



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΟΙΚΟΝΟΜΙΑ, ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Η ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ:
ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΣΥΜΦΩΝΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ
ΠΡΟΣΒΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ»



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ ΦΑΝΗ
ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΓΕΙΤΟΝΑ ΜΑΙΡΗ

ΚΟΡΙΝΘΟΣ, 2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΕΙΤΟΝΑ ΜΑΙΡΗ

ΣΟΥΛΙΩΤΗΣ ΚΥΡΙΑΚΟΣ

ΣΑΡΙΔΗ ΜΑΡΙΑ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους επιβλέποντες καθηγητές κ.κ. Κ. Γείτονα, Κ. Σουλιώτη και Μ. Σαρίδη, τους διδάσκοντες και τους συναδέλφους φοιτητές στο ΜΠΣ Κοινωνικής Πολιτικής .

Αφιερώνεται στην Ευτυχία, το Φώτη, τον Παναγιώτη και τη Ζωή για την κατανόηση και τη στήριξη που έδειξαν στη μαμά τους

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	vi
Συντομογραφίες	viii
Κατάλογος πινάκων	x
Εισαγωγή	1
Ενότητα 1	1
1.1 Ο καθοριστικός ρόλος της τιμής	2
1.2 Προσβασιμότητα στα υψηλού κόστους φάρμακα σε συνθήκες αβεβαιότητας	3
Ενότητα 2	6
2.1 Ταξινόμηση και τυποποίηση των συμφωνιών	6
2.2 Συμφωνίες οικονομικού τύπου	9

2.3 Συμφωνίες βασισμένες σε αποτελέσματα	9
2.4 Στρατηγική Σύναψης Συμφωνιών	11
Ενότητα 3: Ειδικό μέρος	16
3.1 Σκοπός και στόχοι	16
3.2 Μεθοδολογία	17
3.3 Αποτελέσματα: Χώρες ανασκόπησης των Συμφωνιών ελεγχόμενης πρόσβασης	18
3.4 Ηνωμένο Βασίλειο	19
3.5 Ιταλία	22
3.6 Σουηδία	29
3.7 Ολλανδία	30

3.8 Πορτογαλία	32
3.9 Συζήτηση	33
Ενότητα 4	43
Συμπεράσματα-προτάσεις	43
Παράρτημα	48
Βιβλιογραφία	59

Περίληψη

Οι συμφωνίες ελεγχόμενης πρόσβασης αποτελούν μια στρατηγική που κερδίζει συνεχώς έδαφος στην Ευρώπη, καθώς επιτρέπει την ταχύτερη πρόσβαση σε ακριβές, καινοτόμες θεραπείες. Ειδικά στον τομέα της ογκολογίας και των φαρμάκων υψηλού κόστους, η αναγκαιότητα ανάπτυξης συμφωνιών αποτελεί μονόδρομο σε περιβάλλον δημοσιοοικονομικής ύφεσης, καθώς η σύναψη συμφωνιών απαντά διαχειριστικά το μείζονα θέμα της αβεβαιότητας στην αξιολόγηση, αποζημίωση και επιμερισμού κόστους. Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στην καταγραφή και ανάλυση του πλαισίου εφαρμογής στην Ευρώπη και μέσα από την βιβλιογραφική αναζήτηση ανέδειξε πέντε ευρωπαϊκές χώρες με επαρκή εμπειρία, το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ιταλία, τη Σουηδία, την Πορτογαλία και την Ολλανδία. Η συγκριτική ανάλυση οδηγεί στη διαπίστωση ότι δεν υπάρχει κάποιος τύπος συμφωνίας που να υπερτερεί, καθώς η συνολική δομή του εκάστοτε συστήματος υγείας, η ύπαρξη υποδομών και η πολιτική υγείας με τις προτεραιότητες που θέτει καθορίζουν το ευρύτερο πλαίσιο. Συνολικά, υποδηλώνεται μια προσπάθεια μετάβασης από απλά σχήματα οικονομικού τύπου σε πιο περίπλοκα σχήματα που περιλαμβάνουν καταγραφή εκβάσεων υγείας σε ρεαλιστικές συνθήκες κλινικής πρακτικής ως πιο συγκροτημένα σχήματα που στηρίζονται στην αποτίμηση της συνολικής αξίας μιας θεραπείας. Παρά το γεγονός ότι η αξιολόγηση των εφαρμοσμένων συμφωνιών και η ανταλλαγή πληροφοριών είναι ελλιπής, οι πληρωτές θεωρούν ότι οι διαπραγματεύσεις με τη φαρμακοβιομηχανία πρέπει να συνεχιστούν. Στην Ελλάδα παρότι υπάρχει το νομοθετικό πλαίσιο δεν είναι ξεκάθαρος ο τρόπος εφαρμογής τους, παρόλα αυτά επιχειρείται η παρουσίαση κάποιων προτάσεων. Η αναλυτική προσέγγιση των χαρακτηριστικών ενός προϊόντος, η κατανόηση των διαφορετικών ακάλυπτων υγειονομικών αναγκών και προτεραιοτήτων και οι δυνατότητες των υποδομών του εκάστοτε συστήματος υγείας συστήνονται ως οι κρίσιμοι συντελεστές στην επιτυχή ανάπτυξη συμφωνιών.

Λέξεις κλειδιά: συμφωνίες ελεγχόμενης πρόσβασης, αβεβαιότητα, επιμερισμός κινδύνου, Ευρώπη

Abstract

Managed entry agreements are gaining ground in Europe as they allow faster access to innovative and high cost pharmaceuticals. Especially on Oncology and high cost drugs, these types of agreements are a necessity due to the economic recession, as managed entry

agreements are deal with the major issue of uncertainty in effectiveness assessment, reimbursement and cost sharing. In this dissertation, the aim is to capture and analyze the framework of implementing managed entry agreements across Europe, and through literature review, five European countries with sufficient experience are presented: UK, Italy, Sweden, Portugal and the Netherlands. The comparative analysis, indicates that there is no dominant type of agreement but the health care system, the infrastructure the health priorities are regulating and shaping the environment for the type of an agreement. There is a trend to move from simple financial discounts to more sophisticated agreements based on health outcomes, that assess value in real life conditions. Although the assessment of applied agreements and the exchanged information are not sufficient, payers tend to believe that negotiations with the pharmaceutical industry should be continued. In Greece although existing a legislative framework, it is not clear how managed entry agreements could be implemented, nevertheless some suggestions are described. Critical factors for successful agreements are considered a detailed approach of product characteristics, the understanding of different health unmet needs and priorities and the health system infrastructure capabilities.

Key words: managed entry agreements, uncertainty, risk sharing, Europe

Συντομογραφίες

AIFA Italian Medicines Agency (Agenzia Italiana del Farmaco)

ASMR Amélioration du Service Médical Rendu (Improvement of Medical Benefit assessment)

ATC Anatomical Therapeutic Chemical

ATC-L Antineoplastic and immunomodulating agents

ATY Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας

CED Coverage with Evidence Development

CRC Colorectal Cancer

EFPIA European Federation of pharmaceutical industries and associations

EMA European Medicines Agency

EMINet European Medicines Information Network

ERP External Reference Pricing

EU European Union

EUnetHTA European network for Health Technology Assessment

ΕΟΠΥΥ Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας

HTA Health Technology Assessment

ICER Incremental Cost Effectiveness Ratio

INFARMED National Authority of Medicines and Health Product (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde), (Portugal)

INN International Non-proprietary Name

ΚΑΚ Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

LFN Sweden Pharmaceutical Benefits Board

MAH Manufacturer Authorization Holder

MEAs Managed Entry Agreements

MIP Multiple Indication Pricing

NICE National Institute for Health and Clinical Excellence (England)

NHS National Health Service

PAS Patient Access Scheme

PASLU Patient Access Scheme Liaison Unit (UK)

PBA Performance-Based Agreement

PbR Pay by Results

PVAs Price-Volume Agreements

PPRS Pharmaceutical pricing regulation scheme

QALY Quality Adjusted Life Year

RSA Risk-Sharing Agreement

R &D Research & Development

TLV Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency

VBP Value-based pricing

UK United Kingdom

ZIN National Healthcare Institute Netherlands

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Μέσος χρόνος αναμονής ανάμεσα στην άδεια κυκλοφορίας και την αποζημίωση.....	3
Πίνακας 2: Ποσοστό συμφωνιών ΜΕΑ ανά θεραπευτική κατηγορία.....	8
Πίνακας 3: Ταξινόμηση τύπων συμφωνιών επιμερισμού ρίσκου	11
Πίνακας 4: Κύριοι στόχοι Συμφωνιών ανά χώρα.....	14
Πίνακας 5: Παραδείγματα αποζημίωσης με συμφωνίες επιμερισμού κινδύνου RSA σε ευρωπαϊκές χώρες.....	15
Πίνακας 6: Αντιστοίχιση στόχων με βασικές κατηγορίες συμφωνίας.....	16
Πίνακας 7: Είδη Προτάσεων αποζημίωσης NICE (n=29).....	20
Πίνακας 8: Μετάβαση από οικονομικές συμφωνίες σε επιμερισμού ρίσκου σε Ιταλία...25	
Πίνακας 9: Πίνακας συνολικού κόστους και αποζημίωσης για σκευάσματα με ΜΕΑ στην Ιταλία, 2006-2012.....	26
Πίνακας 10 :PbR , Συμφωνίες μετά τον πρώτο χρόνο λειτουργίας των registries.....	27
Πίνακας 11: Αποτελέσματα ICER/ΜΕΑ για την ένδειξη μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα NSCLC.....	41

Ενότητα 1.

Εισαγωγή

Η έλευση νέων τεχνολογιών υγείας αφενός επιφέρει επιπλέον λύσεις και διαθέσιμες επιλογές έναντι των θεραπευτικών προκλήσεων, αφετέρου δημιουργεί ερωτήματα και σκεπτικισμό όσον αφορά την τοποθέτηση τους στην κλινική πρακτική, την ρύθμιση της διάθεσης και σύσταση τους από τους φορείς υγείας, και τέλος την αποζημίωσή τους από τους πληρωτές. Η προστιθέμενη αξία που συνοδεύει μια νέα τεχνολογία στοιχειοθετείται από τα οφέλη που φέρει σε εκβάσεις υγείας (θεραπευτικά αποτελέσματα, ποιότητα ζωής ασθενών), αλλά και τα οφέλη στην κοινωνία και την οικονομία (παραγωγικότητα, εξοικονομήσεις δαπανών υγείας, κόστη ευκαιρίας). Προκειμένου η προστιθέμενη αξία να είναι αντιληπτή και μετρήσιμη, ώστε να αναγνωρισθεί από τους λήπτες απόφασης (decision makers), οι νέες τεχνολογίες υποβάλλονται σε μια διαδικασία αξιολόγησης, λιγότερο ή περισσότερο μεθοδολογικά άρτια και δομημένη. Οι Φορείς Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας Η αβεβαιότητα σχετικά με την πραγματική αξία ενός νέου φαρμάκου είναι ένα δισεπίλυτο πρόβλημα για τους πληρωτές (ασφάλιση υγείας), ειδικά τη στιγμή που πρέπει να ληφθεί η απόφαση της αποζημίωσης τους. Τα δεδομένα από τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα, όμως ως γνωστό οι μελέτες αυτές πραγματοποιούνται σε εξαιρετικά ελεγχόμενο περιβάλλον και σε πληθυσμούς ασθενών που αποκλίνουν από αυτούς της καθημερινής κλινικής πρακτικής, καθώς η υπαγωγή υποκειμένων σε κλινικές μελέτες απαιτεί πλήρωση αυστηρών κριτηρίων.

Στην πραγματική ζωή, ειδικά σε θεραπευτικές κατηγορίες με σοβαρές ακάλυπτες ιατρικές ανάγκες (unmet needs), ένα νέο φάρμακο είναι πιθανότερο να χρησιμοποιηθεί σε πολύ ευρύτερο πληθυσμό ασθενών από αυτό που συναντάται στις κλινικές μελέτες, ενδεχομένως και σε εκτός ενδείξεων χρήση (off label use). Επιπλέον, καθώς η κλινική πρακτική διαφοροποιείται συνεχώς, είναι εξαιρετικά δύσκολο να γίνουν ασφαλείς εκτιμήσεις της πραγματικής επέκτασης χρήσης μετά την κυκλοφορία του σκευάσματος, άρα και επίπτωσης στον προϋπολογισμό (budget impact), ειδικά σε μακροχρόνιο χρονικό ορίζοντα. Αυτή η αβεβαιότητα αποτελεί μείζον πρόβλημα για τους πληρωτές καθώς ενδέχεται αφενός η αποτελεσματικότητα στο πραγματικό κλινικό περιβάλλον να είναι μικρότερη από αυτή που προβλέπεται στις μελέτες, αφετέρου το συνολικό κόστος από τη χρήση να είναι μεγαλύτερο ή να ισχύουν ταυτόχρονα και τα δυο ενδεχόμενα.

1.1. Ο καθοριστικός ρόλος της τιμής

Η τιμολόγηση των φαρμάκων στην Ευρώπη προηγείται της αποζημίωσης. Βάση Κοινοτικής Οδηγίας (89/105/EEC52) οι κυβερνήσεις των κρατών μελών έχουν 120 μέρες από την κατάθεση της άδειας κυκλοφορίας να τιμολογήσουν, όμως στην πραγματικότητα η διαδικασία είναι πολύ πιο χρονοβόρα. Η ταχύτητα εισόδου στην αγορά διαφοροποιείται ανά χώρα καθώς ρυθμιστικοί και οικονομικοί παράγοντες επεμβαίνουν στον καθορισμό τιμής αλλά και την αποζημίωση (Pauwels et al.,2017). Αρκετές χώρες ρυθμίζουν αρχικά την τιμή εισόδου στο σύστημα μέσω κανονιστικού πλαισίου π.χ. Ελλάδα, Ολλανδία, Πορτογαλία, ενώ άλλες όπως η Σουηδία και Γερμανία εφαρμόζουν σύστημα προσωρινής αποδοχής της προτεινόμενης τιμής (premium pricing) από τους παραγωγούς/κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) και συνήθως ακολουθεί μερική αποδοχή αποζημίωσης.

Η προτεινόμενη τιμή από τους (ΚΑΚ) είναι αποτέλεσμα μιας ανάλυσης και ανάλυσης ρίσκου και από την πλευρά της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Στην τιμή αυτή συμπεριλαμβάνονται τα κόστη έρευνας και ανάπτυξης όχι μόνο του ίδιου του σκευάσματος αναφοράς αλλά και δυνητικά όλων των υπολοίπων δραστικών που τελούσαν υπό έρευνα και απέτυχαν σε κάποιο στάδιο κλινικής μελέτης ή δεν κατάφεραν να λάβουν άδεια κυκλοφορίας, προκρινόμενου να υπάρχει η απόδοση της επιχειρηματικής επένδυσης (return of investment). Επίσης, περιλαμβάνεται ο οικονομικός κίνδυνος της καθυστερημένης εισόδου στην αγορά, το ποσοστό αποζημίωσης ή η επιβολή περιορισμών στη συνταγογράφηση/αποζημίωση (Ades et al.,2014), παράγοντες δηλαδή που αφορούν την αγορά φαρμάκου και επεμβαίνουν στον καθορισμό της απόδοσης της επένδυσης.

Η επιτυχής ρύθμιση της τιμής βάση των οικονομικών δυνατοτήτων του εκάστοτε συστήματος υγείας και η σύνδεση της τιμής με την αποζημίωση, καθορίζουν το χρόνο και το ποσοστό της πρόσβασης των ασθενών. Παρά το γεγονός της μεγάλης ετερογένειας στο χρόνο εισόδου των νέων φαρμάκων, η ανάπτυξη συμφωνιών ελεγχόμενης πρόσβασης σε μεμονωμένες χώρες συντελεί στην πρόσβαση ασθενών σε θεραπείες που ειδήλως δε θα αποζημιώνονταν καθόλου ή θα αποζημιώνονταν μετά από αρκετά μεγάλο χρόνο (Pauwels et al.,2017).

Πίνακας 1: Μέσος χρόνος αναμονής ανάμεσα στην άδεια κυκλοφορίας και την αποζημίωση

Country	Number of molecules	Average time delay between approval and market access	Maximum time delay between approval and market access	Minimum time delay between approval and market access
Belgium	83	447	1075	28
Czech Republic	68	517	1502	60
Finland	89	210	1310	0
France	75	390	1001	58
Germany	74	0	0	0
Greece	85	281	863	26
Hungary	80	338	791	79
Ireland	72	104	552	0
Italy	79	431	920	28
Netherlands	77	210	711	0
Norway	77	123	416	0
Portugal	82	235	1071	0
Slovakia	73	498	1249	31
Slovenia	45	404	1383	0
Spain	83	271	662	0
Sweden	89	156	805	0
Switzerland	49	148	816	26
UK	76	0	0	0
US	64	0	0	0

Πηγή: Annals of Oncology 18(supplement 3):55-66,20007

1.2 Προσβασιμότητα στα υψηλού κόστους φάρμακα σε συνθήκες αβεβαιότητας

Οι κατηγορίες υψηλού κόστους φαρμάκων που απασχολούν κατά κύριο λόγο τα συστήματα υγείας και επηρεάζουν τη βιωσιμότητά τους, είναι τα φάρμακα υψηλής τεχνολογίας, αφορούν απειλητικές για τη ζωή νόσους που αποσκοπούν στην κάλυψη υψηλών ανεκπλήρωτων ιατρικών αναγκών (high unmet needs). Οι κατηγορίες στις οποίες κατευθύνονται τα πλέον δαπανηρά προγράμματα έρευνας και ανάπτυξης (R&D, Research & Development) των μεγαλύτερων φαρμακευτικών εταιριών είναι τα ογκολογικά και τα ορφανά φάρμακα (ορφανά: φάρμακα για νόσους που αφορούν σε λιγότερο από 1 ανά 2.000 πολίτες στην Ευρώπη) και με μια επίσης σημαντική στροφή στην εξαγορά μικρών εργαστηρίων, υψηλής τεχνολογίας, ή βιοτεχνολογικές αυτοφυείς μονάδες (start-ups) ως επένδυση υψηλής απόδοσης (x3 ή x5 απόδοση) για τις θεραπείες του μέλλοντος. Όπως αναφέρει η EFPIA, τα έτη 2006-2015 οι 18 μεγαλύτερες φαρμακευτικές εταιρίες συνολικά ξόδεψαν US\$516 δις σε εξαγορές και US\$465 δις σε δικό τους R&D (Tansey , 2019). Ως επακόλουθο, οι οριζόμενες από τους ΚΑΚ τιμές λίστας είναι απαγορευτικές σχεδόν για τους ασφυκτικά επιβαρυνμένους φαρμακευτικούς προϋπολογισμούς.

Τα ογκολογικά σκευάσματα αναδεικνύονται σήμερα ως η πλέον ακριβή νέα τεχνολογία υγείας. Η κατά κεφαλή δαπάνη στην Ευρώπη για ογκολογικά σκευάσματα αυξήθηκε από 4,3€ το 1998 σε 26,3€ το 2007 (Ades et al., 2014). Η δαπάνη για ογκολογικά στην Ευρώπη αποτελεί τη μεγαλύτερη κατηγορία φαρμακευτικής δαπάνης, φτάνοντας τα 19.1 δις το 2014 (Pauwels et al., 2017). Συνολικά υπολογίζεται ότι ο καρκίνος στοιχίζει €139 δις ετησίως, με το 49% να αφορά δαπάνες παροχής περίθαλψης (π.χ. νοσηλεία), 37% έμμεσα κόστη (π.χ. απώλεια παραγωγικότητας) και 14% φάρμακα (EFPIA, 2019). Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη σε φορτίο νόσο (σε DALYs) στην Ευρώπη μετά τις παθήσεις του κυκλοφορικού, βάση των στοιχείων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization), αυξάνοντας τα περιστατικά από 2,6εκ. το 1995 σε 3,4εκ. το 2012 (31% αύξηση), με συνεχείς αυξητικές τάσεις καθώς στη δεκαετία 2005-2015 σημείωσε την μεγαλύτερη μεταβολή (+2,2%) από όλες τις νοσολογικές κατηγορίες (WHO, 2016). Για την επιδημιολογία του καρκίνου, μελέτη των Bray et al. (2012) αναφέρει πως τις επόμενες δεκαετίες τα περιστατικά ανθρώπων που θα νοσήσουν από κάποια μορφή καρκίνου θα αυξηθούν στην πλειοψηφία των χωρών.

Παρά όμως την είσοδο νέων σκευασμάτων, ο προϋπολογισμός στην Ευρώπη για τις δαπάνες στον καρκίνο είναι σταθερός στο 6% επί του συνόλου, την τελευταία 20ετία (EFPIA, 2019). Καθώς νέες φαρμακευτικές θεραπείες αναπτύσσονται, οι οποίες αναμένεται να μειώσουν την θνησιμότητα των ασθενών, το κόστος θεραπείας θα αυξάνει (Αθανασάκης και Συν, 2018). Υπολογίζεται ότι το 42% των προς κυκλοφορία φαρμάκων είναι βιολογικοί παράγοντες με ένδειξη ογκολογία και αυτοάνοσες νόσους, με τιμή που κυμαίνεται τυπικά €10 000–100 000 ανά ασθενή ανά έτος. Σημειώνεται ότι μέσα σε μια μόλις πενταετία (2011-2016) έλαβαν έγκριση EMA 68 νέες ογκολογικές θεραπείες (IMS Institute for Healthcare informatics, 2016) ενώ οι αιματολογικές κακοήθειες αποτελούν την κυρίαρχη κατηγορία ανάπτυξης συμφωνιών ελεγχόμενης πρόσβασης (Pauwels et al. 2017). Η παράλληλη αύξηση της διαθεσιμότητας νέων σκευασμάτων και της αντίστοιχης δαπάνης που επιφέρουν καταδεικνύουν πως δημιουργείται ένας ασφυκτικός κλοιός στους προϋπολογισμούς υγείας.

Η είσοδος νέων τεχνολογιών υγείας και η ύπαρξη διαφορετικών εναλλακτικών επιλογών θεραπείας οδηγούν στην ανάγκη επιστημονικής τεκμηρίωση και μεθοδολογική αναζήτηση των πλέον αποτελεσματικών και αποδοτικών θεραπειών (Γείτονα, 2012). Τα επιστημονικά πεδία των οικονομικών της υγείας και της οικονομικής αξιολόγησης, με τα εργαλεία και τις τεχνικές που διαθέτουν, συμβάλλουν καθοριστικά στη λήψη τέτοιων αποφάσεων, με αποτέλεσμα η πλειονότητα των ευρωπαϊκών κρατών να συστήνουν κάποιας μορφής

οργανισμούς αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας. Η αξιολόγηση τεχνολογίας υγείας (Health Technology Assessment-HTA) ενώ αναμενόταν ότι θα δώσει λύση στο πρόβλημα της διαχείρισης της φαρμακευτικής δαπάνης, φαίνεται να μην μπορεί να ελέγξει το πρόβλημα. Η πολυπλοκότητα της ογκολογίας ως νοσολογική οντότητα δυσχεραίνει τη διαδικασία της “τυπικής” και καθιερωμένης αξιολόγησης των ογκολογικών φαρμάκων από τους εκάστοτε φορείς Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας (Pauwels et al. 2013), και οι λόγοι αφορούν:

α) στη δυσκολία αποτύπωσης μέσα από τις κλινικές μελέτες των πρωτεύοντων καταληκτικών σημείων όπως η Συνολική επιβίωση (OS) και η αντικατάστασή τους από υποκατάστατα καταληκτικά σημεία όπως η Επιβίωση ελεύθερη νόσου (PFS) και Ολική ή Μερική ανταπόκριση (OR,PPR) στη θεραπεία.

β) στο εξειδικευμένο και πολυποίκιλο μοριακό και γενετικό προφίλ των διαφόρων μορφών καρκίνου περιορίζει τον πληθυσμό ασθενών οι οποίοι μπορούν να επωφεληθούν από στοχευμένες πλέον θεραπείες. Σημειώνεται ότι το 50% των ογκολογικών σκευασμάτων έχει πάνω από μια ενδείξεις (Mestre-Ferrandiz et al.2015) με αναμενόμενη αύξηση στο 75% του συνόλου μέχρι το 2020 (Goncalves et al.2018). Στις νεότερες όμως ανοσοθεραπείες, στον αντίποδα των στοχευμένων θεραπειών, η πληθώρα ενδείξεων δεν εξασφαλίζει ίδια αποτελεσματικότητα σε διαφορετικές μορφές νόσου. Ως εκ τούτου οι ογκολογικές θεραπείες δεν μπορούν παρά να αξιολογηθούν ως προς την καταλληλότητα χορήγησης σε καθορισμένες κατηγορίες ασθενών και ενδείξεων ή και γραμμών θεραπείας, ομοιάζοντας σε πολλές περιπτώσεις τα σκευάσματα ορφανών παθήσεων. Επίσης πλείστα ογκολογικά σκευάσματα έχουν λάβει έγκριση ως ορφανά (το 40% των ορφανών που κυκλοφόρησαν τη δεκαετία 2002-2012 αφορούσαν ογκολογικές νόσους), επισύροντας συγκεκριμένο κανονιστικό και εμπορικό πλαίσιο στην τιμολόγηση και αποζημίωση τους (Pauwels et al.2013) και δημιουργώντας δυσανάλογα υψηλό όγκο πωλήσεων (Natsis 2017).

γ) στην αναγκαιότητα εκτός ενδείξεων χορήγησης (off label) που παρατηρείται συχνά στην ογκολογία λόγω των πολλών μορφών και υπότυπων της νόσου και της ακάλυπτης ανάγκης σε διαθέσιμες και εγκεκριμένες θεραπείες.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω , είναι εύλογο γιατί τα ογκολογικά φάρμακα συνήθως εισέρχονται στην αγορά (market access) μέσω κάποιου είδους συμφωνίας ελεγχόμενης πρόσβασης ανάμεσα σε παραγωγούς ΚΑΚ και πληρωτές (ασφάλιση) (Ferrario and Kanavos, 2015)

Οι θεραπείες που αφορούν σπάνιες παθήσεις, τα λεγόμενα ορφανά φάρμακα (ODs-Orphan Drugs,) αποτελούν ένα επίσης σημαντικό πεδίο εφαρμογής συμφωνιών επιμερισμού κόστους καθώς είναι φάρμακα ιδιαίτερα υψηλού κόστους και αφορούν σε πολύ μικρούς πληθυσμούς, καθιστώντας την κατά ασθενή δαπάνη, ως σημαντική πρόκληση στη βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας. Σε πλείστες βέβαια περιπτώσεις, λόγω της υψηλής επιστροφής απόδοσης της επένδυσης (ROI, Return of Investment) που επιζητά ο ΚΑΚ, η διαπραγμάτευση τιμής είναι εκτός συζήτησης. Συγκεκριμένο παράδειγμα είναι η περίπτωση της Vertex, που στο Ηνωμένο Βασίλειο αρνήθηκε τη διαπραγμάτευση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με ένδειξη στην κυστική ίνωση, μιας θανατηφόρου γενετική νόσου, με ετήσιο κόστος ανά ασθενή 105.000 λίρες, το οποίο σκεύασμα είχε εν μέρει χρηματοδοτηθεί από φιλανθρωπικό οργανισμό (Tansey , 2019).

Σύμφωνα με μελέτη (Muscole et al., 2012) που ερευνούσε την πρόσβαση σε ορφανά σκευάσματα μέσα σε ένα έτος (2009-2010) στις 5 πρώτες σε χρήση χώρες στην Ευρώπη (Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Ηνωμένο Βασίλειο), τόσο η χρήση όσο και η συνολική δαπάνη των συστημάτων υγείας έχει αυξηθεί από 13% ως 28%, όσον αφορά στη δαπάνη και κατά 7%-17% για τη χρήση. Η Ιταλία είναι η 3^η χώρα μετά τη Γερμανία (917 εκ.€) και την Γαλλία (828 εκ. €) σε δαπάνες, με δαπάνη 5,5 εκ € και η δεύτερη μετά τη Γερμανία (22εκ μονάδες units) σε χρήση, κάτι που ενδεχομένως να οφείλεται στα υψηλά ποσοστά πρόσβασης μέσω της πληθώρας συμφωνιών επιμερισμού κινδύνου που εφαρμόζονται στη χώρα. Το 80% των ODs που εγκρίνονται από τον EMA είναι προσβάσιμα στην Ιταλία και μόνο το 20% είναι εκτός πρόσβασης για εμπορικούς λόγους, με ετήσια αύξηση κατά 19% σε επίπεδο κωδικών ATC. Η κατηγορία “L” στον ATC code (αντινεοπλασματικά) αντιπροσωπεύει την υψηλότερη κατηγορία δαπάνης (63% των συνολικών ODs) αλλά και χρήσης (60% of total ODs).

Ενότητα 2

2.1 Ταξινόμηση και τυποποίηση των συμφωνιών

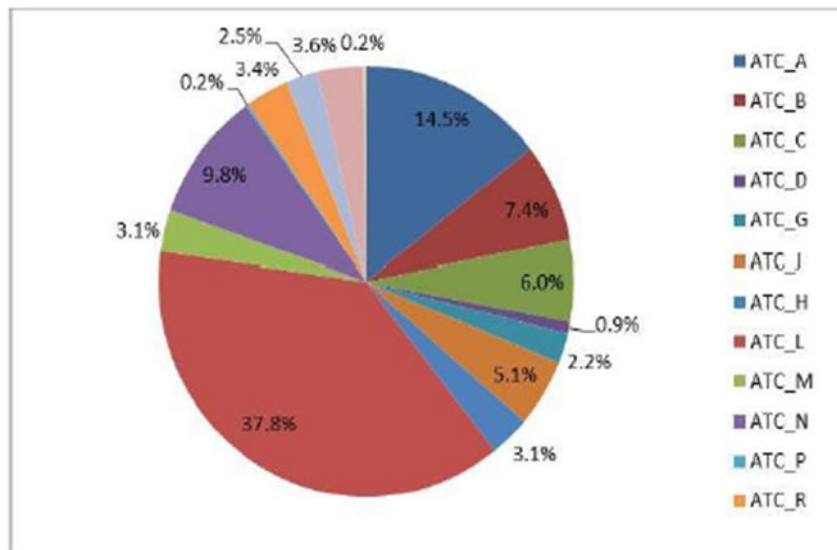
Την απάντηση στην πρόκληση που δέχονται τα σύγχρονα συστήματα υγείας λόγω της αυξημένης αβεβαιότητας και των δυσβάσταχτων προϋπολογισμών έρχονται να δώσουν οι επονομαζόμενες συμφωνίες ελεγχόμενης πρόσβασης ή επιμερισμού κινδύνου, οι οποίες αποτελούν μια «διαδικασία στρατηγικού παιγνίου μεταξύ ενός μονοπωλίου (κάτοχος άδειας

κυκλοφορίας /πατέντας) και ενός μονοψωνίου (Κυριόπουλος και Συν, 2016). Προκύπτουν ως αποτέλεσμα μιας διαπραγματευτικής διαδικασίας ανάμεσα στους πληρωτές και τις φαρμακευτικές εταιρίες που είναι υπεύθυνες για την παράγωγή ή/και κυκλοφορία ενός φαρμακευτικού προϊόντος και η ισχύς τους νομιμοποιείται μέσω της σύναψης μιας σύμβασης/συμβολαίου ανάμεσα στις δυο πλευρές, οι οποίες συναινούν στην συμμετοχή τους σε μια συναλλαγή με καθορισμένα ρίσκα και υποχρεώσεις. Παρότι εμφανίζονται εδώ και τουλάχιστον μια δεκαετία στη βιβλιογραφία, δεν είναι σαφής η τυποποίηση τους σε κατηγορίες και ως εκ τούτου δεν υπάρχει συγκεκριμένη και αυστηρή ορολογία. Συνήθως κάθε συμφωνία, ανάλογα με το πλαίσιο και τη χώρα, εμφανίζεται με συνδυασμό στοιχείων από διακριτές κατηγορίες συμφωνιών ακόμα και για το ίδιο σκεύασμα ή και ένδειξη, με αποτέλεσμα να είναι δυσχερής η ομαδοποίηση και μελέτη τους σε μια κοινή βάση. Μια πληθώρα ονομάτων έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει τις συμφωνίες ανάμεσα σε πληρωτές (payers) και παραγωγούς/κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) των νέων φαρμάκων: Συμφωνίες Επιμερισμού Κινδύνου (Risk Sharing Agreements-RSA), Προγράμματα Πρόσβασης Ασθενών (Patient Access Schemes-PAS), Συμφωνίες βάση Επίδοσης (Performance Based Agreements-PBA) κ.α., που αποδίδονται συνολικά με τον όρο Συμφωνίες Ελεγχόμενης Πρόσβασης (Managed Entry Agreements -MEAs). Βάση του πρόσφατου ορισμού που δόθηκε από (Health Technology Assessment International-HTAi) πρόκειται για συμφωνίες ανάμεσα στον παραγωγό και τον πληρωτή/προμηθευτή που επιτρέπει την πρόσβαση (με αποζημίωση/ασφαλιστική κάλυψη) σε μια τεχνολογία υγείας υπό κάποιες συνθήκες («An arrangement between a manufacturer and payer/provider that enables access to (coverage/reimbursement of) a health technology subject to specific conditions. These arrangements can use a variety of mechanisms to address uncertainty about the performance of technologies or to manage the adoption of technologies in order to maximize their effective use or limit their budget impact» EMINET report, 2013, σελ 10). Ανάλογα με το ζήτημα που αντιμετωπίζουν, κατηγοριοποιούνται σε συμφωνίες που διαχειρίζονται την αβεβαιότητα σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα ή/και οικονομική αποδοτικότητα, συμφωνίες που διαχειρίζονται την αβεβαιότητα σχετικά με την επίπτωση στον προϋπολογισμό και συμφωνίες που διαχειρίζονται την ορθότητα και μέγιστη ωφέλεια (utilization).

Σύμφωνα με έρευνα που παρουσίασε το London School of Economics (Ferrario & Kanavos, 2013) σχετικά με τις συμφωνίες που έχουν ήδη ξεκινήσει στην Ευρώπη, το 38% σχεδόν των καταγεγραμμένων συμφωνιών αφορά σε ογκολογικά φάρμακα και ανοσοθεραπείες, με τους

κωδικούς ATC-L (αντι-νεοπλασματικά και ανοσοτροποποιητικά) να αποτελούν την κύρια κατηγορία που αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό από τα συστήματα υγείας (Πίνακας). Όσον αφορά τον εστιασμό των πληρωτών/παρόχων (εφεξής πληρωτές για λόγους συντομίας), κατά ποσοστό 75% τους απασχολεί η επίπτωση στον προϋπολογισμό (Budget Impact -BI) , ενώ το 16% αυτών η αποδοτικότητα (κόστος-αποτελεσματικότητα), το 15% η ορθολογική χρήση και αν γίνεται πραγματικά, και μόλις το 2% όλα τα παραπάνω.

Πίνακας 2: Ποσοστό συμφωνιών ΜΕΑ ανά θεραπευτική κατηγορία



Πηγή: Ferrario & Kanavos, 2013

Οι συμφωνίες επιμερισμού κινδύνου διακρίνονται σε : αμιγώς οικονομικές (financial based) και σε βασιζόμενες σε αποτελέσματα (outcome based).

Οι οικονομικές συμφωνίες αφορούν στο συνολικό κόστος του φαρμάκου είτε για κάθε ασθενή (μονάδα) είτε στο σύνολο του πληθυσμού ασθενών ενώ οι βασιζόμενες σε αποτελέσματα απαιτούν την ανάπτυξη και παρακολούθηση εργαλείων καταγραφής των περιστατικών χορήγησης, των λεγόμενων μητρώων ασθενών (registries)

2.2 Συμφωνίες οικονομικού τύπου:

Ο πληρωτής αποζημιώνει έως το ανώτατο όριο φαρμακευτικής δαπάνης ανά ασθενή (capping/patient) ως εξής:

- Μέγιστο αριθμό αποζημιούμενων δόσεων (doses capping) μετά τον οποίο ο ΚΑΚ αναλαμβάνει την εξολοκλήρου κάλυψη των απαιτούμενων δόσεων (π.χ. οι 6 πρώτοι κύκλοι θεραπείας). Παράδειγμα dose-capping είναι η συμφωνία Novartis-NHS στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου η εταιρία παρέχει δωρεάν τη θεραπεία με Rabinizumab (με ένδειξη εκφύλιση ωχράς κηλίδας) στη περίπτωση που ο ασθενής χρειαστεί πάνω από 14 εγχύσεις.
- Συμφωνείται μια αποζημιούμενη διάρκεια θεραπείας, μετά την οποία ο ΚΑΚ αναλαμβάνει εξολοκλήρου την υπόλοιπη διάρκεια (π.χ τους τέσσερις πρώτους μήνες αγωγής) ως την συμπλήρωση της θεραπευτικής αγωγής
- Μέγιστο όριο για το κόστος θεραπείας/ασθενή μετά το οποίο αναλαμβάνει ο ΚΑΚ (πχ τα πρώτα 3.000 ευρώ /ασθενή).Παράδειγμα του cost capping ανά ασθενή είναι η περίπτωση του Avastin στην Ιταλία, όπου το ετήσιο αποζημιούμενο κόστος για κάθε θεραπευόμενο δεν μπορεί να ξεπερνά τα 25.941€

Ο πληρωτής αποζημιώνει έως το ανώτατο όριο φαρμακευτικής δαπάνης ανά πληθυσμό ασθενών (treatment capping) ως εξής:

- Ανώτατο όριο φαρμακευτικής δαπάνης (κλειστός προϋπολογισμός) μετά το οποίο ο ΚΑΚ παρέχει είτε έκπτωση επί του συνόλου είτε επιστροφή (rebate)
- Όγκου –τιμής με ενιαία μείωση τιμής αφού ο όγκος πωλήσεων φτάσει μια προσυμφωνημένη αναλογία

2.3 Συμφωνίες βασισμένες σε αποτελέσματα:

Πρόκειται για συμφωνίες η βάση των οποίων είναι η μείωση της αβεβαιότητας για την απόδοση μιας νέας θεραπείας μέσω της συλλογής δεδομένων πραγματικής κλινικής πρακτική. Στο υπό διερεύνηση σκεύασμα δίδεται προσωρινή αποζημίωση και ταυτόχρονα ενεργοποιείται η καταγραφή αποτελεσμάτων (κλινικών και οικονομικών) χορήγησης σε ειδική βάση δεδομένων. Η συλλογή δεδομένων και η προσωρινή ασφαλιστική κάλυψη διαρκεί μια προσυμφωνημένη χρονική περίοδο μετά το πέρας της οποίας γίνεται

επανεξέταση και επαναδιαπραγμάτευση επί των αποτελεσμάτων, σε πραγματικούς ασθενείς και όχι σε αποτελέσματα κλινικών μελετών και μοντέλων αποδοτικότητας.

- Εγγύηση αποτελέσματος (outcomes guarantees):

Ο πληρωτής αποζημιώνει μόνο για τους ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία βάσει συγκεκριμένων κανόνων ανταπόκρισης/συνέχισης θεραπείας (stopping rules). Την φαρμακευτική κάλυψη όσων δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία μη επιτυγχάνοντας προκαθορισμένα κριτήρια αναλαμβάνει πλήρως ή μερικώς ο ΚΑΚ.

- Κάλυψη με παραγωγή δεδομένων (coverage with evidence development):

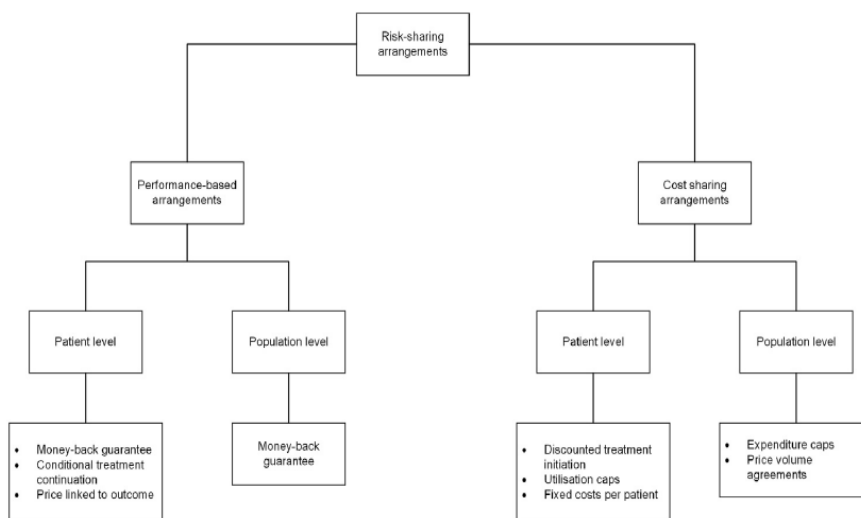
Επιτρέπει την πρόσβαση των ασθενών στο φάρμακο ενώ παράλληλα δημιουργείται μια βάση δεδομένων όπου καταγράφονται δεδομένα χρήσης και αποτελέσματα. Η συνέχιση της αποζημίωσης, οι όροι και ενδεχομένως η τιμή του φαρμάκου εξαρτώνται από αυτά τα δεδομένα.

- Συνέχιση θεραπείας υπό περιορισμούς (conditional treatment continuation):

Μόνο οι ασθενείς που επιτυγχάνουν ένα προκαθορισμένο επίπεδο ανταπόκρισης στη θεραπεία συνεχίζουν με αποζημιούμενη φαρμακευτική αγωγή.

Η πρώτη καταγεγραμμένη συμφωνία με παραγωγή δεδομένων αφορά τις ταξάνες στην ένδειξη "πρώιμος καρκίνος μαστού μετά από χειρουργική επέμβαση" και έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2000. Σύμφωνα με το σχήμα που θεσπίστηκε, η χρήση τους στη συγκεκριμένη ένδειξη περιορίστηκε σε ασθενείς σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Πίνακας 3: Ταξινόμηση τύπων συμφωνιών επιμερισμού ρίσκου



Πηγή: προσαρμογή από Aggarwal R, 2014

2.4 Στρατηγική Επιλογής Συμφωνιών

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η κύρια πρόκληση που καλούνται να αντιμετωπίσουν τα συστήματα υγείας και οι φαρμακευτικές εταιρίες υψηλής τεχνολογίας είναι η καθυστέρηση της ένταξης των νέων φαρμάκων σε αποζημίωση. Κύριος στόχος της επίτευξης συμφωνιών είναι η επιτάχυνση της πρόσβασης των ασθενών σε θεραπείες των οποίων η οριστική, πλήρης και καθολική αποζημίωση καθίσταται δυσχερής, για λόγους αμιγώς οικονομικούς ή έλλειψης βεβαιότητας όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ή/και αποδοτικότητα (Carlson et al 2009). Στην πλειονότητα των ευρωπαϊκών χωρών οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας των νέων φαρμάκων (ΚΑΚ) αναπτύσσουν ένα φάκελο αξίας (Value Story) που συνοδεύει το αίτημα για αποζημίωση, στο οποίο συμπυκνώνουν πέρα από τα χαρακτηριστικά κλινικής αποτελεσματικότητας, ποιότητας ζωής και ασφάλειας, τις εκτιμήσεις αποδοτικότητας και επίπτωσης στη φαρμακευτική δαπάνη καθώς και δευτερεύοντα χαρακτηριστικά όπως η συμμόρφωση και οι προτιμήσεις ασθενών και επαγγελματιών υγείας. Οι πληρωτές με τη σειρά τους, προσπαθώντας να μειώσουν την αβεβαιότητα για τα δεδομένα που παρουσιάζονται, ζητούν συνεχώς επιπλέον δεδομένα και κατά προτίμηση από την πραγματική κλινική πρακτική, λαμβάνοντας υπόψη ιδιαίτερα επιδημιολογικά

χαρακτηριστικά, δεδομένα της συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγοράς και προτεραιότητες στις αποφάσεις πολιτικής υγείας. Η παραγωγή δεδομένων καθεαυτή, εκτός των κλινικές μελέτες, απαιτεί επιπλέον πόρους που σε συνδυασμό με την καθυστέρηση στην έλευση αποζημίωσης, ζημιώνει την κερδοφορία του ΚΑΚ. Οι συμφωνίες ελεγχόμενης πρόσβασης αποτελούν την αντιπρόταση στην καθυστέρηση ή και στην άρνηση αποζημίωσης νέων σκευασμάτων υψηλού κόστους, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας. Η μορφή τους είναι ποικίλη, καλύπτοντας ιδιαιτερότητες και προτεραιότητες συστημάτων υγείας και αγορών υπηρεσιών υγείας διαφορετικής δομής. Ανάλογα με το ποιές είναι οι πολιτικές του εκάστοτε συστήματος υγείας, (βραχυπρόθεσμη μείωση της δαπάνης, αύξηση της αποδοτικότητας ή του πληθυσμού ασθενών σε θεραπεία, δωρεάν διάθεση θεραπειών κτλ) και η προσφορά/ζήτηση στην αγορά φαρμάκου (και εφόσον βέβαια συμφωνούν με την στρατηγική τοποθέτηση από πλευράς της φαρμακοβιομηχανίας), διαμορφώνεται το ύψος και το περιεχόμενο μιας συμφωνίας. Κατά τη διάρκεια της διαπραγμάτευσης ανάμεσα στις δυο πλευρές επικοινωνούνται οι προτεραιότητες, οι διαχωριστικές γραμμές και τα σημεία συναίνεσης διαμορφώνοντας το πλαίσιο το οποίο περιγράφει και το ζητούμενο της όποιας συμφωνίας. Εάν για παράδειγμα το ύψος της ετήσιας δαπάνης για μια φαρμακευτική κατηγορία είναι το διακύβευμα, ο σχεδιασμός μιας διαπραγμάτευσης βασίζεται στην επίτευξη μιας συμφωνίας με οικονομικό χαρακτήρα που μπορεί να είναι: όγκου-τιμής, δωρεάν διάθεση κύκλων θεραπείας (συνήθως αρχικών), αποζημίωση με πλαφόν κύκλων θεραπείας (dose capping), επιστροφή (payback, rebate) στο τέλος του έτους, απλές εκπτώσεις (discounts), έλεγχος της συνταγογράφησης και μείωση της πρόσβασης μέσω εξειδικευμένων κέντρων αναφοράς, υπο όρους συνέχισης αποζημίωσης της θεραπείας.

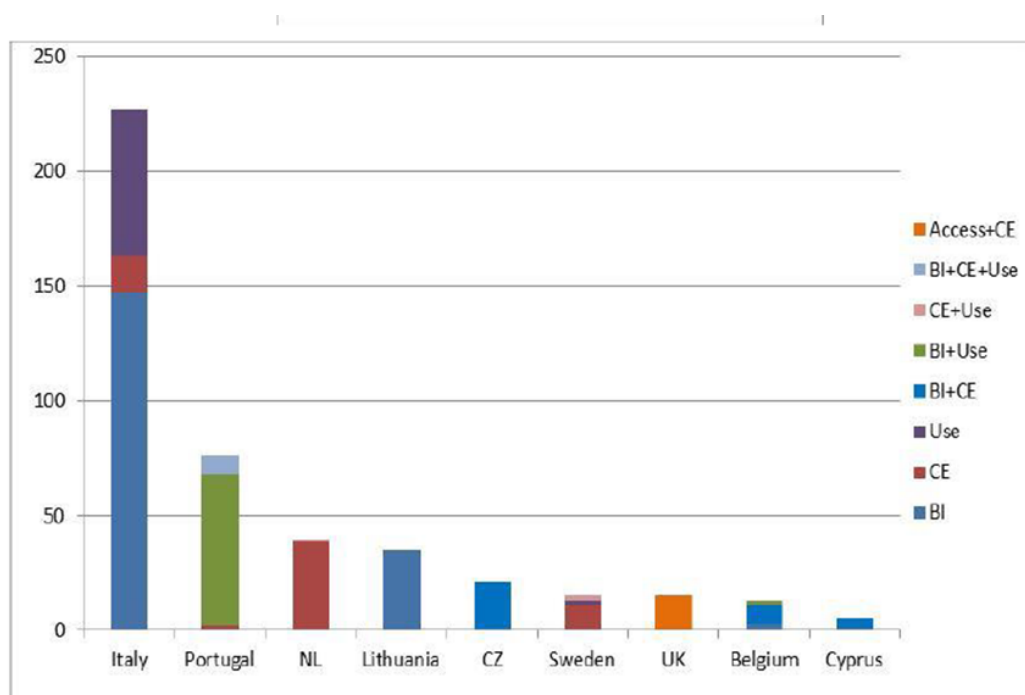
Στην περίπτωση που ο πληρωτής επιδιώκει να μειώσει την αβεβαιότητα σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα και την οικονομική αποδοτικότητα στη πράξη, επιλέγει ανάμεσα σε δυο στρατηγικές που ουσιαστικά διαμοιράζουν τον χρηματοοικονομικό κίνδυνο. Ένας τρόπος είναι να αποζημιώσει την νέα θεραπεία για περιορισμένο χρονικό διάστημα κατά το οποίο δεδομένα θα συλλέγονται μέσω μητρώων ασθενών που λαμβάνουν την εν λόγω αγωγή. Πρόκειται για τις συμφωνίες «επίδοσης» (Performance based) ή σχήμα αποζημίωσης βάση εκβάσεων υγείας (health outcomes reimbursement schemes). Σύμφωνα με παλαιότερο ορισμό είναι *«σχήματα ανάμεσα σε πληρωτές υπηρεσιών υγείας και παραγωγούς φαρμακευτικών προϊόντων στα οποία η τιμή, το επίπεδο ή η φύση της αποζημίωσης συνδέεται με προοπτικά αποτελέσματα κλινικών ή άλλων αντικειμενικών*

μετρήσεων σχετιζόμενα με την ποσότητα ή ποιότητα ζωής των ασθενών» (Carlson et al.,2010) Στο τέλος της “δοκιμαστικής” περιόδου τα δεδομένα αναλύονται και ο πληρωτής αποφασίζει εάν θα συνεχίσει να αποζημιώνει τη θεραπεία και υπο ποιες συνθήκες. Το παράδειγμα αυτό ακολουθούν συνήθως η Σουηδία,η Πορτογαλία και η Ολλανδία. Αυτού του είδους τα σχήματα έχουν το πλεονέκτημα της μετατροπής του κριτηρίου επίτευξης επιδιωκόμενων εκβάσεων υγείας σε κίνητρο της φαρμακευτικής βιομηχανίας, την συστοίχιση δηλαδή συστημάτων υγείας και προμηθευτών σε μια κοινή επιδίωξη.

Η δεύτερη επιλογή είναι να διαπραγματευτεί με την παραγωγό εταιρία την τιμή ώστε να επιτύχει καλύτερη αναλογία κόστους οφέλους, διαμορφώνοντας έναν οριακό δείκτη κόστους αποτελεσματικότητας (ICER) εντός του ορίου αποδοχής. Το παράδειγμα αυτό ακολουθεί κυρίως το Ηνωμένο Βασίλειο. Επιγραμματικά, όσον αφορά στις συμφωνίες επί αποτελέσματος (PbAs), οι πιθανές κατευθύνσεις σε συνδυασμό με τις αναμενόμενες εκβάσεις των συμφωνιών είναι τρεις (Grubert N.,2018);

- α) Proven value -Να αποδειχθεί η αξία ενός φαρμάκου και η τιμή του να αυξηθεί μετά από κάποιο προσυμφωνημένο χρονικό διάστημα βασιζόμενοι σε νέα δεδομένα υπεροχής (συνήθως συλλεχθέντα από τον ΚΑΚ)
- β) Expected value- η τιμή να μειωθεί στο μέλλον αν τα νέα, επιπλέον δεδομένα (συνήθως συλλεχθέντα από τον ΚΑΚ) δεν επαρκούν να υποστηρίξουν την αρχική τιμή που έλαβε το φάρμακο στο υπο δοκιμή διάστημα
- γ) . Risk sharing- η τιμή μπορεί είτε να μειωθεί είτε να αυξηθεί, ανάλογα με τα νεώτερα δεδομένα που θα συλλεχθούν, και αφορούν είτε σε κλινικά είτε σε αναφερόμενα από ασθενείς όπως π.χ. η αναφερόμενη αλλαγή στην ποιότητα ζωής (patient-reported outcomes-PRO).

Πίνακας 4:Κύριοι στόχοι Συμφωνιών ανά χώρα



Πηγή: Ferrario & Kanavos, 2013

Μια διαφορετική εκδοχή της δεύτερης περίπτωσης ,εφόσον η διαπραγμάτευση της τιμής καθεαυτή δεν ευοδώσει, είναι να μειώσει την ενδεχόμενη χρήση της νέας θεραπείας μέσω επιβολής περιορισμών στην αποζημίωση (π.χ. μικρός αριθμός ασθενών που πληρούν τις προϋποθέσεις χορήγησης (sub-group) βάση δεδομένων καταλληλότητας χορήγησης ανάλογα με τη νόσο και το προφίλ των ασθενών. Με τον τρόπο αυτό επεμβαίνει στη συνολική επίπτωση στον προϋπολογισμό, μειώνει δηλαδή το Budget Impact.

Πίνακας 5: Παραδείγματα αποζημίωσης με συμφωνίες επιμερισμού κινδύνου RSA σε ευρωπαϊκές χώρες

Σκεύασμα	Βέλγιο	Ιταλία	Σουηδία	Γερμανία	Ηνωμένο Βασίλειο
Vemurafenib	Reimbursed	Performance based RSA	Reimbursed	Reimbursed	Cost-Sharing
Bevacizumab for breast/colorectal cancer	Reimbursed restricted	Cost-Sharing	Reimbursed	Cost-Sharing	CDF (Cancer Fund)
Bevacizumab for ovarian cancer	Negotiations ongoing	Performance based RSA (Ongoing negotiations)	Reimbursed	Reimbursed	CDF (Cancer Fund)
Trastuzumab	Reimbursed	Performance based RSA	Reimbursed	Reimbursed	CDF (Cancer Fund)
Ipilimumab	Reimbursed	Performance based RSA	Monitoring long-term (registry)	Reimbursed	Cost-Sharing

Προσαρμογή από Pauwels et al. 2013 Πηγή: www.nice.org.uk

Αυτό που πρέπει να επισημανθεί είναι ότι εν απουσία ενός εργαλείου που να καταγράφει τη χρήση, την αποτελεσματικότητα και τα άμεσα και έμμεσα κόστη στην πραγματική ζωή, όπως ένα δομημένο και πλήρες μητρώο ασθενών (registry), δεν είναι δυνατή η αντιμετώπιση της αβεβαιότητας που συνοδεύει κάθε νέα τεχνολογία υγείας. Η συλλογή των πραγματικών δεδομένων (real life data) που είναι ειδικά για κάθε πληθυσμό και δεδομένη χρονική περίοδο, συχνά απέχουν από τα αποτελέσματα που καταγράφονται μέσα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε πλήρως ελεγχόμενο περιβάλλον, αλλά και κατ'επέκταση από τις μοντελοποιημένες εκτιμήσεις κόστους οφέλους μέσα από τη χρήση εργαλείων οικονομικής αξιολόγησης.

Πίνακας 6 : Αντιστοίχιση στόχων με βασικές κατηγορίες συμφωνίας

Είδος Συμφωνίας (ΜΕΑ)/Στόχος συμφωνίας	Καταλληλότητα Ασθενών (appropriate use)	Εμπιστοσύνη στο κλινικό αποτέλεσμα	Βελτίωση αποδοτικότητας (κόστος-όφελος)	Μη Υπέρβαση προϋπολογισμού
Αποζημίωση με παραγωγή δεδομένων	✓	✓	✓	X
Αποζημίωση υπό όρους	✓	✓	✓	✓
Εγγύηση αποτελέσματος	✓	✓	✓	X
Συμφωνία όγκου-τιμής	X	X	X	✓

Ενότητα 3

3.1 Σκοπός και στόχοι

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των καταγεγραμμένων συμφωνιών ελεγχόμενης πρόσβασης φαρμακευτικών σκευασμάτων στην Ευρώπη, η ανάδειξη τάσεων, ευκαιριών και προκλήσεων στην εφαρμογή τους και η συγκριτική ανάλυση των τύπων συμφωνιών για τον τρόπο διαχείρισης της αβεβαιότητας στην αποζημίωση των καινοτόμων υψηλού κόστους φαρμάκων. Η εργασία φιλοδοξεί να συνεισφέρει στην εξαγωγή κάποιων συμπερασμάτων για την αξία και την αποτελεσματικότερη διαχείριση των συμφωνιών ελεγχόμενης πρόσβασης και προτάσεις για εφαρμογή τους.

Αναλυτικότερα, η εργασία εξετάζει εμμέσως πέντε ευρωπαϊκά συστήματα υγείας (Ηνωμένο Βασίλειο, Ιταλία, Ολλανδία, Σουηδία και Πορτογαλία) και το επίπεδο εφαρμογής νέων μεθόδων διαχείρισης της εισαγωγής και αποζημίωσης των καινοτόμων θεραπειών, μέσα από συμφωνίες ελεγχόμενης πρόσβασης και επιμερισμού κινδύνου. Ερευνάται επίσης το πλαίσιο δυνατότητας εφαρμογής στην Ελλάδα, κυρίως μέσα από τη νομοθεσία, καθώς δεν υπάρχει καμία επίσημη βιβλιογραφική αναφορά για τη χώρα. Επιχειρείται μέσω της ανάλυσης του κανονιστικού πλαισίου και του τρόπου εφαρμογής των συμφωνιών η

ανάδειξη των τάσεων, προβληματισμών, περιορισμών και προκλήσεων που ανακύπτουν μέσα από την μελέτη συγκεκριμένων παραδειγμάτων συμφωνιών, κυρίως στο θεραπευτικό πεδίο της ογκολογίας, και σχολιασμό επί της σχετικής εμπειρίας. Παράλληλα εξετάζεται η εφαρμογή του νέου πλαισίου πρόσβασης σε καινοτόμες θεραπείες υπό την πίεση των οικονομικών περιορισμών στη φαρμακευτική δαπάνη, ενώ ταυτόχρονα η έρευνα και ανάπτυξη στον τομέα της ογκολογίας και απειλητικών για τη ζωή νόσων (συμπεριλαμβανομένων των σπάνιων νοσημάτων) υπόσχεται πληθώρα νέων αποτελεσματικών αλλά υψηλού κόστους φαρμάκων.

3.2 Μεθοδολογία

Για την προσέγγιση του θέματος πραγματοποιήθηκε αρχικά μια αναζήτηση στην Αγγλική γλώσσα για όρους κλειδιά, διαθέσιμους στη διεθνή βιβλιογραφία μέσω Google και Google Scholar. Η αναζήτηση οδήγησε σε μια λίστα όρων που περιγράφουν το ερευνώμενο θέμα και ακολούθησε νέα αναζήτηση βάση αυτών στις βάσεις δεδομένων PubMed, Medline, Science Direct, στους ιστότοπους Εθνικών Οργανισμών Φαρμάκων της Ευρώπης καθώς και Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας (NICE, SMC, AIFA, IQWiG, INFARMED, EMA) στις ιστοσελίδες ακαδημαϊκών και ερευνητικών οργανισμών LSC, EMINET, HTAi, ISPOR, MORSE, σε ιστοσελίδες φορέων και οργανισμών χωρών OECD, WHO, επίσημες δημοσιεύσεις και position papers ευρωπαϊκών φορέων και εξειδικευμένων επαγγελματικών ομάδων (grey literature). Τα συγκεντρωμένα άρθρα αξιολογήθηκαν για τη συνάφεια με το θέμα βάση κριτηρίων εισαγωγής: α) δημοσίευση από το 2000 και μετά ώστε να συμπεριληφθούν τα πιο πρόσφατα δεδομένα β) τίτλος που περιείχε μια τουλάχιστον από τις λέξεις-κλειδιά γ) η περίληψη (abstract) είχε συνάφεια με το θέμα. Κατά την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν και προτεινόμενα άρθρα από τους προαναφερθέντες ιστότοπους και ελέγχθηκε η βιβλιογραφία των επιλεγθέντων άρθρων για επιπλέον πηγές. Επιλέχθηκαν μόνο τα άρθρα που στον τίτλο ή στην περίληψη αναφέρεται η Ευρώπη ή συγκεκριμένη-ες ευρωπαϊκή-ες χώρα-ες.

Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αναζήτηση βιβλιογραφικών πηγών είναι:

Managed entry agreements + risk sharing +price volume +negotiations+ high cost drugs
+access schemes+ europe

Απορρίφθηκαν άρθρα που περιείχαν σύγκριση συμφωνιών με μη ευρωπαϊκά συστήματα ή αφορούσαν συμφωνίες για διαγνωστικά εργαλεία ή μη φαρμακευτική τεχνολογία καθώς και άρθρα που αναφέρονταν σε συμφωνίες σε επίπεδο νοσοκομείου. Δεν χρησιμοποιήθηκαν δημοσιεύματα στον Τύπο ή ΜΜΕ. Με εμβάθυνση στο κύριο σώμα του άρθρου επιλέχθηκαν εκείνα που αναφέρονταν αναλυτικά στη μορφή που είχαν οι καταγεγραμμένες συμφωνίες, παραδείγματα σκευασμάτων και κριτική αυτών. Το αποτέλεσμα της διαλογής δημιούργησε το προσχέδιο της εργασίας και έγινε η επιλογή συγκεκριμένων ευρωπαϊκών χωρών με κριτήρια :α) την ύπαρξη τουλάχιστον τριών άρθρων με αναφορά στη συγκεκριμένη χώρα, β) τη δυνατότητα διασταύρωσης κοινοποιημένων συμφωνιών σε περισσότερα από ένα άρθρα. Η περαιτέρω ανάλυση συνεχίστηκε μέχρι του σημείου που δεν προκύπταν νεότερα στοιχεία (insights).

3.3 Αποτελέσματα: Χώρες ανασκόπησης των Συμφωνιών Ελεγχόμενης πρόσβασης

Οι χώρες που από την ανασκόπηση συγκεντρώνουν τη μεγαλύτερη εμπειρία, σε τουλάχιστον ένα τύπο συμφωνίας, είναι: το Ηνωμένο Βασίλειο, με τη μεγαλύτερη εμφάνιση στην παρούσα βιβλιογραφία για συμφωνίες ελεγχόμενης πρόσβασης, αναφερόμενο στο 72% των πηγών, η Ιταλία στο 67% των πηγών, η Σουηδία στο 61% των πηγών, η Ολλανδία και η Πορτογαλία αμφότερες στο 39% των πηγών. Καθώς κάθε μια από αυτές επικεντρώνεται σε διαφορετικές πολιτικές διαχείρισης των διαπραγματεύσεων και σύναψης συμφωνιών με τη φαρμακευτική βιομηχανία, μέσα από τη μελέτη των παραδειγμάτων των επιμέρους χωρών καταδεικνύονται στην πράξη τα πλεονεκτήματα αλλά και τα μειονεκτήματα διαφορετικών τρόπων ανάπτυξης συμφωνιών.

Η Ιταλία φαίνεται να κρατά τα ηνία των συμφωνιών με βάση τα αποτελέσματα (PbA) χάρη στο εκτεταμένο εθνικό σύστημα των on-line μητρώων ασθενών (registries). Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, οι MEAs εξοικονόμησαν στο ιταλικό κράτος €531.8εκ. το 2017. Στο Ηνωμένο Βασίλειο από την άλλη, ο Οργανισμός Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας (NICE) επικεντρώθηκε στη διαπραγμάτευση τιμών και την επίτευξη εκπτώσεων έναντι πιο πολύπλοκων σχημάτων βασισμένων σε αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι προσφάτως υπάρχει ενδιαφέρον στο να διερευνηθούν και άλλα σχήματα όπως συμφωνίες

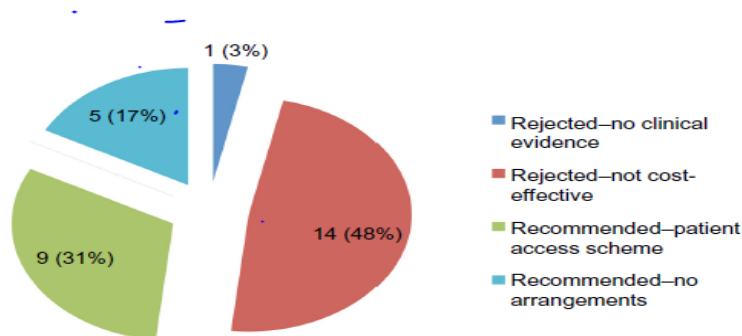
τιμής-όγκου, υπό όρους αποζημίωση, πληρωμή επί αποτελέσματος και παροχή αντισταθμιστικών οφελών όπως σύνδεση φαρμάκων με διαγνωστικές ή επικουρικές στη θεραπεία τεχνολογίες υγείας (product-service bundling). Στην Ισπανία οι συμφωνίες εισήχθησαν σχετικά πρόσφατα, και υιοθετήθηκαν σε τοπικό ή περιφερειακό επίπεδο, κυρίως λόγω της περιφερειακής αυτονομίας του υγειονομικού συστήματος. Η Καταλονία εμφανίζεται ως η κοινότητα με την μεγαλύτερη ενεργοποίηση σχημάτων με τους ΚΑΚ. Η πλειονότητα των συμφωνιών αφορά τον επιμερισμό κινδύνου αλλά και την επιβολή ορίων δαπάνης (expenditure capping). Η Ολλανδική κυβέρνηση στράφηκε στις συμφωνίες επιμερισμού κινδύνου με τους ΚΑΚ το 2006 σε μια προσπάθεια να ελεγχθεί η φαρμακευτική δαπάνη και να μειωθεί η γεωγραφική διαφοροποίηση στη δυνατότητα πρόσβασης στις θεραπείες, λόγω της αυτόνομης διαχείρισης των φαρμακευτικών προϋπολογισμών ανά περιοχή/ επικράτεια. Το 2012 η κυβέρνηση της χώρας αποφάσισε να αποτραβηχτεί από τις συμφωνίες βάση αποτελεσμάτων και να επενδύσει σε απλούστερα σχήματα οικονομικού τύπου, το νούμερο των οποίων αυξήθηκε από (16) το 2015 σε (25) το 2017. Η εξοικονόμηση από αυτή τη στροφή, που θεωρήθηκε εξαιρετικά αποδοτική, αυξήθηκε αντίστοιχα από €66.7εκ. το 2015 to €132εκ το 2017. Τέλος, στη Σουηδία, η πρώτη συμφωνία υπεγράφη το Νοέμβριο του 2014. Μέχρι του παρόντος έχουν καταγραφεί 22 συμφωνίες οικονομικού τύπου που καλύπτουν το 15% των συνολικών φαρμακευτικών πωλήσεων στη χώρα. Επί το πλείστων αφορούν TNF-α αναστολείς, θεραπείες της ηπατίτιδας C και ογκολογικά. Η εκτιμώμενη εξοικονόμηση από αυτές τις συμφωνίες αυξήθηκε από SEK259εκ το 2015 σε SEK940εκ το 2017 (Grubert N.et al, 2018). Παρακάτω αναλύεται με περισσότερες λεπτομέρειες η έναρξη, θεσμοθέτηση και εξέλιξη των συμφωνιών επιμερισμού κινδύνου στις χώρες αναφοράς.

3.4 Ηνωμένο Βασίλειο

Στο Ηνωμένο Βασίλειο η αξιολόγηση των νέων φαρμάκων γίνεται από τους φορείς αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας National Institute for Health and Care Excellence (NICE) και Scottish Medicines Consortium (SMC). Παρά το γεγονός ότι για τα ογκολογικά και τα φάρμακα επί απειλητικών για τη ζωή ασθενειών, υπάρχουν διακριτά κριτήρια αξιολόγησης και κατώφλι αποδοχής, λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες των θεραπειών αυτών (end-of-life drugs, NICE, 2008), στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν δίνεται θετική γνωμοδότηση για αποζημίωση από το Εθνικό Σύστημα Υγείας (NHS), συνήθως λόγω του

μη ευνοϊκού ICER. Αναφορικά, το 2012 λάβανε θετική γνωμοδότηση για αποζημίωση λιγότερες από τις 44 ενδείξεις που είχαν εγκριθεί από τον EMA (Groot et al. 2017).

Πίνακας 7:Είδη Προτάσεων αποζημίωσης NICE (n=29).



Πηγή: Chabot & Rocchi, 2014

Οι συμφωνίες ελεγχόμενης πρόσβασης (ΜΕΑ) ή/και επιμερισμού κινδύνου (RSA) προκύπτουν ως αναγκαιότητα προκειμένου να αποκτήσουν οι ασθενείς πρόσβαση σε ακριβές μη αποζημιούμενες θεραπείες και εντάσσονται στις διαπραγματεύσεις ανάμεσα στο εθνικό σύστημα υγείας (NHS) και τους ΚΑΚ, και για αυτό αναφέρονται ως Σχήματα Πρόσβασης Ασθενών Patient Access Schemes (PAsS). Οι διαπραγματεύσεις εντάσσονται από τον Ιανουάριο του 2014 στο πλαίσιο αρμοδιοτήτων του Σχήματος Ρύθμισης Τιμολόγησης Φαρμάκων (PPRS), μια μονάδα διαχείρισης των συμφωνιών, που επέκτεινε τις αρχικές αρμοδιότητες της όταν πρωτοσυστάθηκε ως μηχανισμός του Υπουργείου Υγείας το 2009, που παρεμβαίνει στην τιμολόγηση και καθορίζει αυτόματες επιστροφές (rebate) επί της υπέρβασης της ετήσιας προκαθορισμένης φαρμακευτικής δαπάνης ανά ΚΑΚ (Pauwels et al 2014). Σύμφωνα με αυτό, ο NICE (National institute for Health and Clinical Excellence) μετά από διαπραγματεύσεις με τον εκάστοτε ΚΑΚ συστήνει την αποζημίωση του υπό ένταξη φαρμάκου υπό καθορισμένο σχήμα πρόσβασης ασθενών, σε τιμή η οποία είναι εμπιστευτική.

Οι συμφωνίες που επιτυγχάνονται πρέπει να διέπονται από διαφάνεια, εκτός από τις περιπτώσεις που το Υπουργείο Υγείας συμφωνεί ότι οι λεπτομέρειες της οικονομικής έκπτωσης (η τιμή κατόπιν διαπραγμάτευσης) πρέπει να μείνουν εμπιστευτικές. Όταν το υποσχήμα συμφωνίας σκεύασμα πρέπει να συγκριθεί με κάποιο άλλο ίδιας ένδειξης, η τιμή αποκαλύπτεται μόνο στους ενδιαφερόμενους αξιολογητές. Στις περιπτώσεις που

προβλέπεται τήρηση μητρώων στα οποία γίνεται η καταχώρηση των δεδομένων των ασθενών, αυτά είναι ειδικά για κάθε φάρμακο και χρηματοδοτούνται εξολοκλήρου από τον ενδιαφερόμενο/αιτούμενο ΚΑΚ. Η πρώτη καταγεγραμμένη συμφωνία ελεγχόμενης πρόσβασης (με στόχο τη μείωση της επίπτωσης στον προϋπολογισμό) αφορά τις ταξάνες στην ένδειξη "πρώιμος καρκίνος μαστού μετά από χειρουργική επέμβαση" και έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2000. Σύμφωνα με το σχήμα που θεσπίστηκε, η χρήση τους στη συγκεκριμένη ένδειξη περιορίστηκε σε ασθενείς που μετείχαν σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Η πρώτη συμφωνία βάση αποτελέσματος στο Ηνωμένο Βασίλειο υπογράφηκε το 2002 για το Glatiramer με ένδειξη στην πολλαπλή σκλήρυνση. Σύμφωνα με το συγκεκριμένο σχήμα, η θεραπεία ήταν προσβάσιμη σε όσους ήταν κατάλληλοι για αυτήν και η ανταπόκρισή τους καταγράφονταν περιοδικά. Αφού ο NICE αξιολόγησε ότι όπως και οι ιντερφερόνες-β δεν αποτελεί αποδοτική θεραπεία βάση κόστους-οφέλους, συμφωνήθηκε με την εταιρία TEVA ένα αποδεκτό όριο των £36,000/Quality Adjusted Life Year (QALY). Για μια δεκαετία (2002-2012) τα δεδομένα από τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης (είτε με ιντερφερόνη-β είτε με Glatiramer θα καταγράφονταν και οι τιμές θα διαμορφώνονταν ανάλογα ώστε να τηρείται το όριο των £36,000/QALY, σύμφωνα με τα θεραπευτικά αποτελέσματα των ασθενών. Συμφωνία επιμερισμού κινδύνου βάση απόδοσης αναπτύχθηκε για το Bortezomib με ένδειξη στο πολλαπλό μυέλωμα: το Εθνικό Σύστημα Υγείας θα συνεχίσει να αποζημιώνει μετά τον 4^ο κύκλο χορήγησης όταν επιτυγχάνεται μείωση τουλάχιστον κατά 50% στα επίπεδα πλασμοπρωτεΐνης M (Hunter et al. 2010).

Σύμφωνα με το πλαίσιο που δίνει το PPRS οι συμφωνίες που συνάπτονται με τη φαρμακοβιομηχανία οφείλουν να είναι κλινικά ορθές και εφαρμόσιμες, χωρίς πρόσθετα κόστη εφαρμογής και διαχείρισης, χωρίς αναίτια παρακολούθηση (monitoring) και γραφειοκρατία. Ως εκ τούτου οι οικονομικές συμφωνίες είναι προτιμητέες, επιδιώκοντας την απόσπαση ικανοποιητικής έκπτωσης στην προσφερόμενη τιμή. Ένα από τα πιο γνωστά παραδείγματα συμφωνιών οικονομικής βάσης είναι το Cetuximab με ένδειξη στο μεταστατικό κολο-ορθικό καρκίνο, όπου συμφωνήθηκε επιστροφή (rebate) ως δωρεάν προϊόν, ένα φιαλίδιο για κάθε 8 που χρησιμοποιούνται, όταν χορηγείται με χημειοθεραπευτικό σχήμα χορήγησης Folfox. Παρόμοια σχήματα έκπτωσης θεσπίστηκαν για το Ipilimumab στη 2^η γραμμή στο προχωρημένο μελάνωμα και το Vemurafenib για την ίδια ένδειξη σε ασθενείς με BRAF+ μετάλλαξη. Παρότι σχήματα με επιβολή επιστροφής

(που απαιτεί επιπλέον πράξη μετά την έκδοση του αρχικού τιμολογίου) τρέχουν ήδη, η απλή έκπτωση που εφαρμόζεται επί των τιμολογίων αγοράς θεωρείται ασφαλέστερη. Εξίσου προτιμούνται η παροχή σε είδος με μηδενική τιμή (free stock) και το πλαφόν δόσεων (dose capping).

Η χρονική διάρκεια ισχύος των συμφωνιών καταγράφεται με σαφή τρόπο στη σύμβαση και αποτυπώνεται και στην οδηγία του NICE. Σε περίπτωση που ανακύψει νέα ένδειξη ή αλλαγή στον τύπο ή εκτέλεση της συμφωνίας, απαιτείται υποβολή νέας σύμβασης. Στη Σκωτία όμως, κάθε συμφωνία έχει υποχρεωτική πενταετή διάρκεια, εκτός αν προκύψει οικειοθελής νέα μείωση τιμής. Μετά την παρέλευση 5 ετών ο ΚΑΚ μπορεί να ανανεώσει ή να διακόψει τη συμφωνία, αν και υποχρεούται να διατηρεί εμπορικά διαθέσιμο το φάρμακο στην κατ'ελάχιστον στην προσυμφωνηθείσα τιμή (ή χαμηλότερη).

Ακολουθεί στο παράρτημα αναλυτικός πίνακας των συμφωνιών που έχουν ολοκληρωθεί ανάμεσα στον NICE και τους ΚΑΚ, σύμφωνα με όσα δημοσιεύονται στην επίσημη ιστοσελίδα του οργανισμού (<http://www.nice.org.uk>). Στο σύνολο των 192 συμφωνιών που αποτυπώνονται, οι 106 αφορούν ογκολογικές ενδείξεις και μόνο οι 6 συνδέονται με κάποιου τύπου καταγραφή και παρακολούθηση εκβάσεων υγείας (outcome based). Η πιο πρόσφατη εκτίμηση, τον Οκτώβριο του 2018 (NICE) κατέγραψε 184 ενεργά σχήματα συμφωνιών, με τα 133 εξ αυτών (72%) να αφορούν σε απλές εκπτώσεις.

3.5 Ιταλία

Η Ιταλία είναι μια από τις χώρες με τη μεγαλύτερη εφαρμογή συμφωνιών και μάλιστα συνδυασμού αυτών. Ήδη από το 2006 έχει αναπτύξει συμφωνίες τύπου PBA και διανύει τη δεύτερη δεκαετία εφαρμογής αυτών. Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα, το 2017, οι συμφωνίες που βασίζονται στα εθνικά μητρώα της χώρας έχουν εξοικονομήσει 531.8 εκ.€ (Grubert, 2018). Οι συμφωνίες γίνονται σε εθνικό, κεντρικό επίπεδο και εφαρμόζονται καθολικά από τις περιφέρειες (regions) στις οποίες υπάγονται τα νοσοκομεία. Την εποπτεία για την κύρωση και παρακολούθηση των συμφωνιών έχει μέσω σχετικής ηλεκτρονικής πλατφόρμας ο Ιταλικός Οργανισμός Φαρμάκων, η AIFA (Italian Medicines Agency).

Λόγω της πολυπλοκότητας και της διαφορετικής βαρύτητας των παραμέτρων μιας συμφωνίας η χώρα έχει αναπτύξει δικό της σύστημα κατάταξης των τύπων συμφωνιών (Urton, 2018):

α) Αποζημίωση ανάλογα με το αποτέλεσμα (PbR -Payment by Results), ο πλέον συχνός τύπος συμφωνιών στη χώρα, που προϋποθέτει ολική αποζημίωση από τον ΚΑΚ για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν.

β) Επιμερισμού Κόστους (Cost-Sharing) βάση του οποίου ο ΚΑΚ παρέχει ολική ή μερική έκπτωση για αρχικούς κύκλους θεραπειών στους ενδεδειγμένους ασθενείς.

γ) Επιμερισμού Κινδύνου (Risk-Sharing) βάση του οποίου ο ΚΑΚ αποζημιώνει μερικώς (συνήθως 50%) για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν.

δ) Πληρωμή επί επιτυχία (Success fee), ο πιο πρόσφατα εισαχθείς τύπος συμφωνίας, όπου ο ΚΑΚ πληρώνεται μόνο για τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.

Ενδεικτικά για το Bevacizumab, η χώρα έχει σε ισχύ συμφωνίες διαφορετικού σχήματος για 5 διαφορετικές ενδείξεις: π.χ. για τον κολοορθικό καρκίνο (CRC) έχει οικονομική συμφωνία για την 1^η γραμμή και βάση αποτελεσμάτων για τη 2^η γραμμή (Pauwels et al. 2017).

Δεν υπάρχει σαφές νομοθετικό πλαίσιο και οι όποιες συμφωνίες είναι επακόλουθο των διαπραγματεύσεων ανάμεσα στους ΚΑΚ και την επιτροπή Τιμολόγησης και Αποζημίωσης της AIFA (πριν την τιμολόγηση και την ένταξη σε καθεστώς αποζημίωσης). Οι προτάσεις της AIFA διαφοροποιούνται ανάλογα με την θεραπευτική κατηγορία, το επίπεδο αβεβαιότητας σχετικά με την αξία ενός νέου υψηλού κόστους σκευάσματος, τα αναμενόμενα κλινικά αποτελέσματα, την καταλληλότητα και ορθότητα χρήσης, τις προτιμήσεις και τις εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές και την επίπτωση στον προϋπολογισμό.

Η πρώτη κατηγορία (PBA/PbR) είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη στην ογκολογία, χωρίς όμως να αποκλείονται και οι άλλες δυο. Από το 2007 έως το 2010, είχαν ενεργοποιηθεί 18 συμφωνίες PbR εκ των οποίων οι 15 αφορούσαν ογκολογικά φάρμακα (Garattini & Casadei, 2011). Οι συμφωνίες PbR γεφυρώνουν το προσυμφωνημένο επίπεδο αποζημίωσης με τα αναμενόμενα και επίσης προκαθορισμένα κλινικά αποτελέσματα /εκβάσεις υγείας. Η AIFA δημιούργησε τα πρώτα, ανεξάρτητα διαδικτυακά μητρώα (e-registries) παρακολούθησης κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (Italian Web Database) το Δεκέμβριο του 2005 για διάφορες κατηγορίες νόσων, που επιστρατεύονται για να καταγράψουν την ανταπόκριση ασθενών όταν προκύψει κάποια PbR. Τον Απρίλιο του 2006 λειτούργησαν

διαδικτυακά πρώτη φορά για την ένδειξη για 2η γραμμή σε μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με τη δραστική ουσία erlotinib.

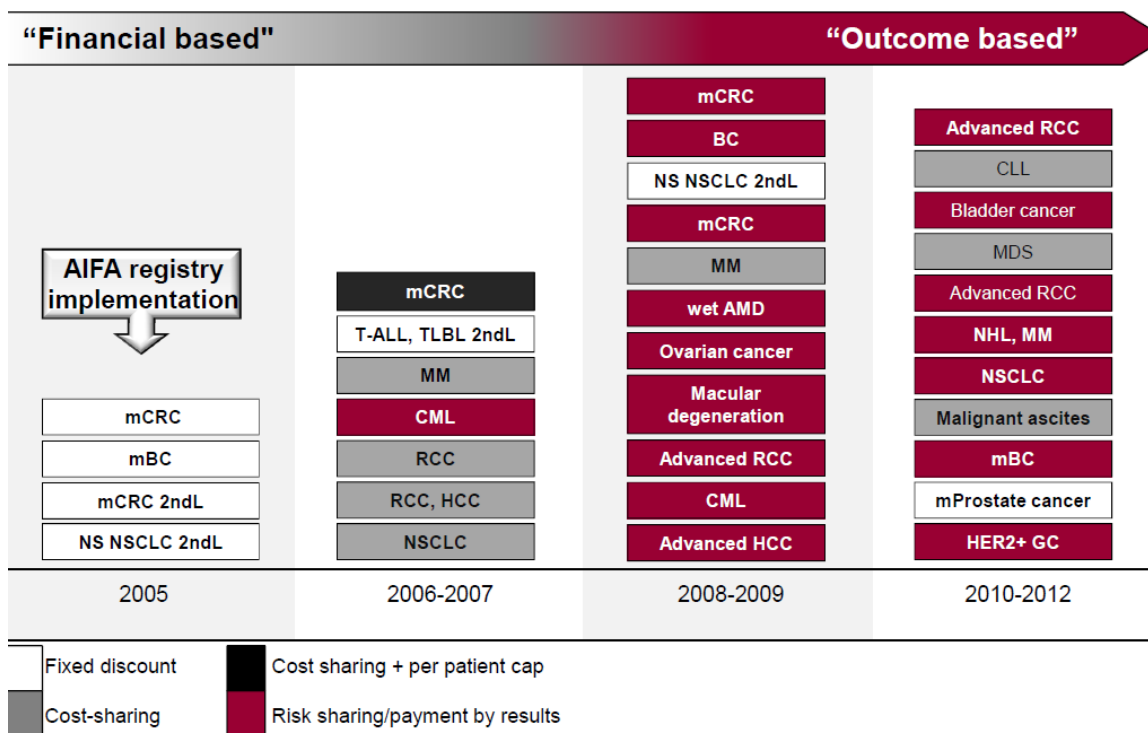
Η συντήρηση και λειτουργία των μητρώων (registries) στηρίζεται στην οικονομική υποστήριξη των φαρμακευτικών εταιριών, καθώς αυτό αποτελεί προαπαιτούμενο της συμφωνίας. Το σύστημα καταγραφής και διαχείρισης των φαρμάκων που τελούν υπό καθεστώς συμφωνίας είναι μια συνεχής πρόκληση τόσο για τους ΚΑΚ όσο και για το σύστημα υγείας και την AIFA. Οι νοσοκομειακοί γιατροί που συνταγογραφούν βάση κάποιας συμφωνίας πρέπει να συμπληρώνουν τέσσερις συνολικά φόρμες (μέσω ειδικής online πλατφόρμας) για κάθε αιτούμενο φάρμακο. Το νοσοκομειακό φαρμακείο στη συνέχεια συμπληρώνει μια άλλη φόρμα για να επικυρώσει τη συνταγή και να αποδεσμευτεί το φάρμακο. Το ηλεκτρονικό σύστημα αφού επικυρώσει κάθε έγκυρη συνταγογράφηση εντός του σχετικού μητρώου, αυτόματα μέσω e-mail αποστέλλει αίτημα στο νοσοκομειακό φαρμακείο να χορηγήσει το φάρμακο στον ασθενή. Η εισαγωγή στο registry είναι υποχρεωτική για την αποζημίωση του φαρμάκου. Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί (μέσω συγκεκριμένου κριτηρίου ανταπόκρισης) εντός κάποιου προκαθορισμένου χρονικού διαστήματος (pre-set timing), το ίδιο το φαρμακείο αιτείται επιστροφή του κόστους του φαρμάκου από τον ΚΑΚ, ο οποίος αποδέχεται ή απορρίπτει (με αντεπιχείρημα-payback proposal) το αίτημα. Αν δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των αντιπαραβαλλόμενων, ενεργοποιείται δικαστική διαιτησία. Είναι πολύ σημαντικό να καταγραφούν λεπτομερώς στο μητρώο τα περιστατικά μη ανταπόκρισης, αλλιώς θεωρούνται εν δυνάμει επιτυχείς θεραπείες και συνεχίζουν να αποζημιώνονται από το νοσοκομειακό προϋπολογισμό. Το Ιταλικό σύστημα υγείας καλύπτει την αποζημίωση του φαρμάκου μόνο για τους ασθενείς που ανταποκρίνονται θετικά, ενώ το κόστος του φαρμάκου, μαζί με όλα τα συνοδά κόστη θεραπείας για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται, επιβαρύνει τον ΚΑΚ.

Στην πραγματικότητα οι γιατροί είναι απρόθυμοι να επωμιστούν τον φόρτο της συμπλήρωσης των μητρώων και φορμών (γραφειοκρατική διαδικασία) καθώς και την ενημέρωση του μητρώου βάση εξέλιξης του περιστατικού.

Οι συμφωνίες επιμερισμού κόστους, οι οποίες αργότερα τροποποιήθηκαν σε πιο πολύπλοκα σχήματα και μετονομάστηκαν σε συμφωνίες επιμερισμού κινδύνου σύμφωνα με κάποιους ερευνητές (Garattini & Casadei, 2011), συνιστώνται σε απλή έκπτωση επί των αρχικών τιμών, που ισχύει για όλους τους ασθενείς κατάλληλους να λάβουν την θεραπεία, ενώ οι συμφωνίες επιμερισμού κινδύνου συνιστώνται σε έκπτωση σε κάθε έναρξη θεραπείας, και

ακολουθεί αποζημίωση ανάλογα της ανταπόκρισης σε αυτήν. Ουσιαστικά, στις συμφωνίες κινδύνου τίθενται κριτήρια επιτυχίας ή μη της θεραπείας σε περιβάλλον αβεβαιότητας για την έκβαση, αποτελώντας ένα "στοίχημα" ανάμεσα σε πληρωτή και ΚΑΚ. Οι συμφωνίες επιμερισμού ρίσκου έχουν ως πυρήνα τον παράγοντα ανταπόκριση στη θεραπεία. Ως μη ανταπόκριση θεωρείται η πρόοδος της νόσου (κατά τη φυσική της πορεία), ο θάνατος ως αποτέλεσμα της νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα που απαιτεί διακοπή ή θάνατος λόγω παρενεργειών/τοξικότητας. Συνήθως η μη ανταπόκριση οριοθετείται σε διάστημα 4 ως 12 εβδομάδων από την έναρξη θεραπείας. Αν τεκμηριωθεί η μη ανταπόκριση ο ΚΑΚ έχει την υποχρέωση να επιστρέψει μέρος ή ολόκληρο το κόστος της θεραπείας. Το 2007 καταγράφονται οι πρώτες συμφωνίες επιμερισμού ρίσκου στη χώρα, η μια για τη νόσο Alzheimer και η άλλη για το νεφρικό καρκίνο. Στο πρώτο το φάρμακο παρεχόταν δωρεάν από τον ΚΑΚ τους πρώτους 3 μήνες και αν η ανταπόκριση ήταν θετική αποζημιωνόταν έως τα 2 έτη. Στο δεύτερο παρεχόταν από τον ΚΑΚ 50% έκπτωση στη νοσοκομειακή τιμή το πρώτο τρίμηνο και αν οι ασθενείς ανταποκρίνονταν η έκπτωση μειωνόταν και το κόστος της αγωγής καλυπτόταν από το σύστημα υγείας για όσο χρειαστεί (Carlson et al.2010).

Πίνακας 8:Μετάβαση από οικονομικές συμφωνίες σε επιμερισμού ρίσκου στην Ιταλία



Πηγή: International experience with innovative price scheme – Specific case studies - M. Marchetti November 25th, 2013 INAHTA

Η διάρκεια ισχύος μιας συμφωνίας καθορίζεται από τους εταίρους στη σύμβαση κατά περίπτωση χωρίς σαφή περιορισμό, όμως η απόφαση για τιμή ή/και όρους αποζημίωσης επαναξιολογείται συνήθως κάθε 2 έτη. Κατά την επαναξιολόγηση το περιεχόμενο ή/και η διάρκεια ισχύος της συμφωνίας ενδέχεται να αλλάξουν. Ανάλογο παράδειγμα είναι η συμφωνία για το Bretuxinab, που ενώ ξεκίνησε ως PbR, μετατράπηκε σε οικονομική και στις δυο ενδείξεις λεμφώματος που αφορούσε και η συμφωνία για το Esbriet.

Στην πράξη όμως, τα αποτελέσματα για τα καταγεγραμμένα σχήματα καταδεικνύουν τεράστια προβλήματα στην εφαρμογή ειδικά των συμφωνιών PbR, θέτοντας υπό αμφισβήτηση την χρησιμότητα τους σαν μέθοδο ελέγχου της δαπάνης και μείωσης του οικονομικού ρίσκου (Navarria et al.2015). Για την περίοδο 2006-2012, οι συμφωνίες για ογκολογικά φάρμακα απέδωσαν, ανεξάρτητα το ακολουθούμενο σχήμα, ιδιαίτερα χαμηλά ποσοστά επιστροφών (το μεγαλύτερο έως 40% και το μικρότερο μόλις 0,1%) στο σύστημα υγείας. Τα παραγόμενα κλινικά δεδομένα δεν αμφισβητούνται, ωστόσο η AIFA, ακόμα και μετά από μια δεκαετία συλλογής δεδομένων, δεν έχει προβεί σε επίσημη αναφορά των δεδομένων (published data).

Πίνακας 9: Πίνακας συνολικού κόστους και αποζημίωσης για σκευάσματα με MEA στην Ιταλία, 2006-2012

Drug	Reimbursement scheme	Total reimbursement 2007-2012 (€)	Total cost 2006-2012 (€)	% over total cost per single drug	% over total reimbursement
Bevacizumab	Cost sharing	47,419,548	640,859,288	7.4	39.0
Erlotinib	Cost sharing	25,026,477	209,003,042	12.0	20.6
Sorafenib	Payment by results, cost sharing	11,206,335	183,039,972	6.1	9.2
Sunitinib	Cost sharing	9,779,791	268,536,204	3.6	8.0
Cetuximab	Payment by results	3,997,318	323,324,085	1.2	3.3
Bortezomib	Cost sharing	3,730,158	325,321,155	1.1	3.1
Eribulin mesylate	Payment by results	3,713,984	5,470,192	67.9	3.1
Everolimus	Payment by results	3,203,820	31,363,496	10.2	2.6
Lapatinib	Payment by results	2,272,128	58,099,651	3.9	1.9
Gefitinib	Payment by results	1,937,717	40,177,957	4.8	1.6
Panitumumab	Risk sharing	1,796,097	35,586,365	5.0	1.5
Ofatumumab	Cost sharing	1,426,381	3,693,415	38.6	1.2
Trabectedin	Payment by results	1,281,909	36,616,625	3.5	1.1
Vinflunine	Payment by results	940,371	5,529,130	17.0	0.8
Azacitidine	Cost sharing	852,305	57,904,318	1.5	0.7
Pazopanib	Payment by results	772,340	7,597,587	10.2	0.6
Temsirolimus	Payment by results, cost sharing	606,390	5,783,170	10.5	0.5
Dasatinib	Cost sharing	515,065	71,525,433	0.7	0.4
Plerixafor	Payment by results	422,620	3,822,145	11.1	0.3
Trastuzumab	Payment by results	420,688	1,309,896,209	0.03	0.3
Nilotinib	Payment by results	168,226	73,119,135	0.2	0.1
Catumaxomab	Cost sharing	10,696	113,264	9.4	0.0
Total	/	121,500,364	3,696,381,837	/	100.0

Πηγή: Navarria et al.,2015

Στην βιβλιογραφία αναφέρονται ως μεθοδολογικά προβλήματα των PbR της χώρας τα εξής:
α) η αδυναμία των αυτόνομων διοικητικά περιφερειών (regions) να συγκεντρώσουν και να

αποστέλλουν τις αξιώσεις επιστροφών (pay back) από τους ΚΑΚ, β) το πολύ μικρό χρονικό διάστημα από την έναρξη θεραπείας που τίθενται οι έλεγχοι ανταπόκρισης, με αποτέλεσμα αρκετοί ασθενείς να μην προλαβαίνουν να εμφανίσουν θετική απόκριση και να διακόπτουν νωρίτερα από ότι πρέπει και γ) η οπτική του πλαισίου των συμφωνιών επικεντρώνεται στους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς για τους οποίους τα νοσοκομεία (ενώ έχουν αγοράσει τα φάρμακα σε κανονική, χωρίς έκπτωση τιμή) αξιώνονται επιστροφή από τον ΚΑΚ. Η όλη θεώρηση, σύμφωνα με τους ερευνητές, εγκυμονεί τον κίνδυνο να αποζημιωθούν από τον κρατικό προϋπολογισμό οι μη καταγεγραμμένες αποτυχίες θεραπείας, κάτι που θα απαλειφόταν αν υπήρχε θετική συσχέτιση, δηλαδή αν το εθνικό σύστημα υγείας αποζημιώνει μόνο τις επιτυχείς θεραπείες (καταγεγραμμένες με τη λήξη του ενδεδειγμένου θεραπευτικού σχήματος (Marchetti, 2013). Η επιβεβαίωση των προαναφερθέντων δυσλειτουργιών προκύπτει από την αναφορά αξιολόγησης της επίδρασης των συμφωνιών στον φαρμακευτικό προϋπολογισμό της χώρας. Κατά την εξαετία 2006-2012 υλοποιήθηκαν PbR συμφωνίες για 22 σκευάσματα και το επιστρεφόμενο ποσό από τους ΚΑΚ ήταν μόλις 121εκ ευρώ σε σύνολο 3.696 εκ. φαρμακευτικής δαπάνης (μόλις το 3,3%). Το έτος 2012 σε σύνολο δαπάνης 823εκ υποβλήθηκαν αιτήματα για επιστροφές από τα νοσοκομεία μόνο για τα 46,3εκ (λιγότερο από 5%). Το μεγαλύτερο μέρος της δαπάνης που θα μπορούσε να επιστραφεί αφορούσε είτε θεραπείες που ήταν σε εξέλιξη (on going) είτε διακοπή λήψης θεραπείας για λόγους που δεν συμπεριλαμβάνονταν στους όρους των συμφωνιών. Από τα 46,3εκ πιστώθηκαν τελικά μόνο τα 31,3εκ καθώς για τα 15εκ διαπιστώθηκαν παρατυπίες στις καταγραφές των registries (λάθη διαχείρισης ή σχήματος θεραπείας) ή απορρίψεις αιτημάτων από τους ΚΑΚ (Navarria et al., 2015).

Πίνακας 10: PbR Συμφωνίες μετά τον πρώτο χρόνο λειτουργίας των registries

ONCOLOGY MEDICINES	SUMMARY OF THERAPEUTIC INDICATIONS	MANAGED ENTRY AGREEMENT
brentuximab vedotin	Hodgkin Lymphoma	N/A
	Anaplastic Lymphoma	N/A
everolimus	Renal Cell Carcinoma	Payment by Result 3 months
	Pancreatic Tumor	Payment by Result 6 cycles
	Breast Cancer	Payment by Result 6 months
pemetrexed	NSCLC	Payment by Result
ofatumumab	Chronic Lymphocytic Leukaemia	Cost Sharing
bevacizumab	Breast Cancer	Cost Sharing 6 weeks + cap 11g / year
	NSCLC	Cost Sharing 6 weeks + cap 11g / year
	Renal Cell Carcinoma	Cost Sharing 6 weeks + cap 11g / year
	Ovarian Cancer 1L	Payment by Result 8 months
	CRC	Cost Sharing 6 weeks + cap 11g / year
	Ovarian Cancer 2L	N/A
vandetanib	Medullary Thyroid Cancer	Cost Sharing 30% 6 months

cetuximab	CRC	Risk Sharing 2 Months
	Head and Neck Cancer	Payment by Result 6 weeks
eribulina	Breast Cancer	Payment by Result 3 months
trastuzumab	Gastric Cancer	Payment by Result 2 months
axitinib	Renal Cell Carcinoma	Payment by Result 3 months
gefitinib	NSCLC	Payment by Result 3 months
vinflunina ditartrato	Carcinoma of urothelial tract	Payment by Result 2 months
plerixafor	Lymphoma and Multiple Myeloma	Payment by Result
sorafenib	Renal Cell Carcinoma	Cost Sharing 3 months
	Hepatocellular Carcinoma	Payment by Result 2 months
dasatinib	Acute Lymphoblastic Leukaemia	Cost Sharing 3 months
	Chronic Myelogenous Leukaemia imatinib mesilate therapy resistant	Cost Sharing 3 months
	Chronic Myelogenous Leukaemia Philadelphia chromosome positive	Cost Sharing 3 months
	Chronic Myelogenous Leukaemia prior therapy resistant	Cost Sharing 3 months

Πηγή: Registro Farmaci Oncologici sottoposti a monitoraggio – Rapporto Nazionale 2007, AIFA

Στην Ιταλία πρόσφατα εισήχθη ένα νέο σχήμα συμφωνίας που αποτελεί μια “αναστροφή” των παραδοσιακών PbR/RSA συμφωνιών (Navarria et al. 2015). Βάση αυτής, καθορίζεται αρχικά στη διαπραγμάτευση ένα σημείο κλινικής ανταπόκρισης και οριοθετείται χρονικά. Το σημείο αυτό εξαρτάται από τα ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών και τη διάρκεια θεραπείας. Το φάρμακο της συμφωνίας παρέχεται σε μηδενική τιμή από τον ΚΑΚ μέχρι το χρονικό σημείο που επιβάλλεται η αξιολόγηση της ανταπόκρισης. Οι ασθενείς χωρίζονται σε ανταποκρινόμενους ή μη στη θεραπεία και το Σύστημα Υγείας (πληρωτής) αποζημιώνει μόνο τους κύκλους θεραπείας που οδήγησαν σε αποδεδειγμένη ανταπόκριση. Ο συγκεκριμένος τύπος συμφωνίας αντί να αξιώνει αποζημίωση από τον ΚΑΚ, απαιτεί εκ των υστέρων αποζημίωση του ΚΑΚ για τις “επιτυχείς” θεραπείες (success fee). Το πλεονέκτημα αυτού του τύπου συμφωνίας είναι η αγορά με μηδενικό κόστος και η αποφυγή αποζημίωσης μη ανταποκρίσεων για τον πληρωτή. Ο κύριος περιορισμός αυτού του τύπου είναι ότι το χρονικό διάστημα μέχρι την αξιολόγηση δε μπορεί να είναι ιδιαίτερα μεγάλο, καθώς οι ογκολογικές ανταποκρίσεις δεν διαθέτουν (όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 1.3) σαφή χρονικά σημεία για την αξιολόγησή τους. Το 2013 εγκρίθηκε από τον EMA το Sofosbuvir, η καινοτόμος θεραπεία για την ηπατίτιδα C,

3.6 Σουηδία

Παρόμοιο μοντέλο με το Ηνωμένο Βασίλειο, όπου η συμφωνία ελεγχόμενης πρόσβασης ουσιαστικά προκύπτει με την αξιολόγηση, ακολουθεί και η Σουηδία. Τον Οκτώβριο του 2002 ιδρύθηκε μια νέα αρχή το LFN (Pharmaceutical Benefits Board) η οποία ανέλαβε να διεξάγει τις διαπραγματεύσεις με τις εταιρίες παραγωγούς. Συγκεκριμένα, απαιτούταν από τον παραγωγό του φαρμάκου να υποβάλλει στοιχεία σχετικά με τη ρεαλιστική χρήση του φαρμάκου και βάση αυτών αποφασίζεται ή όχι η αποζημίωση του εν λόγω σκευάσματος και όχι αυτόματα όπως γινόταν πριν τον LFN. Ο φορέας αυτός λάμβανε υπόψη τις κάτωθι αρχές:

- Την αρχή της ανθρώπινης αξιοπρέπειας σύμφωνα με την οποία η φροντίδα υγείας προσφέρεται ισότιμα σε όλους.
- Την αρχή της αλληλεγγύης σύμφωνα με την οποία η φροντίδα υγείας παρέχεται πρωτίστως σε αυτούς που τη χρειάζονται περισσότερο
- Την αρχή της αποδοτικότητας σύμφωνα με την οποία το κόστος μιας τεχνολογίας υγείας πρέπει να τεκμηριώνεται ιατρικά, ανθρωπιστικά και κοινωνικοοικονομικά (Value for money)
- Την αρχή της μέγιστης ωφέλειας

Η τελική τιμή του φαρμάκου καθοριζόταν μετά από διαπραγματεύσεις και αξιολόγηση των φαρμακοοικονομικών δεδομένων, με γνώμονα περισσότερο το ίδιο το προϊόν και όχι την ένδειξη ή την ακάλυπτη ιατρική ανάγκη (Anell Andres,2005). Το LFN μπορεί να εισηγηθεί την υπό όρους αποζημίωση, δηλαδή αποζημίωση σε υποομάδες ασθενών στις οποίες υπάρχουν οι μεγαλύτερες πιθανότητες για ωφέλεια. Η σύσταση του φορέα είναι κυρίως ιατροί,αρκετοί οικονομολόγοι της υγείας, ένας εκπρόσωπος ασθενών και ένας ενώσεων καταναλωτών. Επίσης, οικονομολόγοι της υγείας αναλαμβάνουν τις διαπραγματεύσεις με τους ΚΑΚ. Μέχρι την τελική απόφαση ισχύει προσωρινή και υπό όρους αποζημίωση, ακριβώς έως ότου ολοκληρωθεί η συλλογή των δεδομένων. Αξίζει να σημειωθεί πως στη Σουηδία όλες οι συμφωνίες για ογκολογικά φάρμακα ορίζουν ένα πλαφόν χρήσης (patient utilization cap) ασθενούς (ένα εθνικό μητρώο ασθενών καταγράφει τη χρήση μέχρι την τελική απόφαση για αποζημίωση με ταυτόχρονη παραγωγή δεδομένων όγκου κατανάλωσης). Αξίζει να σημειωθεί πως στη Σουηδία όλες οι συμφωνίες για ογκολογικά φάρμακα ορίζουν ένα πλαφόν χρήσης (patient utilization cap) ασθενούς (ένα εθνικό μητρώο ασθενών καταγράφει τη χρήση μέχρι την τελική απόφαση για αποζημίωση με ταυτόχρονη

παραγωγή δεδομένων όγκου κατανάλωσης). Ο ΚΑΚ μετά τη σύναψη της συμφωνίας οφείλει αν ενημερώσει τους συνταγογράφους ιατρούς για τους περιορισμούς στη χορήγηση (συνταγογράφηση μόνο σε υποομάδες ασθενών που έχουν τη μέγιστη ωφέλεια, όχι όλοι όσοι περιλαμβάνονται στην επίσημη ένδειξη). Περιορισμοί που προκύπτουν από συμφωνίες τιμής-όγκου ή συνταγογράφησης από ειδικά κέντρα δεν έχουν εφαρμοστεί.

Με βάση μελέτη δημοσιευμένη το 2010 με συστηματική ταξινόμηση των καταγεγραμμένων σε επίσημες πηγές συμφωνιών βάση παραγωγής δεδομένων (CED), η Σουηδία κυριαρχεί με 14/34 συμφωνίες και δεύτερο το Ηνωμένο Βασίλειο, που αν και προηγήθηκε χρονικά, κατέγραψε 10/34 (Carlson et al., 2010).

3.7 Ολλανδία

Το 2005 στην Ολλανδία, το Υπουργείο Υγείας ανέθεσε στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (NZa) την διαπραγμάτευση της προσωρινής αποζημίωσης του trastuzumab στην ένδειξη 1η γραμμή καρκίνου του μαστού με υπερέκφραση του HER-2. Εισήχθη για πρώτη φορά το πλαίσιο για τη διαχείριση μέσα από συμφωνίες, της υπό όρους αποζημίωσης δυο κατηγοριών φαρμάκων, των ακριβών νοσοκομειακών και των ορφανών. Η αξιολόγηση και εφαρμογή των διαπραγματεύσεων και των συμφωνιών ανατέθηκε στον Ολλανδικό φορέα ATY. Το πλαίσιο αυτό ανέδειξε τις συμφωνίες με την παραγωγή δεδομένων (Coverage with Evidence Development-CED) ως την κατάλληλη πολιτική αποζημίωσης για όσα σκευάσματα πληρούσαν τα εξής κριτήρια: 1) Επίπτωση στον προϋπολογισμό (BI) πάνω από 2,5 εκ ευρώ ετησίως, 2) αποδεδειγμένα κλινικό όφελος σε σχέση με την εγκατεστημένη θεραπεία, 3) μια ολοκληρωμένη πρόταση για μελέτη παρακολούθησης και εκτίμησης της κλινικής καταλληλότητας (σωστοί ασθενείς) και της σχέσης κόστους-οφέλους σε πραγματικές συνθήκες. Τα φάρμακα που πληρούσαν τα κριτήρια εντάσσονταν σε τετραετές ερευνητικό πρωτόκολλο CF (Conditional Financing) τη χρονική στιγμή T=0. Οι ΚΑΚ μαζί με νοσοκομεία, κλινικές και ιατρικές εταιρίες κατέγραφαν τα δεδομένα για διάρκεια 3 ως 4 ετών, ενώ τα νοσοκομεία χορηγούσαν τα νέα, υπό αξιολόγηση με κάλυψη από το βασικό (δημόσιο) ιατροφαρμακευτικό πακέτο σε ποσοστό 80-100%. Με την πάροδο της τετραετίας (T=4) ο ZIN επαναξιολογούσε το θεραπευτικό αποτέλεσμα, την ορθότητα χρήσης και σε ποιούς ασθενείς, και υπολογιζόταν εκ νέου ο δείκτης κόστους αποτελεσματικότητας. Τα αποτελέσματα συμπεριλαμβάνονταν μαζί με την αναγκαιότητα εισαγωγής και την

μελλοντική οικονομική επίπτωση σε μια καταληκτική πρόταση αποζημίωσης από ειδική επιτροπή αξιολόγησης (Insured Package Advisory Committee ACP). Απολογιστικά, λαμβάνοντας υπόψη τις εισηγήσεις του ZIN για τελική αποζημίωση συμφωνιών που εφαρμόστηκαν μέχρι και το 2012 (όπου αυτού του τύπου οι συμφωνίες σταμάτησαν) (Makady et al., 2018): 49 φάρμακα ήταν υποψήφια για CF, 12 υπεβλήθησαν σε πλήρη διαδικασία αξιολόγησης δεδομένων στο T=4, 4 (33%) λάβανε θετική έκθεση για αποζημίωση (τα χημειοθεραπευτικά trastuzumab, rituximab, pemetrexed και το αντιμυκητιασικό voriconazol- όλα life-saving), 6 (50%) χρειάστηκε να συνεχίσουν σε σχήμα CF για επιπλέον εξαγωγή δεδομένων και για 2 (17%) συστάθηκε διακοπή της αποζημίωσης. Ένα επιπλέον σημαντικό ζήτημα είναι η εφαρμογή των αποτελεσμάτων των συμφωνιών, καθώς απαιτείται η ύπαρξη πολιτικής βούλησης και θεσμικού πλαισίου για να τεθούν εκτός αποζημίωσης σκευάσματα που ήδη έχουν εισαχθεί στο πακέτο ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης και για να ελεγχθεί αν τα αποτελέσματα της προσωρινής αποζημίωσης. Μέσω πρόσφατης αλλαγής στην πολιτική και τη δομή του Συστήματος Υγείας, εφαρμόζονται πλέον μόνο συμφωνίες οικονομικού τύπου (Pauwels et al., 2017). Καθαρά οικονομικού τύπου συμφωνίες είχαν εφαρμοστεί από το 2012 για εξωνοσοκομειακά φάρμακα από το 2012, για όσα είχαν μη ευνοϊκό δείκτη κόστους οφέλους ή όταν η επίπτωση στον προϋπολογισμό ή τα μεγέθη της αγοράς εκτιμόντουσαν μεγαλύτερα από ότι συνήθως. Το 2015 οι οικονομικές συμφωνίες επεκτάθηκαν και στα ενδονοσοκομειακά φάρμακα.

Η χρονική διάρκεια ισχύος μιας οικονομικής συμφωνίας εξαρτάται από την θεραπευτική κατηγορία και τον ανταγωνισμό αλλά και από τα αναμενόμενα νέα σκευάσματα (horizon scanning). Ειδικά στην περίπτωση της ογκολογίας, ο συνδυασμός θεραπειών και οι πολλαπλές ενδείξεις μιας δραστικής καθιστούν ιδιαίτερα πολύπλοκη οποιαδήποτε πρόβλεψη για την εξέλιξη του ανταγωνισμού για μια συγκεκριμένη κατηγορία ένδειξης.

Σύμφωνα με την Ολλανδική προσέγγιση, που στηρίζεται στο ανάλυση και πρόβλεψη της αγοράς και ρύθμιση της τιμής κυρίως μέσω του ανταγωνισμού, γίνεται προκαταβολικά εκτίμηση του όγκου πωλήσεων σε ετήσια βάση καθώς και της συνολικής δαπάνης. Όταν το κόστος είναι υψηλό και δεν μπορεί να ρυθμιστεί από τον ανταγωνισμό της αγοράς ή διαπραγματεύσεις σε τοπικό επίπεδο (ανάμεσα σε νοσοκομεία και ΚΑΚ), με θεσμική παρέμβαση αποτρέπεται ή "κλειδώνει" η είσοδος στην αγορά μέχρι να επιτευχθεί συμφωνία μέσω διαπραγμάτευσης. Οι οικονομικές συμφωνίες προϋποθέτουν ότι ο παραγωγός θα επιστρέψει στους ασφαλιστικούς φορείς ένα συγκεκριμένο ποσό (rebate) είτε μέσω έκπτωσης είτε μέσω συμφωνίας όγκου-τιμής. Τα ποσά επιστροφής είναι εμπιστευτικά και

διαχειρίζονται από έναν τρίτο εταίρο, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τα διαχειριστικά/διοικητικά ζητήματα αλλά δε συμμετέχει στις διαπραγματεύσεις.

Τον Απρίλιο του 2015 η Ολλανδία ανακοίνωσε ότι προχωρά στη σύναψη διακρατικών, συνεργατικών συμφωνιών μαζί με το Βέλγιο, που επεκτάθηκε στο Λουξεμβούργο το Σεπτέμβριο του 2015 και στην Αυστρία τον Ιούνιο του 2016, ως μια "συμμαχία" που ονομάστηκε 'BeNeLuxA'.

Σκοπός της ήταν να παρέχει πρόσβαση σε ακριβές θεραπείες στους ασθενείς των χωρών μελών, με τρόπο οικονομικά βιώσιμο. Συνασπίστηκαν ώστε να ξεπεράσουν ρυθμιστικά και εμπορικά εθνικά εμπόδια και να σχεδιάζουν πολιτικές υγείας σε μακροπρόθεσμο ορίζοντα. Στα πλαίσια της συνεργασίας ανταλλάσσουν τεχνογνωσία σε σχέση με ΗΤΑ και πρακτικές σχετικά με τιμολόγηση και αποζημίωση. Καθώς αντιμετωπίζουν τις ίδιες προκλήσεις, η συζήτηση για τις ιδιαιτερότητες των προϊόντων, της αγοράς και της χρήσης (συνταγογράφησης) αυξάνει την κατανόηση και μειώνει την αβεβαιότητα (ασυμμετρία πληροφόρησης), δημιουργώντας έναν ισχυρότερο μοχλό πίεσης προς τις μεγάλες φαρμακοβιομηχανίες. Οι χώρες μέλη έχουν προς το παρόν αναπτύξει πιλοτικά προγράμματα.

3.8 Πορτογαλία

Στην Πορτογαλία ο Νόμος 195/2009 άρθρο 5 παρέχει το νομοθετικό πλαίσιο για τη σύναψη συμφωνιών με τους ΚΑΚ. Προηγήθηκε όμως η υπογραφή 10 οικονομικού τύπου συμφωνιών (βλ.Παράρτημα) για συγκεκριμένα νοσοκομειακά ογκολογικά φάρμακα υπό το σχήμα είτε μέγιστης τιμής (απευθείας έκπτωση) είτε ανώτατου ετήσιου κλειστού προϋπολογισμού. Πριν από αυτά τα σχήματα σε κεντρικό επίπεδο συνάπτονται απευθείας συμφωνίες μόνο ανάμεσα σε νοσοκομεία και τους ΚΑΚ. Το ύψος του ετήσιου προϋπολογισμού βασίζεται στα επιδημιολογικά δεδομένα και τις εκτιμήσεις για τον πληθυσμό που θα λάβει θεραπεία. Αν προκύψει υπέρβαση του ορίου δαπάνης (exceed budget), ο ΚΑΚ επιστρέφει το 69.6% της διαφοράς (υπέρβασης) the έως το ανώτατο όριο των € 35 εκ. τον πρώτο χρόνο και € 45 τον δεύτερο (Adamski et al.2010). Η ισχύς αυτών των συμφωνιών είναι διετής και με το πέρας της περιόδου είναι δυνατή η διατήρηση ή τροποποίηση της συμφωνίας (Espin et al.2011). Για τις συμφωνίες που ίσχυαν την περίοδο 2006-2009, θεσπίστηκε κλειστός προϋπολογισμός που μπορούσε να αυξηθεί κατ' έτος πλασματικά, βάση της αύξησης του ΑΕΠ. Για την πρώτη χρονιά εφαρμογής επετράπη

αύξηση 4% για το 2006 έναντι του 2005. Στη συνέχεια, η Νομοθεσία για σύναψη συμφωνιών επεκτάθηκε και στην εξωνοσοκομειακή αγορά (Ν.48-Α/2010 Άρθρο 6).

Το 2015 η δημιουργία φορέα Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας (SiNATS) (Νόμος 97/2015), επανεισάγει τις συμφωνίες με τους ΚΑΚ ως αντικείμενο αξιολόγησης και επαναξιολόγησης των αποζημιούμενων τεχνολογιών υγείας. Ο SiNATS καθορίζεται υπεύθυνος των διαπραγματεύσεων. Από την αρχή κυριαρχούσαν οι οικονομικού τύπου συμφωνίες –σε έρευνα το 2013 είχαν καταγραφεί 74- οι οποίες επεκτάθηκαν σε σχήματα κλειστού προϋπολογισμού ανά ασθενή (patient level capping) και το 2018 ανακοινώθηκαν δυο συμφωνίες βάση αποτελεσμάτων και 8 μικτού τύπου (Gonçalves et. al .2018). Σε συνδυασμό με πλαφόν (κλειστό προϋπολογισμό) στα νοσοκομειακά φάρμακα, οι συμφωνίες θεωρούνται επιτυχείς από το εθνικό σύστημα καθώς φαίνεται να οδήγησαν σε σημαντικές εξοικονομήσεις χωρίς να καταγράφονται πραγματικά ποσά. Παρά το γεγονός ότι οι συμφωνίες επιμερισμού κινδύνου αντιμετωπίζονται θετικά από τους πληρωτές, η χώρα δεν έχει επαρκή διασύνδεση για να αναπτύξει και να υλοποιήσει διευρυμένα σχήματα, με σημαντικό εμπόδιο τον εναρμονισμό των επαγγελματιών υγείας στην καθολική και αποκλειστική χρήση μητρώων ασθενών (Gonçalves et. al .2018).

3.9 Συζήτηση

Όπως καταδεικνύει η βιβλιογραφία, παρά τη σχετικά μικρή χρονικά εμπειρία αλλά και την έλλειψη δημοσιοποίησης των συμφωνιών και ανταλλαγής πρακτικών -best practices(Espin et al., 2011), υπάρχει πληθώρα τύπων συμφωνιών που εφαρμόζονται ανά την Ευρώπη (Ferrario and Canavos 2015, Pauwels 2017). Η ποικιλομορφία στα είδη συμφωνιών πηγάζει αφενός στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των διαφορετικών συστημάτων υγείας όσο και στα ενδογενή χαρακτηριστικά της αγοράς των καινοτόμων ογκολογικών φαρμάκων. Οι Ευρωπαϊκές χώρες διαθέτουν συστήματα υγείας με: διαφορετικούς τρόπους χρηματοδότησης, διαφορετική ικανότητα και προτεραιότητες χρηματοδότησης, διαφορετική δομή βαθμίδων παροχής υγείας (σε εθνικό ή τοπικό επίπεδο), διαφορετική νομοθεσία στο επίπεδο διαπραγμάτευσης (κεντρικά ή ανά νοσοκομείο/ πάροχο), διαφορετικό τρόπο τιμολόγησης και αποζημίωσης και διαφορετικό οργανωτικό επίπεδο σε υποδομές, διασύνδεση καθώς και παρακολούθησης/ελέγχου συνταγογράφησης.

Ειδικά η κατηγορία των απειλητικών για τη ζωή ασθενειών χαρακτηρίζεται από ταχεία εξέλιξη, υψηλούς κόστους επενδύσεις R&D, υψηλής τεχνολογίας και κόστους θεραπείες, ανομοιογένεια στις προτιμήσεις ασθενών, ιδιαίτερη ηθική και συναισθηματική φόρτιση και ανομοιογενή αγορά (όσον αφορά τον ανταγωνισμό).

Πριν το 2015, αρκετές Payment by Result (PbR) συμφωνίες είχαν ξεκινήσει κυρίως στην Ολλανδία και Σουηδία (Ferrario & Canavos, 2015). Αυτού του τύπου όμως οι συμφωνίες ενέχουν υψηλό ρίσκο να μην αποδώσουν αποτελέσματα ικανά να στηρίξουν τελικά την απόφαση για αποζημίωση ή όχι. Οι περιορισμοί τους έχουν λίγο πολύ αποκαλυφθεί: α) Καθορισμένες εκβάσεις- είναι οι κατάλληλες για τη νόσο και μετρήσιμες? β) Χρονοδιαγράμματα- είναι ρεαλιστικά και κατανοητά από όλους τους εμπλεκόμενους? γ) Σύνδεση των δεδομένων καταγραφής στα μητρώα (RWD) με τιμολόγηση/αποζημίωση δ) Χρηματοδότηση/Υποστήριξη διαχειριστικού κόστους μητρώων και παρακολούθησης συμφωνιών, ε) Βαθμός επίλυσης της αβεβαιότητας, με λίγα λόγια μια συμφωνία απαντά στα θέματα αβεβαιότητας κόστους και αποτελεσματικότητας της θεραπείας ή απλά παρέχει μια προσωρινή λύση προσβασιμότητας?

Αναλυτικότερα, θέματα προς συζήτηση είναι:

- Η φτωχή συσχέτιση βραχυπρόθεσμων, υποκατάστατων δεικτών έκβασης υγείας (δείκτες ανταπόκρισης και κλινικής αποτελεσματικότητας) και κυρίαρχων καταληκτικών σημείων όπως η συνολική επιβίωση. Στην ογκολογία είναι σύνηθες οι προηγούμενες θεραπείες ή άλλα σκευάσματα που χορηγούνται ταυτόχρονα (π.χ. ανοσοθεραπεία με χημειοθεραπεία) να επηρεάζουν την τελική επιβίωση (αθροιστική επίδραση), χωρίς να είναι ξεκάθαρο σε ποια από τις θεραπείες αποδίδεται η επίδραση (Holleman et al.2018). Μια νέα τάση που αναδύεται μέσα από την ενδυνάμωση των φορέων/συλλόγων ασθενών και την λιγότερο αποσπασματική φροντίδα υγείας, είναι η εύρεση νέων δεικτών αξιολόγησης μιας θεραπείας, μια πολυκριτηριακή προσέγγιση (Multiple Criteria Decision Analysis), που αντί να επικεντρώνεται σε καταληκτικά σημεία όπως η συνολική επιβίωση (OS) και το διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS), παρακολουθεί και αξιολογεί τη συνολική διαδρομή του ασθενούς μέσα από τη νόσο και τη φροντίδα υγείας (patient journey). Η ολιστική αυτή προσέγγιση επιτρέπει στους ΚΑΚ να αναλάβουν περισσότερες και πιο ριζικές πρωτοβουλίες προσβασιμότητας και βελτίωσης μέσα στο σύστημα υγείας, πέραν της παροχής οικονομικής έκπτωσης.

- Η εξάρτηση από παράγοντες που δεν μπορούν να τεθούν υπό έλεγχο εύκολα, όπως η κουλτούρα των γιατρών σχετικά με την off-label χρήση, η απροθυμία τους να συλλέξουν και να καταχωρήσουν πληροφορίες, η δημοσίευση και τήρηση θεραπευτικών πρωτοκόλλων με κριτήρια εισόδου ή/και διακοπής θεραπείας και η υποχρεωτική τήρηση των μητρώων ασθενών για την χορήγηση θεραπείας. Στο παράδειγμα της Ιταλίας αναδείχθηκε η έλλειψη κινήτρων προς τα κέντρα θεραπείας για την καταγραφή των αποτυχιών και αξίωση επιστροφής από τους ΚΑΚ.
- Επίσης, ο κατακερματισμός των προϋπολογισμών, των κέντρων κόστους και των αρμοδιοτήτων για την συγκράτηση της φαρμακευτικής δαπάνης, δημιουργεί αδυναμία σύμπτωσης (misalignment) ανάμεσα στην κεντρική και περιφερειακή (regional) διοίκηση υγείας (Upton , 2018). Στην περίπτωση της Ιταλίας και πάλι, οι περιφέρειες είναι υπεύθυνες για το κόστος νοσηλείων αλλά ο εθνικός οργανισμός AIFA είναι υπεύθυνος για τη νοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη. Αν μια συμφωνία αντανακλά σε εξοικονομήσεις νοσηλείων π.χ. μειώνει τη διάρκεια νοσηλείας, η εξοικονόμηση δεν αποτυπώνεται στις εκροές της φαρμακευτικής παρέμβασης και δεν δημιουργούνται κίνητρα υποκατάστασης θεραπειών, αν και η περιφέρεια (και το νοσοκομείο) επωφελούνται άμεσα. Η σύνδεση της ροής επιστροφών (χρηματοδότηση) ανά κέντρο συνταγογράφησης δημιουργεί κίνητρα για την συστηματική αξιοποίηση των συμφωνιών, ώστε να αυξάνει ο διαθέσιμος προϋπολογισμός ενός νοσοκομείου ή μιας κλινικής (Navvario et al.,2015). Εξίσου σημαντική με την διοικητική και οικονομική διασύνδεση είναι και η διασύνδεση των κλινικών δεδομένων (data flow) ώστε τα δεδομένα νοσηλείων (περιφερειακής αρμοδιότητας) να περάσουν στο κεντρικό επίπεδο των μητρώων ασθενών.
- Το υψηλό κόστος δημιουργίας και παρακολούθησης μητρώων ασθενών (ή όποιας πλατφόρμας καταγραφής των στοιχείων της συμφωνίας) , που πρέπει να είναι κατάλληλα προσαρμοσμένα στο κάθε είδος σχήματος (Makady et al.,2018). Στις περιπτώσεις μάλιστα που η τεχνολογική υποδομή είναι χαμηλή ή ακριβή, είναι πιθανό η αξία της πληροφορίας που συλλέγεται να μην καλύπτει το κόστος εξαγωγής της (Pauwels 2017) και τελικά τα οικονομικά οφέλη από μια συμφωνία να μην είναι ορατά (Holleman et al.,2018)
- Η εγκυρότητα των πληροφοριών που αντλούνται επηρεάζεται συχνά από επιστημονικές ανακαλύψεις, νέα δεδομένα από κλινικές μελέτες, νέα σκευάσματα που κυκλοφορούν και αλλαγές κλινικής πρακτικής. Όμως η συλλογή δεδομένων για να είναι έγκυρη

προϋποθέτει χρόνο αλλά και ικανοποιητικό πλήθος ασθενών που θα μετέχουν, μειώνοντας ανάλογα τη δυνατότητα τροποποίησης ή ευελιξίας όσο η συμφωνία είναι σε ισχύ. Σε περιπτώσεις που τα αποτελέσματα αργούν να διαπιστωθούν λόγω καθυστερημένης ανταπόκρισης, η διακοπή της θεραπείας είναι πρόιμη εις βάρος του ασθενούς και της πραγματικής ανταπόκρισης. Είναι ιδιαίτερα δύσκολο να ληφθεί ορθή απόφαση για τα κριτήρια συνέχισης/διακοπής θεραπείας και που τοποθετείται το χρονικό σημείο λήψης απόφασης (stopping rule) χωρίς εκτενή συζήτηση με ερευνητικές/ιατρικές κοινότητες. Αν τα δεδομένα εκβάσεων είναι «πτωχά», δίνεται προβάδισμα στους πληρωτές να επανεκκινήσουν διαπραγματεύσεις από θέση υπεροχής, για αυτό στον χρονικό ορίζοντα της αρχικής συμφωνίας πρέπει να αποτυπώνεται η μακρόχρονη στρατηγική του προϊόντος (π.χ. νέα ή επέκταση ένδειξης) αλλά και οι όροι εξόδου επί αποτυχίας (exit rules) από την εν λόγω συμφωνία (Upton, 2018).

- Το μείζον πάντως θέμα σε αυτού του τύπου τις συμφωνίες είναι η εγκαθίδρυση κλίματος αξιοπιστίας και συνεργασίας ανάμεσα στους εταίρους από τη διαδικασία της διαπραγμάτευσης και μέχρι τη λύση της συμφωνίας. Οι PbR που αξιώνουν επιστροφή της δαπάνης επί αποτυχίας της θεραπείας (συνήθως το μητρώο ασθενών ελέγχεται ταυτόχρονα από πληρωτές και ΚΑΚ) ενδέχεται να δημιουργούν ενστάσεις και καθυστερήσεις στην αποπληρωμή, λόγω της επιφόρτισης με τον υπολογισμό και αξίωση της πληρωμής, προϋποθέτοντας αμοιβαία και απαρέγκλιτη τήρηση των όρων της συμφωνίας. Η ανάθεση του υπολογισμού επιστροφής σε τρίτη, ανεξάρτητη αρχή (όπως στην Ολλανδία) ενδεχομένως μειώνει το φόρτο και την εμπλοκή των βασικών εταίρων μιας συμφωνίας.
- Μετά την ολοκλήρωση της συμφωνίας, εάν τα δεδομένα υποδείξουν την υπό προϋποθέσεις αποζημίωση, με μείωση ενδεχομένως του αριθμού ασθενών που θα έχουν πιθανότητες να ωφεληθούν πραγματικά, υπάρχει ένα πολιτικό/κοινωνικό κόστος για τους αποφασίζοντες, με δυσαρέσκεια από συλλόγους ασθενών ή άλλες κοινωνικές ομάδες (Ferrario and Canavos, 2013). Αντίστοιχοι προβληματισμοί υπάρχουν όταν χρειάζεται να αποσυρθεί πλήρως η αποζημίωση για ένα σκεύασμα που ήταν σε διάθεση για κάποιο διάστημα (Holleman et al.2018).
- Οι συμφωνίες τύπου success fee αναδεικνύονται οι λιγότερο απαιτητικές διαχειριστικά από πλευράς πληρωτών, καθώς πληρώνουν μόνο όταν παραχθούν τα επιδιωκόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα, προϋποθέτουν όμως ενεργοποίηση πολλών μηχανισμών παρακολούθησης και υψηλή συναίνεση (Upton , 2018).

Ως αποτέλεσμα της διαπίστωσης των περιορισμών στις συμφωνίες PbR στην πράξη, οι πληρωτές και οι ΚΑΚ μετακινήθηκαν σταδιακά προς τις συμφωνίες οικονομικού τύπου. Έτσι οι οικονομικές συμφωνίες, άμεσης ή έμμεσης έκπτωσης, αποτελούν από το 2016 την πλειονότητα στην Ευρώπη, ειδικά στην ογκολογία (Pauwels et al.,2017). Στις οικονομικές υπάρχουν οι επιλογές είτε να εφαρμόζεται η συμφωνηθείσα έκπτωση σε επίπεδο ασθενούς είτε σε επίπεδο συνόλου ασθενών (πληθυσμού). Από πλευράς πληρωτών οι οικονομικές συμφωνίες ενέχουν μικρότερο οικονομικό ρίσκο και χαμηλότερα λειτουργικά έξοδα. Δεν προσφέρουν όμως στη μείωση της αβεβαιότητας σχετικά με την αποτελεσματικότητα, αποδοτικότητα και καταλληλότητα μιας νέας θεραπείας (Dunlop et al. 2018). Τα ζητήματα που δημιουργούνται στις περιπτώσεις οικονομικών συμφωνιών είναι:

- Αν η έκπτωση γίνεται αναδρομικά (εκδίδονται διαφορετικά τιμολόγια επιστροφής) η διαδικασία καθίσταται περισσότερο περίπλοκη από την παροχή δωρεάν κύκλων ή δόσεων και από την έκπτωση επί της τιμής κτήσης (στο τιμολόγιο αγοράς). Το δεύτερο μάλιστα διευκολύνει στις περιπτώσεις που οι πάροχοι είναι πολλαπλοί (π.χ. κρατικά νοσοκομεία και συμβεβλημένοι ιδιώτες πάροχοι). Στην περίπτωση που η συνταγογράφηση και η χορήγηση γίνεται από συγκεκριμένα μόνο και πιστοποιημένα κέντρα (κέντρα αριστείας), επιτυγχάνεται καλύτερος έλεγχος τόσο της συνταγογράφησης όσο και της κοστολόγησης και αποζημίωσης των συμφωνηθέντων.
- Υπάρχει μεγάλη πιθανότητα το σχήμα να μη γίνει αποδεκτό από τον ΚΑΚ στην περίπτωση που η προτεινόμενη τιμή πέσει πολύ σε σχέση με την αρχική (τιμή λίστας) ή το οικονομικό ρίσκο είναι πολύ υψηλό λόγω αστοχίας στην εκτίμηση του πληθυσμού στόχου.
- Η πέραν των προσδοκιών αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου δημιουργεί συνθήκες οικονομικής πίεσης και αύξησης του προϋπολογισμού για τους πληρωτές, όταν το σχήμα έχει να κάνει με έκπτωση μόνο σε αρχόμενες θεραπείες και μετά ο ΚΑΚ επαναφέρει την τιμή. Ο πραγματικός κίνδυνος είναι όταν τα αποτελέσματα οφείλονται σε άλλη συνδυαστική θεραπεία ή στο καλό προφίλ ασθενών, καθώς ένα τέτοιο σχήμα δε μπορεί να αποδώσει τους πραγματικούς λόγους της βελτιωμένης αποτελεσματικότητας.
- Στις συμφωνίες όγκου-τιμής και επιβολής πλαφόν (capping), απαιτείται πολύ καλή γνώση των δεδομένων επιπολασμού/ επίπτωσης της νόσου. Αυτά τα δεδομένα προϋποθέτουν ένα σύστημα υγείας που στηρίζεται σε καλές καταγραφές και

επιδημιολογικές μελέτες. Αν η αξιοπιστία των δεδομένων δεν τίθεται υπό αμφισβήτηση, η ανάληψη του οικονομικού ρίσκου αφορά στην αβεβαιότητα του ποσοστού διακοπής θεραπείας λόγω π.χ. αυξημένης τοξικότητας.

Είναι επίσης σημαντικό να γίνεται η βέλτιστη χρήση συνδυασμού συμφωνιών, ακόμα και στο ίδιο σκεύασμα, ανάλογα με τη χρονική φάση και την επάρκεια δεδομένων. Αν ένα PbR σχήμα έχει δουλέψει επιτυχώς για ένα εύλογο διάστημα ώστε τα παραγόμενα RWD να είναι στιβαρά, οι πληρωτές μπορούν με σχετική ασφάλεια να επιδιώξουν ένα πιο απλό σχήμα οικονομικού τύπου, με έκπτωση στην αρχική τιμή. Το παράδειγμα αυτό ακολουθήθηκε στην περίπτωση του Pirfenidone, που στην Ιταλία ήταν η πρώτη θεραπεία υπό success fee για 2 έτη. Στη συνέχεια έγινε επαναδιαπραγμάτευση και αποφασίστηκε ένα πιο απλό διαχειριστικά σχήμα, με μεγαλύτερη έκπτωση στην απομειωμένη τιμή (net price), που δίνει μεγαλύτερη προβλεψιμότητα στη διαχείριση του φαρμακευτικού προϋπολογισμού, τόσο για τους πληρωτές όσο και για τους ΚΑΚ.

Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των συμφωνιών στην ογκολογία είναι η αυξημένη αβεβαιότητα για τα κλινικά αποτελέσματα και την οικονομική επίπτωση όχι μόνο στις διαφορετικές ενδείξεις, στους διαφορετικούς δηλαδή τύπους της νόσου (διαφορετικό ICD-10), αλλά και στις διαφορετικές γραμμές της ίδιας νόσου (Rajakumar et al.2015). Η ωφέλεια από τη χρήση ενός σκεύασματος διαφοροποιείται σε πολλές περιπτώσεις από το στάδιο της νόσου και τη γραμμή θεραπείας, καθιστώντας υψηλότερο το ρίσκο και το κριτήριο αποδοχής ρίσκου σε προχωρημένα στάδια της νόσου (end of line treatments).

Ως εκ τούτου, είναι αναγκαία η προσαρμογή των κριτηρίων αποδοχής αλλά και επιμερισμού του κινδύνου στο πλαίσιο της συμφωνίας για την ίδια δραστική, οδηγώντας από μια μητρική σε πολλές διακριτές και διαφορετικές επιμέρους συμφωνίες αντίστοιχα με τις διαφορετικές ενδείξεις και γραμμές. Στην Ιταλία, που όπως επισημάνθηκε εφαρμόζονται περισσότερες από μια συμφωνίες για το ίδιο σκεύασμα, το ποσοστό της έκπτωσης είναι διαφορετικό ανάλογα με την ένδειξη και το στάδιο της νόσου, παρότι η επίσημη τιμή στη δημοσιευμένη λίστα τιμών είναι μια. Το κριτήριο για την επιτυχία τέτοιων συμφωνιών είναι αφενός η πολύ καλή τεχνολογική υποδομή των μητρώων ασθενών όσο και η εξασφάλιση της εμπιστευτικότητας των τιμών που ισχύουν στα πλαίσια των συμφωνιών. Αυτομάτως, η τιμολόγηση και αποζημίωση ανά ένδειξη (Multiple Indication Pricing-MIP), είτε βασίζεται σε αποτελέσματα είτε στην επιβολή έκπτωσης προσελκύει και άλλες συμφωνίες για ανταγωνιστικά σκεύασμα που επιδιώκουν να εισέλθουν ή και να παραμείνουν σε μια

μικρή ανταγωνιστική αγορά. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται ένα πλαίσιο αποζημίωσης που στηρίζεται στις συμφωνίες και μάλιστα σε μια πληθώρα τύπων και συνδυασμών (το παράδειγμα της Ιταλίας). Αντίθετα, στο Ηνωμένο Βασίλειο η έλευση νέων ενδείξεων σε γραμμές θεραπείας όταν το σκεύασμα τελεί υπό συμφωνία σηματοδοτεί την αναπροσαρμογή της συμφωνίας ώστε να επιτευχθεί εξίσου αποδεκτός δείκτης κόστους – οφέλους. Ενώ η σύναψη πολλαπλών συμφωνιών ΜΕΑ για την ίδια δραστική (συμφωνία/ ένδειξη) φαινομενικά παρακινεί τους ΚΑΚ να διευρύνουν τις ενδείξεις των νέων ογκολογικών θεραπειών, αυξάνοντας το μερίδιο αγοράς, στην πραγματικότητα ενδεχομένως αποθαρρύνει την υποβολή μιας νέας ένδειξης για το ρίσκο να συμπαρασύρει την τιμή διαπραγμάτευσης προς τα κάτω, επισύροντας νέες εκπτώσεις (Pauwels et al., 2016). Αυτό το ενδεχόμενο αποτελεί ένα εμπόδιο στην πρόσβαση για ασθενείς οι οποίοι δε θα έχουν την ευκαιρία να δοκιμάσουν τη νέα θεραπεία ή μπορεί να αυξήσει την off label χρήση, ανατρέποντας τις εκτιμήσεις για εξοικονόμηση πόρων.

Το πλαίσιο για ανάπτυξη συμφωνιών στηρίζεται αφενός στην ανάγκη ομαλής διατήρησης της εξωτερικής τιμολόγησης (External Reference Pricing-ERP) και τις εγγυήσεις από πλευράς πληρωτών ότι οι συμφωνίες θα μείνουν εμπιστευτικές, αφετέρου στην ανάγκη γρήγορης αποζημίωσης σε πολλές ενδείξεις με διαφορετική αποτελεσματικότητα σε διαφορετικούς τύπους της νόσου. Η τήρηση εμπιστευτικότητας που επιδιώκει η φαρμακευτική βιομηχανία αφορά όχι μόνο την συμφωνηθείσα τιμή αλλά και το σχήμα της συμφωνίας καθαυτό, καθώς αποκαλύπτει πολλά για τη στρατηγική τοποθέτησης ενός σκευάσματος και τις αβεβαιότητες γύρω από κάποιο χαρακτηριστικό του. Η τήρηση του στοιχείου της εμπιστευτικότητας, ειδικά της καθαρής τιμής (net price) αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση συνέχισης της σύναψης νέων σχημάτων συμφωνίας. Είναι μάλλον δύσκολο να επιτευχθεί πλήρης εμπιστευτικότητα (ακόμα και μέσω ειδικών όρων στις συμβάσεις) αν λάβουμε υπόψη τα κίνητρα και επιδιώξεις των στελεχών των υπουργείων υγείας των χωρών, από τα στιγμή μάλιστα που η συνάχιση τους σε ομάδες χωρών (cluster) επιτυγχάνει αύξηση του όγκου ασθενών και μεριδίων αγοράς, άρα επιπλέον μοχλό πίεσης προς τις φαρμακευτικές βιομηχανίες.

Ένα άλλο πλέον στοιχείο αβεβαιότητας που εισάγεται εγγενώς από την ίδια την αύξηση των συμφωνιών ανά την Ευρώπη είναι η έλλειψη πληροφόρησης και διαφάνειας, το γεγονός δηλαδή ότι γειτονικές χώρες δε γνωρίζουν βασικά στοιχεία των διαπραγματεύσεων που διεξάγονται με έναν κοινό προμηθευτή, μια πολυεθνική φαρμακοβιομηχανία που έχει πλήρη

έλεγχο και πρόσβαση στην πληροφορία κεντρικά (Natsis 2017). Στον αντίλογο, οι ιδιαιτερότητες και η πολυπλοκότητα των διαφορετικών συστημάτων υγείας κάθε χώρας οι κοινές οικονομικές διαπραγματεύσεις συμφωνιών μπορεί να ενταχθούν στο προσκήνιο μόνο σε χώρες με κοινές υγειονομικές ανάγκες και δημοσιοοικονομικό επίπεδο. Όταν πολλές χώρες με διαφορετικό ΑΕΠ προσπαθούν να επιτύχουν μια κοινή τιμή, αυτή πιθανότατα θα είναι ένας μέσος όρος που μάλλον θα "αδικήσει" τις οικονομικά ασθενέστερες εξ αυτών που θα έχουν και την υψηλότερη ακάλυπτη ανάγκη (σε σχέση μάλιστα με το αν διαπραγματευόντουσαν ανεξάρτητα). Σύμφωνα μάλιστα με τις επίσημες θέσεις το ευρωπαϊκού (European Federation of pharmaceutical industries and associations-EFPIA) συνδέσμου φαρμακοβιομηχάνων, εισάγεται ο κίνδυνος της μεμψιμοιρίας προς κάποιον ΚΑΚ εντός μιας χώρας ή συνασπισμού χωρών όταν μια διαπραγμάτευση για μεμονωμένο προϊόν δεν καταλήξει σε συμφωνία, που μπορεί να δημιουργήσει αρνητικό κλίμα προς επόμενες διαπραγματεύσεις. Για το λόγο αυτό τονίζεται ότι κάθε κύκλος διαπραγμάτευσης πρέπει να είναι ανεξάρτητος και προσαρμοσμένος σε ένα πολύ μικρό πλαίσιο περιεχομένου.

Η επιλογή του σχήματος φαίνεται να αποτελεί γρίφο κατά την έναρξη των διαπραγματεύσεων καθώς υπάρχουν αντικρουόμενα ρίσκα και εγγενείς περιορισμοί σε κάθε τύπο συμφωνίας. Η αβεβαιότητα υπάρχει ακόμα και για διαφορετικές ενδείξεις του ίδιου φαρμάκου, για αυτό το λόγο κάθε σχήμα πρέπει να επιλέγεται κατά περίπτωση. Η μεθοδολογική προσέγγιση της ανάπτυξης μοντέλων που υπολογίζουν οριακούς δείκτες κόστους αποτελεσματικότητας για διαφορετικά σενάρια εκβάσεων (health outcomes) και κόστους (ανάλογα τις επιβαλλόμενες εκπτώσεις, ή τον εκτιμώμενο πληθυσμό) απαντά στην ανάγκη τεκμηριωμένης λήψης απόφασης (ICER/MEA, βλ. πίνακα 11).

Πίνακας 11: Αποτελέσματα ICER/MEA για την ένδειξη μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα NSCLC

	Mean total costs ^a	Δ Mean total costs (%) ^b	Mean QALYs ^b	Δ Mean QALYs	RSA ICER
Scenario 5.1					
Erlotinib M+	23,071	-4,392 (16)	0.46	0	N/A
Gemcitabine/cisplatin M+	30,967	-434 (1.4)	0.65	0	N/A
Pemetrexed/platinum M+	35,911	-4,725 (11.6)	0.62	0	N/A
Gemcitabine/cisplatin M0	30,115	-105 (0.3)	0.93	0	N/A
Pemetrexed/cisplatin M0	42,323	-1,384 (3.2)	0.98	0	N/A
Vinorelbine/cisplatin M0	30,398	-121 (0.4)	1.11	0	N/A
Scenario 6.1					
Erlotinib M+	27,545	+82 (100.3)	0.46	0	N/A
Gemcitabine/cisplatin M+	32,971	+1,570 (105)	0.65	0	N/A
Pemetrexed/platinum M+	40,779	+143 (100.4)	0.62	0	N/A
Gemcitabine/cisplatin M0	32,263	+2,043 (106.8)	0.93	0	N/A
Pemetrexed/cisplatin M0	48,447	+4,740 (110.8)	0.98	0	N/A
Vinorelbine/cisplatin M0	31,854	+1,335 (104.4)	1.11	0	N/A
Scenario 6.2					
Erlotinib M+	23,865	-3,598 (13.1)	0.46	0	N/A
Gemcitabine/cisplatin M+	31,134	-267 (0.9)	0.65	0	N/A
Pemetrexed/platinum M+	33,433	-7,203 (17.7)	0.62	0	N/A
Gemcitabine/cisplatin M0	30,427	+207 (100.7)	0.93	0	N/A
Pemetrexed/cisplatin M0	41,102	-2,605 (6.0)	0.98	0	N/A
Vinorelbine/cisplatin M0	30,577	+58 (100.2)	1.11	0	N/A
Scenario 6.3					
Erlotinib M+	26,425	-1,038 (3.8)	0.46	0	N/A
Gemcitabine/cisplatin M+	31,381	-20 (0.1)	0.65	0	N/A
Pemetrexed/platinum M+	36,998	-3,638 (9.0)	0.62	0	N/A
Gemcitabine/cisplatin M0	30,160	-60 (0.2)	0.93	0	N/A
Pemetrexed/cisplatin M0	42,824	-883 (2.0)	0.98	0	N/A
Vinorelbine/cisplatin M0	30,429	-90 (0.3)	1.11	0	N/A
M+, metastatic NSCLC; M0, nonmetastatic NSCLC; RSA ICER, risk-sharing associated incremental cost effectiveness ratio.					
^a Costs in euros.					
^b Difference between the base case costs/outcomes and the costs/outcomes after applying the risk-sharing scenarios.					

Πηγή: Holleman et al.2018

Η πιστότητα των αποτελεσμάτων καθορίζεται από την ύπαρξη προσαρμοσμένων κλινικών δεδομένων ή δεδομένων από πραγματική κλινική πράξη (RWD) και την εισαγωγή παραμέτρων κόστους πέρα από το κόστος κτήσης του φαρμάκου (π.χ. κόστος χορήγησης/έγχυσης ή λειτουργικά κόστη της συμφωνίας). Σε αυτές τις περιπτώσεις ουσιαστικά επιτυγχάνεται η μείωση της αβεβαιότητας σχετικά με την επένδυση σε μια συγκεκριμένη τεχνολογία υγείας (value for money), ακόμα και όταν απαιτείται αύξηση της φαρμακευτικής δαπάνης (Walker et al.2012).

Οι διαπραγματεύσεις ανάμεσα σε πληρωτές και ΚΑΚ προϋποθέτουν ότι: υπάρχει ένα εύρος τιμών υπό διαπραγμάτευση από πλευράς ΚΑΚ πάνω στο οποίο θα στηριχθούν τα πιθανά σχήματα, ενώ από πλευράς πληρωτών υπάρχει η ανάληψη της πολιτικής ευθύνης και της νομιμοποίησης για μη αποζημίωση (πριν ή μετά την εφαρμογή συμφωνίας MEA).

Ο θεσμικός φορέας που αναλαμβάνει να σχεδιάσει και να διαπραγματευτεί μια συμφωνία παίζει επίσης μείζονα ρόλο στη μορφή και το περιεχόμενο που η συμφωνία θα πάρει, καθώς και στα αποτελέσματα που θα φέρει. Ως παράδειγμα αναφέρουμε την AIFA στην Ιταλία που, λόγω του κανονιστικού κυρίως ρόλου της (έγκριση, τιμολόγηση και αξιολόγηση

φαρμάκων), υπερτερεί στην συλλογή δεδομένων κλινικής αποτελεσματικότητας και καταλληλότητας χρήσης μέσω των μητρώων, όμως η επιβολή επιστροφών (refund) και ο έλεγχος της συνολικής δαπάνης είναι εξαιρετικά δυσχερές καθώς για τους προϋπολογισμούς και τις επιστροφές υπεύθυνοι είναι το κάθε νοσοκομείο ξεχωριστά.

Η πραγματική τοξικότητα του μειωμένου προϋπολογισμού εντός ενός συστήματος υγείας είναι η μη αναζήτηση ρεαλιστικών λύσεων. Ο ρόλος των συμφωνιών είναι να μειώσει την αβεβαιότητα και κατ' επέκταση το ρίσκο των επιλογών υγείας, να αποτελέσει όχημα για την εφαρμογή πολιτικών βελτίωσης της υγείας αλλά ταυτόχρονα να δημιουργήσει ευνοϊκό περιβάλλον για την αποδοτική επένδυση σε έρευνα και τεχνολογία (Research & Development). Όπως αναφέρεται για τη σχέση ρίσκου και επένδυσης «είναι πιθανό ότι σε μια αγορά ρίσκου, αν όλα τα άλλα παραμείνουν ίδια, η αύξηση του ρίσκου μειώνει την έρευνα και επένδυση (Mossialos et al. 2004), κάτι που σίγουρα δε ευνοεί τους ασθενείς.

Επιπρόσθετα στο ιδιαίτερα πολύπλοκο τοπίο αγοράς φαρμάκου, μια νέα πρόκληση αναδύεται, αυτή της εισόδου και διαχείρισης πολύπλοκων και καινοτόμων θεραπειών (emerging pipeline) όπως οι ανοσοθεραπείες, φάρμακα όπου για την ίδια δραστική αντιστοιχούν πολλές διαφορετικές ενδείξεις (και ουσιαστικά μετατρέπουν την ίδια δραστική σε πολλά διαφορετικά σκευάσματα), ενώ οι επερχόμενες κυτταρικές και γονιδιακές θεραπείες αναμένεται να δημιουργήσουν ένα νέο πλαίσιο φαρμακευτικής πολιτικής. Οι νέες μορφές θεραπείας εμπλέκουν ιδιαίτερα υψηλού κόστους τεχνολογίες, με κλινικές μελέτες σε ιδιαίτερα μικρούς πληθυσμούς (με υψηλό αντίστοιχα βαθμό αβεβαιότητας) και υψηλή προκαταβαλλόμενη δαπάνη/επένδυση προκειμένου να προετοιμαστεί η χορήγησή τους. Η αδήριτη ανάγκη για νέου τύπου συμφωνίες διαχείρισης του υψηλού οικονομικού ρίσκου ανοίγει το δρόμο για νέες συνεργασίες (novel payment mechanisms) από όλα τα εμπλεκόμενα μέρη (stakeholders).

Τέλος, μια νέα δυναμική αναπτύσσεται χάρη στις αυξανόμενες δυνατότητες των ψηφιακών μέσων (digital capabilities), καθώς πλέον επιλύουν σχετικά εύκολα, γρήγορα και με μικρότερο κόστος πολλά από τα διαχειριστικά προβλήματα του τεράστιου όγκου δεδομένων (Big Data) που απαιτούν οι MEAs, τη σύγχρονη συλλογή και ανάλυση δεδομένων από πολύ μεγάλες βάσεις, μη συνδεδεμένων μεταξύ τους, με τρόπο γρήγορο και ακριβές. Με την είσοδο τεχνολογικών κολοσσών στα ψηφιακά μέσα όπως η Google και η Amazon, τα διαθέσιμα εργαλεία για εγκατάσταση των συμφωνιών επιμερισμού κινδύνου πολλαπλασιάζονται και αριστοποιούνται (Upton, 2018).

Ενότητα 4

Συμπεράσματα-Προτάσεις

Σύμφωνα με την τάση που διαμορφώνεται στην Ευρώπη , οι συμφωνίες ελεγχόμενης πρόσβασης έρχονται να αντιρροπήσουν επίπονες διαπραγματεύσεις ανάμεσα στη φαρμακευτική βιομηχανία και τους πληρωτές. Είναι εμφανές πως η αβεβαιότητα που συνοδεύει τη νέα υψηλή φαρμακευτική τεχνολογία δεν είναι αποδεκτή σε περιβάλλον αυξημένης δημοσιοοικονομικής περιστολής. Παρά το γεγονός ότι η τήρηση εμπιστευτικότητας, η υψηλή διαφοροποίηση σε μορφές και κριτήρια σύναψης συμφωνιών και η διαφορετική προσέγγιση της νέας τεχνολογίας από τα συστήματα υγείας, οι συμφωνίες ελεγχόμενης πρόσβασης επιτυγχάνουν αυτό που "υπόσχεται" το όνομα τους :πρόσβαση ακόμα και εκεί που η κάλυψη αναγκών είναι επισφαλής ή απαγορευτική λόγω κόστους. Δυστυχώς η ανταλλαγή πρακτικών και η συζήτηση σε μια κοινή επιστημονική βάση είναι δύσκολο να επιτευχθεί λόγω νομικών και θεσμικών παραγόντων από τη σύναψη συμβάσεων, όμως αυτό δεν είναι λόγος να μην προχωρήσει η θεσμοθέτηση και υιοθέτηση πλαισίου διαπραγμάτευσης συμφωνιών από κάθε σύστημα υγείας. Αντιθέτως κάθε χώρα οφείλει να λαμβάνει υπόψη τις ιδιαιτερότητες του δικού της συστήματος υγειονομικής περίθαλψης, το νομικό καθεστώς και την οικονομική της ευμάρεια. Η ως τώρα εμπειρία υποδεικνύει ότι οι απλές οικονομικού τύπου συμφωνίες κυριαρχούν και παρότι δεν μειώνουν την αβεβαιότητα ή επιμερίζουν ορθολογικά το ρίσκο αυτής, είναι μια πρώτη απόπειρα γόνιμου διαλόγου ανάμεσα στους πληρωτές και τους ΚΑΚ. Η μετακίνηση από την αξία (value) του σκευάσματος στην επίπτωση στους προϋπολογισμούς είναι μια παγίδα που έλκει τους λήπτες αποφάσεων (decision makers) σε καιρούς οικονομικής κρίσης. Η εναπόθεση της ευθύνης της απόφασης σε καθαρά οικονομικούς όρους ελλοχεύει τον κίνδυνο να δημιουργηθεί ένας φαύλος κύκλος όπου η φαρμακευτική βιομηχανία σταθερά θα υπερτιμολογεί τη νέα τεχνολογία, εν αναμονή των ολοένα μεγαλύτερων απαιτήσεων για περικοπή από τους πληρωτές, οδηγώντας σε πόλεμο τιμής που δεν ευνοεί την καινοτομία.

Στην Ελλάδα, προβλέπεται νομοθετικά η σύναψη συμφωνιών ελεγχόμενης πρόσβασης ως αρμοδιότητα της Επιτροπής Διαπραγμάτευσης ήδη από το 2013, χωρίς όμως κάποια επίσημη αναφορά στο έργο και τη δραστηριοποίηση μέσω δημοσιεύσεων. Αν και η νομοθεσία παρέχει ένα γενικό πλαίσιο που δυνητικά μπορεί να υποστηρίξει την ανάπτυξη συμφωνιών επιμερισμού κινδύνου, μια πιο ψύχραιμη ματιά καταδεικνύει ότι υπάρχουν

δομικές ελλείψεις, περιορισμοί και καθυστερήσεις που αποθαρρύνουν ανάλογα εγχειρήματα και ενδεχομένως αρκούν μόνο για την υπογραφή οικονομικού τύπου συμφωνιών ορισμένου χρόνου.

Σύμφωνα με την πρώτη συγκρότηση ΦΕΚ 2543, 10/10/13, Άρθρο 1, η αρχική επιτροπή «Συστήνεται στον Ε.Ο.Π.Υ.Υ. Επιτροπή Διαπραγμάτευσης, γνωμοδοτικού χαρακτήρα, προκειμένου να διαπραγματεύεται με όλους τους συμβαλλόμενους παρόχους τις αμοιβές τους, τους όρους των συμβάσεων του Οργανισμού, τις τιμές των ιατροτεχνολογικών υλικών και φαρμάκων, καθώς και να εισηγείται στο Δ.Σ. του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. τη διατήρηση ή την τροποποίηση όλων των ανωτέρω. Τα αναφερόμενα έργα υλοποίησης της εν λόγω επιτροπής όπως περιγράφονται στο άρθρο 3 του ίδιου νόμου: «Η Επιτροπή διαπραγματεύεται με τους συμβαλλόμενους του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. δυνάμει οικονομικών συμφωνιών:

3.3.1. Όγκου – τιμής («price volume agreements») Συμφωνίες που προκαλούν μειώσεις – εκπτώσεις στις τιμές στην περίπτωση υπέρβασης των πωλήσεων που έχουν συμφωνηθεί προκαταβολικά.

3.3.2. Επιμερισμού του κινδύνου («risk sharing agreements») Συμφωνίες συμμετοχής στη διαδικασία της διαπραγμάτευσης, ανεξάρτητα με το τελικό αποτέλεσμα, βασιζόμενοι στην αποτελεσματικότητα και αποδοτικότητα των υπηρεσιών και των προϊόντων τους, δέχονται έκπτωση επί των τιμών τους.

3.3.3. Εκπτώσεις («rebates») Συμφωνίες πρόσθετης κλιμακούμενης επιστροφής, ανάλογα με το συνολικό όγκο πωλήσεων των προϊόντων τους ή παροχής των υπηρεσιών τους.»

Στη συνέχεια, η νέα νομοθεσία μεταβιβάζει τη σύσταση της Επιτροπής στις αρμοδιότητες του Υπουργείου Υγείας Άρθρο 254, Νόμος 4512/2018 ως ακολούθως: «Συστήνεται Επιτροπή Διαπραγμάτευσης Τιμών Φαρμάκων (Επιτροπή Διαπραγμάτευσης), η οποία έχει έδρα στον Ε.Ο.Π.Υ.Υ. και υπάγεται στον Υπουργό Υγείας. Η Επιτροπή Διαπραγμάτευσης έχει την αρμοδιότητα να διαπραγματεύεται τις τιμές ή τις εκπτώσεις των φαρμάκων, τα οποία αποζημιώνονται από τον Ε.Ο.Π.Υ.Υ. ή προμηθεύονται τα δημόσια νοσοκομεία, να συνάπτει συμφωνίες με τους ΚΑΚ που συμμετέχουν στην σχετική διαδικασία διαπραγμάτευσης ως προς το ανωτέρω αντικείμενο της διαπραγμάτευσης και να εισηγείται στην Επιτροπή Αξιολόγησης σχετικά με την επίπτωση στον προϋπολογισμό της αποζημίωσης των φαρμάκων. Οι συμφωνίες που συνάπτονται μεταξύ της Επιτροπής

Αποζημίωσης και των ΚΑΚ καθίστανται δεσμευτικές για τον Ε.Ο.Π.Υ.Υ., τους ΚΑΚ και τα δημόσια νοσοκομεία μετά την έναρξη ισχύος της απόφασης του Υπουργού Υγείας περί ένταξης ή απένταξης ή αναθεώρησης του Καταλόγου Αποζημιωμένων Φαρμάκων, εφόσον στην σχετική απόφαση ο Υπουργός Υγείας αποδέχεται την γνώμη της Επιτροπής Αξιολόγησης που ενσωματώνει την ανωτέρω εισήγηση της Επιτροπής Διαπραγμάτευσης», μέχρι να περάσει προσφάτως υπό τον πλήρες έλεγχο του Υπουργείου Υγείας, (Νόμος 4633, Τεύχος Α' 161/16.10.2019, Άρθρο 25), με οριζόμενα ως « Η Επιτροπή Διαπραγμάτευσης δύναται να διαπραγματεύεται συμφωνίες που περιλαμβάνουν εκπτώσεις, κλιμακωτές εκπτώσεις βάσει του όγκου πωλήσεων, συμφωνίες με βάση το αποτέλεσμα, συμφωνίες ανά θεραπευτική ένδειξη, συμφωνίες επιμερισμού κινδύνου και συμφωνίες σε συνάρτηση με θεραπευτικά ορόσημα σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους».

Η διεύθυνση Φαρμάκου του Εθνικού Οργανισμού Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ), σύμφωνα με την επίσημη ιστοσελίδα του (<http://www.eopyy.gov.gr/organization/medicine>), έχει μεταξύ άλλων ως αρμοδιότητα την «...Εφαρμογή συμφώνων τιμών –όγκων και επιμερισμού κινδύνου με τους παραγωγούς φαρμακευτικών προϊόντων και υποστήριξη της διαδικασίας Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας».

Παράλληλα αναφέρεται από την ίδια διεύθυνση, η «Υποστήριξη της Επιτροπής Διαπραγματεύσεως του ΕΟΠΥΥ παρέχοντας στοιχεία τιμών και καταναλώσεων φαρμάκων» και η «Ανάπτυξη και συντήρηση μητρώου φαρμάκων με πρόσθετες πληροφορίες που αφορούν στις διαδικασίες αποζημίωσης». Σύμφωνα με τον ΕΟΠΥΥ, η ίδια υπηρεσία αναλαμβάνει την «Παρακολούθηση δαπάνης φαρμάκων που διακινούνται από τα φαρμακεία ΕΟΠΥΥ, εξαγωγή στοιχείων κατανάλωσης και έλεγχος παραστατικών πληρωμής προμηθευτών φαρμακείων ΕΟΠΥΥ προκειμένου να διασφαλιστεί η τήρηση της νομοθεσίας και των ειδικών συμφωνιών που επιτυγχάνει ο Οργανισμός όσον αφορά στην προμήθεια τους».

Σύμφωνα με τη νέα κείμενη νομοθεσία η επιτροπή διαπραγμάτευσης αποτελεί κεντρικό όργανο του Υπουργείου Υγείας και οι όποιες συμφωνίες αφορούν το σύνολο των παρόχων φαρμακευτικής περίθαλψης (Νοσοκομειακά Ιδρύματα και Φαρμακεία ΕΟΠΥΥ), η έλλειψη διασύνδεσης των νοσηλευτικών ιδρυμάτων στην ηλεκτρονική συνταγογράφηση (ΗΔΙΚΑ – Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση Κοινωνικής Ασφάλισης Α.Ε.) δεν επιτρέπει την καταγραφή, παρακολούθηση και αξιοποίηση των δεδομένων προς όφελος των ΜΕAs, καθιστώντας προβληματική και ελλιπή την διαθεσιμότητα δεδομένων που αποτελούν τα βασικά στοιχεία

σύναψης σύμβασης. Όπως διευκρινίζεται σε επόμενο εδάφιο, η αναφερόμενη αρμοδιότητα αφορά τα φαρμακεία ΕΟΠΥΥ, εκεί δηλαδή που ο Οργανισμός έχει την πλήρη κυριότητα και έλεγχο συνταγογράφησης (...«Υποστήριξη της Επιτροπής Διαπραγμάτευσης του ΕΟΠΥΥ παρέχοντας στοιχεία τιμών και καταναλώσεων φαρμάκων που διακινούνται από φαρμακεία ΕΟΠΥΥ»...). Το σύστημα φαρμακευτικής πολιτικής στη χώρα είναι κατακερματισμένο όσον αφορά την διάθεση, έλεγχο και χρηματοδότηση με αποτέλεσμα να είναι δυσχερής η αξιοποίηση της δυνατότητας του μονοψωνίου του κύριου ασφαλιστικού φορέα και η συνέργεια όλων των παρόχων φαρμακευτικής φροντίδας.

Στην επίσημη ιστοσελίδα του ΕΟΠΥΥ αναφέρεται επίσης η σύνταξη μητρώων ασθενών «...Ο Οργανισμός έχει αναπτύξει μητρώα ασθενών για συγκεκριμένες παθήσεις με υψηλού κόστους θεραπείες. Αποτελούν εργαλείο συλλογής πληροφοριών για τα χαρακτηριστικά της νόσου, τους παράγοντες κινδύνου, την χρήση των υπηρεσιών υγείας, το σχετικό κόστος, την έκβαση της ασθένειας και παρακολούθησης και εφαρμογής συμφωνιών του Οργανισμού...» ενώ αναρτημένα βρίσκονται τα μητρώα 7 παθήσεων (Θαλασσαιμίας, Εγκυματιών, Περιτοναϊκής Κάθαρσης, Απομυελινωτικών παθήσεων του ΚΝΣ, Σακχαρώδη Διαβήτη, Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας, Ηπατίτιδας C). Παρά τις σχετικές αναρτήσεις, η συμπλήρωση των σχετικών μητρώων δεν είναι υποχρεωτική και δη για την συνταγογράφηση. Παρότι έχουν εκπονηθεί αρκετά πρωτόκολλα

Συνολικά, παρά το γεγονός ότι το πρωτόλειο θεσμικό πλαίσιο έχει τεθεί, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι στην Ελλάδα μπορούν να εφαρμοστούν άμεσα σχήματα πιο πολύπλοκα από βραχυπρόθεσμες συμφωνίες οικονομικού τύπου, κυρίως βασισμένες σε μοντέλα κλιμακωτής έκπτωσης βάση όγκου κατανάλωσης. Τα απαραίτητα βήματα προκειμένου να γίνει εφικτή η εδραίωση της πρακτικής των συμφωνιών επιμερισμού κινδύνου είναι

α) εξασφάλιση των όρων σύμβασης ανάμεσα στους αντισυμβαλλόμενους (εμπιστευτικότητα, προσβασιμότητα στη βάση δεδομένων καταγραφής και κατανάλωσης, προστασία ERP)

β) ηλεκτρονική διασύνδεση των σημείων διανομής και έγκρισης των συνταγών

γ) εφαρμογή και σύνδεση με την ηλεκτρονική συνταγογράφηση των μητρώων ασθενών, σύμφωνα με τους όρους είτε του θεραπευτικού πρωτοκόλλου είτε της συγκεκριμένης συμφωνίας

δ) νομοθέτηση της υποχρεωτικής συνταγογράφησης μέσω μητρώου και παρακολούθησης του από τους θεράποντες ιατρούς

ε) συντονισμός των επιτροπών αξιολόγησης και διαπραγμάτευσης τόσο μεταξύ τους όσο και με τους υπόλοιπους εμπλεκόμενους (ΚΑΚ, ασθενείς, πολιτική ηγεσία) ώστε η εφαρμογή των συμφωνιών να είναι αποδεκτή και τα αποτελέσματα αμοιβαία αποδεκτά.

Συμπερασματικά, οι συμφωνίες επιμερισμού κινδύνου αποτελούν ένα χρήσιμο εργαλείο αρκεί να πληρούνται οι στόχοι και οι προϋποθέσεις όλων των εμπλεκόμενων μερών και οι όροι να είναι αποδεκτοί σε μια win win συμφωνία: πρόσβαση στους ασθενείς, αποδοτικότητα για τους πληρωτές και κερδοφορία για τη φαρμακευτική βιομηχανία. Αυτό που αναντίρρητα ισχύει σαν πρόκληση ως προς τη σύναψη συμφωνιών ελεγχόμενης πρόσβασης, είναι η αναζήτηση νέων εργαλείων, εξειδικευμένων όχι μόνο για την θεραπευτική κατηγορία αλλά και το ίδιο το σκεύασμα (συμφωνία σε επίπεδο ATC 5). Η εισαγωγή τους στο τραπέζι των διαπραγματεύσεων αναπόφευκτα θα επαναφέρει στην ατζέντα της πολιτικής υγείας το θέμα των προτεραιοτήτων και του horizon scanning. Προκειμένου μια συμφωνία να είναι επιτυχημένη, τόσο οι πληρωτές όσο και οι ΚΑΚ πρέπει να ερευνήσουν και να συμφωνήσουν ποιος τύπος συμφωνίας είναι κατάλληλος και για ποια θεραπεία. Το ερευνητικό πλάνο (pipeline) των ΚΑΚ αλλά και τα συχνότερα αιτήματα για ταχύτερη αδειοδότηση από τον EMA, δημιουργούν συνθήκες πίεσης στα ασφαλιστικά συστήματα, εντείνοντας την ανάγκη για σύναψη πιο ευέλικτων και αποδοτικών συμφωνιών ελεγχόμενης πρόσβασης.

Παράρτημα

Πίνακας Α :Συμφωνίες NICE σε ογκολογικές ενδείξεις

Guidance ref number	Treatment generic name	Indication	Company	Type
TA129	Bortezomib	Multiple myeloma	Janssen	PAS (Complex - Response scheme)
TA169	Sunitinib	Renal cell carcinoma	Pfizer	PAS (Complex - Free Stock)
TA171	Lenalidomide	Multiple myeloma	Celgene	PAS (Complex - Dose Cap)
TA179	Sunitinib	Gastrointestinal stromal tumour	Pfizer	PAS (Complex - Free Stock)
TA185	Trabectedin	Advanced soft tissue sarcoma	PharmaMar	PAS (Complex - Dose Cap)
TA192	Gefitinib	Non small cell lung cancer	AstraZeneca	PAS (Complex - Single Fixed Price)
TA215	Pazopanib	Advanced renal cell carcinoma	Novartis	PAS (Complex Discount)
TA218	Azacitidine	Myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia	Celgene	PAS (Simple Discount)
TA235	Mifamurtide	High grade resectable non-metastatic osteosarcoma	Takeda	PAS (Simple Discount)
TA258	Erlotinib	First-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer	Roche	PAS (Simple Discount)
TA259	Abiraterone acetate	Castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen	Janssen	CAA (PAS withdrawn July 2016)

TA265	Denosumab	Skeletal related events in adults with bone metastases from solid tumours	Amgen	PAS (Simple Discount)
TA268	Ipilimumab	Advanced melanoma, 2nd Line	Bristol-Myers Squibb	PAS (Simple Discount)
TA269	Vemurafenib	Metastatic mutation positive melanoma	Roche	PAS (Simple Discount)
TA306	Pixantrone	Multiple relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma	Servier Laboratories	PAS (Simple Discount)
TA310	Afatinib	Locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR)	Boehringer Ingelheim	PAS (Simple Discount)
TA316	Enzalutamide	Metastatic hormone-relapsed prostate cancer in adults whose disease has progressed during or after docetaxel-containing chemotherapy	Astellas	PAS (Simple Discount)
TA319	Ipilimumab	Adults with previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma	Bristol-Myers Squibb	PAS (Simple Discount)
TA321	Dabrafenib	Unresectable or metastatic melanoma with a BRAFV600 mutation	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA322	Lenalidomide	Myelodysplastic syndromes associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality	Celgene	PAS (Complex - Dose Cap)
TA333	Axitinib	Advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment	Pfizer	PAS (Simple Discount)

TA342	Vedolizumab	Moderately to severely active ulcerative colitis	Takeda	PAS (Simple Discount)
TA343	Obinutuzumab	Untreated chronic lymphocytic leukaemia	Roche	PAS (Simple Discount)
TA344	Ofatumumab	Untreated chronic lymphocytic leukaemia	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA346	Aflibercept	Diabetic macular oedema	Bayer	PAS (Simple Discount)
TA347	Nintedanib	Previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer	Boehringer Ingelheim	PAS (Simple Discount)
TA357	Pembrolizumab	Advanced melanoma after disease progression with ipilimumab	Merck Sharp & Dohme	CAA (PAS withdrawn September 2017)
TA358	Tolvaptan	Autosomal dominant polycystic kidney disease	Otsuka Pharmaceuticals	PAS (Simple Discount)
TA359	Idelalisib	Chronic lymphocytic leukaemia	Gilead	Simple Discount Agreement (SDA)
TA366	Pembrolizumab	Advanced melanoma not previously treated with ipilimumab	Merck Sharp & Dohme	CAA (PAS withdrawn September 2017)
TA374	Erlotinib	Non-small-cell lung cancer that has progressed after prior chemotherapy	Roche	PAS (Simple Discount)
TA377	Enzalutamide	Metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated	Astellas	PAS (Simple Discount)
TA380	Panobinostat	Multiple myeloma after at least 2 previous treatments	Novartis	PAS (Simple Discount)

TA381	Olaparib	Maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy	AstraZeneca	PAS (Complex - Time Cap)
TA387	Abiraterone acetate	Metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated	Janssen	CAA (PAS withdrawn July 2016)
TA391	Cabazitaxel	Hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel.	Sanofi	PAS (Simple Discount)
TA395	Ceritinib	Previously treated anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA396	Trametinib	In combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA396	Dabrafenib	In combination with trametinib for treating unresectable or metastatic melanoma	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA401	Bosutinib	Previously treated chronic myeloid leukaemia	Pfizer	PAS (Simple Discount)
TA402	Pemextred	Non-squamous non-small-cell lung cancer after pemetrexed and cisplatin	Eli Lilly	Commercial Access Agreement (CAA)
TA405	Trifluridine and tipiracil hydrochloride	Previously treated metastatic colorectal cancer	Servier Laboratories	PAS (Simple Discount)

TA406	Crizotinib	Untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer	Pfizer	PAS (Simple Discount)
TA410	Talimogene laherparepvec	Unresectable metastatic melanoma	Amgen	PAS (Simple Discount)
TA412	Radium-223 dichloride	Hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases	Bayer	PAS (Simple Discount)
TA416	Osimertinib	Locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer	AstraZeneca	Commercial Access Agreement (CAA)
TA417	Nivolumab	Previously treated advanced renal cell carcinoma in adults	Bristol-Myers Squibb	CAA (PAS withdrawn September 2017)
TA421	Everolimus	Advanced breast cancer after endocrine therapy	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA422	Crizotinib	Previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer	Pfizer	PAS (Simple Discount)
TA423	Eribulin	Breast cancer (locally advanced, metastatic)	Eisai	PAS (Simple Discount)
TA424	Pertuzumab	Neoadjuvant treatment of breast cancer	Roche	PAS (Simple Discount)
TA425	Dasatinib	Imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukaemia	Bristol-Myers Squibb	PAS (Simple Discount)
TA425	Nilotinib	Imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukaemia	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA426	Nilotinib	Untreated chronic myeloid leukaemia	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA426	Dasatinib	Untreated chronic myeloid leukaemia	Bristol-Myers Squibb	PAS (Simple Discount)
TA427	Pomalidomide	Multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib	Celgene	PAS (Simple Discount)

TA428	Pembrolizumab	PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy	Merck Sharp & Dohme	CAA (PAS withdrawn September 2017)
TA429	Ibrutinib	Previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation	Janssen	PAS (Simple Discount)
TA432	Everolimus	Renal cell carcinoma	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA433	Apremilast	Active psoriatic arthritis	Celgene	PAS (Simple Discount)
HST4	Migalastat	Fabry disease	Amicus Therapeutics	PAS (Simple Discount)
TA439	Panitumumab	Previously untreated metastatic colorectal cancer	Amgen	CAA (PAS withdrawn September 2017)
TA439	Cetuximab	Previously untreated metastatic colorectal cancer	Merck	PAS (Simple Discount)
TA447	Pembrolizumab	Untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer	Merck Sharp & Dohme	CAA (PAS withdrawn September 2017)
TA449	Everolimus	Unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive disease	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA450	Blinatumomab	Previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia	Amgen	PAS (Simple Discount)
TA451	Ponatinib	Chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia	Incyte Corporation	PAS (Simple Discount)
TA457	Carfilzomib	Previously treated multiple myeloma	Amgen	PAS (Simple Discount)
TA458	Trastuzumab emtansine	Breast cancer	Roche	PAS (Simple Discount)

TA462	Nivolumab	Relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma	Bristol-Myers Squibb	CAA (PAS withdrawn September 2017)
TA463	Cabozantinib	Previously treated advanced renal cell carcinoma	Ipsen	PAS (Simple Discount)
TA465	Olaratumab	Advanced soft tissue sarcoma	Eli Lilly	Commercial Access Agreement (CAA)
TA472	Obinutuzumab	Rituximab refractory follicular lymphoma	Roche	PAS (Simple Discount)
TA473	Cetuximab	Recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck	Merck	CAA (PAS withdrawn August 2017)
TA474	Sorafenib	Advanced hepatocellular carcinoma	Bayer	Commercial Access Agreement (CAA)
TA476	Nab-paclitaxel	Adenocarcinoma of the pancreas	Celgene	PAS (Simple Discount)
TA478	Brentuximab vedotin	Refractory systemic anaplastic large cell lymphoma	Takeda	PAS (Simple Discount)
TA483	Nivolumab	Squamous non-small cell lung cancer (sqNSCLC)	Bristol-Myers Squibb	Commercial Access Agreement (CAA)
TA484	Nivolumab	Locally advanced or metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer	Bristol-Myers Squibb	Commercial Access Agreement (CAA)
TA487	Venetoclax	Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)	AbbVie	Commercial Access Agreement (CAA)
TA488	Regorafenib	Previously treated gastrointestinal stromal tumours in adults	Bayer	PAS (Simple Discount)
TA490	Nivolumab	Recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck	Bristol-Myers Squibb	Commercial Access Agreement (CAA)
TA491	Ibrutinib	Waldenstroms macro-globulinaemia (WM)	Janssen	Commercial Access Agreement (CAA)

TA492	Atezolizumab	Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (MuC) after prior chemotherapy or who are considered cisplatin ineligible	Roche	PAS (Simple Discount)
TA495	Palbociclib	Hormone-receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative	Pfizer	PAS (Simple Discount)
TA496	Ribociclib	Breast Cancer	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA498	Lenvatinib	Renal cell carcinoma (RCC)	Eisai	PAS (Simple Discount)
TA500	Ceritinib	Anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA502	Ibrutinib	For treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma	Janssen	Commercial Access Agreement (CAA)
TA504	Pirfenidone	Moderate idiopathic pulmonary fibrosis	Roche	PAS (Simple Discount)
TA505	Ixazomib	Relapsed or refractory multiple myeloma	Takeda	Commercial Access Agreement (CAA)
TA509	Pertuzumab	HER2-positive breast cancer	Roche	Commercial Access Agreement (CAA)
TA510	Daratumumab	Relapsed and refractory multiple myeloma	Janssen	Commercial Access Agreement (CAA)
TA512	Tivozanib	Advanced renal cell carcinoma	EUSA Pharma	PAS (Simple Discount)
TA513	Obinutuzumab	Untreated advanced follicular lymphoma	Roche	PAS (Simple Discount)
TA516	Cabozantinib	Medullary thyroid cancer	Ipsen	PAS (Simple Discount)
TA517	Avelumab	Metastatic Merkel cell carcinoma	Merck	Commercial Access Agreement (CAA)

TA519	Pembrolizumab	Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy	Merck Sharp & Dohme	Commercial Access Agreement (CAA)
TA520	Atezolizumab	Locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy	Roche	PAS (Simple Discount)
TA522	Pembrolizumab	Untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable	Merck Sharp & Dohme	Commercial Access Agreement (CAA)
TA523	Midostaurin	Untreated acute myeloid leukaemia	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA524	Brentuximab vedotin	CD30-positive Hodgkin lymphoma	Takeda	PAS (Simple Discount)
TA525	Atezolizumab	Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy	Roche	PAS (Simple Discount)
TA528	Niraparib	Relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer	Tesaro	Commercial Access Agreement (CAA)
TA529	Crizotinib	ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer	Pfizer	PAS (Simple Discount)
TA531	Pembrolizumab	Untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer	Merck Sharp & Dohme	Commercial Access Agreement (CAA)
TA535	Lenvatinib	Differentiated thyroid cancer after radioactive iodine	Eisai	PAS (Simple Discount)
TA535	Sorafenib	Differentiated thyroid cancer after radioactive iodine	Bayer	Commercial Access Agreement (CAA)
TA536	Alcetanib	Untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer	Roche	PAS (Simple Discount)
TA538	Dinutuxumab beta	Neuroblastoma	EUSA Pharma	PAS (Simple Discount)

TA539	Lutetium (177Lu) oxodotreotide	Unresectable or metastatic neuroendocrine tumours	Imaging Equipment	PAS (Simple Discount)
TA540	Pembrolizumab	Relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma	Merck Sharp & Dohme	Commercial Access Agreement (CAA)
TA541	Inotuzumab ozogamicin	Relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia	Pfizer	PAS (Simple Discount)
TA542	Cabozantinib	Untreated advanced renal cell carcinoma	Ipsen	PAS (Simple Discount)
TA544	Dabrafenib	Adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA544	Trametinib	Adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma	Novartis	PAS (Simple Discount)
TA545	Gemtuzumab ozogamicin	Untreated acute myeloid leukaemia	Pfizer	PAS (Simple Discount)
TA553	Pembrolizumab	Adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence	Merck Sharp & Dohme	Commercial access agreement (CAA)
TA552	Liposomal cytarabine – daunorubicin	Untreated acute myeloid leukaemia in adults	Jazz Pharmaceuticals	PAS (Simple Discount)
TA551	Lenvatinib	Untreated advanced hepatocellular carcinoma	Eisai	PAS (Simple Discount)

Πίνακας Β :Νοσοκομειακά Ογκολογικά Σκευάσματα υπό σχήμα κλειστού προϋπολογισμού στην Πορτογαλία , 2009

Brand Name	Active ingredient	Marketing Authorisation Holder
Sprycel	Dasatinib	Bristol Myers Squibb
Nexavar	Sorafenib	Bayer
Revlimid	Lenalidomide	Celgene Europe
Lucrin Depot	Leuprorrelina	Abbot
Keloda	Capecitabine	Roche
Yolendis	Trabectadine	Pharma Mar
Litak	Cladribine	Lipomed GmbH
Vectibix	Panitumumab	Amgen
Torisel	Temsirolimos	Wyeth Europe
Evoltra	Clofarabine	Genzyme Europe

Πηγή :Infarmed,2019

Βιβλιογραφία

Adamski J, Godman B., Ofierska-Sujkowska G., Osińska B., Herholz H, Wendykowsk K., (2010), Risk sharing agreements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers, *BMC Health Services Research*, 10:153

Ades D., Zardavas C., Senterre E. , Azambuja1 Eniu A., Popescu R, Piccart M and Parent F., (2014)Hurdles and delays in access to anti-cancer drugs in Europe *ecancer*, 8:482 DOI: 10.3332/ecancer.2014.482

Aggarwal Ridhima, Taxonomy of Risk-Sharing Agreements, (2014) INSEAD Healthcare Management Initiative ανακτήθηκε www.insead.edu/hmi

Anell Andres,(2005),Reimbursement and clinical guidance for pharmaceuticals in Sweden: Do health economic evaluations support decision making?,*Eur J Health Econom* 2005 · 50:274–279

Bray F et al. (2012), Global cancer transitions according to Human Development Index 2008-2030: a population – based study. *Lancet Oncology*, 13(8):790-801.

Chabot Isabelle, Rocchi Angela, (2014), Oncology drug health technology assessment recommendations: Canadian versus UK experiences, *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2014:6 357–367

Craig A. Hunter, John Glasspool, Rebecca Singer Cohen1, Abdulkadir Keskinaslan, (2010), A Literature Review of Risk-sharing Agreements,*J. Korean Academy of Managed Care Pharmacy* Vol.2,No.1, <http://www.researchgate.net/publication/267989307>

Carone, G., Schwierz, Ch., Xavier, A., (2012) Cost-containment policies in public pharmaceutical spending in the EU, *EE Economic papers* 461, p.6-12

Carlson Josh, Louis P. Garrison, Jr., Sean D. Sullivan, (2009), Paying for Outcomes: Innovative Coverage and Reimbursement Schemes for Pharmaceuticals, *Journal of Managed Care Pharmacy* 15,683-687

Carlson Josh, Jr., Sean D. Sullivan, Louis P. Garrison, Peter Neumann, David Veenstra, (2010), Linking payment to health outcomes: A taxonomy and examination of performance –based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers, *Health Policy*, (96):179-190 ανακτήθηκε από: <http://www.elsevier.com/locate/healthpol>

Donnell Peter, BENELUXA Is Europe Creating a Coalition to Combat Big Pharma?, *Applied Clinical Trials*, Jun 26, 2018:

Dunlop W., Staufer A., Levy P., Edwards G., (2018), Innovative pharmaceutical pricing agreements in five European markets: A survey of stakeholder attitudes and experiences, *Health Policy* (122):528-532

EFPIA, Policy Principles on Cross-country Collaborations on Medicines' Pricing and Access, ανακτήθηκε 1/2019 www.efpia.eu

Espin, J., Rovira, J., Garcia, L.,(2011) Experiences and Impact of European Risk-Sharing Schemes Focusing on Oncology Medicines Andalusian School of Public Health, ανακτήθηκε 12/2018 από <http://whocc.goeg.at/>

Ferrario A., Canavos P., (2013), Managed Entry Agreements for pharmaceuticals: the European experience, *EmiNET*, ανακτήθηκε 12/2018 από <http://eprints.lse.ac.uk/50513/>

Garattini Livio, Gianluigi Casadei, (2011), Risk sharing agreements: what lessons from Italy? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 27:2(2011),169-172

Garattini Livio, Curto Alessandro, Performance Based Agreements in Italy, “trendy outcomes” or more illusions? *Pharmacoeconomics*, 2016, vol.34, 967-969

Germnenko A., Traulsen M., (2014), The possibility of initiating true risk sharing agreements in the current economic situation, *Value in Health* 17 , A323-A686, PHP270

Gonçalves Francisco R, Santos Susana, Silva Catarina, Sousa Gabriela, (2018), Risk-sharing agreements, present and future, *ecancer* (12):823

Groot de Folker, Stefano Capri, Jean-Claude Castanier, (2017), Ethical hurdles in the prioritization of Oncology Care, *Appl Health Policy*, 15:119-126

Grubert Neil & MORSE, PHARMACEUTICAL MANAGED ENTRY AGREEMENTS: Lessons Learned from Europe, the United States, Canada and Australia, MORSE CONSULTING, December 2012

Holleman Marscha S, Carin A. Uyl-de Groot, Stephen Goodall, Naomi van der Linden, Determining the Comparative Value of Pharmaceutical Risk-Sharing Policies in Non-Small Cell Lung Cancer Using Real-World Data (2018), *Value in Health*, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.08.007>

Kanavos Panos, Ferrario Alessandra, (2013), Managed Entry Agreements for pharmaceuticals: the European experience, *EMiNet*, Brussels, Belgium available on line <http://eprints.lse.ac.uk/5051>

Pauwels Kim, (2014) Market access of cancer drugs in European countries: improving resource allocation, *Targ Oncology*, Jun 9(2):95-110, ανακτήθηκε 12/2018 από <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Mestre-Ferrandiz, J., Towse, A., Dellamano, R., and Pistollato, M. (2015). Multi-Indication Pricing: Pros, Cons and Applicability to the UK.

Mossialos E., Mrazek M., Walley T., Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality, *European observatory of Health care systems series*, 2004 , England

Muscolo L.D.,Deriu A., Sammarco P.D.,Siviero L., Pani L., The “Weight” of Orphan Drugs in the European Pharmaceutical Policy. A Focus on the Expenditure and the Utilization of Orphan Drugs in Five European Union Countries, *Value in Health*, Vol 15 (4):page A20, June 2012

Natsis Yannis, European Public Health Alliance, Beneluxa: First results of multi-country cooperation on medicine price negotiations, *Reflection Paper*, September 2017, Brussels

Navarria A.,Drago V., Gozzo L., Longo L., (2015) Do the Current Performance-Based Schemes in Italy Really Work? “Success Fee”: A Novel Measure for Cost-Containment of Drug Expenditure, *Value in Health* Vol 18 (1):131-6

Nazareth T., Ko J., Rahul S., Frois C., Carpenter S., Demean S., Vegesna A.,Wu E., Navarro R., PharmD3Outcomes-Based Contracting Experience: Research Findings from U.S. and European Stakeholders,

Pauwels Kim, Huys Isabelle, Vogler Sabine, Casteels Minne, Simoens Steven, (2017), Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future, *Frontiers in Pharmacology*, Vol 8,art 171, April 2017 ανακτήθηκε 12/2018 από <http://www.frontiersin.org>

Piatkiewicz Trevor Jozef, Traulsen Janine Marie, Tove Holm-Larsen, (2018), Risk-Sharing Agreements in the EU: A Systematic Review of Major Trends, *PharmacoEconomics* 2:109–123

Rajakumar SV, Richardson P, San Miguel JF. Guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2015 Aug 13;126(7):921-2.

Tansey Rachel, High prices, poor access: What is Big Pharma fighting for in Brussels, *Corporate Europe Observatory (CEO)*, Brussels, May 2019.

Tolley C.,Palazzolo P.,(2014), Managed Entry Agreements in UK, Italy and Spain, *Value in Health* 17 A323-A686,PHP268

Towse A., Louis P., Garrison Jr,(2010)Can’t Get No Satisfaction? Will Pay for Performance Help? *PharmacoEconomics*, February 2010, Volume 28, Issue 2, pp 93–102

Upton Julian, Risk sharing, the Italian style, *Pharmaceutical Executive*, March 2018, Vol 38, Issue 3

Walker S, Sculpher M., Claxton K., Palmer S., Coverage with Evidence development, only in research, risk sharing or patients access scheme? A framework for Coverage Decisions, (2012), Policy perspectives, *Value in health*, (15):570-9

WHO: Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research Department of Information, *Evidence and Research*, March 2015, <http://who.int>.

Ελληνική

Αθανασάκης Κ., Ναούμ Β., Πάβη Ε., Κυριόπουλος Ι, Προτεραιοποίηση των επιλογών στις πολιτικές υγείας: Η περίπτωση της αντιμετώπισης των νεοπλασμάτων, εκδ. Καστανιώτη, 2018, Αθήνα

Αθανασάκης Κ., Μανίας Ν., Καραμπλή Ε., Μπουμπουχαιροπούλου Ν., Μυλωνά Κ., Πάβη Ε., Κυριόπουλος Ι, Διαχείριση και αξιολόγηση της φαρμακευτικής καινοτομίας στην Ελλάδα, Μια προσέγγιση πολιτικής οικονομίας της υγείας, εκδ. Καστανιώτη, 2016, Αθήνα

Γείτονα Μαίρη, Οικονομική αξιολόγηση της τεχνολογίας υγείας: Φαρμακοοικονομία και λήψη αποφάσεων, Πανεπιστημιακές εκδόσεις Θεσσαλίας, Βόλος 2012