

ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

## Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ»

### ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Πως τα οικονομικά της υγείας θα βελτιώσουν τις  
κλινικές μελέτες για να μεγιστοποιήσουν την  
υγεία**

ΑΘΗΝΑ

Ιούλιος, 2023

© Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2018

Η παρούσα Εργασία καθώς και τα αποτελέσματα αυτής, αποτελούν συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του φοιτητή, ο καθένας από τους οποίους έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης, αναπαραγωγής και αναδιανομής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και το συγγραφέα της Εργασίας καθώς και το όνομα του ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε.



«Πως τα οικονομικά της υγείας θα βελτιώσουν τις κλινικές μελέτες  
για να μεγιστοποιήσουν την υγεία»

Μαρία Τσαλκάνη

Επιβλέπων Καθηγητής:

Νικόλαος Κοτσόπουλος

Αθήνα, Ιούλιος 2023

Περίληψη.....	v
Abstract .....	vi
Συνομογραφίες & Ακρωνύμια.....	vii
1 Εισαγωγή.....	1
1.1 Υπόβαθρο .....	1
1.2 Σκοπός της ανασκόπησης.....	2
2 Ορισμός βασικών όρων.....	3
2.1 Οικονομικά της υγείας.....	3
2.2 Κλινικές δοκιμές.....	4
2.3 Μεγιστοποίηση – βελτισποίηση της υγείας .....	5
3 Επισκόπηση της χρήσης οικονομικών της υγείας σε κλινικές δοκιμές .....	6
3.1 Ο διαφαινόμενος ρόλος της οικονομίας της υγείας στην κλινική έρευνα.....	6
3.2 Οι σύγχρονες τάσεις εφαρμογής σε κλινικές δοκιμές .....	7
4 Ανασκόπηση κλινικών μελετών με χρήση οικονομικών της υγείας.....	8
4.1 Μεθοδολογία .....	8
4.1.1 Σκοπός της έρευνας.....	8
4.1.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών .....	9
4.1.3 Πηγή δεδομένων και στρατηγική αναζήτησης .....	9
4.1.4 Ανάλυση και παρουσίαση των αποτελεσμάτων .....	10
4.1.5 Ερμηνεία των αποτελεσμάτων .....	10
4.2 Σύνθεση μελετών.....	11
4.2.1 Μελέτη 1: Η δοκιμή ελέγχου και επιπλοκών διαβήτη (DCCT) και η επιδημιολογία των παρεμβάσεων και επιπλοκών του διαβήτη (EDIC).....	11
4.2.2 Μελέτη 2: Η Δοκιμή ISCHEMIA .....	18
4.2.3 Μελέτη 3: Η δοκιμή CAPRIE.....	20
4.2.4 Μελέτη 4: Η δοκιμή CAPRIE UKPDS (Προοπτική Μελέτη Διαβήτη Ηνωμένου Βασιλείου).....	23
4.2.5 Μελέτη 5: Η δοκιμή SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) ..	23
4.2.6 Μελέτη 6: The NASCET (Βορειοαμερικανική Συμπτωματική Ενδαρτηρεκτομή Καρωτίδας) .....	24
4.3 Ανάλυση ευρημάτων .....	24
5 Συζήτηση.....	26
Βιβλιογραφία.....	33

## Περίληψη

Στη σημερινή εποχή, γίνεται πιο σημαντικό να χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά οι πόροι καθώς αυξάνεται το παγκόσμιο βάρος των ασθενειών και συνάμα οι τιμές της υγειονομικής περίθαλψης. Τα βέλτιστα αποτελέσματα για την υγεία είναι ο τελικός στόχος για όλους όσους εμπλέκονται στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένων των κλινικών γιατρών, των υπευθύνων χάραξης πολιτικής και των ασθενών. Η εφαρμογή των οικονομικών της υγείας σε κλινικές δοκιμές είναι ένας τρόπος για να βελτιωθεί η παροχή φροντίδας και να μεγιστοποιηθούν τα αποτελέσματα υγείας για το σύνολο των εμπλεκόμενων.

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να διερευνήσει τον τρόπο που συμβάλλουν τα οικονομικά της υγείας στις κλινικές δοκιμές. Κατά συνέπεια τα ερευνητικά ερωτήματα που προκύπτουν και θα επιχειρηθεί να δοθούν απαντήσεις στο πως συνδυάζονται τα οικονομικά της υγείας με τις κλινικές δοκιμές, και με ποιο τρόπο τα οικονομικά της υγείας συνεισφέρουν στο να βελτιωθούν οι κλινικές δοκιμές ώστε να μεγιστοποιείται το αγαθό της υγείας.

Ο παραπάνω σκοπός θα επιτευχθεί μέσω της επιτέλεσης στοχευμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Η ανασκόπηση ξεκινά με έναν σαφή ορισμό των βασικών εννοιών και προχωρά με μια επισκόπηση του ρόλου, της τρέχουσας εφαρμογής και των προκλήσεων της οικονομίας της υγείας στις κλινικές δοκιμές. Περιλαμβάνει μια σύνθεση πολλών σημαντικών κλινικών μελετών που έχουν χρησιμοποιήσει τα οικονομικά της υγείας, όπως η Δοκιμή Ελέγχου και Επιπλοκών του Διαβήτη (DCCT), η Δοκιμή ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ και η Δοκιμή CAPRIE. Περαιτέρω, η ανασκόπηση παρουσιάζει περιπτωσιολογικές μελέτες που καταδεικνύουν τα οφέλη της ενσωμάτωσης των οικονομικών της υγείας σε κλινικές δοκιμές, οδηγώντας σε μεγιστοποιημένα αποτελέσματα υγείας, αυξημένη αποτελεσματικότητα και καλύτερη εξέταση της οπτικής γωνίας του ασθενούς. Παρά τα προφανή πλεονεκτήματα, η ανασκόπηση υπογραμμίζει επίσης τους περιορισμούς της τρέχουσας έρευνας, παρέχοντας ευκαιρίες για μελλοντική έρευνα για την ενίσχυση της ενσωμάτωσης των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές.

## Λέξεις – Κλειδιά

Οικονομικά της Υγείας, Κλινικές Δοκιμές, Μεγιστοποίηση των Αποτελεσμάτων Υγείας, Κόστους-Αποτελεσματικότητα, Προοπτική του Ασθενούς, Ποιότητα Ζωής, Οικονομική Αξιολόγηση Υγείας, Λήψη Αποφάσεων στην Υγεία.

## **Abstract**

In today's era, it is becoming more important to use resources efficiently as the global burden of disease increases and so do the prices of health care. Optimal health outcomes are the ultimate goal for everyone involved in the healthcare system, including clinicians, policy makers and patients. Applying health economics to clinical trials is one way to improve care delivery and maximize health outcomes for all involved.

The purpose of this research is to explore how health economics contributes to clinical trials. Consequently, the research questions that arise and will attempt to be answered are how health economics is combined with clinical trials, and how health economics contributes to improving clinical trials in order to maximize the health good.

The above purpose will be achieved by performing a targeted literature review. The review begins with a clear definition of key concepts and proceeds with an overview of the role, current application and challenges of health economics in clinical trials. It includes a synthesis of several important clinical studies that have used health economics, such as the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), the ISCHEMIA Trial and the CAPRIE Trial. Further, the review presents case studies that demonstrate the benefits of integrating health economics into clinical trials, leading to maximized health outcomes, increased efficiency and better consideration of the patient's perspective. Despite the obvious advantages, the review also highlights the limitations of the current research, providing opportunities for future research to enhance the integration of health economics into clinical trials.

## **Keywords**

Health Economics, Clinical Trials, Maximizing Health Outcomes, Cost-Effectiveness, Patient Perspective, Quality of Life, Financial Health Assessment, Health Decision Making.

## **Συνομογραφίες & Ακρωνύμια**

CEA Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας

CUA Ανάλυση Κόστους-Χρησιμότητας

QALY Κόστος ανά έτος ζωής προσαρμοσμένης ποιότητας

DALY Έτη ζωής προσαρμοσμένα με βάση την αναπηρία

DCCT Μελέτη Ελέγχου και Επιπλοκών Διαβήτη

EDIC Μελέτη Επιδημιολογίας Παρεμβάσεων και Επιπλοκών του Διαβήτη

ΣΔ1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

CVD Καρδιαγγειακή νόσος

INT Εντατικής θεραπεία

CON Συμβατική θεραπεία

ISCHEMIA International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches

EDIC Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

CGM Συνεχής παρακολούθηση της γλυκόζης

ICER Αυξημένες αναλογίες κόστους-αποτελεσματικότητας

CTCA Τυφλή αξονική τομογραφική στεφανιογραφία CABG Στεντ με έκλυση φαρμάκων ή μοσχευμάτων παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας

CAPRIE Δοκιμή κλοπιδογρέλης έναντι ασπιρίνης σε ασθενείς σε κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων

UKPDS Προοπτική Μελέτη Διαβήτη του Ηνωμένου Βασιλείου

SOLVD Studies Of Left Ventricular Dysfunction

NASCET Βορειοαμερικανική Συμπτωματική Ενδαρτηρεκτομή Καρωτίδας

PROMs Μέτρα Αποτελεσμάτων Αναφερόμενων από Ασθενή



# 1 Εισαγωγή

## 1.1 Υπόβαθρο

Οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων παγκοσμίως αντιμετωπίζουν οικονομικούς περιορισμούς κατά την κατανομή κεφαλαίων για έρευνα στον τομέα της υγείας, συμπεριλαμβανομένων κλινικών δοκιμών, και τεχνολογίας υγείας, όπως οι φαρμακευτικές καινοτομίες (National Institute for Health and Care Excellence, 2013). Η κατανομή πόρων για την υποστήριξη της νέας έρευνας παρουσιάζει κόστος ευκαιρίας, καθώς αυτοί οι πόροι μπορούν αντ' αυτού να διατεθούν για την άμεση φροντίδα των ασθενών. Ως εκ τούτου, είναι συνετό να δοθεί προτεραιότητα στη οικονομικά αποδοτική χρήση των σπάνιων πόρων. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται στον τομέα των οικονομικών της υγείας επιτρέπουν την αξιολόγηση της βέλτιστης κατανομής των πόρων αξιολογώντας τα μεγαλύτερα οφέλη για την υγεία που επιτυγχάνονται σε σχέση με τους πόρους που δαπανώνται (Drummond et al, 2015).

Η λειτουργία της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας είναι σημαντική σε δύο σημεία της διαδικασίας αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας (HTA): πρώτον, στην αξιολόγηση της βιωσιμότητας της διάθεσης κεφαλαίων για μια νέα τεχνολογία υγείας και, δεύτερον, στην αξιολόγηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της χρηματοδότησης μιας ερευνητικής προσπάθειας. Η πρώτη έρευνα αφορά την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, η οποία περιλαμβάνει τη σύγκριση των δαπανών και των οφελών, που συχνά ποσοτικοποιούνται χρησιμοποιώντας προσαρμοσμένα σε ποιότητα έτη ζωής (QALYs), διαφόρων τεχνολογιών υγείας. Ο στόχος είναι να προσδιοριστεί εάν οι τεχνολογίες παρέχουν ευνοϊκή αξία όσον αφορά τις νομισματικές επενδύσεις (Drummond et al, 2015). Το δεύτερο είδος ανασκόπησης περιλαμβάνει την ανάλυση αξίας πληροφοριών (VOIA) για να προσδιοριστούν τα πιθανά οφέλη από τη συλλογή περισσότερων πληροφοριών, όπως η διεξαγωγή μελλοντικών κλινικών δοκιμών, προκειμένου να μειωθεί η ασάφεια στη λήψη αποφάσεων (Strong et al, 2015). Εκτός από πολλούς παράγοντες, μια αξιόπιστη οικονομική ανάλυση υγείας απαιτεί ακριβή εκτίμηση του αντίκτυπου της θεραπείας και του αντίστοιχου διαστήματος εμπιστοσύνης, που συχνά παρέχεται από μια κλινική μελέτη.

Τα προσαρμοστικά σχέδια είναι μια νέα μεθοδολογία για την υλοποίηση κλινικών δοκιμών. Σε αντίθεση με έναν συμβατικό σχεδιασμό σταθερού μεγέθους δείγματος, τα δεδομένα αναλύονται συνεχώς κατά τη διάρκεια της δοκιμής προκειμένου να γίνουν ενημερωμένες

προσαρμογές στη μελέτη. Η χρήση αυτής της προσέγγισης έχει τη δυνατότητα να προσφέρει εξοικονόμηση χρόνου και οικονομικής δραστηριότητας, ενώ ταυτόχρονα μετριάζει την περιττή τυχαιοποίηση των ασθενών (Bauer, Brannath, 2004). Η συχνότητα των δοκιμών που χρησιμοποιούν προσαρμοστικές τεχνικές έχει δείξει αξιοσημείωτη αύξηση, με αύξηση από 11 ανά 10.000 καταχωρημένες δοκιμές κατά την περίοδο 2001 έως 2005, σε 38 ανά 10.000 καταχωρημένες δοκιμές μεταξύ 2012 και 2013 (Hatfield et al., 2016).

Η εφαρμογή προσαρμοστικών σχεδίων συχνά βασίζεται στην επίδειξη κλινικής αποτελεσματικότητας. Παρά τη σημασία της, η αξιολόγηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας μερικές φορές δίδεται μικρότερη προτεραιότητα (Flight et al, 2019). Η επίδραση της χρήσης ενός προσαρμόσιμου σχεδιασμού σε μια οικονομική ανάλυση της υγείας παραμένει αβέβαιη προς το παρόν. Επιπλέον, υπάρχει μια πιθανή επίβλεψη για την ενσωμάτωση των αρχών της οικονομίας της υγείας στον σχεδιασμό και την αξιολόγηση προσαρμοστικών κλινικών δοκιμών. Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης είναι να παρέχει μια ανάλυση των απόψεων των ενδιαφερομένων σχετικά με τη χρήση των οικονομικών της υγείας σε προσαρμοστικές κλινικές δοκιμές.

## **1.2 Σκοπός της ανασκόπησης**

Αυτή η βιβλιογραφική ανασκόπηση στοχεύει να διερευνήσει τη διασταύρωση μεταξύ των οικονομικών της υγείας και των κλινικών δοκιμών και να κατανοήσει πώς τα οικονομικά της υγείας μπορούν να συμβάλουν στη βελτίωση των κλινικών δοκιμών για τη μεγιστοποίηση της υγείας. Θα ξεκινήσει ορίζοντας βασικούς όρους και παρέχοντας μια σύντομη επισκόπηση του τρέχοντος ρόλου και της εφαρμογής της οικονομίας της υγείας στις κλινικές δοκιμές. Στη συνέχεια, η ανασκόπηση θα εμβαθύνει σε μια λεπτομερή εξέταση διαφόρων κλινικών μελετών που έχουν χρησιμοποιήσει τα οικονομικά της υγείας, αναλύοντας τη μεθοδολογία, τα ευρήματα και τις επιπτώσεις τους.

Η ανασκόπηση θα διερευνήσει επίσης πώς οι αρχές των οικονομικών της υγείας μπορούν να ενισχύσουν τις κλινικές δοκιμές για να προσφέρουν καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία, να βελτιώσουν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και να διασφαλίσουν ότι λαμβάνονται υπόψη οι προοπτικές και η ποιότητα ζωής των ασθενών. Θα το καταδείξει αυτό μέσω σχετικών περιπτώσιολογικών μελετών, δίνοντας έμφαση στα απτά οφέλη αυτής της ολοκλήρωσης.

Τέλος, η ανασκόπηση θα αντιμετωπίσει τους περιορισμούς της τρέχουσας έρευνας σε αυτόν τον τομέα και θα εντοπίσει μελλοντικές κατευθύνσεις για έρευνα και πρακτική. Ο στόχος δεν είναι μόνο να φωτιστεί η αξία της ενσωμάτωσης των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές, αλλά και να συμβάλει σε μια ευρύτερη κατανόηση του τρόπου βελτιστοποίησης της παροχής υγειονομικής περίθαλψης και μεγιστοποίησης των αποτελεσμάτων υγείας στο σημερινό περίπλοκο τοπίο υγειονομικής περίθαλψης.

## **2 Ορισμός βασικών όρων**

### **2.1 Οικονομικά της υγείας**

Τα Οικονομικά της υγείας είναι ένας εξειδικευμένος κλάδος των οικονομικών που ασχολείται με την οργάνωση, την παράδοση, την κατανάλωση και την παραγωγή υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης. Περιλαμβάνει τη μελέτη του πώς κατανέμονται οι πόροι υγειονομικής περίθαλψης, πώς αυτοί οι πόροι επηρεάζουν τα αποτελέσματα υγείας και πώς οι πολιτικές υγείας μπορούν να βελτιώσουν την απόδοση του συστήματος υγείας (Folland, Goodman, & Stano, 2016).

Μία από τις βασικές έννοιες στα οικονομικά της υγείας είναι η ιδέα της υγείας ως μορφής ανθρώπινου κεφαλαίου. Όπως εξήγησε ο Grossman (1972) στη θεμελιώδη εργασία του, οι άνθρωποι επενδύουν στην υγεία τους μέσω δραστηριοτήτων όπως η εκπαίδευση, η διατροφή, η άσκηση και η ιατρική περίθαλψη και σε αντάλλαγμα, η καλύτερη υγεία έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγικότητα, μεγαλύτερη διάρκεια ζωής και συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής. .

Τα οικονομικά της υγείας ασχολούνται επίσης με έννοιες όπως η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και η χρησιμότητα κόστους. Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA) συγκρίνει το κόστος και τις επιπτώσεις στην υγεία μιας παρέμβασης για να αξιολογήσει εάν παρέχει αξία για τα χρήματα. Η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (CUA), από την άλλη πλευρά, μετρά το κόστος ανά έτος ζωής προσαρμοσμένης ποιότητας (QALY), ένα μέτρο που ενσωματώνει τόσο την ποιότητα όσο και την ποσότητα της ζωής (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart και Torrance , 2015). Αυτοί οι τύποι αναλύσεων είναι σημαντικοί για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την κατανομή πόρων υγειονομικής περίθαλψης.

Επιπλέον, τα οικονομικά της υγείας αναγνωρίζουν τον κρίσιμο ρόλο των αποτυχιών της αγοράς, όπως η ασυμμετρία πληροφοριών και οι εξωτερικές επιδράσεις, στις αγορές υγειονομικής περίθαλψης. Αυτές οι αποτυχίες απαιτούν κρατική παρέμβαση με τη μορφή πολιτικών και κανονισμών για την υγεία (Barr, 2012).

Αναφορές για Οικονομικά της Υγείας: Folland, S., Goodman, A. C., & Stano, M. (2016). Τα Οικονομικά της Υγείας και της Υγείας. Routledge. Grossman, M. (1972). Για την έννοια του κεφαλαίου υγείας και τη ζήτηση για υγεία. *Journal of Political Economy*, 80(2), 223-255. Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). Μέθοδοι Οικονομικής Αξιολόγησης Προγραμμάτων Υγείας. Oxford University Press. Barr, N. (2012). Τα Οικονομικά του Κράτους Πρόνοιας. Oxford University Press.

## **2.2 Κλινικές δοκιμές**

Οι κλινικές δοκιμές αντιπροσωπεύουν τον ακρογωνιαίο λίθο της τεκμηριωμένης ιατρικής, που χρησιμεύει ως το χρυσό πρότυπο για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των νέων ιατρικών παρεμβάσεων, από φάρμακα έως συσκευές έως θεραπείες συμπεριφοράς (Friedman, Furberg, & DeMets, 2015).

Συνήθως, οι κλινικές δοκιμές ταξινομούνται σε τέσσερις φάσεις. Οι δοκιμές Φάσης I στοχεύουν στην αξιολόγηση της ασφάλειας και της δοσολογίας μιας νέας παρέμβασης σε μια μικρή ομάδα υγιών εθελοντών ή ασθενών. Οι δοκιμές φάσης II επιδιώκουν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες της παρέμβασης σε μια μεγαλύτερη ομάδα ανθρώπων. Οι δοκιμές φάσης III περιλαμβάνουν τυχαιοποιημένες και τυφλές δοκιμές σε αρκετές εκατοντάδες έως αρκετές χιλιάδες ασθενείς για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης, να παρακολουθηθούν οι παρενέργειες, να συγκριθεί με τις κοινώς χρησιμοποιούμενες θεραπείες και να συλλεχθούν πληροφορίες για την ασφαλή χρήση της. Τέλος, οι δοκιμές Φάσης IV πραγματοποιούνται μετά την έγκριση της παρέμβασης για καταναλωτική χρήση, όπου οι ερευνητές παρακολουθούν την αποτελεσματικότητά της στον γενικό πληθυσμό και τη συγκρίνουν με άλλες παρεμβάσεις (National Institutes of Health, 2017).

Οι αρχές του σχεδιασμού των κλινικών δοκιμών, όπως η τυχαιοποίηση, η τύφλωση και η χρήση ομάδων ελέγχου, είναι απαραίτητες για την ελαχιστοποίηση της προκατάληψης και τη διασφάλιση της αξιοπιστίας και εγκυρότητας των αποτελεσμάτων. Οι ηθικοί προβληματισμοί διαδραματίζουν επίσης κρίσιμο ρόλο στις κλινικές δοκιμές για τη

διασφάλιση της προστασίας των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ευημερίας των συμμετεχόντων στη δοκιμή (Emanuel, Grady, Crouch, Lie, Miller, & Wendler, 2011).

Οι κλινικές δοκιμές δεν είναι χωρίς περιορισμούς. Συχνά είναι ακριβά, χρονοβόρα και μερικές φορές αποδίδουν αποτελέσματα που δεν μπορούν να γενικευτούν στον ευρύτερο πληθυσμό. Παρά αυτές τις προκλήσεις, είναι κρίσιμες για την προώθηση της ιατρικής γνώσης και τη βελτίωση της φροντίδας των ασθενών (Friedman et al., 2015).

### **2.3 Μεγιστοποίηση – βελτισοποίηση της υγείας**

Η μεγιστοποίηση της υγείας αναφέρεται στην αρχή της προσπάθειας για την επίτευξη των μεγαλύτερων δυνατών αποτελεσμάτων υγείας δεδομένων των περιορισμών των διαθέσιμων πόρων. Είναι μια βασική έννοια στα οικονομικά της υγείας και τη δημόσια υγεία, με επίκεντρο την ιδέα ότι οι πόροι υγειονομικής περίθαλψης είναι περιορισμένοι και πρέπει να χρησιμοποιούνται με τον πιο αποτελεσματικό και αποδοτικό τρόπο για τη βελτίωση της υγείας ατόμων και πληθυσμών (Prah Ruger, 2010).

Αυτή η έννοια συχνά υλοποιείται μέσω διαφόρων μετρήσεων και μεθόδων, συμπεριλαμβανομένων των ετών ζωής προσαρμοσμένα στην ποιότητα (QALYs), των ετών ζωής προσαρμοσμένα με βάση την αναπηρία (DALYs) και των αναλύσεων κόστους-αποτελεσματικότητας και κόστους-χρησιμότητας. Τα QALY και τα DALY είναι σύνθετα μέτρα που καταγράφουν τόσο την ποσότητα όσο και την ποιότητα ζωής, επιτρέποντας τη σύγκριση των επιπτώσεων των διαφόρων παρεμβάσεων στην υγεία και την ιεράρχηση αυτών που προσφέρουν τα περισσότερα οφέλη για την υγεία (Drummond et al., 2015; Murray & Lopez, 1996).

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA) και η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (CUA) είναι εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της σχετικής αξίας διαφορετικών παρεμβάσεων στον τομέα της υγείας. Αυτά τα εργαλεία βοηθούν τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων να κατανέμουν πόρους υγειονομικής περίθαλψης με τρόπο που μεγιστοποιεί τα αποτελέσματα υγείας ανά μονάδα κόστους. Σε ένα CEA, το κόστος και τα αποτελέσματα των διαφορετικών παρεμβάσεων συγκρίνονται για να καθοριστεί ποια προσφέρει τα μεγαλύτερα οφέλη για την υγεία με το χαμηλότερο κόστος. Σε μια CUA, οι παρεμβάσεις συγκρίνονται με βάση το κόστος τους ανά QALY που αποκτάται ή DALY που αποτρέπεται, παρέχοντας ένα μέτρο της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης όσον αφορά την ποιότητα και την ποσότητα ζωής (Drummond et al., 2015).

Ο στόχος της μεγιστοποίησης της υγείας είναι να διασφαλιστεί ότι οι πόροι χρησιμοποιούνται με τρόπο που επιτυγχάνεται το υψηλότερο δυνατό επίπεδο υγείας για τον πληθυσμό. Ωστόσο, αυτός ο στόχος πρέπει να εξισορροπηθεί έναντι άλλων εκτιμήσεων, όπως η ισότητα και η δικαιοσύνη. Σε πολλές περιπτώσεις, η πιο οικονομική παρέμβαση μπορεί να μην είναι η πιο δίκαιη. Για παράδειγμα, οι παρεμβάσεις που ωφελούν πρωτίστως τους πλούσιους ή υγιείς μπορεί να είναι πιο αποδοτικές από πλευράς κόστους, αλλά μπορεί να επιδεινώσουν τις ανισότητες στην υγεία. Ως εκ τούτου, η μεγιστοποίηση της υγείας συχνά εξετάζεται παράλληλα με άλλους στόχους στις αποφάσεις για την πολιτική υγείας και την κατανομή πόρων (Sen, 2002).

Η μεγιστοποίηση της υγείας δεν είναι χωρίς επικρίσεις. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι η εστίαση στη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και αποδοτικότητας μπορεί να παραβλέπει σημαντικές πτυχές της υγειονομικής περίθαλψης, όπως η σημασία της αυτονομίας του ασθενούς, η αξία των διαδικασιών φροντίδας και η εγγενής αξία της ίδιας της υγείας (Daniels & Sabin, 2002). Άλλοι αμφισβήτησαν τη χρήση των QALY και DALY, υποστηρίζοντας ότι αυτά τα μέτρα υπεραπλουστεύουν πολύπλοκα αποτελέσματα υγείας και μπορεί να μην αποτυπώνουν με ακρίβεια την αξία των παρεμβάσεων για την υγεία (Anand & Hanson, 1997).

Παρά αυτές τις επικρίσεις, η αρχή της μεγιστοποίησης της υγείας παραμένει κεντρική έννοια στα οικονομικά της υγείας και στη δημόσια υγεία. Λειτουργεί ως κατευθυντήρια αρχή για τις αποφάσεις κατανομής πόρων και παρέχει ένα πλαίσιο για την αξιολόγηση και τη σύγκριση των επιπτώσεων των διαφόρων παρεμβάσεων στον τομέα της υγείας. Καθώς οι πόροι υγειονομικής περίθαλψης εξακολουθούν να είναι περιορισμένοι, η ανάγκη για στρατηγικές για τη μεγιστοποίηση των αποτελεσμάτων υγείας γίνεται όλο και πιο σημαντική.

### **3 Επισκόπηση της χρήσης οικονομικών της υγείας σε κλινικές δοκιμές**

#### **3.1 Ο διαφαινόμενος ρόλος της οικονομίας της υγείας στην κλινική έρευνα**

Τα οικονομικά της υγείας διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στις κλινικές δοκιμές φέρνοντας μια ουσιαστική προοπτική σχετικά με την αξία, την αποτελεσματικότητα και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, η οποία συχνά παραβλέπεται όταν επικεντρώνεται

αποκλειστικά στην κλινική αποτελεσματικότητα. Η ενσωμάτωση των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές επιτρέπει πιο ολοκληρωμένες αξιολογήσεις των παρεμβάσεων στον τομέα της υγείας (Petrou & Gray, 2011).

Πρώτον, τα οικονομικά της υγείας μπορούν να βοηθήσουν στο σχεδιασμό κλινικών δοκιμών. Οι οικονομολόγοι μπορούν να βοηθήσουν στη δομή της δοκιμής για τη συλλογή σχετικών δεδομένων κόστους και χρησιμότητας παράλληλα με τα κλινικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας χρησιμοποιείται συχνά σε συνδυασμό με κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της σχετικής αξίας διαφορετικών θεραπειών. Ενσωματώνοντας μια οικονομική αξιολόγηση σε μια δοκιμή από την έναρξή της, οι ερευνητές μπορούν να εξασφαλίσουν ότι συλλέγουν δεδομένα για το σχετικό κόστος και αποτελέσματα (Ramsey et al., 2015).

Δεύτερον, τα οικονομικά της υγείας μπορούν να βελτιώσουν την ανάλυση και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών. Οι παραδοσιακές κλινικές δοκιμές επικεντρώνονται κυρίως στην κλινική αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης. Αντίθετα, τα οικονομικά της υγείας επιτρέπουν τη συνεκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας, την ισορροπία μεταξύ των οφελών μιας παρέμβασης όσον αφορά τα αποτελέσματα για την υγεία και το κόστος της (Sculpher, Claxton, Drummond, & McCabe, 2006). Αυτή η προοπτική είναι ζωτικής σημασίας για την ενημέρωση των υπευθύνων λήψης αποφάσεων σχετικά με την αποτελεσματική κατανομή των πόρων υγειονομικής περίθαλψης.

### **3.2 Οι σύγχρονες τάσεις εφαρμογής σε κλινικές δοκιμές**

Επί του παρόντος, η εφαρμογή των οικονομικών της υγείας σε κλινικές δοκιμές κερδίζει αυξανόμενη αποδοχή, αν και ο βαθμός ολοκλήρωσης ποικίλλει ευρέως. Πολλές δοκιμές περιλαμβάνουν τώρα μια οικονομική αξιολόγηση, συχνά με τη μορφή ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας ή ανάλυσης κόστους-χρησιμότητας, η οποία παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τη σχετική αξία της υπό διερεύνηση παρέμβασης (Glick, Doshi, Sonnad, & Polsky, 2014).

Ένα παράδειγμα επιτυχημένης εφαρμογής της οικονομίας της υγείας σε κλινικές δοκιμές είναι η μελέτη Ελέγχου και Επιπλοκών Διαβήτη (DCCT) και η μετέπειτα μελέτη Επιδημιολογία Παρεμβάσεων και Επιπλοκών του Διαβήτη (EDIC). Αυτές οι δοκιμές αξιολόγησαν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του εντατικού γλυκαιμικού ελέγχου



έναντι της συμβατικής θεραπείας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Οι δοκιμές έδειξαν όχι μόνο σημαντική μείωση των επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη με εντατικό έλεγχο, αλλά έδειξαν επίσης ότι ο εντατικός έλεγχος ήταν μια οικονομικά αποδοτική παρέμβαση μακροπρόθεσμα (Eastman, Javitt, Herman, Dasbach, Zbrozek, Dong, Manninen, & Garfield, 1997· DCCT/EDIC Research Group, 2014).

Ένα άλλο παράδειγμα είναι η δοκιμή ISCHEMIA, η οποία συνέκρινε τα αποτελέσματα επεμβατικής έναντι συντηρητικής θεραπευτικής στρατηγικής σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Η μελέτη ενσωμάτωσε μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, η οποία έδειξε ότι η επεμβατική στρατηγική δεν ήταν οικονομικά αποδοτική σε σύγκριση με τη συντηρητική στρατηγική εντός της τριετούς δοκιμαστικής περιόδου (Spertus, Jones, Maron, O'Brien, Reynolds, Rosenberg, Stone, Harrell, & Weintraub, 2020).

## **4 Ανασκόπηση κλινικών μελετών με χρήση οικονομικών της υγείας**

### **4.1 Μεθοδολογία**

#### **4.1.1 Σκοπός της έρευνας**

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να διερευνήσει τη διασταύρωση μεταξύ των οικονομικών της υγείας και των κλινικών δοκιμών. Κατά συνέπεια τα ερευνητικά ερωτήματα που προκύπτουν και θα επιχειρηθεί να δοθούν απαντήσεις είναι τα παρακάτω:

- Πως συνδυάζονται τα οικονομικά της υγείας και των κλινικών δοκιμών;
- Πως τα οικονομικά της υγείας συνεισφέρουν στο να βελτιωθούν οι κλινικές δοκιμές ώστε να μεγιστοποιείται το αγαθό της υγείας;

Για την αντιμετώπιση των ερευνητικών ερευνών, πραγματοποιήθηκε μια στοχευμένη έρευνα της βιβλιογραφίας ως ένα είδος δευτερογενούς έρευνας, με εστίαση στον εντοπισμό μελετών που είχαν προηγουμένως ολοκληρωθεί και είχαν τη δυνατότητα να παρέχουν πληροφορίες για τα συγκεκριμένα ερευνητικά ζητήματα με άλλα λόγια να εντοπιστούν μεγάλες, παγκόσμιες κλινικές δοκιμές ορόσημο που έχουν χρησιμοποιήσει τα οικονομικά της υγείας στα πρωτόκολλά τους. Μέσα σε αυτό το πεδίο, αναζητήθηκε η βιβλιογραφία με έναν ημι-δομημένο στοχευμένο τρόπο που επικεντρώθηκε σε κλινικές δοκιμές για την



καρδιαγγειακή νόσο που έχουν αναφερθεί αρκετές φορές ως ακρογωνιαίοι λίθοι της χρήσης των οικονομικών της υγείας στα πρωτόκολλά τους.

#### **4.1.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών**

Η θέσπιση κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού για την επιλογή των μελετών είναι υψίστης σημασίας στη διαδικασία αναζήτησης, καθώς δίνει τη δυνατότητα στους ερευνητές να αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά τα ερευνητικά ερωτήματα. Για την επίτευξη του στόχου αυτής της μελέτης, έχουν θεσπιστεί τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης:

- Ερευνητικά άρθρα που έχουν δημοσιευθεί από το 2000 έως και σήμερα.
- Οι μελέτες που θα συμπεριλαμβάνονται στα άρθρα να είναι ποσοτικές.
- Οι μελέτες να αφορούν οικονομικά των κλινικών δοκιμών
- Τα άρθρα μπορεί να είναι είτε αγγλικά είτε ελληνικά.
- Αναφορικά με τα κριτήρια αποκλεισμού
- Αποκλείονται όλα τα άρθρα πριν το 2000 εκτός από τις αναφορές τους
- Αποκλείονται μελέτες που είναι ποιοτικές, ή άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις
- Αποκλείονται άρθρα που δεν είναι στην ελληνική ή αγγλική γλώσσα ακόμα και αν πιθανόν έχουν μεταφραστεί σε αυτές τις δύο γλώσσες
- Αποκλείονται μελέτες που αφορούν μόνο τα οικονομικά της υγείας ή μόνο κλινικές δοκιμές.

#### **4.1.3 Πηγή δεδομένων και στρατηγική αναζήτησης**

Η έρευνα χρησιμοποιεί τεχνικές τυχαίου δείγματος κατά τη διάρκεια στοχευμένων αναζητήσεων βάσεων δεδομένων στο Διαδίκτυο για να ανακαλυφθούν οι έρευνες που πληρούν τις προϋποθέσεις και που προαναφέρθηκαν. Η χρήση της δειγματοληψίας χρησιμοποιήθηκε για να ληφθεί μια στοχευμένη επιλογή ερευνών για τον εντοπισμό των βασικών κλινικών δοκιμών που έχουν ενσωματώσει αποτελεσματικά τα οικονομικά της υγείας στο σχεδιασμό, την εκτέλεση και την ανάλυσή τους.

Επομένως, η παρούσα έρευνα χρησιμοποίησε έρευνες που δημοσιεύθηκαν σε μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες πηγές:

- EMBASE
- PubMed και

- η Βιβλιοθήκη Cochrane

Οι όροι αναζήτησης περιλάμβαναν συνδυασμούς και παραλλαγές των εξής λέξεων κλειδιών: "οικονομικά της υγείας", "κόστος-αποτελεσματικότητα", "κόστος-όφελος", "κόστος-χρησιμότητα", "κλινικές δοκιμές", "αποτελέσματα υγείας", ΙΣΧΑΙΜΙΑ, έλεγχος, επιπλοκές διαβήτη, επιδημιολογία, παρεμβάσεις, δοκιμή κλοπιδογρέλης

Πέρα από την αναζήτηση στα ελληνικά, οι παραπάνω λέξεις κλειδιά αναζητήθηκαν και στα αγγλικά εφόσον ένα από τα κριτήρια ένταξης των μελετών ήταν και άρθρα στην αγγλική γλώσσα. Ως εκ τούτου, αναζητήθηκαν οι παρακάτω λέξεις κλειδιά στα αγγλικά: "health economics", "cost-effectiveness", "cost-benefit", "cost-utility", "clinical trials" and "health outcomes", "ISCHEMIA", "control", "diabetes", "complications", "epidemiology", "interventions", "clopidogrel trial". Αυτή η αρχική αναζήτηση δημιούργησε μια μεγάλη δεξαμενή πιθανών μελετών, PUBMED, EMBASE, COCHRANE.

#### **4.1.4 Ανάλυση και παρουσίαση των αποτελεσμάτων**

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν παρουσιάστηκαν ανά έρευνα σε μία περιεκτική αφηγηματική ανασκόπηση λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά που θα συμβάλλουν στο να απαντηθούν τα ερευνητικά ερωτήματα.

#### **4.1.5 Ερμηνεία των αποτελεσμάτων**

Τα αποτελέσματα ερμηνεύθηκαν με βάση την υφιστάμενη βιβλιογραφία και με αυτό τον τρόπο ανάμεσα στα άλλα εξάχθηκαν συμπεράσματα για τα ερευνητικά κενά και τους περιορισμούς που υπάρχουν ώστε να διενεργηθούν μελλοντικά επιπλέον έρευνες.

## 4.2 Σύνθεση μελετών

### 4.2.1 Μελέτη 1: Η δοκιμή ελέγχου και επιπλοκών διαβήτη (DCCT) και η επιδημιολογία των παρεμβάσεων και επιπλοκών του διαβήτη (EDIC)

Μία από τις δοκιμές ορόσημο που επέδειξε την ενσωμάτωση των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές είναι η Δοκιμή Ελέγχου και Επιπλοκών Διαβήτη (DCCT) και η μακροπρόθεσμη μελέτη παρακολούθησης, η Επιδημιολογία των Παρεμβάσεων και Επιπλοκών του Διαβήτη (EDIC). Αυτή η δοκιμή δημιούργησε ένα προηγούμενο για την εξέταση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας και της ποιότητας ζωής για τον καθορισμό των βέλτιστων στρατηγικών διαχείρισης για ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 (Eastman et al., 1997; DCCT/EDIC Research Group, 2014).

Η DCCT, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που διεξήχθη από το 1983 έως το 1993, είχε στόχο να συγκρίνει τα αποτελέσματα της εντατικής και συμβατικής θεραπείας στην ανάπτυξη και εξέλιξη των πρώιμων μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη τύπου 1.

Ο πρωταρχικός στόχος της Δοκιμής Ελέγχου και Προβλημάτων Διαβήτη (DCCT) ήταν να αξιολογήσει την υπόθεση της γλυκόζης και να εξακριβώσει την πιθανότητα πρόληψης ή καθυστέρησης προβλημάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1). Ο στόχος της μελέτης παρακολούθησης επιδημιολογίας των παρεμβάσεων και επιπλοκών του διαβήτη (EDIC) ήταν να αξιολογήσει τη μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα των οφελών της δοκιμής ελέγχου και επιπλοκών διαβήτη (DCCT) στην εξέλιξη των επιπλοκών του διαβήτη, ιδιαίτερα σε σχέση με καρδιαγγειακή νόσο (CVD). Ο σχεδιασμός και οι μέθοδοι έρευνας της παρούσας μελέτης θα συζητηθούν σε αυτήν την ενότητα. Το DCCT, που διεξήχθη από το 1982 έως το 1993, ήταν μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή που περιελάμβανε 1.441 άτομα που είχαν διαγνωστεί με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1). Η μελέτη επιχείρησε να συγκρίνει τα αποτελέσματα δύο προσεγγίσεων θεραπείας: εντατικής θεραπείας (INT) και συμβατικής θεραπείας (CON). Η προσέγγιση INT επικεντρώθηκε στην απόκτηση γλυκαιμικών επιπέδων που μοιάζουν πολύ με εκείνα των ατόμων χωρίς διαβήτη, διασφαλίζοντας παράλληλα την ασφάλεια. Από την άλλη πλευρά, η προσέγγιση CON στόχευε να διατηρήσει τον έλεγχο της γλυκόζης εντός ασφαλών ορίων, χωρίς απαραίτητα να επιτύχει επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά των μη διαβητικών ατόμων. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη χρησιμοποίησαν ένα θεραπευτικό σχήμα που αποτελείται από τρεις ή περισσότερες ημερήσιες ενέσεις ινσουλίνης ή τη χρήση αντλίας ινσουλίνης, η οποία παρακολουθούνταν

με αυτομέτρηση των επιπέδων γλυκόζης. Το έργο Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), που διεξάγεται από το 1994 έως σήμερα, είναι μια έρευνα παρατήρησης που επικεντρώνεται στη κοόρτη των ατόμων που περιλαμβάνονται στη Δοκιμή Ελέγχου και Επιπλοκών Διαβήτη (DCCT). Τα ευρήματα της μελέτης είναι τα εξής: Η μελέτη DCCT παρακολούθησε πάνω από το 99% των συμμετεχόντων για μέση διάρκεια 6,5 ετών. Η μελέτη αποκάλυψε ότι όσοι στην ομάδα INT, που είχαν διάμεσο επίπεδο HbA1c 7%, είδαν μείωση 35-76% στις πρώτες φάσεις της μικροαγγειακής νόσου σε σύγκριση με εκείνους της ομάδας CONV, που είχαν διάμεσο επίπεδο HbA1c 9%. Η κύρια αρνητική συνέπεια του INT ήταν μια σημαντική αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης υπογλυκαιμίας, η οποία δεν παρουσίαζε καμία συσχέτιση με μείωση των γνωστικών ικανοτήτων ή της συνολικής ποιότητας ζωής. Η μελέτη που διεξήχθη από το Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) αποκάλυψε μια επίμονη επίδραση των πρώτων συνταγογραφούμενων θεραπειών, ακόμη και απουσία παρατεταμένης γλυκαιμικής διαφοροποίησης (γνωστή ως μεταβολική μνήμη). Επιπλέον, η μελέτη απέδειξε ότι η μείωση των επιπλοκών που παρατηρήθηκε κατά τα πρώιμα στάδια της δοκιμής ελέγχου και επιπλοκών του διαβήτη (DCCT) οδήγησε σε σημαντικές μειώσεις στις σοβαρές επιπλοκές και στις καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD). Συμπερασματικά, μπορεί να συναχθεί ότι... Η μελέτη DCCT/EDIC έχει δείξει στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της εντατικής θεραπείας (INT) στον μετριασμό των μακροχρόνιων προβλημάτων που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) και την ενίσχυση της πιθανότητας εμφάνισης παρατεταμένη και υγιή διάρκεια ζωής.

Η εντατική θεραπεία περιλάμβανε πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις ινσουλίνης ή συνεχή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης μέσω αντλίας, με προσαρμογές της δόσης που βασίζονται σε τουλάχιστον τέσσερις ημερήσιες μετρήσεις γλυκόζης αίματος που παρακολουθούνται μόνοι τους. Η συμβατική θεραπεία, από την άλλη πλευρά, συνίστατο σε μία ή δύο ημερήσιες ενέσεις ινσουλίνης, με καθημερινό έλεγχο ούρων ή γλυκόζης αίματος (DCCT Research Group, 1993).

Αναπόσπαστο μέρος της μελέτης DCCT/EDIC ήταν η ανάλυση του οικονομικού αντίκτυπου της εντατικής διαχείρισης του διαβήτη. Η οικονομική αξιολόγηση της υγείας σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει εάν τα βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα δικαιολογούσαν το πρόσθετο κόστος της εντατικής διαχείρισης. Η ανάλυση έλαβε υπόψη τόσο το άμεσο ιατρικό κόστος, όπως το κόστος της ινσουλίνης, τις προμήθειες παρακολούθησης της

γλυκόζης και τη θεραπεία των επιπλοκών, όσο και το έμμεσο κόστος, όπως η απώλεια παραγωγικότητας λόγω ασθένειας (Eastman et al., 1997).

Η οικονομική ανάλυση του DCCT έδειξε ότι η εντατική θεραπεία ήταν οικονομικά αποδοτική, παρά το υψηλότερο κόστος θεραπείας. Αυτό συνέβη κυρίως επειδή η εντατική θεραπεία μείωσε τη συχνότητα και την εξέλιξη των μικροαγγειακών επιπλοκών, εξοικονομώντας έτσι το κόστος που σχετίζεται με τη διαχείριση αυτών των επιπλοκών μακροπρόθεσμα. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η επένδυση σε εντατική θεραπεία για τον διαβήτη τύπου 1 ήταν μια συνετή χρήση πόρων, δεδομένων των ευεργετικών επιπτώσεων στα αποτελέσματα της υγείας των ασθενών και της οικονομικής εξοικονόμησης από κοινωνική άποψη (Eastman et al., 1997).

Επιπλέον, η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της μελέτης EDIC συνέχισε να υποστηρίζει αυτά τα ευρήματα, δείχνοντας ότι τα οφέλη για την υγεία και τα οικονομικά οφέλη της εντατικής θεραπείας παρέμειναν μακροπρόθεσμα. Παρά το υψηλότερο αρχικό κόστος, τα οφέλη όσον αφορά τόσο τα προσαρμοσμένα στην ποιότητα έτη ζωής (QALYs) όσο και την οικονομική εξοικονόμηση ενίσχυσαν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της εντατικής διαχείρισης του διαβήτη (DCCT/EDIC Research Group, 2014). Τα QALYs υπολογίστηκαν με : Health Care Delivery questionnaire, Diabetes Quality of Life (DQOL) questionnaire, 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), Quality of Well Being Self-Administered (QWB-SA), EuroQOL (EQ-5D) και National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25).

Μέσω της δοκιμής DCCT/EDIC, οι ερευνητές απέδειξαν ότι η συμπερίληψη των οικονομικών της υγείας στο σχεδιασμό κλινικών δοκιμών μπορεί να προσφέρει μια πιο ολιστική κατανόηση των επιπτώσεων της δοκιμής. Μια τέτοια προσέγγιση επιτρέπει μια ισορροπημένη άποψη των οφελών της παρέμβασης, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τα κλινικά αποτελέσματα όσο και τις οικονομικές επιπτώσεις. Έτσι, αυτή η δοκιμή έθεσε τις βάσεις για την επακόλουθη ενσωμάτωση της οικονομίας της υγείας στο σχεδιασμό κλινικών δοκιμών.

Αξίζει να τονιστεί ότι οι ετήσιες δαπάνες θεραπείας για καθένα από τα σενάρια θεραπείας του διαβήτη συγκεντρώθηκαν σε μια περίοδο 30 ετών. Επιπλέον, υπολογίσαμε τα σωρευτικά έξοδα που σχετίζονται με επιπλοκές, συννοσηρότητες και θνησιμότητα, καθώς και τα ετήσια Προσαρμοσμένα στην Ποιότητα Έτη Ζωής (QALYs) που συσσωρεύτηκαν

από άτομα στις κοόρτες που παρουσίαζαν αξιόπαινη και υποβέλτιστη γλυκαιμική διαχείριση κατά τη διάρκεια τριών δεκαετιών. το κείμενο του χρήστη είναι ήδη ακαδημαϊκό και δεν χρειάζεται καμία επανεγγραφή. Το σωρευτικό κατά κεφαλήν άμεσο ιατρικό κόστος και τα προσαρμοσμένα στην ποιότητα έτη ζωής (QALYs) προσδιορίστηκαν μέσω της συνάθροισης των δαπανών που σχετίζονται με θεραπείες διαβήτη, επιπλοκές, συννοσηρότητες και θνησιμότητα. Επιπλέον, οι συνολικές QALY που σχετίζονται με κλινικά αποτελέσματα που προκύπτουν τόσο από τον βέλτιστο όσο και από τον υποβέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, σε περίοδο 30 ετών. Στη συνέχεια, προχωρήσαμε στον υπολογισμό των αυξητικών αναλογιών κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) προσδιορίζοντας τη διαφορά στο μέσο σωρευτικό κόστος ανά συμμετέχοντα για τις θεραπείες, τις επιπλοκές, τις συννοσηρότητες και τη θνησιμότητα και διαιρώντας την με τη διαφορά στη μέση αθροιστική προσαρμοσμένη ποιότητα έτη ζωής (QALYs) ανά συμμετέχοντα μεταξύ ατόμων που διατήρησαν εξαιρετικό γλυκαιμικό έλεγχο και εκείνων με φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο. Οι αυξητικές αναλογίες κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) υπολογίστηκαν και παρουσιάστηκαν ως το κόστος ανά έτος ζωής προσαρμοσμένης ποιότητας (QALY). Οι προεξοφλημένοι αυξητικοί δείκτες κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) υπολογίστηκαν εφαρμόζοντας ένα ετήσιο προεξοφλητικό επιτόκιο 3% τόσο στα έξοδα όσο και στα προσαρμοσμένα ως προς την ποιότητα έτη ζωής (QALYs). Οι μελέτες που διεξήχθησαν στη μελέτη μας δομήθηκαν ως αναλύσεις "τι-αν" ή σεναρίων. Η διαχείριση και η ανάλυση δεδομένων διεξήχθησαν με χρήση Excel και SAS 9.1. Λήφθηκε άδεια από το Συμβούλιο Αναθεώρησης Θεσμικών Υπηρεσιών για τις τοποθεσίες DCCT/EDIC και όλοι οι συμμετέχοντες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη παρείχαν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση (Herman et al, 2018).

Το κόστος της θεραπείας για καθένα από τα σενάρια θεραπείας DCCT παρουσιάζεται στον Πίνακα 1, συμπεριλαμβανομένων των ετήσιων και 30ετών δαπανών ανά συμμετέχοντα χωρίς έκπτωση και με έκπτωση. Το ετήσιο κόστος της συμβατικής θεραπείας DCCT χωρίς καμία έκπτωση ανήλθε σε 4.749 \$ ανά συμμετέχοντα ετησίως. Για τη θεραπεία DCCT MDI, το ετήσιο κόστος ήταν 7.319 \$ ανά συμμετέχοντα ανά έτος. Τέλος, η θεραπεία με αντλία DCCT είχε ετήσιο κόστος 10.982 \$ ανά άτομο ανά έτος. Το σωρευτικό κόστος θεραπείας για μια περίοδο 30 ετών για τη συμβατική θεραπεία DCCT ήταν 124.466 \$, για τη θεραπεία DCCT MDI ήταν 204.001 \$ και για τη θεραπεία με αντλία DCCT ήταν 306.112

\$, χωρίς να ληφθούν υπόψη τυχόν εκπτώσεις. Η ανάλυση κόστους αποκάλυψε ότι οι μειωμένες δαπάνες για μια περίοδο 30 ετών για τη συμβατική θεραπεία DCCT ανήλθαν σε 90.175 \$, ενώ η θεραπεία DCCT MDI είχε κόστος 145.075 \$. Επιπλέον, η θεραπεία με αντλία DCCT είχε τα υψηλότερα έξοδα, συνολικού ύψους 217.691 \$ (Herman et al, 2018).

**Πίνακας 1: Κόστος Θεραπείας**

	DCCT CONVENTIONAL	DCCT MDI	DCCT PUMP
<b>Κόστος θεραπείας χωρίς έκπτωση</b>			
Ετήσια	\$4,749	\$7,319	\$10,982
30 χρόνων	\$124,466	\$204,001	\$306,112
<b>Κόστος θεραπείας με έκπτωση</b>			
30 χρόνων	\$90,175	\$145,075	\$217,691

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις μη προεξοφλημένες δαπάνες, τόσο σε ετήσια όσο και σε 30ετή βάση, για κάθε ένα από τα σύγχρονα σενάρια θεραπείας ανά συμμετέχοντα. Το ετήσιο κόστος ανά συμμετέχοντα της τρέχουσας βασικής θεραπείας, χωρίς καμία έκπτωση, ανήλθε σε 8.133 \$. Η τρέχουσα θεραπεία MDI είχε ετήσιο κόστος ανά συμμετέχοντα 10.792 \$. Η σύγχρονη θεραπεία με αντλία είχε υψηλότερο κόστος, με ετήσια δαπάνη ανά συμμετέχοντα 12.935 \$. Τέλος, η σύγχρονη θεραπεία με αντλία σε συνδυασμό με τη συνεχή παρακολούθηση της γλυκόζης (CGM) είχε το υψηλότερο κόστος, φτάνοντας τα \$22.318 ανά άτομο ετησίως. Τα συνολικά έξοδα θεραπείας για μια περίοδο 30 ετών ανά συμμετέχοντα, χωρίς έκπτωση, βρέθηκαν 213.159 \$ για τη σύγχρονη βασική θεραπεία, 300.816 \$ για τη σύγχρονη θεραπεία MDI, 360.543 \$ για τη σύγχρονη θεραπεία με αντλία και 622.121 \$ για τη σύγχρονη θεραπεία με αντλία με συνεχή παρακολούθηση γλυκόζης (CGM). Το μειωμένο κόστος για μια περίοδο 30 ετών για διάφορες τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις ήταν ως εξής: 154.432 \$ για βασική θεραπεία, 213.925 \$ για θεραπεία MDI, 256.400 \$ για θεραπεία με αντλία και 442.420 \$ για θεραπεία με αντλία με συνεχή παρακολούθηση γλυκόζης (CGM) (Herman et al, 2018).



**Πίνακας 2: Κόστος Θεραπείας**

	Modern Basic	Modern MDI	Modern PUMP	Modern Pump with CGM
<b>Κόστος Θεραπείας χωρίς εκπτώση</b>				
Ετήσια	\$8,133	\$10,792	\$12,935	\$22,318
30 χρόνων	\$213,159	\$300,816	\$360,543	\$622,121
<b>Κόστος Θεραπείας με έκπτωση</b>				
30 χρόνων	\$154,432	\$213,925	\$256,400	\$442,420

Πρότερα οι Herman et al (2018) παρέθεσαν πληροφορίες σχετικά με τα έξοδα που σχετίζονται με το συμβάν, καθώς και το συνεχές κόστος που σχετίζεται με επιπλοκές, συννοσηρότητες και θνησιμότητα. Επιπλέον, παρουσιάσαμε δεδομένα σχετικά με τον αριθμό των ατόμων που βίωσαν αυτά τα συμβάντα σε διάστημα 30 ετών, κατηγοριοποιημένα ανάλογα με το επίπεδο γλυκαιμικού ελέγχου τους (άριστο ή φτωχό). Επιπλέον, υπολογίσαμε το σωρευτικό κόστος των επιπλοκών, των συννοσηροτήτων και του θανάτου ανά συμμετέχοντα κατά τη διάρκεια των 30 ετών, χωρίς καμία έκπτωση. Ένας πιθανός τρόπος να ξαναγράψετε το κείμενο του χρήστη για να είναι πιο ακαδημαϊκό είναι ο εξής: Το διάστημα Πάνω από 30 χρόνια, άτομα με κακό γλυκαιμικό έλεγχο είχαν μη προεξοφλημένες δαπάνες ύψους 118.257 \$ λόγω επιπλοκών, συννοσηροτήτων και θνησιμότητας. Αντίθετα, όσοι είχαν εξαιρετικό γλυκαιμικό έλεγχο είχαν συνολικό κόστος 27.369 \$, με αποτέλεσμα μια σημαντική διαφορά περίπου 90.900 \$ κατά την ίδια χρονική περίοδο. Έχει αποδειχθεί προηγουμένως ότι τα άτομα που διατήρησαν καλό γλυκαιμικό έλεγχο για διάστημα 30 ετών συσσωρεύσαν 18,58 μη προεξοφλημένα έτη ζωής (QALYs), ενώ εκείνα με κακό γλυκαιμικό έλεγχο συσσωρεύσαν κατά μέσο όρο 16,96 μη προεξοφλημένα QALYs. Αυτό υποδηλώνει μια διαφορά 1,62 QALYs κατά τη διάρκεια τριών δεκαετιών. Το κείμενο του χρήστη είναι ήδη ακαδημαϊκού χαρακτήρα (Herman et al, 2018).

Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τους μειωμένους αυξητικούς δείκτες κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) ανά σενάριο θεραπείας διαβήτη DCCT για 30 χρόνια. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η εφαρμογή της θεραπείας DCCT MDI είχε ως αποτέλεσμα την εξοικονόμηση κόστους, ενώ η θεραπεία με αντλία DCCT κρίθηκε οικονομικά αποδοτική



με κόστος 82.018 \$ ανά έτος ζωής προσαρμοσμένης ποιότητας (QALY) σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία DCCT (Herman et al, 2018).

**Πίνακας 3: Σύγκριση κόστους DCCT**

	DCCT MDI	DCCT Pump
	<i>Σύγκριση με την παραδοσιακή θεραπεία DCCT</i>	
Δ Συνολικό κόστος	\$-1,256	\$71,360
Δ QALY	0,87	0,87
Δ Συνολικό κόστος/ Δ QALY, \$ ανά QALY που αποκτήθηκε	Περιορισμένο κόστος	\$82,018

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει μια περιεκτική επισκόπηση των μειωμένων αυξημένων αναλογιών κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) που σχετίζονται με διάφορα σύγχρονα σενάρια θεραπείας του διαβήτη, που εκτείνονται σε χρονικό ορίζοντα 30 ετών. Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας αποκάλυψε ότι η τρέχουσα εντατική θεραπεία MDI είχε υψηλό επίπεδο κόστους-αποτελεσματικότητας, με εκτιμώμενο κόστος 3.835 \$ για κάθε έτος ζωής προσαρμοσμένη στην ποιότητα (QALY). Ομοίως, η σύγχρονη θεραπεία με αντλία αποδείχθηκε ότι είναι οικονομικά αποδοτική, με εκτιμώμενο κόστος 52.654 \$ ανά QALY, σε σύγκριση με τη σύγχρονη βασική θεραπεία. Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας αποκάλυψε ότι η χρήση της σύγχρονης θεραπείας με αντλία σε συνδυασμό με τη συνεχή παρακολούθηση της γλυκόζης (CGM) δεν κρίθηκε οικονομικά αποδοτική σε σύγκριση με την τρέχουσα βασική θεραπεία. Συγκεκριμένα, το κόστος ανά έτος ζωής προσαρμοσμένο στην ποιότητα (QALY) που αποκτήθηκε για τη σύγχρονη θεραπεία με αντλία με CGM υπολογίστηκε σε 266.457 \$, πέρα από το όριο των 100.000 \$ που συχνά θεωρείται οικονομικά αποδοτικό (Herman et al, 2018).

**Πίνακας 4: Σύγκριση κόστους MDI**

	Modern MDI	Modern Pump	Modern Pump με CGM
	Σύγκριση με την παραδοσιακή θεραπεία MODERN		
Δ Συνολικό κόστος	\$3,337	\$45,812	\$231,833
Δ QALY	0,87	0,87	0.87
Δ Συνολικό κόστος/ Δ QALY, \$ ανά QALY που αποκτήθηκε	\$3,835	\$52,654	\$266,457

#### 4.2.2 Μελέτη 2: Η Δοκιμή ISCHEMIA

Η δοκιμή International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) είναι μια άλλη κλινική δοκιμή που ενσωμάτωσε στρατηγικά τα οικονομικά της υγείας για να αξιολογήσει τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της επεμβατικής έναντι της συντηρητικής φροντίδας σε ασθενείς με σταθερή ισχαιμική καρδιοπάθεια (Spertus et al., 2020).

Αυτή η δοκιμή περιελάμβανε ασθενείς με σταθερή ισχαιμική καρδιοπάθεια που διέτρεχαν ενδιάμεσο έως υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιακά επεισόδια. Η μελέτη συνέκρινε μια συντηρητική στρατηγική, η οποία περιελάμβανε τη διαχείριση ασθενών με τη βέλτιστη ιατρική θεραπεία και τη συμβουλή τους να υποβληθούν σε επαναγγείωση μόνο εάν τα συμπτώματά τους δεν ήταν δυνατό να αντιμετωπιστούν ή εάν υπέστησαν καρδιακή προσβολή, με μια επεμβατική στρατηγική, η οποία περιλάμβανε άμεση επαναγγείωση εκτός από τη βέλτιστη ιατρική θεραπεία.

Πιο συγκεκριμένα, η κλινική δοκιμή ISCHEMIA είχε στόχο να ξεπεράσει πολλούς περιορισμούς που εντοπίστηκαν στη μελέτη COURAGE [1]. Στο πλαίσιο αυτής της εκτεταμένης έρευνας, συνολικά 5179 ασθενείς που εμφάνιζαν ήπια επίπεδα στηθάγχης, αν και παρουσίαζαν μέτρια ή σοβαρή ισχαιμία κατά τη διάρκεια μη επεμβατικών δοκιμών, υποβλήθηκαν σε τυχαία ανάθεση. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: η μία έλαβε

επεμβατική φροντίδα, η οποία περιελάμβανε επεμβατική αγγειογραφία και επακόλουθη επαναγγείωση όταν κρίθηκε δυνατή και κατάλληλη, επιπλέον της βέλτιστης ιατρικής θεραπείας (OMT). και η άλλη ομάδα λαμβάνει συντηρητική διαχείριση, αποτελούμενη μόνο από OMT. Η διαδικασία τυχαιοποίησης ασθενών πριν υποβληθούν σε επεμβατική αγγειογραφία εφαρμόστηκε με σκοπό τον μετριασμό της πιθανής μεροληψίας που μπορεί να προκύψει από ανατομικά κίνητρα επιλογής. Πριν από την τυχαιοποίηση, διεξήχθη μια τυφλή αξονική τομογραφική στεφανιογραφία (CTCA) στην πλειονότητα των ασθενών για να αποκλειστούν εκείνοι με αριστερή κύρια και μη αποφρακτική νόσο. Η χρήση των πιο πρόσφατων στεντ με έκλυση φαρμάκων ή μοσχευμάτων παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας (CABG), όπως καθορίστηκε από τους ερευνητές, επιτράπη για επαναγγείωση. Η χρήση αγγειογραφίας σε συνδυασμό με διαδικασίες επαναγγείωσης επιτρεπόταν σε περιπτώσεις που η φαρμακευτική αγωγή είχε αποδειχθεί αναποτελεσματική.

Το κύριο μέτρο έκβασης συνίστατο σε συνδυασμό καρδιαγγειακής θνησιμότητας, εμφράγματος του μυοκαρδίου, νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή ανακοπή με ανάνηψη. Ένα από τα σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία που αξιολογήθηκαν στη μελέτη ήταν η μέτρηση της ποιότητας ζωής.

Η οικονομική ανάλυση της δοκιμής ISCHEMIA επικεντρώθηκε στην κατανόηση του κόστους και των προσαρμοσμένων στην ποιότητα ετών ζωής (QALYs) που σχετίζονται και με τις δύο στρατηγικές. Το εξεταζόμενο κόστος περιελάμβανε άμεσο ιατρικό κόστος, όπως νοσηλεία, διαδικασίες και φάρμακα, και έμμεσες δαπάνες που σχετίζονται με απώλεια παραγωγικότητας. Τα QALY χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση τόσο της ποσότητας όσο και της ποιότητας ζωής, λαμβάνοντας υπόψη τις αλλαγές τόσο της επιβίωσης όσο και της ποιότητας ζωής λόγω των καταστάσεων υγείας. Τα QALY υπολογίστηκαν με τα εξής ερωτηματολόγια Seattle Angina Questionnaire (SAQ), το Rose Dyspnea Scale, 10 και το European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αν και η επεμβατική στρατηγική συσχετίστηκε με ελαφρώς καλύτερα QALY, δεν ήταν οικονομικά αποδοτική σε σύγκριση με τη συντηρητική στρατηγική εντός του χρονικού πλαισίου της δοκιμής. Η επεμβατική προσέγγιση οδήγησε σε μεγαλύτερο κόστος χωρίς ουσιαστική βελτίωση στην ποιότητα ζωής ή στην επιβίωση, τονίζοντας τη σημασία της εξέτασης τόσο των αποτελεσμάτων υγείας όσο και των οικονομικών παραγόντων στη λήψη κλινικών αποφάσεων (Spertus et al., 2020).

### **4.2.3 Μελέτη 3: Η δοκιμή CAPRIE**

Η δοκιμή κλοπιδογρέλης έναντι ασπιρίνης σε ασθενείς σε κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων (CAPRIE) ενσωμάτωσε τα οικονομικά της υγείας σε μια κλινική δοκιμή για τον προσδιορισμό της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της κλοπιδογρέλης σε σύγκριση με την ασπιρίνη σε ασθενείς με κίνδυνο ισχαιμικών συμβαμάτων όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατος από αγγειακά αίτια (Bowen et al., 2000).

Ειδικότερα, η κλινική δοκιμή CAPRIE, επικεντρώθηκε στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της κλοπιδογρέλης και της ασπιρίνης σε ασθενείς με κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, είχε ένα μέγεθος δείγματος 19.185 ατόμων που εμφάνισαν κλινικά συμπτώματα αθηροσκλήρωσης. Η έρευνα είχε στόχο να αξιολογήσει τον βαθμό στον οποίο κάθε φάρμακο μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης αγγειακών επεισοδίων. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν τυχαία για να λάβουν είτε μια ημερήσια από του στόματος δόση κλοπιδογρέλης (75 mg) ή ασπιρίνης (325 mg). Η διάρκεια της θεραπείας κυμαινόταν μεταξύ 1 και 3 ετών. Η κύρια μέτρηση έκβασης αποτελούνταν από ένα σύνθετο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και αγγειακό θάνατο. Η χορήγηση κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης οδήγησε σε ποσοστά συμβάντων 5,32% και 5,83%, αντίστοιχα. Η χορήγηση κλοπιδογρέλης έδειξε σχετική μείωση κινδύνου κατά 8,7% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,3-16,5%) σε σύγκριση με τη θεραπεία με ασπιρίνη, με στατιστικά σημαντική τιμή  $p = 0,043$ . Γαστρεντερικές αιμορραγίες παρατηρήθηκαν στο 1,99% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με κλοπιδογρέλη, ενώ το 2,66% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ασπιρίνη είχαν τέτοιες αιμορραγίες ( $p < 0,002$ ). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διακυμάνσεις στη συχνότητα των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών και των αιμορραγικών θανάτων ή της θρομβοπενίας στις διάφορες ομάδες θεραπείας. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι η κλοπιδογρέλη επιδεικνύει ανώτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε σύγκριση με την ασπιρίνη στον μετριασμό των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ ατόμων που έχουν διαγνωστεί με αθηροσκλήρωση.

Η οικονομική αξιολόγηση στη δοκιμή CAPRIE χρησιμοποίησε ένα μοντέλο που ενσωμάτωσε δεδομένα δοκιμών, δημοσιευμένη βιβλιογραφία και γνώμη ειδικού για να αξιολογήσει το κόστος και την αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης και της ασπιρίνης

κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς. Η αξιολόγηση έλαβε υπόψη το κόστος των φαρμάκων, τη διαχείριση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών και τυχόν νοσηλεία λόγω ισχαιμικών επεισοδίων. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, το μοντέλο έλαβε υπόψη τη διάρκεια και την ποιότητα ζωής των ασθενών, που εκφράζονται ως QALY.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κλοπιδογρέλη συσχετίστηκε με καλύτερα αποτελέσματα από την ασπιρίνη όσον αφορά τα QALY. Παρά το υψηλότερο κόστος της κλοπιδογρέλης, η δοκιμή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ήταν οικονομικά αποδοτική σε σύγκριση με την ασπιρίνη λόγω των σημαντικών οφελών που προσέφερε όσον αφορά τη μείωση του κινδύνου ισχαιμικών επεισοδίων και συνεπώς τη βελτίωση της ποιότητας ζωής (Bowen et al., 2000).

Ειδικότερα, ο Eriksson έθεσε δύο κρίσιμα ερωτήματα σχετικά με τα αποτελέσματα της έρευνας κόστους-αποτελεσματικότητας που συγκρίνει την κλοπιδογρέλη με την ασπιρίνη. Ένας πιθανός τρόπος για να ξαναγράψετε το κείμενο του χρήστη για να είναι πιο ακαδημαϊκό είναι: "Ο χρήστης Ο συγγραφέας παρατήρησε ότι μεταξύ των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη CAPRIE λόγω προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου αγγειακής θνησιμότητας, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό μεταξύ εκείνων που έλαβαν θεραπεία με κλοπιδογρέλη και εκείνων που έλαβαν θεραπεία με ασπιρίνη. Το κείμενο του χρήστη είναι πολύ σύντομο για να ξαναγραφτεί με ακαδημαϊκό τρόπο. Ο ερευνητής προχώρησε στον υπολογισμό της χρηματικής δαπάνης που σχετίζεται με τη χρήση της κλοπιδογρέλης για Σκοπός της πρόληψης των αγγειακών επεισοδίων σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με περιφερική αρτηριακή νόσο ή σε άτομα που έχουν προηγουμένως υποστεί εγκεφαλικό Τα ευρήματα αυτής της ανάλυσης δείχνουν ότι η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της κλοπιδογρέλης είναι αμφίβολη (Schleinitz & Owens, 2005).

Η χρήση του κόστους ανά συμβάν ως μέτρησης για την αξιολόγηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας έχει τη δυνατότητα να είναι παραπλανητική λόγω της τάσης της να αποκλείει αρκετούς σημαντικούς παράγοντες. Ο Eriksson έχει συμπεριλάβει τη δαπάνη της κλοπιδογρέλης στην ανάλυση, αλλά δεν έχει ληφθεί υπόψη τα άμεσα έξοδα, όπως η νοσηλεία ή οι μακροπρόθεσμες δαπάνες, όπως η περίθαλψη στο σπίτι, που συνδέονται με περιστατικά όπως το εγκεφαλικό. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ακριβής εκτίμηση των δαπανών για μακροπρόθεσμη αναπηρία, είναι απαραίτητο να επιλέξετε ένα χρονικό

πλαίσιο που να περιλαμβάνει ολόκληρη τη διάρκεια ζωής του ασθενούς. Το κείμενο του χρήστη είναι πολύ σύντομο για να ξαναγραφτεί με ακαδημαϊκό τρόπο. Η εκτίμηση του Eriksson δεν περιλαμβάνει τις οικονομικές επιπτώσεις που σχετίζονται με τα αιμορραγικά επεισόδια, τα οποία μετριάζονται με τη χρήση της κλοπιδογρέλης. Το κείμενο του χρήστη είναι πολύ σύντομο για να ξαναγραφτεί ακαδημαϊκά (Schleinitz & Owens, 2005).

Τα δεδομένα από την ερευνητική μας μελέτη έχουν χρησιμοποιηθεί για να γίνει μια πιο λεπτομερής εκτίμηση του κόστους ανά περιστατικό. Στο πλαίσιο των ατόμων που διαγνώστηκαν με περιφερική αρτηριακή νόσο, η εφαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής με κλοπιδογρέλη είχε ως αποτέλεσμα μια αξιοσημείωτη αύξηση του μέσου όρου των εξόδων ζωής, ύψους 13.800 \$ ανά άτομο. Επιπλέον, αυτή η θεραπευτική προσέγγιση αποδείχθηκε ότι συσχετίζεται με μείωση 39.481 περιστατικών σε μια κοόρτη που αποτελείται από 250.000 ασθενείς. Κατά συνέπεια, το κόστος ανά συμβάν που αποφεύχθηκε εκτιμήθηκε σε 87.400 \$. Η χορήγηση κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο είχε ως αποτέλεσμα μια μέση κλιμάκωση του κόστους 5300 \$ ανά άτομο. Επιπλέον, συνολικά 35.049 περιστατικά αποτράπηκαν σε μια ομάδα 250.000 ασθενών, που ισοδυναμεί με εξοικονόμηση κόστους 37.800 \$ ανά περιστατικό. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ακόμη και αυτές οι πιο εκτενείς εκτιμήσεις είναι ανεπαρκείς, καθώς παραμελούν να λάβουν υπόψη τον αντίκτυπο των «γεγονότων» τόσο στην ποσότητα όσο και στην ποιότητα ζωής. Επιπλέον, δεν ενδείκνυται η σύγκριση των αριθμών κόστους ανά συμβάν σε διάφορους θεραπευτικούς τομείς, σε αντίθεση με το κόστος ανά έτος ζωής προσαρμοσμένο στην ποιότητα (Schleinitz & Owens, 2005).

Η άποψή μας ευθυγραμμίζεται με τον ισχυρισμό του Eriksson ότι τα ευρήματα της μελέτης CAPRIE δεν έδειξαν στατιστική σημασία κατά την ανάλυση της υποομάδας ασθενών που είχαν υποστεί προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτό το φαινόμενο είναι εμφανές στις αξιολογήσεις ευαισθησίας που πραγματοποιήσαμε. Οι αποφάσεις πρέπει να λαμβάνονται με βάση τα μέσα αποτελέσματα της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας, ανεξάρτητα από την κατανομή αυτής της παραμέτρου. Το κείμενο του χρήστη είναι πολύ σύντομο για να ξαναγραφτεί ακαδημαϊκά. Πρόσθετη έρευνα που περιλαμβάνει μια συγκριτική ανάλυση μεταξύ κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης σε άτομα που είχαν προηγούμενο εγκεφαλικό μπορεί να συμβάλει σε έναν ακριβέστερο προσδιορισμό της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της κλοπιδογρέλης ειδικά σε αυτό το δημογραφικό στοιχείο (Schleinitz & Owens, 2005).

Συνοψίζοντας, τόσο οι δοκιμές ISCHEMIA όσο και οι δοκιμές CAPRIE υπογραμμίζουν τη σημασία της ενσωμάτωσης των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές για την παροχή μιας ολοκληρωμένης προοπτικής σχετικά με την αξία των παρεμβάσεων υγειονομικής περίθαλψης. Αυτές οι δοκιμές αποδεικνύουν ότι η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας δεν πρέπει να παραβλέπεται, καθώς μπορεί να παρέχει βασικές γνώσεις για τη λήψη αποφάσεων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, συχνά συμπληρώνοντας και μερικές φορές προκλητικά αποτελέσματα που βασίζονται αποκλειστικά στην κλινική αποτελεσματικότητα.

#### **4.2.4 Μελέτη 4: Η δοκιμή CAPRIE UKPDS (Προοπτική Μελέτη Διαβήτη Ηνωμένου Βασιλείου)**

Η Προοπτική Μελέτη Διαβήτη του Ηνωμένου Βασιλείου (UKPDS) ήταν μια δοκιμή ορόσημο που διερεύνησε την επίδραση του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Clarke et al., 2001). Συγκεκριμένα, η μελέτη ενσωμάτωσε τα οικονομικά της υγείας από την αρχή, λαμβάνοντας υπόψη τόσο το κόστος εφαρμογής εντατικού ελέγχου της γλυκόζης όσο και την πιθανή εξοικονόμηση πόρων από μειωμένες επιπλοκές.

Το UKPDS διαπίστωσε ότι ενώ ο εντατικός έλεγχος της γλυκόζης ήταν πιο ακριβός εκ των προτέρων, οδήγησε σε μειωμένο κόστος μακροπρόθεσμα μέσω της μείωσης των επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη (Gray et al., 2000). Αυτό το παράδειγμα υπογραμμίζει τη σημασία της εξέτασης όχι μόνο του άμεσου κόστους μιας θεραπείας αλλά και της πιθανής μελλοντικής εξοικονόμησης που μπορεί να προκύψει από βελτιωμένα αποτελέσματα υγείας. Τα Qaly υπολογίστηκαν με το EQ-5D patient reported outcome.

#### **4.2.5 Μελέτη 5: Η δοκιμή SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction)**

Η δοκιμή SOLVD ήταν μια σημαντική κλινική δοκιμή που διερεύνησε τη χρήση της εναλαπρίλης, ενός αναστολέα MEA, σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (The SOLVD Investigators, 1991). Η οικονομική ανάλυση της υγείας αυτής της δοκιμής αποκάλυψε ότι η χρήση της εναλαπρίλης συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια, οδηγώντας σε σημαντική εξοικονόμηση κόστους (Mark et al., 1995).



Αυτά τα ευρήματα έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην ευρεία αποδοχή και χρήση των αναστολέων ΜΕΑ στη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας. Υπογραμμίζει τον ρόλο που μπορούν να παίξουν τα οικονομικά της υγείας στην προώθηση της υιοθέτησης οικονομικών θεραπειών στην κλινική πράξη.

#### **4.2.6 Μελέτη 6: The NASCET (Βορειοαμερικανική Συμπτωματική Ενδαρτηρεκτομή Καρωτίδας)**

Το NASCET ήταν μια βασική δοκιμή που συνέκρινε την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (μια χειρουργική επέμβαση) με την ιατρική αντιμετώπιση για ασθενείς με συμπτωματική στένωση της καρωτίδας (Barnett et al., 1998). Η δοκιμή διαπίστωσε ότι ενώ η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ήταν αρχικά πιο δαπανηρή, ήταν οικονομικά αποδοτική μακροπρόθεσμα λόγω της σημαντικής μείωσης του κόστους που σχετίζεται με το εγκεφαλικό (Grima et al., 1998).

Αυτή η μελέτη περίπτωσης είναι μια σαφής απόδειξη του πώς τα οικονομικά της υγείας μπορούν να καθοδηγήσουν τη λήψη κλινικών αποφάσεων παρέχοντας στοιχεία σχετικά με τη μακροπρόθεσμη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης. Χωρίς μια τέτοια οικονομική αξιολόγηση, το αρχικά υψηλότερο κόστος θα μπορούσε να αποτρέψει τη χρήση μιας τελικά επωφελούς θεραπείας.

### **4.3 Ανάλυση ευρημάτων**

Οι τρεις μελέτες που συζητήθηκαν παραπάνω αντιπροσωπεύουν την αυξανόμενη τάση ενσωμάτωσης των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές. Η δοκιμή ελέγχου διαβήτη και επιπλοκών (DCCT) και η επιδημιολογία των παρεμβάσεων και επιπλοκών του διαβήτη (EDIC), η δοκιμή ISCHEMIA και η δοκιμή CAPRIE, αν και ποικίλλουν ως προς τις κλινικές συνθήκες που μελετήθηκαν και τις θεραπείες που αξιολογήθηκαν, έχουν κοινά νήματα που καταδεικνύουν ουσιαστικός ρόλος της οικονομίας της υγείας στις κλινικές δοκιμές.

Η δοκιμή DCCT/EDIC αποκάλυψε πώς η εντατική διαχείριση του διαβήτη, αν και αρχικά πιο δαπανηρή, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική εξοικονόμηση πόρων μακροπρόθεσμα, κυρίως μέσω της πρόληψης επιπλοκών που είναι ακριβές στη θεραπεία. Υπογραμμίζει ότι μια αρχική επένδυση στην υγειονομική περίθαλψη μπορεί να αποφέρει μερίσματα τόσο



όσον αφορά τα αποτελέσματα υγείας όσο και την εξοικονόμηση κόστους με την πάροδο του χρόνου (DCCT/EDIC Research Group, 2014; Eastman et al., 1997).

Η δοκιμή ISCHEMIA, από την άλλη πλευρά, τόνισε πώς μια πιο επεμβατική και δαπανηρή θεραπευτική στρατηγική μπορεί να μην είναι απαραίτητα πιο οικονομική από μια συντηρητική προσέγγιση. Είναι σημαντικό να εξισορροπηθούν τα πιθανά κλινικά οφέλη μιας θεραπείας με το κόστος της για να διασφαλιστεί ότι οι πόροι χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά, παρέχοντας την καλύτερη σχέση ποιότητας/τιμής (Spertus et al., 2020).

Η δοκιμή CAPRIE, ομοίως, έφερε στο φως το γεγονός ότι μερικές φορές ένα πιο ακριβό φάρμακο (κλοπιδογρέλη) μπορεί να είναι πιο οικονομικό από ένα φθηνότερο (ασπιρίνη) εάν μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και επομένως βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Αυτό απεικονίζει την ιδέα ότι η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας δεν αφορά μόνο το κόστος της θεραπείας αλλά και τη σχετική αποτελεσματικότητά της και τον αντίκτυπό της στη ζωή του ασθενούς (Bowen et al., 2000).

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η ενσωμάτωση των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές αναδεικνύεται ως μια ουσιαστική πρακτική που μπορεί να καθοδηγήσει τη λήψη αποφάσεων στην υγειονομική περίθαλψη. Οι αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας που περιλαμβάνονται στις δοκιμές παρέχουν μια ευρύτερη προοπτική, λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνο τα κλινικά αποτελέσματα αλλά και τις οικονομικές επιπτώσεις των υπό διερεύνηση θεραπειών.

Οι αναθεωρημένες μελέτες δείχνουν ότι τα οικονομικά της υγείας μας επιτρέπουν να κατανοήσουμε τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των διαφορετικών στρατηγικών θεραπείας. Βοηθά στον προσδιορισμό του εάν μια πιο ακριβή θεραπεία μπορεί να προσφέρει μακροπρόθεσμα αξία για τα χρήματα ή εάν μια φθηνότερη παρέμβαση μπορεί να είναι εξίσου, αν όχι πιο αποτελεσματική.

Επιπλέον, η χρήση των οικονομικών της υγείας σε αυτές τις δοκιμές βοήθησε να αποσαφηνιστεί το έμμεσο κόστος που σχετίζεται με συγκεκριμένες θεραπείες, όπως η απώλεια παραγωγικότητας ή το κόστος διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών, που συχνά παραβλέπονται στις συμβατικές κλινικές δοκιμές.

Συνολικά, η ενσωμάτωση των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές οδηγεί σε πιο ολοκληρωμένες και ενημερωμένες αποφάσεις σχετικά με τις καλύτερες θεραπευτικές στρατηγικές. Προωθεί μια πιο ολιστική προσέγγιση στην υγειονομική περίθαλψη,

διασφαλίζοντας ότι οι πόροι χρησιμοποιούνται βέλτιστα για την παροχή των καλύτερων δυνατών αποτελεσμάτων υγείας για τους ασθενείς.

## 5 Συζήτηση

Η ενσωμάτωση των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές παρέχει την ευκαιρία να μεγιστοποιηθούν τα αποτελέσματα για την υγεία διασφαλίζοντας ότι οι πόροι χρησιμοποιούνται για την παροχή των καλύτερων δυνατών οφελών για την υγεία. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε περιβάλλοντα όπου οι πόροι είναι περιορισμένοι και πρέπει να γίνουν επιλογές για τον πιο αποτελεσματικό τρόπο κατανομής τους.

Τα οικονομικά της υγείας προωθούν τη χρήση θεραπειών που παρέχουν τα περισσότερα οφέλη για την υγεία ανά μονάδα κόστους. Συμπεριλαμβάνοντας αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας σε κλινικές δοκιμές, οι ερευνητές μπορούν να εντοπίσουν θεραπείες που παρέχουν τη μεγαλύτερη βελτίωση της υγείας με το μικρότερο κόστος. Για παράδειγμα, η δοκιμή DCCT/EDIC έδειξε τα μακροπρόθεσμα οφέλη για την υγεία και τα οικονομικά οφέλη από την εντατική διαχείριση του διαβήτη, η οποία θα μπορούσε να δώσει πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο κατανομής των πόρων στη φροντίδα του διαβήτη (DCCT/EDIC Research Group, 2014; Eastman et al., 1997).

Οι κλινικές δοκιμές που ενσωματώνουν τα οικονομικά της υγείας μπορούν να προσδιορίσουν τις πιο οικονομικά αποδοτικές στρατηγικές θεραπείας, οδηγώντας σε πιο αποτελεσματικά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει την αξιολόγηση του κόστους και των οφελών των διαφορετικών θεραπειών και τον εντοπισμό εκείνων που παρέχουν την καλύτερη σχέση ποιότητας/τιμής.

Οι δοκιμές ISCHEMIA και CAPRIE χρησιμοποίησαν αμφότερες τα οικονομικά της υγείας για να αξιολογήσουν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας διαφορετικών στρατηγικών θεραπείας. Στη δοκιμή ISCHEMIA, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μια συντηρητική στρατηγική ήταν πιο οικονομική από μια επεμβατική στρατηγική για τη διαχείριση σταθερής ισχαιμικής καρδιακής νόσου, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής (Spertus et al., 2020). Στη δοκιμή CAPRIE, τα οικονομικά της υγείας βοήθησαν να αναγνωριστεί η κλοπιδογρέλη ως μια οικονομικά αποδοτική θεραπεία για την πρόληψη ισχαιμικών

επεισοδίων, παρά το υψηλότερο κόστος της σε σύγκριση με την ασπιρίνη (Bowen et al., 2000).

Τα οικονομικά της υγείας παρέχουν ένα πλαίσιο για την εξέταση της προοπτικής και της ποιότητας ζωής του ασθενούς σε κλινικές δοκιμές. Τα Χρόνια Ζωής Προσαρμοσμένης Ποιότητας (QALYs) είναι μια κοινή μέτρηση που χρησιμοποιείται στα οικονομικά της υγείας για τη μέτρηση της ποσότητας και της ποιότητας ζωής, παρέχοντας έναν τρόπο αποτύπωσης του αντίκτυπου μιας θεραπείας στη ζωή ενός ασθενούς πέρα από απλά κλινικά αποτελέσματα.

Η συμπερίληψη των μέτρων ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL) στις οικονομικές αξιολογήσεις βοηθά στην αποτύπωση του ευρύτερου αντίκτυπου των ασθενειών και των θεραπειών στη ζωή των ασθενών. Μπορεί να αποκαλύψει όλο το φάσμα των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων μιας θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεων στη σωματική λειτουργία, την ψυχική υγεία και τις κοινωνικές σχέσεις, που διαφορετικά θα μπορούσαν να παραβλεφθούν στις συμβατικές κλινικές δοκιμές.

Η ενσωμάτωση των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές έχει σημαντικές επιπτώσεις στην πολιτική και την πρακτική. Οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής μπορούν να χρησιμοποιήσουν τα ευρήματα των αναλύσεων κόστους-αποτελεσματικότητας για να λάβουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με την κατανομή πόρων, τις θεραπείες που θα χρηματοδοτήσουν και το σχεδιασμό των πολιτικών υγειονομικής περίθαλψης.

Επιπλέον, αυτά τα ευρήματα μπορούν επίσης να ωφελήσουν πολύ τους κλινικούς γιατρούς, οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιήσουν αυτές τις πληροφορίες για να λάβουν αποφάσεις που βασίζονται σε στοιχεία που λαμβάνουν υπόψη όχι μόνο την κλινική αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας, αλλά και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και τον αντίκτυπό της στην ποιότητα των ασθενών.

Άλλες περιπτώσεις που απεικονίζουν τα οφέλη των οικονομικών της υγείας σε κλινικές δοκιμές απεικονίζονται στη μελέτη UKPDS, στη δοκιμή SOLVD και την NASCET. Η Προοπτική Μελέτη Διαβήτη του Ηνωμένου Βασιλείου (UKPDS) ήταν μια δοκιμή ορόσημο που διερεύνησε την επίδραση του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Clarke et al., 2001). Συγκεκριμένα, η μελέτη ενσωμάτωσε τα οικονομικά της υγείας από την αρχή, λαμβάνοντας υπόψη τόσο το κόστος εφαρμογής εντατικού ελέγχου της γλυκόζης όσο και την πιθανή εξοικονόμηση πόρων από μειωμένες επιπλοκές.

Το UKPDS διαπίστωσε ότι ενώ ο εντατικός έλεγχος της γλυκόζης ήταν πιο ακριβός εκ των προτέρων, οδήγησε σε μειωμένο κόστος μακροπρόθεσμα μέσω της μείωσης των επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη (Gray et al., 2000). Αυτό το παράδειγμα υπογραμμίζει τη σημασία της εξέτασης όχι μόνο του άμεσου κόστους μιας θεραπείας αλλά και της πιθανής μελλοντικής εξοικονόμησης που μπορεί να προκύψει από βελτιωμένα αποτελέσματα υγείας.

Περαιτέρω, στη δοκιμή SOLVD ήταν μια σημαντική κλινική δοκιμή που διερεύνησε τη χρήση της εναλαπρίλης, ενός αναστολέα MEA, σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (The SOLVD Investigators, 1991). Η οικονομική ανάλυση της υγείας αυτής της δοκιμής αποκάλυψε ότι η χρήση της εναλαπρίλης συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια, οδηγώντας σε σημαντική εξοικονόμηση κόστους (Mark et al., 1995). Αυτά τα ευρήματα έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην ευρεία αποδοχή και χρήση των αναστολέων MEA στη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας. Υπογραμμίζει τον ρόλο που μπορούν να παίξουν τα οικονομικά της υγείας στην προώθηση της υιοθέτησης οικονομικών θεραπειών στην κλινική πράξη.

Τέλος, η δοκιμή NASCET ήταν μια βασική δοκιμή που συνέκρινε την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (μια χειρουργική επέμβαση) με την ιατρική αντιμετώπιση για ασθενείς με συμπτωματική στένωση της καρωτίδας (Barnett et al., 1998). Η δοκιμή διαπίστωσε ότι ενώ η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ήταν αρχικά πιο δαπανηρή, ήταν οικονομικά αποδοτική μακροπρόθεσμα λόγω της σημαντικής μείωσης του κόστους που σχετίζεται με το εγκεφαλικό (Grima et al., 1998). Αυτή η μελέτη περίπτωσης είναι μια σαφής απόδειξη του πώς τα οικονομικά της υγείας μπορούν να καθοδηγήσουν τη λήψη κλινικών αποφάσεων παρέχοντας στοιχεία σχετικά με τη μακροπρόθεσμη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης. Χωρίς μια τέτοια οικονομική αξιολόγηση, το αρχικά υψηλότερο κόστος θα μπορούσε να αποτρέψει τη χρήση μιας τελικά επωφελούς θεραπείας.

Συμπερασματικά, η ενσωμάτωση των οικονομικών της υγείας σε κλινικές δοκιμές έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει τον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή των δοκιμών, καθώς και την ερμηνεία και εφαρμογή των αποτελεσμάτων τους. Λαμβάνοντας υπόψη τόσο το κόστος όσο και τα οφέλη των θεραπειών και ενσωματώνοντας μέτρα ποιότητας ζωής, τα οικονομικά της υγείας μπορούν να βοηθήσουν να διασφαλιστεί ότι οι κλινικές δοκιμές συμβάλλουν σε ένα σύστημα υγειονομικής περίθαλψης που παρέχει τα μεγαλύτερα οφέλη για την υγεία με τον πιο οικονομικό τρόπο.

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στην ενσωμάτωση των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές, υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στην τρέχουσα κατάσταση της έρευνας.

Πρώτον, η έρευνα στα οικονομικά της υγείας στο πλαίσιο των κλινικών δοκιμών έχει επικεντρωθεί κυρίως στο άμεσο ιατρικό κόστος, όπως το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής ή της νοσηλείας. Ωστόσο, ο ευρύτερος οικονομικός αντίκτυπος της νόσου και της θεραπείας, όπως το έμμεσο κόστος από την απώλεια παραγωγικότητας ή τα έξοδα των ασθενών, συχνά παραβλέπονται (Drummond et al., 2019). Ο πλήρης οικονομικός αντίκτυπος μιας ασθένειας και η αντιμετώπισή της είναι πιο περίπλοκη και περιλαμβάνει πολλαπλές διαστάσεις, οι οποίες δεν αποτυπώνονται πάντα στις συμβατικές οικονομικές αναλύσεις υγείας.

Δεύτερον, η χρήση των οικονομικών της υγείας σε κλινικές δοκιμές δεν είναι καθολική. Πολλές κλινικές δοκιμές δεν περιλαμβάνουν συνιστώσα οικονομικής αξιολόγησης και αυτές που το περιλαμβάνουν ενδέχεται να μην αναφέρουν τα οικονομικά αποτελέσματα παράλληλα με τα κλινικά αποτελέσματα (Neumann et al., 2018). Αυτή η ασυνέπεια στην υποβολή εκθέσεων μπορεί να περιορίσει τη χρησιμότητα των αποτελεσμάτων για τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής και άλλους ενδιαφερόμενους φορείς που πρέπει να λαμβάνουν αποφάσεις με βάση τόσο κλινικά όσο και οικονομικά αποτελέσματα.

Τέλος, η γενίκευση των οικονομικών αποτελεσμάτων από κλινικές δοκιμές μπορεί να είναι περιορισμένη. Οι οικονομικές αξιολογήσεις από κλινικές δοκιμές βασίζονται συχνά στις συγκεκριμένες συνθήκες της δοκιμής, όπως ο συγκεκριμένος πληθυσμός ασθενών, το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης ή η γεωγραφική θέση, που μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν τον ευρύτερο πληθυσμό ή διαφορετικά πλαίσια υγειονομικής περίθαλψης (Briggs et al., 2018).

Υπάρχουν αρκετοί τομείς όπου η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να αντιμετωπίσει αυτούς τους περιορισμούς και να διευρύνει τον ρόλο της οικονομίας της υγείας στις κλινικές δοκιμές.

Πρώτον, υπάρχει ανάγκη για έρευνα που θα υιοθετεί μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση για τη μέτρηση του κόστους και των οφελών, ενσωματώνοντας τόσο το άμεσο όσο και το έμμεσο κόστος και λαμβάνοντας υπόψη ένα ευρύτερο φάσμα αποτελεσμάτων που αντικατοπτρίζουν τον πλήρη αντίκτυπο μιας ασθένειας και τη θεραπεία της στα άτομα και την κοινωνία. Εργαλεία όπως τα Μέτρα Αποτελεσμάτων Αναφερόμενων από Ασθενή

(PROMs) και το EQ-5D, τα οποία μετρούν την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ευρύτερα σε κλινικές δοκιμές για να καταγράψουν τον ευρύτερο αντίκτυπο των θεραπειών (Herzog et al., 2021).

Δεύτερον, απαιτείται πιο συνεπής και διαφανής αναφορά των οικονομικών αποτελεσμάτων στις κλινικές δοκιμές. Οι κατευθυντήριες γραμμές και τα πρότυπα για την οικονομική αξιολόγηση σε κλινικές δοκιμές, παρόμοια με τις κατευθυντήριες γραμμές CONSORT για την αναφορά κλινικών δοκιμών, θα μπορούσαν να βοηθήσουν να διασφαλιστεί ότι οι οικονομικές αξιολογήσεις διεξάγονται και αναφέρονται με αυστηρό και συνεπή τρόπο.

Τέλος, η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να στοχεύει στην αύξηση της γενίκευσης των οικονομικών αξιολογήσεων από κλινικές δοκιμές. Αυτό θα μπορούσε να περιλαμβάνει, για παράδειγμα, τη διεξαγωγή οικονομικών αξιολογήσεων χρησιμοποιώντας δεδομένα πραγματικού κόσμου ή τη χρήση τεχνικών μοντελοποίησης για την παρέκταση των αποτελεσμάτων μιας δοκιμής σε διαφορετικούς πληθυσμούς ή ρυθμίσεις.

Αντιμετωπίζοντας αυτούς τους περιορισμούς και ακολουθώντας αυτές τις μελλοντικές κατευθύνσεις, τα οικονομικά της υγείας μπορούν να διαδραματίσουν ακόμη μεγαλύτερο ρόλο στην ενημέρωση της λήψης αποφάσεων για την υγειονομική περίθαλψη και στη βελτίωση του σχεδιασμού και της διεξαγωγής κλινικών δοκιμών.

Αυτή η περιεκτική ανασκόπηση έχει υπογραμμίσει τον κρίσιμο ρόλο των οικονομικών της υγείας στο σχεδιασμό και τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών. Στο επίκεντρο αυτού του ζητήματος βρίσκεται η κατανόηση ότι οι πόροι στην υγειονομική περίθαλψη είναι περιορισμένοι και, ως εκ τούτου, η κατανομή τους θα πρέπει να ενημερώνεται με τα καλύτερα δυνατά στοιχεία τόσο για τα κλινικά όσο και για τα οικονομικά αποτελέσματα.

Είναι προφανές ότι τα οικονομικά της υγείας προσφέρουν ένα σύνολο μεθόδων που μπορούν να βοηθήσουν στην εκτίμηση και σύγκριση του κόστους και των οφελών που συνδέονται με τις διάφορες παρεμβάσεις στην υγεία. Οι δοκιμές DCCT/EDIC, ISCHEMIA και CAPRIE επισημάνθηκαν για να δείξουν πώς τα οικονομικά της υγείας μπορούν να καθοδηγήσουν τη λήψη αποφάσεων, επηρεάζοντας την υιοθέτηση επωφελών παρεμβάσεων και εντοπίζοντας τομείς προς βελτίωση.

Περαιτέρω, η εφαρμογή των οικονομικών της υγείας σε κλινικές δοκιμές όπως το UKPDS, το SOLVD και το NASCET έχει δείξει τη δυνατότητα για βελτιωμένα αποτελέσματα υγείας, αυξημένη αποτελεσματικότητα και την ικανότητα να εξετάζεται καλύτερα η

προοπτική και η ποιότητα ζωής του ασθενούς στις αποφάσεις υγειονομικής περίθαλψης. Αυτές οι περιπτώσιολογικές μελέτες έφεραν στο φως πώς τα οικονομικά της υγείας μπορούν να βοηθήσουν στη μεγιστοποίηση των αποτελεσμάτων για την υγεία και στην προώθηση οικονομικών λύσεων υγειονομικής περίθαλψης.

Ωστόσο, η ανασκόπηση εντόπισε επίσης αρκετούς περιορισμούς στο τρέχον σώμα της έρευνας, συμπεριλαμβανομένης της εστίασης στο άμεσο ιατρικό κόστος, της ασυνεπούς αναφοράς των οικονομικών αποτελεσμάτων στις κλινικές δοκιμές και της περιορισμένης γενίκευσης των οικονομικών αξιολογήσεων. Αυτά παρουσιάζουν σημαντικές ευκαιρίες για μελλοντική έρευνα για την ενίσχυση της ενσωμάτωσης των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές.

Καθώς τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης σε όλο τον κόσμο αντιμετωπίζουν το αυξανόμενο κόστος και τις αυξανόμενες απαιτήσεις, η ενσωμάτωση των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές είναι πιο σημαντική από ποτέ. Τα οικονομικά της υγείας παρέχουν έναν πολύτιμο φακό μέσω του οποίου μπορείτε να δείτε τις επιπτώσεις των κλινικών δοκιμών, λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνο την κλινική αποτελεσματικότητα αλλά και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων στον τομέα της υγείας.

Τα παραδείγματα δοκιμών και μελετών που διερευνώνται σε αυτήν την ανασκόπηση υπογραμμίζουν τα πιθανά οφέλη και τις πρακτικές επιπτώσεις της ενσωμάτωσης των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές. Είναι σαφές ότι τα οικονομικά της υγείας μπορούν να προσφέρουν πολύτιμες γνώσεις που βελτιώνουν το σχεδιασμό και τη διεξαγωγή δοκιμών, καθιστώντας τις πιο σχετικές και εφαρμόσιμες σε πραγματικές ρυθμίσεις υγειονομικής περίθαλψης.

Ωστόσο, όπως υποδεικνύουν οι περιορισμοί που εντοπίστηκαν, απομένει να γίνει περισσότερη δουλειά για την πλήρη αξιοποίηση των δυνατοτήτων της οικονομίας της υγείας στις κλινικές δοκιμές. Είναι σημαντικό για τη μελλοντική έρευνα να αντιμετωπίσει αυτά τα κενά, προωθώντας μια ολοκληρωμένη και συνεπή προσέγγιση στις οικονομικές αξιολογήσεις της υγείας που αντικατοπτρίζουν τον πλήρη αντίκτυπο της νόσου και της θεραπείας στα άτομα και την κοινωνία.

Ο ρόλος των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές πρόκειται να επεκταθεί στο μέλλον, τροφοδοτούμενος από τις τεχνολογικές εξελίξεις, την αύξηση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης και την αυξανόμενη αναγνώριση της αξίας της ενσωμάτωσης



οικονομικών παραμέτρων στη λήψη αποφάσεων για την υγειονομική περίθαλψη. Αξιοποιώντας τις δυνατότητες των οικονομικών της υγείας, είναι δυνατό να βελτιστοποιηθούν οι κλινικές δοκιμές και τελικά να διασφαλιστεί η παροχή υψηλής ποιότητας, οικονομικά αποδοτικής υγειονομικής περίθαλψης σε όλους.

Παρά την αυξανόμενη αναγνώριση της αξίας των οικονομικών της υγείας στις κλινικές δοκιμές, εξακολουθούν να υπάρχουν αρκετές προκλήσεις και περιορισμοί. Πρώτον, η συλλογή οικονομικών δεδομένων στο πλαίσιο μιας δοκιμής μπορεί να είναι πολύπλοκη και με ένταση πόρων. Οι ερευνητές πρέπει να εκπαιδεύονται για τη συλλογή σχετικών δεδομένων κόστους και χρησιμότητας και πρέπει να διατίθενται πόροι για οικονομική ανάλυση (Brazier, Roberts, & Deverill, 2002).

Δεύτερον, οι κλινικές δοκιμές συχνά επικεντρώνονται σε συγκεκριμένους πληθυσμούς και ελεγχόμενα περιβάλλοντα, τα οποία μπορούν να περιορίσουν τη γενίκευση των οικονομικών αξιολογήσεων. Στον πραγματικό κόσμο, η παροχή υγειονομικής περίθαλψης είναι συχνά πιο περίπλοκη, με παραλλαγές στα χαρακτηριστικά των ασθενών, στις συμπεριφορές του παρόχου και στις ιδρυματικές ρυθμίσεις, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (Glick et al., 2014).

Τρίτον, υπάρχει συχνά μια αντιστάθμιση μεταξύ της ευρωστίας του σχεδιασμού των κλινικών δοκιμών και του ρεαλισμού της οικονομικής αξιολόγησης. Για παράδειγμα, ενώ η τύφλωση και η τυχαιοποίηση είναι βασικές αρχές στο σχεδιασμό κλινικών δοκιμών, μπορούν να περιορίσουν την ικανότητα αποτύπωσης του πραγματικού κόστους και των αποτελεσμάτων, όπως η συμπεριφορά ασθενών και παρόχων, σε οικονομικές αξιολογήσεις (Brazier et al., 2002).

Τέλος, ενώ οι οικονομικές αξιολογήσεις παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, δεν μπορούν να λάβουν αποφάσεις κατανομής από μόνες τους. Οι αποφάσεις σχετικά με την κατανομή των πόρων πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη άλλους παράγοντες, όπως η ισότητα, η οικονομική προσιτότητα και οι κοινωνικές αξίες, οι οποίοι συχνά υπερβαίνουν το πεδίο εφαρμογής μιας μεμονωμένης δοκιμής (Sculpher et al., 2006).



## **Βιβλιογραφία**

Ακολουθούν οι βιβλιογραφικές αναφορές (πηγές) της Εργασίας.

Barnett, H.J.M., Taylor, D.W., Eliasziw, M., Fox, A.J., Ferguson, G.G., Haynes, R.B., Rankin, R.N., Clagett, G.P., Hachinski, V.C., Sackett, D.L., Thorpe, K.E., Meldrum, H.E., Spence, J.D. (1998). Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *The New England Journal of Medicine*, 339(20), 1415-1425.

Bowen, A., James, M., & Young, G. (2000). Cost-utility analysis of clopidogrel compared with aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Pharmacoeconomics*, 18(1), 95-104.

Brazier, J., Roberts, J., & Deverill, M. (2002). The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *Journal of Health Economics*, 21(2), 271-292.

Briggs, A., Claxton, K., & Sculpher, M. (2006). *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press.

Clarke, P.M., Gray, A.M., Briggs, A., Farmer, A.J., Fenn, P., Stevens, R.J., Matthews, D.R., Stratton, I.M., & Holman, R.R. (2001). A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*, 44(10), 1395-1404.

Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.

DCCT Research Group. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 329(14), 977-986.

DCCT/EDIC Research Group. (2014). Effect of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*, 19(3), 195-203.

Eastman, R. C., Javitt, J. C., Herman, W. H., Dasbach, E. J., Zbrozek, A. S., Dong, F., Manninen, D., & Garfield, S. A. (1997). Model of Complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care*, 20(5), 735-744.

Flight L, Arshad F, Barnsley R, Patel K, Julious S, Brennan A, Todd S. A review of clinical trials with an adaptive design and health economic analysis. *Value Health*. 2019; 22(4):391–8.

Glick, H. A., Doshi, J. A., Sonnad, S. S., & Polsky, D. (2014). *Economic Evaluation in Clinical Trials*. Oxford University Press.

Gray, A., Raikou, M., McGuire, A., Fenn, P., Stevens, R., Cull, C., Stratton, I., Adler, A., Holman, R., & Turner, R. (2000). Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 320(7246), 1373-1378.

Grima, D.T., Newman, T.E., & Weinstein, M.C. (1998). Cost-effectiveness analysis of carotid endarterectomy. *Guidelines for healthcare policy*. *Stroke*, 29(4), 743-751.

Hatfield I, Allison A, Flight L, Julious SA, Dimairo M. Adaptive designs undertaken in clinical research: a review of registered clinical trials. *Trials*. 2016; 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1273-9>.

Herman WH, Braffett BH, Kuo S, Lee JM, Brandle M, Jacobson AM, Prosser LA, Lachin JM. (2018) The 30-year cost-effectiveness of alternative strategies to achieve excellent glycemic control in type 1 diabetes: An economic simulation informed by the results of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC). *J Diabetes Complications*. 2018 Oct;32(10):934-939. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.06.005. Epub 2018 Jun 12. PMID: 30064713; PMCID: PMC6481926.

Mark, D.B., Hlatky, M.A., Califf, R.M., Naylor, C.D., Lee, K.L., Armstrong, P.W., Barbash, G., White, H., Simoons, M.L., Nelson, C.L., et al. (1995). Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 332(21), 1418-1424.

National Institute for Health and Care Excellence. *Guide to the methods of technology appraisal*. 2013. <http://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/foreword>. Accessed 12 July 2017.

Petrou, S., & Gray, A. (2011). Economic Evaluation Using Decision Analytical Modelling: Design, Conduct, Analysis, and Reporting. *BMJ*, 342, d1766.

Ramsey, S., Willke, R., Briggs, A., Brown, R., Buxton, M., Chawla, A., Cook, J., Glick, H., Liljas, B., Petitti, D., & Reed, S. (2015). Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials: The ISPOR RCT-CEA Task Force Report. *Value in Health*, 8(5), 521-533.

Strong M, Oakley JE, Brennan A, Breeze P. Estimating the expected value of sample information using the probabilistic sensitivity analysis sample: a fast, nonparametric regression-based method. *Med Dec Making*. 2015; 35(5):570–83.

Sculpher, M., Claxton, K., Drummond, M., & McCabe, C. (2006). Whither Trial-Based Economic Evaluation for Health Care Decision Making? *Health Economics*, 15(7), 677-687.

Schleinitz, M. D., & Owens, D. K. (2005). *The reply*. *The American Journal of Medicine*, 118(2), 200. doi:10.1016/j.amjmed.2004.11.011

Spertus, J. A., Jones, P. G., Maron, D. J., O'Brien, S. M., Reynolds, H. R., Rosenberg, Y., Stone, G. W., Harrell Jr, F. E., & Weintraub, W. S. (2020). Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, 382(15), 1408-1419.

The SOLVD Investigators. (1991). Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 325(5), 293-302.

Bowen, A., James, M., & Young, G. (2000). Cost-utility analysis of clopidogrel compared with aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Pharmacoeconomics*, 18(1), 95-104.

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.