



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΕΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

**Βιο-ομοειδή και εξοικονόμηση πόρων από τη χρήση τους:
Η περίπτωση χορήγησης βιο-ομοειδών ερυθροποιητικών
παραγόντων σε ογκολογικούς ασθενείς στην Ελλάδα**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ελευθερία Νικολαΐδη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:
Μ. Γείτονα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Επιβλέπουσα
Μ. Σπυριδάκης, Επίκουρος Καθηγητής
Κ. Σουλιώτης, Επίκουρος Καθηγητής

Κόρινθος, Ιούνιος 2013

Copyright © Ελευθερία Νικολαΐδη, 2013.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και μόνο.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας θεωρώ ηθική υποχρέωση να ευχαριστήσω όσους βοήθησαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Οφείλω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα Καθηγήτρια κα Μαίρη Γείτονα για την καθοδήγηση, την ενθάρρυνση, τις εύστοχες παρατηρήσεις της και τη συνολική συμβολή της στην ολοκλήρωση και τη συγγραφή της διπλωματικής μου εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επιστημονική Συνεργάτη του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, κα Μάγδα Χατζίκου, για τη συνεργασία και πολύτιμη βοήθεια της.

Ευχαριστώ την οικογένειά μου για την ανοχή και την υποστήριξή της στη δύσκολη και χρονοβόρο προσπάθεια της ολοκλήρωσης της διπλωματικής εργασίας και ολόκληρου του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τέλος, ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής μου καθώς και όλους τους καθηγητές μου και το Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου για τις γνώσεις και την ανατροφοδότηση, που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης του μεταπτυχιακού προγράμματος, «Θεσμοί και Πολιτικές Υγείας» και ιδιαίτερα τον Υπεύθυνο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, Καθηγητή κόν Εμμανουήλ Σπυριδάκη, για την υποστήριξή του σε όσες απορίες προέκυπταν καθ'όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος, καθώς και την καθοδήγησή του σε κρίσιμα ζητήματα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	4
ΠΙΝΑΚΕΣ.....	6
ΕΙΚΟΝΕΣ.....	6
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ.....	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	13
Αναιμία Καρκίνου.....	13
1.1 Εισαγωγικά στοιχεία.....	13
1.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία	15
1.3 Κλινικές Επιπτώσεις Αναιμίας του Καρκίνου.....	17
1.4 Θεραπευτική Αντιμετώπιση Αναιμίας Καρκίνου.....	19
1.4.1 Μεταγγίσεις.....	20
1.4.2 Ερυθροποιητικοί Παράγοντες (ΕΠ)	21
1.4.3 Ερυθροποιητικοί Παράγοντες και Σίδηρος	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	28
Βιολογικά και Βιο-ομοειδή Φαρμακευτικά Προϊόντα.....	28
2.1 Βιολογικά Φαρμακευτικά Προϊόντα.....	28
2.2 Βιο-ομοειδή Φαρμακευτικά Προϊόντα.....	29
2.3 Διαδικασίες προεγκριτικών και μετεγκριτικών ελέγχων φαρμακευτικών προϊόντων	30
2.3.1 Προεγκριτικοί έλεγχοι.....	30
2.3.2 Μετεγκριτικοί έλεγχοι.....	31
2.3.3 Προ- και μετεγκριτικός έλεγχος βιολογικών και βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων.....	37
2.4 Βιο-ομοειδή, ανταλλαξιμότητα και μοντέλο συνταγογράφησης από τους θεράποντες ιατρούς	39
2.4.1 Ανταλλαξιμότητα μεταξύ πρωτοτύπων και βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων	39
2.4.2 Μοντέλο συνταγογράφησης βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων από τους επαγγελματίες υγείας	41

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	46
Μέθοδοι Κοινωνικο-οικονομικής Αξιολόγησης και Φαρμακο-οικονομικές Μελέτες Ερυθροποιητικών Παραγόντων	46
3.1 Ανάλυση Προϋπολογισμού (Budget Impact Analysis).....	46
3.2. Ανάλυση Κόστους Ασθένειας (Cost of Disease Analysis).....	47
3.3 Ανάλυση Ελαχιστοποίησης του Κόστους (Cost Minimization Analysis).....	48
3.4 Ανάλυση Κόστους – Οφέλους (Cost Benefit Analysis).....	48
3.5 Ανάλυση Κόστους – Αποτελεσματικότητας.....	49
3.6 Ανάλυση Κόστους – Χρησιμότητας.....	50
3.7 Φαρμακο-οικονομικές μελέτες Ερυθροποιητικών Παραγόντων.....	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	55
Σκοπός της Μελέτης.....	55
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	56
Μεθοδολογία.....	56
5.1 Επιδημιολογικά Δεδομένα.....	56
5.2 Δεδομένα Διαχείρισης Νόσου.....	59
5.2.1 Εκτίμηση του αριθμού νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα που λαμβάνουν ΕΠ για την αντιμετώπιση της Αναιμίας.....	59
5.2.2 Ερυθροποιητικοί Παράγοντες που κυκλοφορούν στην Ελλάδα.....	61
5.2.3 Δοσολογικά Σχήματα.....	65
5.3 Εκτίμηση Κατανάλωσης Ερυθροποιητικών Παραγόντων.....	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	70
Αποτελέσματα.....	70
6.1 Αποτελέσματα εκτίμησης του αριθμού νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα με αναιμία καρκίνου ή αναμία που σχετίζεται με τη χημειοθεραπευτική αγωγή.....	70
6.2 Εκτιμήσεις κόστους θεραπείας διάρκειας 15-εβδομάδων (6-κύκλοι χημειοθεραπείας) με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	84
Συζήτηση.....	84
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	90
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	91

ABSTRACT	92
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	93

ΠΙΝΑΚΕΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Κατηγοριοποίηση Αναιμίας σύμφωνα με διάφορους Οργανισμούς Υγείας ανά επίπεδο Hb (g/dl)	13
ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Τα κυριότερα αίτια εμφάνισης αναιμίας σε ασθενείς με καρκίνο	14
ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Ποσοστά ασθενών που υπεβλήθησαν σε θεραπεία για την αντιμετώπιση αναιμίας καρκίνου ανά θεραπευτική παρέμβαση	59
ΠΙΝΑΚΑΣ 4 Φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά ανά περιεκτικότητα (IU ή mcg), συσκευασία και νοσοκομειακή τιμή (2012)	62
ΠΙΝΑΚΑΣ 5 Κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών προϊόντων ΕΠ σε πρωτότυπα και βιο-ομοειδή ανά περιεκτικότητα (IU ή mcg) και μέση νοσοκομειακή τιμή 2012	65
ΠΙΝΑΚΑΣ 6 Δοσολογικό σχήμα των ΕΠ ανά κατηγορία απόκρισης των ασθενών (<i>Responders</i> και <i>Non Responders</i>) για χρονικό διάστημα θεραπείας δύο μηνών	69
ΠΙΝΑΚΑΣ 7 Συχνότητα εμφάνισης ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα με αναιμία καρκίνου ή αναιμία που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία και κατηγοριοποίηση ανά είδος θεραπευτικής παρέμβασης και τύπο κακοήθειας	71
ΠΙΝΑΚΑΣ 8 Κόστος θεραπείας διάρκειας 15-εβδομάδων (6-κύκλοι χημειοθεραπείας) με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο Hb	76

ΕΙΚΟΝΕΣ

ΕΙΚΟΝΑ 1 Οι κλινικές επιπτώσεις της αναιμίας του καρκίνου ανά οργανικό σύστημα	18
ΕΙΚΟΝΑ 2 Αναιμία και Ποιότητα ζωής	19
ΕΙΚΟΝΑ 3 Μοριακή δομή Ερυθροποιητίνης	21
ΕΙΚΟΝΑ 4 Ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας ανά τύπο κακοήθειας στην Ελλάδα.....	62
ΕΙΚΟΝΑ 5 Δεδομένα επίπτωσης, θνησιμότητας ανά τύπο κακοήθειας στην Ελλάδα: γυναίκες και άνδρες	57
ΕΙΚΟΝΑ 6 Ποσοστά ογκολογικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία για την	

αντιμετώπιση αναιμίας σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Έρευνα, ECAS	58
EIKONA 7 Ποσοστά των καρκινοπαθών ασθενών που έλαβαν ΕΠ, μεταγγίσεις, αποκλειστικά σίδηρο ή που δεν έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης	61

ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

ΓΡΑΦΗΜΑ 1 Απεικόνιση της κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο κακοήθειας	72
ΓΡΑΦΗΜΑ 2 Απεικόνιση της κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που έλαβαν θεραπεία με ΕΠ για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο κακοήθειας	72
ΓΡΑΦΗΜΑ 3 Απεικόνιση της κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που υπεβλήθησαν σε μετάγγιση για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο κακοήθειας	73
ΓΡΑΦΗΜΑ 4 Απεικόνιση της κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που έλαβαν θεραπεία αποκλειστικά με Σίδηρο για την αντιμετώπιση της Αναιμίας, ανά τύπο κακοήθειας	73
ΓΡΑΦΗΜΑ 5 Απεικόνιση της κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που δεν έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο κακοήθειας	74
ΓΡΑΦΗΜΑ 6 Απεικόνιση της κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο θεραπευτικής παρέμβασης	74
ΓΡΑΦΗΜΑ 7 Απεικόνιση κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που έλαβαν θεραπεία με ΕΠ για την αντιμετώπιση αναιμίας, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης	78
ΓΡΑΦΗΜΑ 8 Απεικόνιση κατανομής του κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15 εβδομάδων με πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης – <i>RESPONDERS</i>	78
ΓΡΑΦΗΜΑ 9 Απεικόνιση κατανομής του κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15-	

εβδομάδων με πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης - <i>NON RESPONDERS</i>	79
ΓΡΑΦΗΜΑ 10 Απεικόνιση κατανομής του κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15-εβδομάδων με βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης – <i>RESPONDERS</i>	79
ΓΡΑΦΗΜΑ 11 Απεικόνιση κατανομής του κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15-εβδομάδων με βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης– <i>NON RESPONDERS</i>	80
ΓΡΑΦΗΜΑ 12 Απεικόνιση κατανομής της διαφοράς κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15-εβδομάδων, με πρωτότυπα συγκριτικά με βιο-ομοειδή προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης – <i>RESPONDERS</i>	80
ΓΡΑΦΗΜΑ 13 Απεικόνιση κατανομής της διαφοράς κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15-εβδομάδων, με πρωτότυπα συγκριτικά με βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης, – <i>NON RESPONDERS</i> .	81
ΓΡΑΦΗΜΑ 14 Απεικόνιση κατανομής της συνολικής διαφοράς κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15-εβδομάδων με πρωτότυπα συγκριτικά με βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης (<i>RESPONDERS+NON-RESPONDERS</i>)	81
ΓΡΑΦΗΜΑ 15 Κόστος θεραπείας διάρκειας 15-εβδομάδων με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ (€) – <i>RESPONDERS</i>	82
ΓΡΑΦΗΜΑ 16 Κόστος θεραπείας διάρκειας 15 εβδομάδων με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ (€) - <i>NON-RESPONDERS</i>	82
ΓΡΑΦΗΜΑ 17 Συνολικό Κόστος θεραπείας διάρκειας 15 εβδομάδων με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ (€) (<i>RESPONDERS+NON-RESPONDERS</i>)	83
ΓΡΑΦΗΜΑ 18 Διαφορά Κόστους θεραπείας διάρκειας 15 εβδομάδων με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ (€), ανά κατηγορία ασθενών	83

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο στόχος της μελέτης ήταν να προσδιοριστεί η δυνητική εξοικονόμηση κόστους, που σχετίζεται με τη χρήση βιο-ομοειδών έναντι των πρωτοτύπων προϊόντων ερυθροποιητικών παραγόντων (ΕΠ), για την αντιμετώπιση της αναιμίας, που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία, νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα.

Η ανάλυση των επιπτώσεων επί του προϋπολογισμού, βασίστηκε σε εθνικά επιδημιολογικά, κλινικά και οικονομικά δεδομένα. Τα επιδημιολογικά στοιχεία ελήφθησαν από τη μελέτη GLOBOCAN της WHO και την Ευρωπαϊκή Έρευνα για την αναιμία του καρκίνου (ECAS). Η χορήγηση των ΕΠ, σύμφωνα με διάφορα δοσολογικά σχήματα και περιόδους θεραπείας, εκτιμήθηκε για τα βιο-ομοειδή και πρωτότυπα προϊόντα ΕΠ, κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς σε *Responders* και *Non-Responders*. Τα κόστη της θεραπευτικής αγωγής εκτιμήθηκαν με βάση τις ισχύουσες τιμές για το έτος 2012. Η κατανάλωση των ΕΠ βασίστηκε σε δεδομένα από το μεγαλύτερο Ασφαλιστικό Οργανισμό στη χώρα μας.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα επίπτωσης στη χώρα μας, 2.551 νεοδιαγνωσθέντες ογκολογικοί ασθενείς με αναιμία αναμένεται να αντιμετωπίζονται με ΕΠ. Το μέσο κόστος της θεραπείας ασθενών με πρωτότυπα προϊόντα ΕΠ, για διάρκεια θεραπείας 15 εβδομάδων, στην περίπτωση των *Responders* είναι € 2.887 και € 5.019 στην περίπτωση των *Non-Responders*, ενώ οι αντίστοιχες τιμές που επιτυγχάνονται με την χρήση βιο-ομοειδών είναι € 2.623 και € 4.009 αντίστοιχα. Η θεραπεία αναιμικών ασθενών με πρωτότυπα προϊόντα ΕΠ ανέρχεται σε € 10.084.800 σε σύγκριση με € 8.460.119 όταν χρησιμοποιούνται βιο-ομοειδή, οδηγώντας σε συνολική μείωση του κόστους κατά 19,20% υπέρ των βιο-ομοειδών, η οποία αντιστοιχεί στο 5% της ετήσιας συνολικής κατανάλωσης ΕΠ στη χώρα.

Περαιτέρω έρευνα είναι αναγκαία προκειμένου να αποσαφηνιστούν πιθανές αβεβαιότητες, που σχετίζονται με τα αποτελέσματα από την χρήση των εν λόγω προϊόντων σε ασθενείς και τα οποία προκύπτουν μέσω εμπειρικών δεδομένων από την καθημερινή κλινική πρακτική.

Λέξεις-κλειδιά: Ανάλυση Επιπτώσεων Προϋπολογισμού, Βιο-ομοειδή, Ερυθροποιητικοί Παράγοντες, Ελλάδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της δυνητικής εξοικονόμησης κόστους, που σχετίζεται με τη χρήση βιο-ομοειδών έναντι των πρωτοτύπων φαρμακευτικών προϊόντων ερυθροποιητικών παραγόντων, για τη διαχείριση των νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα, με αναιμία, που προκαλείται από τη χημειοθεραπευτική αγωγή.

Το θεωρητικό μέρος της μελέτης περιλαμβάνει τρεις βασικές ενότητες. Η πρώτη ενότητα επιχειρεί μια εισαγωγή στα χαρακτηριστικά της αναιμίας του καρκίνου, παραθέτοντας στοιχεία αιτιολογίας, κατηγοριοποίησης νόσου ανάλογα της βαρύτητας αυτής, επιδημιολογικά δεδομένα καθώς και κλινικές επιπτώσεις στον ασθενή. Συγκεκριμένη αναφορά γίνεται στις τρεις εναλλακτικές θεραπευτικές αγωγές της αναιμίας του καρκίνου, οι οποίες περιλαμβάνουν τις μεταγγίσεις, τη χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων και το συνδυασμό ερυθροποιητικών παραγόντων και σιδήρου. Παράλληλα επιχειρείται η ανασκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας, όσον αφορά στη σύγκριση των εν λόγω θεραπευτικών εναλλακτικών, ως προς την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια τους, καθώς και την επίδρασή τους σε συγκεκριμένες παραμέτρους της νόσου, εστιάζοντας στους ερυθροποιητικούς παράγοντες οι οποίοι αποτελούν αντικείμενο της παρούσας εργασίας.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ερυθροποιητικοί παράγοντες ανήκουν στα βιολογικά φάρμακα και η ανάπτυξη και έγκριση κυκλοφορίας τους απαιτεί περισσότερο σύνθετες διαδικασίες συγκριτικά με τα λοιπά συμβατικά φάρμακα, η δεύτερη ενότητα του θεωρητικού μέρους περιγράφει τους προεγκριτικούς και μετεγκριτικούς ελέγχους φαρμακευτικών προϊόντων και ειδικότερα των βιολογικών προϊόντων, που εφαρμόζονται σε ευρωπαϊκό και εθνικό επίπεδο. Στα πλαίσια της συγκεκριμένης ανάλυσης, γίνεται εκτενής αναφορά στον ορισμό, τις διαδικασίες ανάπτυξης και έγκρισης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων. Παράλληλα θίγονται ιδιαίτερος κρίσιμα θέματα όπως η ανταλλαξιμότητα-υποκατάσταση των βιολογικών πρωτοτύπων προϊόντων αναφοράς από τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή τους καθώς και το μοντέλο συνταγογράφησης βιο-ομοειδών που ακολουθούν οι θεράποντες ιατροί στην Ευρώπη.

Η τελευταία ενότητα του θεωρητικού μέρους κάνει μια εισαγωγή στις κοινωνικο-οικονομικές αξιολογήσεις των τεχνολογιών υγείας και επιχειρεί την ανασκόπηση των φαρμακο-οικονομικών μελετών ερυθροποιητικών παραγόντων και των περιορισμένων

μελετών συγκριτικής οικονομικής αξιολόγησης βιο-ομοειδών και πρωτότυπων φαρμακευτικών προϊόντων, που είναι δημοσιευμένες στην επιστημονική βιβλιογραφία.

Προκειμένου να επιτευχθεί ο σκοπός της μελέτης και λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα, επιλέχθηκε και εφαρμόστηκε η ανάλυση των επιπτώσεων επί του προϋπολογισμού (Budget Impact Analysis), λαμβάνοντας υπόψη τη προοπτική των ασφαλιστικών οργανισμών. Για την διενέργεια της ανάλυσης χρησιμοποιήθηκαν εθνικά επιδημιολογικά, κλινικά και οικονομικά δεδομένα. Τα επιδημιολογικά στοιχεία ελήφθησαν από τη μελέτη GLOBOCAN της WHO και την Ευρωπαϊκή Έρευνα για την αναιμία του καρκίνου (ECAS). Η κατανάλωση ερυθροποιητικών παραγόντων για τα βιο-ομοειδή και πρωτότυπα προϊόντα εκτιμήθηκε με βάση τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα αυτών, τη συνήθη διάρκεια θεραπείας της αναιμίας, στα πλαίσια των χημειοθεραπευτικών σχημάτων που χορηγούνται, και την ανταπόκριση των ασθενών στη συγκεκριμένη αγωγή.

Στη ενότητα των αποτελεσμάτων, παρατίθενται σχετικοί πίνακες και γραφήματα δεδομένων που αφορούν α) στην εκτίμηση του αριθμού νεοδιαγνωσθέντων Ελλήνων ογκολογικών ασθενών με αναιμία, που προκαλείται από χημειοθεραπεία και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ερυθροποιητικούς παράγοντες, μεταγγίσεις ή σίδηρο, για κάθε τύπο κακοήθειας και β) τα κόστη θεραπείας με τη χρήση πρωτοτύπων ή βιο-ομοειδών προϊόντων ερυθροποιητικών παραγόντων και σχετικά συγκριτικά οικονομικά στοιχεία.

Τα οφέλη από την εξοικονόμηση κόστους μέσω της χρήσης των βιο-ομοειδών, αναλύονται στο κεφάλαιο της συζήτησης, λαμβάνοντας υπόψη δεδομένα κατανάλωσης ερυθροποιητικών παραγόντων από το μεγαλύτερο Ασφαλιστικό Οργανισμό στη χώρα μας (ΕΟΠΥΥ).

Η οικονομική κρίση στην χώρα μας έχει καταστήσει επιτακτική την ανάγκη εφαρμογής σε εθνικό επίπεδο φαρμακοοικονομικών αξιολογήσεων στις διαθέσιμες εγκεκριμένες τεχνολογίες υγείας, προκειμένου να επιτευχθεί η σωστή ισορροπία ανάμεσα στην παροχή καθολικής πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας υψηλής ποιότητας και στην τήρηση των δημοσιονομικών περιορισμών. Η λήψη αποφάσεων για τη φροντίδα υγείας θα πρέπει να βασίζεται σε επιστημονικά τεκμηριωμένες θεραπείες, προκειμένου να επιτευχθεί η βιωσιμότητα των ασφαλιστικών οργανισμών.

Η ανάλυση επιπτώσεων προϋπολογισμού επιλέχθηκε ως η πλέον κατάλληλη μέθοδος οικονομικής αξιολόγησης, καθώς οικονομικές αξιολογήσεις κόστους-

αποτελεσματικότητας και κόστους-χρησιμότητας, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα των βιο-ομοειδών και πρωτοτύπων φαρμακευτικών προϊόντων ερυθροποιητικών παραγόντων στην αντιμετώπιση της αναιμίας ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα, δεν ήταν δυνατές. Η αδυναμία εφαρμογής τους έγκειται στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν υποστηρικτικά στοιχεία στη διεθνή βιβλιογραφία, σχετικά με τη σύγκριση βιο-ομοειδών και πρωτοτύπων προϊόντων ερυθροποιητινών.

Η παρούσα μελέτη βασίστηκε σε έγκυρα εθνικά και διεθνή δεδομένα τεκμηρίωσης, για την εκτίμηση των επιδημιολογικών στοιχείων της αναιμίας, καθώς και σε στοιχεία διαχείρισης νόσου. Ωστόσο, περαιτέρω έρευνα είναι αναγκαία με βάση καταγεγραμμένα αποτελέσματα σε ασθενείς, που να προκύπτουν μέσω εμπειρικών δεδομένων από την καθημερινή κλινική πρακτική.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Αναιμία Καρκίνου

1.1 Εισαγωγικά στοιχεία

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization, WHO), ως αναιμία ορίζεται η κατάσταση του αίματος κατά την οποία η τιμή της αιμοσφαιρίνης (Hemoglobin, Hb) είναι χαμηλότερη των φυσιολογικών τιμών:

- 14–18g/dL στους άνδρες και
- 12–16g/dL στις γυναίκες.

Στον Πίνακα 1, παρατίθενται στοιχεία κατηγοριοποίησης της αναιμίας ανάλογα με τη βαρύτητά της, σύμφωνα με διάφορους Οργανισμούς Υγείας, όπως την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας και το Εθνικό Ινστιτούτο για τον Καρκίνο στις ΗΠΑ (National Cancer Institute, NCI) ¹.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Κατηγοριοποίηση Αναιμίας σύμφωνα με διάφορους Οργανισμούς Υγείας ανά επίπεδο Hb (g/dl)

Κατάταξη της αναιμίας ανάλογα με τη βαρύτητά της		
Σοβαρότητα	WHO	NCI
Βαθμού 0	≥11.0 g/dl	Φ.Τ.*
Βαθμού 1 (ήπια)	9.5-10.9 g/dl	10g/dl-Φ.Τ.
Βαθμού 2 (μέτρια)	8.0-9.4 g/dl	8.0-10.0 g/dl
Βαθμού 3 (σοβαρή)	6.5-7.9 g/dl	6.5-7.9 g/dl
Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή)	<6.5 g/dl	<6.5 g/dl

Φ.Τ.= Φυσιολογικές τιμές Hb (12.0-16.0g/dl για τις γυναίκες και 14.0-18.0g/dl για τους άνδρες)

Πηγή: Groopman JE and Itri L, (1999) "Chemotherapy-Induced Anemia in Adults: Incidence and Treatment", *J Natl Cancer Inst*, 91 (19): 1616-1634 ¹.

Η αναιμία αποτελεί μία από τις πιο συχνές και σημαντικές επιπλοκές του καρκίνου και εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών. Η συχνότητα εμφάνισης και το μέγεθός της εξαρτάται από παράγοντες όπως α) ο τύπος, η έκταση και το στάδιο της νόσου, β) η θεραπεία που ακολουθείται για την αντιμετώπιση της κακοήθειας (είδος θεραπευτικής αγωγής, σχήμα χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, συχνότητα και ένταση θεραπείας) και γ) τα χαρακτηριστικά του ασθενούς όπως η ηλικία, το φύλο και παράλληλες νοσογόνες καταστάσεις.

Τα αίτια που οδηγούν στην εμφάνιση της αναιμίας καρκίνου ποικίλλουν. Μπορεί να οφείλονται στην κακοήθη νόσο ή στη θεραπεία της υποκείμενης νόσου. Στο Πίνακα 2 παρατίθενται οι κυριότεροι λόγοι που προκαλούν αναιμία καρκίνου^{2, 3}.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Τα κυριότερα αίτια εμφάνισης αναιμίας σε ασθενείς με καρκίνο

Σχετιζόμενα με την κακοήθη νόσο

- Απώλεια αίματος ή ανεπάρκεια σιδήρου
- Διατροφικές ελλείψεις (σίδηρος, φυλλικό οξύ κ.α.)
- Αιμοποιητικές διαταραχές
- Διαταραχές ενδοκρινικού συστήματος
- Φλεγμονώδεις κυτοκίνες που σχετίζονται με την ύπαρξη χρόνιας νόσου

Σχετιζόμενα με τη θεραπεία της κακοήθειας

- Μυελοκαταστολή που οφείλεται στη χημειοθεραπεία ή στην ακτινοθεραπεία
- Νεφροτοξικότητα που οφείλεται στην χημειοθεραπευτική αγωγή
- Απώλεια αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση στα πλαίσια αντιμετώπισης της νόσου

Επίσης, ανάλογα με τον τύπο της κακοήθειας, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση γαστρεντερικών, ουρολογικών ή γυναικολογικών κακοηθειών, η αναιμία εμφανίζεται συνήθως λόγω των συχνών αιμορραγιών που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο.

Στην περίπτωση όπου δεν υπάρχει διήθηση μυελού ή απώλεια αίματος, αιμόλυση, νεφρική/ηπατική ανεπάρκεια ή διαιτολογικοί λόγοι που δικαιολογούν την εμφάνιση αναιμίας, τότε έχουμε τη επονομαζόμενη «αναιμία σχετιζόμενη με τον καρκίνο» (Cancer Related Anemia). Ο συγκεκριμένος τύπος αναιμίας οφείλεται αποκλειστικά στην κακοήθη νόσο.

Η αναιμία που σχετίζεται με τον καρκίνο μαζί με αναιμίες που συναντάμε σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτελούν ξεχωριστή οντότητα, την επονομαζόμενη αναιμία της χρόνιας νόσου (Anemia of Chronic Disease, ACD). Η αναιμία χρόνιας νόσου ευθύνεται για το 50% περίπου των αναιμιών σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν απώλεια αίματος, αιμόλυση, ή αιματολογικές κακοήθειες ενώ ο καρκίνος αποτελεί την κύρια αιτία αναιμίας για το 20% περίπου των περιπτώσεων⁴.

Στους ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, η αιτιολογία της αναιμίας είναι πολυπαραγοντική. Στους ασθενείς αυτούς, τόσο η έλλειψη

ερυθροποιητίνης όσο και η μειωμένη απόκριση των προγονικών ερυθροειδών κυττάρων στην ενδογενή ερυθροποιητίνη συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση αναιμίας.

Αναλυτικότερα, η αναιμία, που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία, προκαλείται από τις άμεσες επιδράσεις των κυτταροτοξικών παραγόντων στη διαδικασία της αιμοποίησης (συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης των προδρόμων ερυθροκυττάρων). Για παράδειγμα, η cis-platin όταν χορηγείται για παρατεταμένη χρονική περίοδο προκαλεί προοδευτικά νεφρική δυσλειτουργία, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μειωμένη νεφρική παραγωγή ενδογενούς ερυθροποιητίνης και επομένως σε μειωμένη παραγωγή ερυθροκυττάρων ⁵. Επίσης, η χημειοθεραπεία επιδρά αρνητικά στην διαδικασία της αιμοποίησης και λόγω της βλαπτικής της δράσης στην δεξαμενή των βλαστικών κυττάρων. Γενικά, οι μυελοκατασταλτικές επιδράσεις των κυτταροτοξικών παραγόντων αθροίζονται κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενων κύκλων χημειοθεραπείας, γεγονός που αποδεικνύεται από την σταθερή αύξηση του ρυθμού εμφάνισης και της έντασης της αναιμίας με την πρόοδο της χημειοθεραπείας. Ανάλογες επιδράσεις εμφανίζουν και άλλοι κυτταροτοξικοί παράγοντες, οι κυριότεροι εκ των οποίων είναι οι Docetaxel, 5-FU, Paclitaxel, Topotecan, Vinorelbine αλλά και χημειοθεραπευτικά σχήματα όπως Cisplatin – Cyclophosphamide, Cisplatin - Etoposide, 5 FU - Carboplatin, Paclitaxel – Doxorubicin και Paclitaxel - Carboplatin ¹⁰⁷.

Η αναιμία συνήθως αποτελεί έναν αρνητικό προγνωστικό παράγοντα στην κλινική πορεία του καρκίνου και μία σημαντική παράμετρο στην κλινική σταδιοποίηση πολλών κακοήθων νόσων.

Όπως θα συζητηθεί παρακάτω, η αναιμία που σχετίζεται με τον καρκίνο έχει σημαντικές επιδράσεις στη φυσική λειτουργικότητα του ασθενούς αλλά και σε ψυχολογικό, κοινωνικό επίπεδο καθώς και γενικότερα στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.

1.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Ο Διεθνής Οργανισμός για την Έρευνα του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer, IARC), σε συνεργασία με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, παρέχει σε σχετική ιστοσελίδα του (GLOBOCAN 2008) στο διαδίκτυο επιδημιολογικά στοιχεία συχνότητας, θνησιμότητας και επιπολασμού του καρκίνου για χρονικό διάστημα 5 ετών ⁶. Τα δεδομένα αυτά προέρχονται από 184 χώρες συνολικά και

κατηγοριοποιούνται ανά τύπο καρκίνου και ανά χώρα. Ο πληθυσμός των ασθενών που χρησιμοποιήθηκε καθορίστηκε με ειδικές μεθόδους επιλογής πληθυσμού ανά χώρα και με συγκεκριμένα κριτήρια (EUCAN Sampling Distribution) ⁷.

Επιδημιολογικά στοιχεία επιπολασμού και δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της αναιμίας του καρκίνου εντοπίζονται συνήθως στα πλαίσια κλινικών μελετών, οι οποίες διενεργούνται με στόχο να διερευνηθεί η θεραπευτική αντιμετώπιση της αναιμίας του καρκίνου ή ειδικότερα να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα κυτταροτοξικών παραγόντων. Οι πληθυσμοί των ασθενών, που λαμβάνουν μέρος στις μελέτες αυτές συνήθως εμφανίζουν πολύ χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης και επιλέγονται με αυστηρά κριτήρια, που ορίζονται με προκαθορισμένα κλινικά πρωτόκολλα ^{1, 8, 9, 10, 11}.

Το 2004, έρχονται στο φως τα αποτελέσματα ευρωπαϊκής έρευνας για την αναιμία του καρκίνου (European Cancer Anaemia Survey, ECAS), η οποία ανέδειξε ιδιαίτερα υψηλές τιμές επιπολασμού και συχνότητας εμφάνισης της αναιμίας, σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο στην Ευρώπη. Η συγκεκριμένη ευρωπαϊκή έρευνα βασίστηκε στην καταγραφή δεδομένων εξέλιξης, σοβαρότητας και θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου σε μεγάλο και αντιπροσωπευτικό πληθυσμό ογκολογικών ασθενών ^{12, 13}. Ο ορισμός της αναιμίας (επίπεδα Hb<12.0 g/dL) βασίστηκε στα κριτήρια κατάταξης του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (National Cancer Institute, NCI) και του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC). Σύμφωνα με τα ίδια κριτήρια η αναιμία κατηγοριοποιήθηκε περαιτέρω:

- σε αναιμία ήπιου βαθμού (11.9–10.0 g/dL),
- μετρίου βαθμού (9.9–8.0 g/dL) και
- σοβαρού βαθμού (<8.0 g/dL).

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η αναιμία, που προκαλείται από χημειοθεραπεία, αποτελεί συχνή και σημαντική επιπλοκή της χημειοθεραπείας, με ποσοστό επίπτωσης 62,7% ¹². Επιπρόσθετα, το 19,5% των ασθενών φαίνεται να εμφανίζει αναιμία κατά τον πρώτο κύκλο χημειοθεραπείας, ποσοστό το οποίο αυξάνεται με την πορεία της χημειοθεραπείας, φθάνοντας το 46,7% των ασθενών στο πέμπτο κύκλο της χημειοθεραπευτικής αγωγής.

Σύμφωνα με μετα-αναλύσεις που διενεργήθηκαν από τους Barrett-Lee et al, το 2006¹⁴, επί της ευρωπαϊκής έρευνας για την αναιμία του καρκίνου (ECAS)

αναδείχθηκαν οι βασικότεροι προγνωστικοί παράγοντες αναιμίας σε ογκολογικούς ασθενείς με αναιμία, που προκαλείται από χημειοθεραπευτική αγωγή, οι οποίοι είναι :

- Ο τύπος της κακοήθειας. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι ο καρκίνος του πνεύμονα ή ο καρκίνος γυναικολογικού τύπου εμφανίζει υψηλά ποσοστά αναιμίας συγκριτικά με άλλους τύπους καρκίνου, όπως του γαστρεντερικού συστήματος.
- Ο τύπος του χημειοθεραπευτικού σχήματος. Για παράδειγμα, τα πλατινούχα φαρμακευτικά προϊόντα οδηγούν σε υψηλότερα ποσοστά αναιμίας συγκριτικά με τα μη πλατινούχα φαρμακευτικά προϊόντα.
- Η διάρκεια του χημειοθεραπευτικού σχήματος. Η αναιμία αυξάνεται με την πρόοδο των χημειοθεραπευτικών κύκλων.
- Η τιμή της αιμοσφαιρίνης του ασθενούς με την οποία ξεκινάει την χημειοθεραπευτική αγωγή. Όσο πιο έγκαιρα ξεκινά η θεραπεία τόσο υψηλότερο είναι το ποσοστό ανταπόκρισης στην αντιαναιμική θεραπεία και χαμηλότερη η ανάγκη για μετάγγιση.
- Ο ρυθμός μείωσης των επιπέδων αιμοσφαιρίνης.
- Το φύλο, καθώς οι γυναίκες παρουσιάζουν αναιμία συχνότερα από τους άνδρες.

Ο θεράπων ιατρός, λαμβάνοντας υπόψη τους ανωτέρω παράγοντες, δύναται να εντοπίζει κλινικά τους ασθενείς με τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αναιμίας πριν την έναρξη χορήγησης χημειοθεραπευτικής αγωγής, προκειμένου να επιτυγχάνεται ο πλέον κατάλληλος σχεδιασμός διαχείρισης της νόσου.

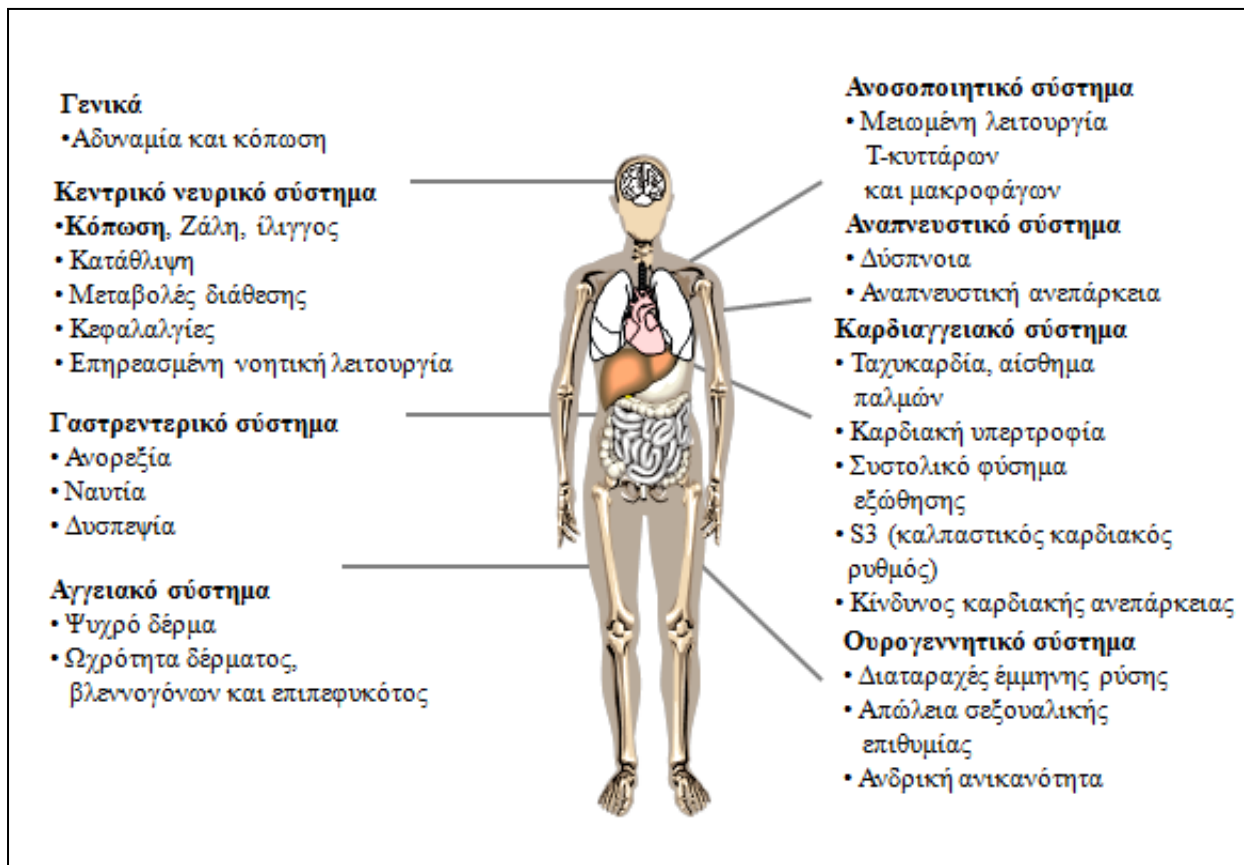
1.3 Κλινικές Επιπτώσεις Αναιμίας του Καρκίνου

Οι κλινικές επιπτώσεις της αναιμίας καρκίνου ανά οργανικό σύστημα παρατίθενται στην Εικόνα 1 ¹⁵. Μεταξύ των πιο συχνών και σημαντικών κλινικών επιπτώσεων αναφέρονται αδυναμία, κόπωση, δύσπνοια, ταχυκαρδία, ζάλη, ανορεξία και υπερευαισθησία στο κρύο ¹⁶.

Σύμφωνα με την επιστημονική βιβλιογραφία, η κόπωση φαίνεται να αποτελεί το πιο συχνά αναφερόμενο σύμπτωμα στους ογκολογικούς ασθενείς ¹⁷. Σε μελέτη των Ashbury et al το 1998, ερωτήθηκαν 913 ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει αντινεοπλασματική αγωγή διάρκειας 2 ετών. Οι αναφορές των συμπτωμάτων που σχετίζονταν με τον καρκίνο και η επίδρασή αυτών στον τρόπο ζωής των ασθενών ποσοτικοποιήθηκαν, οδηγώντας σε σημαντικά συμπεράσματα. Συγκεκριμένα, οι περισσότεροι συμμετέχοντες ήταν γυναίκες (66%), με καρκίνο μαστού (64%), ενώ ο πιο συχνός τύπος καρκίνου ανάμεσα στους άνδρες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν ο

καρκίνος του προστάτη (40%). Σχεδόν το 94% των ερωτηθέντων ανέφερε την εμφάνιση ενός ή περισσότερων συμπτωμάτων. Η κόπωση και το άγχος ήταν τα περισσότερο συχνά αναφερθέντα συμπτώματα (78% και 77%, αντίστοιχα). Σημειώνεται ότι η κόπωση εμφανίστηκε με μεγαλύτερη συχνότητα συγκριτικά με άλλα συμπτώματα, που σχετίζονταν με την αντινεοπλασματική αγωγή, όπως διαταραχές ύπνου (55%), ναυτία (48%), απώλεια μαλλιών (44%) και πόνος (42%).

ΕΙΚΟΝΑ 1 Οι κλινικές επιπτώσεις της αναιμίας του καρκίνου ανά οργανικό σύστημα



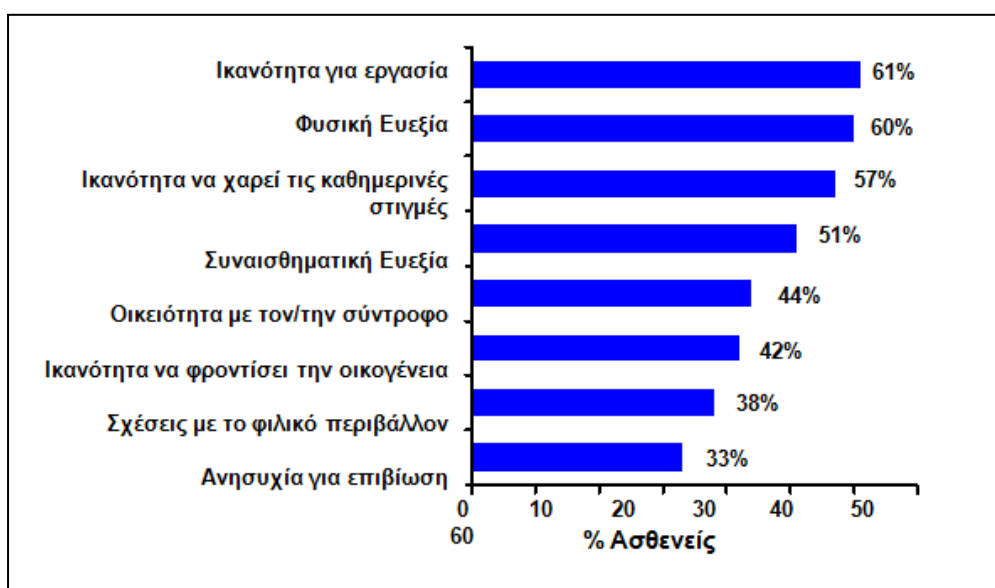
Σύμφωνα με τους Vogelzang NJ et al το 1997¹⁸, παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ ασθενών και ογκολόγων ιατρών, ως προς τον τρόπο αξιολόγησης των συμπτωμάτων πόνου και κόπωσης. Σε σχετικό ερώτημα που τέθηκε στους ασθενείς ως προς την επιλογή αντιμετώπισης κατά προτεραιότητα α) του πόνου, β) της κόπωσης ή γ) εάν η θεραπεία είναι ίσης σημασίας και για τα δύο συμπτώματα (πόνος και κόπωση), το 41% των ασθενών επέλεξαν τη κόπωση έναντι του 34% αυτών που επέλεξαν τον πόνο. Αντίθετα το 94% των ογκολόγων επέλεξε τον πόνο και μόνο το 5% αυτών την κόπωση.

Επομένως, οι ασθενείς φαίνεται ότι δίνουν μεγαλύτερη σημασία από τους θεράποντες ιατρούς τους στην αντιμετώπιση της κόπωσης συγκριτικά με τον πόνο.

Η κόπωση αποτελεί έναν ιδιαίτερα επιβαρυντικό παράγοντα της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Η επίδραση της στην φυσική κατάσταση αυτού εξαρτάται από την βαρύτητα αναιμίας, ενώ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η ιδιοσυγκρασία του κάθε ατόμου.

Η Εικόνα 2 παραθέτει τα πεδία της καθημερινής ζωής 419 ογκολογικών ασθενών, οι οποίοι ανέφεραν ότι επηρεάζονται από την κόπωση «πολύ» ή «κατά κάποιο τρόπο»¹⁸. Όπως αποδεικνύεται, μεγάλο εύρος δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής των ασθενών επηρεάζεται αρνητικά, συμπεριλαμβανομένων της ικανότητας εργασίας, της φυσικής και συναισθηματικής ευεξίας καθώς και της οικειότητας με τον σύντροφό τους.

Εικόνα 2 Αναιμία και Ποιότητα ζωής



1.4 Θεραπευτική Αντιμετώπιση Αναιμίας Καρκίνου

Οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της αναιμίας περιλαμβάνουν:

- τη θεραπεία της υποκείμενης αιτίας ή
- την παροχή υποστηρικτικής φροντίδας μέσω μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ή
- τη χορήγηση παραγόντων διέγερσης ερυθροποίησης και συγκεκριμένα των Ερυθροποιητικών παραγόντων (ΕΠ), με ή χωρίς συμπληρώματα σιδήρου^{19, 20}.

1.4.1 Μεταγγίσεις

Οι μεταγγίσεις συνιστώνται στην περίπτωση χρόνιας συμπτωματικής αναιμίας για την διόρθωση πολύ χαμηλών επιπέδων Hb (<9 g / dl)^{21, 20, 22}.

Η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων θεωρείται σχετικά φθηνή θεραπευτική αγωγή, ενώ αποτελεί τη βασικότερη επιλογή:

- στις περιπτώσεις όπου απαιτείται η άμεση διόρθωση αναιμίας, όπως στην περίπτωση αιμορραγιών ή επιπέδων Hb απειλητικών για τη ζωή του ασθενή και
- ειδικά για τους ασθενείς με εκτεταμένη κακοήθη νόσο και μικρό προσδόκιμο ζωής.

Σε αυτές τις περιπτώσεις η άμεση ανακούφιση από τα συμπτώματα της αναιμίας είναι ιδιαίτερος κρίσιμα, οπότε η χρήση μεταγγίσεων αποτελεί μοναδική επιλογή ιδιαίτερος για τους ασθενείς που εμφανίζουν έντονα συμπτώματα.

Ωστόσο οι μεταγγίσεις εμφανίζει ορισμένους περιορισμούς. Συγκεκριμένα:

- Δεν διορθώνουν την υποκείμενη αιτία της αναιμίας²³.
- Επιτυγχάνουν παροδική αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, χωρίς όμως να παρέχουν τα βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα οφέλη επί της ποιότητας ζωής των ασθενών (Quality of Life) που επιτυγχάνονται με τους ΕΠ^{24, 25}.
- Έχουν συσχετιστεί με θέματα ασφάλειας και με κινδύνους μετάδοσης ασθενειών (π.χ. λοιμωδών νοσημάτων), με φαινόμενα υπερφόρτωσης σιδήρου καθώς και με τη κατανάλωση των ήδη μειωμένων διαθέσιμων μονάδων αίματος^{20, 26, 27, 28, 29}. Παρά τις προόδους που έχουν επιτευχθεί όσον αφορά στις διαδικασίες ελέγχου αίματος, ο κίνδυνος μεταβίβασης λοιμωδών παραγόντων (περιλαμβανομένων του ιού της ηπατίτιδας, HIV και βακτηριδίων) αν και πολύ μικρός δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς.
- Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να μην επιδέχονται τη συγκεκριμένη αγωγή λόγω α) «αλλοανοσοποίησης» δηλαδή προβλημάτων ασυμβατότητας και ειδικά εμφάνισης πολλαπλών αλλο-αντισωμάτων (γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη επιβίωση των ερυθροκυττάρων), β) αδυναμίας πρόσβασης σε περιβάλλον με κατάλληλο εξοπλισμό για μετάγγιση ή γ) θρησκευτικών πεποιθήσεων.
- Μπορεί να συσχετιστούν με αλλεργικές και αιμολυτικές αντιδράσεις καθώς και με πιθανή ανοσοκαταστολή.
- Συσχετίζονται με άμεσα και έμμεσα ιατρικά κόστη^{26, 27, 28}.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ειδικά στην Ελλάδα:

α) υπάρχουν περιορισμένες διαθέσιμες μονάδες αίματος,

β) δίνεται προτεραιότητα σε χειρουργικές επεμβάσεις, γεγονός που οδηγεί σε πρόσθετους περιορισμούς, όσον αφορά στη διαθεσιμότητα αίματος, και
γ) η χρήση μεταγγίσεων απαιτεί νοσηλεία, με αποτέλεσμα την αύξηση του άμεσου και έμμεσου κόστους για τα συστήματα κοινωνικής ασφάλισης.

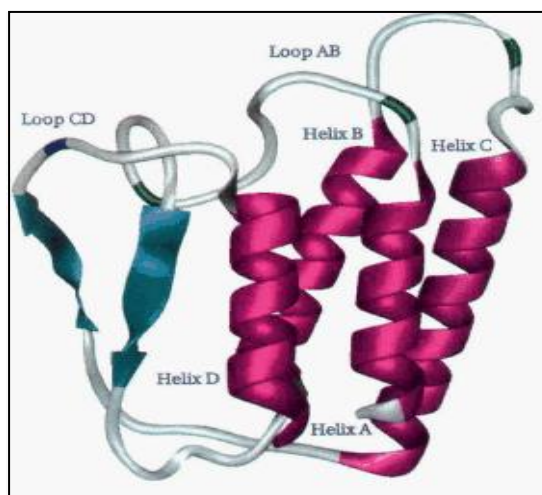
Επιπλέον οι Kanavos et al το 2006 εκπόνησαν μελέτη υπολογισμού του κόστους που απαιτείται για την συλλογή, τον έλεγχο και την αποθήκευση αίματος καθώς και του συνολικού κόστους μετάγγισης στην Ελλάδα³⁰. Οι συγγραφείς της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μετάγγιση αίματος έχει ένα σημαντικό κόστος για το σύστημα υγείας και συνεπώς α) οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής υγείας θα πρέπει να ενθαρρύνουν τους ιατρούς για την ορθολογική χρήση των διαθέσιμων μονάδων αίματος, β) να αξιοποιηθούν οι υφιστάμενες πολιτικές για την περαιτέρω βελτίωση των διαδικασιών συλλογής και παροχής αίματος, γ) να ενθαρρυνθούν περαιτέρω οι εθελοντές αιμοδότες στην Ελλάδα, καθώς επίσης δ) να εξεταστούν εναλλακτικές λύσεις πέρα των μεταγγίσεων, όπου υπάρχει η σχετική δυνατότητα.

1.4.2 Ερυθροποιητικοί Παράγοντες (ΕΠ)

Γενικά

Η ανθρώπινη ερυθροποιητίνη είναι μία ενδογενής γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη, που αποτελεί τον πρωτεύοντα ρυθμιστή της ερυθροποίησης μέσω ειδικής αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα της ερυθροποιητίνης στα ερυθροειδή προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών. Η μοριακή δομή της απεικονίζεται στην Εικόνα 3.

Εικόνα 3 Μοριακή δομή Ερυθροποιητίνης



Πηγή: Boissel J.P., Lee W.R, Presnell S.R., Cohen S F.E., and Bunn H.F., (1993), “Erythropoietin Structure-Function Relationships”, *The Journal of Biological Chemistry* 268 (21): 15983-15993³¹.

Η ερυθροποιητίνη διεγείρει, με τη μορφή του διεγερτικού παράγοντα της μίτωσης και της ορμόνης διαφοροποίησης, το σχηματισμό των ερυθροκυττάρων από πρόδρομα κύτταρα που προέρχονται από τον πληθυσμό των αρχέγονων κυττάρων. Το φαινομενικό μοριακό βάρος της ερυθροποιητίνης κυμαίνεται από 32.000 έως 40.000 dalton. Το πρωτεϊνικό κλάσμα του μορίου αποτελεί περίπου το 58% του συνόλου και αποτελείται από 165 αμινοξέα. Οι τέσσερις υδατανθρακικές αλυσίδες ενώνονται με την πρωτεΐνη με τρεις N-γλυκοσιδικούς δεσμούς και έναν O-γλυκοσιδικό δεσμό.

Κατά την εμβρυική ζωή, η ερυθροποιητίνη παράγεται από τα ηπατοκύτταρα, ενώ μετά τη γέννηση, σχεδόν όλη η κυκλοφορούσα ποσότητα αυτής προέρχεται από τα περιωληνιαρικά -δίκην ινοβλαστών- κύτταρα που εδράζουν στο φλοιό του νεφρού. Στους ενήλικες μικρή ποσότητα mRNA της ερυθροποιητίνης εκφράζεται στο ηπατικό παρέγχυμα, στο σπλήνα, στον πνεύμονα, στους όρχεις και στον εγκέφαλο. Στον εγκέφαλο, η δράση της είναι νευροτροφική και νευροπροστατευτική και διαφέρει από τη δράση της στην ερυθροποίηση^{32, 33}.

Η παραγωγή της ερυθροποιητίνης γίνεται και ρυθμίζεται κυρίως από τον νεφρό ως απόκριση των μεταβολών της ιστικής οξυγόνωσης. Η παραγωγή της ενδογενούς ερυθροποιητίνης στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι μειωμένη και η έλλειψη ερυθροποιητίνης αποτελεί την κύρια αιτία της αναιμίας τους. Η έκφραση όμως του γονιδίου αυτής δεν εξαρτάται μόνο από τη μείωση της οξυγόνωσης του αίματος αλλά και από την μείωση της μερικής πίεσης O₂ (μεγάλο υψόμετρο) ή και από την αύξηση της συγγένειας του οξυγόνου με το αίμα. Η συγκέντρωση της ερυθροποιητίνης παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση, με μέγιστη τιμή να εμφανίζεται τα μεσάνυχτα και να είναι 40% μεγαλύτερη συγκριτικά με τα πρωϊνά επίπεδα της³².

Ερυθροποιητικοί Παράγοντες στην Ελληνική Αγορά

Οι ΕΠ, που έχουν εγκριθεί και κυκλοφορούν σήμερα στην αγορά, αποτελούν προϊόντα ερυθροποιητίνης, παραγόμενα με διαδικασίες γενετικής μηχανικής. Παρασκευάζονται από κυτταρικές σειρές θηλαστικών με εφαρμογή της τεχνολογίας του ανασυνδυσμένου DNA και διεγείρουν την ερυθροποίηση με τον ίδιο μηχανισμό όπως και η ενδογενής ορμόνη.

Οι τύποι ΕΠ που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά είναι οι Epoetin α, Epoetin β, Epoetin ζ, και Darbepoetin α. Το μόριο των κλασσικών ερυθροποιητινών (α, β και ζ)

είναι ίδιο με αυτό της ενδογενούς ερυθροποιητίνης, έχει δηλαδή τον ίδιο αριθμό και θέση γλυκοζυλιωμένων περιοχών, που είναι υπεύθυνες για τη βιολογική τους δράση. Αντίθετα η Darbepoetin α είναι υπεργλυκοζυλιωμένη, καθώς ο πολυπεπτιδικός σκελετός του μορίου τροποποιείται με μια διαδικασία που ονομάζεται «site mutagenesis», προκαλώντας το σχηματισμό πέντε N-γλυκοζυ-λιωμένων περιοχών, σε σύγκριση με τρεις των κλασικών ερυθροποιητινών. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η Darbepoetin α να έχει μεγαλύτερο μοριακό βάρος, υψηλότερο αρνητικό φορτίο, και τρεις φορές μεγαλύτερη ημιπερίοδο ζωής, σε σύγκριση με τις κλασικές ερυθροποιητίνες³⁴.

Με βάση τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους, από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA), οι Epoetin α, Epoetin β και Epoetin ζ χορηγούνται για τη θεραπεία:

«... της συμπτωματικής αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (CRF) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς:

-Θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση και σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή διύλιση.

-Θεραπεία της σοβαρού βαθμού αναιμίας νεφρικής αιτιολογίας η οποία συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοδιύλιση.

-Θεραπεία της αναιμίας και μείωση της ανάγκης για μετάγγιση σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση συμπαγών όγκων, κακοήθους λεμφώματος ή πολλαπλού μυελώματος, και με κίνδυνο μετάγγισης όπως κρίνεται βάσει της γενικής κατάστασης του ασθενούς (π.χ. καρδιαγγειακή κατάσταση, προϋπάρχουσα αναιμία κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας).

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αύξηση της απόδοσης αυτόλογου αίματος από ασθενείς σε πρόγραμμα αυτομετάγγισης. Η χρήση τους σε αυτήν την ένδειξη πρέπει να σταθμίζεται έναντι του αναφερόμενου κινδύνου θρομβοεμβολικών συμβάντων. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με αναιμία μέτριας βαρύτητας (αιμοσφαιρίνη (Hb) 10-13g/dl (6,2-8,1mmol/l), χωρίς έλλειψη σιδήρου), σε περίπτωση που οι διαδικασίες εξοικονόμησης αίματος είναι μη διαθέσιμες ή ανεπαρκείς, όταν το

προγραμματισμένο μείζον χειρουργείο απαιτεί μεγάλο όγκο αίματος (4 ή περισσότερες μονάδες αίματος για τις γυναίκες και 5 ή περισσότερες μονάδες για τους άνδρες).

Μπορεί να χρησιμοποιηθούν πριν από μείζονα προγραμματισμένα ορθοπεδικά χειρουργεία, τα οποία θεωρητικά έχουν υψηλό αναμενόμενο κίνδυνο επιπλοκών κατά τη μετάγγιση, ώστε να μειώσει την έκθεση σε αλλογενικές μεταγγίσεις αίματος σε ενήλικες ασθενείς που δεν παρουσιάζουν έλλειψη σιδήρου. Η χρήση τους θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με αναιμία μέτριας βαρύτητας (π.χ. Hb 10-13g/dl ή 6,2-8,1mmol/l) οι οποίοι δεν συμμετέχουν σε κάποιο πρόγραμμα αυτομετάγγισης και οι οποίοι αναμένεται να υποστούν μια μέτρια απώλεια αίματος 900 έως 1800 ml. Στην προχειρουργική φάση, πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιούνται καλές πρακτικές διαχείρισης του αίματος».

Αντίστοιχα οι εγκεκριμένες ενδείξεις της Darbepoetin α περιλαμβάνουν:

«...θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς .

...θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο, με μη-μυελογενείς κακοήθειες, οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία.»

Ερυθροποιητικοί Παράγοντες και Αναιμία Καρκίνου

Οι ΕΠ θεωρούνται καλώς ανεκτοί φαρμακευτικοί παράγοντες, που συμβάλλουν σημαντικά στην προστασία από την εμφάνιση αναιμίας και στην άμβλυση των σχετιζόμενων με αυτή επιπτώσεων. Η χρήση των ΕΠ σε καρκινοπαθείς ασθενείς, που έρχονται αντιμέτωποι με αναιμία ως επιπλοκή χημειοθεραπείας, βελτιώνει συγκεκριμένες παραμέτρους της νόσου που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής των ασθενών όπως:

- αίσθηση καλής υγείας,
- λειτουργική ικανότητα,
- μειωμένη κόπωση κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας,
- δυναμικό αποφυγής συνεπειών αναιμίας σοβαρού βαθμού,
- διατήρηση ικανοποιητικού επιπέδου παραγωγικότητας,

ενώ παράλληλα μειώνει την αναγκαιότητα χρήσης μεταγγίσεων αίματος^{35, 36, 37, 30, 38, 39,}
40 .

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι ΕΠ αυξάνουν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και μειώνουν τη συχνότητα μεταγγίσεων ασθενών με αναιμία που

σχετίζεται με τη χημειοθεραπευτική αγωγή, στην οποία υποβάλλονται, ενώ παράλληλα βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών^{38, 41, 42, 43, 44}. Σύμφωνα με άλλες μελέτες φαίνεται ότι οι ΕΠ δεν παρατείνουν την επιβίωση, δεν βελτιώνουν την ποιότητα ζωής, ενώ έχουν προκύψει ερωτήματα ως προς την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων^{45, 46, 47, 48, 49}.

Ωστόσο σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων, φαίνεται ότι ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι ελαφρά μεγαλύτερος στους ασθενείς που έλαβαν ΕΠ, χωρίς όμως να έχει διερευνηθεί εάν υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των επεισοδίων αυτών⁵⁰.

Όσον αφορά στην επίδραση των ΕΠ στο προσδόκιμο επιβίωσης, τα αποτελέσματα των εν λόγω μελετών, δείχνουν τάση μείωσης της επιβίωσης των ασθενών που λαμβάνουν ΕΠ, η οποία όμως δεν φθάνει στατιστική σημαντικότητα όταν η ανάλυση περιορίζεται μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία⁵¹. Τα ευρήματα αυτά λαμβάνονται υπόψη από τις εταιρείες *American Society of Clinical Oncology* και *American Society of Hematology*, σύμφωνα με τις οδηγίες των οποίων, ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε χημειοθεραπευτική αγωγή δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ΕΠ^{52, 107}.

Φαίνεται τελικά ότι υπάρχει μια διαμάχη στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των ΕΠ, ενώ υπάρχουν ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι η χρήση αυτών σε ασθενείς με αναιμία, που προκαλείται από χημειοθεραπεία, μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών και να μειώσει τη χρήση των μεταγγίσεων αίματος⁵³.

Παρά τα θέματα ασφαλείας που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και τις ιδιαίτερες προειδοποιήσεις, που έχουν υιοθετηθεί σε κανονιστικό επίπεδο, διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ΕΠ είναι αποτελεσματικοί όταν χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους σε ογκολογικούς ασθενείς με ευνοϊκό προφίλ οφέλους – κινδύνου⁵⁴.

Στην Ευρώπη, τα εγκεκριμένα προϊόντα των ΕΠ έχουν επαναξιολογηθεί πρόσφατα (7/2012) από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, ως προς τα αναφερόμενα θέματα ασφαλείας τους. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της επαναξιολόγησης, το όφελος παραμένει μεγαλύτερο του κινδύνου με την προϋπόθεση ότι οι ΕΠ συνταγογραφούνται αυστηρά σύμφωνα με τις εγκεκριμένες ενδείξεις, τα δοσολογικά σχήματα και τις συστάσεις, όπως αυτές αναφέρονται στα σχετικά λήμματα των Περιλήψεων

Χαρακτηριστικών Προϊόντων, ΠΧΠ (π.χ. επίπεδα στόχος Hb<12g/dl). Ενδεικτικά αναφέρονται ορισμένα αποσπάσματα από τις εγκεκριμένες ΠΧΠ των ΕΠ:

«4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

..Λόγω των διακυμάνσεων μεταξύ ασθενών, ενδέχεται να παρατηρηθούν περιστασιακά μεμονωμένες τιμές αιμοσφαιρίνης για ένα ασθενή υψηλότερες ή χαμηλότερες από το επιθυμητό επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Οι διακυμάνσεις της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπίζονται μέσω διαχείρισης της δόσης, λαμβάνοντας υπόψη το στοχευόμενο εύρος αιμοσφαιρίνης από 10g/dl (6,2 mmol / l) έως 12 g/dl (7,5mmol / l). Ένα σταθερό επίπεδο αιμοσφαιρίνης υψηλότερο από 12 g/dl (7,5 mmol / l) πρέπει να αποφεύγεται. Κατευθυντήριες οδηγίες για την κατάλληλη προσαρμογή της δόσης όταν οι τιμές αιμοσφαιρίνης είναι άνω των 12 g/dl (7,5mmol/l) περιγράφονται παρακάτω...

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

..Σε όλους τους ασθενείς, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης πρέπει να παρακολουθούνται στενά λόγω του αυξημένου ενδεχόμενου κινδύνου για θρομβοεμβολικά συμβάματα και θανατηφόρο έκβαση όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία σε επίπεδα αιμοσφαιρίνης πάνω από το στόχο για την ένδειξη χρήσης..

5.Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η επιβίωση και η εξέλιξη των όγκων εξετάστηκαν σε πέντε μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 2833 ασθενείς, από τις οποίες οι τέσσερις ήταν διπλές - τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και η μία ήταν μελέτη γνωστοποιημένου φαρμάκου. Στις μελέτες εντάχθηκαν είτε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με χημειοθεραπεία (δύο μελέτες) είτε χρησιμοποιήθηκαν πληθυσμοί ασθενών στους οποίους οι ενισχυτικοί παράγοντες ερυθροποίησης δεν ενδείκνυται: αναιμία σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι δεν λάμβαναν χημειοθεραπεία και ασθενείς με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου που λάμβαναν ακτινοθεραπεία. Η στοχευόμενη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στις δύο μελέτες ήταν >13g/dl (8,1mmol/l), ενώ στις υπόλοιπες τρεις μελέτες ήταν 12-14g/dl (7,5-8,7mmol/l)...

...Το αποτέλεσμα της συνολικής επιβίωσης στις δοκιμές δεν μπόρεσε να εξηγηθεί ικανοποιητικά από τις διαφορές στην εμφάνιση θρόμβωσης και σχετικών επιπλοκών μεταξύ των ατόμων που ελάμβαναν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και εκείνων στην ομάδα ελέγχου...

...Οι μετα-αναλύσεις έδειξαν επίσης σταθερά έναν σημαντικά αυξημένο σχετικό κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβαμάτων σε καρκινοπαθείς που λάμβαναν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (βλ. Παράγραφο 4.4)...»

Η χρήση των ΕΠ στους ασθενείς με αναιμία που προκαλείται από χημειοθεραπεία παραμένει εγκεκριμένη και εκτός Ευρώπης όπως για παράδειγμα στις Ηνωμένες Πολιτείες και στον Καναδά ⁵⁵.

1.4.3 Ερυθροποιητικοί Παράγοντες και Σίδηρος

Η χορήγηση του συνδυασμού ενός παράγοντα ερυθροποίησης και ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου φαίνεται ότι υπερτερεί, ως προς την αποτελεσματικότητα, στην αντιμετώπιση της αναιμίας, συγκριτικά με την αποκλειστική χορήγηση ΕΠ. Έχει αποδειχθεί ότι ο συνδυασμός αυτών αυξάνει τα ποσοστά απόκρισης της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα παρόμοια εκείνων που επιτυγχάνονται μετά από μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων ^{21, 56, 57, 58}.

Τα ανωτέρω δεδομένα επιβεβαιώθηκαν από τους Aapro et al, 2012 ⁵⁹, σύμφωνα με τους οποίους, η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου συγκριτικά με εκείνη της από του στόματος χορήγησης ή της μη χορήγησης καθόλου ήταν υψηλότερη ως προς την επίτευξη της μείωσης των μεταγγίσεων αίματος, της αύξησης των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, καθώς και της βελτίωσης της ποιότητας ζωής, αναιμικών καρκινοπαθών ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ΕΠ.

Επιπλέον, ο συνδυασμός ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου με ΕΠ φαίνεται να οδηγεί στη μείωση του συνολικού κόστους θεραπείας των ΕΠ ⁶⁰.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Βιολογικά και Βιο-ομοειδή Φαρμακευτικά Προϊόντα

2.1 Βιολογικά Φαρμακευτικά Προϊόντα

Οι Ερυθροποιητικοί Παράγοντες δεν κατατάσσονται στα συμβατικά φαρμακευτικά προϊόντα καθώς ανήκουν στην κατηγορία των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, ως βιολογικό προϊόν (Biologic, Biotech-derived drug, Biopharmaceutical) χαρακτηρίζεται ένα φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η δραστική ουσία παράγεται ή προέρχεται από ένα ζωντανό οργανισμό.

Τα βιολογικά προϊόντα εμφανίστηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1980. Σήμερα κυκλοφορούν περισσότερα από 200 προϊόντα σε όλο τον κόσμο. Οι κύριες κατηγορίες βιολογικών προϊόντων είναι α) Πρωτεΐνες/πεπτίδια, β) Νουκλεϊκά οξέα (DNA ή RNA), γ) Ιστοί και κύτταρα και δ) Εμβόλια (αδρανοποιημένες μορφές μικροοργανισμών).

Σε αντίθεση με τα παραδοσιακά, συμβατικά φαρμακευτικά προϊόντα μικρού μεγέθους μορίων, τα οποία παράγονται με χημικές μεθόδους, τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευάζονται ή παράγονται από μία βιολογική πηγή όπως τον άνθρωπο ή / και ζωικές πρώτες ύλες (βακτήρια, ζυμομύκητες). Τα βιολογικά προϊόντα είναι συνήθως μεγαλύτερα και πιο σύνθετης δομής από τα συμβατικά φάρμακα. Τέτοια προϊόντα μπορούν να παρασκευάζονται μέσω της βιοτεχνολογίας, ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, παράγονται και συνθετικά. Μερικές από τις εν λόγω ουσίες ενδέχεται να υπάρχουν ήδη στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως για παράδειγμα οι πρωτεΐνες όπως είναι η ινσουλίνη, η αυξητική ορμόνη και οι ερυθροποιητίνες. Η πολύπλοκη δομή των βιολογικών φαρμάκων και ο τρόπος παραγωγής τους αποτελούν παράγοντες που δύναται να προκαλέσουν υψηλό βαθμό μεταβλητότητας στα μόρια της ίδιας δραστικής ουσίας, ειδικότερα μεταξύ διαφορετικών παρτίδων ενός φαρμακευτικού προϊόντος.

Τα βιολογικά φάρμακα μπορεί να αποτελούνται από σχετικά μικρά μόρια όπως είναι η ανθρώπινη ινσουλίνη ή η ερυθροποιητίνη ή από πολύπλοκα μόρια όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα.

Η διαφορετικότητα των βιολογικών φαρμάκων έγκειται:

- στο μεγάλο μοριακό βάρος τους,
- στην σύνθετη και τρισδιάστατη μορφή τους,

- στην πολύπλοκη διαδικασία παραγωγής τους καθώς παράγονται από ζωντανούς οργανισμούς,
- στη δυσκολία να χαρακτηριστούν πλήρως με φυσικοχημικές και βιοαναλυτικές μεθόδους,
- στην ανοσογονικότητα που εμφανίζουν και τέλος
- στο γεγονός ότι η βιολογική τους δραστηριότητα εξαρτάται από την επαναληψιμότητα της παραγωγικής διαδικασίας.

Περισσότεροι από 500 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν χρησιμοποιήσει βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ενώ περισσότερα από 400 προϊόντα βρίσκονται στο στάδιο ανάπτυξης, για την αντιμετώπιση πληθώρας σοβαρών καταστάσεων. Τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα αποτελούν μια ταχύτατα αναπτυσσόμενη και ιδιαίτερα σημαντική ομάδα φαρμάκων για την αντιμετώπιση σοβαρών ασθενειών.

2.2 Βιο-ομοειδή Φαρμακευτικά Προϊόντα

Ως βιο-ομοειδές ή *παρόμοιο βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν* (Biosimilar, similar biological medicinal product), σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων ορίζεται:

«ένα βιολογικό προϊόν το οποίο είναι παρόμοιο με ένα άλλο βιολογικό προϊόν το οποίο έχει ήδη λάβει άδεια έγκρισης κυκλοφορίας προς χρήση».

Η δραστική ουσία του βιο-ομοειδούς προϊόντος είναι «παρόμοια» με εκείνη του βιολογικού προϊόντος αναφοράς. Το βιο-ομοειδές και το βιολογικό προϊόν αναφοράς χρησιμοποιούνται κατά κανόνα στην ίδια δόση και για την αντιμετώπιση της ίδιας νόσου.

Η αναγκαιότητα παραγωγής των βιο-ομοειδών προϊόντων προέκυψε λόγω:

- α) της λήξης της περιόδου προστασίας «πατέντα» διαφόρων βιολογικών φαρμάκων
- β) του μικρότερου κόστους παραγωγής και
- γ) της ανάγκης για μείωση των φαρμακευτικών δαπανών υγείας.

Δεδομένου ότι δεν είναι δυνατή η ακριβής αναπαραγωγή ενός βιολογικού προϊόντος, όπως συμβαίνει με ένα συμβατικό φαρμακευτικό προϊόν, τα βιο-ομοειδή δεν θεωρούνται γενόσημα (generics) βιοφαρμακευτικά προϊόντα. Ο όρος βιο-ομοειδή χαρακτηρίζει μια μορφή βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων «δεύτερης εισόδου» στην αγορά, των οποίων η ανάπτυξη είναι περισσότερο πολύπλοκη συγκριτικά με

εκείνη των κλασικών γενοσήμων και απαιτεί περισσότερους οικονομικούς πόρους σε σχέση με αυτά ^{61, 62, 63, 64, 65, 66}.

2.3 Διαδικασίες προεγκριτικών και μετεγκριτικών ελέγχων φαρμακευτικών προϊόντων

Όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά καθώς και στην φαρμακευτική αγορά των διαφόρων ευρωπαϊκών κρατών-μελών υπόκεινται σε διάφορους ελέγχους, τόσο πριν την έγκρισή τους όσο και μετά την κυκλοφορία τους. Αναλυτικά οι έλεγχοι περιλαμβάνουν τις ακόλουθες διαδικασίες ⁶⁷:

2.3.1 Προεγκριτικοί έλεγχοι

Έγκριση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης χρήσης

Ισχύουν τέσσερις διαδικασίες εγκρίσεων.

- Εθνική Διαδικασία: αφορά στη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας μόνο στο συγκεκριμένο κράτος-μέλος (Ελλάδα).
- Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης: εφαρμόζεται στην περίπτωση όπου ένα φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί σε ένα κράτος-μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης και υποβάλλεται προς έγκριση σε άλλα κράτη - μέλη με την ίδια φαρμακευτική και κλινική τεκμηρίωση. Στην περίπτωση όπου τα κράτη μέλη δεν συμφωνήσουν μεταξύ τους ως προς την έγκριση του προϊόντος, και εκφραστούν διαφωνίες τότε λαμβάνει χώρα η διαδικασία διαιτησίας όπου η τελική απόφαση λαμβάνεται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή.
- Διαδικασία Αποκεντρωμένης διαδικασίας: πρόκειται για διαδικασία ανάλογη με την αμοιβαία διαδικασία με τη διαφορά ότι το υπό εξέταση φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει εγκριθεί σε κάποιο κράτος-μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης.
- Κεντρική διαδικασία: Η έγκριση και έκδοση της άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος πραγματοποιούνται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή μετά από α) σχετική αίτηση της ενδιαφερόμενης εταιρείας στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, β) αξιολόγηση από ειδικούς εμπειρογνώμονες και γ) γνωμάτευση της θεσμοθετημένης Επιτροπής Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products), στην οποία συμμετέχουν δύο εκπρόσωποι από κάθε κράτος-μέλος.

Πρέπει να σημειωθεί ότι όλα τα βιοτεχνολογικά προϊόντα εγκρίνονται κεντρικά από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων μέσω της κεντρικής διαδικασίας έγκρισης και η έγκρισή τους ισχύει για όλα τα κράτη-μέλη.

Παρακολούθηση κλινικών δοκιμών

Οι ευρωπαϊκοί οργανισμοί φαρμάκων συμπεριλαμβανομένου και του ΕΟΦ είναι υπεύθυνοι για την έγκριση διεξαγωγής κλινικών δοκιμών, την παρακολούθηση και επιθεώρηση της εκτέλεσής τους σύμφωνα με τις κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές, τη Διακήρυξη του Ελσίνκι, αλλά και εθνικές ρυθμίσεις.

2.3.2 Μετεγκριτικοί έλεγχοι

Έλεγχοι μονάδων παραγωγής και κυκλοφορίας

Οι έλεγχοι μονάδων παραγωγής και κυκλοφορίας περιγράφονται ως ακολούθως:

α) Έλεγχος μονάδων παραγωγής (Επιθεωρήσεις)

Ο έλεγχος των παραγωγικών μονάδων ανθρωπίνων φαρμάκων σε όλη την Ευρώπη όπως και στην Ελλάδα γίνεται σύμφωνα με τους κανόνες καλής παραγωγής που ισχύουν σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση (Good Manufacturing Practice-GMP). Επίσης εφαρμόζεται η διαδικασία διαπίστευσης σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Πρότυπο EN 45004. Η συγκεκριμένη διαπίστευση αποδεικνύει και διασφαλίζει τις τεχνικές ικανότητες των επιθεωρητών να ενεργούν σύμφωνα με τις διαδικασίες, που περιγράφονται στο πρότυπο EN 45004. Η διαδικασία διαπίστευσης είναι άκρως απαραίτητη στα πλαίσια της κοινότητας προκειμένου τα αποτελέσματα των ελέγχων που διενεργούνται να είναι αποδεκτά από όλα τα ευρωπαϊκά κράτη - μέλη.

β) Έλεγχος κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων

Δείγματα φαρμακευτικών προϊόντων συλλέγονται από την αγορά με σκοπό τον εργαστηριακό έλεγχο ή τον έλεγχο νομιμότητας της κυκλοφορίας τους. Όλες οι καταγγελίες, που υποβάλλουν υγειονομικοί, νοσοκομεία ή καταναλωτές και αφορούν στην ποιότητα και την νόμιμη κυκλοφορία των προϊόντων εξετάζονται ενδελεχώς.

γ) Παρακολούθηση κατανάλωσης

Η παραγωγή, εισαγωγή και οι πωλήσεις των φαρμακευτικών προϊόντων παρακολουθούνται σε μηνιαία βάση. Σύμφωνα με τα δεδομένα που συλλέγονται ανιχνεύονται οι τάσεις της συνταγογράφησης καθώς και η επίδραση των τιμών στην κατανάλωση των φαρμάκων. Η αυθεντικότητα του κάθε φαρμάκου καθώς και η ομαλή και ελεγχόμενη λειτουργία του συστήματος οικονομικής απόδοσης των ταμείων επιτυγχάνεται με την χρήση της ταινίας γνησιότητας η οποία επικολλάται σε κάθε

συσκευασία φαρμάκου. Η διανομή της ταινίας γνησιότητας στις φαρμακευτικές εταιρείες αποτελεί αρμοδιότητα του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων.

Εργαστηριακοί Έλεγχοι

Κάθε οργανισμός φαρμάκων στην Ευρώπη είναι υπεύθυνος για την διενέργεια πλήθους φυσικοχημικών, μικροβιολογικών, φαρμακοτεχνικών και λοιπών ελέγχων σε φαρμακευτικές πρώτες ύλες και φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση, τους οποίους εκτελεί με την συμβολή των Εργαστηρίων. Με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται η προάσπιση της Δημόσιας Υγείας και το δημόσιο συμφέρον γενικότερα, στο χώρο του φαρμάκου αλλά και των λοιπών συναφών προϊόντων.

Οι συγκεκριμένοι εργαστηριακοί έλεγχοι εντάσσονται στο ετήσιο τακτικό πρόγραμμα μετεγκριτικού ελέγχου της εσωτερικής αγοράς κάθε κράτους μέλους από τον αρμόδιο οργανισμό φαρμάκων ή της ευρωπαϊκής αγοράς από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων (EDQM: European Department Quality Medicines), η οποία λειτουργεί υπό την αιγίδα του Συμβουλίου της Ευρώπης και με την οποία συνεργάζεται και ο ΕΟΦ. Επιπρόσθετα, κατόπιν καταγγελιών που προέρχονται από τους επαγγελματίες υγείας της χώρας διενεργούνται εργαστηριακοί έλεγχοι σε διάφορα προϊόντα αρμοδιότητας ΕΟΦ.

Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι τα Εργαστήρια του ΕΟΦ στα πλαίσια τεκμηρίωσης της τεχνικής επάρκειας τους, και προκειμένου να κατοχυρώσουν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών ελέγχων που διενεργούν, εφαρμόζουν κατάλληλο σύστημα ποιότητας και πιστοποιητικό διαπίστευσης κατά ΕΛΟΤ EN ISO/IEC 17025. Επιπλέον, η συνεχής και συνεπής τήρηση υψηλών απαιτήσεων ποιότητας ελέγχεται μεταξύ άλλων με τη συμμετοχή των Εργαστηρίων σε Διεθνή Διεργαστηριακά Προγράμματα Αξιολόγησης της Τεχνικής τους Επάρκειας καθώς και με την ετήσια επιτήρηση του Συστήματος Ποιότητας από το ΕΣΥΔ. Τα Εργαστήρια του ΕΟΦ συμμετέχουν στο Δίκτυο των Επισήμων Ευρωπαϊκών Εργαστηρίων Ελέγχου Φαρμάκων (Official Medicines Control Laboratories, OMCL), το οποίο συντονίζεται από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων (EDQM). Η εν λόγω συμμετοχή καλύπτει τον μετεγκριτικό έλεγχο προϊόντων τα οποία κυκλοφορούν σε όλη την ευρωπαϊκή αγορά και έχουν εγκριθεί με κεντρική ή αμοιβαία διαδικασία.

Φαρμακοεπαγρύπνηση

Το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης αποσκοπεί στην συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμακευτικών προϊόντων που κυκλοφορούν στην αγορά και λειτουργεί κάτω από μία ενιαία βάση για όλες τις χώρες της ευρωπαϊκής ένωσης. Περιλαμβάνει τη συλλογή και αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και αλληλεπιδράσεων, που καταγράφουν στο ειδικό εμπιστευτικό έντυπο της Κίτρινης Κάρτας οι επαγγελματίες υγείας (γιατροί, φαρμακοποιοί, οδοντίατροι, νοσηλευτές) καθώς και οι φαρμακευτικές εταιρίες.

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών αποτελεί αντικείμενο της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ και τα αποτελέσματα των αξιολογήσεων αποστέλλονται στον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ενώ παράλληλα συζητούνται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης, όπου και λαμβάνονται αποφάσεις οι οποίες είναι δεσμευτικές για όλα τα κράτη μέλη. Τέτοιου τύπου αποφάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν περιορισμό των ενδείξεων ή προσθήκη νέων ανεπιθύμητων ενεργειών ή ακόμα και αναστολή κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος.

Συγκεκριμένα, η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει εισάγει μια ιδιαίτερη διαδικασία επισήμανσης φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές κάθε κράτους μέλους.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα υπό πρόσθετη παρακολούθηση θα πρέπει να χαρακτηρίζονται από ένα μαύρο ανεστραμμένο τρίγωνο, το οποίο θα εμφανίζεται στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης και στις πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος), μαζί με μια σύντομη πρόταση η οποία θα εξηγεί τι ακριβώς σημαίνει ο συγκεκριμένος χαρακτηρισμός.

Το μαύρο τρίγωνο θα χρησιμοποιείται σε όλα τα κράτη μέλη προκειμένου να χαρακτηρίζει τα φαρμακευτικά προϊόντα που βρίσκονται υπό πρόσθετη παρακολούθηση. Ο εν λόγω χαρακτηρισμός δεν θα υπάρχει στην εξωτερική συσκευασία ή στην επισήμανση του προϊόντος.

Ο χαρακτηρισμός του μαύρου τριγώνου σημαίνει ότι τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα θα παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή με το που θα εισέρχονται σε κυκλοφορία στην ευρωπαϊκή αγορά. Επομένως ένα φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο θα έχει χαρακτηριστεί με το μαύρο τρίγωνο, παρακολουθείται ακόμη πιο εντατικά συγκριτικά με τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η εντατική παρακολούθηση ενός προϊόντος κρίνεται ιδιαίτερος σημαντική διότι εφαρμόζεται εξαιτίας των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών για το συγκεκριμένο φάρμακο. Για παράδειγμα υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα μακροχρόνιας χρήσης για ένα νέο φαρμακευτικό προϊόν που μόλις κυκλοφόρησε στην αγορά. Αυτό όμως σε καμία περίπτωση δεν σημαίνει ότι το φάρμακο δεν είναι ασφαλές.

Το σύστημα πρόσθετης παρακολούθησης για ένα φάρμακο προβλέπεται να εφαρμόζεται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νέα δραστική ουσία και που έλαβαν έγκριση άδειας κυκλοφορίας μετά την 1η Ιανουαρίου 2011.
- Φαρμακευτικά προϊόντα βιολογικής προέλευσης, όπως εμβόλια ή φαρμακευτικά προϊόντα αίματος για τα οποία υπάρχει περιορισμένη εμπειρία μετεγκριτικά.
- Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας υπό περιορισμούς (conditional approval), οπότε η ενδιαφερόμενη φαρμακευτική εταιρεία οφείλει να παράσχει συμπληρωματικά στοιχεία.
- Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία έχουν εγκριθεί υπό εξαιρετικές περιστάσεις (under exceptional circumstances) καθώς η ενδιαφερόμενη φαρμακευτική εταιρεία για συγκεκριμένους λόγους δεν μπορούσε να καταθέσει ένα ολοκληρωμένο σύνολο στοιχείων. Σε αυτές τις περιπτώσεις η φαρμακευτική εταιρεία δεσμεύεται να πραγματοποιήσει επιπρόσθετες μελέτες, και να παράσχει περισσότερα δεδομένα για τη μακροχρόνια χρήση του προϊόντος.
- Φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να τεθούν υπό πρόσθετη παρακολούθηση, μετά από σχετική απόφαση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης Αξιολόγησης του Κινδύνου (PRAC) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει εκδώσει σχετικό κατάλογο φαρμάκων που υπόκεινται σε πρόσθετη παρακολούθηση, ο οποίος εκδόθηκε για πρώτη φορά τον Απρίλιο 2013 και αξιολογείται κάθε μήνα από την PRAC.

Ένα φαρμακευτικό προϊόν συμπεριλαμβάνεται στον συγκεκριμένο κατάλογο όταν εγκριθεί για πρώτη φορά ή οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του προϊόντος και θα παραμένει υπό πρόσθετη παρακολούθηση για πέντε χρόνια ή για χρονικό διάστημα μέχρι η συγκεκριμένη επιτροπή αποφασίσει να το αποσύρει από τον κατάλογο. Η αξιολόγηση του καταλόγου θα γίνεται σε μηνιαία βάση ενώ ο επικαιροποιημένος κατάλογος των φαρμάκων που υπόκεινται σε πρόσθετη

παρακολούθηση μπορεί να ανευρεθεί στην σχετική ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Ο ρόλος του μετεγκριτικού ελέγχου των φαρμάκων

Οι Ευρωπαϊκές ρυθμιστικές αρχές εγκρίνουν τα υπό εξέταση φαρμακευτικά προϊόντα με βάση τα αποτελέσματα κλινικών μελετών και την αξιολόγηση της αναλογίας του οφέλους / κινδύνου. Μόνο όταν το όφελος από τη χρήση των εν λόγω προϊόντων υπερτερεί του κινδύνου μπορούν αυτά να εγκριθούν και να εισέλθουν στην φαρμακευτική αγορά. Με τη διαδικασία αυτή μπορεί να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς που θα λάβουν τη συγκεκριμένη θεραπεία δεν θα εκτίθενται σε μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι κλινικές μελέτες συμπεριλαμβάνουν ένα μικρό αριθμό ασθενών και έχουν περιορισμένη χρονική διάρκεια. Η επιλογή των ασθενών γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, πρέπει να πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια και να παρακολουθούνται στενά κάτω από προκαθορισμένες και ελεγχόμενες συνθήκες. Ωστόσο στη καθημερινή κλινική πρακτική, μια μεγαλύτερη και περισσότερο ανομοιογενής ομάδα ασθενών θα χρησιμοποιήσει το φάρμακο. Οι ασθενείς αυτοί είναι πιθανό να έχουν και άλλες ασθένειες και να λαμβάνουν και άλλα φάρμακα. Επομένως είναι πιθανό ορισμένες όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες να εμφανίζονται μόνο στην περίπτωση όπου το υπό εξέταση φάρμακο χρησιμοποιείται για μεγάλο χρονικό διάστημα από έναν μεγάλο αριθμό ασθενών.

Ως εκ τούτου η ασφάλεια των φαρμάκων θα πρέπει να συνεχίζεται να παρακολουθείται όταν αυτά βρίσκονται σε κυκλοφορία. Η συλλογή πληροφοριών γίνεται σε συνεχή βάση προκειμένου να αναδειχθεί το πλήρες και πραγματικό προφίλ του προϊόντος. Οι ευρωπαϊκές ρυθμιστικές αρχές ελέγχουν και αξιολογούν τις συλλεχθείσες πληροφορίες προκειμένου να διασφαλίσουν ότι τα πλεονεκτήματα των φαρμάκων υπερτερούν των κινδύνων. Φυσικά ανάλογες μέθοδοι παρακολούθησης εφαρμόζονται σε όλη την ΕΕ έτσι ώστε οι ευρωπαϊκές ρυθμιστικές αρχές να μπορούν να μοιραστούν την πληροφορία που έχει συλλεχθεί σε μεμονωμένα κράτη-μέλη. Όλα τα στοιχεία αυτά τίθενται εις γνώση των ειδικών εμπειρογνομώνων των ρυθμιστικών αρχών, προκειμένου να ληφθούν αποφάσεις το συντομότερο δυνατό, διασφαλίζοντας έτσι την ασφάλεια των ασθενών όπου απαιτείται, παρέχοντας προειδοποιήσεις σε

ασθενείς και επαγγελματίες υγείας ή περιορίζοντας τον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιείται ένα φάρμακο.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ένας ουσιαστικός τρόπος προκειμένου να συγκεντρωθούν πληροφορίες για τα φαρμακευτικά προϊόντα στην αγορά. Η εξέταση αυτών γίνεται σε συνδυασμό με τις διαθέσιμες πληροφορίες από τα κλινικά δεδομένα, με κύριο στόχο την διασφάλιση ότι το όφελος παραμένει μεγαλύτερο του κινδύνου από τη χρήση των υπό εξέταση προϊόντων ή διαφορετικά να ληφθούν άμεσα συγκεκριμένα περιοριστικά μέτρα.

Ασθενείς και επαγγελματίες υγείας ενθαρρύνονται να αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες για οποιοδήποτε φάρμακο. Σύμφωνα με τη νέα νομοθεσία, οι ασθενείς δικαιούνται να αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος απευθείας στους εθνικούς οργανισμούς φαρμάκων και στις αρμόδιες αρχές της χώρας τους. Στο φύλλο οδηγιών χρήσης το οποίο βρίσκεται στη συσκευασία κάθε φαρμακευτικού προϊόντος παρέχονται πληροφορίες σχετικές με τις διαδικασίες που θα πρέπει να ακολουθείται. Ο χαρακτηρισμός του μαύρου τριγώνου συμβάλλει στον άμεσο εντοπισμό φαρμάκων που υπόκεινται σε πρόσθετη παρακολούθηση.

Εισαγωγή στο νέο Ευρωπαϊκό σύστημα

Η εισαγωγή της πρόσθετης παρακολούθησης και του μαύρου συμβόλου πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της ευρωπαϊκής νομοθεσίας για την παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων, τη επονομαζόμενη Νομοθεσία για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση, η οποία μπήκε σε ισχύ το 2012. Κάθε νέο φάρμακο που θα εγκρίνεται μετά την 1η Σεπτεμβρίου 2013, το οποίο θα υπόκειται σε πρόσθετη παρακολούθηση, θα πρέπει να χαρακτηρίζεται με ένα μαύρο σύμβολο στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης και στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος όταν θα εισέρχεται στην αγορά της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η νομοθεσία επηρεάζει τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση μετά την 1η Ιανουαρίου 2011.

2.3.3 Προ- και μετεγκριτικός έλεγχος βιολογικών και βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων

Πέρα από τις διαδικασίες προεγκριτικού ελέγχου που περιγράφηκαν ανωτέρω, για τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ακολουθούνται ιδιαίτερες διαδικασίες έγκρισης συγκριτικά με τα γενόσημα προϊόντα. Αυτό συμβάνει διότι η διαδικασία έγκρισης που εφαρμόζεται για τα γενόσημα προϊόντα είναι ακατάλληλη στην περίπτωση των βιο-ομοειδών, για τα οποία έχουν καθοριστεί ειδικές κανονιστικές διατάξεις από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων. Συγκεκριμένα, ενώ για την έγκριση των γενοσήμων προϊόντων αρκεί η διενέργεια φαρμακοκινητικών μελετών (μελέτη βιοϊσοδυναμίας), η έγκριση άδειας κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών προϊόντων απαιτεί δεδομένα ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός φαρμάκων έχει εκδόσει ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την προκλινική και κλινική τεκμηρίωση που απαιτείται κατά την ανάπτυξη των βιο-ομοειδών, οι οποίες αφορούν συγκεκριμένες θεραπευτικές κατηγορίες και περιλαμβάνουν^{68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75}:

- Ερυθροποιητίνες
- Αυξητικούς παράγοντες
- Ινσουλίνες
- Αυξητικές Ορμόνες
- Ιντερφερόνες α
- Μονοκλωνικά Αντισώματα
- Ιντερφερόνες β
- Φολλιτροπίνες
- Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους

Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι οι βασικές αρχές που προτείνονται για την ανάπτυξη των βιο-ομοειδών προϊόντων είναι οι ίδιες που εφαρμόζονται για όλα τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η τεκμηρίωση σύμφωνα με την οποία ένα βιολογικό προϊόν μπορεί να θεωρηθεί βιο-ομοειδές ως προς ένα βιολογικό προϊόν αναφοράς συνήθως περιλαμβάνει α) στοιχεία συγκρισιμότητας ως προς την δομή, λειτουργία και ποιότητα (φυσικοχημική και βιολογική συγκρισιμότητα), με βάση γενικές επιστημονικές αρχές, β) μελέτες τοξικότητας σε ζώα, γ) φαρμακοκινητικές μελέτες για την ανάδειξη τυχόν διαφορών στην απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και απομάκρυνση αυτών από τον

οργανισμό και φαρμακοδυναμικές μελέτες σε ανθρώπους, δ) μελέτες κλινικής ανοσογονικότητας και ε) κλινικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας οι οποίες θα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να εντοπίζουν πιθανές διαφορές στην αποτελεσματικότητα του βιο-ομοειδούς και του αντίστοιχου βιολογικού προϊόντος αναφοράς ⁷⁶.

Όσον αφορά σε θέματα ανοσογονικότητας, δηλαδή στην παραγωγή αντισωμάτων, αυτά δύναται να μεταβάλλουν το φαρμακοκινητικό ή το φαρμακοδυναμικό προφίλ των εν λόγω φαρμάκων. Θεωρητικά όλα τα βιολογικά προϊόντα μπορούν δυνητικά να ενεργοποιήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου ⁷⁷. Η εμφάνιση ανοσογονικότητας σε ένα βιο-ομοειδές προϊόν μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους, όπως σε προσμίξεις, μεταβολές στη δομή των πρωτεϊνικών μορίων αλλά και σε ιδιαίτερα ανοσολογικά χαρακτηριστικά του ατόμου. Η πιθανότητα εμφάνισης ανοσογονικότητας εξαρτάται πέρα από τα χαρακτηριστικά του φαρμάκου και από την οδό χορήγησης αυτού, ενώ επηρεάζεται από μεταβολές της διαδικασίας παραγωγής καθώς και τη μορφοποίηση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος ⁷⁸.

Επιπρόσθετα, ειδικά στην περίπτωση πρωτεϊνικών προϊόντων, η πολυπλοκότητα των δραστικών ουσιών λαμβάνεται ιδιαιτέρως υπόψη κατά την φάση σχεδιασμού και ανάπτυξης αλλά και κατά την παραγωγική διαδικασία των βιο-ομοειδών προϊόντων.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή σε σχετικές οδηγίες της και ενημερωτικά έγγραφα αναφορικά με το προφίλ ποιότητας, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των βιο-ομοειδών προϊόντων, αναφέρει τα ακόλουθα ⁷⁹:

- Ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν και το αντίστοιχο προϊόν αναφοράς του αναμένεται να έχουν το ίδιο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Οι εγκεκριμένες ενδείξεις του βιο-ομοειδούς είναι οι ίδιες με τις εγκεκριμένες ενδείξεις του προϊόντος αναφοράς ή αποτελούν μέρος αυτών.
- Η ανάπτυξη και η διαδικασία παραγωγής των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων είναι περισσότερο πολύπλοκη και υψηλότερου κόστους από τις αντίστοιχες διαδικασίες των γενοσήμων προϊόντων.
- Τα βιο-ομοειδή προϊόντα ακολουθούν τις ειδικές διατάξεις της Ευρωπαϊκής Νομοθεσίας την επονομαζόμενη «biosimilar pathway» η οποία περιλαμβάνει καθορισμένα υψηλά επίπεδα ποιότητας, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.
- Η διαδικασία παραγωγής των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων ακολουθεί τα ευρωπαϊκά πρότυπα καλής παραγωγικής πρακτικής (Good Manufacturing Practice,

GMP) όπως ακριβώς ισχύει και στην περίπτωση των βιολογικών προϊόντων. Η συμμόρφωση με τις ευρωπαϊκές GMP οδηγίες ελέγχεται με τακτικές επιθεωρήσεις από τις αρμόδιες εθνικές αρχές των διαφόρων κρατών-μελών.

- Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες στην ιστοσελίδα του για τα βιο-ομοειδή προϊόντα που έχουν εγκριθεί κεντρικά.

Τα βιοομοειδή μπορεί να εγκριθούν και να κυκλοφορήσουν στην αγορά μόνο με την προϋπόθεση ότι η περίοδος αποκλειστικότητας δεδομένων (data exclusivity) του πρωτοτύπου βιολογικού προϊόντος αναφοράς έχει λήξει. Αυτό σημαίνει ότι το πρωτότυπο βιολογικό προϊόν αναφοράς θα πρέπει να είναι εγκεκριμένο για διάστημα τουλάχιστον 10 ετών προτού ένα παρόμοιο βιολογικό προϊόν γίνει διαθέσιμο από μια άλλη φαρμακευτική εταιρεία. Επομένως, η κυκλοφορία των πρώτων βιο-ομοειδών προϊόντων ερυθροποιητικών παραγόντων έλαβε χώρα μετά τη λήξη του διπλώματος ευρεσιτεχνίας των πρωτοτύπων προϊόντων αυτών.

Ειδικά στην περίπτωση των βιο-ομοειδών, πρέπει να σημειωθεί ότι προκειμένου να ελεγχθεί ο κίνδυνος ανοσολογικών αντιδράσεων από την χρήση τους, ο μετεγκριτικός έλεγχος σε κανονιστικό πλαίσιο θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές και εντατικό πρόγραμμα φαρμακοεπαγρύπνησης⁸⁰. Προκειμένου να ελεγχθούν με το καλύτερο δυνατό τρόπο φαινόμενα υπο- ή υπερ- δραστηκότητας ή ανοσογονικότητας από τη χρήση βιο-ομοειδών προϊόντων, κρίνονται απαραίτητες διαδικασίες όπως η συλλογή δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από την χρήση του βιο-ομοειδούς μετεγκριτικά και αφού το εν λόγω προϊόν κυκλοφορήσει στην αγορά στα πλαίσια ενός σωστά προγραμματισμένου σχεδίου φαρμακοεπαγρύπνησης. Για τον λόγο αυτό, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, τα βιολογικά προϊόντα μεταξύ και άλλων κατηγοριών φαρμάκων έχουν ενταχθεί στο ειδικό πρόγραμμα φαρμακοεπαγρύπνησης (χαρακτηρισμός μύρου τριγώνου), που ως κύριο στόχο έχει την πρόσθετη και στενή παρακολούθησή τους.

2.4 Βιο-ομοειδή, ανταλλαξιμότητα και μοντέλο συνταγογράφησης από τους

θεράποντες ιατρούς

2.4.1 Ανταλλαξιμότητα μεταξύ πρωτοτύπων και βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων

Σήμερα οι θεράποντες ιατροί έχουν στη διάθεσή τους ένα μεγάλο αριθμό προϊόντων ΕΠ και μεγάλη δυνατότητα επιλογής, καθώς φαίνεται ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά

μεταξύ των εγκεκριμένων προϊόντων ΕΠ ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τους στην αντιμετώπιση της αναιμίας που προκαλείται από την χημειοθεραπεία καρκινοπαθών ασθενών^{21, 81}.

Ωστόσο, λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα:

α) δεν είναι πανομοιότυπα ή ταυτόσημα με τα αντίστοιχα βιολογικά προϊόντα αναφοράς, καθώς δεν ακολουθείται η ίδια ακριβώς διαδικασία παραγωγής και
β) εξ ορισμού δεν θεωρούνται γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα,
δεν επιτρέπεται μέχρι νεωτέρας η «ανταλλαξιμότητα» ή «υποκατάσταση» (interchangeability - substitution) των πρωτοτύπων προϊόντων με τα βιο-ομοειδή τους. Κάτι τέτοιο θα απαιτούσε τον συνδυασμό κλινικής εμπειρίας και επαρκών κλινικών δεδομένων.

Για το λόγο αυτό πολλά κράτη μέλη (Ηνωμένο Βασίλειο, Ιταλία, Ισπανία κ.α.) έχουν εκδόσει σχετικές οδηγίες σε εθνικό επίπεδο κατόπιν κατευθυντηρίων γραμμών του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων⁸². Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι απόψεις των EMA και FDA συγκλίνουν με το γεγονός ότι δεν υπάρχουν προτάσεις που να συνιστούν αυτόματες αντικαταστάσεις (interchangeability) πρωτοτύπων από βιο-ομοειδή, είτε βιο-ομοειδών από άλλα βιο-ομοειδή. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θεωρεί ότι η απόφαση περί ανταλλαξιμότητας ανήκει στα κράτη μέλη και παρέχει κάθε δυνατή επιστημονική πληροφορία και όλα τα απαιτούμενα δεδομένα σε αυτά.

Στην Ελλάδα ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων έχει εκδόσει στην ιστοσελίδα του σχετική διευκρινιστική εγκύκλιο για τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα, σύμφωνα με την οποία:

α) δεν ενδείκνυται η αυτόματη υποκατάσταση των βιολογικών προϊόντων αναφοράς με τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα τους, καθώς και η ανταλλαξιμότητα μεταξύ τους και
β) συστήνεται η συνταγογράφηση τόσο των βιολογικών προϊόντων αναφοράς όσο και των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων να γίνεται με την εμπορική τους ονομασία, προκειμένου να είναι εφικτή η ιχνηλασιμότητα (traceability) και ο έλεγχος της ασφάλειας του ασθενή που λαμβάνει τα εν λόγω προϊόντα.

Επίσης στην ίδια ανακοίνωση του ΕΟΦ, αναφέρεται ότι :

Στις περιπτώσεις που δημιουργηθεί πρόβλημα και υπάρχει ανάγκη για τη χρησιμοποίηση ενός βιο-ομοειδούς ή άλλου πρωτοτύπου προϊόντος, αυτό θα εξετάζεται κατά περίπτωση.

Στην Ελλάδα καθώς και σε πολλά ευρωπαϊκά κράτη-μέλη η επιλογή χορήγησης βιο-ομοειδών προϊόντων από τους θεράποντες ιατρούς προτείνεται κατά την έναρξη θεραπείας των ασθενών με βιολογικά προϊόντα.

2.4.2 Μοντέλο συνταγογράφησης βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων από τους επαγγελματίες υγείας

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω συνήθως μετά τη λήξη του πατέντου ενός πρωτοτύπου φαρμακευτικού προϊόντος αρχίζουν να προωθούνται στην αγορά φαρμακευτικά προϊόντα από άλλες φαρμακευτικές εταιρείες, τα οποία περιέχουν την ίδια δραστική ουσία με τα πρωτότυπα προϊόντα. Στην περίπτωση των συμβατικών φαρμάκων (μικρά μόρια) η «αναπαραγωγή» αυτών δεν θεωρείται ιδιαίτερος πολύπλοκη διαδικασία. Τα συμβατικά γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα για χορήγηση από του στόματος δεν απαιτούν την διενέργεια κλινικών μελετών, καθώς θεωρούνται θεραπευτικά ισοδύναμα με τα πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα, αρκεί να διασφαλιστεί η φαρμακευτική ισοδυναμία με αυτά. Για το λόγο αυτό, δηλαδή για την απόδειξη φαρμακευτικής ισοδυναμίας απαιτούνται κατάλληλες μελέτες βιοϊσοδυναμίας με τις οποίες τεκμηριώνεται η συγκρίσιμη φαρμακοκινητική των δύο φαρμακευτικών προϊόντων σε κατάλληλο αριθμό εθελοντών ⁸³.

Δεδομένου ότι διατομικές διαφορές των εθελοντών στις διαδικασίες απορόφησης, κατανομής και μεταβολισμού της υπό εξέταση δραστικής ουσίας μπορεί να επηρεάζουν σημαντικά τα αποτελέσματα των μελετών βιοϊσοδυναμίας, οι οργανισμοί έγκρισης φαρμάκων τόσο στην Ευρώπη όσο και στις Ηνωμένες Πολιτείες και στον Καναδά δέχονται κατάλληλα διευρυμένα διαστήματα εμπιστοσύνης για τα αποτελέσματα των ελέγχων που αφορούν φάρμακα μεγάλης διατομικής μεταβλητότητας. Το γεγονός αυτό έχει δημιουργήσει αμφιβολίες ως προς το θέμα της ανταλλαξιμότητας/υποκατάστασης πρωτοτύπων και γενοσήμων στην περίπτωση δραστικών ουσιών αυτού του τύπου. Παράλληλα έχουν εκφραστεί φόβοι ότι οι μέθοδοι αυτές διασφάλισης θεραπευτικής

ισοδυναμίας πιθανά να μην είναι κατάλληλες στην περίπτωση φαρμάκων στενού θεραπευτικού εύρους ή υψηλών τιμών ενδο- και διατομικής μεταβλητότητας ⁸⁴.

Από την πλευρά των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών η μετάβαση (switching) θεραπείας από ένα πρωτότυπο φαρμακευτικό προϊόν σε ένα γενόσημο προκαλεί συχνά ανησυχίες. Μελέτη που διενεργήθηκε στην Ελβετία έδειξε ότι η κατάσταση υγείας του ασθενούς αποτελούσε σημαντικό παράγοντα στην λήψη απόφασης από τον θεράποντα ιατρό για την υποκατάσταση ή όχι ενός πρωτοτύπου φαρμακευτικού προϊόντος από ένα γενόσημο ⁸⁵. Η χρήση των γενοσήμων ήταν ιδιαιτέρως χαμηλή στην περίπτωση ασθενών μεγάλης ηλικίας ή σοβαρών και περίπλοκων νόσων. Αν και από οικονομική άποψη η χρήση των γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων κρίνεται άκρως αποδοτική η έκταση εφαρμογής της εκτιμάται ως μέτρια. Επιπρόσθετα τεράστιες δια-περιφερειακές διαφορές χρήσης γενοσήμων έδειξαν ότι οι πεποιθήσεις και η συνταγογραφική συμπεριφορά των ιατρών αποτελεί ίσως τον κυριότερο καθοριστικό παράγοντα ⁸⁵.

Τα ανωτέρω αναφέρθηκαν για να αναδείξουν τις δυσκολίες που μπορεί να εμφανιστούν με τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα (στην πλειοψηφία τους μεγάλα πρωτεϊνικά μόρια) συγκριτικά με τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα. Τα βιο-ομοειδή είναι νέοι βιοφαρμακευτικοί παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να θεωρούνται «παρόμοιοι» αλλά όχι όμοιοι με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς. Κατά την εμφάνισή τους πολλές ανησυχίες και απόψεις εκφράστηκαν σχετικά με την αναγκαιότητα διασφάλισης θεραπευτικής ισοδυναμίας. Σημειώνεται ότι ενδογενείς διαφορές των βιο-ομοειδών μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανοσογονικότητά τους. Επίσης δεδομένης της μικρής κλινικής εμπειρίας που υπάρχει σήμερα, αναφορικά με την χρήση των βιο-ομοειδών, η εφαρμογή προγραμμάτων φαρμακοεπαγρύπνησης κρίνεται ιδιαιτέρως επιτακτική προκειμένου να δημιουργηθούν κατάλληλες βάσεις δεδομένων σχετικών με την ασφάλεια από την χρήση τους ⁸⁶. Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν αναφερθεί βιο-ομοειδή προϊόντα τα οποία μπορεί να εμφανίζουν πολύ λιγότερες προσμίξεις και επομένως μεγαλύτερη καθαρότητα συγκριτικά με τα προϊόντα αναφοράς ⁸⁷.

Σήμερα κυκλοφορούν στην αγορά διάφορα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα, τόσο αυξητικών παραγόντων G-CSF όσο και ερυθροποιητικών παραγόντων. Τα προϊόντα αυτά έχουν εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων. Ωστόσο,

δεδομένου ότι δεν είναι γενόσημα προϊόντα, η υποκατάσταση ενός πρωτοτύπου προϊόντος από ένα βιο-ομοειδές μπορεί να γίνει μόνο κάτω από τις οδηγίες, την επίβλεψη και την ευθύνη του θεράποντος κλινικού ιατρού ⁸⁸.

Προκειμένου να διασφαλιστεί η ιχνηλασιμότητα και να ενισχυθεί το σύστημα φαρμακοεπαγρύνησης, στην περίπτωση των βιοτεχνολογικών και βιο-ομοειδών προϊόντων, σύμφωνα με οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και την Θεραπεία του Καρκίνου, EORTC, οι κλινικοί ιατροί προτρέπονται να συνταγογραφούν το εμπορικό όνομα του πρωτοτύπου ή βιο-ομοειδούς προϊόντος, ώστε να διασφαλίζεται ότι η οποιαδήποτε αλλαγή στη θεραπεία θα γίνεται μετά από κατάλληλη πληροφόρηση του ιατρού και του ασθενούς ⁸⁹.

Οι συνταγογράφοι ιατροί συχνά ανησυχούν σχετικά με την μεγάλη μεταβλητότητα που εμφανίζουν τα βιολογικά προϊόντα και προβληματίζονται ακόμα περισσότερο με τις συζητήσεις που γίνονται, αναφορικά με την επαναληψιμότητα κατά τη διαδικασία παραγωγής μεταξύ των διαφόρων παρτίδων ενός βιολογικού προϊόντος (batch to batch reproducibility). Θα πρέπει όμως να γίνει αντιληπτό ότι τα βιολογικά προϊόντα χρησιμοποιούνται σε δόσεις που βρίσκονται με ασφάλεια εντός των ορίων της βιολογικής μεταβλητότητας ⁹⁰.

Η βασικότερη αιτία για τη συνταγογράφηση βιο-ομοειδών είναι η χαμηλότερη τιμή τους. Στην Ευρώπη τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ εμφανίζουν τιμές 25-30% χαμηλότερες από εκείνες των πρωτοτύπων, ανάλογα πάντα με το κράτος-μέλος που εξετάζεται. Δύο παράγοντες φαίνονται ότι δρουν ανασταλτικά στην συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών προϊόντων α) το γεγονός ότι η εμφάνιση των βιο-ομοειδών οδήγησε πολλές φαρμακευτικές εταιρείες στη μείωση των τιμών των πρωτοτύπων προϊόντων τους και β) το ότι είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η ισοδυναμία δραστηριότητας των πρωτοτύπων και αντίστοιχων βιο-ομοειδών προϊόντων, καθώς οι υπάρχουσες *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες δεν είναι αρκετά ακριβείς ώστε να ανιχνεύσουν διαφορές κλινικής αποτελεσματικότητας ⁹¹. Αυτές οι απόψεις μπορεί να αποτελούν μια ερμηνεία του γεγονότος ότι οι ευρωπαίοι ιατροί δεν έχουν υιοθετήσει τα βιο-ομοειδή προϊόντα των ΕΠ στα πλαίσια συνταγογράφησης παρά τη χαμηλή τιμή τους. Εξάιρεση αποτελεί η Γερμανία, όπου η χρήση των βιο-ομοειδών προϊόντων της Eprexin α καλύπτει το 30% της δαπάνης που σχετίζεται με την αντιμετώπιση της αναιμίας. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι πολλές εταιρείες γενοσήμων οι

οποίες παράγουν βιο-ομοειδή έχουν την έδρα τους στο συγκεκριμένο κράτος-μέλος και βασίζονται στην φαρμακευτική αγορά της Γερμανίας⁹¹. Άλλοι σημαντικοί λόγοι μπορεί να σχετίζονται με θέματα στρατηγικής προώθησης (marketing) των εν λόγω προϊόντων.

Σε κάθε περίπτωση οι θεράποντες ιατροί πριν συνταγογραφήσουν πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερος και να ακολουθούν τους περιορισμούς χρήσης των φαρμάκων όπως αυτοί καθορίζονται στα εγκεκριμένα κείμενα των αδειών κυκλοφορίας αυτών.

Πρέπει δε να σημειωθεί ότι είναι δύσκολο να αναπτυχθούν οικονομικά μοντέλα εξοικονόμησης πόρων σχετικών με την αγορά των βιο-ομοειδών συγκριτικά με την αγορά των κλασικών γενοσήμων. Η δυσκολία έγκειται σε διάφορους παράγοντες όπως:

- το υψηλότερο κόστος εισόδου των βιο-ομοειδών στην αγορά,
- η υποτονική ζήτηση λόγω της αβεβαιότητας των ασθενών,
- η «αντίσταση» εκ μέρους των ιατρών να συνταγογραφούν βιο-ομοειδή και ενδεχομένως η «ρυθμιστική αβεβαιότητα».

Ως εκ τούτου, σχεδόν όλα τα προγνωστικά μοντέλα υποθέτουν ότι ο ανταγωνισμός των τιμών των βιο-ομοειδών / πρωτοτύπων θα είναι λιγότερο έντονος και ότι η μείωση των τιμών θα είναι περισσότερο ομαλή συγκριτικά με την αγορά των γενοσήμων⁶³.

Με βάση σχετική έρευνα του Aapro το 2012, οι θεράποντες ιατροί προκειμένου να συνταγογραφήσουν βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα, κατά αντιστοιχία με το μοντέλο συνταγογραφικής συμπεριφοράς τους στην περίπτωση των γενοσήμων προϊόντων, θα ενδιαφερθούν να μάθουν:

- αν αυτά τα φάρμακα έχουν την ίδια δραστηριότητα όπως τα πρωτότυπα βιολογικά προϊόντα,
- εάν το προφίλ ασφαλείας τους είναι το ίδιο,
- αν η ποιότητα της παραγωγικής διαδικασίας είναι εγγυημένη⁹².

Οι συνταγογράφοι ιατροί θα θέλουν να γνωρίζουν εάν οι ασθενείς τους λαμβάνουν πράγματι το φάρμακο της συνταγής τους και όχι κάποιο άλλο και το σημαντικότερο, θα θέλουν να διασφαλίσουν ότι το χαμηλότερο κόστος των βιο-ομοειδών θα τους επιτρέψει να τηρούν τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές.

Εκτιμάται ότι, στην παρούσα φάση ο ορθολογισμός των φαρμακευτικών δαπανών βιολογικών προϊόντων και αντίστοιχων βιο-ομοειδών θα μπορούσε να επιτευχθεί με:

1. Τη συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών και των αντίστοιχων βιολογικών προϊόντων αναφοράς αυστηρά με βάση τις εγκεκριμένες ενδείξεις και το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα όπως ορίζονται από τις άδειες κυκλοφορίας αυτών και,

2. Την ανάπτυξη και εφαρμογή κατάλληλης φαρμακο-οικονομικής προσέγγισης που θα περιλαμβάνει μελέτες διερεύνησης του κόστους θεραπείας και παράλληλα κατάλληλη συλλογή δεδομένων ασφάλειας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Μέθοδοι Κοινωνικο-Οικονομικής Αξιολόγησης και Φαρμακο-Οικονομικές Μελέτες Ερυθροποιητικών Παραγόντων

Στο κεφάλαιο αυτό επιχειρείται μια σύντομη αναφορά στις μεθόδους αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας (φαρμακευτικών ή ιατρικών παρεμβάσεων), που χρησιμοποιούνται στην οικονομική ανάλυση ⁹³.

Η χρήση οικονομικών μοντέλων επιτρέπει τη ρεαλιστική προσέγγιση του κόστους αντιμετώπισης μιας νόσου και την παραγωγή επακριβών αποτελεσμάτων στα χαρακτηριστικά του εκάστοτε πληθυσμού, καθώς μπορούν να συνδυάσουν τα διαθέσιμα δεδομένα (κλινικά, ποιότητα ζωής, κόστος), για να προσομοιώσουν τις επιπτώσεις μιας νέας τεχνολογίας υγείας ⁹⁴.

Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να βοηθήσουν σε έναν ορθολογικό τρόπο σκέψης σχετικά τόσο με τη βέλτιστη διαχείριση της νόσου όσο και με την ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών κλινικής πρακτικής. Τέλος, μπορούν να πληροφορήσουν τους λήπτες αποφάσεων στο χώρο της υγειονομικής πολιτικής για το αν ένα πρόγραμμα υγείας είναι οικονομικά αποδοτικό και εάν η εφαρμογή της υπό εξέταση τεχνολογίας υγείας αξίζει τη διάθεση των περιορισμένων πόρων.

3.1 Ανάλυση Προϋπολογισμού (Budget Impact Analysis)

Η συγκεκριμένη μέθοδος αξιολογεί την επίδραση ενός προγράμματος υγείας, μίας νέας τεχνολογίας ή ενός φαρμάκου στον προϋπολογισμό ενός νοσηλευτικού ιδρύματος, μιας μονάδας υγείας ή άλλης υπηρεσίας. Για παράδειγμα ένα νοσοκομείο το οποίο προγραμματίζει την προμήθεια και χορήγηση μίας νέας φαρμακευτικής αγωγής για την θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης οφείλει να αναλύσει και να εκτιμήσει τις οικονομικές επιπτώσεις της φαρμακευτικής αγωγής στον προϋπολογισμό του νοσοκομείου.

Η ανάλυση προϋπολογισμού δεν λαμβάνει υπόψη τα συνολικά οφέλη και τις επιπτώσεις μίας θεραπευτικής παρέμβασης τόσο στο ευρύτερο οικονομικό όσο και κοινωνικό σύστημα, οδηγώντας κάποιες φορές σε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση του συνολικού προϋπολογισμού. Ωστόσο με την εν λόγω μέθοδο εκτιμάται το πραγματικό κόστος μια θεραπευτικής παρέμβασης που καλούνται να καταβάλλουν οι αγοραστές/πληρωτές, ενώ η εκτίμηση κόστους είναι ανεξάρτητη των κλινικών αποτελεσμάτων σε

αντίθεση με τις αναλύσεις κόστους – αποτελεσματικότητας οι οποίες λαμβάνουν υπόψη τους διαφορές αποτελεσματικότητας.

Καθώς η οικονομική αξιολόγηση τεχνολογιών υγείας απαιτείται πλέον όλο και περισσότερο από τα Εθνικά Συστήματα Υγείας των διαφόρων κρατών για τη λήψη απόφασης υιοθέτησης/αποζημίωσης μίας τεχνολογίας υγείας, εκτιμάται ότι η ανάλυση προϋπολογισμού αποτελεί ένα αρχικό και ουσιαστικό στάδιο της συνολικής οικονομικής αξιολόγησης η οποία περιλαμβάνει μεθόδους οικονομικής ανάλυσης που θα σχολιαστούν παρακάτω (π.χ. ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας) ⁹⁵.

Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλοί παράγοντες, που δεν είναι συνήθως απαραίτητοι στις αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην περίπτωση μιας ανάλυσης επιπτώσεων επί του προϋπολογισμού, όπως για παράδειγμα α) το μέγεθος του υπό θεραπεία πληθυσμού, β) οι τιμές της υπό εξέταση τεχνολογίας στην αγορά και ο βαθμός διάχυσης της σε αυτή καθώς και γ) η χρήση του υπό εξέταση προϊόντος εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων (off-label use) ⁹⁵.

Η ανάλυση των επιπτώσεων στον προϋπολογισμό σε συνδυασμό με την ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας είναι ιδιαίτερος σημαντική στα πλαίσια μιας συνολικής οικονομικής αξιολόγησης μιας νέας τεχνολογίας για την υγεία.

Ωστόσο θα πρέπει να βασίζεται σε ορθές πρακτικές έρευνας, η καταγραφή των δεδομένων να είναι λεπτομερής και οι σχετικές αναφορές και εκθέσεις εμπειριστατωμένες και να χαρακτηρίζονται από διαφάνεια.

Η συγκεκριμένη μέθοδος μπορεί να αποτελέσει εργαλείο για την στήριξη και ενίσχυση κατευθυντήριων γραμμών και συστάσεων προς τους επαγγελματίες υγείας.

3.2. Ανάλυση Κόστους Ασθένειας (Cost of Disease Analysis)

Αποτελεί πρόδρομο της κοινωνικοοικονομικής αξιολόγησης καθώς εστιάζει στην οικονομική εκτίμηση των ασθενειών. Υπολογίζει την τρέχουσα οικονομική επίδραση της ασθένειας συμπεριλαμβάνοντας διάφορα κόστη (φάρμακα, τεχνολογικός εξοπλισμός, υγειονομικό δυναμικό), χωρίς όμως να λαμβάνεται υπόψη η κλινική αποτελεσματικότητα και οι γενικότερες επιπτώσεις της θεραπείας στο οικονομικό και κοινωνικό σύστημα.

Τα πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι ότι παρέχει στους διοικούντες μια πρώτη εκτίμηση κόστους της ασθένειας, μπορεί να ενσωματωθεί σε άλλες μελέτες

κόστους (κοστολόγηση μονάδας υγείας ή κλινικής νοσηλευτικού ιδρύματος) και συμβάλλει στην εκτίμηση μακροχρόνιου κόστους για χρόνιες ασθένειες (σχιζοφρένεια, διαβήτη).

Στη βιβλιογραφία μπορούν να ανευρεθούν πολλές εφαρμογές της εν λόγω μεθόδου όπως για παράδειγμα μελέτες κόστους της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και της νόσου Barret ή μελέτες κόστους του διαβήτη^{96, 97}.

3.3 Ανάλυση Ελαχιστοποίησης Κόστους (Cost Minimization Analysis)

Η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους αποτελεί την απλούστερη μορφή κοινωνικο-οικονομικής ανάλυσης. Αναλύει όλους τους συνδυασμούς εισροών και στοχεύει στον προσδιορισμό του ελάχιστου δυνατού συνδυασμού εισροών που οδηγεί στο μικρότερο κόστος. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ελαχιστοποίησης κόστους αποτιμώνται σε χρηματικές μονάδες που δαπανώνται για κάθε αποτέλεσμα.

Η συγκεκριμένη μέθοδος απαντά στην ερώτηση ποια τεχνολογία υγείας, ιατρική παρέμβαση ή πρόγραμμα υγείας κοστίζει λιγότερο. Αποτελεί εργαλείο σύγκρισης μεταξύ δύο ή περισσότερων ιατρικών πράξεων ή προγραμμάτων υγείας.

Ωστόσο η βασική υπόθεση της μεθόδου είναι ότι οι υπό εξέταση παρεμβάσεις θα πρέπει να έχουν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα. Για να διασφαλιστεί αυτό δηλαδή η ίση αποτελεσματικότητα ο ερευνητής θα πρέπει να ανατρέχει σε αναλυτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Δεδομένου ότι δύσκολα δύο παρεμβάσεις μπορεί να έχουν ισοδύναμα αποτελέσματα, με σχετική βεβαιότητα στην κλινική πράξη, συχνά αμφισβητείται η αξιοπιστία της μεθόδου.

Εφαρμογές της μεθόδου ανευρίσκονται συχνά στην βιβλιογραφία στην περίπτωση γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων καθώς προκειμένου αυτά να εγκριθούν θα πρέπει να διασφαλίζεται η ισοδύναμη αποτελεσματικότητα τους η οποία αποδεικνύεται με κλινικές μελέτες βιοϊσοδυναμίας^{98, 99}.

3.4 Ανάλυση Κόστους – Οφέλους (Cost Benefit Analysis)

Σύμφωνα με την ανάλυση κόστους-οφέλους, μία θεραπευτική παρέμβαση αξίζει να υιοθετηθεί από τα συστήματα υγείας όταν το κοινωνικό όφελος από αυτήν είναι μεγαλύτερο από το κόστος της παρέμβασης.

Στην ανάλυση κόστους-οφέλους γίνεται σύγκριση των χρημάτων που δαπανώνται για μία θεραπευτική παρέμβαση με τα χρήματα που κερδίζονται από την εφαρμογή της. Τα οφέλη/αποτελέσματα μετρώνται σε χρηματικές μονάδες, προκειμένου να συγκριθούν ευκολότερα με το αντίστοιχο κόστος της παρέμβασης και λαμβάνουν είτε τη μορφή του λόγου κόστος/όφελος, είτε παρουσιάζονται με ένα θετικό ή αρνητικό ποσό χρημάτων το οποίο αντιπροσωπεύει το καθαρό όφελος ή την απώλεια αντίστοιχα για κάθε παρέμβαση.

Αν και η εκτίμηση του καθαρού οφέλους μετρημένου σε νομισματικά μεγέθη με την συγκεκριμένη μέθοδο συμβάλλει στην ορθολογική κατανομή των διαθέσιμων πόρων μεταξύ των «ανταγωνιστικών» εναλλακτικών υγειονομικών προγραμμάτων, ωστόσο η ουσιαστική αδυναμία της μεθόδου έγκειται στην αδυναμία μέτρησης όλων των εκροών του υγειονομικού συστήματος σε νομισματικά μεγέθη. Είναι αρκετά δύσκολο να δοθεί μία τιμή σε χρηματικές μονάδες στην ανθρώπινη ζωή και στα επιπλέον χρόνια διαβίωσης. Αυτός είναι και ένας από τους λόγους για τους οποίους η μέθοδος αυτή συχνά αποφεύγεται.

3.5 Ανάλυση Κόστους – Αποτελεσματικότητας

Στη μέθοδο κόστους αποτελεσματικότητας οι θεραπευτικές παρεμβάσεις μετρώνται σε νομισματικά μεγέθη. Το κλινικό αποτέλεσμα όμως το οποίο αναφέρεται στην κατάσταση υγείας του ατόμου ή σε επιπτώσεις μιας νοσηλείας αποτιμώνται σε φυσικές μονάδες.

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας αποτελεί τεχνική σύγκρισης του καθαρού χρηματικού κόστους μίας θεραπευτικής παρέμβασης με κάποια μονάδα μέτρησης κλινικού αποτελέσματος ή αποτελεσματικότητας, όπως είναι τα ποσοστά θνητότητας ή έτη ζωής¹⁰⁰. Η ανάλυση αυτή θεωρείται μία πλήρης μορφή οικονομικής αξιολόγησης και από την πλευρά του κόστους και από την πλευρά των αποτελεσμάτων.

Για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας χρησιμοποιούνται δε συγκεκριμένοι δείκτες υγείας, οι οποίοι προέρχονται από κλινικές μελέτες, δείκτες θνησιμότητας, δείκτες νοσηρότητας και δείκτες ποιότητας ζωής.

Το αποτέλεσμα συνήθως δίνεται σε κερδισμένα έτη ζωής. Η ανάλυση κόστους-αποτελέσματος επιχειρεί να δώσει απάντηση στο ερώτημα ποια εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση αποδίδει τα περισσότερα κερδισμένα έτη ζωής για κάθε χρηματική μονάδα που δαπανάται.

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας κερδίζει όλο και καλύτερη θέση στην αξιολόγηση θεραπευτικών μεθόδων και τεχνολογιών. Παράλληλα έχει κριθεί αναγκαία η ύπαρξη ενός «κατωφλίου» κόστους-αποτελεσματικότητας κάτω από το οποίο η υπό

εξέταση παρέμβαση θα εγκρίνεται ως αποδεκτή από ένα υγειονομικό σύστημα ενώ πάνω από το οποίο η δυνατότητα πρόσβασης θα περιορίζεται ¹⁰¹.

3.6 Ανάλυση Κόστους – Χρησιμότητας

Προέκταση της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας θεωρείται η ανάλυση κόστους – χρησιμότητας καθώς οι δύο αναλύσεις εμφανίζουν πολλές ομοιότητες μεταξύ τους. Η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας εκτιμά την απόδοση των πόρων που δαπανώνται για μία τεχνολογία υγείας ως προς την χρησιμότητα αυτής η οποία μετράται με τη χρήση των ποιοτικώς σταθμισμένων ετών ζωής (Quality Adjusted Life Years, QALYs) που κερδίζονται.

Η βασική διαφορά της συγκεκριμένης μεθόδου συγκριτικά με την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας έγκειται στο ότι η αποτελεσματικότητα μετράται με όρους χρησιμότητας, καθώς παρέχει την αναλογία δαπανών και συνολικού οφέλους που κερδίζεται από την υπό εξέταση παρέμβαση, λαμβάνοντας υπόψη της επίσης την επιμήκυνση της ζωής και τη βελτίωση ποιότητας αυτής.

3.7 Φαρμακο-οικονομικές Μελέτες Ερυθροποιητικών Παραγόντων

Η αγορά των βιοτεχνολογικών φαρμακευτικών προϊόντων είναι ιδιαίτερος ανταγωνιστική. Τα τελευταία χρόνια η βιοτεχνολογία έχει λάβει ένα ολένα αυξανόμενο μερίδιο από τις λεγόμενες καινοτόμες θεραπείες που έχουν εγκριθεί από τους Οργανισμούς φαρμάκων.

Σήμερα υπάρχουν περισσότερα φάρμακα ή βιολογικά προϊόντα τα οποία έχουν παραχθεί βιοτεχνολογικά. Οι ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες, όπως είναι οι ΕΠ αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο μέρος της αγοράς των βιοτεχνολογικών προϊόντων. Η ανάπτυξη τους ξεκίνησε τη δεκαετία του 80 και από τότε φαίνεται ότι η αγορά ανέδειξε μια τάση αύξησης των πωλήσεων οι οποίες παγκοσμίως έφτασαν τα 32 δισεκατομμύρια δολάρια το 2003 και τα 53 περίπου δισεκατομμύρια δολάρια το 2010 ¹⁰².

Στην βιβλιογραφία μπορούν να ανευρεθούν διάφορες οικονομικές αναλύσεις κόστους – αποτελεσματικότητας των ερυθροποιητικών παραγόντων. Συγκεκριμένα οι Wilson J et al, το 2007 επιχείρησαν να εκτιμήσουν το κόστος – αποτελεσματικότητας της χρήσης των Epoetin α, Epoetin β και Darbeoetin α στην αντιμετώπιση της αναιμίας του καρκίνου ¹⁰³. Για την διεξαγωγή της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων από το 2000 έως τον Σεπτέμβριο του 2004. Η ανάλυση των δημοσιευμένων μελετών βασίστηκε σε πρόσφατη δημοσιευμένη ανασκόπηση της Cochrane καθώς και σε συστηματική

ανασκόπηση των πρόσφατων τυχαιοποιημένων και ελεγχόμενων κλινικών μελετών (RCTs), οι οποίες συνέκριναν τους ερυθροποιητικούς παράγοντες με την καλύτερη εναλλακτική θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Επίσης εφαρμόστηκαν μετα-αναλύσεις όπου αυτό ήταν δυνατό. Η οικονομική αξιολόγηση βασίστηκε στην συστηματική ανασκόπηση προηγμένων οικονομικών αναλύσεων, στην εκτίμηση των οικονομικών μοντέλων που είχαν υποβληθεί από τις παρασκευάστριες εταιρείες των τριών ΕΠ και στην ανάπτυξη ενός νέου εξατομικευμένου μοντέλου διεγματοληψίας, το λεγόμενο “Birmingham epo model”.

Συνολικά 46 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες συμπεριλήφθησαν στην συγκεκριμένη μελέτη, 27 από τις οποίες είχαν ενσωματωθεί στην συστηματική ανασκόπηση της Cochrane. Σε όλες τις μελέτες οι ΕΠ, σε συνδυασμό με υποστηρικτική αγωγή για την αναιμία (συμπεριλαμβανομένων των μεταγγίσεων), συγκρίθηκαν με την υποστηρικτική αγωγή της αναιμίας ως αποκλειστική θεραπευτική παρέμβαση (συμπεριλαμβανομένων των μεταγγίσεων). Η μελέτη διήρκεσε περίπου 16-20 εβδομάδες. Η αιματολογική απάντηση των συμμετεχόντων ήταν πολύ χαμηλή και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των υποπληθυσμών που ελέγχθησαν.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση ΕΠ α) οδήγησε σε διαφορά της μεταβολής των επιπέδων Hb κατά 1.63g/dl (μέση διαφορά) συγκριτικά με την υποστηρικτική αγωγή για την αντιμετώπιση της αναιμίας, προς όφελος των ΕΠ, β) μείωσε τον αριθμό των ασθενών που έλαβαν μεταγγίσεις κατά 18% και γ) βελτίωσε την ποιότητα ζωής των ασθενών. Την περίοδο που διενεργήθηκε η μελέτη υπήρχαν πολύ λίγες και χαμηλής ποιότητας διαθέσιμες μελέτες σχετικές με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ΕΠ. Αργότερα προέκυψαν νεώτερα στοιχεία σχετικά με την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων, τα οποία όμως και πάλι δεν μπορούσαν να διακρίνουν τη συσχέτιση των επεισοδίων με την χορήγηση των ΕΠ. Όσον αφορά στην επίδραση των ΕΠ στη συνολική επιβίωση δεν ήταν δυνατή η εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων. Παρόλο αυτά οι συγγραφείς της μελέτης καταλήγουν σε πλήρη συμφωνία με τις κατευθυντήριες γραμμές του FDA και συμπεραίνουν ότι α) ασθενείς με επίπεδα Hb μεγαλύτερα από 12 g /d δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ΕΠ, β) η αύξηση στόχος Hb δεν θα πρέπει να είναι πολύ υψηλή και γ) περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την διερεύνηση των υποπληθυσμών που πιθανά να βλάπτεται από τη χρήση των ΕΠ, κυρίως εξαιτίας διέγερσης της ενεργότητας του όγκου.

Οι ερευνητές της μελέτης εντόπισαν πέντε οικονομικές αξιολογήσεις στην δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία οι οποίες όμως είχαν ανακόλουθα αποτελέσματα. Οι εκτιμήσεις αυτών κυμαίνονταν από £10.000 ανά QALY με τη χρήση των

ΕΠ να εμφανίζονται λιγότερο αποτελεσματικοί και υψηλότερου κόστους συγκριτικά με την βασική θεραπευτική αντιμετώπιση (standard of care). Τα σχετικά μοντέλα που υποβλήθηκαν από τις φαρμακευτικές εταιρείες βασίζονταν σε υποτιθέμενα κερδισμένα έτη επιβίωσης, οδηγώντας σε χαμηλά κόστη ανά QALY από £13,000 έως £28,000. Ωστόσο στην περίπτωση όπου δεν εφαρμόζονταν η υπόθεση «κέρδους επιβίωσης» από τη χρήση των ΕΠ το κόστος ανέρχονταν σε £84,000 έως £159,000 ανά QALY. Σύμφωνα με την συγκεκριμένη μελέτη το οριακό κόστος των ΕΠ ανά QALY ήταν £150,000 στην περίπτωση όπου δεν χρησιμοποιήθηκε η υπόθεση «κέρδους επιβίωσης» από τη χρήση των ΕΠ ενώ μειώνονταν στα £40,000, όταν λαμβάνονταν υπόψη θετική επίδραση των ΕΠ στην συνολική επιβίωση των ασθενών.

Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ΕΠ είναι αποτελεσματικοί στην αύξηση των επιπέδων Hb και στην μείωση των μεταγγίσεων ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι έχουν θετική επίδραση και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο, στην περίπτωση όπου οι ΕΠ δεν βελτιώνουν την συνολική επιβίωση των ασθενών φαίνεται ότι η χρήση ΕΠ οδηγεί σε μεγαλύτερο κόστος συγκριτικά με την αποτελεσματικότητά τους. Βέβαια οι συγγραφείς της μελέτης επισημαίνουν ότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες και έρευνα προκειμένου να εκτιμηθούν με ασφάλεια παράμετροι όπως η ποιότητα ζωής, οι ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και οι ρυθμοί ομαλοποίησης των επιπέδων Hb με τις υπό εξέταση θεραπευτικές αγωγές.

Η οικονομική αξιολόγηση κόστους και αποτελεσματικότητας των ΕΠ και η συγκριτική αξιολόγηση των διαφόρων εγκεκριμένων ΕΠ μεταξύ τους επιχειρήθηκε και από τους Spaeren E et al το 2008 ¹⁰⁴. Οι ερευνητές διενήργησαν τη μελέτη με βάση αναδρομικά δεδομένα που ελήφθησαν από βάσεις δεδομένων 46 νοσοκομείων του Βελγίου. Χρησιμοποιήθηκαν τόσο στοιχεία δαπάνης όσο και κλινικά αποτελέσματα από την χρήση ΕΠ σε ογκολογικούς ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονταν σε χημειοθεραπευτική αγωγή. Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας που χρησιμοποιήθηκε ήταν η χορήγηση μεταγγίσεων και η επιβίωση χωρίς επανεμφάνιση αναιμίας (Transfusion and Anemia readmission free survival, TA-free survival) μετά την πάροδο χρονικού διαστήματος 3 μηνών. Η ανάλυση κόστους πραγματοποιήθηκε λαμβάνοντας υπόψη την οπτική του εθνικού συστήματος υγείας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην κλινική αποτελεσματικότητα των υπό εξέταση ΕΠ μεταξύ τους, όσον αφορά στη παράμετρο “TA-free survival”. Ωστόσο τα κόστη χρήσης ΕΠ διέφεραν ανάλογα με τον παράγοντα ερυθροποίησης που χρησιμοποιούνταν. Πρόκειται για την πρώτη αναδρομική μελέτη που χρησιμοποίησε πραγματικά δεδομένα από την καθημερινή κλινική πράξη και

συνέκρινε το κόστος και την αποτελεσματικότητα των ΕΠ μεταξύ τους, στην αντιμετώπιση της αναιμίας που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία, παρέχοντας έτσι σημαντικές πληροφορίες εκτίμησης κόστους για τους υπό εξέταση φαρμακευτικούς παράγοντες.

Φαρμακο-οικονομικές αξιολογήσεις ΕΠ έχουν διενεργηθεί επίσης από το Εθνικό Ινστιτούτο Κλινικής Αριστείας, (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE), στο Ηνωμένο Βασίλειο. Το NICE, ως υποστηρικτικός οργανισμός του Εθνικού Συστήματος Υγείας, παρέχει καθοδήγηση που βασίζεται στα υποβληθέντα από τις φαρμακευτικές εταιρείες στοιχεία, την οποία οι θεράποντες ιατροί αναμένεται να ακολουθήσουν. Οι οδηγίες αυτές είναι πολύ συγκεκριμένες σχετικά με το χρόνο που γίνεται η αξιολόγηση, με το σκεπτικό ότι αν τα στοιχεία είναι διαθέσιμα στους αρμόδιους φορείς που λαμβάνουν αποφάσεις τη κατάλληλη χρονική στιγμή επιτυγχάνεται και η αύξηση της χρήσης της οικονομικής αξιολόγησης. Συνήθως το NICE ενημερώνει τις ενδιαφερόμενες φαρμακευτικές εταιρείες λίγους μήνες πριν την κυκλοφορία των προϊόντων στην αγορά σχετικά με το αν απαιτείται κατάθεση φακέλου για την οικονομική αξιολόγηση των υπό εξέταση προϊόντων. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά το γεγονός ότι ένα φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να εγκριθεί από τον Οργανισμό Φαρμάκων στο Ηνωμένο Βασίλειο (MHRA), ενδέχεται κατόπιν σχετικής οικονομικής αξιολόγησης από το NICE να μη προτείνεται η συνταγογράφηση και η αποζημίωση του από το Εθνικό Σύστημα Υγείας.

Το 2008 εκδόθηκαν από το NICE κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά στη χρήση των ΕΠ. Σύμφωνα με αυτές οι ΕΠ προτείνονται για την αντιμετώπιση της αναιμίας μόνο στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Σε συνδυασμο με ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου σε γυναίκες με κακοήθεια ωοθηκών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία με πλατινούχο φαρμακευτικό προϊόν και εμφανίζουν επίπεδα Hb μικρότερα ή ίσα με 8 g/100 ml. Η χρήση των ΕΠ στη συγκεκριμένη περίπτωση δεν αποκλείει την χορήγηση μεταγγίσεων όπου κρίνεται απαραίτητο.
- Σε συνδυασμο με ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε μεταγγίσεις αίματος και οι οποίοι εμφανίζουν αναιμία σοβαρού βαθμού που μπορεί να έχει επίδραση στην επιβίωση αυτών.
- Στις ανωτέρω περιπτώσεις θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ΕΠ με το χαμηλότερο κόστος
- Σε ασθενείς που βρίσκονταν ήδη σε θεραπεία με ΕΠ, μέχρι να αποφασίσει ο θεράπων ιατρός τους πότε θα πρέπει να σταματήσουν την εν λόγω θεραπεία.

Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη οδηγία, το κόστος θεραπείας με τη χρήση ΕΠ με τη χαμηλότερη τιμή από τους τρεις ΕΠ (Epoetin α, Epoetin β και Darbepoetin α), κυμαίνονταν από £2250–£4500 ανά ασθενή. Το κόστος αυτό σχετίζεται με τη δαπάνη χορήγησης και θεωρείται α) μέση τιμή βάρους ασθενούς τα 70 kg και β) ότι η θεραπευτική αγωγή με ΕΠ χορηγείται στα πλαίσια χημειοθεραπευτικού σχήματος 4 εβδομάδων και συνολικά 3-6 κύκλων χημειοθεραπείας.

Η συγκεκριμένη κατευθυντήρια γραμμή βρίσκεται σε φάση αναθεώρησης.

Πολύ λίγες ερευνητικές εργασίες μπορούν να ανευρεθούν στην επιστημονική βιβλιογραφία αναφορικά με τη συγκριτική οικονομική αξιολόγηση βιο-ομοειδών και των αντιστοίχων πρωτοτύπων φαρμακευτικών προϊόντων. Το 2012 οι Aapro et al²¹, επιχείρησαν για πρώτη φορά συγκριτική οικονομική ανάλυση κόστους θεραπείας της αναιμίας, που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία, με τη χρήση ενός βιο-ομοειδούς προϊόντος Epoetin α, σε σχέση με τα υπόλοιπα εγκεκριμένα πρωτότυπα προϊόντα ΕΠ. Χρησιμοποιήθηκαν φαρμακευτικά προϊόντα που κυκλοφορούν στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης του G5. Δεδομένης της θεραπευτικής ισοδυναμίας των πρωτοτύπων και των αντιστοίχων βιο-ομοειδών ΕΠ, το πραγματικό κόστος του κάθε προϊόντος καθορίζει και την βασική διαφοροποίηση αγοράς.

Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος της Epoetin α οδηγεί σε θεραπεία χαμηλότερου κόστους ανά ογκολογικό αναιμικό ασθενή, συγκριτικά με τη χρήση οποιουδήποτε διαθέσιμου πρωτοτύπου φαρμακευτικού προϊόντος ερυθροποιητικού παράγοντα (Epoetin α, Epoetin β και Darbepoetin α).

Η ίδια ομάδα ερευνητών κατέληξε σε αντίστοιχα αποτελέσματα, εφαρμόζοντας ανάλογη οικονομική αξιολόγηση χρήσης βιο-ομοειδών και αντιστοίχων πρωτοτύπων προϊόντων αυξητικών παραγόντων (Granulocyte colony-stimulating factors, G-CSF), που κυκλοφορούν στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης του G5¹⁰⁵. Οι εν λόγω παράγοντες χορηγούνται για την αντιμετώπιση ή την προφύλαξη εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ογκολογικούς ασθενείς, που υποβάλλονται σε χημειοθεραπευτική αγωγή. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της μελέτης, η χρήση βιο-ομοειδούς αυξητικού παράγοντα έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερο κόστος θεραπείας ανά ασθενή συγκριτικά με τα υπόλοιπα εγκεκριμένα πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα, οδηγώντας σε σημαντική εξοικονόμηση πόρων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Σκοπός της Μελέτης

Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της δυνητικής εξοικονόμησης κόστους, που σχετίζεται με τη χρήση βιο-ομοειδών έναντι των πρωτοτύπων φαρμακευτικών προϊόντων ερυθροποιητικών παραγόντων, για τη διαχείριση των νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα, με αναιμία, που προκαλείται από τη χημειοθεραπευτική αγωγή.

Προκειμένου να επιτευχθεί ο σκοπός της μελέτης και λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα, επιλέχθηκε και εφαρμόστηκε η ανάλυση επιπτώσεων επί του προϋπολογισμού (Budget Impact Analysis), λαμβάνοντας υπόψη τη προοπτική των ασφαλιστικών οργανισμών

Επίσης στα πλαίσια της μελέτης, επιχειρήθηκε η εκτίμηση α) του αριθμού των νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα με αναιμία καρκίνου ή αναιμία που προκαλείται από την χημειοθεραπευτική αγωγή στην οποία υποβάλλονται, β) δεδομένων κατανομής των εν λόγω ασθενών ανά τύπο κακοήθειας και τύπο θεραπευτικής παρέμβασης και γ) δεδομένων κατανομής των ασθενών ανά επίπεδο τιμών αιμοσφαιρίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Μεθοδολογία

Η μεθοδολογία της παρούσας μελέτης βασίστηκε:

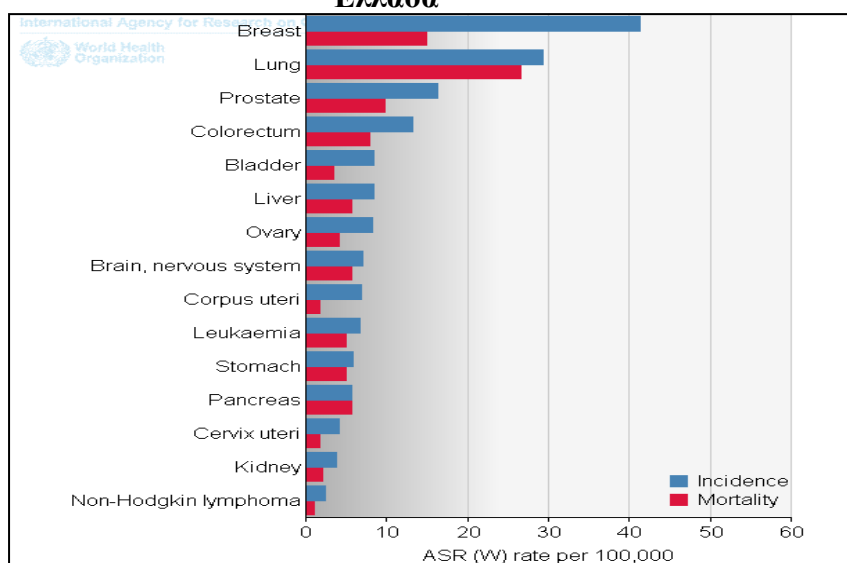
- α) σε εθνικά επιδημιολογικά δεδομένα που σχετίζονται με τη νόσο (δεδομένα επίπτωσης),
- β) σε δεδομένα διαχείρισης της νόσου (θεραπευτικές παρεμβάσεις, δοσολογικά σχήματα και διάρκεια θεραπείας με τα υπό εξέταση φαρμακευτικά προϊόντα) και
- γ) σε εκτιμήσεις συνολικού κόστους θεραπείας με τη χρήση των υπό εξέταση φαρμακευτικών προϊόντων.

5.1 Επιδημιολογικά Δεδομένα

Τα επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν στη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου στην Ελλάδα προέρχονται από σχετική βάση δεδομένων του Διεθνούς Οργανισμού για την Έρευνα του Καρκίνου σε συνεργασία με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας IARC-WHO (GLOBOCAN) 2008 ⁶.

Στις Εικόνες 4 και 5 παρατίθενται τα δεδομένα επίπτωσης καρκίνου στην Ελλάδα, (αριθμός νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως στην Ελλάδα) και θνησιμότητας ανά έτος.

ΕΙΚΟΝΑ 4 Ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας ανά τύπο κακοήθειας στην Ελλάδα



ASR (Age Standardized Rates): αθροιστική μέτρηση του ρυθμού ο οποίος θα χαρακτήριζε ένα πληθυσμό εάν αυτός είχε τυπική δομή ηλικίας.

Πηγή: IARC-WHO (GLOBOCAN) 2008, που είναι διαθέσιμα στο διαδίκτυο (<http://globocan.iarc.fr/>) ⁶.

ΕΙΚΟΝΑ 5 Δεδομένα επίπτωσης και θνησιμότητας ανά τύπο κακοήθειας στην Ελλάδα: γυναίκες και άνδρες

Cancer	Incidence		Mortality	
	Number	ASR (W)	Number	ASR (W)
Lip, oral cavity	439	1.8	173	0.7
Nasopharynx	117	0.7	53	0.3
Other pharynx	57	0.3	45	0.2
Oesophagus	191	0.8	194	0.8
Stomach	1486	5.8	1333	4.9
Colorectum	3385	13.2	2296	7.8
Liver	2267	8.4	1615	5.7
Gallbladder	365	1.4	305	1.1
Pancreas	1412	5.7	1469	5.7
Larynx	487	2.1	364	1.4
Lung	6667	29.3	6402	26.6
Melanoma of skin	414	2.3	181	0.9
Breast	4349	41.4	1927	14.9
Cervix uteri	345	4.1	172	1.6
Corpus uteri	821	6.9	271	1.8
Ovary	860	8.1	504	4.0
Prostate	2412	16.2	1564	9.8
Testis	78	1.2	19	0.2
Kidney	880	3.8	553	2.0
Bladder	2240	8.4	1081	3.4
Brain, nervous system	1291	7.1	1178	5.6
Thyroid	284	1.8	63	0.2
Hodgkin lymphoma	401	2.4	223	0.9
Non-Hodgkin lymphoma	484	2.4	258	1.1
Multiple myeloma	503	1.9	353	1.2
Leukaemia	1512	6.6	1388	5.0
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	37089	160.0	27213	104.2

ASR (Age Standardized Rates): αθροιστική μέτρηση του ρυθμού ο οποίος θα χαρακτήριζε ένα πληθυσμό εάν αυτός είχε τυπική δομή ηλικίας.

Πηγή: IARC-WHO (GLOBOCAN) 2008, που είναι διαθέσιμα στο διαδίκτυο (<http://globocan.iarc.fr>)⁶.

Τα ανωτέρω δεδομένα (Εικόνες 4 και 5) έχουν κατηγοριοποιηθεί ανά τύπο καρκίνου και ανά φύλο. Στις συγκεκριμένες εικόνες επιλέχθηκαν τα δεδομένα που αφορούν στο σύνολο ανδρών και γυναικών.

Με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα της μελέτης Globocan, η συχνότητα εμφάνισης της αναιμίας που σχετίζεται με τον καρκίνο στους Έλληνες ογκολογικούς ασθενείς κατανέμεται στους ακόλουθους τύπους καρκίνου:

- μαστού,
- πνεύμονα,

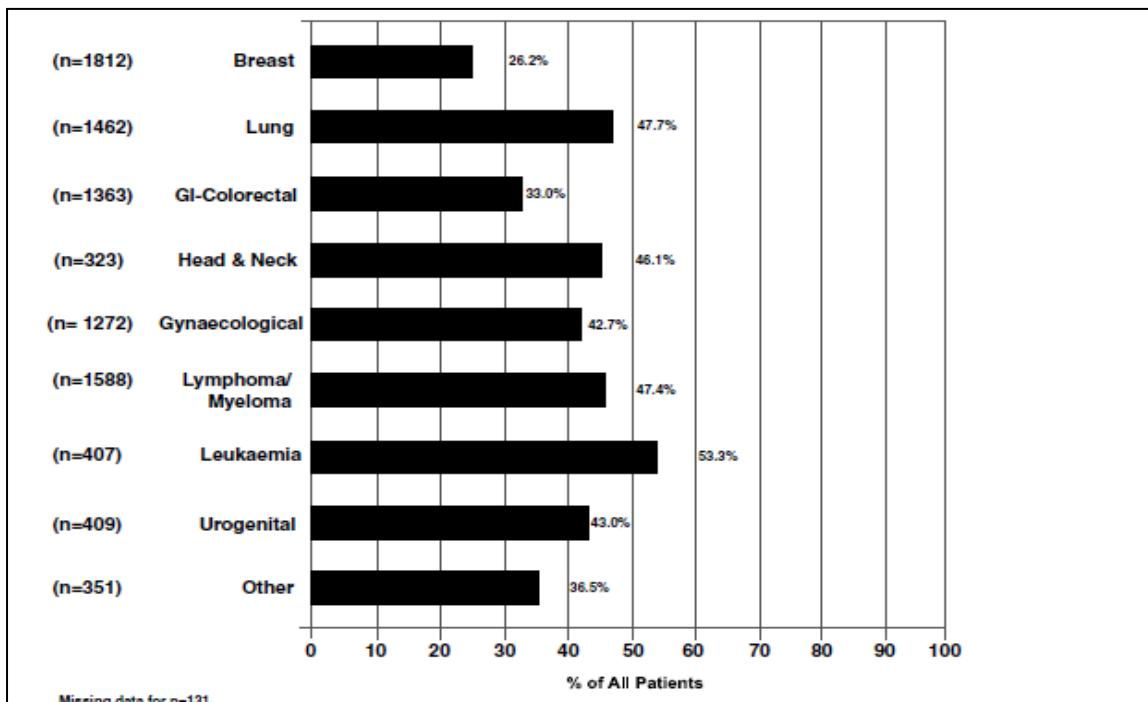
- γαστρεντερικού/παχέος εντέρου,
- κεφαλής / τραχήλου,
- γυναικολογικού τύπου,
- λέμφωμα / μυέλωμα,
- λευχαιμία,
- ουρογεννητικού και
- μιας κατηγορίας που περιέχει τα υπόλοιπα είδη καρκίνου.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις, που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη για την αντιμετώπιση της αναιμίας του καρκίνου, σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Έρευνα για την Αναιμία του καρκίνου (ECAS), ήταν:

- Χορήγηση ΕΠ (χορηγούμενοι μόνοι τους ή σε συνδυασμό με σίδηρο και/ή μετάγγιση),
- Μετάγγιση (μόνη ή σε συνδυασμό με χορήγηση σιδήρου) και
- Χορήγηση σιδήρου.

Στην Εικόνα 6 παρατίθενται τα ποσοστά των καρκινοπαθών ασθενών ανά τύπο κακοήθειας, που έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση αναιμίας, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ECAS ¹².

ΕΙΚΟΝΑ 6 Ποσοστά ογκολογικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση αναιμίας σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Έρευνα ECAS



Πηγή: Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., et al. “The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients”, *European Journal of Cancer* 40 (2004) 2293–2306 ¹².

Σημειώνεται ότι στις παρενθέσεις της εν λόγω Εικόνας αναφέρεται ο αριθμός των ασθενών, ανά τύπο κακοήθειας, με βάση τον οποίο έχει εκτιμηθεί το αντίστοιχο ποσοστό.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης το άθροισμα των ογκολογικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο κακοήθειας, αντιστοιχεί στο 38.9% επί του συνόλου των καρκινοπαθών ασθενών. Το ποσοστό αυτό κατανέμεται ανά θεραπευτική παρέμβαση ως ακολούθως (Πίνακας 3):

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Ποσοστά ασθενών που υπεβλήθησαν σε θεραπεία για την αντιμετώπιση αναιμίας καρκίνου ανά θεραπευτική παρέμβαση

Θεραπευτική Παρέμβαση	Ποσοστό Ασθενών που υποβλήθηκαν σε αυτή
Ερυθροποιητικοί Παράγοντες (σε συνδυασμό ή όχι με σίδηρο ή/και μετάγγιση)	17.4%
Μεταγγίσεις σε συνδυασμό ή όχι με σίδηρο	14.9%
Σίδηρος	6.5%
Καμία Θεραπεία	61.2%

Πηγή: Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., et al. “The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients”, *European Journal of Cancer* 40 (2004) 2293–2306¹².

5.2 Δεδομένα Διαχείρισης Νόσου

5.2.1 Εκτίμηση του αριθμού νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα που λαμβάνουν ΕΠ για την αντιμετώπιση της Αναιμίας

Η εκτίμηση του αριθμού των νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα με αναιμία, που προκαλείται από χημειοθεραπεία, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Ερυθροποιητικούς Παράγοντες, έγινε σύμφωνα με τα ακόλουθα βήματα:

Εκτίμηση του αριθμού των νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών Ασθενών στην Ελλάδα

Τα δεδομένα των νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα ελήφθησαν από τα αποτελέσματα της μελέτης της IARC-WHO (GLOBOCAN) 2008 (Εικόνα 5).

Εκτίμηση των % ποσοστών αναιμικών ογκολογικών ασθενών, οι οποίοι έλαβαν
θεραπεία ανά τύπο κακοήθειας

Τα δεδομένα των % αναιμικών καρκινοπαθών ασθενών που έλαβαν θεραπεία ανά τύπο καρκίνου ελήφθησαν από τα αποτελέσματα της μελέτης ECAS (Εικόνα 6).

Εκτίμηση του αριθμού των ογκολογικών ασθενών με αναιμία καρκίνου στην Ελλάδα οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο κακοήθειας

Ο αριθμός των ασθενών με αναιμία καρκίνου στην Ελλάδα, που έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο κακοήθειας, προέκυψε από το γινόμενο του αριθμού των νεοδιαγνωσθέντων Ελλήνων ογκολογικών ασθενών με το αντίστοιχο ποσοστό αυτών που λαμβάνουν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας τους.

Εκτίμηση του αριθμού των ογκολογικών Ελλήνων ασθενών, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Ερυθροποιητικούς Παράγοντες για την αντιμετώπιση της αναιμίας, που προκαλείται από χημειοθεραπεία

Ο αριθμός των ογκολογικών Ελλήνων ασθενών, που έλαβαν θεραπεία με ΕΠ (για την αντιμετώπιση αναιμίας λόγω χημειοθεραπείας (καθώς αυτή αποτελεί εγκεκριμένη ένδειξη των ΕΠ), προέκυψε από το γινόμενο του αριθμού των αναιμικών ογκολογικών Ελλήνων ασθενών, που έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας με το ποσοστό 17,4%. Το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί, σύμφωνα με την μελέτη ECAS, στο ποσοστό των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ΕΠ.

Εκτίμηση του αριθμού των ογκολογικών Ελλήνων ασθενών, οι οποίοι έλαβαν μετάγγιση, ή σίδηρο ή δεν έλαβαν καμία θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας ανά τύπο κακοήθειας

Αντίστοιχα ο αριθμός των ογκολογικών Ελλήνων ασθενών με αναιμία καρκίνου, που έλαβαν μετάγγιση, ή σίδηρο ή δεν έλαβαν καμία θεραπεία, ανά τύπο κακοήθειας, προέκυψε πολλαπλασιάζοντας τον αριθμό των αναιμικών ογκολογικών Ελλήνων ασθενών με τα ποσοστά 14,9%, 6,5% και 61,2% (σύμφωνα με την μελέτη ECAS) αντίστοιχα.

Εκτίμηση ποσοστών ογκολογικών ασθενών οι οποίοι υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία και έλαβαν ΕΠ για την αντιμετώπιση αναιμίας, ανά επίπεδο Hb

Τα ποσοστά των ογκολογικών ασθενών που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία και έλαβαν ΕΠ για την αντιμετώπιση της αναιμίας, κατανομημένα ανά επίπεδο Hb ελήφθησαν από τα αποτελέσματα της μελέτης ECAS (Εικόνα 7) ¹².

ΕΙΚΟΝΑ 7 Ποσοστά των καρκινοπαθών ασθενών που έλαβαν ΕΠ, μεταγγίσεις, αποκλειστικά σίδηρο ή που δεν έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναμίας, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης

Haemoglobin nadir by anaemia treatment for patients receiving chemotherapy only								
Hb nadir (g/dL)	Epoetin ^a		Transfusion ^a		Iron only ^b		No treatment ^c	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<9.0	408	33.5	562	52.7	71	16.6	275	4.7
9.0–9.9	335	27.5	316	29.6	100	23.3	682	11.6
10.0–10.9	301	24.7	130	12.2	112	26.1	1330	22.6
11.0–11.9	115	9.4	32	3.0	86	20.0	1590	27.1
≥ 12.0	58	4.8	27	2.5	60	14.0	2000	34.0
Total	1217	100.0	1067	100.0	429	100.0	5877	100.0

^a Includes patients who received transfusion only and transfusion + iron; data missing for n = 1.
^b Data missing for n = 1.
^c Data missing for n = 10.
^a Includes patients who received epoetin only, epoetin + transfusion, epoetin + iron, or epoetin + transfusion + iron; data missing for n = 1.

Πηγή: Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al.(2004), “The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients” *European Journal of Cancer* 40: 2293–2306 ¹².

5.2.2 Ερυθροποιητικοί Παράγοντες που κυκλοφορούν στην Ελλάδα

Τα φαρμακευτικά προϊόντα των ΕΠ που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά διακρίθηκαν σε πρωτότυπα, «Originators» (darbepoetin α, epoetin α και epoetin β) και Βιο-ομοειδή, «biosimilars» (epoetin α και epoetin ζ).

Στον Πίνακα 4 αναφέρονται τα φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά, με εγκεκριμένη ένδειξη την αντιμετώπιση της αναμίας που προκαλείται από χημειοθεραπεία, ανά περιεκτικότητα και συσκευασία καθώς και οι αντίστοιχες τιμές τους.

Τα συγκεκριμένα δεδομένα έχουν προέλθει από το ισχύον, κατά την διενέργεια της παρούσας μελέτης, Δελτίο Τιμών 2012 (αναρτημένο στην ιστοσελίδα του Υπουργείου Υγείας) ¹⁰⁶.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 Φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά ανά περιεκτικότητα (IU ή mcg), συσκευασία και νοσοκομειακή τιμή (2012)

Όνομα Προϊόντος (Δραστική Ουσία)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική Μορφή/Συσκευασία	Νοσοκομειακή Τιμή/Σύριγγα (€)
ARANESP (Darbepoetin α)	150 MCG	INJ. SOL. 4 PF SYR x 150 MCG / 0.3 ML	176.81
		INJ. SOL. 150 MCG / 0.3 ML PF. SYR. / BT x 4 PF. SYR with needle guard	199,98
		INJ. SOL. 150 MCG / 0.3 ML PF. PEN BT x 1 PF. PEN x 0.3 ML (SURE CLICK)	200.01
	300MCG	INJ. SOL.1 PF. SYR x 300 MCG / 0.6 ML	381.59
		INJ. SOL. 300 MCG / 0.6 ML PF. SYR. / BT x 1 PF. SYR with needle guard	392.14
		INJ. SOL. 300 MCG / 0.6 ML PF. PEN BT x 1 PF. PEN x 0.6 ML (SURE CLICK)	381.59
	500 MCG	INJ. SOL. 1 PF. SYR x 500 MCG / 1 ML	627.09
		INJ. SOL. 500 MCG / 1ML PF. SYR. / BT x 1 PF. SYR with needle guard	652.29
		INJ. SOL. 500 MCG / 1 ML PF. PEN BT x 1 PF. PEN x 1 ML (SURE CLICK)	627.09
NEO RECORMON (Epoetin β)	10.000 IU	INJ. SOL. 1 PF. SYR. 10.000 IU x 0.6 ML	58.73
		INJ. SOL. 6 PF. SYR. 10.000 IU x 0.6 ML	52.14
		PS. INJ. SOL. 10.000 IU 1 CARTR. x 1 ml	56.22
		PS. INJ. SOL. 10.000 IU 3 CARTR. x 1 ml	76.06
	20.000 IU	INJ. SOL. 1 PF. SYR. 20.000 IU x 0.6 ML	145.80
		INJ. SOL. 6 PF. SYR. 20.000 IU x 0.6 ML	126.61
		PS. INJ. SOL. 20.000 IU 1 CARTR. x 1 ml	172.75
		PS. INJ. SOL. 20.000 IU 3 CARTR. x 1 ml	153.57
	30.000 IU	INJ. SOL. 1 PF. SYR 30.000 IU x 0,6 ML	201.84
		INJ. SOL. 4 PF. SYR 30.000 IU x 0,6 ML	178.48
	60.000 IU	PS. INJ. SOL. 60.000 IU 1 CARTR x 1 ML	342.25
		PS. INJ SOL 60.000 IU 3 CARTR x 1 ML	342.25

Όνομα Προϊόντος (Δραστική Ουσία)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική Μορφή/Συσκευασία	Νοσοκομειακή Τιμή/Σύριγγα (€)
EPREX (Epoetin α)	10.000 IU	INJ. FL 6 x 10.000 IU / ML IV	53.90
	20.000 IU	INJ. SOL. 20.000 IU / 0.5 ML PF. SYR. BT x 1 PF. SYR x 0.5 ML	133.47
		INJ. SOL. 20.000 IU / 0.5 ML PF. SYR. BT x 4 PF. SYR x 0.5 ML	117.45
		INJ. SOL. 20.000 IU / 0.5 ML PF. SYR. BT x 6 PF. SYR x 0.5 ML	117.45
	30.000 IU	INJ. SOL. PFS 30.000 IU / 0.75 ML PF. SYR BT x 1 PF. SYR x 0.75 ML	227.94
		INJ. SOL. PFS 30.000 IU / 0.75 ML PF. SYR BT x 4 PF. SYR x 0.75 ML	180.85
		INJ. SOL. PFS 30.000 IU / 0.75 ML PF. SYR BT x 6 PF. SYR x 0.75 ML	180.85
	40.000 IU	INJ. SOL. 1 VIAL x 40.000 IU / ML	254.51
		INJ. SOL. 4 VIAL x 40.000 IU / ML	187.83
		INJ. SOL. 6 VIALx 40.000 IU / ML	187.83
		INJ. SOL. 40.000 IU / 1ML PF. SYR. BT x 1 PF. SYR x 1 ML	228.26
		INJ. SOL. 40000 IU / 1 ML PF. SYR. BT x 4 PF. SYR x 1 ML	228.26
		INJ. SOL. 40.000 IU / 1 ML PF. SYR. BT x 6 PF. SYR x 1 ML	187.83
	ABSEAMED (Epoetin α)	10.000 IU	INJ. SOL. PFS 10.000 IU / 1.0 ML BT x 1 PF. SYR
INJ. SOL. PFS 10.000 IU / 1.0 ML BT x 6 PF. SYR			47.41
20.000 IU		INJ. SOL. PFS 20.000 IU / 0.5 ML PF SYR BT x 1 PFS	101.91
		INJ. SOL. PFS 20.000 IU / 0.5 ML PF SYR BT x 6 PFS	101.91
30.000 IU		INJ. SOL. PFS 30.000 IU / 0.5 ML PF SYR BT x 1 PFS	152.87
		INJ. SOL. PFS 30.000 IU / 0.5 ML PF SYR BT x 6 PFS	152.87
40.000 IU	INJ. SOL. PFS 40.000 IU / 1.0 ML PF SYR BT x 1 PFS	203.82	
	INJ. SOL. PFS 40.000 IU / 1.0 ML PF SYR BT x 6 PFS	203.83	
BINOCRIT (Epoetin α)	10.000 IU	INJ. SOL 10.000 IU / 1,0 ML PF. SYR. BT x 6	47.41
	20.000 IU	20.000 IU / 0.5 l - BT x 6	94.37
	30.000 IU	30.000 IU / 0.5 l – BTx 6	141.55
	40.000 IU	40.000 IU / 0.5 l - BT x 6	188.73

Όνομα Προϊόντος (Δραστική Ουσία)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική Μορφή/Συσκευασία	Νοσοκομειακή Τιμή/Σύριγγα (€)
RETACRIT (Epoetin ζ)	10.000 IU	INJ. SOL. 10.000 IU / 1,0 ML PF. SYR BT x 6 PF. SYRS x 1.0 ML	54.51
	40.000 IU	INJ. SOL. 40.000 IU /1,0 ML PF. SYR BT x 1 PF. SYR x .1.0 ML	255.54
	40.000 IU	INJ. SOL. 40.000 IU / 1,0 ML PF. SYR BT x 4 PF. SYRS x 1.0 ML	255.54

Με βάση τις νοσοκομειακές τιμές, ανά σύριγγα, για κάθε περιεκτικότητα και συσκευασία, οι οποίες αναφέρονται στο Πίνακα 4, υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές νοσοκομειακής τιμής ανά σύριγγα, ανά φαρμακευτικό προϊόν και περιεκτικότητα.

Στον Πίνακα 5 παρατίθενται τα φαρμακευτικά προϊόντα Ερυθροποιητικών Παραγόντων κατηγοριοποιημένα σε πρωτότυπα και βιο-ομοειδή, τα οποία κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά, οι αντίστοιχες περιεκτικότητες/συσκευασίες και οι μέσες νοσοκομειακές τιμές τους ανά περιεκτικότητα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5 Κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών προϊόντων ΕΠ σε πρωτότυπα και βιο-ομοειδή ανά περιεκτικότητα (IU ή mcg) και μέση νοσοκομειακή τιμή (2012)

ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ			
ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΜΕΣΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ/ΣΥΡΙΓΓΑ (€)*
ARANESP	150 MCG	Darbepoetin α	192.27
	300 MCG		385.11
	500 MCG		635.49
NEO RECORMON	10.000 IU	Epoetin β	60.79
	20.000 IU		149.68
	30.000 IU		190.16
	60.000 IU		342.25
EPREX	10.000 IU	Epoetin α	53.9
	20.000 IU		122.79
	30.000 IU		196.55
	40.000 IU		212.42
ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ			
ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΜΕΣΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ/ΣΥΡΙΓΓΑ (€)*
ABSEAMED	10.000 IU	Epoetin α	50.26
	20.000 IU		101.91
	30.000 IU		152.87
	40.000 IU		203.83
BINOCRIT	10.000 IU	Epoetin α	47.41
	20.000 IU		94.37
	30.000 IU		141.55
	40.000 IU		188.73
RETACRIT	10.000 IU	Epoetin ζ	54.51
	40.000 IU		255.54

* Νοσοκομειακές τιμές 2012

5.2.3 Δοσολογικά Σχήματα

Τα δοσολογικά σχήματα των ΕΠ, βασίστηκαν στις εγκεκριμένες από τον EMA Περίληψεις Χαρακτηριστικών Προϊόντος, ΠΧΠ και παρατίθενται αναλυτικά παρακάτω:

Έναρξη Θεραπείας (1^{ος} μήνας θεραπείας)

Epoetin α και Epoetin ζ:	30.000IU/εβδομάδα (ή 3x10.000 IU / εβδομάδα) ή εναλλακτικά 40,000 IU / εβδομάδα
Epoetin β:	30.000IU/εβδομάδα (ή 3x10.000 IU / εβδομάδα)
Darbepoetin α:	150mcg/εβδομάδα ή εναλλακτικά 500mcg / 3 εβδομάδες.

Ρύθμιση δοσολογικού σχήματος (2ος μήνας θεραπείας)

Εάν μετά από ένα μήνα θεραπείας με Epoetin α, β και Epoetin ζ, χορηγούμενες σύμφωνα με τα ανωτέρω δοσολογικά σχήματα, τα επίπεδα της Hb αυξηθούν κατά 1g/dl ή περισσότερο τότε η θεραπεία συνεχίζεται με την ίδια δοσολογία και με στόχο επιπέδων αιμοσφαιρίνης τα 12g/dl περίπου.

Εάν όμως τα επίπεδα Hb δεν αυξηθούν τουλάχιστον κατά 1g/dl μετά από χορήγηση Epoetin α, β και Epoetin ζ για διάστημα 4 εβδομάδων, η χορηγούμενη δόση μπορεί να αυξηθεί σε 200% της αρχικής δόσης.

Στην περίπτωση της Darbepoetin α, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής στην Ογκολογία για τη θεραπεία του καρκίνου και τη προκαλούμενη από χημειοθεραπεία αναιμία, στις Ηνωμένες Πολιτείες, (US National Comprehensive Cancer Network, NCCN)¹⁰⁷, σε περίπτωση μη ανταπόκρισης μετά από θεραπεία 6 εβδομάδων με την αρχική δόση Darbepoetin α, η δόση αυτής μπορεί να αυξηθεί μέχρι 4,5 μg/kg μία φορά εβδομαδιαίως, που αντιστοιχεί σε 300mcg/εβδομάδα.

Προκειμένου να είναι δυνατή η σύγκριση της Darbepoetin α με τις υπόλοιπες ερυθροποιητίνες, σε διάφορα στάδια της θεραπείας της προκαλούμενης από χημειοθεραπεία αναιμίας, η αύξηση της δόσης έως 200% πραγματοποιήθηκε σε 4 εβδομάδες αντί σε χρονικό διάστημα των 6 εβδομάδων (Πίνακας 6).

Διακοπή Θεραπείας μετά από 2 μήνες θεραπείας επί μη συνεχούς ανταπόκρισης

Εφόσον η Hb δεν έχει αυξηθεί κατά τουλάχιστον 1g/dl μετά από 4 επιπλέον συνεχείς εβδομάδες θεραπείας με την αυξημένη δόση ΕΠ (8 εβδομάδες συνολικά), η θεραπεία με την Epoetin α, Epoetin β και Epoetin ζ θα πρέπει να διακόπτεται.

Αντίστοιχα σύμφωνα με όσα ορίζονται στις εγκεκριμένες από τον EMA, περιλήψεις των χαρακτηριστικών προϊόντων της Darbepoetin α , σε περίπτωση μη απόκρισης του ασθενούς (με βάση συγκεκριμένα κριτήρια όπως π.χ. κόπωση, απόκριση αιμοσφαιρίνης) μετά από εννέα εβδομάδες συνεχούς θεραπείας, η περαιτέρω συνέχιση χορήγησης Darbepoetin α μπορεί να μην είναι αποτελεσματική.

Προβολή/ Ευθυγράμμιση της διάρκειας θεραπείας με ΕΠ στη συνήθη διάρκεια των χημειοθεραπευτικών σχημάτων

Σύμφωνα με τις εθνικές κλινικές κατευθυντήριες γραμμές¹⁰⁸ καθώς και τις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO)¹⁰⁹, η διάρκεια της χημειοθεραπείας ποικίλλει από 4 - 6 κύκλους, ανάλογα με τον τύπο καρκίνου.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, στη τρέχουσα ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η διάρκεια έξι κύκλων χημειοθεραπείας. Ως ένας κύκλος χημειοθεραπείας ορίστηκε η περίοδος των τριών εβδομάδων, όπου η χημειοθεραπεία χορηγείται κατά την πρώτη εβδομάδα του κάθε κύκλου. Κατά συνέπεια οι 6-κύκλοι χημειοθεραπείας αντιστοιχούν συνολικά σε 18 εβδομάδες.

Για τη διενέργεια της μελέτης έγινε η υπόθεση ότι η έναρξη της θεραπείας με ΕΠ ξεκινάει κατά την έναρξη του δεύτερου κύκλου χημειοθεραπείας, δηλαδή την εβδομάδα-4 και συνεχίζεται μέχρι το τέλος του 6^{ου} κύκλου χημειοθεραπείας (τέλος της εβδομάδας-18). Η συνολική χορήγηση διαρκεί 15 εβδομάδες^{12, 21}.

Κατηγοριοποίηση Ασθενών ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία Δοσολογικά Σενάρια

Για τις ανάγκες της τρέχουσας μελέτης, οι ασθενείς που εμφανίζουν αύξηση των επιπέδων Hb \geq 1g/dl μετά από χορήγηση ΕΠ, για διάστημα 4 εβδομάδων, χαρακτηρίζονται ως αποκρινόμενοι στην θεραπεία και κατηγοριοποιούνται ως «*Responders*». Οι ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν μετά τον πρώτο μήνα θεραπείας με τα αρχικά δοσολογικά σχήματα και υποβλήθησαν σε αύξηση δοσολογίας 200% κατά τον δεύτερο μήνα θεραπείας χαρακτηρίζονται ως μη αποκρινόμενοι στη θεραπεία και κατηγοριοποιούνται στους «*Non Responders*».

Στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκαν δύο δοσολογικά σενάρια (μικρότερης και μεγαλύτερης συνολικής δόσης), σύμφωνα με τα οποία στους *Responders* χορηγήθηκαν οι αρχικές εγκεκριμένες δόσεις ΕΠ για τη συνολική διάρκεια των 15 εβδομάδων, ενώ στην περίπτωση των *Non Responders* η δόση των ΕΠ αυξήθηκε σε ποσοστό 200% της αρχικής δόσης στην

αρχή της πέμπτης εβδομάδας θεραπείας με ΕΠ (9^{ης} εβδομάδας χημειοθεραπείας) και παρέμεινε ίδια μέχρι το τέλος της 15^{ης} εβδομάδας.

Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται αναλυτικά τα δοσολογικά σχήματα των ΕΠ ανά δραστική ουσία και ανά τύπο ασθενών για διάρκεια θεραπείας 2 μηνών. Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, τα δοσολογικά σχήματα που ακολουθήθηκαν μετά το χρονικό διάστημα των 2 μηνών μέχρι το τέλος της 15^{ης} εβδομάδας παρέμειναν τα ίδια με εκείνα που αναφέρονται στον 2^ο μήνα θεραπείας με ΕΠ για τους *Responders* και *Non-Responders* αντίστοιχα.

5.3 Εκτίμηση Κατανάλωσης Ερυθροποιητικών Παραγόντων

Κάθε ερυθροποιητικός παράγοντας μπορεί να χορηγηθεί σε περισσότερα από ένα δοσολογικά σχήματα όπως αυτά ορίζονται στον Πίνακα 6, ανάλογα με τις περιεκτικότητες των εγκεκριμένων προϊόντων που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά. Προκειμένου να είναι εφικτή η σύγκριση αυτών, λαμβάνοντας υπόψη τη καθημερινή κλινική πράξη, κρίθηκε σκόπιμο να ληφθούν υπόψη τα κόστη όλων των πιθανών δοσολογικών σχημάτων και να χρησιμοποιηθούν οι μέσες εκτιμήσεις κόστους τόσο για τα πρωτότυπα όσο και τα βιομοειδή προϊόντα ΕΠ.

Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω (Πίνακας 6), χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά σενάρια δοσολογίας ΕΠ τα οποία οδηγούν στην κατηγοριοποίηση των αναιμικών, λόγω χημειοθεραπείας ασθενών, στους *Responders* και *Non Responders*. Το ποσοστό απόκρισης στη θεραπεία με ΕΠ θεωρήθηκε ως 50% ανά ομάδα.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η αρχική ανάλυση κόστους μεταξύ πρωτοτύπων και βιομοειδών ΕΠ επιχειρήθηκε για διάρκεια θεραπείας δύο μηνών ανά ασθενή. Για τις ανάγκες της ανάλυσης των επιπτώσεων προϋπολογισμού, οι εκτιμήσεις του κόστους για την περίοδο θεραπείας δύο μηνών επεκτάθηκε στα πλαίσια της συνολικής περιόδου έξι κύκλων χημειοθεραπείας, προκειμένου η διάρκεια θεραπείας με ΕΠ να ευθυγραμμιστεί με τη συνήθη διάρκεια χημειοθεραπείας. Η ανάλυση βασίστηκε στα ποσοστά επίπτωσης, στα επίπεδα Hb, και στην κατηγοριοποίηση των ασθενών σε *Responders* και *Non Responders*.

Για τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες νοσοκομειακές τιμές έτους 2012.

Η μελέτη διενεργήθηκε στα πλαίσια της προοπτικής εξοικονόμησης πόρων από τους Ασφαλιστικούς Οργανισμούς. Για την ανάλυση κόστους χρησιμοποιήθηκε Microsoft Excel έκδοση 7.

Στο Παράρτημα της μελέτης παρατίθενται αναλυτικά ο τρόπος υπολογισμού τους κόστους θεραπείας ανά ασθενή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6 Δοσολογικό σχήμα των ΕΠ ανά κατηγορία απόκρισης των ασθενών (*Responders* και *Non Responders*) για χρονικό διάστημα θεραπείας δύο μηνών

Δραστική Ουσία	ΑΠΟΚΡΙΝΟΜΕΝΟΙ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΜΗΝΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (<i>RESPONDERS</i>)		ΜΗ ΑΠΟΚΡΙΝΟΜΕΝΟΙ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΜΗΝΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (<i>NON RESPONDERS</i>)	
	Δοσολογικό σχήμα για τον Πρώτο Μήνα Θεραπείας	Δοσολογικό σχήμα για το Δεύτερο Μήνα Θεραπείας	Δοσολογικό σχήμα για τον Πρώτο Μήνα Θεραπείας	Δοσολογικό σχήμα για το Δεύτερο Μήνα Θεραπείας
Darbepoetin α	150 MCG / εβδομάδα ή 500 MCG / 3 εβδομάδες	150 MCG / εβδομάδα ή 500 MCG / 3 εβδομάδες	150 MCG / εβδομάδα ή 500 MCG / 3 εβδομάδες	300 MCG / εβδομάδα
Epoetin β	3 x 10.000 IU / εβδομάδα ή 30.000 IU / εβδομάδα	3 x 10.000 IU / εβδομάδα ή 30.000 IU / εβδομάδα	3 x 10.000 IU / εβδομάδα ή 30.000 IU / εβδομάδα	3 x 20.000 IU / εβδομάδα ή 2 x 30.000 IU / εβδομάδα ή 1 x 60.000 IU / εβδομάδα
Epoetin α	3 x 10.000 IU / εβδομάδα ή 40.000 IU / εβδομάδα ή 30.000 IU / εβδομάδα	3 x 10.000 IU / εβδομάδα ή 40.000 IU / εβδομάδα ή 30.000 IU / εβδομάδα	3 x 10.000 IU / εβδομάδα ή 40.000 IU / εβδομάδα ή 30.000 IU / εβδομάδα	3 x 20.000 IU / εβδομάδα ή 2 x 30.000 IU / εβδομάδα
Epoetin ζ	3 x 10.000 IU / εβδομάδα ή 40.000 IU / εβδομάδα	3 x 10.000 IU / εβδομάδα ή 40.000 IU / εβδομάδα	3 x 10.000 IU / εβδομάδα ή 40.000 IU / εβδομάδα	6 x 10.000 IU / εβδομάδα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Αποτελέσματα

6.1 Αποτελέσματα εκτίμησης του αριθμού νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα με αναιμία καρκίνου ή αναιμία που σχετίζεται με τη χημειοθεραπευτική αγωγή

Στον Πίνακα 7, παρατίθενται δεδομένα συχνότητας εμφάνισης ογκολογικών ασθενών με αναιμία καρκίνου/αναιμία σχετιζόμενη με χημειοθεραπεία στην Ελλάδα, κατηγοριοποιημένα ανά τύπο κακοήθειας και ανά είδος θεραπευτικής αγωγής που χρησιμοποιείται.

Ο ρυθμός εμφάνισης καρκίνου στην Ελλάδα εκτιμάται στους 37.089 ασθενείς ετησίως, εκ των οποίων 14.660 αναμένεται να λάβουν θεραπεία για αναιμία (Πίνακας 7). Από αυτούς οι 2.551 (17,4%) ασθενείς με αναιμία που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία θα λάβουν ερυθροποιητικούς παράγοντες. Ως δεύτερη πιο συχνή επιλογή των ιατρών εμφανίζεται η χρήση μεταγγίσεων σε συνδυασμό ή όχι με σίδηρο και ως τρίτη η χορήγηση σιδήρου με συχνότητες εφαρμογής 2.184 ασθενείς (14,9%) και 953 ασθενείς (6,5%) αντίστοιχα.

Στα γραφήματα τύπου πίτας 1-5 απεικονίζονται οι κατανομές ανά τύπο κακοήθειας α) των ογκολογικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας, β) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ερυθροποιητικούς Παράγοντες για την αντιμετώπιση της αναιμίας που προκαλείται από τη χημειοθεραπευτική αγωγή, γ) των ασθενών που υπεβλήθησαν σε μετάγγιση για την αντιμετώπιση της αναιμίας, δ) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία αποκλειστικά με Σίδηρο και ε) των ασθενών που δεν έλαβαν καμία θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας.

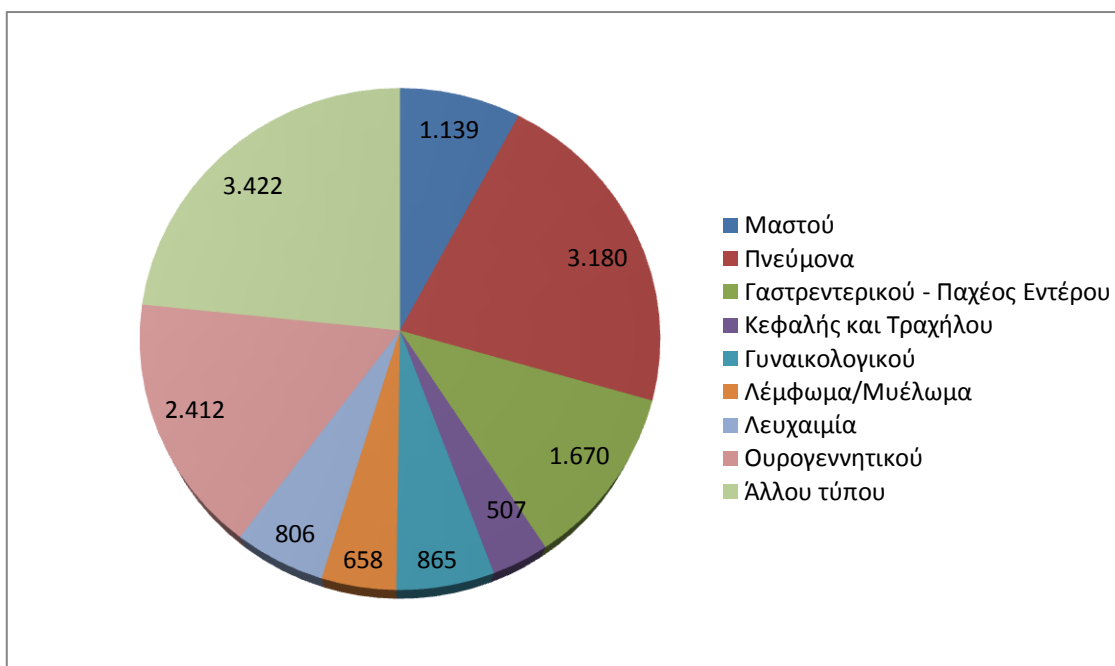
Στο γράφημα 6 απεικονίζεται η συχνότητα εμφάνισης των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ετησίως ογκολογικών ασθενών με αναιμία καρκίνου που έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο θεραπευτικής παρέμβασης.

Πίνακας 7 Συχνότητα εμφάνισης ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα με αναιμία καρκίνου ή αναιμία που προκαλείται από χημειοθεραπεία και κατηγοριοποίηση ανά είδος θεραπευτικής παρέμβασης και τύπο κακοήθειας

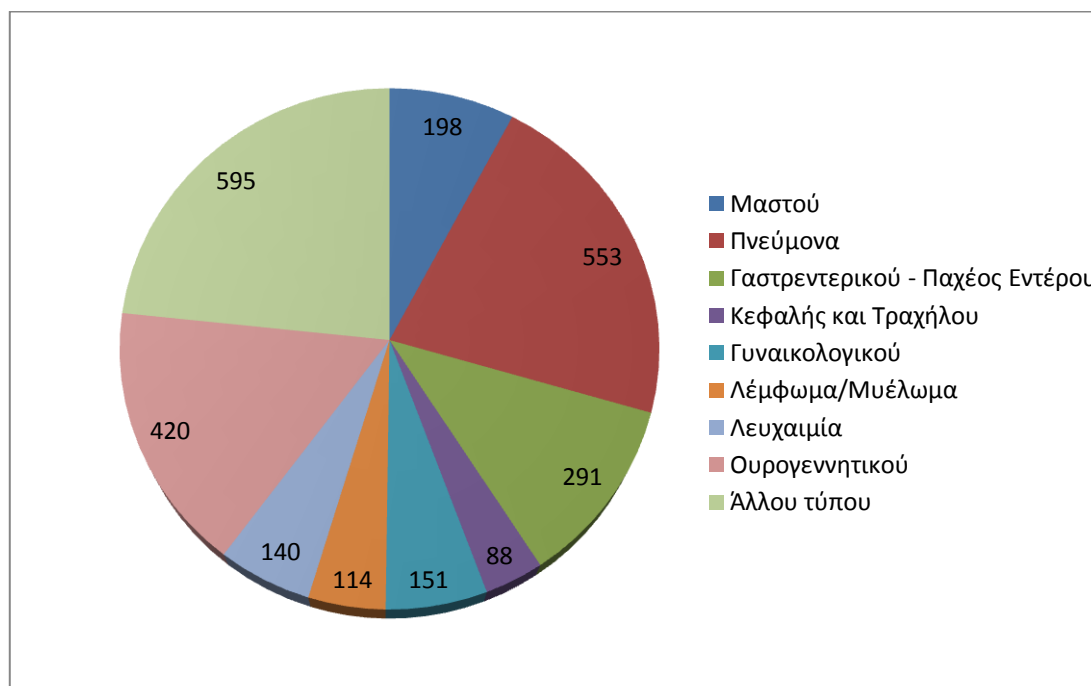
Τύπος Καρκίνου	% Ασθενών με Αναιμία Καρκίνου που έλαβαν θεραπεία ¹	Νεοδιαγνωσθέντες με Καρκίνο Ασθενείς στην Ελλάδα ²	Αριθμός Ασθενών με Αναιμία Καρκίνου στην Ελλάδα που έλαβαν θεραπεία ^{1,2}	Αριθμός των Ελλήνων Ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ΕΠ (17,4%) ^{1,2}	Αριθμός των Ελλήνων Ασθενών που έλαβαν μετάγγιση (14,9%) ^{1,2}	Αριθμός των Ελλήνων Ασθενών που έλαβαν θεραπεία μόνο με Σίδηρο (6,5%) ^{1,2}	Αριθμός των Ελλήνων Ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία (61,2%) ^{1,2}
Μαστού	26.2	4.349	1.139	198	170	74	697
Πνεύμονα	47.7	6.667	3.180	553	474	207	1.946
Γαστρεντερικού - Παχέος Εντέρου	33	5.062	1.670	291	249	109	1.022
Κεφαλής και Τραχήλου	46.1	1.100	507	88	76	33	310
Γυναικολογικού	42.7	2.026	865	151	129	56	529
Λέμφωμα/Μυέλωμα	47.4	1.388	658	114	98	43	403
Λευχαιμία	53.3	1.512	806	140	120	52	493
Ουρογεννητικού	43	5.610	2.412	420	359	157	1.476
Άλλου τύπου	36.5	9.375	3.422	595	510	222	2.094
Συνολικά	375.9	37.089	14.660	2.551	2.184	953	8.972

Πηγές: ¹ (Ludwig et al 2004), ² WHO-Globocan 2008.

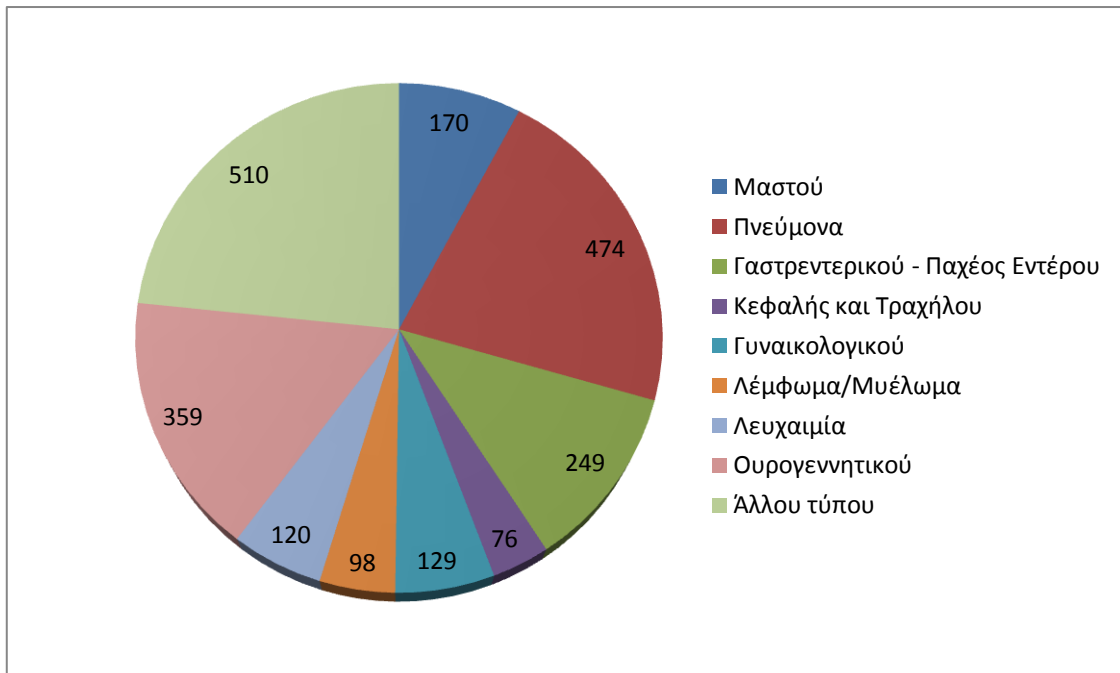
ΓΡΑΦΗΜΑ 1 Απεικόνιση της κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο κακοήθειας



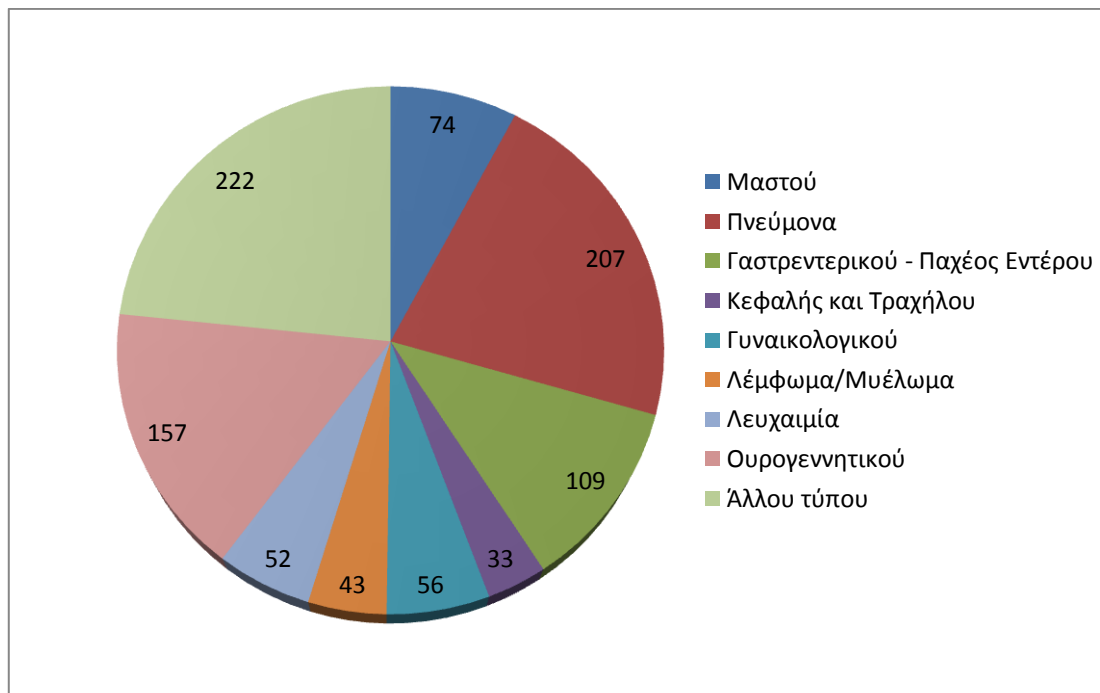
ΓΡΑΦΗΜΑ 2 Απεικόνιση της κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που έλαβαν θεραπεία με ΕΠ για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο κακοήθειας



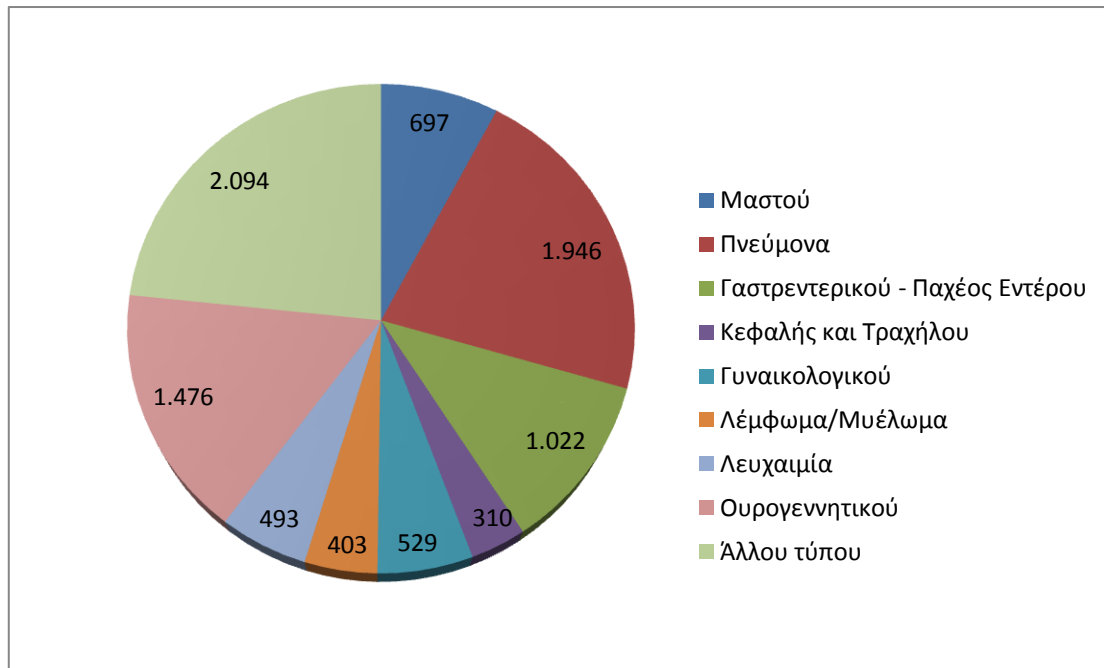
ΓΡΑΦΗΜΑ 3 Απεικόνιση της κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που υπεβλήθησαν σε μετάγγιση για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο κακοήθειας



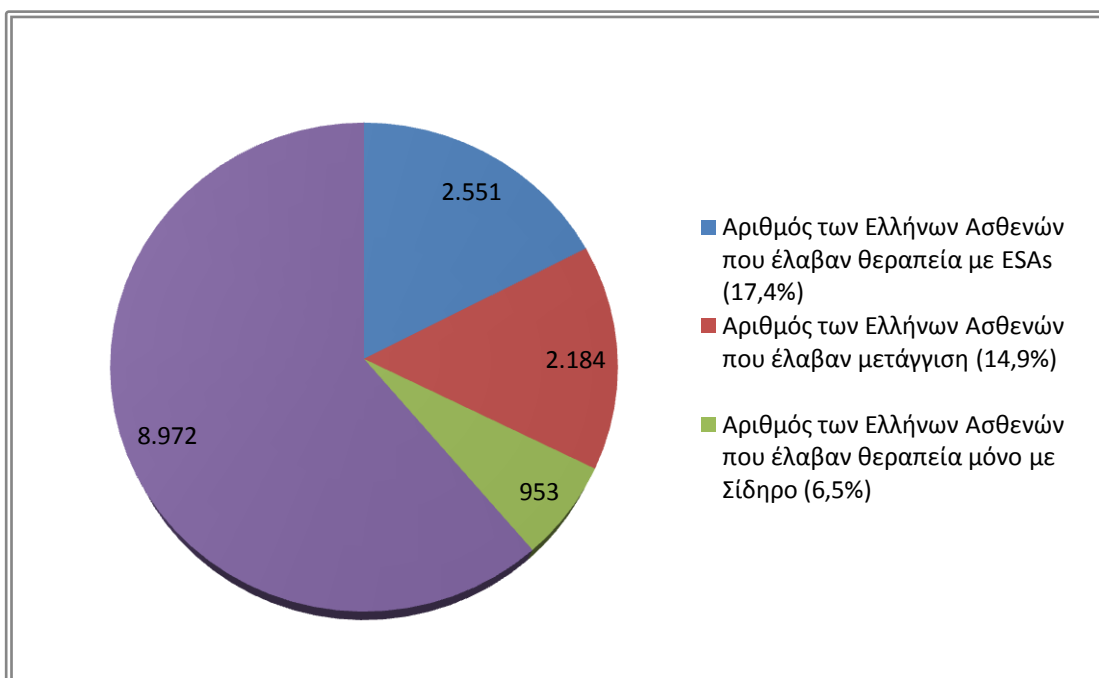
ΓΡΑΦΗΜΑ 4 Απεικόνιση της κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που έλαβαν θεραπεία αποκλειστικά με Σίδηρο για την αντιμετώπιση της Αναιμίας, ανά τύπο κακοήθειας



ΓΡΑΦΗΜΑ 5 Απεικόνιση της κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που δεν έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο κακοήθειας



ΓΡΑΦΗΜΑ 6 Απεικόνιση της κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά τύπο θεραπευτικής παρέμβασης



6.2 Εκτιμήσεις κόστους θεραπείας διάρκειας 15-εβδομάδων (6-κύκλοι χημειοθεραπείας) με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ

Το κόστος θεραπείας 15-εβδομάδων με ΕΠ (πρωτότυπα σε σχέση με βιο-ομοειδή) κατανεμημένο ανά επίπεδο Hb, και ανά κατηγορία ασθενών (*Responders* και *Non Responders*) παρατίθεται αναλυτικά στον Πίνακα 8.

Το μέσο κόστος θεραπείας ανά ασθενή με πρωτότυπα προϊόντα ΕΠ (Darbepoetin α, Epoetin α και Epoetin β) για διάρκεια θεραπείας 15-εβδομάδων (6-κύκλοι χημειοθεραπείας) είναι € 2.887 και € 5.019 στην περίπτωση των *Responders* και των *Non Responders* αντίστοιχα.

Το μέσο κόστος θεραπείας ανά ασθενή με βιο-ομοειδή προϊόντα ΕΠ (Epoetin α και Epoetin ζ) ανέρχεται σε € 2.623 για τους *Responders* και € 4.009 για τους *Non Responders* αντίστοιχα.

Η διαφορά κόστους θεραπείας με πρωτότυπα προϊόντα ΕΠ συγκριτικά με τα βιο-ομοειδή προϊόντα, στην περίπτωση των *Responders* είναι € 336.511, ενώ η αντίστοιχη διαφορά στην περίπτωση των *Non Responders* ανέρχεται σε € 1.288.170.

Η εξοικονόμηση πόρων, που συνδέεται με τη χρήση των βιο-ομοειδών και για τις δύο κατηγορίες ασθενών (*Responders* και *Non Responders*) υπολογίζεται σε € 1.624.681.

Η διαφορά στο μέσο κόστος για τους *Responders* εκτιμήθηκε να είναι 10.1% υπέρ της χρήσης βιο-ομοειδών προϊόντων ΕΠ, ενώ στην περίπτωση των *Non Responders*, η διαφορά κόστους μεταξύ πρωτοτύπων και βιο-ομοειδών προϊόντων ΕΠ είναι ακόμη μεγαλύτερη φθάνοντας περίπου το 25.2%, ευνοώντας τη χρήση των βιο-ομοειδών προϊόντων ΕΠ.

Οι εκτιμήσεις της ανάλυσης των επιπτώσεων επί του προϋπολογισμού δείχνουν ότι η θεραπεία με ΕΠ για την αντιμετώπιση της αναιμίας νεοδιαγνωσθέντων καρκινοπαθών ασθενών με αναιμία, που προκαλείται από χημειοθεραπεία, κατά την διάρκεια των 6-κύκλων χημειοθεραπείας, ανέρχεται σε € 10.084.800, όταν χρησιμοποιούνται πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, σε σύγκριση με € 8.460.119 όταν χρησιμοποιούνται βιο-ομοειδή προϊόντα ΕΠ, και για τις δύο κατηγορίες ασθενών (*Responders* και *Non Responders*). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε συνολική μείωση κόστους κατά 19,20% ευνοώντας την χρήση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων ΕΠ.

Πίνακας 8 Κόστος θεραπείας διάρκειας 15-εβδομάδων (6-κύκλοι χημειοθεραπείας) με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο Hb

Hb Nadir (g/dl)	% Ασθενών ανά επίπεδο Hb	Αριθμός των Ελλήνων Ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ΕΠ	Responders Κόστος θεραπείας διάρκειας 15 εβδομάδων με Πρωτότυπα προϊόντα ΕΠ (€)	Non Responders Κόστος Θεραπείας διάρκειας 15 εβδομάδων με Πρωτότυπα προϊόντα ΕΠ (€)	Responders Κόστος θεραπείας διάρκειας 15 εβδομάδων με Βιο-ομοειδή προϊόντα ΕΠ (€)	Non Responders Κόστος θεραπείας διάρκειας 15 εβδομάδων με Βιο-ομοειδή προϊόντα ΕΠ (€)	Responders Διαφορά Κόστους Πρωτότυπα vs. Βιο-ομοειδή (€)	Non Responders Διαφορά κόστους Πρωτότυπα vs. Βιο-ομοειδή (€)	Συνολική Διαφορά Κόστους Πρωτότυπα vs. Βιο-ομοειδή (€)
<9	33.5	855	1.233.547	2.144.861	1.120.816	1.713.324	112.731	431.537	544.268
9.0-9.9	27.5	701	1.012.613	1.760.707	920.072	1.406.460	92.541	354.247	446.787
10.0-10.9	24.7	630	909.511	1.581.435	826.392	1.263.257	83.118	318.178	401.296
11.0-11.9	9.5	242	349.812	608.244	317.843	485.868	31.969	122.376	154.345
>12.0	4.8	122	176.747	307.323	160.594	245.491	16.153	61.832	77.985
Σύνολο	100	2.551	3.682.229	6.402.570	3.345.718	5.114.400	336.511	1.288.170	1.624.681

Στο γράφημα 7, απεικονίζεται η κατανομή των νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών Ελλήνων ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που έλαβαν θεραπεία με Ερυθροποιητικούς Παράγοντες για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης αυτών.

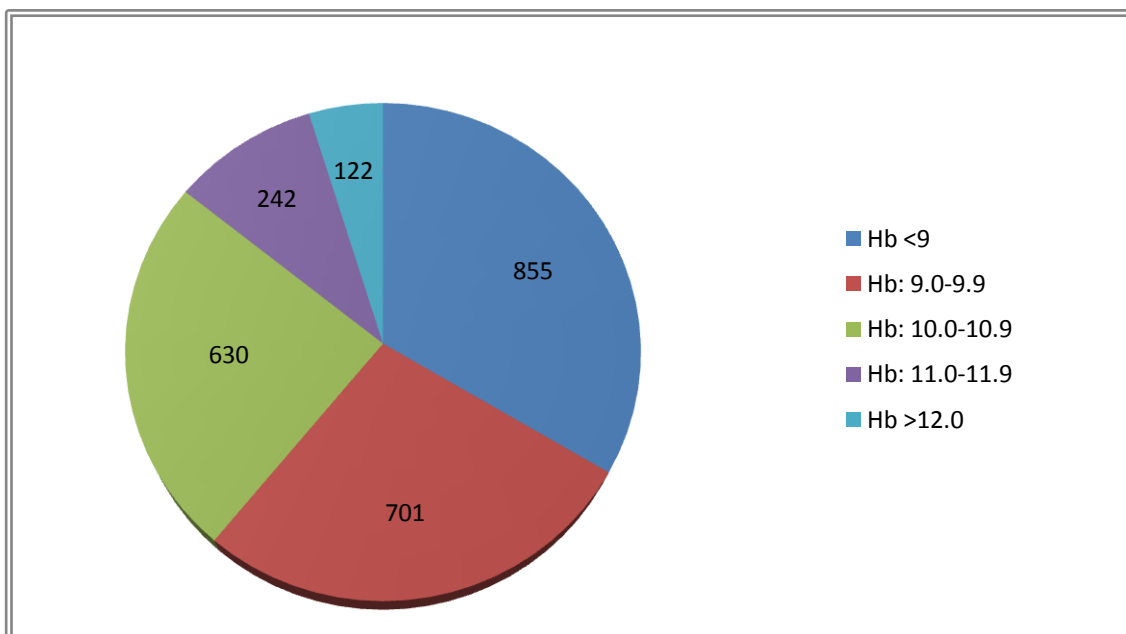
Στα γραφήματα 8-11, απεικονίζονται οι κατανομές του κόστους θεραπείας ογκολογικών ασθενών με αναιμία, που προκαλείται από την χημειοθεραπευτική αγωγή με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα Ερυθροποιητικών Παραγόντων, για διάρκεια θεραπείας 15 εβδομάδων, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης που εμφανίζουν και ανά κατηγορία ασθενών (*Responders/Non Responders*).

Οι κατανομές της διαφοράς κόστους θεραπείας διάρκειας 15 εβδομάδων με πρωτότυπα συγκριτικά με βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο Hb και ανά κατηγορία ασθενών (*Responders/Non Responders*) απεικονίζονται στα γραφήματα 12-14.

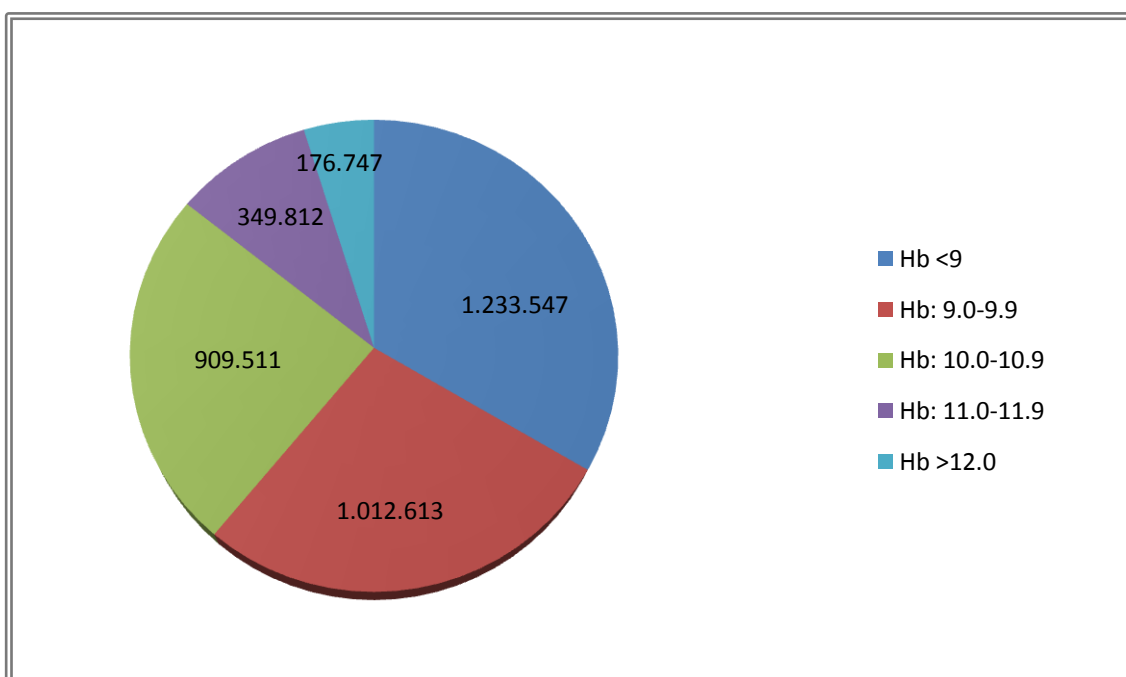
Το κόστος θεραπείας διάρκειας 15 εβδομάδων με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά κατηγορία ασθενών (*Responders/Non Responders*) καθώς και για το σύνολο αυτών, παρατίθενται στα γραφήματα 15-17.

Η διαφορά κόστους θεραπείας διάρκειας 15 εβδομάδων με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ (€), ανά κατηγορία ασθενών (*Responders/Non Responders/ Responders+Non Responders*) απεικονίζεται στο γράφημα 18.

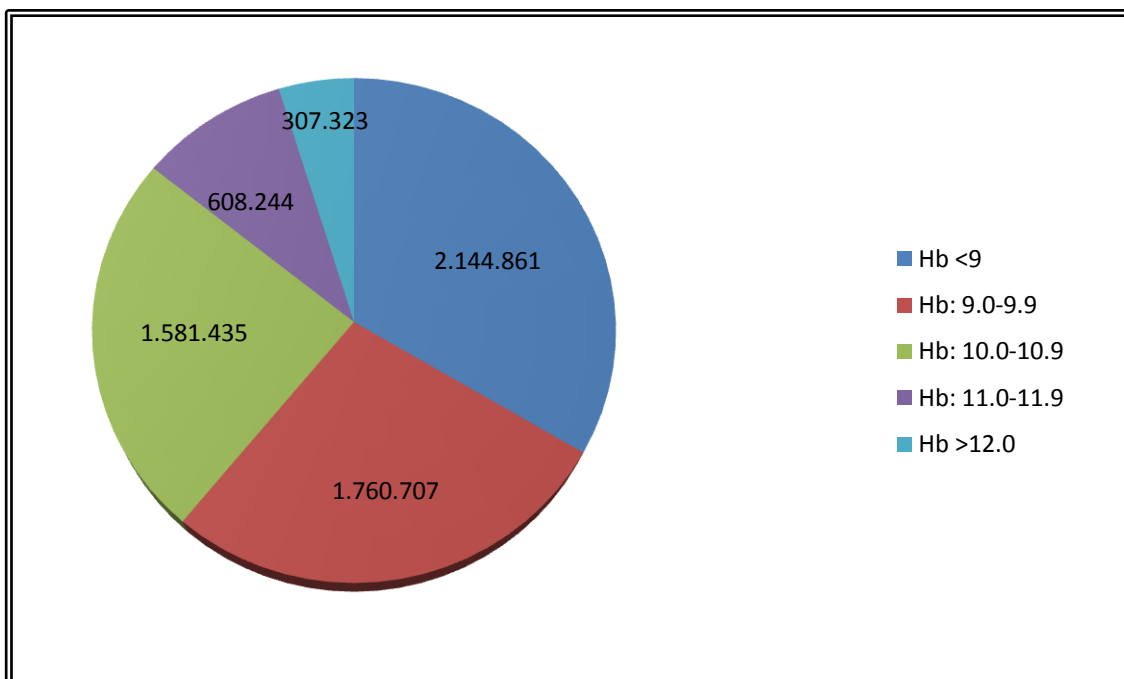
ΓΡΑΦΗΜΑ 7 Απεικόνιση κατανομής των Ελλήνων νεοδιαγνωσθέντων ογκολογικών ασθενών ετησίως με αναιμία καρκίνου, που έλαβαν θεραπεία με ΕΠ για την αντιμετώπιση της αναιμίας, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης



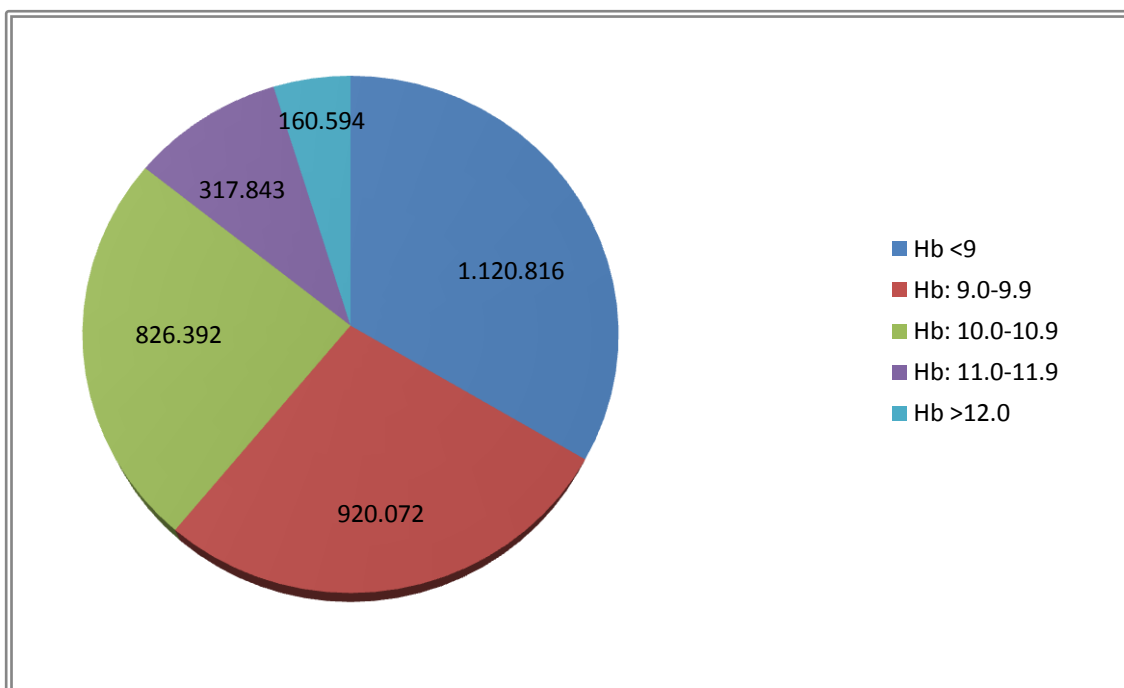
ΓΡΑΦΗΜΑ 8 Απεικόνιση κατανομής του κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15-εβδομάδων με πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης - *RESPONDERS*



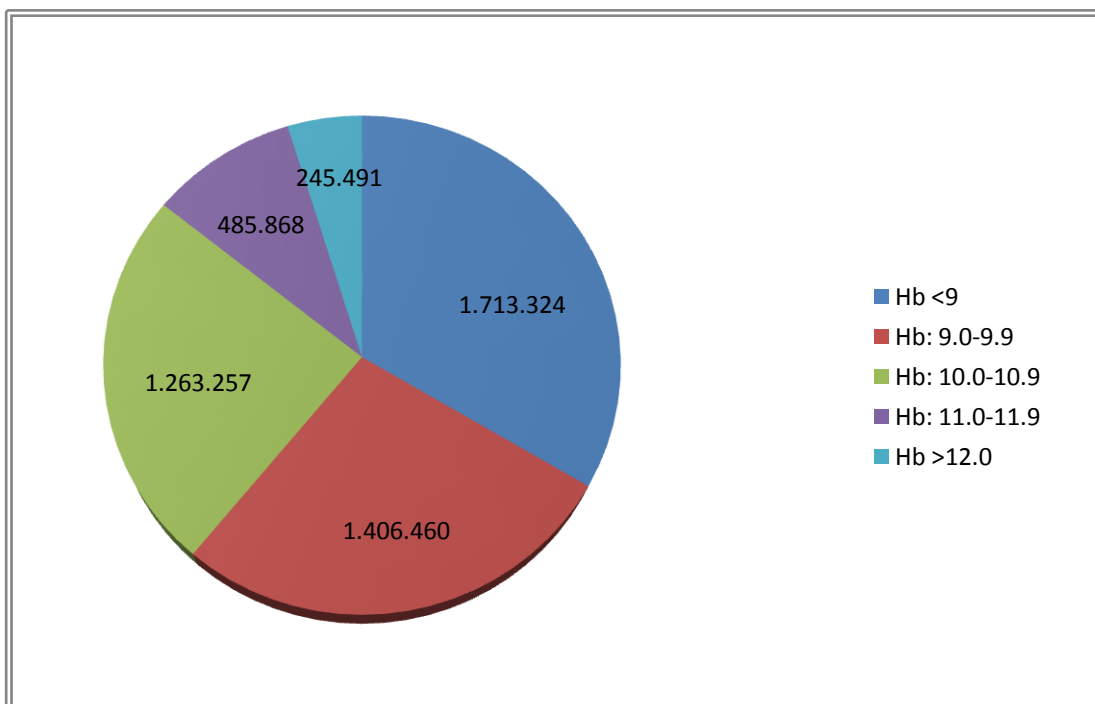
ΓΡΑΦΗΜΑ 9 Απεικόνιση κατανομής του κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15-εβδομάδων με πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης - *NON RESPONDERS*



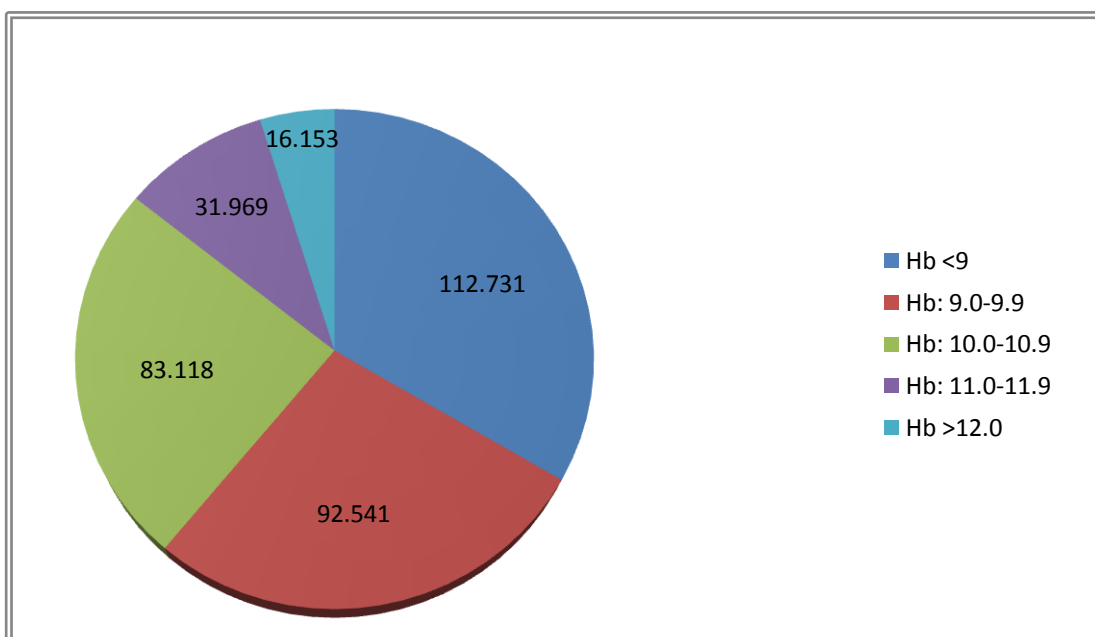
ΓΡΑΦΗΜΑ 10 Απεικόνιση κατανομής του κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15-εβδομάδων με βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης-*RESPONDERS*



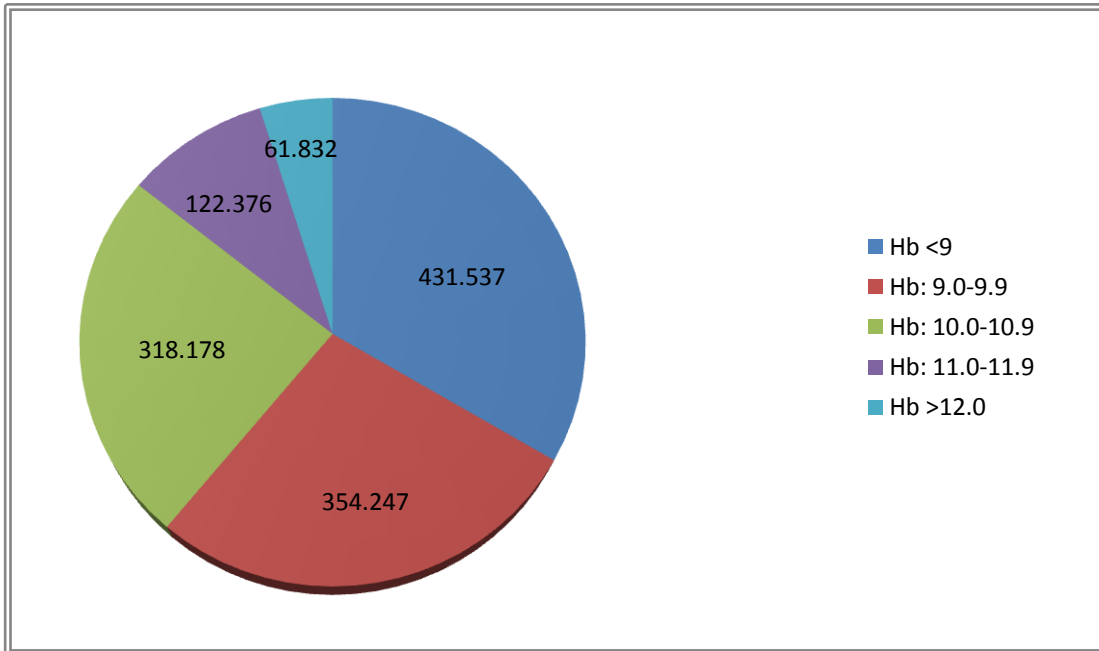
ΓΡΑΦΗΜΑ 11 Απεικόνιση κατανομής του κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15-εβδομάδων με βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης - *NON RESPONDERS*



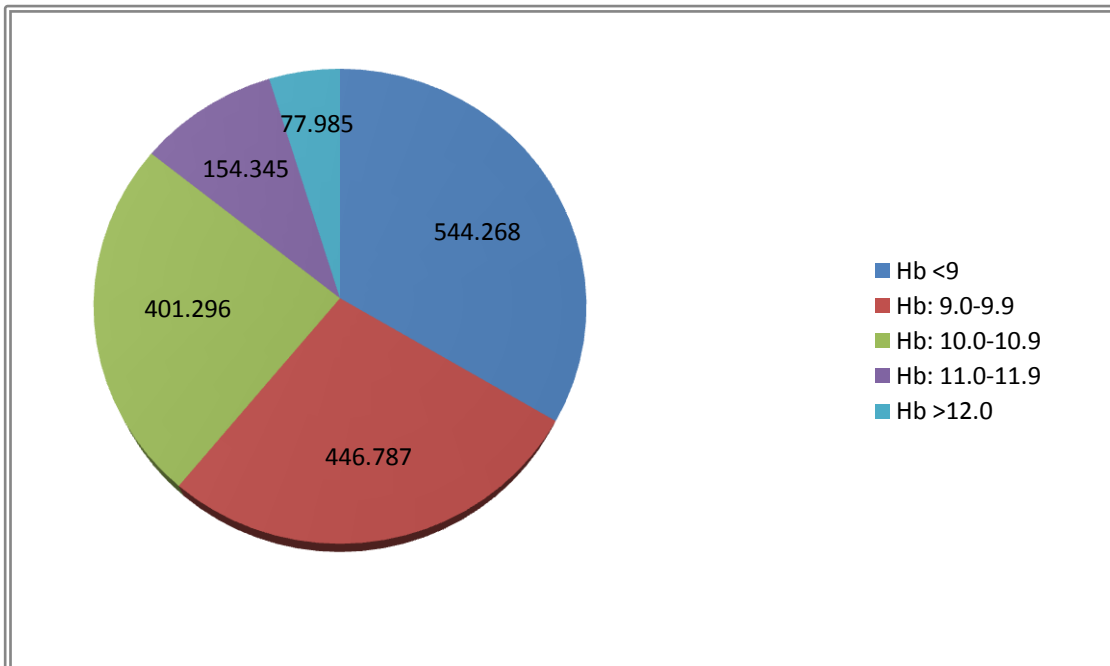
ΓΡΑΦΗΜΑ 12 Απεικόνιση κατανομής της διαφοράς κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15-εβδομάδων, με πρωτότυπα συγκριτικά με βιο-ομοειδή προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης - *RESPONDERS*



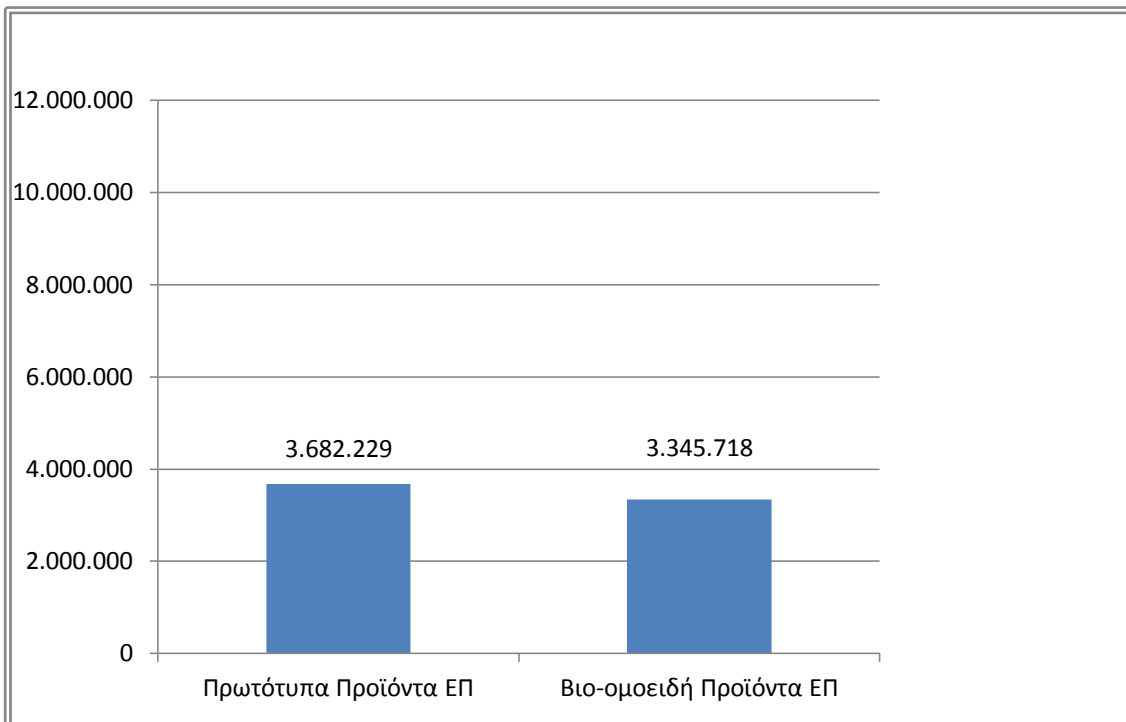
ΓΡΑΦΗΜΑ 13 Απεικόνιση κατανομής της διαφοράς κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15-εβδομάδων, με πρωτότυπα συγκριτικά με βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης – *NON RESPONDERS*



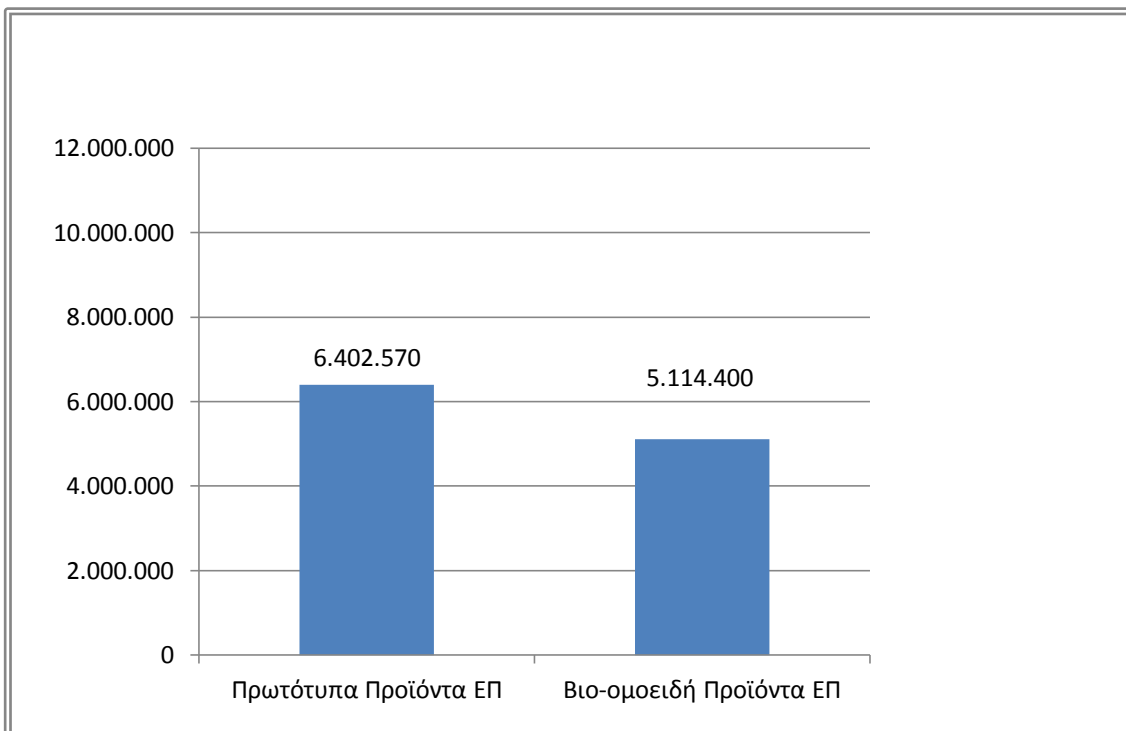
ΓΡΑΦΗΜΑ 14 Απεικόνιση κατανομής της συνολικής διαφοράς κόστους θεραπείας (€) διάρκειας 15-εβδομάδων με πρωτότυπα συγκριτικά με βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ, ανά επίπεδο αιμοσφαιρίνης - (*RESPONDERS+NON-RESPONDERS*)



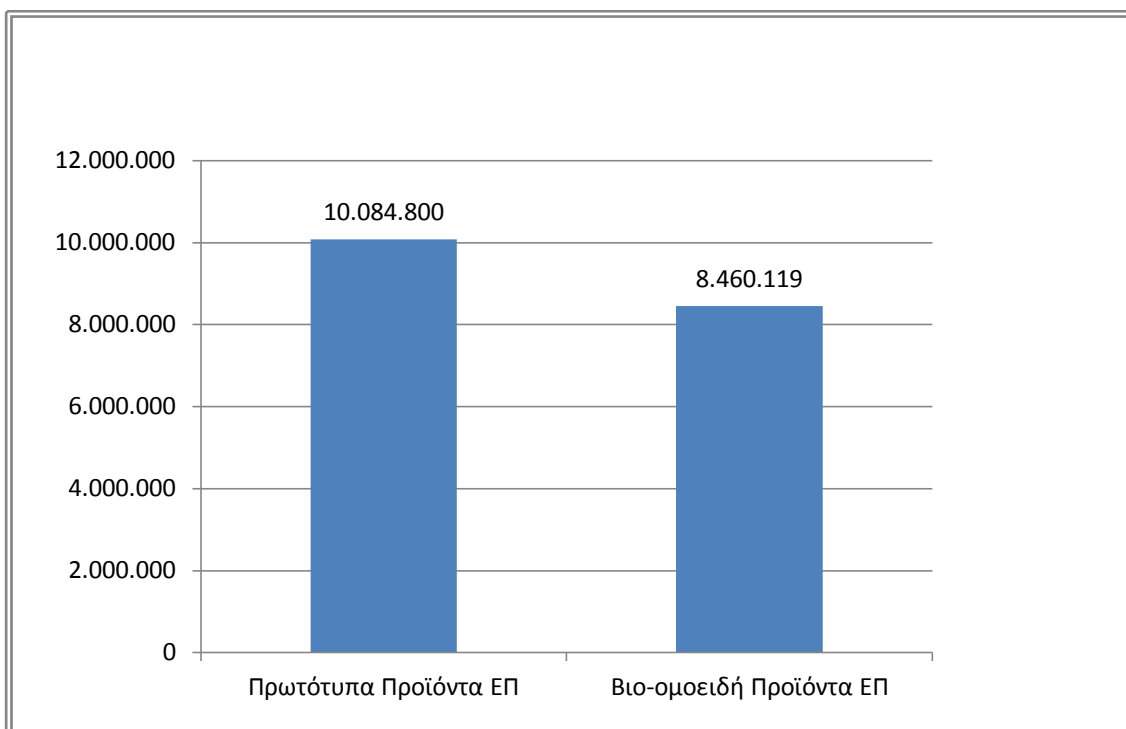
ΓΡΑΦΗΜΑ 15 Κόστος θεραπείας διάρκειας 15-εβδομάδων με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ (€) – RESPONDERS



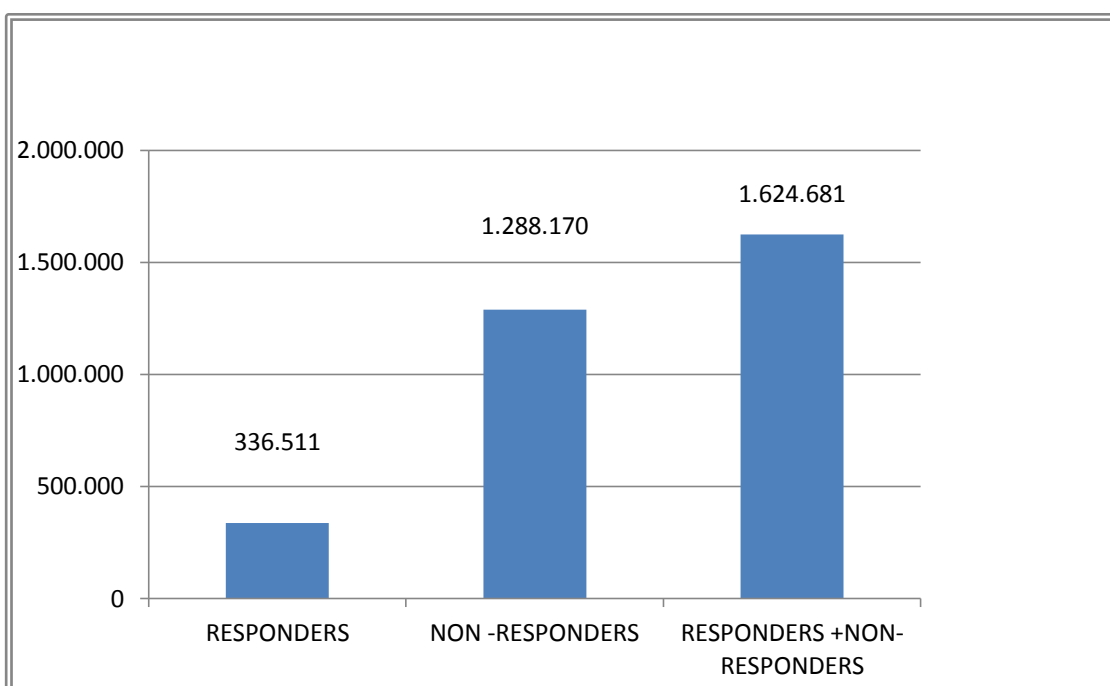
ΓΡΑΦΗΜΑ 16 Κόστος θεραπείας διάρκειας 15 εβδομάδων με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ (€) - NON-RESPONDERS



ΓΡΑΦΗΜΑ 17 Συνολικό Κόστος θεραπείας διάρκειας 15 εβδομάδων με πρωτότυπα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ (€) (*RESPONDERS+NON-RESPONDERS*)



ΓΡΑΦΗΜΑ 18 Διαφορά Κόστους θεραπείας διάρκειας 15 εβδομάδων με πρωτότυπα συγκριτικά με βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα ΕΠ (€), ανά κατηγορία ασθενών



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Συζήτηση

Η φαρμακευτική αγορά, χαρακτηρίζεται από μια ιδιαίτερη δομή και από το γεγονός ότι σε μεγάλο βαθμό ρυθμίζεται από το κράτος με ειδικές διατάξεις. Η ποιότητα, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των φαρμάκων διασφαλίζονται με πολύ συγκεκριμένους κανόνες απόλυτα εναρμονισμένους μεταξύ των κρατών-μελών, στα πλαίσια της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Τα φαρμακευτικά προϊόντα προκειμένου να κυκλοφορήσουν στην ευρωπαϊκή αγορά θα πρέπει να έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, μέσω κεντρικής διαδικασίας ή από τις αρμόδιες εθνικές αρχές μέσω των λοιπών διαδικασιών έγκρισης.

Την ίδια στιγμή η φαρμακευτική δαπάνη επιβαρύνει σε μεγάλο βαθμό τα εθνικά συστήματα υγείας, προκειμένου να διασφαλίζεται η επαρκής παροχή φαρμάκων σε όλους τους πολίτες των κρατών-μελών. Κάθε κράτος-μέλος καθορίζει το σύστημα τιμολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων καθώς και τις προϋποθέσεις και τα κριτήρια χρηματοδότησής τους με δημόσιους πόρους. Οι νομοθετικές ρυθμίσεις και τα μέτρα, που αποφασίζονται και εφαρμόζονται από τους αρμόδιους κρατικούς φορείς, επηρεάζουν άμεσα τη συνταγογράφηση και τη διάθεση των φαρμάκων σε εθνικό επίπεδο.

Ειδικότερα τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα αποτελούν απαραίτητο και ουσιαστικό μέρος της κλινικής πρακτικής για την αντιμετώπιση μεγάλου αριθμού σοβαρών ασθενειών, μερικές εκ των οποίων αποδυναμώνουν σε μεγάλο βαθμό τον ανθρώπινο οργανισμό και οδηγούν σε σημαντικές αναπηρίες. Τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι συνήθως υψηλότερου κόστους συγκριτικά με τα απλά συμβατικά φαρμακευτικά προϊόντα, με αποτέλεσμα η διαχείρισή της χρήσης τους να αποτελεί πρόκληση για τους κρατικούς φορείς οι οποίοι αναλαμβάνουν τη δαπάνη τους. Επιπλέον η επίδραση της αύξησης χρήσης των βιολογικών προϊόντων τα τελευταία χρόνια στους προϋπολογισμούς των νοσηλευτικών ιδρυμάτων αρχίζει να λαμβάνει μεγάλες διαστάσεις και να γίνεται ολοένα και σημαντικότερη για τα εθνικά συστήματα υγείας.

Τα βιο-ομοειδή προϊόντα μπορεί να προσφέρουν μια εναλλακτική θεραπεία χαμηλότερου κόστους συγκριτικά με τα βιολογικά προϊόντα αναφοράς, των οποίων έχει λήξει το πατέντο, οδηγώντας έτσι στην αύξηση της ανταγωνιστικότητας. Η χρήση των

βιο-ομοειδών μπορεί να βελτιώσει την πρόσβαση σε βιολογικά προϊόντα συμβάλλοντας στην εξοικονόμηση των περιορισμένων πόρων που είναι διαθέσιμοι για την υγεία.

Αναλυτικότερα, ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν, μετά την διαδικασία έγκρισης και τιμολόγησης του, εισέρχεται στην ευρωπαϊκή αγορά λαμβάνοντας μια σημαντική ανταγωνιστική θέση στο υφιστάμενο πλαίσιο τιμών. Πολλά βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία έχουν εγκριθεί κεντρικά από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, έχουν εισέλθει στην αγορά κάθε κράτους-μέλους, παρέχοντας στους ευρωπαίους επαγγελματίες υγείας νέες προοπτικές θεραπείας. Ως αποτέλεσμα, ο ανταγωνισμός έχει αυξηθεί σημαντικά. Σύμφωνα με σχετικές αναφορές της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, τα βιο-ομοειδή έχουν χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια στα πλαίσια της καθημερινής κλινικής πρακτικής, στην Ευρωπαϊκή Ένωση, από το 2006 και το μερίδιο αγοράς τους έχει αυξηθεί με διαφορετικούς ρυθμούς ανάλογα με την πολιτική που ακολουθεί κάθε κράτος μέλος και την θεραπευτική κατηγορία του προϊόντος⁷⁹. Από τα μέσα του 2011, τα δεδομένα της αγοράς έδειξαν ότι οι πωλήσεις των βιο-ομοειδών αυξάνονται, οδηγώντας στην αντίστοιχη μείωση της δαπάνης θεραπείας των ασθενών, στους οποίους απευθύνονται. Σχετική μελέτη, που διενεργήθηκε το 2011, έδειξε ότι το μερίδιο αγοράς των βιο-ομοειδών προϊόντων στα πλαίσια της ευρωπαϊκής φαρμακευτικής αγοράς εμφανίζεται σε χαμηλά επίπεδα, ωστόσο η ετήσια αύξηση τους εμφανίζεται αρκετά υψηλή⁷⁹.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαφορές στην τιμή των βιο-ομοειδών συγκριτικά με τα προϊόντα αναφοράς τους, μέχρις στιγμής δεν είναι τόσο μεγάλες, όσο θα περίμενε κανείς συγκριτικά με εκείνες των συμβατικών γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων. Αυτό συμβαίνει, διότι κατά αντιστοιχία με τα πρωτότυπα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, τα βιο-ομοειδή απαιτούν περίπλοκες διαδικασίες ανάπτυξης και έγκρισης, οδηγώντας σε υψηλότερα επίπεδα κόστους σε σχέση με τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα.

Επιπρόσθετα, η διάχυση των βιο-ομοειδών στη αγορά επηρεάζεται σημαντικά από την αποδοχή αυτών από τους επαγγελματίες υγείας, καθώς και από το γεγονός ότι η υποκατάσταση μεταξύ των πρωτοτύπων και βιο-ομοειδών προϊόντων δεν ενδείκνυται σε επίπεδο συνταγογράφησης αλλά και σε επίπεδο φαρμακείου. Η υποκατάσταση ενός πρωτοτύπου βιολογικού προϊόντος από το βιο-ομοειδές του έγκειται στην απόφαση του κράτους-μέλους, καθώς ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων δεν έχει πάρει μέχρι

σήμερα συγκεκριμένη θέση. Πιθανές διαφορές ως προς το μοντέλο συνταγογράφησης των βιο-ομοειδών προϊόντων μεταξύ των ευρωπαϊκών κρατών μπορεί να οφείλονται σε διάφορους λόγους όπως α) η άποψη που έχουν οι ιατροί για τα βιο-ομοειδή προϊόντα, β) η αποδοχή των βιο-ομοειδών από τους ασθενείς καθώς και γ) το σύστημα τιμολόγησης και αποζημίωσης τους σε εθνικό επίπεδο.

Όσον αφορά στους παράγοντες ερυθροποίησης, σύμφωνα με στοιχεία δαπάνης του μεγαλύτερου ασφαλιστικού οργανισμού στην Ελλάδα (Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας, ΕΟΠΥΥ), οι ΕΠ ανήκουν στις πρώτες δέκα θεραπευτικές ομάδες φαρμάκων με την υψηλότερη φαρμακευτική δαπάνη, η οποία κυμαίνεται από 26,4% το 2008 σε 22,7% το 2010 ¹¹⁰.

Το μερίδιο αγοράς (Market Share, MS) των πρωτοτύπων προϊόντων ερυθροποιητινών ανέρχεται στο 99% το 2008, ποσοστό που αντιστοιχεί σε 41,4 εκατομμύρια ευρώ. Το 2009 οι δαπάνες των ΕΠ ανέρχονταν σε 43 εκατομμύρια ευρώ, με το 94% του MS να αντιστοιχεί σε πρωτότυπα και το 6% του MS σε βιο-ομοειδή προϊόντα. Το 2010 μια αντίστροφη τάση εμφανίστηκε καθώς το ποσοστό του MS που αντιστοιχούσε στην κατανάλωση των βιο-ομοειδών αυξήθηκε σε 19%. Το ίδιο έτος η δαπάνη των ΕΠ μειώθηκε σχεδόν κατά το ήμισυ (19 εκατομμύρια ευρώ), γεγονός που αποδίδεται στην εφαρμογή μέτρων με στόχο τον έλεγχο της φαρμακευτικής δαπάνης, όπως ο καθορισμός επιπέδων μειώσεων των τιμών των φαρμακευτικών προϊόντων και ο αυστηρότερος έλεγχος των ιατρικών συνταγών.

Παρά το γεγονός ότι οι ΕΠ χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπευτική, παραμένουν μια επιλογή θεραπευτικής αγωγής υψηλού κόστους, δεδομένου ότι το κόστος θεραπείας τους αποδίδεται πλήρως (100%) από τους ασφαλιστικούς οργανισμούς χωρίς την συμμετοχή του ασθενή.

Ο προσδιορισμός των επιπτώσεων επί των προϋπολογισμών των ασφαλιστικών οργανισμών από την χρήση των πρωτοτύπων φαρμακευτικών προϊόντων συγκριτικά με τα βιο-ομοειδή, είναι ιδιαίτερα σημαντικός, τόσο σε μικρο- όσο και σε μακρο-οικονομικό επίπεδο και αποτελεί ένα βασικό εργαλείο στα πλαίσια χάραξης πολιτικής από τα εθνικά συστήματα υγείας. Η ανάλυση που επιχειρήθηκε στην παρούσα μελέτη μπορεί να συμβάλει στην ανακατανομή των πόρων στο χώρο της υγείας, ειδικά αν λάβουμε υπόψη ότι περίπου 1,5 εκατομμύρια ευρώ μπορούν να εξοικονομηθούν από τη

χρήση των βιο-ομοειδών, ποσό, το οποίο αντιστοιχεί σε κόστος αντιμετώπισης αναιμίας για επιπλέον 490 ογκολογικούς ασθενείς στην Ελλάδα.

Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την περιορισμένη εμπειρία, όσον αφορά στη χρήση των βιο-ομοειδών, είναι μάλλον δύσκολη η σύγκριση και η γενίκευση των ευρημάτων μας με δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία. Η μόνη μελέτη με συγκρίσιμα αποτελέσματα είναι η εκείνη των Aapro et al ²¹. Η συγκεκριμένη μελέτη συνέκρινε το κόστος αναιμίας, που προκαλείται από τη χημειοθεραπευτική αγωγή, μεταξύ των πρωτοτύπων προϊόντων με δραστική ουσία Epoetin α, Epoetin β και Darbepoetin α και των βιο-ομοειδών προϊόντων Epoetin α, σε επίπεδο θεραπείας ενός ασθενούς, και χρησιμοποιώντας διάφορα σενάρια δοσολογικών σχημάτων. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι η χρήση βιο-ομοειδούς προϊόντος Epoetin α οδήγησε σε σημαντική εξοικονόμηση κόστους θεραπείας ανά ασθενή, συγκριτικά με τη χρήση των πρωτότυπων προϊόντων ΕΠ που κυκλοφορούν στις χώρες του G5. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη επιχειρήθηκε η σύγκριση ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος ΕΠ με κάθε πρωτότυπο προϊόν ΕΠ, ενώ στην τρέχουσα ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το σύνολο των βιο-ομοειδών προϊόντων ΕΠ που κυκλοφορούν στη χώρα μας, τα οποία συγκρίθηκαν ως προς το κόστος χρήσης τους με το σύνολο της κατηγορίας των πρωτοτύπων προϊόντων ΕΠ ²¹.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην τρέχουσα ανάλυση υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί. Δεδομένου ότι, η υποκατάσταση των ΕΠ δεν συνιστάται από τους ευρωπαϊκούς οργανισμούς φαρμάκων, η τρέχουσα ερευνητική υπόθεση καθίσταται συντηρητική, καθώς βασίζεται μόνο στα ποσοστά επίπτωσης καρκίνου στην Ελλάδα χωρίς να ληφθούν υπόψη ογκολογικοί ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με πρωτότυπα προϊόντα ΕΠ. Επιπλέον, τα δεδομένα συχνότητας εμφάνισης αναιμικών ασθενών που βρίσκονται σε θεραπεία, βασίστηκαν στη μελέτη ECAS, η οποία πραγματοποιήθηκε το 2004, και επομένως μπορεί να μη λαμβάνονται υπόψη ενδεχόμενες μεταβολές στα τρέχοντα επιδημιολογικά δεδομένα.

Η υπόθεση ανταπόκρισης των ασθενών στην θεραπεία με ΕΠ σε ποσοστό 50% κρίθηκε ως αναγκαία, δεδομένης της απουσίας σχετικών διεθνών δεδομένων, ενώ είχε ως κύριο στόχο την διατήρηση ισορροπίας μεταξύ των δύο κατηγοριών ανταπόκρισης (*Responders* και *Non Responders*).

Η παρούσα μελέτη επικεντρώνεται στην κατανάλωση ΕΠ και δεν λαμβάνει υπόψη εναλλακτικές θεραπευτικές αγωγές, όπως τη χρήση μεταγγίσεων ή τη συμπληρωματική θεραπεία ΕΠ με σίδηρο. Η επιλογή μεταξύ εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών για τη διαχείριση της αναιμίας, που προκαλείται από χημειοθεραπεία, απαιτεί πιο σύνθετες οικονομικές αναλύσεις αξιολόγησης. Η διεξαγωγή αναλύσεων κόστους-αποτελεσματικότητας και κόστους-χρησιμότητας διαφόρων εναλλακτικών θεραπευτικών παρεμβάσεων θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανάλογα κόστη θεραπείας και κλινικά αποτελέσματα. Οικονομικές αξιολογήσεις αυτού του τύπου, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα των βιο-ομοειδών και πρωτοτύπων φαρμακευτικών προϊόντων ΕΠ στην αντιμετώπιση της αναιμίας ογκολογικών ασθενών στην Ελλάδα, δεν ήταν δυνατή εξαιτίας της έλλειψης σχετικών υποστηρικτικών στοιχείων στη διεθνή βιβλιογραφία, σχετικά με τη σύγκριση βιο-ομοειδών και πρωτοτύπων προϊόντων ΕΠ.

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η χρήση των βιο-ομοειδών ΕΠ φαίνεται ότι μπορεί να προσφέρει εξοικονόμηση πόρων και ως εκ τούτου θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, στα πλαίσια καθορισμού προϋπολογισμών των Ασφαλιστικών Οργανισμών. Η μείωση της δαπάνης, που μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων ΕΠ θα έχει ως αποτέλεσμα α) την επέκταση πρόσβασης ασθενών σε θεραπεία με ΕΠ και β) τη συνταγογράφηση ΕΠ από τους θεράποντες ιατρούς σε αρχικά στάδια της αναιμίας τους. Αποτέλεσμα αυτών θα είναι η καλύτερη διαχείριση νόσου και πιθανά οφέλη τόσο ως προς την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών όσο και τη διαφύλαξη των περιορισμένων διαθέσιμων μονάδων αίματος.

Βασικά μέτρα που δύναται να συμβάλλουν στην μεγιστοποίηση εξοικονόμησης πόρων από τη χρήση βιο-ομοειδών, περιλαμβάνουν α) καθορισμό πολιτικής υγείας που να διευκολύνει την είσοδο των βιο-ομοειδών στην αγορά, β) σταδιακή αύξηση ανταγωνισμού τιμών και γ) συλλογή κλινικών στοιχείων σε συνδυασμό με την εφαρμογή συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης, από τις ενδιαφερόμενες φαρμακευτικές εταιρείες και τους αρμόδιους οργανισμούς φαρμάκων στα διάφορα κράτη-μέλη.

Η παρούσα μελέτη βασίστηκε στις εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις, στα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα των ΕΠ καθώς και στην τρέχουσα κλινική πρακτική στην Ελλάδα. Ο κύριος στόχος ήταν να ανευρεθούν τρόποι πιθανής ελαχιστοποίησης κόστους των ΕΠ για τους Ασφαλιστικούς Οργανισμούς.

Στα πλαίσια της τρέχουσας οικονομικής ύφεσης που αντιμετωπίζει η Ελλάδα, πολλά μέτρα έχουν ληφθεί για τον έλεγχο του κόστους σε όλους τους δημόσιους φορείς. Ειδικά στον τομέα της υγείας, η πλειοψηφία των εφαρμοζόμενων μέτρων στοχεύει στην περιστολή της φαρμακευτικής δαπάνης¹¹¹. Ως εκ τούτου, η επιλογή των βιο-ομοειδών προϊόντων ΕΠ φαίνεται να αποτελεί ελκυστική εναλλακτική και οικονομικά αποδοτική (cost efficient) θεραπεία. Η διαθεσιμότητα αξιόπιστων και χαμηλότερου κόστους φαρμακευτικών προϊόντων επιτρέπει στους κλινικούς ιατρούς να ακολουθούν τις κατευθυντήριες γραμμές σε εθνικό και ευρωπαϊκό επίπεδο χωρίς δυσκολίες και εμπόδια. Με το τρόπο αυτό επιτυγχάνεται ο περιορισμός φαινομένων χορήγησης χαμηλότερων δόσεων χημειοθεραπευτικών σχημάτων, λόγω της μη έγκαιρης αντιμετώπισης της συνυπάρχουσας αναιμίας, οδηγώντας στη μείωση δαπάνης νοσηλείας και κατ'επέκταση του συνολικού κόστους θεραπείας.

Η οικονομική κρίση έχει καταστήσει επιτακτική την ανάγκη εφαρμογής από τα κράτη-μέλη φαρμακοοικονομικών αξιολογήσεων στις διαθέσιμες εγκεκριμένες τεχνολογίες υγείας, προκειμένου να επιτευχθεί η σωστή ισορροπία ανάμεσα στην παροχή καθολικής πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας υψηλής ποιότητας και στην τήρηση των δημοσιονομικών περιορισμών. Για αυτό το λόγο είναι πολύ σημαντικό οι θεράποντες ιατροί και ασθενείς να ενημερωθούν κατάλληλα ως προς την χρήση των βιο-ομοειδών ώστε να μπορούν να εμπιστευτούν και τους δύο τύπους θεραπείας (πρωτότυπα και βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα). Για να επιτευχθεί ο συγκεκριμένος στόχος θα πρέπει να διατηρηθεί ένα ισχυρό ρυθμιστικό πλαίσιο, μια αποτελεσματική διαχείριση κινδύνου και η συνεχή εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας στο πεδίο των βιολογικών και βιο-ομοειδών προϊόντων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η αντιμετώπιση της αναιμίας, που προκαλείται από χημειοθεραπεία, με τη χρήση βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων ΕΠ, φαίνεται να αποτελεί βασική επιλογή εξοικονόμησης κόστους συγκριτικά με τη χρήση των πρωτοτύπων προϊόντων. Οι εξοικονομήσεις πόρων από τη χρήση των βιο-ομοειδών στην αντιμετώπιση της αναιμίας αντιστοιχεί στο 5% της ετήσιας κατανάλωσης ΕΠ στη χώρα.

Παρά το γεγονός ότι έχουν χρησιμοποιηθεί έγκυρα εθνικά και διεθνή δεδομένα τεκμηρίωσης, για την εκτίμηση των επιδημιολογικών στοιχείων της αναιμίας, καθώς και δεδομένα διαχείρισης νόσου, περαιτέρω έρευνα είναι αναγκαία με βάση καταγεγραμμένα αποτελέσματα σε ασθενείς, μέσω εμπειρικών στοιχείων που να προκύπτουν από την καθημερινή κλινική πρακτική.

Στα πλαίσια της οικονομικής ύφεσης που βιώνει η Ελλάδα, η αλλαγή της συνταγογραφικής συμπεριφοράς των ιατρών με στόχο τη μείωση του κόστους θεραπείας, παράλληλα με την διασφάλιση από τους αρμόδιους ρυθμιστικούς οργανισμούς, όπως είναι ο ΕΟΦ, παροχής στους ασθενείς υψηλού επιπέδου ποιότητας, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να θεωρείται προτεραιότητα στην ημερήσια διάταξη της πολιτικής για την υγεία.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Εμπορικό Όνομα	Περιεκτικότητα	Μέση τιμή νοσοκομειακής τιμής/σύριγγα (€)	Δοσολογικά Εναλλακτικά Μηνιαία Σχήματα (ανάλογα της απόκρισης)*	Responder (Κόστος σε €)		Non Responder (Κόστος σε €)		Responders (Κόστος σε €)	Non Responders (Κόστος σε €)
				Πρώτος Μήνας	Δεύτερος Μήνας	Πρώτος Μήνας	Δεύτερος Μήνας	7 επακόλουθες εβδομάδες	7 επακόλουθες εβδομάδες
Πρωτότυπα Φαρμακευτικά Προϊόντα ΕΠ									
ARANESP	150 mcg	192,27	4x150 mcg ή 4x500 mcg/3 (Responders)	769,06	769,06	769,06	1540,43	1345,86	2695,75
	300 mcg	385,11	4x300 mcg (Non Responders)	847,32	847,32	847,32		1482,81	
	500 mcg	635,49							
NEO RECORMON	10.000 IU	60,79	12x10.000 IU ή 4x30.000 IU (Responders)	729,44	729,44	729,44	1796,19	1276,51	3143,32
	20.000 IU	149,68	12x20.000 IU ή 4x60.000 IU (Non Responders)	760,64	760,64	760,64	1369,00	1331,11	2395,75
	30.000 IU	190,16	ή 8x30.000 IU (Non Responders)				1521,27		2662,22
	60.000 IU	342,25							
EPREX	10.000 IU	53,90	12x10.000 IU ή 4x30.000 IU ή 4x40.000 IU (Responders)	646,80	646,80	646,80	1473,50	1131,90	2578,63
	20.000 IU	122,79	8x30.000 IU ή 12x20.000 IU (Non Responders)	849,67	849,67	849,67	1572,37	1486,93	2751,65
	30.000 IU	196,55		786,19	786,19	786,19		1375,83	
	40.000 IU	212,42							
Μέσες τιμές κόστους				769,87	769,87	769,87	1545,46	1347,28	2704,55
Βιο-ομοειδή Φαρμακευτικά Προϊόντα ΕΠ									
ABSEAMED	10.000 IU	50,26	12x10.000 IU ή 4x30.000 IU ή 4x40.000 IU (Responders)	603,06	603,06	603,06	1222,94	1055,36	2140,15
	20.000 IU	101,91	8x30.000 IU ή 12x20.000 IU (Non Responders)	815,29	815,29	815,29	1222,96	1426,76	2140,18
	30.000 IU	152,87		611,48	611,48	611,48		1070,09	
	40.000 IU	203,82							
BINOCRIT	10.000 IU	47,41	12x10.000 IU ή 4x30.000 IU ή 4x40.000 IU (Responders)	568,92	568,92	568,92	1132,38	995,61	1981,67
	20.000 IU	94,37	8x30.000 IU ή 12x20.000 IU (Non Responders)	754,91	754,91	754,91	1132,37	1321,10	1981,65
	30.000 IU	141,55		566,19	566,19	566,19		990,83	
	40.000 IU	188,73							
RETACRIT	10.000 IU	54,51	12x10.000 IU- 4x40.000 IU	654,12	654,12	654,12	1308,24	1144,71	2289,42
	40.000 IU	255,54	24x10.000 IU	1022,16	1022,16	1022,16		1788,77	
Μέσες τιμές κόστους				699,52	699,52	699,52	1203,78	1224,15	2106,61

*Τα δοσολογικά σχήματα αναφέρονται αναλυτικά στον Πίνακα 6

Biosimilars and Cost Savings From Their Use: The Case of Biosimilar Erythropoiesis Stimulating Agents Administration to Oncology Patients in Greece

Eleftheria Nikolaidi

ABSTRACT

The objective of the study is to determine potential cost savings related with the use of biosimilar over originator ESAs for the management of the newly diagnosed chemotherapy-induced anemic patients.

A budget impact analysis has been carried through the elaboration of national epidemiological, clinical and economic data. Epidemiological data derived from WHO (GLOBOCAN) and the European Cancer Anaemia Survey. The administration of ESAs under different dosing schemes and time periods has been estimated for originators and biosimilars ESAs by classifying anaemic patients in responders and non-responders. Cost analysis is based on newly diagnosed patients' alternative treatment scenarios. Treatment costs and prices are used in 2012 values. The Social Security Funds's perspective was undertaken. ESAs consumption was based on data from the biggest social security fund.

Based on the annual incidence rates, 2.551 newly diagnosed chemotherapy-induced anemic patients are expected to be treated with ESAs. Average cost of treatment on originators ESAs for responders is € 2.887 for the 15-week ESAs treatment and €5.019 for non-responders, while on biosimilars €2.623 and €4.009 respectively. Budget impact estimates show that treating anemic patients with originator ESAs was estimated at €10.084.800 compared to 8.460.119 when biosimilar ESAs were used, leading to an overall 19,20% cost reduction favoring biosimilars, which corresponds to 5% of the annual ESAs consumption in the country.

Furthermore, research to resolve uncertainty on patient reported outcomes emerging from empirical evidence are needed.

Keywords: Budget Impact Analysis, Biosimilars, Erythropoiesis Stimulating Agents (ESAs), Greece

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

-
- ¹ Groopman J.E. and Itri L.M., (1999), “Chemotherapy-Induced Anemia in Adults: Incidence and Treatment. *jnci.oxfordjournals*” *J Natl Cancer Inst* 91 (19): 1616-1634.
- ² Casciato A. and Territo M.C., (2009), *Manual of Clinical Oncology*, Sixth Edition, Dennis Wolters Kluwer, Lippincot Williams and Wilkins.
- ³ Schwartz R.N., (2007), “Anemia in patients with cancer: Incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols” *American Journal of Health-System Pharmacy* February 1, vol. 64 no. 3, Supplement 2: S5-S13.
- ⁴ Cash J.M. and Sears D.A., (1989), “The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients”, *Am J Med* 87:638-44.
- ⁵ Schwartz R.N., (2007), “Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management and use of treatment guidelines and protocols”, *Am J Health Syst Pharm.* 64 (suppl 2), S5-S13.
- ⁶ Πληροφορίες για την έρευνα IARC-WHO (GLOBOCAN) 2008 και επιδημιολογικά δεδομένα καρκίνου: <http://globocan.iarc.fr/> (πρόσβαση 05-02-2013).
- ⁷ Bray F., Sankila R., Ferlay J. et al.,(2002), “Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995”, *Eur J Cancer* 38:99-166.
- ⁸ Osterborg A., Brandberg Y., Molostova V., et al., (2002), “Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies”, *J Clin Oncol* 20, 2486–2494.
- ⁹ Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D. et al., “Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice”, *J Clin Oncol* 15: 1218–1234.
- ¹⁰ Demetri G.D., Kris M., Wade J. et al., (1998), “Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study”, *J Clin Oncol* 16: 3412–3425.
- ¹¹ Gabrilove J., Cleeland C.S., Livingston R.B. et al., (2001), “Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in

hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing”, *J Clin Oncol* 19: 2875–2882.

¹² Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al., (2004), “The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients”, *European Journal of Cancer* 40: 2293–2306.

¹³ Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., et al., (2001), “Estimating the world cancer burden: Globocan 2000”, *Int J Cancer*, 94: 153–156.

¹⁴ Barrett-Lee P.J. and Ludwig H., (2006), “Birgegård G. et al. Independent Risk Factors for Anemia in Cancer Patients Receiving Chemotherapy: Results from the European Cancer Anaemia Survey”, *Oncology* 70:34–48.

¹⁵ Ludwig H. and Fritz E., (1998), “Anemia in cancer patients” First Department of Medicine and Medical Oncology, Wilhelminenspital, Vienna, Austria. *Seminars in Oncology* 25(3 Suppl 7):2-6 .

¹⁶ Jim M. and Koeller M.S., (1998), “Clinical Guidelines for the Treatment of Cancer-Related Anemia”, *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, Volume 18, (Issue 1): 156–169.

¹⁷ Ashbury F.D., Findlay H., Reynolds B. and McKerracher K., (1998), “A Canadian Survey of Cancer Patients’ Experiences: Are Their Needs Being Met?”, *Journal of Pain and Symptom Management* Volume 16, (Issue 5): 298–306.

¹⁸ Vogelzang N.J., Breitbart W., Cella D., Curt G.A., Groopman J., Horning S.J., et al., 1997, “Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripartite assessment survey”, *Semin Hematol.* 34 (suppl 2): 4–12.

¹⁹ Rodgers G.M., Becker P.S., Blinder M., Cella D. et al., (2012), “Cancer- and Chemotherapy-Induced Anaemia”, *J Natl Compr Canc Netw*10: 628-653.

²⁰ Aapro M. and Link H., (2008), “September 2007 update on EORTC guidelines and anaemia management with erythropoiesis-stimulating agents”, *Oncologist* 13 (Suppl. 3): 33-36.

²¹ Aapro M., Cornes P., Sun D. and Abraham I., (2012), “Comparative cost efficiency across the European G5 countries of originators and a biosimilar erythropoiesis – stimulating agent to manage chemotherapy – induced anaemia in patients with cancer”, *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 0(0): 1-11.

-
- ²² Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A., Foubert J., Link H., Osterborg A. et al., (2007) “EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update”, *Eur J Cancer* 43: 258-270.
- ²³ Pronzato P., (2006), “Cancer-related anaemia management in the 21st century”, *Cancer Treat Rev.* 32(Suppl 2):S1–S3.
- ²⁴ Jones M., Scenkel B., Just J. and Fallowfield L., (2004), “Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer: results of meta-analysis”, *Cancer* 101:1720-1732.
- ²⁵ Kimel M., Leidy N.K., Mannix S. and Dixon J., (2008), “Does epoetin alfa improve health-related quality of life in chronically ill patients with anaemia? Summary of trials o cancer, HIV/AIDS and chronic kidney disease”, *Value Health* 11: 57-75.
- ²⁶ Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, (2007), “Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline”, *Ann Thorac Surg*, 83:S27–S86.
- ²⁷ Repetto L., Moeremans K., Annemans L., (2006), “European guidelines for the management of chemotherapy-induced anaemia and health economic aspects of treatment”, *Cancer Treat Rev* 32 Suppl 2:S5–S9.
- ²⁸ Aapro M.S., Birgegård G., Bokemeyer C. et al., (2008), “Erythropoietins should be used according to guidelines”, *The Lancet Oncology*, Volume 9, Issue 5: 412 – 413.
- ²⁹ Upile T., Jeries W., Sandison A., Singh S., Rhys-Evans P., Sudhoff H. et al (2008), “The direct effects of stored blood products may worsen prognosis of cancer patients; shall we transfuse or not? An explanation of the adverse oncological consequences of blood product transfusion with a testable hypothesis driven experimental research protocol” *Med Hypotheses* 71: 498-492.
- ³⁰ Kanavos P., Yfantopoulos J. et al., (2006), “The economics of blood: Gift of life or a commodity?”, *International Journal of Technology Assessment in Health Care* , 22 (03): 338-343.
- ³¹ Boissel J.P., Lee W.R, Presnell SR., CohenS F.E., and Bunn H.F., (1993), “Erythropoietin Structure-Function Relationships”, *The Journal of Biological Chemistry* 268 (21): 15983-15993.
- ³² Jelkmann W., (2004), “Molecular biology of erythropoietin”, *Internal Medicine* 43: 649-659.

-
- ³³ Lacombe C. and Mayeux P., (1999), “The molecular biology of erythropoietin” *Nephrol Dial Transplant* 14: 22-28.
- ³⁴ Egrie J. and Browne J., (2001), “Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP)” *Br J Cancer* 84: 3-10.
- ³⁵ Cella D., (2002), “The effects of anaemia and anaemia treatment on the quality of life of people with cancer” *Oncology* (Williston Park) 16(suppl 10): 125–132.
- ³⁶ Cella D., Kallich J., McDermott A. et al., (2004), “The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anaemic cancer patients: Results from five randomized clinical trials”, *Ann Oncol* 15: 979–986.
- ³⁷ Tonelli M., Hemmelgarn B., Reiman T. et al., (2009), “Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anaemia related to cancer: a meta-analysis”, *CMAJ* 180(11): E62-E71.
- ³⁸ Pronzato P., Cortesi E., Ritjt C., Bois A., Moreno-Nogueira J., Freire de Oliveira C., Barrett-Lee P., Ostler P.J. and Rosso R., (2010), “Epoetin Alfa Improves Anaemia and Anaemia-Related, Patient-Reported Outcomes in Patients with Breast Cancer Receiving Myelotoxic Chemotherapy: Results of a European, Multicenter, Randomized, Controlled Trial” *The Oncologist* 15:935–943.
- ³⁹ Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W. et al., (2006), “Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo controlled trial” *J Clin Oncol* 19:2865–2874.
- ⁴⁰ Witzig T.E., Silberstein P.T., Loprinzi C.L. et al., (2005), “Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anaemic patients receiving chemotherapy”, *J Clin Oncol* 23:2606–2617.
- ⁴¹ Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J., et al., (2006), “Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer”, *Cochrane Database Syst Rev* :CD003407.
- ⁴² Chang J., Couture F., Young S., et al., (2005), “Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy” *J Clin Oncol* 23:2597.
- ⁴³ Cella D., (2006), “Quality of life and clinical decisions in chemotherapy-induced anemia”, *Oncology* (Williston Park). 20(8 Suppl 6): 25-8.

-
- ⁴⁴ Spivak J.L., Gascon P. and Ludwig H., (2009), “Anemia Management in Oncology and Hematology” *The Oncologist* 14: 43-56.
- ⁴⁵ Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C., Schwarzer G., Trelle S., Seidenfeld J., Zwahlen M., Clarke M., Weingart O., Kluge S., Piper M., Rades D., Steensma D.P., Djulbegovic B., Fey M.F., Ray-Coquard I., Machtay M., Moebus V., Thomas G., Untch M., Schumacher M., Egger M. and Engert A., (2009), “Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials” *Lancet* 373: 1532–42.
- ⁴⁶ Aapro M., Scherhag A. and Burger H.U., (2008), “Effect of treatment with epoetin-beta on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer: an updated meta-analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients” *Br.J Cancer* 99: 14-22.
- ⁴⁷ Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J., et al., (2006), “Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients” *J Natl Cancer Inst*, 98: 708.
- ⁴⁸ Aapro M., Osterwalder B., Scherhag A. and Burger H.U., (2009), “Epoetin-beta treatment in patients with cancer chemotherapy-induced anaemia: the impact of initial haemoglobin and target haemoglobin levels on survival, tumour progression and thromboembolic events” *Br.J Cancer* 101: 1961-1971.
- ⁴⁹ Wilson J., Yao G.L., Raftery J., Bohlius J., Brunskill S., Sandercock J., Bayliss S., Moss P., Stanworth S. and Hyde C., (2007), “A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment” *Health Technol Assess.* 11(13): 1-202.
- ⁵⁰ Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B., et al., (2008), “Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia” *JAMA* 299:914.
- ⁵¹ Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C., et al., (2009), “Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer--meta-analysis based on individual patient data” *Cochrane Database Syst Rev* :CD007303.
- ⁵² Rogers G.M., (2008), “Managing with Chemotherapy-induced Anemia”, *John Hopkins Advanced Studies in Medicine* Vol 8, No 10, (9): 346-351.

-
- ⁵³ Tonia T., Mettler A., Robert N., Schwarzer G., Seidenfeld J., Weingart O., Hyde C., Engert A. and Bohlius J., (2012), “Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer” *Cochrane Database Syst.Rev.*12:CD003407.
- ⁵⁴ Aapro M. and Spivak J.L., (2009), “Update on erythropoiesis-stimulating agents and clinical trials in oncology”, *Oncologist* 14(Suppl 1): 6-15.
- ⁵⁵ Bormanis J., Quirt I., Chang J., Kouroukis C.T., Macdonald D., Melosky B., Verma S. and Couture F., (2013), “Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs): Do they still have a role in chemotherapy-induced anemia (CIA)?” *Crit Rev Oncol Hematol.* 25 (in press), (διαθέσιμο στο διαδίκτυο: <http://www.croh-online.com/article/S1040-8428%2813%2900005-X/abstract>, πρόσβαση στις 20/4/2013).
- ⁵⁶ Auerbach M., Ballard H., Trout J.R., McIlwain M, Ackerman A., Bahrain H. et al., (2004), “Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anaemia: a multicenter, open label, randomized trial” *J Clin Oncol* 22: 1301-1307.
- ⁵⁷ Auerbach M., Silberstein P.T., Webb R.T., Averyanove A, Ciuleanu T.E., Shao J. et al., (2010), “Darbepoetin alfa 300 or 500µg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy induced anaemia” *Am J Hematol* 85: 655-663.
- ⁵⁸ Bastit L., Vandebroek A., Altintas S., Gaede B., Pinter T., Suto T.S. et al., (2008), “Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every three weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anaemia” *J Clin Oncol* 26: 1611-1618.
- ⁵⁹ Aapro M., Österborg A., Gascón P., Ludwig H. and Beguin Y., (2012), “Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron” *Annals of Oncology* 23: 1954–1962.
- ⁶⁰ Szucs T.D., Blank P.R., Schwenkglenks M. and Aapro M., (2011), “Potential health economic impact of intravenous iron supplementation to erythropoiesis-stimulating agent treatment in patients with cancer or chemotherapy – induced anaemia” *Oncology* 81:45-49.
- ⁶¹ Duh M.S., Weiner J.R., White L.A., Lefebvre P., Greenberg PE., (2008), “Management of anaemia: a critical and systematic review of the cost effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents” *Pharmacoeconomics.*26(2): 99-120.

-
- ⁶² Schellekens H., (2004), “Biosimilar epoetins: how similar are they?” *Eur J Hosp Pharm.*3: 43–7.
- ⁶³ Rovira J., Espin J., Garcia L., et.al., (2011), “The impact of biosimilars’ entry in the EU market” *Andalusian School of Public Health* : 30.
- ⁶⁴ Chow S.C., Endrenyi L., Lachenbruch P.A., Yang L.Y. and Chi E., (2011), “Scientific factors for assessing biosimilarity and drug interchangeability of follow-on biologics” *Biosimilars*:1 13–26.
- ⁶⁵ Karalis V., Symillides M. and Macheras P., (2011), “Novel methods to assess bioequivalence” *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 7 (1): 79-88.
- ⁶⁶ Bhupinder S.S. and Vikrant S., (2011), “Biosimilars: an overview” *Biosimilars* 1: 1–11.
- ⁶⁷ Πληροφορίες σχετικές με τους προεγκριτικούς και μετεγκριτικούς ελέγχους των φαρμακευτικών προϊόντων στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ: <http://www.eof.gr/> (πρόσβαση στις 20-4-2013).
- ⁶⁸ EMEA, Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision) EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Corr.*. London, United Kingdom: The European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use; 2010, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089474.pdf (πρόσβαση 26-4-2013)
- ⁶⁹ Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: quality issues. London:European Medicines Agency; 2006a, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf> (πρόσβαση 22-3-2013).
- ⁷⁰ Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. European Medicines Agency: London; 2006b., <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf> (πρόσβαση 26-5-2013).
- ⁷¹ Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. London: European Medicines Agency; 2005., <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf> (πρόσβαση 26-5-2013).

⁷² Committee for Medicinal Products for Human Use. Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins. London: European Medicines Agency;2006c., <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf> (πρόσβαση 20-3-2013).

⁷³ Committee for Medicinal Products for Human Use. Guidance on similar medicinal products containing somatropin. London: European Medicines Agency; 2006d., <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/9452805en.pdf> πρόσβαση 16-5-2013).

⁷⁴ Committee for Medicinal Products for Human Use. Guidance on similar medicinal products containing recombinant human soluble insulin. London: European Medicines Agency ; 2006 <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/3277505en.pdf>(πρόσβαση 26-5-2013).

⁷⁵ Committee for Medicinal Products for Human Use. Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte colony stimulating factor. London: European Medicines Agency; 2006f, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/3132905en.pdf> (πρόσβαση 26-5-2013).

⁷⁶ Mellstedt H., Niederwieser D. and Ludwig H., (2008), “The challenge of biosimilars” *Annals of Oncology* 19: 411–419.

⁷⁷ Zuniga L. and Calvo B., (2010), “Biosimilars: pharmacovigilance and risk management” *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 19: 661-669.

⁷⁸ Mellstedt H., (2010), “Implications of the Development of Biosimilars for Cancer Treatment” *Future Oncol.* 6(7): 1065-1067.

⁷⁹ Πληροφορίες σχετικά με τα Βιο-ομοειδή Προϊόντα στην ιστοσελίδα της Ευρωπαϊκής Κοινότητας: European Commission http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf (πρόσβαση στις 26-5-2013).

⁸⁰ Committee for medicinal products for human use. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Protein. CHMP/BMWP/14327/06. 2008, <http://www.emea.europa.eu> (πρόσβαση 26-5-2013).

⁸¹ Schrijvers D., De Samblanx H.and Roila F., (2010), “ESMO Guidelines Working Group Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients:

ESMO Clinical Practice Guidelines for use” *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v244–v247.

⁸² Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/042005, 2005.

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf (πρόσβαση στις 26-5-2013).

⁸³ Schellekens H., Klinger E., Mühlebach S., et al., (2011), “The therapeutic equivalence of complex drugs” *Regul Toxicol Pharmacol* 59: 176–83.

⁸⁴ Dupont A.G. and Heller F., (2009), “Generics and cost-effective prescribing in Belgium: does bioequivalence always translate in therapeutic equivalence?” *Acta Clin Belg* 64: 406–14.

⁸⁵ Decollogny A., Egli Y., Halfon P. and Lufkin T.M., (2011), “Determinants of generic drug substitution in Switzerland” *BMC Health Serv Res* 11:17.

⁸⁶ Mellstedt H., Niederwieser D. and Ludwig H., (2008), “The challenge of biosimilars” *Ann Oncol* 19:411–9.

⁸⁷ Schellekens H. and Moors E., (2010) “Clinical comparability and European biosimilar regulations” *Nat Biotechnol* 28(1):28–31.

⁸⁸ EMEA. Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products),

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/pcwp/7456206en.pdf.2008> (πρόσβαση 8-3-2011).

⁸⁹ Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. et al., (2011), “2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours” *Eur J Cancer* 47(1):8–32.

⁹⁰ Schellekens H., (2009), “Assessing the bioequivalence of biosimilars: the Retacrit® case” *Drug Discov Today* 14(9–10): 495–9.

⁹¹ Jelkmann W., (2010), “Biosimilar epoetins and other “follow-on” biologics: Update on the European experiences” *American Journal of Hematology* <http://wileyonlinelibrary.com/cgi-bin/jhome/35105> (πρόσβαση 10-5-2013).

⁹² Aapro M.S., 2012, “What do prescribers think of biosimilars?” *Target Oncol.* Mar;7 Suppl 1: S51-5.

-
- ⁹³ Γείτονα Μ., (2004), “Οικονομική Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας. Φαρμακοοικονομία και Λήψη Αποφάσεων. Τμήμα Οικονομικών Επιστημών”. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Θεσσαλίας, Βόλος.
- ⁹⁴ Drummond M.F., McGuire A., (2001), “*Economic evaluation in health care: Merging theory with practice*”. Oxford university Press, Oxford.
- ⁹⁵ Mauskopf J.A., Earnshaw S. and Mullins C.D., (2005), “Budget impact analysis: review of the state of the art” *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 5(1): 65-79.
- ⁹⁶ Willich S.N., Nocon M., Kulig M., Jaspersen D., Labenz J., Meyer-Sabellek W., Stolte M., Lind T. and Malfertheiner P., (2006), “Cost-of-disease analysis in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's mucosa”. *Aliment Pharmacol Ther.* 1;23(3): 371-6.
- ⁹⁷ Solli O., Jenssen T. and Kristiansen I.S., (2010), “Diabetes: cost of illness in Norway” *BMC Endocrine Disorders* 10:15.
- ⁹⁸ Fiscella R.G., Green A., Patuszynski D.H. and Willensky J., (2003), “Medical therapy cost considerations for glaucoma”. *American Journal of Ophthalmology*, vol.136: 18-25.
- ⁹⁹ Duerden M.G. and Hughes D.A., (2010), “Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing?” *British Journal of Clinical Pharmacology. Special Issue: Pharmacoeconomics Theme Issue* 70 (3): 335–341.
- ¹⁰⁰ Ydvarhelyi S., Colditz G.A., Rai A. and Epstein A.M., (1992), “Cost-effectiveness and cost-benefit analysis in the medical literature. Are the methods being used correctly?” *Annals of Internal Medicine* 116:238-244.
- ¹⁰¹ Eichler H.G., Kong S.X., Gerth W.C., Mavros P. and Jonsson B., (2004), “Use of Cost-Effectiveness Analysis in Health-Care Resource Allocation Decision-Making: How Are Cost-Effectiveness Thresholds Expected to Emerge?” *Value in Health* 7(5):518-528.
- ¹⁰² Pavlou, A.K. and J.M.Reichert, (2004), “Recombinant protein therapeutics — success rates, market trends and values to 2010” *Nat. Biotechnol.* 22, 1513-1519.
- ¹⁰³ Wilson J., Yao G.L., Raftery J., Bohlius J., Brunskill S., Sandercock J., Bayliss S., Moss P., Stanworth S. and Hyde C., (2007), “A systematic review and economic evaluation of epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa in anaemia associated with

cancer, especially that attributable to cancer treatment” *Health Technology Assessment* 11: No. 13.

¹⁰⁴ Spaepen E., Demarteau N., Belle S.V., Annemans L., (2008), “Health Economic Evaluation of Treating Anemia in Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Study in Belgian Hospitals” *The Oncologist* 13:596–607.

¹⁰⁵ Aapro M., Cornes P. and Abraham I., (2012), “Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia” *J Oncol Pharm Pract.* 18(2):171-9.

¹⁰⁶ Πληροφορίες για τα δελτία τιμών Φαρμάκων είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα του Υπουργείου Υγείας: <http://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn> (πρόσβαση 10-11-2012).

¹⁰⁷ US National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cancer- and Chemotherapy- Induced Anaemia – <http://www.nccn.org/index.asp> (πρόσβαση 10-2-2013).

¹⁰⁸ Πληροφορίες για τις θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές χορήγησης φαρμάκων – Θεραπευτικά Πρωτόκολλα είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ: <http://www.eof.gr> (πρόσβαση στις 10-2-2013).

¹⁰⁹ Πληροφορίες σχετικά με τις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO) σχετικά με τα χημειοθεραπευτικά σχήματα και τη διάρκεια θεραπείας τους είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα της European Society for Medical Oncology (ESMO) - <http://www.esmo.org/> (πρόσβαση στις 13-04-2013).

¹¹⁰ Kani C., Litsa P., Alexopoulou E. et.al., (2011), “Striving for Affordable treatments within the Greek environment: Do epoetin biosimilars help?” *Value in Health* 14: A412-A413.

¹¹¹ Geitona M., (2012), “Assessing the value of medicinal innovation in an era of increasing austerity” *Social Cohesion and Development* 7(1): 39-51.