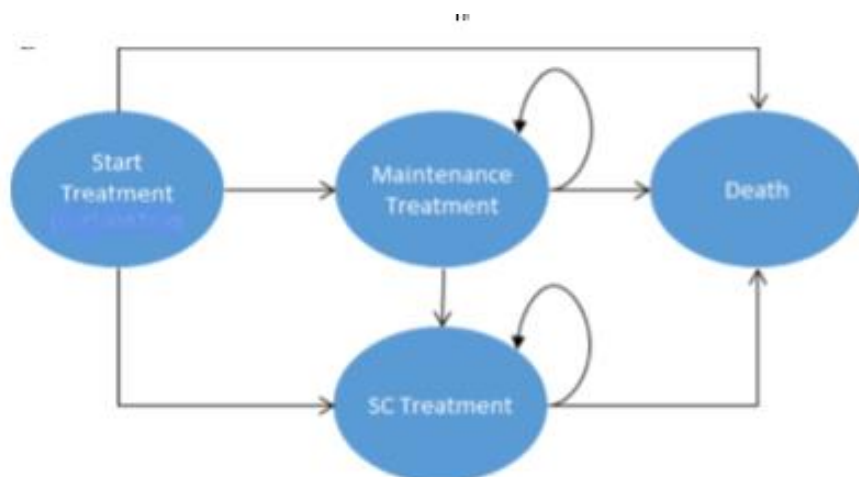
Indicator	Age Group	2016	
		Male	Female
qx - probability of dying between ages x and x+n	<1 year	0.004	0.003
qx - probability of dying between ages x and x+n	1-4 years	0.001	0
qx - probability of dying between ages x and x+n	5-9 years	0.001	0
qx - probability of dying between ages x and x+n	10-14 years	0.001	0
qx - probability of dying between ages x and x+n	15-19 years	0.002	0.001
qx - probability of dying between ages x and x+n	20-24 years	0.003	0.001
qx - probability of dying between ages x and x+n	25-29 years	0.003	0.001
qx - probability of dying between ages x and x+n	30-34 years	0.004	0.002
qx - probability of dying between ages x and x+n	35-39 years	0.005	0.002
qx - probability of dying between ages x and x+n	40-44 years	0.007	0.004
qx - probability of dying between ages x and x+n	45-49 years	0.013	0.007
qx - probability of dying between ages x and x+n	50-54 years	0.021	0.01
qx - probability of dying between ages x and x+n	55-59 years	0.035	0.015
qx - probability of dying between ages x and x+n	60-64 years	0.057	0.022
qx - probability of dying between ages x and x+n	65-69 years	0.087	0.036
qx - probability of dying between ages x and x+n	70-74 years	0.124	0.061
qx - probability of dying between ages x and x+n	75-79 years	0.188	0.115
qx - probability of dying between ages x and x+n	80-84 years	0.309	0.268
qx - probability of dying between ages x and x+n	85+ years	1	1

Πηγή: <http://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=60640>

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του NICE, ο χρονικός ορίζοντας ενός μοντέλου θα πρέπει να είναι αρκετά μεγάλος ώστε να καλύπτει επαρκώς τις διαφορές στο κόστος και τα αποτελέσματα μεταξύ των τεχνολογιών που αξιολογούνται, με προτιμώμενη διάρκεια ανάλυσης ολόκληρη τη διάρκεια ζωής των ατόμων. Έτσι, και δεδομένου ότι η AD είναι μια χρόνια πάθηση και η θεραπεία με dupilumab θεωρείται ότι συνεχίζεται επ'αόριστον και συνεχίζει να παρέχει μακροπρόθεσμα οφέλη σε όσους παραμένουν στη θεραπεία (κατάσταση συντήρησης του μοντέλου), η ανάλυση υιοθετεί ένα χρονικό ορίζοντα ίσο με τη διάρκεια ζωής των ασθενών. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι το μοντέλο βασίζεται σε δεδομένα που συλλέχθηκαν σε 52 εβδομάδες στη δοκιμή CHRONOS και πως η ανάλυση για τον υπολειπόμενο χρονικό ορίζοντα βασίζεται σε συγκεκριμένες υποθέσεις προκειμένου να πραγματοποιηθεί γενίκευση των αποτελεσμάτων για ολόκληρο το προσδόκιμο επιβίωσης των ατόμων.

Ασθενείς

Το μοντέλο εξέτασε τους ασθενείς με χαρακτηριστικά παρόμοια με εκείνα των δοκιμών CHRONOS & CAFÉ. Οι συμμετέχοντες ασθενείς πάσχουν από μέτρια έως σοβαρή AD, με μέση ηλικία τα 38 έτη κατά την έναρξη της θεραπείας ενώ το 50% των συμμετεχόντων ήταν άνδρες.



Εικόνα 3.1

Δομή καταστάσεων υγείας στο μοντέλο Markov του οικονομικού μοντέλου

Σε συνέχεια λοιπόν όλων των παραπάνω στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται οι 2 ομάδες του μοντέλου και οι πιθανές καταστάσεις υγείας.

Πίνακας 3.5

Καταστάσεις υγείας στο μοντέλο Markov

DUPILUMAB			BSC	
<u>STATE A</u> Διατήρηση θεραπείας (Maintenance Treatment)	<u>STATE B</u> Μετάβαση σε BSC	<u>STATE C</u> Θάνατος	<u>STATE A</u> BSC	<u>STATE B</u> Θάνατος

3.3.2 Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας

Τιμές χρησιμότητας-Utility Values

Στη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, λίγες μελέτες εστιάζουν ειδικά στην ανάλυση των δεδομένων EQ-5D, για τη μέτρηση του HRQoL σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή AD και κατά συνέπεια, τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών του προγράμματος LIBERTY AD, αντιπροσωπεύουν την καλύτερη διαθέσιμη πηγή δεδομένων χρησιμότητας για την τρέχουσα εκτίμηση. Οι τιμές χρησιμότητας που προέρχονται από το EQ-5D αντιπροσωπεύουν την προτίμηση του ασθενούς για ύπαρξη ή αποφυγή

ορισμένων καταστάσεων υγείας και γενικά κυμαίνονται από 0 (θάνατος) έως 1 (τέλεια υγεία). Οι τιμές χρησιμότητας συνδυάζονται με το χρόνο που δαπανάται σε κατάσταση υγείας για την εκτίμηση των QALYs. Οι τιμές χρησιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο προήλθαν απευθείας από τις τέσσερις κλινικές δοκιμές (CAFÉ, CHRONOS και SOLO1, SOLO2) που στηρίζουν τα στοιχεία κλινικής αποτελεσματικότητας για το dupilumab (Blauvelt et al. 2017, De Bruin-Weller et al. 2017, Deleuran et al. 2017, Simpson 2017, Simpson et al. 2016). Τα δεδομένα EQ-5D-3L των κλινικών δοκιμών, συλλέγονταν κάθε 2 εβδομάδες για τις πρώτες 16 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες έως και 52 εβδομάδες.

Οι τιμές χρησιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (3.6). Οι τιμές αυτές αντλήθηκαν από αντίστοιχη αναφορά του NICE (Dupilumab [ID1048], NICE 2017), χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μιας και δεν υπάρχουν αντίστοιχες τιμές για χώρα μας.

Πίνακας 3.6

Τιμές χρησιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν στο οικονομικό μοντέλο ανάλυσης

Πληθυσμός μελέτης	Παράμετρος	Dupilumab Q2W	BSC
Café-Chronos like	Όλοι οι ασθενείς Εβδ. 16	0.898	0.811
(0.66)	Εβδ.16 EASI 50 + DLQI \geq 4 responder / ανταποκριθέντες	0.904	*

* Η χρησιμότητα εφαρμόζεται συνολικά για όλους τους ασθενείς σε BSC καθώς εμμένουν στην κατάσταση υγείας του BSC και δεν αλλάζουν κατάσταση.

Στον παρακάτω πίνακα (3.7) παρουσιάζεται πως εφαρμόζονται οι τιμές χρησιμότητας στο μοντέλο σύμφωνα με τα σημεία λήψης αποφάσεων

Πίνακας 3.7

Τρόπος εφαρμογής των τιμών χρησιμότητας στο μοντέλο ανάλυσης

	Μοντέλο Markov 1 ^{ος} χρόνος			Μοντέλο Markov 2 ^{ος} χρόνος onwards
	Εβδομάδα 0 ως 8	Εβδομάδα 8 ως 16	Εβδομάδα 16 ως 52	
Dupilumab	Baseline Utility	Utility Dup Patients	Ανταποκριθέντες: Utility Dup patients Μη ανταποκριθέντες: Utility BSC patients	Utility που χρησιμοποιήθηκε Εβδ16 ως Εβδ52
BSC	Baseline utility	Utility BSC patients	Utility BSC patients	Utility που χρησιμοποιήθηκε Εβδ16 ως Εβδ52

Οι *disutilities* που οφείλονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες δεν περιλαμβάνονται στο μοντέλο. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που προέκυψαν από τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του δοκιμαστικού προγράμματος LIBERTY ήταν γενικά ήπια και παροδικά, και δεν αναμένεται να υπάρξει σημαντική μείωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών λόγω των ανεπιθύμητων αυτών συμβάντων.

Εφαρμόζοντας την φόρμουλα που περιγράφεται στον πίνακα 3.7 και χρησιμοποιώντας τα δεδομένα του πίνακα 3.6 υπολογίζονται παρακάτω οι τιμές χρησιμότητας για την κάθε κατάσταση του μοντέλου:

Ομάδα dupilumab

State A/ Διατήρηση θεραπείας για τον 1^ο χρόνο

$$U(A)_1 = (8/52*0,66) + (8/52*0,898) + (36/52*0,904) = 0,8655384615=0,87$$

State A/ Διατήρηση θεραπείας για τον 2^ο χρόνο και έπειτα

$$U(A)_2 = 0,904$$

State B/ BSC για τον 1^ο χρόνο

$$U(B)_1 = (8/52*0,66) + (8/52*0,898) + (36/52*0,811) = 0,8011538462=0,801$$

State B/ BSC για τον 2^ο χρόνο και έπειτα

$$U(B)_2 = 0,811$$

State C/Θάνατος

$$U(C)_1=0$$

$$U(C)_2=0$$

Ομάδα BSC

State A/ Διατήρηση θεραπείας BSC για τον 1^ο χρόνο

$$U(A)_1= (8/52*0,66) + (44/52*0,811) = 0,7877692307=0,79$$

State A/ Διατήρηση θεραπείας BSC για τον 2^ο χρόνο και έπειτα

$$U(A)_2 = 0,811$$

State B/Θάνατος

$$U(B)_1=0$$

$$U(B)_2=0$$

Έγινε η υπόθεση ότι οι χρησιμότητες των καταστάσεων υγείας του μοντέλου δεν διαφέρουν μεταξύ των υπό σύγκριση ομάδων (από το 2^ο κύκλο και μετά).

Πίνακας 3.8

Τιμές χρησιμότητας

	DUPILUMAB			BSC	
	<u>STATE A</u>	<u>STATE B</u>	<u>STATE C</u>	<u>STATE A</u>	<u>STATE B</u>
Τιμή χρησιμότητας	Διατήρηση θεραπείας (Maintenance Treatment)	Μετάβαση σε BSC	Θάνατος	BSC	Θάνατος
Για τον 1 ^ο χρόνο	0,87	0,801	0	0,79	0
Για κάθε επόμενο	0,904	0,811	0	0,811	0

3.3.3 Εκτίμηση κόστους

Η οπτική της ανάλυσης είναι από τη μεριά του αγοραστή υπηρεσιών υγείας (βλ. ΕΟΠΥΥ), στην οποία συγκρίνονται τα άμεσα ιατρικά κόστη που προκύπτουν για τη θεραπεία της AD, εκτιμώνται τα οφέλη για την υγεία και υπολογίζεται ο λόγος πρόσθετου κόστους/αποτελεσματικότητας (ICER).

Το κόστος των καταστάσεων υγείας (κόστος πρώτου έτους και κάθε επόμενου έτους)

βασίστηκε σε ανασκόπηση δημοσιευμένων στοιχείων. Οι σχετικές αναφορές που βρέθηκαν συνοψίζονται στον Πίνακα 3.9 και χρησιμοποιήθηκαν για τις υποθέσεις χρήσης των πόρων στο μοντέλο της παρούσας εργασίας.

Πίνακας 3.9

Περίληψη των μελετών κόστους & πόρων που εντοπίστηκαν στο πλαίσιο της συστηματικής ανασκόπησης

Μελέτη	Χώρα	Υπό σύγκριση θεραπείες	Πληθυσμός	Αποτελέσματα
Kuznik et al. 2017	Αμερική	Dupilumab vs BSC	Ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα	Ανάλυση κόστους/ αποτελεσματικότητας, CEA Αποτελέσματα: Η ετήσια τιμή για τη θεραπεία συντήρησης με dupilumab που θεωρείται αποδοτική από πλευράς κόστους θα ήταν \$28.770 με threshold \$100.000/ανά QALY και \$39.940 με threshold \$150.000. Κόστη και QALYs προεξοφλήθηκαν σε ποσοστό προεξόφλησης 3% ετησίως
Zimmermann et al. 2018	Αμερική	Dupilumab vs BSC (i.e. emollients)	Ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, η νόσος των οποίων είναι ανεπαρκώς ελεγχόμενη με τοπική θεραπεία ή στους οποίους η τοπική θεραπεία ήταν αντένδειξη. Επιπλέον εξετάστηκαν υποπληθυσμοί ασθενών	Ανάλυση κόστους/ χρησιμότητας, CUA Αποτελέσματα: Το Dupilumab παρείχε 1,91 QALYs για το υπόλοιπο της ζωής των ασθενών με AD οδηγώντας σε ICER \$124.500. Ο δείκτης ICER ήταν χαμηλότερος για ασθενείς με σοβαρή

			με μέτρια νόσο ή σοβαρή νόσο μεμονωμένα	ατοπική δερματίτιδα (\$95.800) συγκριτικά με όσους είχαν ατοπική δερματίτιδα μέτριας μορφής (\$160.000)
Dupilumab, ID1048, NICE 2018	Ηνωμένο Βασίλειο	Dupilumab vs BSC	Ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, η νόσος των οποίων δεν έχει ανταποκριθεί σε τουλάχιστον μία άλλη συστηματική θεραπεία, όπως η κυκλοσπορίνη, η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη και η μυκοφαινολική μοφετίλη, ή αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτή	Ανάλυση κόστους/ χρησιμότητας Αποτελέσματα: Ο δείκτης ICER για το dupilumab συν τοπικά κορτικοστεροειδή, ανάλογα με τις ανάγκες, σε σύγκριση με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα κυμαίνεται από £27.410 σε £28.495 ανά QALY
Dupilumab, Pharmacoeconomic Review Report (CADTH 2018)	Καναδάς	Dupilumab plus SOC VS SOC	Ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (AD) των οποίων η ασθένεια δεν ελέγχεται επαρκώς με τοπικές συνταγογραφούμενες θεραπείες ή όταν αυτές οι θεραπείες δεν συνιστώνται.	Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα των οποίων η ασθένεια δεν ελέγχεται επαρκώς με τοπικές θεραπείες, ο ICUR εκτιμήθηκε σε 579.672 δολάρια ανά QALY για το dupilumab συν SOC συγκριτικά με SOC μόνο.
Dupilumab and Crisaborole for Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value, ICER June 2017	Αμερική	Dupilumab vs Τοπική θεραπεία	Ενήλικες με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα ανεπαρκώς ελεγχόμενοι με τοπική θεραπεία ή για τους οποίους οι τοπικές θεραπείες	Το Dupilumab παρείχε επιπλέον 1,91 QALYs για την υπόλοιπη διάρκεια ζωής των ασθενών, δίνοντας ICER περίπου \$124.500/QALY

			<p>είναι ιατρικώς μη ενδεδειγμένες. Sub-group analysis Διαφοροποίηση ασθενών με μέτρια ή με σοβαρή AD.</p>	<p>(χρησιμοποιώντας την τιμή καταλόγου για το φάρμακο) και \$101.800/QALY (χρησιμοποιώντας την καθαρή τιμή του φαρμάκου). Τα προκύπτοντα ICER ήταν \$160.000 για ασθενείς με μέτρια ατοπική δερματίτιδα και \$95.800 για ασθενείς με σοβαρή ασθένεια (τιμή καταλόγου για το φάρμακο) και \$ 130.800 για ασθενείς με μέτρια ατοπική δερματίτιδα και \$ 78.300 για ασθενείς με σοβαρή ασθένεια (καθαρή τιμή φαρμάκου)</p>
--	--	--	--	---

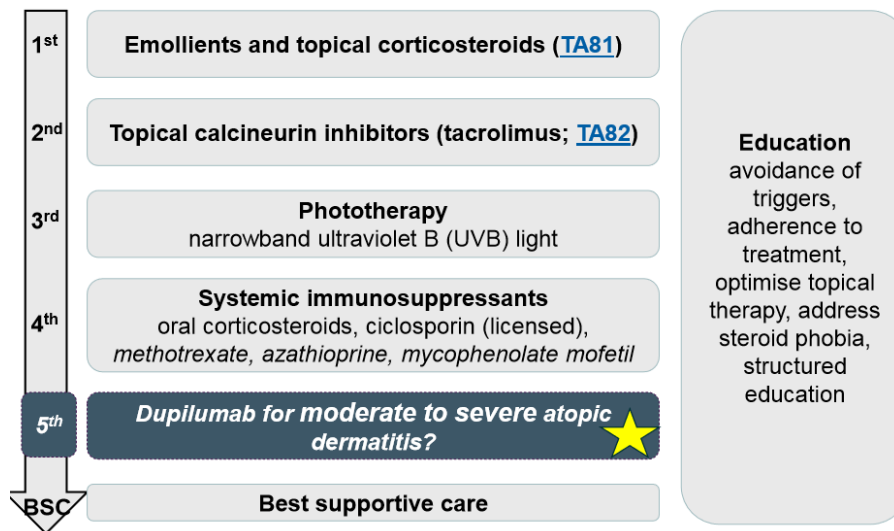
Στη μελέτη των Kuznik et al. (2017) ελήφθη μια απλή υπόθεση για να αποκλειστεί το κόστος των μαλακτικών (emollients) από το μοντέλο, δεδομένου του συνολικά χαμηλού κόστους τους και της αβεβαιότητας στη χρήση-αναφορικά με την ποσότητα και τη συχνότητα χρήσης τους. Στην ανάλυση υπολογίστηκε ένα εφάπαξ κόστος εκπαίδευσης των ασθενών ως προς την υποδόρια ένεση dupilumab καθώς και λοιπά ιατρικά έξοδα (δηλ. επισκέψεις γιατρών, χρήση σε χώρους έκτακτης ανάγκης, νοσηλεία σε νοσοκομεία). Οι ασθενείς που είχαν ανταπόκριση στη θεραπεία με dupilumab (ανταποκριθέντες) υποτέθηκε ότι έχουν παρόμοιο κόστος και χρησιμοποιούν παρόμοιους πόρους υγειονομικής περίθαλψης όπως οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα χαμηλότερης σοβαρότητας. Στην ανάλυση δεν υπολογίστηκε το κόστος τακτικών επισκέψεων παρακολούθησης ή εργαστηριακών εξετάσεων που σχετίζονται ειδικά με τη θεραπεία με dupilumab, δεδομένου ότι δεν προβλέπεται βάσει SPC (Dupixent prescribing information, 2017). Οι μη ανταποκριθέντες στη θεραπεία υποτέθηκε ότι επιβαρύνονται με το κόστος και τη χρήση των πόρων υγειονομικής περίθαλψης όπως οι ασθενείς με AD υψηλότερης σοβαρότητας. Επιπλέον στο μοντέλο υπολογίστηκαν οι δαπάνες που σχετίζονται με τις συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση την ανάγκη για τουλάχιστον μία επίσκεψη ιατρού. Οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης μπορεί επίσης να απαιτούν τη χρήση over the counter (OTC) μαλακτικών κρεμών και η αλλεργική επιπεφυκίτιδα OTC οφθαλμικές σταγόνες ή συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά. Τα κόστη σχετικά με τα OTC φάρμακα δεν συμπεριλήφθησαν στο μοντέλο (Kuznik et al. 2017).

Στην ανάλυση των Zimmermann et al. (2018) υπολογίστηκε το κόστος του dupilumab βάσει της ετήσιας λίστας τιμών καθώς και ένα εφάπαξ κόστος εκπαίδευσης της αυτοέγχυσης (CPT 992110) (CMMS, 2017). Για όλους τους ασθενείς του μοντέλου εφαρμόστηκε ένα ετήσιο κόστος για οποιαδήποτε άλλη ιατρική περίθαλψη (εξαιρουμένου του κόστους των φαρμάκων), η οποία περιελάμβανε το άμεσο κόστος φροντίδας, όπως επισκέψεις σε γιατρούς, νοσηλεία καθώς και το πρόσθετο κόστος λόγω μη συμμόρφωσης στη θεραπεία ή δαπάνες για τη θεραπεία λοιμώξεων και συννοσηρότητων όπως το άσθμα. *Οι τιμές αυτές βασίστηκαν στη βάση δεδομένων TRUVEN Health Marketscan® για το έτος 2013.* Για τους μη-ανταποκριθέντες το βασικό ετήσιο κόστος προήλθε υπολογίζοντας θεραπεία με φωτοθεραπεία ή συνταγογραφούμενα συστηματικά ανοσορρυθμιστικά φάρμακα (δηλ. πρεδνιζόνη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινόλη). Για τους ανταποκριθέντες το ετήσιο κόστος περιέλαβε το κόστος των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα που δεν

έλαβαν θεραπεία με φωτοθεραπεία ή συστηματικά ανοσορρυθμιστικά φάρμακα. Επιπλέον, υπολογίστηκαν οι δαπάνες για τη διαχείριση τριών βασικών ΑΕ, αντίδραση στο σημείο έγχυσης, αλλεργική επιπεφυκίτιδα και λοιμώδη επιπεφυκίτιδα.

Στην φαρμακοοικονομική έκθεση αναφοράς της CADTH πέραν του κόστους της θεραπείας, συμπεριλήφθηκε το κόστος των ανοσοκατασταλτικών (βλ. Κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη, μυκοφαινολάτη καθώς και το κόστος χρήσης τοπικής θεραπείας (TCS & TCI) και φωτοθεραπείας. Τέλος, στο μοντέλο συμπεριλήφθηκαν τα κόστη διαχείρισης των ΑΕ, ως κόστος επίσκεψης σε έναν γιατρό. Τα κόστη για τους ανταποκριθέντες περιλαμβάνουν τα έξοδα παροχής υπηρεσιών υγείας και θεραπεία με υπεριώδεις ακτίνες ή φωτοθεραπεία. Τα κόστη για τους μη-ανταποκριθέντες περιλαμβάνουν τα κόστη της ομάδας των ανταποκριθέντων, καθώς και νοσηλεία και χρήση κάποιου άλλου βιολογικού παράγοντα, πέραν του dupilumab. Στην ανάλυση δεν υπολογίστηκε το κόστος εκπαίδευσης των ασθενών για τη χορήγηση υποδόριων ενέσεων, με την υπόθεση πως θα καλυφτεί από την φαρμακευτική εταιρεία μέσω προγράμματος υποστήριξης ασθενών. Επιπλέον, δε συμπεριλήφθηκε το κόστος από την τοπική θεραπεία δεδομένου ότι και οι δυο ομάδες ασθενών θα λάβουν τοπική θεραπεία. Η διαφορά στη συχνότητα της χρήσης της αποτελεί μια συντηρητική υπόθεση για την ανάλυση. Τέλος, έχει υπολογιστεί το κόστος θεραπείας dupilumab και ένα ετήσιο κόστος περίθαλψης για όλους τους ασθενείς είτε με το dupilumab είτε με τη συνήθη φροντίδα. Το κόστος αυτό περιλαμβάνει όλες τις άμεσες δαπάνες φροντίδας, όπως επισκέψεις γιατρών, επισκέψεις ειδικών και νοσηλεία. Οι διαφορές στο κόστος θεραπείας ανταποκριθέντων και μη έγκειται στη χρήση θεραπείας με φωτοθεραπεία ή συστηματικά ανοσορρυθμιστικά φάρμακα. Τέλος, και εδώ συμπεριλήφθηκε το κόστος των ΑΕ ανά κύκλο.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες του Διεθνές Συμβούλιου Εκζέματος (International Eczema Council) οι θεραπευτικές επιλογές της νόσου συνοψίζονται στο διάγραμμα που ακολουθεί.



Εικόνα 3.7

Μονοπάτι θεραπευτικών επιλογών για την Ατοπική δερματίτιδα και θέση του dupilumab στη γραμμή θεραπείας σύμφωνα με την IECG

Ως 1^η γραμμή θεραπείας συνιστάται η χρήση μαλακτικών κρεμών και τοπικών κορτικοστεροειδών, ενώ ως 2^η γραμμή χορηγείται η χρήση τοπικών αναστολέων της καλσινευρίνης. Η φωτοθεραπεία UVB αποτελεί επίσης επιλογή αν οι προηγούμενες προσεγγίσεις δεν είναι αποτελεσματικές ενώ σε επόμενο στάδιο μπορεί να χορηγηθούν συστηματικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (βλ. κυκλοσπορίνη). Η χρήση του βιολογικού φαρμάκου dupilumab (φάρμακο υπο μελέτη) μπορεί να χορηγηθεί ως επόμενη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί στις προηγούμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Σύμφωνα με τη γνώμη του ειδικού δερματολόγου, Δ/ντη δερματολογικής κλινικής ενός νοσοκομείου της Αττικής, οι συνιστώμενες αυτές θεραπευτικές επιλογές αποτελούν τη συνήθη κλινική πρακτική και στην Ελλάδα. Ωστόσο, ο γιατρός ανέφερε πως η χρήση φωτοθεραπείας είναι αρκετά περιορισμένη και πολλές φορές δεν προτείνεται στους ασθενείς. Επιπλέον, η χρήση αντισταμινικών φαρμάκων έχει πλέον εγκαθιδρυθεί ως θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας από τα πρώτα κι όλες στάδια θεραπείας (μαζί με τις τοπικές θεραπείες), επομένως το κόστος τους θα πρέπει να συνεκτιμηθεί στο οικονομικό μοντέλο.

Σε συνέχεια όλων των παραπάνω, και λαμβάνοντας υπόψη την αναφορά του NICE [ID1048], ως καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα στο οικονομικό μοντέλο ανάλυσης της παρούσας διπλωματικής εργασίας θεωρούνται τα μαλακτικά, τοπικά κορτικοστεροειδή με χαμηλή έως μέση δραστηριότητα και θεραπεία διάσωσης με τοπικά ή από του στόματος

κορτικοστεροειδή ή τοπικούς αναστολείς καλσινευρίνης.

Διεξήχθη συστηματική έρευνα της βιβλιογραφίας το έτος 2018-2019 προκειμένου να εντοπιστούν αναφορές για το κόστος θεραπείας της ατοπικής δερματίτιδας στην Ελλάδα, ωστόσο δεν βρέθηκαν επαρκή στοιχεία προκειμένου να βασιστούν οι εκτιμήσεις χρήσης των σχετικά με την συνήθη κλινική πρακτική που εφαρμόζεται στην Ελλάδα. Κατά συνέπεια, χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα κόστους που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία και συνεκτιμήθηκαν με τη γνώμη ειδικού γιατρού δερματολόγου. Οι τιμές αφορούν τις λιανικές τιμές, για την Ελλάδα για το έτος 2019.

Κόστος Θεραπείας

Dupilumab Treatment

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για ενήλικες ασθενείς βάση ΠΧΠ είναι μια αρχική δόση 600mg (δύο 300mg ενέσεις), ακολουθούμενη από 300mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες (Q2W). Κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης οι ασθενείς λαμβάνουν 26 δόσεις ανά έτος. Η πρόσθετη δόση φόρτωσης περιλαμβάνεται στο οικονομικό μοντέλο, μια φορά στην αρχή του 1^{ου} έτους. Κατά συνέπεια για το 1^ο έτος, το ετήσιο κόστος για το dupilumab είναι 34.968,51€ ενώ για κάθε επόμενο έτος συντήρησης είναι 33.673,38€.

K	Όνομα σκευάσματος	Οδός	Μορφή	Συγκέντρωση	Λ.Τ.	Κόστος
	Sanofi-Aventis France					
✓	DUPIXENT INJ.SOL 300MG/2ML BT x2 PF.SYRS (γυάλινη)	PAREN	INJ_SOL	300MG/2ML		1.295,13 €
✓	DUPIXENT INJ.SOL 300MG/2ML BT x2 PF.SYRS (γυάλινη)- με σύστημα ασφαλείας	PAREN	INJ_SOL	300MG/2ML		1.295,13 €

Πηγή Γαληνός

Εικόνα 3.8

Κόστος Θεραπείας dupilumab

Γίνεται η παραδοχή πως οι ασθενείς συμμορφώνονται 100% στη θεραπεία και το κόστος για όλες τις προγραμματισμένες δόσεις εισάγεται στο μοντέλο.

Ακόμη, υπολογίστηκε στο μοντέλο το κόστος εκπαίδευσης της αυτοέγχυσης, το οποίο εφαρμόζεται μια φορά στην αρχή της θεραπείας. Το κόστος εκπαίδευσης στην αναφορά ID1048, προκύπτει από το χρόνο που αφιερώνει το νοσηλευτικό προσωπικό (κατά προσέγγιση μισής ώρας) για να εκπαιδεύσει τους ασθενείς. Δεδομένου ότι δεν βρέθηκαν ελληνικά βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με το κόστος εκπαίδευσης των ασθενών για την αυτοχορήγηση, έγινε μια συγκεντρωτική αναφορά στα κόστη που αναφέρονται στις υπόλοιπες μελέτες που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία. Το κόστος αυτό υπολογίζεται μια

φορά κατά το 1^ο χρόνο.

Πίνακας 3.10

Συγκεντρωτικός πίνακας κόστους εκπαίδευσης αυτοχορήγησης υποδόριας ένωσης

Κόστος εκπαίδευσης αυτοχορήγησης	Κόστος σε € (ισοτιμία 2019)	Πηγή
\$73	65,46€	Kuznik et al. 2017
\$20	17,94€	Zimmermann et al. 2018
\$20	17,94€	CPT 992110, ICER June 2017
£54	60,92€	ID1048, NICE 2018

Από τα παραπάνω αποφασίστηκε να χρησιμοποιηθεί στο δικό μας μοντέλο το κόστος που χρησιμοποιήθηκε στην αντίστοιχη αναφορά του NICE δεδομένου ότι το σύστημα υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου έχει περισσότερα κοινά χαρακτηριστικά με το ελληνικό, συγκριτικά με τις υπόλοιπες χώρες αναφοράς (βλ. Καναδάς και Αμερική).

Background Treatment

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες οι ασθενείς με AD καλούνται να χρησιμοποιήσουν καθημερινά στα πλαίσια της 1^{ης} γραμμής θεραπεία ενυδατικές κρέμες, μαλακτικές ουσίες και προϊόντα μπάνιου-bathing products. Το κόστος αυτών έχει συμπεριληφθεί στο μοντέλο ως εξής. Για τα bathing products έχουν συμπεριληφθεί αντιπροσωπευτικά προϊόντα, με εφαρμογή σύμφωνα με την ετικέτα της συσκευασίας. Για την ομάδα των ανταποκριθέντων έγινε η παραδοχή πως η ημερήσια εφαρμογή τους μειώθηκε μειώθηκε κατά 50%. Για τα μαλακτικά, που έχουν επίσης συμπεριληφθεί στο οικονομικό μοντέλο, επιλέχθηκαν τα ευρέως χρησιμοποιούμενα μαλακτικά προϊόντα. Έχει υπολογιστεί ποσότητα 500g/εβδομάδα για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ενώ για τους ανταποκριθέντες στη θεραπεία με dupilumab υπολογίζεται μείωση στη ποσότητα χρήσης επίσης κατά 50%. Τα προϊόντα που επιλέχθηκαν βασίστηκαν στις αναφορές του NHS (NHS Prescription 2016), της μελέτης Xu et al. 2016 καθώς και τη γνώμη δερματολόγου σχετικά με τη διάθεση των προϊόντων στην Ελλάδα.

Πίνακας 3.11
Συγκεντρωτικός πίνακας κόστους προϊόντων bathing που
χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο

			Μη ανταποκριθέντες		Ανταποκριθέντες
Σκεύασμα	Μέγεθος συσκευασίας	Κόστος/συσκευασία	Ποσότητα/εβδ.	Κόστος/Εβδ.	Κόστος/εβδ. Θεωρώντας 50% μείωση στη χρήση
Aveeno Bath Oil	500ml	15€	30ml/bath	6,5€	3,25€
Dermol 200 Shower Emollient	200ml	3,55€	1 συσκευασία/εβδομάδα	3,55€	1,78€
Dermol 600 Bath Emollient	600ml	7,55€	30ml/bath	2,64€	1,32€
CeraVe Hydrating Cleanser	473ml	8,50€	1/3 συσκευασίας/εβδομάδα	2,83€	1,41€
EUBOS UREA 5% WASHING LOTION	200 ML	6,5€	1 συσκευασία/εβδομάδα	6,5€	3,25€
Μέσο κόστος/εβδομάδα				4,40€	2,20€
Συνολικό ετήσιο κόστος				228,8€	114,4€

Πίνακας 3.12

Συγκεντρωτικός πίνακας κόστους μαλακτικών προϊόντων που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο

Σκεύασμα	Μέγεθος συσκευασίας	Κόστος/συσκευασία	Ποσότητα συσκευασίας/εβδομάδα: μη ανταποκριθέντες	Κόστος/Εβδομάδα: μη ανταποκριθέντες	Κόστος/εβδομάδα α Θεωρώντας 50% μείωση στη χρήση: ανταποκριθέντες
Aveeno Cream	500ml	15€	1	15€	7,5€
Dermol cream	20gr	1,51€	4	6,04€	3,02€
CeraVe Moisturizing Cream	177ml	7€	0.5 συσκευασία/εβδομάδα	3,5€	1,75€
Atoprel Barrier Cream	150ml	14€	2	28€	14€
Eubos Urea 10% Lipo Repair Lotion	200ml	10€	2	20€	10€
Μέσο κόστος/εβδομάδα				14,5€	7,25€
Συνολικό ετήσιο κόστος				754€	377€

Σχετικά με τη χορήγηση τοπικών κορτικοστεροειδών, στην αναφορά του NICE ID1048 έχει συμπεριληφθεί ενδεικτικά το κόστος που προκύπτει από τη χρήση της μέτριας ισχύος μομεταζόνης, ως αντιπροσωπευτικό TCS καθώς είναι από τα πρώτα συνταγογραφούμενα φάρμακα στο Ηνωμένο Βασίλειο. Σύμφωνα με τη γνώμη του ειδικού δερματολόγου, η μομεταζόνη συνταγογραφείται συχνά και στην Ελλάδα, δεδομένου ότι έχει καλό προφίλ ασφάλειας, επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο οικονομικό μοντέλο ανάλυσης. Η χορηγούμενη ποσότητα έχει υπολογιστεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, όπως αναφέρεται στην ενότητα 2.4.3.2 καθώς ακόμη λαμβάνοντας υπόψη τα κλινικά δεδομένα της μελέτης CAFÉ. Από τα κλινικά αυτά αποτελέσματα προκύπτει πως για τους ανταποκριθέντες η χρήση TCS μειώθηκε κατά

49%.

Πίνακας 3.13

Πίνακας κόστους TCS που χρησιμοποιήθηκε στο μοντέλο

Σκεύασμα	Μέγεθος συσκευασίας	Κόστος/ συσκευασίας	Ποσότητα/ εβδομάδα: μην ανταποκριθέντες	Κόστος/ Εβδ: μην- ανταποκριθέντες	Κόστος/εβδομάδα 50% μείωση στη χρήση: ανταποκριθέντες
Mometason e 0.1% ointment	25gr	2,30€	112,04gr	10,31€	5,22€
Συνολικό ετήσιο κόστος				536,12€	271,44€

Παρομοίως έχει υπολογιστεί και η χρήση TCIs για τη μοντελοποίηση. Σύμφωνα με την αναφορά του NICE ID1048 αλλά και τη γνώμη του δερματολόγου, στη συνήθη κλινική πρακτική χορηγούνται οι TCI ως οι καταλληλότερες θεραπείες στεροειδών. Για την ανάλυση του οικονομικού μοντέλου χρησιμοποιήθηκε η χρήση του τακρόλιμους, πρωτοπική 0,1% αλοιφή (Tacrolimus). Σύμφωνα με την ετικέτα, η εφαρμογή που προτείνεται είναι ένα λεπτό στρώμα κρέμας δύο φορές την ημέρα.

Σύμφωνα με την μεθοδολογία για τη χρήση των TCS, υπολογίστηκε/ ότι επαρκούν 1,75gr την εβδομάδα στη θεραπεία της συντήρησης. Σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική, οι ανταποκριθέντες μπορούν να σταματήσουν τη θεραπεία με TCIs. Κατά συνέπεια:

Πίνακας 3.14

Πίνακας κόστους TCI που χρησιμοποιήθηκε στο μοντέλο

Σκεύασμα	Μέγεθος συσκευασίας	Κόστος/ συσκευασίας	Ποσότητα συσκευασίας/ εβδομάδα: μην ανταποκριθέντες	Κόστος/ Εβδομάδα: μην ανταποκριθέντες	Κόστος/εβδομάδα: ανταποκριθέντες
Protopic 0.1% ointment, tacrolimus	60gr	68,57€	1,75gr	1,99€	0€
Συνολικό ετήσιο κόστος				103,48€	0€

Κόστος διαχείρισης νόσου & συννοσηρότητες

Κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών στα πλαίσια της διαχείρισης της νόσου είναι η χορήγηση αντισταμινικών φαρμάκων, τα οποία καταστέλλουν τον κνησμό. Μάλιστα σύμφωνα με τη γνώμη του δερματολόγου, η χορήγηση αντισταμινικών αποτελεί μέρος της συνήθους κλινικής πρακτικής στην Ελλάδα για τη διαχείριση της AD από τα πρώτα κι όλες στάδια της νόσου. Από τα πιο γνωστά και ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα στην Ελλάδα είναι τα acrius και atarax. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν δεδομένα για τη συχνότητα χορήγησης τους σε ασθενείς που λαμβάνουν dupilumab και ανταποκρίνονται στη θεραπεία, γίνεται η παραδοχή πως για τους ανταποκριθέντες η χορήγηση μειώνεται στο 50% σε σχέση με τους μη ανταποκριθέντες. Στους μη ανταποκριθέντες η χορήγηση των αντισταμινικών είναι ημερήσια για όσο καιρό χρειάζεται ακόμη και επ'αόριστον. Για τον υπολογισμό του κόστους στο μοντέλο έγινε η παραδοχή πως η χορήγηση της θεραπείας διαρκεί 2 μήνες, με επανέξεταση, και συνολική ετήσια χρήση 8 μήνες για τους μη ανταποκριθέντες και 50% μείωση για τους ανταποκριθέντες. Η παραδοχή αυτή συζητήθηκε με το δερματολόγο και με φαρμακοποιό και κρίνεται αντιπροσωπευτική. Στο μοντέλο θα χρησιμοποιηθεί ο μέσος όρος κόστους των δυο αυτών αντιπροσωπευτικών αντισταμινικών σκευασμάτων.

Πίνακας 3.15

Πίνακας κόστους αντισταμινικών που χρησιμοποιήθηκε στο μοντέλο

Σκεύασμα	Μέγεθος συσκευασίας	Κόστος/ συσκευασία	Ποσότητα / έτος: μη ανταποκριθέντες	Ετήσιο κόστος: μη ανταποκριθέντες	Ετήσιο κόστος: 50% μείωση στη χρήση: ανταποκριθέντες
AERIUS ORAL SOLUTION 0.5MG/ML	150ml	9,18€	2400ml	146,88€	73,44€
ATARAX SYRUP 2MG/ML	200ml	4,46€	9000ml	200,7€	100,35€
Μέσο ετήσιο κόστος				173,79€	86,90€

Επιπλέον, στα πλαίσια της αντιμετώπισης των εξάρσεων της νόσου που εμφανίζονται συχνά στους συγκεκριμένους ασθενείς, χορηγούνται φάρμακα διάσωσης διαφορετικών θεραπευτικών κατηγοριών (πχ. τοπικές και συστηματικές θεραπείες). Για τον υπολογισμό της συχνότητας έξαρσης και της επακόλουθης διαχείρισής της μεταξύ των δυο ομάδων (φαρμάκου και συντηρητικής αγωγής) χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα από τη μελέτη ενδιαφέροντος CHRONOS στις 52 εβδομάδες. Σύμφωνα με αυτά, τρεις φορές περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο χρειάστηκε να λάβουν κάποιο από τα φάρμακα διάσωσης σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν dupilumab. Το μέσο κόστος αντιμετώπισης των εξάρσεων που υπολογίστηκε σύμφωνα με τον πίνακα 3.12 που ακολουθεί θα εφαρμοστεί ως ετήσιο κόστος.

Πίνακας 3.16

Πίνακας κόστους θεραπείας αντιμετώπισης των δερματικών εξάρσεων

Θεραπευτική κατηγορία			Θεραπευτικά κόστη		Πηγή
	BSC	Dupilumab	BSC	Dupilumab	
TCS: Ισχυρό	0,54	0,42	10,48€	8,19€	ID1048 NICE, Blauvelt et al. 2017
TCS: Πολύ Ισχυρό	0,27	0,23	4,03€	3,42€	
Συστηματικά στεροειδή	0,13	0,29	0,07€	0,14€	
TCI	0,06	0	1,24€	0€	
Συνολικό ετήσιο κόστος			15,82€	11,75€	

Κόστος παρακολούθησης

Για τα δεδομένα χρήσης των πόρων για την υγειονομική περίθαλψη που εφαρμόζεται στην ομάδα της συντηρητικής θεραπείας (BSC) είναι σημαντικό να υπολογιστούν τα δεδομένα περιπτώσεων δευτερογενούς περίθαλψης για να χαρακτηριστεί η χρήση των πόρων σε ασθενείς που δεν ελέγχονται από την τρέχουσα θεραπεία, καθώς αυτή η ομάδα ασθενών αποτελεί και τους πιθανούς υποψήφιους ασθενείς για χορήγηση του dupilumab. Για τα δεδομένα χρήσης των πόρων για ασθενείς που ανταποκρίνονται στην ουσία dupilumab δυστυχώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία τόσο βιβλιογραφικά όσο και στην Ελλάδα, καθώς η κυκλοφορία του φαρμάκου έλαβε έγκριση πολύ πρόσφατα και δεν έχει γίνει ακόμη σωστή χαρτογράφηση των δεδομένων με real world evidence (δεδομένα πραγματικού κόσμου). Έτσι, έγινε μια εκτίμηση λαμβάνοντας υπόψη τη συνήθη κλινική πρακτική που εφαρμόζεται στους ασθενείς που

ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία (υπολογίζονται στο μοντέλο ως οι ανταποκριθέντες) και αυτοί για τους οποίους η νόσος δεν ελέγχεται με την αγωγή (υπολογίζονται στο μοντέλο ως μη ανταποκριθέντες).

Τα κόστη όπως παρουσιάζονται και στον πίνακα 3.17 περιλαμβάνουν το κόστος επίσκεψης του ασθενούς στο δερματολόγο ως κόστος παρακολούθησης του εκζέματος, ή στο γενικό γιατρό εντός νοσοκομείου στα πλαίσια της νόσου, καθώς επίσης και το κόστος επίσκεψης ημερήσιας νοσηλείας σχετιζόμενης ή όχι με την ατοπική δερματίτιδα ή επίσκεψη στα εξωτερικά επείγοντα ιατρεία.

Πίνακας 3.17: Συνολικό κόστος παρακολούθησης

Κόστος	Τιμή μονάδας	Συχνότητα που απαιτείται για τους ανταποκριθέντες (ανα ασθενή/έτος)	Συχνότητα που απαιτείται για τους μη-ανταποκριθέντες (ανα ασθενή/έτος)	Συνολικό ετήσιο κόστος για τους ανταποκριθέντες, ανα ασθενή	Συνολικό ετήσιο κόστος για τους μη-ανταποκριθέντες, ανα ασθενή	Πηγή
Επίσκεψη σε δερματολογικά εξωτερικά ιατρεία	50€	4 για το πρώτο χρόνο 2 από τον 2 ^ο χρόνο και έπειτα	7,03	200€ για το πρώτο χρόνο 100€ από τον 2 ^ο χρόνο και έπειτα	351.5€	ID1048, NICE 2018, ΦΕΚ1851
Επίσκεψη σε γενικό γιατρό λόγω της νόσου	50€	2	12,81	100€	640.5€	ID1048, NICE 2018, ΦΕΚ1851
Επίσκεψη σε επείγοντα εξωτερικά ιατρεία (συν μέσο κόστος εξετάσεων ανά περιστατικό)	56€ (+116€) Συνολ. 172€	0,06	0,25	10,32€	43€	ID1048, NICE 2018, βάσει τιμοκαταλόγου ΕΟΠΥΥ
Νοσηλεία σχετιζόμενη με τη νόσο	181€	0,03	0,23	5,43€	41.63€	ID1048, NICE 2018, Πηγή ΦΕΚ 946, Νέα Λίστα ΚΕΝ από 1-2-2012
Ημερήσια νοσηλεία	200€	0	0,17	0€	34€	ID1048, NICE 2018, Πηγή ΦΕΚ 946, Νέα Λίστα ΚΕΝ από 1-2-2012
Πλήρη εξέταση αίματος (FBC)	20,82€	0	4	0€	83.28€	ID1048, NICE 2018, ΦΕΚ1851
Συνολικό ετήσιο κόστος/ασθενή				315,75€ & 215,75€	1,193.91€	

Πίνακας 3.18
Κόστος βάσει ΚΕΝ

ΚΩΔΙΚ. ΚΕΝ (*)	Νέο ΚΕΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	Νέα ΜΑΝ	Νέο Κόστος ΚΥΑ 1/2/12	Υφιστάμενο κόστος ανά ΚΕΝ ΚΥΑ 1/10/11
TKA 09	Παθήσεις και βλάβες του δέρματος, του υποδόριου ιστού και του μαστού (Δ)			
Δ27Μ	Ελάσσονες βλάβες του δέρματος	3	708 €	708 €
Δ27Χ	Ελάσσονες βλάβες του δέρματος, ημερήσια νοσηλεία	1	181 €	199 €
TKA 23	Παράγοντες που επηρεάζουν την κατάσταση υγείας και την επαφή με τις υπηρεσίες υγείας (Χ)			
X21Χ	Σημεία και συμπτώματα, ημερήσια νοσηλεία	1	200 €	232 €

Πηγή ΦΕΚ 946, Νέα Λίστα ΚΕΝ από 1-2-2012

Κόστος διαχείρισης ΑΕ

Μεταξύ των πιο συχνών ΑΕ που αναφέρθηκαν στα αποτελέσματα του κλινικού προγράμματος LIBERTY AD, αλλά και στη βιβλιογραφία εν γένει είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης καθώς και επιπεφυκίτιδες. Στο οικονομικό μοντέλο θα συμπεριληφθούν τα κόστη για τα τέσσερα ΑΕ όπως αναφέρονται παρακάτω: αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, λοιμώδη επιπεφυκίτιδα και στοματικός έρπης. Το μοντέλο υποθέτει ότι η αντίδραση στη θέση ένεσης είναι ένα συμβάν που μπορεί να παρατηρηθεί μία φορά, και το κόστος που προκύπτει από αυτό το ΑΕ υπολογίζεται εφάπαξ στον πρώτο κύκλο του dupilumab. Για την ομάδα BSC αυτό το κόστος δεν υπάρχει. Ο ετήσιος ρυθμός για αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης υπολογίστηκε σε 9,1% ετησίως. Τα ποσοστά της αλλεργικής επιπεφυκίτιδας, της λοιμώδους επιπεφυκίτιδας και του στοματικού έρπη παρουσιάζονται ανά κύκλου. Για τους σκοπούς της μοντελοποίησης, τα ποσοστά των ΑΕ υπολογίζονται με βάση τον αριθμό συμβάντων και προσαρμόζονται λαμβάνοντας υπόψη τη διάρκεια της ανάλυσης ώστε να προκύψει ένα ποσοστό αάα άτομο ανά έτος.

Το κόστος διαχείρισης της ανεπιθύμητης ενέργειας στο σημείο της ένεσης υπολογίστηκε ως το κόστος επίσκεψης σε ένα δερματολόγο στο νοσοκομείο με κωδικό ΚΕΝ Δ27Χ, για ημερήσια νοσηλία όπως προκύπτει από τον πίνακα 3.18.

Διεξήχθη βιβλιογραφική έρευνα για το κόστος της αλλεργικής επιπεφυκίτιδας από την οποία

προέκυψε η δημοσίευση των Κοζκaya Güvenç & Liestyo Ivander (2011) σχετικά με το κόστος ανάλυσης πέντε διαφορετικών εναλλακτικών μεθόδων θεραπείας. Για τα δεδομένα κόστους, υπολογίστηκαν άμεσα έξοδα όπως τα κόστη φαρμάκων και οι ιατρικές επισκέψεις. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το χαμηλότερο κόστος θεραπείας προέκυψε από την χρήση fluorometholon (\$38,94) και ακολουθούν τα ketotifen (\$43,41), epinastine (\$43,60), η olopatadine (\$44,05) και emedastine (\$44,92). Στην αναφορά του NICE ID1048, το κόστος αντιμετώπισης της αλλεργικής επιπεφυκίτιδας υπολογίζεται ως το κόστος μια απλής επίσκεψης στον γενικό ιατρό. Σύμφωνα με το ΦΕΚ1851 η επίσκεψη αυτή στην Ελλάδα θα κοστολογηθεί σε 50€. Επομένως, γίνεται η παραδοχή και χρησιμοποιείται στο μοντέλο κόστος τέτοιου ύψους.

Το κόστος της λοιμώδους επιπεφυκίτιδας πιθανόν να χρειαστεί επιπρόσθετα μια επίσκεψη σε οφθαλμίατρο και χρήση κάποιας σταγόνας (NICE ID1048). Επομένως για το κόστος αντιμετώπισης χρησιμοποιήθηκε ο σταθμισμένος μέσος όρος μιας επίσκεψης γενικού ιατρού (90% @50€) και μια επίσκεψη οφθαλμιάτρου (10% @50€) μαζί με το ενδεικτικό κόστος 1% πρεδνιζολόνης οφθαλμικών σταγόνων 1% πρεδνιζολόνης (2,95€), καταλήγοντας σε κόστος 52,95€. Τέλος, το κόστος για την αντιμετώπιση του επιχείλιου έρπητα θεωρήθηκε ότι αναλογεί στο κόστος επίσκεψης στο γενικό ιατρό, δηλαδή στα 50€ (ΦΕΚ 1851).

Πίνακας 3.19

Συνολικό κόστος διαχείρισης ΑΕ που υπολογίστηκε στο μοντέλο

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κόστος ανά επεισόδιο	Συχνότητα ΑΕ στην ομάδα dupilumab	Συνολικό		Συνολικό Κόστος ΑΕ στην ομάδα BSC
			Κόστος ΑΕ στην ομάδα dupilumab	Συχνότητα ΑΕ στην ομάδα BSC	
Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης	181€	0,091	16,47€	0	0€
Αλλεργική επιπεφυκίτιδα	50€	0,401	20,05€	0,188	9,4€
Λοιμώδη επιπεφυκίτιδα βλεφαρίτιδα	52,95€	0,255	13,50€	0,033	1,75€
Επιχείλιος έρπης	50€	0,055	2,75€	0,11	5,5€

Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω υπολογίστηκε το ετήσιο κόστος που προσδιορίζει τις δυο υποομάδες ασθενών που λαμβάνουν dupilumab ή best supportive care, όπως φαίνεται

στον πίνακα 3.20

Πίνακας 3.20

Συνολικό ετήσιο κόστος/ασθενή των δύο θεραπευτικών εναλλακτικών του οικονομικού μοντέλου

Κατηγορία κόστους	Ετήσιο Κόστος/ασθενή	
	BSC	Dupilumab Ανταποκριθέντες
Χορήγηση Dupilumab	0€	Για το 1 ^ο έτος 34.968,51€ Για κάθε επόμενο 33.673,38€
Κόστος εκπαίδευσης αυτοχορήγησης ένεσης (εφάπαξ-1ο έτος)	0€	60,92€
Συγχρηματοδοτούμενη φαρμακευτική αγωγή (BSC)	1.622,40€	762,84€
Κόστος ανεπιθύμητες ενέργειες	16,65€	52,77€
Κόστος διαχείρισης νόσου & συννοσηρότητες	189,61€	98,65€
Κόστος παρακολούθησης	1.193,91€	Για το 1 ^ο έτος 315,75€ Για κάθε επόμενο 215,75€
Σύνολο	3.022,57€	Για το 1ο έτος 36.259,44€ Για κάθε επόμενο 34.803,39€

Τα κόστη των συνταγογραφούμενων φαρμάκων που έχουν συμπεριληφθεί στο μοντέλο, υπολογίστηκαν βάσει του ενιαίου τομικαταλόγου και της μέγιστης δυνατής λιανικής τιμής 11/04/2019.

Αποδίδοντας τα κόστη που υπολογίστηκαν παραπάνω σε κάθε κατάσταση υγείας του μοντέλου για κάθε θεραπεία (dupilumab/BSC) προκύπτει το εξής:

Πίνακας 3.21
Τιμές κόστους

	DUPIUMAB			BSC	
	<u>STATE A</u>	<u>STATE B</u>	<u>STATE C</u>	<u>STATE A</u>	<u>STATE B</u>
Συνολικό ετήσιο κόστος	Διατήρηση θεραπείας (Maintenance Treatment)	Μετάβαση σε BSC	Θάνατος	BSC	Θάνατος
Για τον 1 ^ο χρόνο	36.259,44€	3.022,57€	0€	3.022,57€	0€
Για κάθε επόμενο	34.803,39€	3.022,57€	0€	3.022,57€	0€

Τέλος, βάσει των συστάσεων του NICE και εφόσον απουσιάζουν αντίστοιχες συστάσεις στην Ελλάδα, στη βασική ανάλυση το κόστος και η αποτελεσματικότητα προεξοφλήθηκαν με ποσοστό 3,5% ανά έτος (NICE 2013) ενώ στην ανάλυση ευαισθησίας που ακολούθησε το ποσοστό αυτό διαφοροποιήθηκε έτσι ώστε να διερευνηθεί κατά πόσο τα αποτελέσματα είναι ευαίσθητα στις τιμές της εν λόγω παραμέτρου.

3.3.4 Αποτελέσματα της οικονομικής αξιολόγησης – Βασική ανάλυση

Βάσει των αποτελεσμάτων της οικονομικής αξιολόγησης που πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του μοντέλου Markov όπως αναλύθηκε παραπάνω, προκύπτει πως το κόστος της θεραπείας με dupilumab για κάθε ασθενή καθόλη τη διάρκεια ζωής του ανέρχεται στα 346.724€ ενώ το κόστος ενός ασθενή που βρίσκεται σε best supportive care καθόλη τη διάρκεια ζωής ανέρχεται στα 53.550€.

Η διαφορά ανάμεσα στις δύο θεραπευτικές επιλογές είναι σημαντική και ως προς την αποτελεσματικότητα, με την θεραπεία παρέμβασης να φτάνει στα 15,38QALYs, ενώ η ομάδα BSC να είναι στα 14,35QALYs σε όλη τη διάρκεια της ανάλυσης. Επιπλέον, στην ανάλυση που πραγματοποιήθηκε υπολογίστηκε πως οι ασθενείς έζησαν κατά μέσο όρο 17,72 έτη (και στις δύο ομάδες εφόσον η παρέμβαση δεν επιδρά στο προσδόκιμο επιβίωσης).

Οι διαφορές που προκύπτουν ανάμεσα στις δύο ομάδες είναι 293.174€ στο κόστος και 0,84QALYs στην αποτελεσματικότητα ανά ασθενή καθόλη τη διάρκεια ζωής του (προεξόφληση 3,5% ετησίως) με την παρέμβαση να οδηγεί σε υψηλότερο κόστος και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας

(ICER) υπολογίστηκε σε 349.578€ ανά κερδισμένο QALY καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών.

Πίνακας 3.22
Αποτελέσματα Βασικής ανάλυσης

Θεραπεία	Συνολικό μέσο κόστος	QALYs	Incremental Cost	Incremental QALYs	ICER (€/κερδισμένο QALY)
Dupilumab	346.724€	15,18	293.174€	0,84	349.578
BSC	53.550€	14,35			

Η αξιολόγηση του εάν ένα φάρμακο αντιπροσωπεύει καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (και κατά πόσον θα συνιστάται για χρήση από ένα φορέα λήψης αποφάσεων) εξαρτάται από το εάν το ICER είναι μεγαλύτερο ή μικρότερο από το κατώτατο όριο κόστους-αποτελεσματικότητας (κόστος ανά κερδισμένο QALY).

Δεδομένου ότι για την Ελλάδα δεν υπάρχει οριοθετημένο κατώφλι αποδοχής η απόρριψης μιας θεραπείας ως εργαλείο λήψης αποφάσεων σχετικά με τη διάθεση των οικονομικών πόρων, τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης μπορεί να ληφθούν ως ενδεικτικά της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της σθγκεκριμένης παρέμβασης. Για παράδειγμα, σύμφωνα με το NICE, το βασικό κατώφλι για να θεωρηθεί μια παρέμβαση αποτελεσματική είναι οι 20.000-30.000GBP/QALY ή 22.306-33.460 €/QALY αντίστοιχα. Ως δεύτερο παράδειγμα, σύμφωνα με την οδηγία του WHO πως οικονομικά αποδοτική μπορεί να θεωρηθεί μια παρέμβαση που είναι 3 φορές το κατα κεφαλήν ΑΕΠ της χώρας, για την Ελλάδα προκύπτει το εξής: Σύμφωνα με τη τιμή κατά κεφαλήν ΑΕΠ για το 2017 έχουμε 18.613,42 USD που ισοδυναμούν με 15.529,30 ευρώ (ισοτιμία 12/2017), επομένως το κατώφλι αποδοχής βάσει WHO ισοδυναμεί με 46.587,90 ευρώ/QALY.

Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω, η θεραπεία με dupilumab (συν τοπικά κορτικοστεροειδή) δεν φαίνεται να αποτελεί οικονομικά αποδοτική χρήση των πόρων του συστήματος υγείας για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας, σε ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί σε άλλες συστηματικές θεραπείες όπως η κυκλοσπορίνη, η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη και η μυκοφαινολάτη μοφετίλη ή όταν αυτές οι επιλογές αντενδείκνυνται, καθώς ο δείκτης ICER έχει τιμή 349.578ευρώ ανά κερδισμένο QALY.

3.3.5 Ανάλυση ευαισθησίας

Δεδομένου ότι η παρούσα οικονομική αξιολόγηση βασίστηκε σε δεδομένα άλλων ερευνών και έγιναν ορισμένες υποθέσεις/παραδοχές ως βάση για την υλοποίησή της, είναι κρίσιμο να γίνει και μία ανάλυση ευαισθησίας, για την αξιολόγηση της ισχύος των αποτελεσμάτων της μελέτης σε σχέση με τις διακυμάνσεις στις υποκείμενες υποθέσεις (Haycox & Martin, 2009, Philips, 2009).

Βασικός σκοπός της ανάλυσης ευαισθησίας είναι ο έλεγχος της ευαισθησίας του δείκτη ICER όταν μεταβάλλονται οι παράμετροι του μοντέλου. Οι βασικές παράμετροι που υποβλήθηκαν σε δοκιμή ήταν το ποσοστό προεξόφλησης που εφαρμόστηκε τόσο στα QALYs όσο και στα κόστη, καθώς επίσης και η τιμή του φαρμάκου παρέμβασης dupilumab.

Ανάλυση ευαισθησίας 1: Αλλαγή ποσοστού προεξόφλησης σε 5%

Αλλάζοντας το προεξοφλητικό επιτόκιο σε 5% ετησίως (3,5% στη βασική ανάλυση) υπάρχει διαφορά στα αποτελέσματα τόσο των QALYs όσο και του κόστους για τις δύο παρεμβάσεις. Όμως, παρά τις διαφορές που σημειώθηκαν στα απόλυτα μεγέθη, ο δείκτης ICER δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά συγκριτικά με τον ICER της βασικής ανάλυσης παραμένοντας σε αντίστοιχα υψηλά επίπεδα (€350.614 ανά κερδισμένο QALY). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας 1 παρουσιάζονται στον πίνακα 3.23.

Πίνακας 3.23

Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 1

Θεραπεία	Συνολικό μέσο κόστος	QALYs	Incremental Cost	Incremental QALYs	ICER (€/κερδισμένο QALY)
Dupilumab	305.053,67€	12,88	259.736€	0,74	350.614
BSC	45.317,37€	12,14			

Ανάλυση ευαισθησίας 2: Αλλαγή τιμής του dupilumab

Η δεύτερη παράμετρος που επιλέξαμε να αλλάξουμε για να δούμε την επίδρασή της στον ICER είναι η τιμή του φαρμάκου dupilumab, δεδομένου ότι αποτελεί βασική παράμετρο στη δημιουργία του κόστους της παρέμβασης θεραπείας. Υπολογίστηκε μείωση τιμής του φαρμάκου κατά 25%, 50% και 75% της αρχικής τιμής που έχει χρησιμοποιηθεί στη βασική ανάλυση (1.295,13€). Τα αποτελέσματα που προέκυψαν για κάθε μια από αυτές τις περιπτώσεις συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (3.24):

Πίνακας 3.24

Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας 2

25% μείωση του κόστους dupilumab					
Θεραπεία	Συνολικό μέσο κόστος	QALYs	Incremental Cost	Incremental QALYs	ICER (€/κερδισμένο QALY)
Dupilumab	269.127,3€	15,18	215.577,7€	0,84	257.052,6
BSC	53.549,56€	14,35			
50% μείωση του κόστους dupilumab					
Θεραπεία	Συνολικό μέσο κόστος	QALYs	Incremental Cost	Incremental QALYs	ICER (€/κερδισμένο QALY)
Dupilumab	191.531,3€	15,18	137.981,5€	0,84	164.527,7
BSC	53.549,56€	14,35			
75% μείωση του κόστους dupilumab					
Θεραπεία	Συνολικό μέσο κόστος	QALYs	Incremental Cost	Incremental QALYs	ICER (€/κερδισμένο QALY)
Dupilumab	113.934,9€	15,18	60.385,34€	0,84	72.002,85
BSC	53.549,56€	14,35			

Συγκρίνοντας τους δείκτες ICER που προκύπτουν από την ανάλυση ευαισθησίας 2, προκύπτει πως η τιμή ICER έχει επηρεαστεί σημαντικά με τη μείωση της τιμής του dupilumab, καθώς στη μείωση 50% της τιμής μειώνεται περίπου στο μισό και ο ICER, ενώ με μείωση 75% στη τιμή του φαρμάκου, ο δείκτης ICER μειώνεται έως και 5 φορές. Συνοψίζοντας λοιπόν, ο ICER δεν φαίνεται να επηρεάζεται ιδιαίτερα από την διαφορά στο ποσοστό προεξόφλησης, ωστόσο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στις μεταβολές τιμής του φαρμάκου dupilumab. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμη και εάν η τιμή του φαρμάκου μειωθεί κατά 75% συγκριτικά με την τιμή της βασικής ανάλυσης, η παρέμβαση φαίνεται να μην μπορεί να θεωρηθεί αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος της σε σύγκριση με την BSC.

3.4 Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη βασίστηκε στη χρήση υποδείγματος το οποίο υποστηρίχθηκε από υποθέσεις βασισμένες στα διαθέσιμα στοιχεία και πηγές. Κατά συνέπεια σημαντικό περιορισμό αποτελεί η έλλειψη πρωτογενών δεδομένων και κυρίως ελληνικών δεδομένων κόστους και τιμών χρησιμότητας. Η έλλειψη ελληνικών δεδομένων κόστους αποτελεί σημαντικό περιορισμό και για τον προσδιορισμό βασικών παραμέτρων που απαιτούνται για την αξιολόγηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας, όπως ο αριθμός και η συχνότητα των επισκέψεων σε γιατρούς, ο οποίος βασίστηκε στη βιβλιογραφία, που αφορά κυρίως το Ηνωμένο Βασίλειο και την Αμερική και συνεκτιμήθηκε με την κλινική γνώμη του δερματολόγου.

Ακόμη, στη βιβλιογραφική έρευνα που έγινε, υπήρχαν περιορισμένα δεδομένα για τα αποτελέσματα υγείας για ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα για μεγάλες χρονικές περιόδους, ιδιαίτερα για τα ποσοστά διαρκούς ανταπόκρισης ή διακοπής. Περιορισμένα ήταν και τα στοιχεία σχετικά με το κόστος της ατοπικής δερματίτιδας, διαφοροποιημένο ανάλογως με τη σοβαρότητα της νόσου. Για αυτό στο μοντέλο, έγινε η παραδοχή πως το κόστος θα υπολογιστεί ενιαία για τους ασθενείς που βρίσκονται στις δυο θεραπευτικές επιλογές (dupilumab vs BSC), ανεξαρτήτως της σοβαρότητας της νόσου.

Συμπληρωματικοί περιορισμοί είναι ότι οι διαφορές κόστους δεν έχουν προσαρμοστεί για άλλες ατοπικές συννοσηρότητες και ότι χρησιμοποιήθηκε ένα κατ'εκτίμηση υποκατάστατο κόστους για τους ανταποκρινόμενους και τους μη ανταποκρινόμενους στη θεραπεία. Παρόλο που το κόστος αυτό προέκυψε από βιβλιογραφικά δεδομένα των απαιτήσεων των ασθενών με AD, ο διαχωρισμός κόστους μπορεί να μην αντανακλά αναγκαστικά την ανταπόκριση της θεραπείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα διπλωματική εργασία είχε ως σκοπό την μελέτη της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας του καινοτόμου βιολογικού παράγοντα dupilumab ως θεραπεία μέτριας/σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες ασθενείς έναντι της καλύτερης υποστηρικτικής φροντίδας, στο Ελληνικό σύστημα υγείας υπό την οπτική του αγοραστή των υπηρεσιών υγείας.

Η θεραπεία με dupilumab φαίνεται να βελτιώνει την κλινική εικόνα των ασθενών αλλά και την ποιότητα ζωής τους συγκριτικά με τη BSC, ενώ το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου φαίνεται να είναι παρόμοιο με της BSC. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας υπολογίστηκε σε όρους προσδόκιμου επιβίωσης σταθμισμένου για ποιότητα ζωής (QALY) και τα αποτελέσματα στηρίχτηκαν στο κλινικό πρόγραμμα της εταιρείας Sanofi, Liberty AD, από αντίστοιχη αναφορά του NICE. Για την εκτίμηση του κόστους συμπεριλήφθησαν τα άμεσα ιατρικά κόστη όπως περιγράφονταν στην αντίστοιχη αναφορά του NICE, με δεδομένα ελληνικών τιμών και προσαρμοσμένα στην συνήθη κλινική πρακτική που λαμβάνει χώρα στην Ελλάδα. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Markov, το οποίο ακολούθησε την πορεία των ασθενών σε ετήσιους κύκλους για όλη τη διάρκεια ζωής των ατόμων. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ποσοστό προεξόφλησης 3,5% ετησίως τόσο για το κόστος όσο και για την αποτελεσματικότητα.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης, έδειξαν ότι το δια βίου κόστος της ομάδας θεραπείας με dupilumab εκτιμήθηκε στα 346.724€/ασθενή, και της ομάδας BSC στα 53.550€/ασθενή. Η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε στα 15,38 QALY και 14,35 QALY ανά ασθενή αντίστοιχα. Οι διαφορές που προέκυψαν ανάμεσα στις δύο ομάδες είναι 293.174€ στο κόστος και 0,84 QALYs στην αποτελεσματικότητα. Ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) υπολογίστηκε σε 349.578€ ανά κερδισμένο QALY καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών, τιμή αρκετά υψηλή για να είναι πιθανό η παρέμβαση να αποτελέσει οικονομικά αποδοτική επιλογή για το σύστημα υγείας της Ελλάδας.

Τέλος, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις ευαισθησίας που έδειξαν κάποιες διαφορές στο κόστος και στην αποτελεσματικότητα των δύο θεραπευτικών παρεμβάσεων αλλά δεν διαφοροποίησαν το συμπέρασμα των αποτελεσμάτων της βασικής ανάλυσης. Συγκεκριμένα, ο ICER δεν παρουσιάστηκε ευαίσθητος στις τιμές του ποσοστού προεξόφλησης αλλά παρουσιάστηκε πολύ ευαίσθητος στην τιμή του dupilumab καθώς στην μείωση τιμής του

φαρμάκου κατά 50% και 75% ο δείκτης ICER μειώθηκε κατά 2 και 5 φορές αντίστοιχα. Ακόμη όμως και αν υποθεθεί ότι η τιμή του υπό εξέταση φαρμάκου μειωθεί κατά 75% σε σχέση με την ισχύουσα τιμή του, ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας παραμένει σε επίπεδα που δεν είναι πιθανό να καταστήσουν την παρέμβαση αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος της.

Σύγκριση με άλλες μελέτες

Έως το χρονικό σημείο ολοκλήρωσης της παρούσας διπλωματικής εργασίας, δε βρέθηκαν δημοσιευμένες οικονομικές μελέτες για τη θεραπεία του Dupilumab σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, για τον Ελληνικό πληθυσμό. Έπειτα από βιβλιογραφική αναζήτηση βρέθηκαν δημοσιευμένες οικονομικές αναλύσεις για λοιπές χώρες, οι οποίες έχουν ήδη παρουσιαστεί στον Πίνακα 3.9.

Τα αποτελέσματα της μελέτης των Kuznik et al. 2017, υποδηλώνουν ότι, με βάση την αύξηση των QALYs που επιτυγχάνεται με το dupilumab σε σχέση με το SC, η θεραπεία με dupilumab είναι οικονομικά αποδοτική σε σύγκριση με την SC σε μια σειρά ετήσιων τιμών συντήρησης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Στη μελέτη των Zimmerman et al. 2018, η θεραπεία με dupilumab αναμένεται να είναι πιο αποδοτική από πλευράς κόστους σε ασθενείς με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, αλλά ακόμη και σε ασθενείς με μέτρια ατοπική δερματίτιδα, ο δείκτης ICER παρέμεινε κοντά στην ανώτερη κλίμακα κοινώς αναφερόμενων ορίων. Το dupilumab βελτιώνει τα αποτελέσματα της υγείας σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα, αλλά με επιπλέον κόστος. Στην έκθεση (©Institute for Clinical and Economic Review, 2017) ο ICER κάτω από τα κοινώς αναφερόμενα κατώτατα όρια για την αποτελεσματικότητα του κόστους. Πρέπει ωστόσο να αναφερθεί πως σε όλες τις προηγούμενες αναφορές η θεραπεία με dupilumab θεωρείται οικονομικά αποδοτική σε επίπεδα κατώτατου ορίου WTP των 100.000 USD/QALY και 150.000USD/QALY.

Στην αναφορά της επιτροπής CDEC του Καναδά (CADTH, 2018) η θεραπεία dupilumab δεν πρέπει να αποζημιωθεί καθώς σύμφωνα με την επιτροπή το μέγεθος του κλινικού οφέλους από την θεραπεία με dupilumab σε σύγκριση με τις υπάρχουσες εναλλακτικές θεραπείες είναι άγνωστο ενώ το κόστος της θεραπείας είναι πολύ υψηλό. Με βάση την επανεξέταση της επιτροπής, απαιτείται μείωση του κόστους κατά 84% για να επιτευχθεί ένα ICUR ύψους 50.000 USD/QALY.

Επομένως, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την παρούσα ανάλυση μάλλον

συμφωνούν με την παγκόσμια βιβλιογραφία δεδομένου ότι το κόστος θεραπείας είναι αρκετά υψηλό συγκριτικά με το κόστος του BSC ενώ παράλληλα το dupilumab είναι κλινικά αποτελεσματικότερο επιτυγχάνοντας σημαντική διαφορά στα QALYs. Οι διαφορές στα αποτελέσματα των επιμέρους οικονομικών αναλύσεων και στη δική μας ανάλυση, οφείλεται πιθανότατα στον διαφορετικό τρόπο τιμολόγησης που ισχύει στις διάφορες χώρες καθώς και στα διαφορετικά κόστη που προκύπτουν από την περίθαλψη υγείας των πολιτών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ατοπική δερματίτιδα αποτελεί μια κοινή μορφή εκζέματος που επηρεάζει μεταξύ 5-20% των παιδιών και το 2–10% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως. Τα αίτια εμφάνισης της δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένα και σύνολο γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων οδηγούν στην εκδήλωσή της νόσου.

Το βάρος της ατοπικής δερματίτιδας είναι πολυδιάστατο, συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεων στην ποιότητα ζωής, των ιατρικών και ψυχολογικών συννοσηρότητων και του οικονομικού κόστους τόσο για τους ασθενείς όσο και για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.

Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα απαιτούν ιατρική περίθαλψη για την κατάστασή τους από τους φορείς παροχής πρωτοβάθμιας φροντίδας, τους δερματολόγους και τους ειδικούς αλλεργιολόγους. Σε σοβαρές περιπτώσεις, οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα μπορεί ακόμη και να απαιτούν επισκέψεις σε χώρους επιγόντων περιστατικών και νοσηλεία σε νοσοκομεία. Θεραπείες για ατοπική δερματίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των κρεμών και αλοιφών, της φωτοθεραπείας και των χαπιών που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, προσθέτουν στο κόστος της φροντίδας για ατοπική δερματίτιδα. Προκειμένου να γίνει κατανοητό το οικονομικό βάρος αυτής της κοινής κατάστασης, χρειάζονται ενημερωμένες εκτιμήσεις για τους πόρους που χρησιμοποιούνται από ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και τα σχετικά κόστη τους.

Η μέτρηση της επίδρασης της ατοπικής δερματίτιδας στην ποιότητα ζωής και την καλή διαβίωση είναι σημαντική για την κατανόηση και διαχείριση των δερματικών παθήσεων, καθώς οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον κύκλο του κνησμού (Verhoeven 2008). Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι το ατοπικό έκζεμα έχει μεγαλύτερη ζημιογόνο επίδραση στην ποιότητα ζωής από ότι άλλες δερματικές ασθένειες, όπως η ακμή και η ψωρίαση (Lewis-Jones 1995). Η κατάσταση υγείας των νοσούντων και το κοινωνικό

αντίκτυπο της νόσου επιδρούν και οικονομικά στην κοινωνία μέσω της χαμένης παραγωγικότητας των ασθενών και της απουσίας τους από την εργασία. Ως εκ τούτου, είναι επιθυμητό να μετρηθεί η επίπτωση στην ποιότητα ζωής ως δυνητικό αποτέλεσμα των παρεμβάσεων που θα αποζημιωθούν από την εκάστοτε υπηρεσία τεχνολογιών υγείας και τους αρμόδιους πολιτικούς φορείς.

Οι περισσότεροι ασθενείς με δερματολογικές διαταραχές δεν χρησιμοποιούν το φάρμακο που τους έχει συνταγογραφηθεί. Η έλλειψη αποτελεσματικότητας των φαρμάκων και η συνολικά χαμηλότερη ικανοποίηση από τη θεραπεία αποτελούν βασικούς παράγοντες μη συμμόρφωσης στη θεραπεία, ενώ η φοβία της λήψης στεροειδών φαρμάκων παραμένει σημαντική αιτία αυτής της συμπεριφοράς (Aubert-Wastiaux H, et al. 2011). Αυτή η συμπεριφορά αφενός εντείνει ακόμη περισσότερο το πρόβλημα και την εκδήλωση της νόσου, αφετέρου την ανάγκη μιας θεραπείας που θα απαιτεί λιγότερο χρόνο συμμόρφωσης (πχ. όχι καθημερινή εφαρμογή σκευασμάτων ή λήψη φαρμάκων) και η οποία θα επιτυγχάνει τα επιθυμητά κλινικά αποτελέσματα. Καθώς μαθαίνουμε περισσότερα για την παθογένεση της AD, αναπτύσσονται νέες στοχευμένες επιλογές θεραπείας για την καλύτερη προσαρμογή της διαχείρισης της.

Το dupilumab, το οποίο χαρακτηρίστηκε ως Σημαντική Καινοτόμος Θεραπεία (Breakthrough Therapy designation), αποτελεί μια τέτοια θεραπευτική επιλογή. Το Dupilumab αποτελεί την πρώτη και μοναδική βιολογική θεραπεία που παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα στους ενήλικες ασθενείς που νοσούν από μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα και η νόσος των οποίων δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με λήψη κυκλοσπορίνης. Το Dupilumab μέσω των κλινικών προγραμμάτων, επιβεβαιώνεται πως μειώνει τα επίπεδα της συνολικής βαρύτητας της νόσου επιτυγχάνοντας μείωση του κνησμού και των δερματικών βλαβών. Πολύ σημαντικά φαίνεται να βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών, δεδομένου του χρόνιου χαρακτήρα της νόσου.

Παρόλα αυτά υπάρχουν αρκετά εμπόδια για την υποστήριξη της συνεπούς χρήσης αυτού ή λοιπών βιολογικών παραγόντων που επιτυγχάνουν ίδιας κλίμακας αποτελέσματα. Οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι το κόστος και η απουσία αποδεδειγμένης μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Ο αιώτερος στόχος για τη μελλοντική έρευνα είναι η ανάπτυξη βιοδεικτών για διαφορετικούς φαινοτύπους AD προκειμένου να επιτραπεί η στοχευμένη θεραπεία της AD.

Σε συνέχεια των παραπάνω και λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα και τους περιορισμούς αυτής της μελέτης καθώς και τα συμπεράσματα της έκθεσης του WHO είναι σημαντικό να τεθούν προτεραιότητες προκειμένου να επιτευχθεί βελτίωση της διαθεσιμότητας και της ποιότητας των δεδομένων. Η ζήτηση για υγειονομική περίθαλψη είναι δυνητικά άπειρη, αλλά οι πόροι είναι πεπερασμένοι: επομένως, πρέπει να ληφθούν δύσκολες αποφάσεις.

Είναι προτεραιότητα να δημιουργηθούν έγκυρα μητρώα ασθενών προκειμένου να υπάρχει όλη η πληροφορία για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του dupilumab στην καθημερινή κλινική πρακτική. Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή τιμή του φαρμάκου, τα μητρώα ασθενών θα προσφέρουν τη δυνατότητα περαιτέρω έρευνας σχετικά με την συντήρηση ή διακοπή της θεραπείας καθώς επίσης και την ταυτοποίηση των ασθενών που είναι οι καλύτεροι υποψήφιοι για ειδικές συστηματικές θεραπείες, προσφέροντας εξατομικευμένη προσέγγιση θεραπείας.

Τέλος, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης, η μείωση της τιμής του φαρμάκου θα μπορούσε να κάνει οικονομικά αποδοτική την θεραπευτική επιλογή του dupilumab για τους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. Καθώς το dupilumab είναι νέο προϊόν η εταιρεία παρασκευής έχει την ευκαιρία να ευθυγραμμίσει την τιμή καταλόγου και το επίπεδο έκπτωσης τιμής προκειμένου η καινοτόμος αυτή θεραπεία να αποζημιώνεται από την κοινωνική ασφάλιση και να έχουν πρόσβαση όλοι οι ασθενείς στη θεραπεία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Agata H, Kondo N, Fukutomi O, Hayashi T, Shinoda S, Nishida T, Yomo A, Suzuki Y, Shimozawa N, Tomatsu S. Comparison of allergic diseases and specific IgE antibodies in different parts of Japan. *Ann Allergy*. 1994;72:447–51.
- Alexopoulos EC, Merkoulias G, Tanagra D, Konstantinou EC, Mikelatou E, Jelastopulu E. Sickness absence in the private sector of Greece: Comparing shipyard industry and national insurance data. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(4):1171-1181. doi:10.3390/ijerph9041171
- Alexopoulos Evangelos C., Merkoulias Georgios, Tanagra Dimitra, Konstantinou Eleni C., Mikelatou Efi and Jelastopulu Eleni, Sickness Absence in the Private Sector of Greece: Comparing Shipyard Industry and National Insurance Data, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2012, 9, 1171-1181; doi:10.3390/ijerph9041171
- Arshad SH, Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:3
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland Sk, Williams H, ISSAC Phase Three Study. 2006. “Worldwide Time Trends in the Prevalence of Symptoms of Asthma, Allergic Rhinoconjunctivitis, and Eczema in Childhood.” *Lancet*.
- Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):808-14
- Ballardini N, Bergstrom A, Bohme M, van Hage M, Hallner E, Johansson E, et al. Infantile eczema: prognosis and risk of asthma and rhinitis in preadolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:594-6.
- Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:16-31, e1-11.
- Barnes KC: An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: 16–29. 2 5
- Barnetson R. S. C. and M. Rogers, “Childhood atopic eczema,” *British Medical Journal*, vol. 324, no. 7350, pp. 1376– 1379, 2002.
- Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371:130-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1314768
- Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, Kornek T, Purwins S, Augustin M. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Archives of dermatological*

- research. Apr 2014;306(3):279-286
- Bickers DR, Lim HW, Margolis D, et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Sep 2006;55(3):490-500
- Birch S, Gafni A. Cost effectiveness/utility analyses. Do current decision rules lead us to where we want to be? *J Health Econ* 1992;11:279-96
- Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-303.
- Boguniewicz, Mark et al. 2017. “Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice* 5(6): 1519–31. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.005>.
- Brennkmeijer, Elian E. A. et al. 2009. “The Course of Life of Patients with Childhood Atopic Dermatitis.” *Pediatric Dermatology* 26(1): 14–22. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1525-1470.2008.00745.x> (April 15, 2019).
- Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DYM. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(Suppl 4):S65–S76.
- Bullens DM, Kasran A, Peng X, Lorré K, Ceuppens JL. Clinical and experimental immunology: effects of anti-IL-4 receptor monoclonal antibody on in vitro T cell cytokine levels: IL-4 production by T cells from non-atopic donors. *Clin Exp Immunol*. 1998;113(3):320–326.
- Butt T. Measuring the Benefits of Decision Aids for Economic Evaluation. 2018.
- Butt, Thomas. 2018. “Measuring the Benefits of Decision Aids for Economic Evaluation.”
- C. Hoare, A. Li Wan Po, and H. Williams, “Systematic review of treatments for atopic eczema,” *Health Technology Assessment*, vol. 4, no. 37, pp. 1–191, 2000.
- CADTH CDEC. CADTH Canadian Drug Expert Committee recommendation: Infliximab. 2018;(July):1-7. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0532_Renflexis_complete_Feb-20-18.pdf.

- Cashin C, Sparkes S, Bloom D. Earmarking for health: From theory to practice [Internet]. World Health Organization; 2017. Available from:
- Center for Medicare and Medicaid Services. 2017 National Physician Fee Schedule Relative Value File January Release. 2017.
- Center for Medicare and Medicaid Services. 2017 National Physician Fee Schedule Relative Value File January Release. 2017.
- Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics*. Sep 2004;114(3):607-611.
- Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. Aug 2005;159(8):745-750
- Changik, J. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol*, 2014 20(4), 327-337.
- Chaplin, Steve. 2016. "Guide to Treatments Used for Atopic Dermatitis in Adults." *Prescriber* 27(10): 30–39. <http://doi.wiley.com/10.1002/psb.1505>.
- Czech, Wolfgang, Brautigam M., Weidenger G., Scopf E., A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2000, Volume 42, Issue 4, 653 - 659
- Cookson H, Smith C. Systemic treatment of adult atopic dermatitis. *Clin Med* 2012;12:172–6.
- Correa MCM, Nebus J. Management of Patients with Atopic Dermatitis : The Role of Emollient Therapy. 2012;2012. doi:10.1155/2012/836931
- De Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork M, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol* 2017;28:28.
- Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012; 7: e39803.
- Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a

- sys-tematic review of epidemiological studies. *PLoS One*. 2012;7(7):e39803.
- Deleuran M, Thaci D, Beck LA, Forman S, Soong W, Hussain I, et al. Long-term safety and efficacy of open-label dupilumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139 (2 Supplement 1):AB381.
- Department of Health (2004). Departmental report. Accessed on-line 28th march 2007 at http://www.performance.doh.gov.uk/HPSSS/TBL_E1.HTM
- Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014;69(1):17–27.
- Drucker, Aaron M et al. 2015. “Audit : Burden of Eczema.”
- Drummond MF, O’Brien B, Stoddart GL, et al . *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd edn. New York: Oxford University Press, 1997
- Dupilumab and crisaborole for atopic dermatitis: effectiveness and value. Final evidence report and meeting summary. Boston, MA: Institute for Clinical & Economic Review (ICER); 2017. <https://icer-review.org/material/atopic-dermatitis-final-report/> [Accessed February 2018]
- Dupixent [dupilumab injection for subcutaneous use] prescribing information. Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, NY; sanofi-aventis US LLC, Bridgewater, NJ. 2017
- Egawa G, Weninger W. Pathogenesis of atopic dermatitis : A short review. *Cogent Biol*. 2015;144(1):1-10. doi:10.1080/23312025.2015.1103459
- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116-32
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 1: diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70: 338-51
- El-Batawy, Mohammad Maged. Y. et al. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Dermatological Science*, 2009, Volume 54, Issue 2, 76 - 87
- EUnetHTA. 2015. “Methods for Health Economic Evaluations.” *Microelectronics Journal* 17(May): 45.
- Folland S. (2013), *The Economics of Health and Health Care*, Allen C. Goodman, and Miron Stano, 7th Edition, Pearson Education, Inc., publishing as Prentice Hall

- Forouzanfar, M.H. et al. (2016), “Global, Regional, and National Comparative Risk Assessment of 79 Behavioural, Environmental and Occupational, and Metabolic Risks or Clusters of Risks, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015”, *The Lancet*, Vol. 388, pp. 1659-1724.
- Forouzanfar, M.H. et al. (2016), “Global, Regional, and National Comparative Risk Assessment of 79 Behavioural, Environmental and Occupational, and Metabolic Risks or Clusters of Risks, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015”, *The Lancet*, Vol. 388, pp. 1659-1724.
- Fortson EA, Feldman SR, Strowd LC. *Management of Atopic Dermatitis.*; 2017.
- Fortson, Erica A, Steven R Feldman, and Lindsay C Strowd. 2017. *Management of Atopic Dermatitis.*
- G. de Carlo, S. Romagosa, I. Proaño and S. Palkonen. “Itching for Life.” European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients’ Associations. http://www.efanet.org/images/2018/EN_Itching_for_life_Quality_of_Life_and_costs_for_people_with_severe_atopic_eczema_in_Europe_.pdf.
- Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NM. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic disease. *Exp Rev Clin Immunol.* 2017;13(5):425–437
- Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013; 68: 498–506.
- Gelbard CM, Hebert AA. New and emerging trends in the treatment of atopic dermatitis. *Patient Pref Adherence.* 2008;2:387–92.
- George AO. Atopic dermatitis in Nigeria. *Int J Dermatol.* 1989;28:237–9
- Gold MR, Siegal JE, Russell LB, et al, eds. *Cost effectiveness in health and medicine.* New York: Oxford University Press, 1996.
- Goodacre, S. 2002. “An Introduction to Economic Evaluation.” *Emergency Medicine Journal* 19(3): 198–201. <http://emj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/emj.19.3.198>.
- Guide to the methods of technology appraisal. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword>
- Gutowska-Owsiak, D., Schaupp, A. L., Salimi, M., Selvakumar, T. A., McPherson, T., Taylor, S., & Ogg, G. S. (2012). IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Experimental Dermatology*, 21, 104– 110. <http://dx.doi.org/10.1111/exd.2011.21.issue-2>

- Halvorsen, Jon A. et al. 2014. “Suicidal Ideation, Mental Health Problems, and Social Function in Adolescents with Eczema: A Population-Based Study.” *Journal of Investigative Dermatology* 134(7): 1847–54. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15369074> (April 15, 2019).
- Haycox, A. & Martin, A. (2009.) *What is health economics?* London: Hayward Medical Communications. Available at: <http://www.whatisseries.co.uk/>
- Health and Social Care Information Centre. Prescription cost analysis. England 2015. April 2016. <http://digital.nhs.uk/catalogue/PUB20200/pres-cost-anal-eng-2015-rep.pdf>
- Holm, Elisabeth A., and G. B. E. Jemec. 2004. “Time Spent on Treatment of Atopic Dermatitis: A New Method of Measuring Pediatric Morbidity?” *Pediatric Dermatology* 21(6): 623–27. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.0736-8046.2004.21601.x> (April 15, 2019).
- Horizon Scanning Research and Intelligence Centre. Crisaborole for adults, adolescents and children with atopic dermatitis. April 2016. www.hsric.nihr.ac.uk/topics/crisaborole-for-adults-adolescents-and-children-with-atopic-dermatitis[accessed September 2016]
- Horizon Scanning Research and Intelligence Centre. Dupilumab for moderate to severe atopic dermatitis – second line. June 2016. www.hsric.nihr.ac.uk/topics/dupilumab-for-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-second-line [accessed September 2016]
- Howell, M. D., Kim, B. E., Gao, P., Grant, A. V., Boguniewicz, M., DeBenedetto, A., ... Leung, D. Y. (2007). Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120, 150–155. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.04.031>
- https://www.who.int/health_financing/documents/earmarking-for-health/en/
- Illi S, von Mutius E, Lau S, et al, and the Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925–31
- J. M. Spergel, “Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children,” *Immunology and Allergy Clinics of North America*, vol. 30, no. 3, pp. 269–280, 2010.
- Kishore, G. S., Kuriachan, M. A. & Subash, P. (2009). *Pharmacoeconomics: Cost of Illness Studies*. Hygeia, 1(1).
- Kobelt G. *Health economics: an introduction to economic evaluation*. 2nd ed. London: Office of Health Economics; 2002.
- Kuznik A, Bego-Le-Bagousse G, Eckert L, Gadkari A, Simpson E, Graham CN, et al.

- Economic Evaluation of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. *Dermatol Therap* 2017;7:493-505.
- Lampousaki Sofia, Labour Institute of Greek General Confederation of Labour (INE/GSEE), Absence from work – Greece, EurWork, 2010 [accessed on Jun2019, <https://www.eurofound.europa.eu/publications/report/2010/absence-from-work-greece>]
- Leung R, Ho P. Asthma, allergy and atopy in three south-east Asian populations. *Thorax*. 1994;49:1205–10
- Levy ML. Atopic dermatitis: understanding the disease and its management. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(12):3091–103.
- Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The infants’ dermatitis quality of life index. *British Journal of Dermatology* 2001;144(1):104–10. MEDLINE: 11167690
- Lewis-Jones MS, Finlay AY. The children’s dermatology life quality index (CDLQI): initial validation and practical use. *British Journal of Dermatology* 1995;132(6):942–9. MEDLINE: 7662573
- Life Table WHO <http://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=60640>
- Liu A. H., “The allergic march of childhood,” *MedSci Update*, vol. 23, no. 1, pp. 1–7, 2006
- Lothgren M, Zethraeus N. Definition, interpretation and calculation of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Economics*, 2000; 9: 623-630
- M. B. Anthracopoulos, S. Fouzas, A. Pandiora, E. Pana- giotopoulou, E. Liolios, and K. N. Priftis, “Prevalence trends of rhinoconjunctivitis, eczema, and atopic asthma in Greek schoolchildren: four surveys during 1991–2008,” *Allergy and Asthma Proceedings*, vol. 32, no. 6, pp. e56–e62, 2011.
- Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41: 73–85.
- Mennini M, Dahdah L, Fiocchi A. Correspondence. *N Engl J Med* 2017;376: 1090.
- Miller P. An Introduction to Health Economic Evaluation. The NIHR RDS for the East Midlands / Yorkshire & the Humber, 2009
- Miller P., The NIHR RDS for the East Midlands / Yorkshire & the Humber 2009 Health Economic Evaluation
- Miller, Paul. “Health Economic Evaluation The NIHR Research Design Service for Yorkshire

& the Humber.”

- Misery L, Finlay AY, Martin N, et al. Atopic dermatitis: impact on the quality of life of patients and their partners. *Dermatology*. 2007;215(2):123-129.
- Moffatt MF: SPINK5: a gene for atopic dermatitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 325–327
- Monti F, Agostini F, Gobbi F, Neri E, Schianchi S, Arcangeli F. Quality of life measures in Italian children with atopic dermatitis and their families. *Italian journal of pediatrics*. 2011;37:59.
- Mooney G. Economics, medicine and health care. Brighton: Harvester-Wheatsheaf, 1986
- Murray CJL, Ezzati M, Flaxman AD, et al. The Global Burden of Disease Study 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet* 2012; 380: 2063–66
- Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:23–7.
- Mwachofi A. and Assaf F. Al-Assaf (2011) Health Care Market Deviations from the Ideal Market, *SQU Med J*, Vol. 11, Iss. 3, pp. 328-337
- NICE. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. *Technol Apprais Guid [TA534]*. 2018;(March):1-24. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/chapter/1-Recommendations>.
- NICE. The guidelines manual: appendices. 2009;(November 2012).
- Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, Group IPTS. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC phase three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1251–1258.e23.
- OECD (2006). OECD Health Data 2006. Accessed online on 28th March 2007 at <http://www.oecd.org/dataoecd/20/51/37622205.xls>
- OECD. Health at a Glance 2017.; 2017. doi:10.1787/health_glance-2017-en
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38:441–6.
- Philips, C. (2009). What is cost-effectiveness. London: Hayward Medical Communications. Available at: <http://www.whatisseries.co.uk/>
- Primary Care Dermatology Society. Eczema – atopic eczema. Updated July 2016. www.pcds.org.uk/clinical-guidance/atopic-eczema#management [accessed September

2016]

R. S. C. Barnetson and M. Rogers, "Childhood atopic eczema," *British Medical Journal*, vol. 324, no. 7350, pp. 1376–1379, 2002.

Rerknimitr et al. *Inflammation and Regeneration* (2017) 37:14 DOI 10.1186/s41232-017-0044-7

Ricci G, Bendandi B, Bellini F, Patrizi A, Masi M. Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. May 2007;18(3):245-249.

Robbins L. *An Essay on the Nature and Significance of Economic Science*. London: Macmillan 1932.

Robinson R. Economic evaluation and health care: cost-effectiveness analysis. *BMJ* 1993;307:793–5

Samuelson P. (1980) *Economics*. McGraw-Hill

Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema— a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:606–19.

Scope. Dupilumab and Crisaborole for Atopic Dermatitis: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks. 2016. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/10/MWCEPAC_AD_final_scoping_document_120916.pdf.

Stein SL, et al. *JAMA*. 2016;315:1510-1511.

Sibbald, Cathryn, and Aaron M. Drucker. 2017. "Patient Burden of Atopic Dermatitis." *Dermatologic Clinics* 35(3): 303–16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2017.02.004>.

Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 327–49.

Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, Fishbein AB, Zee PC. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study. *The Journal of investigative dermatology*. Jan 2015;135(1):56-66.

Silverberg, Jonathan I. 2015. "Health Care Utilization, Patient Costs, and Access to Care in US Adults With Eczema." *JAMA Dermatology* 151(7): 743. <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2014.5432>

- (April 15, 2019).
- Simpson E. Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of-Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. *Dermatol Therap* 2017;7:243-8.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *New Engl J Med* 2016;375:2335-48.
- Simpson, Eric L et al. 2016. "Patient Burden of Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AD): Insights from a Phase 2b Clinical Trial of Dupilumab in Adults." *Journal of American Dermatology* 74(3): 491–98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.10.043>.
- Summary of Product Characteristics, Dupixent 300mg, Sanofi-Aventis
- Tarricone, R. (2004). *Valutazioni economiche e management in Sanita*. Milan: McGraw-Hill.
- The World Bank Group (2015) *Basics of Health Economics Course* (modules material)
- Tominaga, M., Ozawa, S., Tengara, S., Ogawa, H., & Takamori, K. (2007). Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *Journal of Dermatological Science*, 48, 103–111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.06.003>
- Torrance G. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ* 1986; 5:1-30.
- Torrelo A, Ortiz J, Alomar A, Ros S, Pedrosa E, Cuervo J. Health-related quality of life, patient satisfaction, and adherence to treatment in patients with moderate or severe atopic dermatitis on maintenance therapy: the CONDA-SAT study. *Actas Dermosifiliogr*. Jun 2013;104(5):409-417.
- Uddin F. Opportunities in Smart Textiles. Vol 55.; 2006. doi:10.2765/40638
- Uddin, Faheem. 2006. 55 *Pakistan Textile Journal* Opportunities in Smart Textiles.
- Van Hout B, Al M, Gilad G, Rutten F. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Economics*, 1994; 3: 309-319
- Verhoeven EW, de Klerk S, Kraaimaat FW, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Evers AW. Biopsychosocial mechanisms of chronic itch in patients with skin disease: a review. *Acta Dermato-Veneroologica* 2008;88(3):211–8. MEDLINE: 18480917
- Von Kobyletzki LB, Thomas KS, Schmitt J, et al. What factors are important to patients when assessing treatment response: an international cross-sectional survey. *Acta Derm Venereol* 2017; 96:

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–96.
- Ware JE Jr, Brook RH, Davies AR, Lohr KN, Choosing measures of health status for individuals in general populations. *Am J Public Health*. 1981 Jun;71(6):620-5.
- Weidinger S, Novak N, Kiel C. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-1122. doi:10.1016/S0140-6736(15)00149-X
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–22.
- Weidinger, Stephan, Natalija Novak, and Campus Kiel. 2016. “Atopic Dermatitis.” *The Lancet* 387(10023): 1109–22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X).
- Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(10):1645–51
- WHO, UNDP, and EMCDDA. 2000. “Evaluation of Psychoactive Substance Use Disorder Treatment.” http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66584/9/WHO_MSD_MSB_00.2i.pdf.
- WHO, UNDP, EMCDDA. Evaluation of Psychoactive Substance Use Disorder Treatment. 2000:38.
- Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 947–54, e15.
- Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:522–9
- Xu K, Soucat A, Kutzin J, et al. Public Spending on Health: A Closer Look at Global Trends. 2018. doi:WHO/HIS/HGF/HFWorkingPaper/18.3
- Xu, Feng & Yan, Shuxian & Li, Fei & Cai, Minqiang & Chai, Weihai & Wu, Minmin & Fu, Chaowei & Zhao, Zhuohui & Kan, Haidong & Kang, Kefei & Xu, Jinhua. (2012). Prevalence of Childhood Atopic Dermatitis: An Urban and Rural Community-Based Study in Shanghai, China. *PloS one*. 7. e36174. 10.1371/journal.pone.0036174.
- Xu, Ke et al. 2018. “Public Spending on Health: A Closer Look at Global Trends.” <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276728/WHO-HIS-HGF-HF-WorkingPaper-18.3-eng.pdf?ua=1>.

Zimmermann M, Rind D, Chapman R, Kumar V, Kahn S, Carlson J. Economic Evaluation of Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Cost-Utility Analysis. J Drugs Dermatol. 2018;17(7):750-756. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30005097>.

Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology. Jul 2006;118(1):226-232

Ελληνική Βιβλιογραφία

Μπουρσανίδης Χ., 2000, Αποκεντρωμένο υπόδειγμα διαχείρισης υπηρεσιών υγείας. Σκέψεις για μια νέα αρχιτεκτονική και διοικητική κουλτούρα στο σύστημα υγείας:

Κυριόπουλος Γ., Οικονόμου Χ., Πολύζος Ν., Σισσούρας Α. (Επιμ): Προτεραιότητες για την αναμόρφωση της διοίκησης-διαχείρισης του συστήματος. Θεμέλιο/ Κοινωνία και υγεία, Αθήνα, 2000

Χρυσομάλλης Φ, και συνεργάτες, Δερματολογία-Αφροδισιολογία, Πρώτη έκδοση, Θεσσαλονίκη, University studio press, 2005:144-149.

Links

<https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/eczema/understanding-eczema-treatment#2>, WebMD Medical Reference Reviewed by Stephanie S. Gardner, MD on June 22, 2017

www.hsrhc.nihr.ac.uk/topics/dupilumab-for-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-second-line

www.hsrhc.nihr.ac.uk/topics/crisaborole-for-adults-adolescents-and-children-with-atopic-dermatitis

<http://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=60640>)

<https://www.galinos.gr/>