



**ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ & ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ &
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η επίδραση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στο κόστος θεραπείας

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΙΑΚΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΑΘΑΝΑΣΑΚΗΣ

ΛΕΥΚΩΣΙΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ, 2017

**ΣΧΟΛΗ
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ &
ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΠΟΛΙΤΙΚΗ
ΥΓΕΙΑΣ & ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ
ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η επίδραση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στο κόστος θεραπείας

ΣΙΑΚΟΥ ΑΝΔΡΕΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΑΘΑΝΑΣΑΚΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή υποβλήθηκε προς μερική εκπλήρωση των απαιτήσεων για απόκτηση μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών στην Πολιτική Υγείας και Σχεδιασμό Υπηρεσιών Υγείας από τη Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου.

ΛΕΥΚΩΣΙΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ, 2017

Περιεχόμενα

1. Ευχαριστίες.....	6
2. Ακρωνύμια.....	7
3. Ελληνική Περίληψη.....	8
4. Abstract.....	9
A. Εισαγωγή.....	10
Γενικό Μέρος.....	14
B. Θεωρητικό Μέρος	15
B.1 Πολιτική Φαρμάκου.....	17
B.2 Βιολογικά και Βιο-ομοειδή φάρμακα.....	17
B.2.1 Θεωρητικές Αρχές.....	17
B.2.2 Ρυθμιστική οδός έγκρισης / κατευθυντήριες γραμμές.....	23
B.2.2 ^α ΗΠΑ.....	23
B.2.2 ^β Ευρώπη.....	24
B.2.3 Υφιστάμενα και μελλοντικά βιο-ομοειδή φάρμακα.....	26
Γ. Ειδικό Μέρος.....	30
Γ.1 Σκοπός.....	31
Γ2. Μεθοδολογία της Συστηματικής Βιβλιογραφικής Ανασκόπησης.....	31
Γ.2.1 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού.....	33
Γ.2.2 PICO.....	34
Γ.2.3 Διαδικασία Διαλογής.....	34
Γ.2.4 Εξαγωγή Δεδομένων.....	34
Γ.2.5 Αξιολόγηση Ποιότητας των μελετών.....	34
Δ. Αποτελέσματα	35
Δ.1 Σύνοψη και παρουσίαση αποτελεσμάτων της συστηματικής ανασκόπησης ανά επιστημονικό άρθρο.....	39
Δ.1.1 Η χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στη Νότια Ιταλία	39
Δ.1.2 Ο ρόλος και η εκτίμηση της μείωσης των κόστων των βιο-ομοειδών στη διαχείριση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) μέσα από την εμπειρία του ΗΒ, της Ιταλίας, της Γαλλίας και της Γερμανίας.....	41

Δ.1.3 Οι πολιτικές συγκράτησης του κόστους μέσα από το πρίσμα των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην Περιφέρεια της Καμπανίας αλλά και της Ιταλίας.....	43
Δ.1.4 Η ανάλυση των επιπτώσεων του προϋπολογισμού από την εφαρμογή οικονομικών προσφορών μεταξύ του πρωτότυπου infliximab και του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς της στα δημόσια νοσοκομεία του Παρισιού.....	45
Δ.1.5 Η δημοσιονομική επίπτωση σε 5 Ευρωπαϊκές χώρες, του βιο-ομοειδούς της ινφλιξιμάπης (Remsima), στην αντιμετώπιση των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα.....	46
Δ.1.6 Η ανάλυση της οικονομικής επίδρασης των φαρμάκων των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης όπως αυτή χρησιμοποιείται στη διαχείριση της αναιμίας προερχόμενης από χημειοθεραπεία στην Ελλάδα	49
Δ.1.7. Η πιθανή μείωση του κόστους από τη χρήση του βιο-ομοειδούς της φιλγραστίμης ανάμεσα στι G5 της ΕΕ, μέσα από το πρίσμα της αντινεοπλασματικής θεραπείας	50
Δ.1.8 Η πιθανή μείωση του κόστους από τη χρήση του βιο-ομοειδούς της ερυθροποιητίνης άλφα ανάμεσα στι G5 της ΕΕ, στη διαχείριση της αναιμίας, μέσα από το πρίσμα της αντινεοπλασματικής θεραπείας.....	55
Δ.1.9 Η μείωση του κόστους από τη χρήση του βιο-ομοειδούς της φιλγραστίμης (Zarzio) ανάμεσα στι G5 της ΕΕ, μέσα από το πρίσμα της αντινεοπλασματικής θεραπείας	57
Δ.1.10 Συγκριτική ανάλυση των κόστων θεραπείας μεταξύ των πρωτότυπων βιολογικών και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών εποιητινών σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς στην Ιταλία.....	59
Δ.1.11 Συγκριτική ανάλυση του κόστους θεραπείας σε εξωτερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παράγοντες διέγερσης αποικίων κοκκιοκυττάρων στη Γερμανία.....	60
E. Εκτίμηση της ποιότητας των μελετών	62
Z Συζήτηση.....	65
Z.1 Σύνοψη βασικών αποτελεσμάτων.....	65
Z.2 Δυνατά σημεία και περιορισμοί κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.....	70
H. Συμπεράσματα και Προτάσεις.....	71
Θ. Βιβλιογραφία.....	72
Παραρτήματα I.	77
I.α. Αλγόριθμος αναζήτησης.....	77
I.β. Αριθμός επιστημονικών άρθρων ανά έτος (2007-2017).....	77
Παράρτημα II . Αξιολόγηση Ποιότητας μελετών.....	77

1. ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την παρούσα διατριβή και το μεταπτυχιακό πρόγραμμα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Κωνσταντίνο Αθανασάκη για τις συμβουλές και την καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές, των θεματικών ενότητων των οποίων παρακολούθησα, για τις πολύτιμες γνώσεις που μου έδωσαν και ιδιαιτέρως τον ακαδημαϊκό υπεύθυνο του μεταπτυχιακού προγράμματος κ. Μάμα Θεοδώρου για το ιδιαίτερο ενδιαφέρον του προς όλους τους φοιτητές του προγράμματος.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά και τους φίλους μου για την αμέριστη συμπαράσταση που μου προσέφεραν.

2. ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drugs Administration
ΕΟΦ	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
ΣΥ	Σύστημα Υγείας
ΕΕ	Ευρωπαϊκή Ένωση
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
Η.Β	Ηνωμένο Βασίλειο
IMS	Inercontinental Marketing Services
BIT	Βιοϊατρική Τεχνολογία
ODAC	Oncology Drugs Advisory Committee
MTAH	Multiple Technology Appraisal
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHS	National Health System
RA	Reumatoid Arthritis
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
CU	Counting Units
CAGR	Composite Annual Growth Rate
PMSI	Paris Medicine System Information
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer

3. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η καταγραφή και η αποτύπωση της οικονομικής επίδρασης των βιο-ομοειδών φαρμάκων στο κόστος θεραπείας, ως απόρροια της ανάγκης για συγκράτηση της διογκούμενης φαρμακευτικής και δη της συνολικής δαπάνης υγείας, όπως επιχειρείται τόσο σε ευρωπαϊκό, όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο, στον χρονικό ορίζοντα μεταξύ των ετών 2007-2017, μέσα από την ανεύρεση επιστημονικών μελετών.

Μέθοδος: Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε, ήταν η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η οποία διεξήχθη στις επιστημονικές βάσεις δεδομένων του PubMed και Google Scholar, με στόχο την άντληση άρθρων και περιοδικών επικεντρωμένων στο κόστος των βιο-ομοειδών φαρμάκων, της τελευταίας δεκαετίας (2007-2017), μέσω του συνδυασμού λέξεων κλειδιών, προσαρμοσμένων στο ερευνητικό ερώτημα.

Αποτελέσματα: Στην εν λόγω συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 11 πλήρη άρθρα, τα οποία παρουσίαζαν μελέτες αποτύπωσης της οικονομικής επίδρασης των βιο-ομοειδών αλλά και συγκριτικές αξιολογήσεις μεταξύ της χρήσης των βιο-ομοειδών και των αντίστοιχων πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων στο κόστος θεραπείας, σε χώρες όπως, η Ελλάδα, η Ιταλία, η Γερμανία, το Η.Β, η Γαλλία, το Βέλγιο, η Ολλανδία και η Ισπανία.

Συμπεράσματα: Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φάνηκε, ότι στις χώρες της Ευρώπης, έχει μελετηθεί σε ικανοποιητικό βαθμό η οικονομική επίδραση των βιο-ομοειδών στο κόστος θεραπείας, όπως επίσης έχει αποτιμηθεί και η συγκριτική εκτίμηση του κόστους θεραπείας μεταξύ των βιολογικών και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών, με το κόστος να κυμαίνεται σε χαμηλότερα ποσοστά στην ομάδα των βιο-ομοειδών φαρμάκων και συγκεκριμένα μεταξύ του εύρους 20-30%.

ABSTRACT

Aim: The aim of this systematic review was to record and map out the economic impact of biosimilar drugs on the costs of treatment as a result of the need to contain inflated pharmaceuticals and overall health expenditure, both at European and global level. Over the time horizon between 2007-2017, through the retrieval of scientific studies.

Method: The methodology followed was the systematic review of the literature, which was conducted through PubMed and Google Scholar, with the aim of drawing up articles and journals centered on the cost of biosimilar drugs over the last decade (2007-2017), by combining keywords tailored to the research question.

Results: In this systematic review, 11 complete articles were included, presenting studies that illustrate the economic impact of biosimilars and comparative assessments between the use of biosimilars and the corresponding original biological drugs at the cost of treatment in countries such as Greece, Italy, Germany, the UK, France, Belgium, the Netherlands and Spain.

Conclusions : The literature review has shown that in the countries of Europe the economic effect of biosimilar drugs on the cost of treatment has been studied to a satisfactory extent, as has the comparative assessment of the cost of treatment between the biological and the corresponding biosimilars with the cost being in lower percentages in the group of biosimilars and in particular between 20-30%.

A. Εισαγωγή

Ο χώρος της υγείας αποτελεί έναν από τους βασικότερους πυλώνες προόδου και ευημερίας μιας σύγχρονης κοινωνίας. Το αγαθό της υγείας αποτελεί το ύψιστο αγαθό για τον άνθρωπο και για το λόγο αυτό γίνονται συνεχείς προσπάθειες στον τομέα της έρευνας για τη βελτίωση της ποιότητας και την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης του. Σήμερα η επιστήμη υπόσχεται νέες ανακαλύψεις που θα επιτρέπουν την ποιοτικότερη και καλύτερη ζωή. Η μεγάλη μείωση της θνησιμότητας από νοσήματα όπως τα καρδιαγγειακά, ο έλεγχος, σε μεγάλο βαθμό, του σακχαρώδους διαβήτη, αλλά και η πρόοδος που έχει συντελεστεί σε διάφορες μορφές καρκίνου, αποτελούν απτά παραδείγματα της προόδου που συντελείται στο τομέα της φαρμακευτικής έρευνας [1].

Όλα τα παραπάνω όμως δεν θα είχαν επιτευχθεί χωρίς τη βοήθεια νέων, καινοτόμων φαρμάκων. Για την ανακάλυψη αυτών των φαρμάκων απαιτούνται σημαντικά ποσά για έρευνα και ανάπτυξη καθώς και εξειδικευμένο επιστημονικό προσωπικό που θα συμμετέχει ενεργά στην υλοποίηση προγραμμάτων που σκοπό θα έχουν, την ανακάλυψη των νέων αυτών φαρμακευτικών μορίων. Στην όλη αυτή διαδικασία της έρευνας και ανάπτυξης συμμετέχουν διάφοροι οργανισμοί όπως για παράδειγμα, φαρμακευτικές εταιρίες, πανεπιστήμια, ερευνητικά κέντρα κ.α. [2].

Η φαρμακευτική αγορά είναι αναπτυσσόμενη και έντονα ανταγωνιστική. Σύμφωνα με την IMS [3] για το έτος 2009 ολόκληρη η παγκόσμια φαρμακευτική αγορά είχε αξία 833 δισεκατομμύρια δολάρια και η αύξηση ήταν της τάξης του 7,3% σε σχέση με τα προηγούμενα έτη. Για το 2010 είχε αξία 881 δισεκατομμύρια δολάρια και αύξηση 4,5% ενώ το 2011 είχε 956 δισεκατομμύρια δολάρια αξία και αύξηση 5,1% αντίστοιχα. Για το 2012, σύμφωνα με την ίδια πηγή, η αύξηση παγκοσμίως ήταν της τάξης του 3-4% ενώ για το διάστημα 2012-2016 η συνολική αύξηση ήταν της τάξης του 3-6%. Τη μεγαλύτερη ανάπτυξη προβλέπεται να έχουν οι περιοχές της Ασίας και της Λατινικής Αμερικής, μιας και σε αυτές τις περιοχές περιλαμβάνονται χώρες με ταχέως αναπτυσσόμενες οικονομίες, όπως η Κίνα, η Ινδία και η Βραζιλία. Στον αντίποδα, η ελληνική αγορά επηρεασμένη από τη δίνη της οικονομικής κρίσης και των σκληρών μέτρων που είχαν ληφθεί για τη μείωση τη φαρμακευτικής δαπάνης,

σύμφωνα με τα στοιχεία της IMS, το 2010 παρουσίασε μείωση της τάξης του 12,6% σε σχέση με το 2009 [4].

Η πτωτική τάση συνεχίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια του 2011, όπου μέχρι τον Οκτώβριο του 2011 η πτώση της αγοράς ήταν της τάξης του 8,9% σε σχέση με τον Οκτώβριο του 2010. Οι δε προβλέψεις για το μέλλον είναι αρνητικές έως το 2015, με μέσο ετήσιο ρυθμό ανάπτυξης -3,2% [4].

Για να γίνουν κατανοητά κάποια στοιχεία είναι σημαντικό να εξηγηθεί ο όρος φαρμακευτική δαπάνη. Με τον όρο αυτό και σύμφωνα με τη διεθνή πρακτική, ορίζεται ως η δαπάνη για φάρμακα και λοιπά φαρμακευτικά είδη τα οποία χορηγούνται στην εξωνοσοκομειακή περίθαλψη. Η φαρμακευτική δαπάνη διακρίνεται α) σε δημόσια, που περιλαμβάνει τα έξοδα της κοινωνικής ασφάλισης ή/και του εθνικού συστήματος υγείας (του δημόσιου) για φάρμακα και β) σε ιδιωτική, που περιλαμβάνει την ίδια δαπάνη (out of pocket payment), τη συμμετοχή των ασφαλισμένων στο κόστος (copayments), καθώς και την αποζημίωση μέρους της δαπάνης από τις ιδιωτικές ασφαλιστικές εταιρείες [5].

Λόγω όμως της αλματώδους ανάπτυξης της επιστήμης εγείρονται πολύ σημαντικά θέματα της ανακάλυψης των βιολογικών φαρμάκων (biological) και κατα συνέπεια και των βιο-ομοειδών (biosimilars), μιας ανάπτυξης που ολοένα και κερδίζει έδαφος σε αρκετές χώρες, λόγω της εξοικονόμησης στο κόστος θεραπείας που επιφέρουν αυτά σε σχέση με τα αντίστοιχα πρωτότυπα βιολογικά, που ολοένα και διογκώνουν τη φαρμακευτική και δη τη συνολική δαπάνη υγείας.

Τα βιολογικά φάρμακα περιέχουν μία ή και περισσότερες δραστικές ουσίες οι οποίες παράγονται ή προέρχονται από βιολογικό υλικό. Μερικές από τις εν λόγω ουσίες ενδέχεται να υπάρχουν ήδη στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως π.χ. πρωτεΐνες και πιο συγκεκριμένα, η ινσουλίνη, η αυξητική ορμόνη και οι ερυθροποιητίνες. Οι δραστικές ουσίες των βιολογικών φαρμάκων είναι μεγαλύτερες σε μήκος και πιο σύνθετες από τις δραστικές ουσίες των χημικών φαρμάκων. Μόνο ζώντες οργανισμοί διαθέτουν αυτή την ικανότητα αναπαραγωγής τέτοιου είδους επιπέδου πολυπλοκότητας [6].

Στον αντίποδα ένα βιο-ομοειδές φάρμακο είναι «παρόμοιο» με ένα βιολογικό φάρμακο που έχει αδειοδοτηθεί. Η δραστική ουσία του βιο-ομοειδούς είναι «βιο-

παρόμοια» με εκείνη του βιολογικού προϊόντος αναφοράς. Το βιο-ομοειδές και το βιολογικό φάρμακο αναφοράς χρησιμοποιούνται κατά κανόνα στην ίδια δόση και για την ίδια αθένοια. Τονίζεται ότι τα βιο-ομοειδή φάρμακα δεν είναι γενόσημα, όπως επίσης δεν αντιπροσωπεύουν το κλασικό παράδειγμα της βιοϊσοδυναμίας [7].

Σύμφωνα με τα παραπάνω και σε συνδυασμό με την υπερκατανάλωση υπηρεσιών υγείας που αναλύσκονται ως απόρροια της έλλειψης ελέγχου της τιμή του φαρμάκου, καθώς και λόγω του μείγματος της τεχνολογίας που χρησιμοποιείται [8], όλες οι εξεταζόμενες χώρες της ΕΕ καθώς και των ΗΠΑ, έχουν αντλήσει και εφαρμόσει μέτρα εξυγίανσης της φαρμακευτικής δαπάνης.

Στο πλαίσιο της διογκούμενης δαπάνης υγείας, εφαρμόζονται ποικίλες μέθοδοι συγκράτησης αυτών, εκ των οποίων και της συνταγογράφησης των βιο-ομοειδών ή και της υποκατάστασης των βιολογικών από αυτά, βασικό ερώτημα που επιχειρείται να απαντηθεί, υπό την οπτική της συγκράτησης του κόστους στην παρούσα εργασία.

Σύμφωνα με το πιο πάνω, η εφαρμογή των πολιτικών συγκράτησης και επηρεασμού της φαρμακευτικής δαπάνης, μέσα από το πρίσμα της συνταγογράφησης των βιο-ομοειδών φαρμάκων, επηρεάζει τους πολίτες διεθνώς όσον αφορά την πρόσβαση και την ισότητα στις υπηρεσίες υγείας, την ίδια ώρα που εξοικονομούνται σημαντικά ποσά από τα Συστήματα Υγείας [9].

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η καταγραφή και η αποτύπωση της οικονομικής επίδρασης των βιο-ομοειδών φαρμάκων στο κόστος θεραπείας, ως απόρροια της ανάγκης για συγκράτηση της διογκούμενης φαρμακευτικής και δη της συνολικής δαπάνης υγείας, όπως επιχειρείται τόσο σε ευρωπαϊκό, όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο, στον χρονικό ορίζοντα μεταξύ των ετών 2007-2017, μέσα από την ανεύρεση επιστημονικών μελετών.

Σύμφωνα με το πιο πάνω, όλες οι συμπεριληφθείσες επιστημονικές μελέτες της εν λόγω συστηματικής ανασκόπησης, επιλέχθηκαν μέσα από μια σειρά κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού, όπως αυτά παρουσιάζονται στο Κεφάλαιο Γ, καθώς αξιολογήθηκαν ως προς την ποιότητα σύμφωνα με τη λίστα ελέγχου του Drummond, όπου στο τέλος αναλύθηκαν και εξετάστηκαν στο αν απαντούν ή όχι το κύριο ερευνητικό ερώτημα: **«Ποιά είναι η οικονομική επίδραση των βιο-ομοειδών**

φαρμάκων στο κόστος θεραπείας;» και αν αυτή η παρέμβαση μειώνει τις διογκούμενες δαπάνες υγείας στα συστήματα υγείας.

Βασικοί περιορισμοί της παρούσας διατριβής, αφορούν τη γλώσσα των μελετών που αναζητήθηκαν, καθώς οι ερευνητές περιορίστηκαν στην αναζήτηση μελετών που ήταν διαθέσιμες μόνον στα Αγγλικά. Επιπροσθέτως, κατά τη συστηματική ανασκόπηση αναζητήθηκαν μελέτες σε δύο βάσεις δεδομένων, και συγκεκριμένα στις βάσεις PubMed και Google Scholar.

Το χρονικό διάστημα που ορίστηκε κατά τη συστηματική ανασκόπηση, στο πλαίσιο της αναζήτησης των επιστημονικών μελετών, ήταν η περίοδος 2007-2017, που αποτελεί ένα σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα και μπορεί να οδήγησε στη συμπερίληψη θεμάτων που δεν είναι αρκετά επίκαιρα όσον αφορά το μελετώμενο μέτρο.

Εν κατακλείδι, η χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων λόγω της καινοτομίας που τα χαρακτηρίζει καθώς και του μακροπρόθεσμου οφέλους, που ίσως να αποφέρουν, χρειάζεται περαιτέρω αξιολόγηση ώστε να αποδειχθεί, αν η οικονομική τους επίδραση στο κόστος θεραπείας είναι πιο συμφέρουσα από τα υφιστάμενα βιολογικά για τα εθνικά συστήματα υγείας.

B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B. Γενικό Μέρος

B.1. Πολιτική Φαρμάκου

Στα περισσότερα συστήματα υγείας, το κράτος ρυθμίζει και παρεμβαίνει στην ιδιαίτερη αγορά του φαρμάκου, μια αγορά που χαρακτηρίζεται από την πολυπλοκότητα του ιδίου του αγαθού, την αλληλεπίδραση του με τις υπόλοιπες μορφές υγειονομικής φροντίδας, καθώς και της ανάγκης ελέγχου της φαρμακευτικής δαπάνης [10]. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της αγοράς του φαρμάκου, όπως η ασυμμετρία πληροφόρησης, τα συχνά φαινόμενα προκλητής ζήτησης, η τριμερής σχέση των ανταλλαγών και η ύπαρξη αβεβαιότητας καθιστούν την αγορά του φαρμάκου ένα πολύπλοκο πλαίσιο, στο οποίο μια παρεμβατική πολιτική είναι τις περισσότερες φορές απαραίτητη για την αποφυγή τυχόν στρεβλώσεων της αγοράς [1].

Η πολιτική φαρμάκου σαν έννοια χαρακτηρίζεται ως διττή, μιας και η μεγιστοποίηση του οφέλους των ασθενών είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την εξασφάλιση της πρόσβασης τους σε ασφαλή και ποιοτικά φάρμακα, έχοντας υπόψη τη διαθεσιμότητα των πόρων, διασφαλίζοντας έτσι το όφελος των πολιτών στον μακροπρόθεσμο ορίζοντα [10]. Παρόλα αυτά, η ρύθμιση της αγοράς του φαρμάκου αποτελεί μία πολύπλοκη διαδικασία, καθώς κρίνεται απαραίτητη η εξισορρόπηση πολλών και διαφορετικών στόχων πολιτικής, όπου σαν αποτέλεσμα η λήψη αποφάσεων να αποτελεί μια κοινή συνισταμένη της εκτενούς ανάλυσης πολλών παραγόντων [1].

Τα Ευρωπαϊκά συστήματα υγείας, έχουν θεσπίσει στόχους στη βάση του εξορθολογισμού της φαρμακευτικής δαπάνης, του σχεδιασμού και της εφαρμογής σημαντικών παρεμβατικών μέτρων, επηρεάζοντας έτσι άμεσα και έμμεσα την φαρμακευτική αγορά [10]. Η προσπάθεια αυτή εντείνεται σε περιόδους οικονομικής κρίσης, όπου η συγκράτηση της φαρμακευτικής δαπάνης και των δαπανών υγείας αποτελούν μείζον θέμα προβληματισμού όλων των συστημάτων υγείας καθώς και όλων των εμπλεκόμενων φορέων ασφάλισης της εκάστοτε χώρας.

Δεδομένου ότι η αγορά του φαρμάκου αποτελεί μία από τις σημαντικότερες πτυχές της οικονομίας μιας χώρας, τόσο σε κρατικό όσο και σε ιδιωτικό επίπεδο,

διαπιστώνεται η συνεχής ανάγκη για μεγιστοποίηση της οικονομικής αποδοτικότητας της αγοράς, για ενίσχυση της ανταγωνιστικότητας και της προώθησης της καινοτομίας, όπου σαν αποτέλεσμα η διατήρηση ενός υψηλού επιπέδου υγειονομικής φροντίδας σε συνδυασμό με τη βιωσιμότητα της αγοράς, να αποτελεί τον κύριο στόχο του κάθε συστήματος υγείας [1].

Στο πλαίσιο αυτό, και σε συνδυασμό με τη διογκούμενη φαρμακευτική και δη συνολική δαπάνη υγείας καθώς και λόγω των αναδυόμενων οικονομικών δυσχερειών στην Ευρώπη, πολλές Ευρωπαϊκές χώρες σχεδιάζουν και εφαρμόζουν πολιτικές συγκράτησης των δαπανών, μέσω της υιοθέτησης μέτρων ελέγχου της ζήτησης και της προσφοράς [10].

Πολλές πολιτικές έχουν θεσπιστεί και εφαρμοστεί από αρκετά ΣΥ τόσο σε παγκόσμιο όσο και σε ευρωπαϊκό επίπεδο, με τις σημαντικότερες να καταλήγουν να είναι οι ακόλουθες [1]:

- αλλαγές στο σύστημα τιμολόγησης
- έλεγχος των τιμών των φαρμάκων και άλλων οικονομικών αντικινήτρων που συχνά εντάσσονται στις προτεραιότητες πολλών χωρών για τον έλεγχο του κόστους

Άλλα μέτρα που εφαρμόζονται στη βάση της μείωσης και του εξορθολογισμού των δαπανών είναι τα κάτωθι [10]:

- η μείωση της τιμής των φαρμακευτικών προϊόντων
- οι μεταρρυθμίσεις στις συμπληρωμές
- οι λίστες και η διαδικασία αποζημίωσης των φαρμακοποιών
- η ανάπτυξη συστημάτων τιμών αναφοράς
- η εφαρμογή της συνταγογράφησης βάσει της δραστηκής ουσίας

Σύμφωνα με τα όσα προαναφέρθηκαν, η δαπάνη των βιολογικών φαρμάκων ως ποσοστό της συνολικής φαρμακευτικής δαπάνης, το έτος 2016 άγγιξε το 19-20% [11], ένα ποσοστό αρκετά υψηλό, επιβαρύνοντας έτσι όλα τα συστήματα υγείας με υπέρογκα πόσα της τάξης των μερικών € ή \$ δις., την ίδια ώρα που για πολλά από αυτά τείνει να λήξει η λεγόμενη πατέντα, δηλαδή η διάρκεια των 20 ετών συνήθως που διαρκεί το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας και της απαγόρευσης από οποιαδήποτε άλλη

φαρμακευτική εταιρεία να παράξει ένα άλλο φαρμακευτικό σκεύασμα με την ίδια δραστική ουσία, δημιουργώντας έτσι την ανάγκη για τη δημιουργία χαμηλότερου κόστους φαρμάκων, όπως αυτά καταλήγουν να είναι τα βιο-ομοειδή, που ολοένα φαίνεται ότι κερδίζουν έδαφος στην έντονα ανταγωνιστική αγορά των βιολογικών.

Εν κατακλείδι μια καινοτόμα πολιτική συγκράτησης της φαρμακευτικής και δη της συνολικής δαπάνης, δύναται να είναι η εισαγωγή των βιο-ομοειδών φαρμάκων, στο πλαίσιο της συνταγογράφησης ή και της υποκατάστασης των υφιστάμενων ακριβών βιολογικών, μια πολιτική που τείνει να εφαρμόζεται συγκρατημένα τόσο στον ευρωπαϊκό όσο και στον παγκόσμιο ορίζοντα.

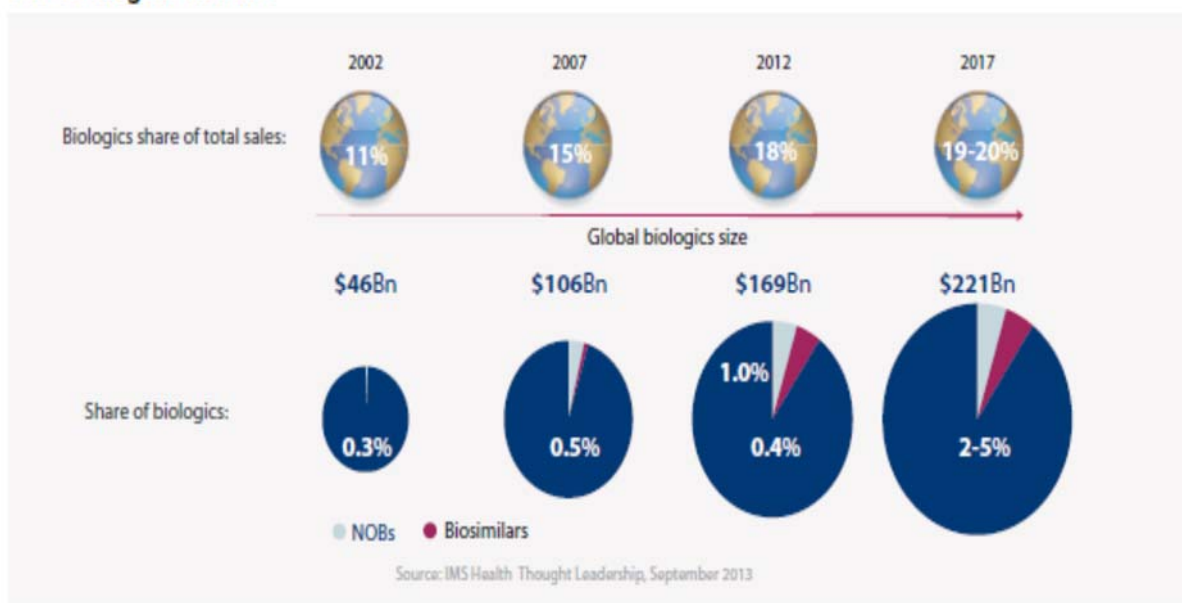
B.2 Βιολογικά – Βιο-ομοειδή φάρμακα

B.2.1 Θεωρητικές αρχές

Σύμφωνα, με τη συνεχή εξέλιξη της επιστήμης, εκτός από τα συμβατικά φάρμακα, στην αγορά έχουν εισέλθει δυναμικά και τα βιολογικά φάρμακα. Τα βιολογικά φάρμακα αποτελούν σχετικά πιο εξελιγμένες και πολλά υποσχόμενες θεραπείες για την αντιμετώπιση αρκετών ασθενειών. Σύμφωνα πάντα με τα στοιχεία της IMS, προβλέπεται να αυξηθούν οι πωλήσεις τους καθώς νέα μόρια έρχονται στο προσκήνιο και όλο και περισσότεροι ασθενείς θα τα χρησιμοποιούν για τη θεραπεία τους. Μικρό μερίδιο αγοράς φάνηκε να είχαν το 2016 τα βιο-ομοειδή φάρμακα της τάξης των \$4-6 δις, αντιπροσωπεύοντας έτσι το 2% από τα \$200-210 δις που δαπανήθηκαν για τα βιολογικά φάρμακα [11], όπως φαίνεται στην **Εικόνα 1**, λόγω του ότι τα περισσότερα από τα βιολογικά φάρμακα φαίνεται ότι θα συνεχίσουν να προστατεύονται από τις πατέντες, προσδίδοντας τους έτσι έναν μονοπωλιακό χαρακτήρα σε πολλές χώρες.

Εικόνα-1 : Η Αγορά των βιολογικών φαρμάκων

The biologics market



Source: IMS Health Thought Leadership, September 2013

Ορόσημο έτος της κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων, αποτελεί το 2005 κατά τη διάρκεια του οποίου αρκετά έχουν αδειοδοτηθεί και κυκλοφορήσει, όπως αυτά της σωματοτροπίνης, της φιλγραστίμης και των ερυθροποιητινών, έπειτα από την έγκριση του FDA και του EMA αντίστοιχα, καθώς και πολλά άλλα βιο-ομοειδή, συμπεριλαμβανομένων των μονοκλωνικών αντισωμάτων που ολοένα και αναπτύσσονται [12].

Σύμφωνα με έναν πρώτο ορισμό, ένα φαρμακευτικό βιο-ομοειδές προϊόν είναι «παρόμοιο» με ένα βιολογικό φάρμακο που έχει άδεια κυκλοφορίας, έχει την ίδια δραστική ουσία, χρησιμοποιείται στην ίδια δόση και για την αντιμετώπιση της ίδιας νόσου με εκείνη του βιολογικού προϊόντος αναφοράς. [13].

Για να διασφαλιστεί η ποιότητα, η ασφάλεια, καθώς και η εναλλαξιμότητα των βιο-ομοειδών φαρμάκων, σε σχέση με το βιολογικό προϊόν αναφοράς, πρέπει να ακολουθείται μια συγκεκριμένη ρυθμιστική διαδικασία, μιας και διενεργούνται πολλές μελέτες πιστοποίησης της ισοδυναμίας μεταξύ των βιολογικών και των βιο-ομοειδών φαρμάκων αντίστοιχα [14].

Σύμφωνα με τα όσα προαναφέρθηκαν, στις 11 Μαΐου του τρέχοντος έτους στο περιοδικό Lancet, δημοσιεύεται μια αρκετά κατοποιστική και εμπειρισταωμένη

επιστημονική μελέτη (Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab: a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial), η μελέτη NOR – SWITCH, και η οποία πραγματοποιείται στο σύνολό της, θέματα που αφορούν την ασφάλεια, την ποιότητα και την εναλλαξιμότητα μεταξύ των βιο-ομοειδών και των βιολογικών φαρμάκων, καταστρώντας την έτσι μια μελέτη πιστοποίησης της ισοδυναμίας [15].

Συγκεκριμένα διενεργήθηκε μια διπλή τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν 482 ασθενείς στο διάστημα μεταξύ της 24^{ης} Οκτωβρίου του 2014 και της 8^{ης} Ιουλίου του 2015 και οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για ακόμη 52 εβδομάδες μετά το τέλος της [15].

Ακολούθως οι 482 ασθενείς, χωρίστηκαν ισάριθμα σε δύο ομάδες, από του οποίους οι 241 πήραν το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο της ινφλιξιμάπης και οι υπόλοιποι 241 το αντίστοιχο βιο-ομοειδές της (CT-P13), με τον αποκλεισμό ενός ασθενή από την ομάδα του βιο-ομοειδούς [15].

Από τους 481 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν τελικά στην μελέτη, οι 155 έπασχαν από τη νόσο του Crohn, οι 93 από ελκώδη κολίτιδα, οι 91 από σπονδυλοαρθρίτιδα, οι 77 από ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι 30 από ψωριασική αρθρίτιδα και οι 35 από χρόνια ψωρίαση πλάκας [15].

Τα αποτελέσματα ήταν άμεσα συνδεδεμένα με την ασφάλεια αλλά και την ποιότητα των δύο κατηγοριών φαρμάκων, που όπως φάνηκε η επιδείνωση της νόσου παρατηρήθηκε σε 53 ασθενείς, δηλαδή σε ποσοστό 23% στην ομάδα που έλαβαν το πρωτότυπο της ινφλιξιμάπης και σε 61 ασθενείς, δηλαδή σε ποσοστό 30% στην ομάδα που έλαβαν το βιο-ομοειδές CT-P13 [15].

Αντίστοιχα η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, όπου παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε 24 ασθενείς, δηλαδή σε ποσοστό 10% στην ομάδα του πρωτότυπου βιολογικού της ινφλιξιμάπης σε αντίθεση με 21 ασθενείς, δηλαδή ποσοστό 9% στην ομάδα του βιο-ομοειδούς CT-P13, γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε 168 και 164 ασθενείς και ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες σε διακοπή της θεραπείας σε 9 (4%) και 8 (3%) ασθενείς αντίστοιχα στις δύο ομάδες ασθενών [15].

Τα καταληκτικά συμπεράσματα της NOR-SWITCH, έδειξαν ότι η εναλλαγή από το πρωτότυπο βιολογικό της ινφλιξιμάπης στο αντίστοιχο βιο-ομοειδές της CT-P13, δεν ήταν κατώτερη από την συνεχιζόμενη θεραπεία με το πρωτότυπο βιολογικό, σύμφωνα πάντα με ένα προκαθορισμένο περιθώριο μη-κατωτερότητας της τάξης του 15%[15].

Οι προεκτάσεις δε της εν λόγω μελέτης, καταλήγουν να είναι ότι τα βιο-ομοειδή μπορούν να αντικαταστήσουν τα αντίστοιχα πρωτότυπα βιολογικά, μιας και τηρούν όλες τις προδιαγραφές στη βάση της ασφάλειας, της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας, την ίδια ώρα που καταλήγει να είναι μια οριστική απάντηση στο αμφιλεγόμενο ερώτημα της εναλλαγής μεταξύ των βιολογικών και των βιο-ομοειδών, επηρεάζοντας έτσι τις πολιτικές που διέπουν τα βιολογικά φάρμακα αλλά και τους τρόπους χρήσης αυτών σε ολόκληρο τον κόσμο.

Συμπερασματικά, από την κυκλοφορία των βιο-ομοειδών φαρμάκων και έπειτα οι ιθύνοντες Πολιτικής Υγείας έκριναν ότι μείζονος σημασίας είναι ο έλεγχος του κόστους θεραπείας που οφείλεται σε αυτά, στο πλαίσιο των προσπαθειών για τον περιορισμό της φαρμακευτικής δαπάνης.

Έτσι, πολλές μελέτες έχουν εκπονηθεί στη βάση της οικονομικής επίδρασης των βιο-ομοειδών στο κόστος θεραπείας, σαν αποτέλεσμα της επερχόμενης μείωσης που επιφέρουν στις φαρμακευτικές δαπάνες, σε ένα ποσοστό σαφώς χαμηλότερο σε σχέση με τα κόστη που επιφέρουν τα βιολογικά, αναδιοργανώνοντας έτσι τις οποιεσδήποτε Πολιτικές Υγείας πρόκειται να εφαρμοσθούν ή εφαρμόστηκαν, στη βάση της συγκράτησης των διογκούμενων φαρμακευτικών και δη των συνολικών δαπανών υγείας [16].

Τα βιο-ομοειδή την τελευταία πενταετία, χρησιμοποιούνται ευρέως στη βάση της κλινικής θεραπείας σε όλα σχεδόν τα κράτη μέλη της ΕΕ, παρόλο που στην αρχή ο ρυθμός ανάπτυξης και συνταγογράφησής τους ήταν σε χαμηλά επίπεδα, ένας ρυθμός που στην πορεία εξελίχτηκε, στο πλαίσιο πάντα της συνταγογράφησης αυτών [17].

Συγκεκριμένα στα μέσα του 2016, διαπιστώθηκε ότι στο διάστημα μεταξύ των ετών 2006-2014, τα βιο-ομοειδή αύξησαν την πρόσβαση των ασθενών σε δαπανηρές

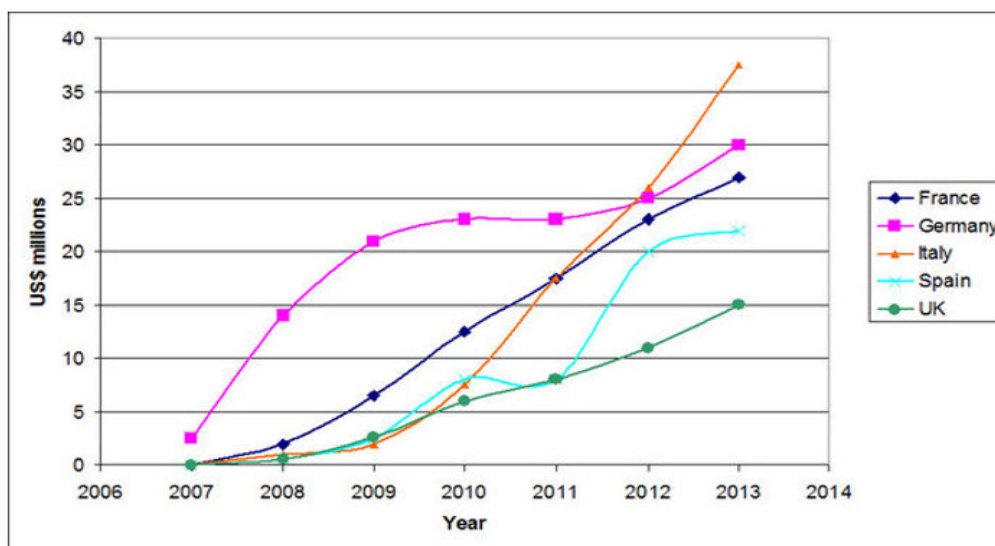
θεραπείες κατά 44%, συνολικά σε 5 χώρες της ΕΕ (Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ισπανία και ΗΒ) [17].

Αξιοσημείωτο παραμένει το γεγονός ότι έως το τέλος 2014, το μερίδιο αγοράς των βιο-ομοειδών, αποτελούσε περισσότερο από το 1/3 περίπου όλων των πωλήσεων των βιολογικών φαρμάκων, των οποίων είχαν λήξει τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας τους τόσο στην ΕΕ όσο και στις ΗΠΑ [18,19].

Συγκεκριμένα το 2015, η αγορά των βιο-ομοειδών στις 5 προαναφερθείσες χώρες της ΕΕ ανήλθε στο ποσό της τάξης των \$490 εκατ., μια σημαντική αύξηση από το 2007 που η αγορά των εν λόγω φαρμάκων άρχισε να υφίσταται. Συγκεκριμένα τα βιο-ομοειδή της φιλγραστίμης, φαίνεται ότι χάραξαν το δρόμο της διείσδυσης στην αγορά των βιολογικών, αγγίζοντας μάλιστα ποσοστά της τάξης του 60-80% σε ολόκληρη την ΕΕ [20].

Ως αποτέλεσμα των πιο πάνω, η Γερμανία φαίνεται ότι ξεκινά πρώτη τη χρήση των βιο-ομοειδών, ακολουθούμενη από το Η.Β και την Γαλλία, με την Ιταλία και την Ισπανία αρχικά να αντιστέκονται πολιτιστικά, ενώ στη συνέχεια να ξεκινάνε την ένταξη τους στα εθνικά ΣΥ τους, όπως φαίνεται στο παρακάτω **Διάγραμμα-1** [21].

Διάγραμμα-1 : Αγορά των βιο-ομοειδών σε 5 χώρες της ΕΕ



Source: IMS Health, MIDAS, MAT Dec 2013

Οι τρέχουσες διαφορές που προκύπτουν από τη χρήση των βιο-ομοειδών καθώς και από τη δυναμική του ανταγωνισμού στις ευρωπαϊκές αγορές, αντικατοπτρίζονται κυρίως από την τοπική υιοθέτηση πρακτικών αλλά και κατευθυντήριων γραμμών, όπως αυτές καθορίζονται και επηρεάζονται από τα εκάστοτε συστήματα χρηματοδότησης [21].

Η εξοικονόμηση κόστους από την χρήση των βιο-ομοειδών, καθορίζεται από το εύρος της έκπτωσης, που συνήθως κυμαίνεται από 15-40% συγκριτικά με τα αντίστοιχα βιολογικά, όπως παρουσιάζεται στην ευρωπαϊκή αγορά, συμπεριλαμβανομένων της σοματοτροπίνης, της εποιητίνης και της φιλγραστίμης [22,23].

Ωστόσο, μια έκπτωση της τάξης του 45% του βιο-ομοειδούς της φιλγραστίμης, αποτέλεσε αντικείμενο διαπραγμάτευσης στην Γαλλία, από ένα σημαντικό νοσοκομειακό συγκρότημα [24], την ίδια ώρα που το ίδιο βιο-ομοειδές στη Νορβηγία και Δανία, διατίθεται με τιμή έκπτωσης της τάξης του 70% [25,26]. Συγκεκριμένα οι επαγγελματίες υγείας στα Νορβηγικά και Δανέζικα νοσοκομεία, μπορούν και συνταγογραφούν το εν λόγω βιο-ομοειδές της φιλγραστίμης εδώ και 3 χρόνια, στην ίδια τιμή, μια τιμή που αναλογεί με 1 χρόνο θεραπείας με το αντίστοιχο βιολογικό φάρμακο αντίστοιχα [25,26].

Αντίστοιχα, στη Γερμανία, η χρήση του βιο-ομοειδούς της ερυθροποιητίνης, στο διάστημα 2007-2011, οδήγησε σε μια σημαντική εξοικονόμηση της τάξης πέραν των €600 εκατ. [26].

Συμπερασματικά, ο ανταγωνισμός στην αγορά μεταξύ των βιο-ομοειδών και των αντίστοιχων βιολογικών ολοένα και αυξάνεται, με την Γερμανία να αποτελεί ισχυρό παράδειγμα στο πλαίσιο της συνταγογράφησης των πρώτων, και συγκεκριμένα σε μειωμένες τιμές της τάξης του 30-40% σε σχέση με τα αντίστοιχα βιολογικά της εποιητίνης και της φιλγραστίμης [27-29]. Στον αντίποδα, στο Η.Β η τιμή του πρωτότυπου βιολογικού της ινφλιξιμάπης παρουσιάζεται σε χαμηλότερη τιμή, της τάξης του 25% το 2015, από την εισαγωγή του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς [29].

B.2.2 Ρυθμιστική οδός έγκρισης / κατευθυντήριες γραμμές

B.2.2^α. ΗΠΑ

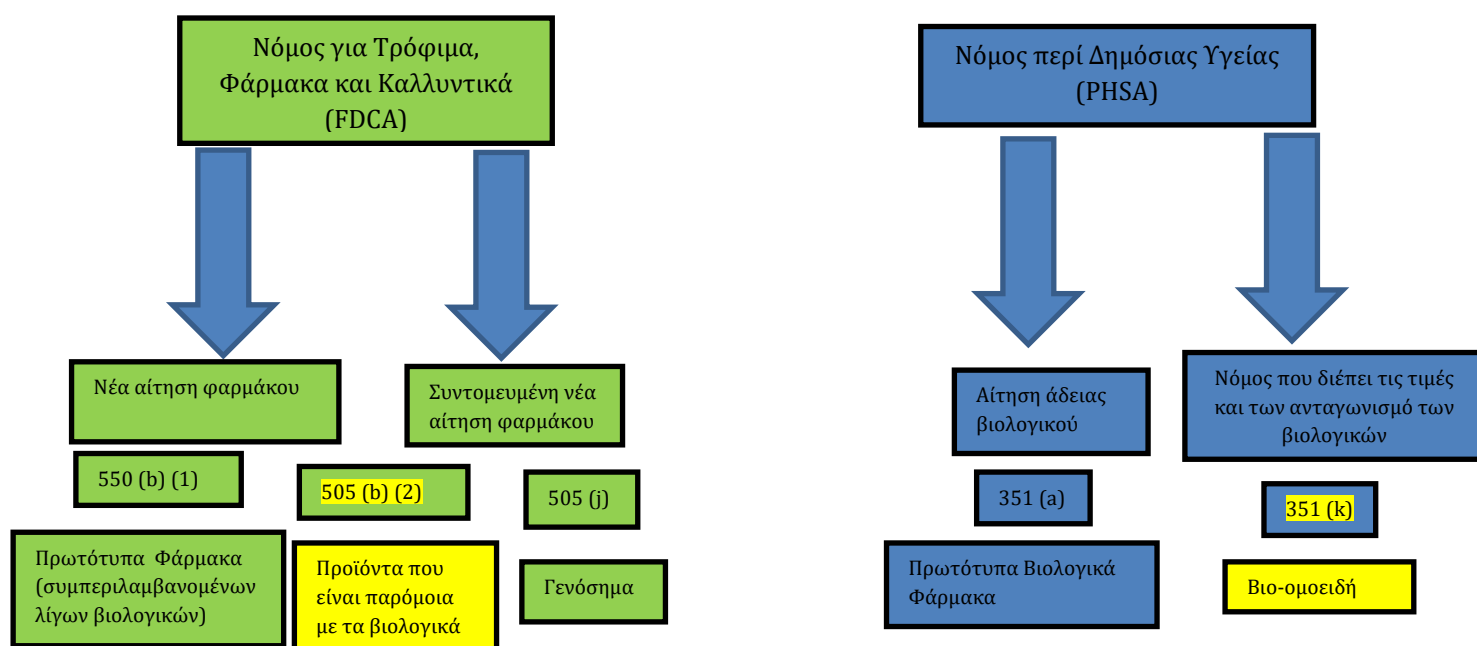
Ίσως πουθενά οι προκλήσεις και οι αβεβαιότητες της νέας εποχής για τα βιο-ομοειδή φάρμακα δεν είναι πιο εμφανείς από ό,τι στις ΗΠΑ, η οποία αναμένεται τελικά να είναι και η μεγαλύτερη αγορά για τα προϊόντα αυτά. Ο ανταγωνισμός στις τιμές που είθισται στην αγορά των βιολογικών φαρμάκων και σε συνδυασμό με το νόμο για την καινοτομία που διέπει την εν λόγω κατηγορία φαρμάκων, έναν νόμο που τονίζει πως τα βιο-ομοειδή πρέπει να είναι εναλλάξιμα με τα αντίστοιχα εγκεκριμένα από τον FDA βιολογικά φάρμακα, δημιούργησε μια συντεταγμένη διαδικασία έγκρισης για τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή, γνωστή και ως άδεια κυκλοφορίας 351(k), η οποία έγινε νόμος το Μάρτιο του 2010, με τον FDA να κυκλοφορεί ένα σύνολο εγγράφων καθοδήγησης για το πως τα βιο-ομοειδή πρέπει να αδειοδοτούνται, πολυαναμενόμενο σχέδιο, που βρήκε εφαρμογή τον Φεβρουάριο του 2012 [30].

Εν έτει 2015 όμως, η αρμόδια συμβουλευτική επιτροπή για τα ογκολογικά φάρμακα του FDA (ODAC), αποφάνθηκε ότι το υποψήφιο βιο-ομοειδές της φιλγραστίμης παρουσίαζε παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες με το πρωτότυπο βιολογικό συνιστώντας έτσι την έγκρισή του. Έτσι στις 6 Μαρτίου του ιδίου έτους, το συγκεκριμένο βιο-ομοειδές εγκρίνεται από τον FDA, καταστώντας το έτσι το πρώτο βιο-ομοειδές φάρμακο που αδειοδοτείται με άδεια κυκλοφορίας 351 (κ) [30].

Σημαντικό είναι να σημειωθεί, ότι μέχρι σήμερα υπάρχουν 2 διαφορετικοί οδοί έγκρισης που ακολουθούνται από τον FDA, στο πλαίσιο της αξιολόγησης των βιολογικών φαρμάκων [30].

Στο παρακάτω **Διάγραμμα-2**, αποτυπώνονται οι διαφορετικές οδοί έγκρισης όπως ακολουθούνται από τον FDA.

Διάγραμμα-2 : Οδοί έγκρισης των βιολογικών και βιο-ομοειδών φαρμάκων , FDA



<http://www.quintiles.com/microsites/biosimilars-knowledge-connect/biosimilars-by-region/usa#sthash.QijFFawL.dpuf>

B.2.2^β.Ευρώπη

Στον αντίποδα, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA), θέσπισε τις δικές του κανονιστικές/κατευθυντήριες γραμμές που διέπουν την ανάπτυξη και την αξιολόγηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων, με τις πρώτες να λαμβάνουν χώρα το 2005 και τις αναθεωρημένες το 2014 [31].

Από την άλλη, οι περισσότερες χώρες που δεν ανήκουν στην Ευρώπη, έχουν υιοθετήσει ένα μεγάλο μέρος των άνωθεν κατευθυντήριων γραμμών του EMA, όπως η Αυστραλία, ο Καναδάς, η Νέα Ζηλανδία, η Ιαπωνία, η Κορέα, η Σιγκαπούρη, η Νότιος Αφρική και η Ελβετία. Επιπλέον ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) χρησιμοποίησε τις αρχές που εμπεριέχονται στις κατευθυντήριες γραμμές του EMA το 2005 ως βάση για τις δικές του, στο πλαίσιο των βιο-ομοειδών φαρμάκων [31].

Τα βασικά στάδια της διαδικασίας έγκρισης στηρίζονται τόσο σε κλινικές όσο και σε μη-κλινικές μελέτες, όπου σύμφωνα με τον EMA είναι τα κάτωθι [31]:

Μη – κλινικές μελέτες :

- Εργαστηριακός ποσοτικός και ποιοτικός προσδιορισμός της ταχύτητας μεταξύ του βιο-ομοειδούς και του βιολογικού προϊόντος αναφοράς (in vitro)
- Ανάγκη διεξαγωγής in vivo μελετών (στο επίπεδο του πειραματοζώου), σε περίπτωση που κάτι δεν διευκρίνιστηκε στο εργαστηριακό στάδιο
- Διεξαγωγή in vivo μελετών, ελέγχοντας τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά του φαρμάκου

Κλινικές μελέτες :

- Διεξαγωγή συγκριτικών φαρμακοκινητικών μελετών, ώστε να αποδειχθεί ότι το βιο-ομοειδές φάρμακο έχει παρόμοιο φαρμακοκινητικό προφίλ με το αντίστοιχο βιολογικό προϊόν αναφοράς
- Διεξαγωγή συγκριτικών φαρμακοδυναμικών μελετών, ώστε να αποδειχθεί ότι το βιο-ομοειδές φάρμακο έχει παρόμοιο φαρμακοδυναμικό προφίλ με το αντίστοιχο βιολογικό προϊόν αναφοράς
- Δοκιμές αποτελεσματικότητας, ώστε να αποδειχθεί ότι το βιο-ομοειδές έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με το αντίστοιχο βιολογικό προϊόν αναφοράς
- Συγκριτική μελέτη για την κλινική ασφάλεια μεταξύ του βιο-ομοειδούς και του αντίστοιχου βιολογικού φαρμάκου αναφοράς

Εκτός όμως από τις γενικές κατευθυντήριες γραμμές που διέπουν τα βιο-ομοειδή φάρμακα, ο EMA έχει θεσπίσει επίσης και μια σειρά από κατευθυντήριες γραμμές για συγκεκριμένα προϊόντα, προκειμένου να βοηθήσει στην ανάπτυξη συγκεκριμένων κατηγοριών βιο-ομοειδών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων της ανασυνδυασμένης ορμόνης διέγερσης των θυλακίων (FSH), της ιντερφερόνης βήτα, των ερυθροποιητινών, των χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρινών, της ιντερφερόνης άλφα, της φιλγραστίμης (G-CSF), της σοματοτροπίνης, της ανθρώπινης ινσουλίνης και των μονοκλωνικών αντισωμάτων [31].

Όλα τα προαναφερθέντα βιο-ομοειδή για να αποκτήσουν άδεια κυκλοφορίας στην αγορά της ΕΕ, πρέπει να αποδείξουν παρόμοια ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα με το ήδη αδειοδοτημένο και εγκεκριμένο βιολογικό προϊόν αναφοράς. Η έγκριση δε του βιο-ομοειδούς δεν εμπεριέχει καμία σύσταση σχετικά με

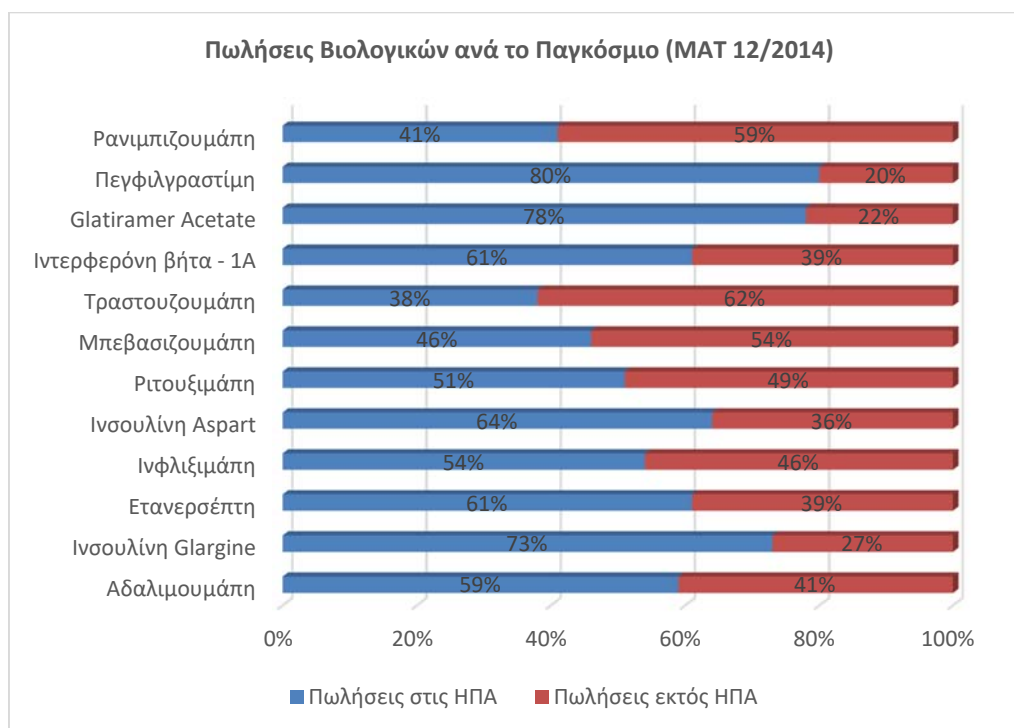
την εναλλαξιμότητα ή την υποκατάσταση του βιολογικού προϊόντος αναφοράς, καθώς αυτά οι αποφάσεις παραμένουν να είναι στην κρίση των αρμόδιων εθνικών ρυθμιστικών αρχών σε όλα τα κράτη μέλη της Ευρώπης [31].

Έτσι, από τον Φεβρουάριο του 2017, ο EMA δρομολόγησε ένα πιλοτικό πρόγραμμα, ώστε να ελέγξει την ύπαρξη προστιθέμενης αξίας αλλά και σκοπιμότητας, μέσα από την εξατομικευμένη επιστημονική κατεύθυνση παραγωγών των βιο-ομοειδών φαρμάκων. Μέσω αυτής της νέας πρωτοβουλίας, ο EMA σκοπεύει να συμβουλευεί τους παραγωγούς σχετικά με συγκεκριμένες μελέτες και δοκιμές που πρέπει να διεξάγονται υπό το πρίσμα των δεδομένων που έχουν ήδη στα χέρια τους καθώς και πως να αξιολογούν το πόσο ισχυρά είναι τα δεδομένα αυτά [32].

B.2.3 Υφιστάμενα και μελλοντικά βιο-ομοειδή (pipeline)

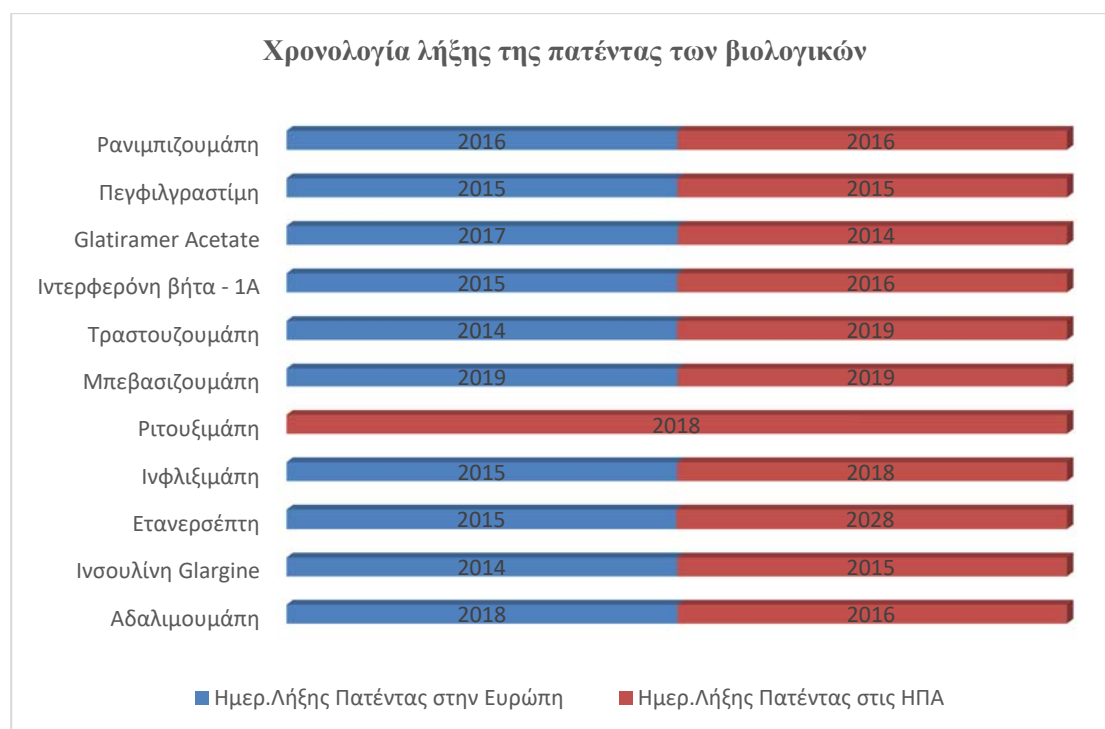
Σύμφωνα με την IMS Health το 2014, πολλά από τα υφιστάμενα βιολογικά φάρμακα τείνουν να χάσουν τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας τους, που ως αποτέλεσμα αυτού να δημιουργείται η ευκαρία διείσδυσης των αντίστοιχων βιο-ομοειδών, και πιο συγκεκριμένα φαρμάκων που προορίζονται για τη θεραπεία πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων, δημιουργώντας έτσι ένα ανταγωνιστικό περιβάλλον στην αγορά των βιολογικών, μιας αγοράς των \$83 δις. Η συγκεκριμένη αγορά ολοένα και αναπτύσσεται, με τα βιο-ομοειδή να αγγίζουν περισσότερο από το 1/3 της συνολικής αγοράς των βιολογικών φαρμάκων, δημιουργώντας έτσι προοπτικές αξιολόγησης της οικονομικής επίδρασης τους στο κόστος θεραπείας, καίριο ζητούμενο της εν λόγω διατριβής, όπως παρουσιάζεται στο παρακάτω **Διάγραμμα-3** [33].

Διάγραμμα -3 : Πωλήσεις των βιολογικών φαρμάκων ανά το παγκόσμιο



IMS MIDAS MAT Dec 2014; Rx bound, IMS Patent focus

Διάγραμμα-4 : Έτος λήξης της πατέντας των βιολογικών σε Ευρώπη και ΗΠΑ



IMS MIDAS MAT Dec 2014; Rx bound, IMS Patent focus

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, τόσο στην Ευρώπη όσο και στο Παγκόσμιο πολλά βιολογικά φάρμακα έχασαν ή τείνουν να χάσουν τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας τους πριν το 2020, με αποτέλεσμα πολλές φαρμακευτικές εταιρείες να υποβάλλουν αιτήσεις αδειοδότησης βιο-ομοειδών, συμπεριλαμβανομένων πρωτοποριακών θεραπειών καρκίνου του μαστού, του διαβήτη, της σκλήρυνσης κατά πλάκας και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας [32,33], όπως παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα-1.

Πίνακας-1: Αδειοδοτημένα βιο-ομοειδή βάση του EMA* (Τελευταία ενημέρωση 26/5/17)

Δραστική Ουσία	Θεραπευτική Κατηγορία	Ημερομηνία Έγκρισης	Φαρμακευτική Εταιρεία
Ινσουλίνη γλαργίνη	Διαβήτης	9/9/2014	Eli Lilly/Boehringer Ingelheim
Εποϊητίνη άλφα	Αναιμία, Καρκίνος, Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	28/8/2007	Medice Arzneimittel Pütter
Φιλγραστίμη	Ουδετεροπενία	18/9/2014	Accord Healthcare
Αδαλιμουμάπη	Νόσος του Chron, Ψωρίαση, Ψωριασική αρθρίτιδα, Ρευματοειδής αρθρίτιδα, Σπονδυλοαρθρίτιδα, Ελκώδης Κολίτιδα, Διαπυητική ιδρωραδενίτιδα, Ραγοειδίτιδα	22/03/2017	Amgen
Ετανερέμπτη	Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, Ψωριασική αρθρίτιδα, Ψωρίαση κατά πλάκας, Ρευματοειδής αρθρίτιδα	14/1/2016	Samsung Bioepis
Φολιτροπίνη άλφα	Ανωθυλακιωρρηκτική στεριότητα	24/3/2014	Finox Biotech
Εποϊητίνη άλφα	Αναιμία, Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	28/8/2007	Sandoz
Φιλγραστίμη	Καρκίνος, Ουδετεροπενία, Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων	15/9/2008	CT Arzneimittel
Ριτουξιμάπη	Non-Hodgkin λέμφωμα, Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία	Θετική γνωμοδότηση στις 18/5/2017	Celltrion
Εποϊητίνη άλφα	Αναιμία, Καρκίνος, Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	28/8/2007	Hexal
Ετανερέμπτη	Αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα, ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα	Θετική γνωμοδότηση στις 21/4/2017	Sandoz
Φιλγραστίμη	Καρκίνος, Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, ουδετεροπενία	6/2/2009	Hexal
Φιλγραστίμη	Καρκίνος, Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, ουδετεροπενία	15/9/2008, κατάργηση άδειας στις 20/4/2011	Ratiopharm
Ινφλιξιμάπη	Αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα, νόσος του chron, ψωριασική αρθρίτιδα, ψωρίαση, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα	26/5/2016	Samsung Bioepis
Φιλγραστίμη	ουδετεροπενία	18/10/2013	Apotex
Ινφλιξιμάπη	Αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα, νόσος του chron, ψωριασική αρθρίτιδα, ψωρίαση, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα	10/9/2013	Hospira
Νατριούχα Ενοξαπαρίνη	Φλεβική θρομβοεμβολή	15/9/2016	Techdow Europe
Ινσουλίνη λίσπρο	Σαχαρώδης διαβήτης	Θετική γνωμοδότηση στις 18/5/2017	Sanofi-Aventis
Ινσουλίνη γλαργίνη	Διαβήτης	4/1/2017	Merck (MSD)
teriparatide	Οστεωπόρωση	11/1/2017	STADA Arzneimittel
Φιλγραστίμη	Καρκίνος, Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, ουδετεροπενία	8/6/2010	Hospira
Σωματοτροπίνη	Υποφυσιογενής νανισμός, σύνδρομο Prader-Willi, σύνδρομο Turner	12/4/2006	Sandoz
Φολιτροπίνη άλφα	Ανωθυλακιωρρηκτική στεριότητα	27/9/2013	Teva Pharma
Φιλγραστίμη	Καρκίνος, Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, ουδετεροπενία	15/9/2008	Ratiopharm
Ινφλιξιμάπη	Αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα, νόσος του chron, ψωριασική αρθρίτιδα, ψωρίαση, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα	10/9/2013	Celltrion
Εποϊητίνη ζήτα	Αναιμία, αυτόλογη μεταμόσχευση, καρκίνος, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	18/12/2007	Hospira

Ριτουξιμάπη	Κοκκιωμάτωση Wegener, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, Non-Hodgkin λέμφωμα	Θετική γνωμοδότηση στις 18/5/2017	Celltrion
Ριτουξιμάπη	Κοκκιωμάτωση Wegener, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, Non-Hodgkin λέμφωμα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, ρευματοειδής αρθρίτιδα	Θετική γνωμοδότηση στις 21/4/2017	Sandoz
Ριτουξιμάπη	Κοκκιωμάτωση Wegener, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, Non-Hodgkin λέμφωμα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, ρευματοειδής αρθρίτιδα	Θετική γνωμοδότηση στις 21/4/2017	Sandoz
Εποητίνη ζήτα	Αναιμία, αυτόλογη μεταμόσχευση, καρκίνος, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	18/12/2007	STADA R & D
Αδαλιμουμάπη	Νόσος του Chron, Ψωρίαση, Ψωριασική αρθρίτιδα, Ρευματοειδής αρθρίτιδα, Σπονδυλοαρθρίτιδα, Ελκώδης Κολίτιδα, Διαπυητική ιδρωραδενίτιδα, Ραγοειδίτιδα	Θετική γνωμοδότηση στις 26/1/2017	Amgen
Τεριπαρατίδη	Οστεοπόρωση	4/1/2017	Gedeon Richter
Φιλγραστίμη	Καρκίνος, Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, ουδετεροπενία	15/9/2008	Teva Generics
Νατριούχα Ενοξαπαρίνη	Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, Non-Hodgkin λέμφωμα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, γρανομομάτωση με πολυαγγειίτιδα	15/9/2008	Pharmathen
Ριτουξιμάπη	Κοκκιωμάτωση Wegener, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, Non-Hodgkin λέμφωμα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, ρευματοειδής αρθρίτιδα	17/2/2017	Celltrion
Ριτουξιμάπη	Κοκκιωμάτωση Wegener, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, Non-Hodgkin λέμφωμα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία	Θετική γνωμοδότηση στις 18/5/2017	Celltrion
Σωματοτροπίνη	Υποφισιογενής νανισμός, σύνδρομο Turner	24/4/2006 και κατάργηση άδειας στις 10/5/2012	BioPartners
Φιλγραστίμη	Καρκίνος, μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, ουδετεροπενία	6/2/2009	Sandoz

*Data collected on 12 May 2011, updated on 26 May 2017 IVF: *in vitro* fertilization. Source: EMA

Γ.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Γ1.Σκοπός και επιμέρους ερευνητικά ερωτήματα

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η καταγραφή και η αποτύπωση της οικονομικής επίδρασης των βιο-ομοειδών φαρμάκων στο κόστος θεραπείας, ως απόρροια της ανάγκης για τη συγκράτηση της διογκούμενης φαρμακευτικής και δη της συνολικής δαπάνης υγείας, όπως εφαρμόζεται τόσο σε ευρωπαϊκό, όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο, στον χρονικό ορίζοντα μεταξύ των ετών 2007-2017, μέσα από την ανεύρεση επιστημονικών μελετών, στη βάση του κύριου ερευνητικού ερωτήματος «Ποιά είναι η οικονομική επίδραση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στο κόστος θεραπείας;».

Γ.2 Μεθοδολογία της Συστηματικής Βιβλιογραφικής Ανασκόπησης

Στην παρούσα εργασία εξετάζεται η οικονομική επίδραση στο κόστος θεραπείας, από την εφαρμογή των βιο-ομοειδών φαρμάκων, ως μέτρο της συγκράτησης της φαρμακευτικής και δη της συνολικής δαπάνης υγείας, όπως εφαρμόζεται σε ευρωπαϊκό επίπεδο, καίριο ερευνητικό ερώτημα που δύναται να απαντηθεί.

Κατά την αναζήτηση της κατάλληλης βιβλιογραφίας συμπεριλήφθηκαν κείμενα, που πραγματεύονταν την οικονομική επίπτωση της εφαρμογής των εν λόγω φαρμάκων (βλ.βιο-ομοειδή) στο κόστος θεραπείας, υπό το πρίσμα της εφαρμογής αυτής, ως μέτρο των διαφόρων πολιτικών ελέγχου της αγοράς του φαρμάκου τόσο σε Ευρωπαϊκό όσο και σε Παγκόσμιο επίπεδο.

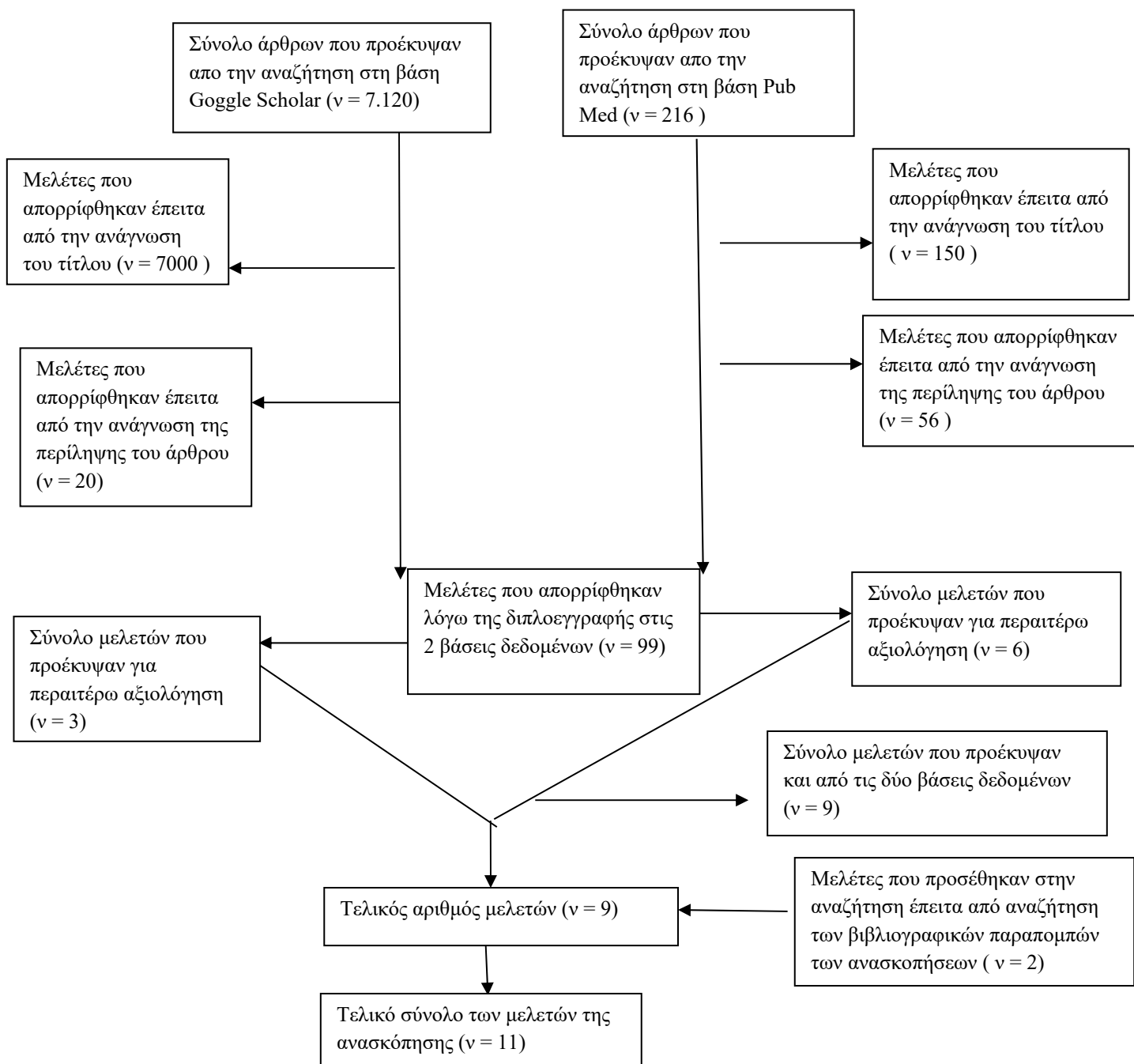
Η ερευνητική βιβλιογραφία αναζητήθηκε στις επιστημονικές βάσεις δεδομένων του PubMed και Google Scholar, μέσω της άντλησης άρθρων επικεντρωμένων στο κόστος των βιο-ομοειδών φαρμάκων, στο διάστημα των ετών 2007-2017.

Η στρατηγική αναζήτησης περιελάμβανε τους όρους αναζήτησης “**biosimilars**”, “**cost**”, με τους ανάλογους συνδυασμούς, ακολουθώντας έναν συγκεκριμένο και αναλυτικό αλγόριθμο, όπως παρουσιάζεται εκτενώς στο Παράρτημα Ι.

Επίσης στο εν λόγω Παράρτημα Ι παρουσιάζεται με λεπτομέρεια, ο τρόπος άντλησης των αναγκαίων άρθρων από την επιστημονική βάση δεδομένων του PubMed, όπου βάση της χρονολογίας παρουσιάζεται και ο ανάλογος αριθμός των άρθρων, απαραίτητων για την εκπόνηση της εν λόγω διατριβής.

Στο πιο κάτω **Διάγραμμα / Δενδρόγραμμα-5** φαίνεται αναλυτικά ο τρόπος επιλογής και απόρριψης των επιστημονικών άρθρων από δύο πηγές και πιο συγκεκριμένα από το Google Scholar και το Pub Med :

Διάγραμμα-5



Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε, κατά την υλοποίηση της συστηματικής ανασκόπησης περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα :

1. Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος
2. Καθορισμός κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού
3. Αναζήτηση βιβλιογραφίας
4. Αξιολόγηση και επιλογή μελετών
5. Καταγραφή δεδομένων
6. Παρουσίαση αποτελεσμάτων
7. Ερμηνεία αποτελεσμάτων

Γ.2.1 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

Τα κριτήρια εισαγωγής, τα οποία όφειλε να πληροί μια επιστημονική μελέτη για να συμπεριληφθεί στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ήταν τα κάτωθι :

1. Τα άρθρα έπρεπε να είναι στην αγγλική γλώσσα.
2. Οι ερευνητικές μελέτες έπρεπε να αφορούν πρωτογενή έρευνα.
3. Έπρεπε να έχουν δημοσιευτεί εντός του χρονικού διαστήματος εντοπισμού των μελετών και πιο συγκεκριμένα μεταξύ 01/01/2007 – 31/12/2017.
4. Οι μελέτες έπρεπε να αφορούν την επίπτωση της εφαρμογής των βιο-ομοειδών φαρμάκων στη δαπάνη υγείας και κατ'επέκταση στα ΣΥ.
5. Οι μελέτες έπρεπε να πραγματοποιούνται συγκριτικές εκτιμήσεις του κόστους μεταξύ των βιο-ομοειδών φαρμάκων και των πρωτότυπων βιολογικών.
6. Δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας.
7. Δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες κόστους-χρησιμότητας
8. Δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες που αφορούσαν την διαδικασία έγκρισης και του νόμους που τη διέπουν
9. Δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες που αφορούσαν τη διαδικασία παρασκευής και ονοματολογίας των εν λόγω φαρμάκων.
10. Δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες που δεν υπήρχε πλήρης πρόσβαση σε ολόκληρο το άρθρο.

Γ.2.2 PICO

Το μοντέλο PICO περιελάμβανε τα εξής στοιχεία: πρόβλημα – problem (P) (δαπάνες υγείας / φαρμακευτικές δαπάνες), interventions (I) (βιο-ομοειδή), comparison (C) (μεταξύ των χωρών διεθνώς και μεταξύ των βιολογικών – βιο-ομοειδών φαρμάκων) και outcome (O) (κόστη και δαπάνες).

Γ.2.3 Διαδικασία Διαλογής

Μετά την ανάγνωση των τίτλων και τη διαλογή των μελετών, ακολουθήθηκε η ανάγνωση των περιλήψων αυτών των άρθρων που πληρούσαν τα κριτήρια σύμφωνα με τις λέξεις – κλειδιά και τα οποία εξετάστηκαν για δεύτερη φορά. Εν συνεχεία, μελετήθηκαν και αξιολογήθηκαν κριτικά τα επιλεγμένα κείμενα στην ολοκληρωμένη τους μορφή πλέον, ώστε να συμπληρωθεί με αυτές τις μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια και θα ακολουθήσουν την τελική ανάλυση.

Γ.2.4 Εξαγωγή Δεδομένων

Τα δεδομένα από κάθε μελέτη που συμπεριλήφθηκαν στην παράθεση των στοιχείων ήταν: όνομα του συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης ώστε να προκύπτουν τα νεότερα δεδομένα, το κόστος, τη βαρύτητα της νόσου έτσι ώστε να προκύψουν οι πλήρεις μελέτες της οικονομικής επίδρασης των βιο-ομοειδών στο κόστος θεραπείας καθώς και συγκριτικές αξιολογήσεις μεταξύ αυτών και των αντίστοιχων πρωτότυπων βιολογικών χρήσιμες για την παρούσα μελέτη.

Γ.2.5 Αξιολόγηση Ποιότητας Μελετών

Χρησιμοποιήθηκε η λίστα ελέγχου του Drummond, όπως παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο Ε για την αξιολόγηση της ποιότητας των επιλεγμένων μελετών και η οποία συμπεριελάμβανε μια πληθώρα ερωτήσεων αναλόγως του σχεδιασμού της μελέτης, της άντλησης των δεδομένων καθώς και της ανάλυσης και ερμηνείας των αποτελεσμάτων από αυτές, στη βάση του κύριου ερευνητικού ερωτήματος.

Δ.Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον παρακάτω **Πίνακα-2**. Από τη συστηματική ανασκόπηση ανακτήθηκαν 7336 πιθανοί τίτλοι, απορρίφθηκαν 7150 από αυτούς, διαβάστηκαν 75 περιλήψεις των άρθρων, προστέθηκαν 2 έπειτα από αναζήτηση των βιβλιογραφικών παραπομπών των ανασκοπήσεων και στο τελικό στάδιο χρησιμοποιήθηκαν 11 πλήρη άρθρα στη βάση των αποτελεσμάτων, από τα οποία, με βάση τη λίστα ελέγχου κριτηρίων 6 αποτέλεσαν υψηλής, 3 ενδιάμεσης και 2 χαμηλής ποιότητας.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα κριτήρια αποκλεισμού, τα 7250 άρθρα αποκλείστηκαν λόγω του ότι τα 100 από αυτά βρέθηκαν ως διπλο-εγγραφές στις δύο βάσεις δεδομένων και τα υπόλοιπα 7150 αφορούσαν μόνο μελέτες κόστους - αποτελεσματικότητας και κόστους – χρησιμότητας, δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα, καθώς επίσης δεν πληρούσαν το κριτήριο της συγκριτικής εκτίμησης του κόστους μεταξύ των βιο-ομοειδών και των αντίστοιχων πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων.

Εν συνεχεία απορρίφθηκαν ακόμη 75 επιστημονικά άρθρα ύστερα από την ανάγνωση των περιλήψεων και συγκεκριμένα 25 από αυτά δεν πληρούσαν τα κριτήρια της συγκριτικής εκτίμησης του κόστους μεταξύ των βιο-ομοειδών και των πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων (βάσει του κριτηρίου 5), σε 20 από αυτά δεν υπήρχε πρόσβαση σε ολόκληρο το άρθρο, όπου σαν αποτέλεσμα δεν ήταν δυνατόν να αποφανθεί αν απαντούσε στο κύριο ερευνητικό ερώτημα (βάσει του κριτηρίου 10), και 30 από αυτά πραγματεύονταν μόνο την εξοικονόμηση κόστους που αποφέρουν τα βιο-ομοειδή στα συστήματα υγείας, σε θεωρητική βάση, χωρίς όμως να αποτυπώνουν την οικονομική επίδραση αυτών στο κόστος θεραπείας (βάσει του κριτηρίου 4).

Τελικά μετά από την ανάγνωση ολόκληρων των επιστημονικών άρθρων και από τις δύο βάσεις δεδομένων, 9 από αυτά βρέθηκε ότι πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, όπου σύμφωνα με αυτά, αφορούσαν την οικονομική επίδραση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στο κόστος θεραπείας καθώς επίσης παρουσίαζαν συγκριτικές εκτιμήσεις των κόστων θεραπείας μεταξύ των βιο-ομοειδών και των πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων αντίστοιχα, προσθέτοντας έτσι ακόμη δύο βιβλιογραφικές παραπομπές των αρχικών άρθρων, καταλήγοντας στο σύνολο των 11 μελετών οι οποίες και συμπεριλήφθηκαν στην εν λόγω συστηματική ανασκόπηση.

Πίνακας – 2 : Συνοπτική παράθεση των γενικών χαρακτηριστικών των μελετών που επιλέχθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (τίτλος, συγγραφείς/ έτος δημοσίευσης, χώρα)

Συγγραφείς/Έτος	Τίτλος	Χώρα
Loiacono et al.,2012	How much are biosimilars used in Southern Italy?	Νότιος Ιταλία (Μεσσίνα)
Gulasci L et al.,2016	Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations	Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Η.Β
Menditto et al.,2015	Doctors commitment and long-term effectiveness for cost containment policies: lesson learned from biosimilar drugs	Νότιος Ιταλία (Καμπανία)
Bocquet et al.,2015	Budget impact analysis of implementing tenders between the branded infliximab and its biosimilars in the public hospitals of Paris	Γαλλία
Jha et al.,2015	The budget impact of biosimilar infliximab (Remsima)for the treatment of autoimmune diseases in five European Countries	Γερμανία, Η.Β, Ιταλία, Ολλανδία, Βέλγιο
Nikolaïdi et al.,2013	Budget impact analysis on erythropoiesis-stimulating agents use for the management of chemotherapy-induced anaemia in Greece	Ελλάδα
Sun et al.,20115	Potential cost savings from chemotherapy-induced febrile neutropenia with biosimilar filgrastim and expanded access to targeted antineoplastic treatment across the European Union G5 Countries: A simulation Study	G5 της ΕΕ
Abraham et al.,2014	Cost savings from anemia management with biosimilar epoetin alfa and increased access to targeted antineoplastic treatment: a simulation for EU G5 countries	G5 της ΕΕ
Aapro et al.,2011	Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgastim, biosimilar filgastim, and pegfilgastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia	G5 της ΕΕ
Perrone et al.,2016	Pharmacoutilization of epoetins in naïve patients with hematological malignancies in an unselected Italian population under clinical practice setting: a comparative analysis between originator and biosimilars	Ιταλία
Hadj et al.,2012	Cost comparison of outpatient treatment with glanulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) in Gemrnay	Γερμανία

Πίνακας-3: Αναλυτική παράθεση των βασικών χαρακτηριστικών και των αποτελεσμάτων των μελετών που επιλέχθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση (μέθοδος, συγγραφείς/έτος δημοσίευσης, βασικά ευρήματα/αποτελέσματα, βασικά συμπεράσματα)

Συγγραφείς	Μέθοδος	Χρονική περίοδος	Σκοπός μελέτης	Βασικά ευρήματα / αποτελέσματα	Βασικά Συμπεράσματα
Loiacono et al., 2012	Αναδρομική ανάλυση	2010-2011	Αξιολόγηση της οικονομικής επίδρασης των ερυθροποιητινών στο κόστος θεραπείας Συγκριτική εκτίμηση της ετήσιας δημόσιας δαπάνης μεταξύ των προϊόντων αναφοράς και των βιο-ομοειδών βάσει της τοπικής μονάδας υγείας (LHU) της Νότιας Ιταλίας	Η darbepoetin alpha και το προϊόν αναφοράς της ερυθροποιητινής alpha χρησιμοποιήθηκαν από το 76,2% των ασθενών, τα βιολογικά της εποπιτίνης βήτα στο 23,1% ενώ τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή μόνον στο 0,7% Ο όγκος χρήσης και η σχετική δαπάνη ήταν 3,58 DDD ¹ /1000 κατοίκους/μέρα και €5,572,457 (€8,50/ κατά κεφαλήν/μέρα το 2010 Η αλλαγή της θεραπείας μεταξύ διαφορετικών ερυθροποιητινών ήταν πολύ συχνή και συγκεκριμένα στο 21,8% των ασθενών	Η συνολική ετήσια δημόσια δαπάνη για το πρωτότυπο βιολογικό αναφοράς της εποπιτίνης άλφα ήταν €1,665,081 ενώ για το αντίστοιχο βιο-ομοειδές ήταν €25,863 Η συνολική ετήσια δημόσια δαπάνη για το βιο-ομοειδές της εποπιτίνης ζήτα ήταν της τάξης των €17,151 και για το αντίστοιχο βιολογικό φάρμακο της δαρβεποειτίνης άλφα ήταν €2,770,436 Η τιμή του βιο-ομοειδούς της εποπιτίνης άλφα ήταν 4€ ανά DDD/ασθενή και του αντίστοιχου βιολογικού της ήταν 5€ ανά DDD/ασθενή Η τιμή του βιο-ομοειδούς της εποπιτίνης ζήτα 3,50€ ανά DDD/ασθενή και του αντίστοιχου βιολογικού ήταν 6,52 ανά DDD/ασθενή αντίστοιχα
Gulacsi L, et al., 2016	Ανάλυση της επίπτωσης του προϋπολογισμού	2015	Αποτίμηση και πρόβλεψη της μείωσης του κόστους από τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) ⁵	Τα βιο-ομοειδές της ινφλιξιμάπης έχει τιμή στην αγορά των βιολογικών της τάξης του 20-25% πιο κάτω από αυτή του αντίστοιχου πρωτότυπου βιολογικού Το μέσο κόστος θεραπείας από τη χρήση του βιολογικού της ινφλιξιμάπης ήταν της τάξης των €137,80 ενώ του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς την ήταν της τάξης των €89,03 ανά ημέρα θεραπείας	Υπολογίστηκε ότι με τη χρήση βιο-ομοειδών φαρμάκων εξοικονομούνται χρήματα της τάξης των €2,3 δις. το 2007 για την Γαλλία, Γερμανία και ΗΒ Υπολογίστηκε επίσης το άνωστο στο άμεσο μέλλον, το έτος 2020 μια πιθανή εξοικονόμηση από τη χρήση των βιο-ομοειδών της τάξης των €11,7 δις, δηλαδή ποσοστού που ανέρχεται στο 20%.
Menditto E, et al., 2015	Αναδρομική ανάλυση	2009-2013	Έρευνα της επίπτωσης των μέτρων περιορισμού του κόστους στην αγορά των βιο-ομοειδών φαρμάκων	Η συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων αυξήθηκε σημαντικά το 2010 μέχρι τα επίπεδα συνταγογράφησης έφτασαν και ξεπέρασαν το μερίδιο της αγοράς από τα πρωτότυπα βιολογικά προϊόντα αναφοράς το 2012 Σε εθνικό επίπεδο οι δαπάνες των βιο-ομοειδών αυξήθηκαν από €4 εκατ. σε €92 εκατ. με ένα ετήσιο ποσοστό αύξησης της τάξης του 85,2%	Το μέσο κόστος θεραπείας ανά ασθενή ανά ημέρα για το βιολογικό της εποπιτίνης ήταν της τάξης των €9,64 ενώ του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς της ήταν της τάξης των €7,74 Η χρήση των βιο-ομοειδών αυξήθηκε από 67,998 CU σε 930,859 CU, με σύνθετο ετήσιο ποσοστό αύξησης της τάξης των 68,8% Αντίστοιχα η χρήση των βιολογικών εποπιτίνων κυμαίνεται από 350 – 400 CU
Bocquet F, et al., 2015	Ανάλυση της επίπτωσης του προϋπολογισμού	2012-2014	Ανάλυση των δημοσιονομικών επιπτώσεων μέσα από 3 διαφορετικά σενάρια των οικονομικών προσφορών μεταξύ του πρωτότυπου βιολογικού της ινφλιξιμάπης και του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς, σαν αποτέλεσμα της εφαρμογής αυτών σε 37 δημόσια νοσοκομεία	Σε τιμή έκπτωσης της τάξης του 45% του βιο-ομοειδούς σε σχέση με το πρωτότυπο βιολογικό επάγεται εξοικονόμηση στο κόστος της τάξης των € 8 εκατ. ετησίως Η αναδιαπραγμάτευση του πρωτότυπου βιολογικού της ινφλιξιμάπης είχε σαν αποτέλεσμα €1 εκατ. ετησίως εξοικονόμηση κόστους	Το κόστος θεραπείας από τη χρήση της πρωτότυπης ινφλιξιμάπης ήταν της τάξης των €16,29 ανά ασθενή ανά ημέρα ενώ από τη χρήση του βιο-ομοειδούς της ήταν της τάξης των €16,27 αντίστοιχα

Jha A, et al., 2015	Ανάλυση της επίπτωσης του προϋπολογισμού	2015	Η εισαγωγή του Remsima στη Γερμανία, το ΗΒ, την Ιταλία, την Ολλανδία και το Βέλγιο στον χρονικό ορίζοντα του ενός έτους	Η εκτίμηση της ετήσιας εξοικονόμησης κόστους από την εισαγωγή του Remsima υπολογίστηκε στο εύρος των €2,89 εκατ. στο Βέλγιο (10% έκπτωση) και €33,80 εκατ. στη Γερμανία (30% έκπτωση) Στη βάση της πιο πάνω εκτίμησης , 250 και 2602 επιπλέον ασθενείς αντίστοιχα σε Βέλγιο και Γερμανία, θα θεραπεύονταν με το Remsima Η σωρευτική εξοικονόμηση του κόστους στο σύνολο των 5 υπό εξεταζόμενων χωρών για τις 6 αδειοδοτημένες κατηγορίες ασθενειών που προορίζεται το Remsima, υπολογίστηκε στο εύρος των € 25,79 εκατ. (10% έκπτωση) – €77,37 εκατ. (30% έκπτωση)	Η εισαγωγή του Remsima στις 5 χώρες φάνηκε ότι μειώνει σημαντικά το κόστος και εξοικονομά χρήματα από τα ΣΥ των 5 υπό εξεταζόμενων χωρών για τις 6 αδειοδοτημένες κατηγορίες ασθενειών που προορίζεται
Nikolaïdi et al., 2012	Συγκριτική ανάλυση της οικονομικής επίπτωσης από την εφαρμογή των βιο-ομοειδών των ερυθροποιητινών σε σχέση με τα αντίστοιχα πρωτότυπα βιολογικά	2012	Αποτύπωση του ετήσιου κόστους, του κόστους ανά ασθενή καθώς και του συγκριτικού κόστους των βιο-ομοειδών τριών ερυθροποιητινών καθώς και των αντίστοιχων πρωτότυπων βιολογικών	Η διαφορά κόστους μεταξύ των πρωτότυπων και των βιο-ομοειδών στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ήταν της τάξης των €336,511 Η διαφορά κόστους μεταξύ των πρωτότυπων και των βιο-ομοειδών στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ήταν της τάξης των €1,288,170 Η χρήση των βιο-ομοειδών οδηγεί σε μια μείωση στο κόστος θεραπείας που αντίζει το ποσοστό της τάξης του 19/20% ετήσιως	Το μέσο κόστος ανά ασθενή που ανταποκρίθηκε στη θεραπεία ανήλθε στις €2,887 από τη χρήση των πρωτότυπων βιολογικών των 3 ερυθροποιητινών κατά τη διάρκεια 15 εβδομάδων και στις €5,019 σε αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν Αντίστοιχα το μέσο κόστος ανά ασθενή που ανταποκρίθηκε στη θεραπεία από τη χρήση των βιο-ομοειδών ανήλθε στις €2,623 και στις €4,009 σε αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν
Sun D, et al., 2015	Μελέτη Προσομοίωσης	2015	Εκτίμηση του κόστους από τη χρήση του πρωτότυπου βιολογικού της φιλγραστίμης G-CSFs και της εξοικονόμησης της αντικατάστασης αυτού από το αντίστοιχο βιο-ομοειδές Εκτίμηση του αύξοντα αριθμού των ασθενών που θα μπορούσαν να πάρουν θεραπεία για αντινεοπλασματική θεραπεία Υπολογισμός του αριθμού των ασθενών στη πρόσβαση αντικαρκινικής θεραπείας	Η εξοικονόμηση από τη χρήση του βιο-ομοειδούς της φιλγραστίμης σε σχέση με το πρωτότυπο βιολογικό κυμαίνεται από €785 (την 4 ^η ημέρα θεραπείας) σε €2747 (την 14 ^η ημέρα) και αυξάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας Αντιθέτως η χρήση του βιο-ομοειδούς της φιλγραστίμης σε σχέση με την περφιλγραστίμη μειώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κυμαίνεται στο εύρος των 6199 (την 4 ^η ημέρα) – €471 (την 14 ^η ημέρα)	Η χρήση των βιο-ομοειδών της φιλγραστίμης , επιφέρει πιθανή μείωση του κόστους και βελτιώνει την πρόσβαση των ασθενών σε αντινεοπλασματικές θεραπείες Σαν αποτέλεσμα του πιο πάνω η χρήση των προ-αναφερθέντων βιο-ομοειδών επιδρά με ένα ουδέτερο δημοσιονομικό τρόπο, υπό το πρίσμα ενός ηθικού οικονομικού μέτρου
Abraham I, et al., 2014	Μοντέλο της επίπτωσης του κόστους των βιο-ομοειδών	2014	Δημιουργία 3 μοντέλων υπολογισμού του αριθμού των ασθενών που χρησιμοποιούν τα ακόλουθα 3 πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα: ριτουξιμάπη μπεβασιζουμάμπη ή τραστουζουμάμπη σε σχέση με τον υπολογισμό της εξοικονόμησης κόστους από τη χρήση του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς της ερυθροποιητίνης (σε υποθετικό δείγμα 100,000 ασθενών)	Από την 100% υποκατάσταση σε σταθερή δόσολογία του πρωτότυπου από το βιο-ομοειδές, η εξοικονόμηση ήταν της τάξης των €110 εκατ. και το οποίο μεταφράζεται σε 9770 (ριτουξιμάπη) , 3912 (μπεβασιζουμάμπη) και 713 (τραστουζουμάμπη) πρόσθετες θεραπείες / 100,000 ασθενείς Από την 100% υποκατάσταση βάση του βάρους του πρωτότυπου από το βιο-ομοειδές, η εξοικονόμηση ήταν της τάξης των €146 εκατ. και το οποίο μεταφράζεται σε 12,913 (ριτουξιμάπη) , 5171 (μπεβασιζουμάμπη) και 4908 (τραστουζουμάμπη) πρόσθετες θεραπείες / 100,000 ασθενείς	Η χρήση των βιο-ομοειδών του παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης για τη θεραπεία καρκίνου , επιφέρει μείωση του κόστους και βελτιώνει την πρόσβαση των ασθενών σε αντινεοπλασματικές θεραπείες Σαν αποτέλεσμα του πιο πάνω η χρήση των προ-αναφερθέντων βιο-ομοειδών επιδρά με ένα ουδέτερο δημοσιονομικό τρόπο, υπό το πρίσμα ενός ηθικού οικονομικού μέτρου
Aapro M, et al., 2011	Συγκριτική ανάλυση του κόστους θεραπείας	2010	Ανάλυση του κόστους θεραπείας από τη χρήση των βιολογικών και των βιο-ομοειδών της φιλγραστίμης Αποτύπωση των άμεσων δαπανών τόσο των αγοραστών όσο και των πληρωτών	Το κόστος θεραπείας με το βιολογικό της φιλγραστίμης κυμαίνεται από €128,16 –€ 1794,30 σε σχέση με το βιο-ομοειδές της, που κυμαίνεται από €95,46 – €1336,46, κατά τη διάρκεια της 1 ^{ης} – 14 ^{ης} ημέρας αντίστοιχα Η απόδοση της εξοικονόμησης κόστους από τη χρήση του βιο-ομοειδούς της φιλγραστίμης, κυμαίνεται από €32,70 – €457,84, κατά τη διάρκεια της 1 ^{ης} – 14 ^{ης} ημέρα θεραπείας	Η θεραπεία ή η προφύλαξη της εμπύρετης ουδετεροπενίας, είναι οικονομικά αποδοτικότερη με τη χρήση του βιο-ομοειδούς της φιλγραστίμης, σε σχέση με οποιεσδήποτε πιθανές θεραπείες με τα αντίστοιχα πρωτότυπα βιολογικά της Η χρήση του βιο-ομοειδούς, καταλήγει να είναι η πιο οικονομικά αποδοτική αντιμετώπιση στη μείωση της εμφάνισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπείες

Perrone V, et al., 2016	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης	1/1/2010-30/4/2012	Συγκριτική ανάλυση του κόστους θεραπείας μεταξύ του πρωτότυπου βιολογικού και του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς των εποητινών	Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 69 ασθενείς από τους οποίους οι 48 έπαιρναν το πρωτότυπο βιολογικό της εποητινής και οι υπόλοιποι 21 το αντίστοιχο βιο-ομοειδές από την πρώτη κιάλας συνταγή	Το μέσο κόστος ανά ασθενή ήταν της τάξης των €667,98 ± €573,93 και των €340,85 ± €235,73 για το πρωτότυπο βιολογικό και το αντίστοιχο βιο-ομοειδές της εποητινής. Το μέσο κόστος φαρμάκων στους ασθενείς που λάμβαναν το βιο-ομοειδές της εποητινής ήταν χαμηλότερο σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν το πρωτότυπο βιολογικό
Hadji P, et al., 2016	Μελέτη των συνταγογραφούμενων δεδομένων των μελών του νόμιμου ασφαλιστικού φορέα υγείας	1/2008-7/2010	Καταγραφή και αποτύπωση των τιμών καθώς και του μέσου κόστους ανά ασθενή των βιολογικών φιλγραστιμών και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών	Το μέσο κόστος ανά ασθενή ανά κύκλο θεραπείας υπολογίστηκε στα €809,9 για τη λενογραστίμη, στα €1,205,34 για την πρωτότυπη φιλγραστίμη, στα €867,78 για το βιο-ομοειδές της φιλγραστίμης και στα €1,734,57 για την πεγφιλγραστίμη. Το υπολογιζόμενο μέσο κόστος θεραπείας ανά ασθενή ήταν €2,336,66 για την πρωτότυπη φιλγραστίμη, €1,875,69 για το αντίστοιχο βιο-ομοειδές της, €1,915,20 για τη λενογραστίμη και €5,710,36 για την πεγφιλγραστίμη	Οι τιμές της πρωτότυπης φιλγραστίμης αναλόγως της δόσης κυμαίνεται από €863,29-€1,359,24 ενώ για το αντίστοιχο βιο-ομοειδές της κυμαίνεται από €699,49 - €1,099,50

1. Ημερήσια Δόση, 2. Δολλάριο Αμερικής, 3. National Health System, 4. Compound annual growth, 4 Rheumatoid arthritis

Δ.1 Σύνθεση και παρουσίαση αποτελεσμάτων της συστηματικής ανασκόπησης ανά επιστημονικό άρθρο

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ανάγνωση των επιστημονικών μελετών αφορούν κατά κύριο λόγο, την επίπτωση στη μείωση των φαρμακευτικών και δη των συνολικών δαπανών υγείας στις εξεταζόμενες χώρες, από τα βιο-ομοειδή φάρμακα.

Πιο συγκεκριμένα, τα επιστημονικά άρθρα στο σύνολό τους πραγματεύονται τα άμεσα αλλά και τα υποθετικά κόστη που επιφέρει η συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων σε σχέση με αυτά που επιφέρει η συνταγογράφηση των πρωτότυπων βιολογικών στη βάση της υποκατάστασης, αυτών από τα προαναφερθέντα.

Αναλυτικότερα θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα των 11 συμπεριληφθέντων επιστημονικών άρθρων της ανασκόπησης ένα προς ένα, όπως φαίνεται παρακάτω, βάσει της σειράς που παρουσιάζονται τόσο στον **Πίνακα-2** όσο και στον **Πίνακα-3**.

Δ.1.1 Η χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στη Νότια Ιταλία

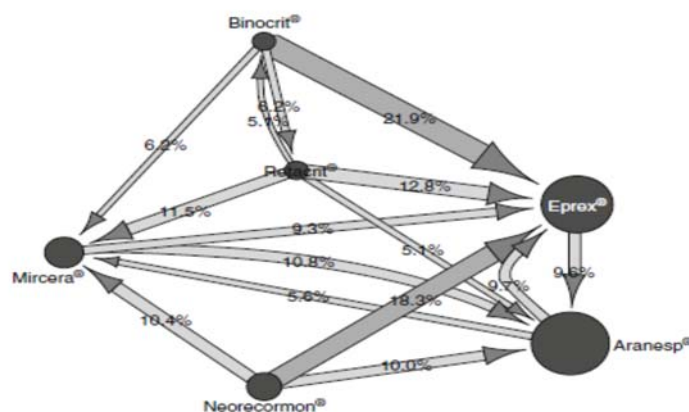
Στην Περιφέρεια της Μεσσίνας πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική μελέτη τα έτη 2010-2011 με συνολικό αριθμό πληθυσμού τις 653,810, ώστε να αξιολογήσει τη συνταγογράφηση των ερυθροποιητινών, τόσο των πρωτότυπων όσο και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών βάσει της τοπικής μονάδας υγείας (LHU), σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με αναιμία, σαν αποτέλεσμα του ότι οι

ερυθροποιητίνες είναι μεταξύ των 3 βιολογικών φαρμάκων, για τα οποία υπάρχουν διαθέσιμα τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή [34].

Συγκεκριμένα για κάθε ερυθροποιητίνη, μετρήθηκε το ποσοστό των χρηστών που άλλαξαν θεραπεία από τη μια σε άλλη, μεταξύ δηλαδή της πρωτότυπης ή/και του βιο-ομοειδούς, όπως αποτυπώνονται με σαφήνεια στο **Σχήμα 1**.

Ακολουθώς στον **Πίνακα-4** αποτυπώνεται ο όγκος χρήσης (DDD) καθώς και οι δημόσιες δαπάνες υγείας των διαφορετικών ερυθροποιητινών εκφρασμένες σε (LHU).

Σχήμα-1 : Μοτίβο μεταγωγής/αλλαγής από μια ερυθροποιητίνη σε άλλη (πρωτότυπης ή/και βιο-ομοειδούς)



Πίνακας-4: Όγκος χρήσης (DDD) και δαπάνες των διαφορετικών ερυθροποιητινών (LHU) στη Μεσσίνα το 2010 από τις δομές της δημόσιας περίθαλψης

Εποητίνη	DDD	%	Δημόσιες Δαπάνες(€)	%
Εποητίνη άλφα (πρωτότυπο βιολογικό)Eprex_	303,130	35,5	1,665,081	28,6
Εποητίνη άλφα (βιο-ομοειδές)	5,878	0,5	25,863	0,4
Εποητίνη ζήτα (βιο-ομοειδές)	3,898	0,5	17,151	0,3
Δαρβεποητίνη άλφα(πρωτότυπο βιολογικό)	337,682	39,5	2,770,436	47,6
Εποητίνη βήτα (πρωτότυπο βιολογικό)	105,811	12,4	801,400	13,8
Εποητίνη βήτα(πρωτότυπο βιολογικό)	98,271	11,5	540,490	9,3

Η δαρβεποιητίνη άλφα και το προϊόν αναφοράς της ερυθροποιητίνης άλφα χρησιμοποιήθηκαν από το 79,8% των ασθενών , ενώ τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή μόνον στο 0,9%. Το 2010, η επικράτηση της χρήσης των ερυθροποιητινών ήταν 5.5 DDD/1000 κατοίκους στην Μεσσίνα, καθώς ο όγκος χρήσης και η σχετική δαπάνη ήταν 3,58 DDD¹/1000 κατοίκους/μέρα που στο σύνολό τους φτάνουν τα €5.572.457 (€8.50/ κατά κεφαλήν/μέρα το 2010) [34].

Σημαντικό εύρημα, καταλήγει να είναι η εναλλαγή της θεραπείας μεταξύ του βιο-ομοειδούς της ερυθροποιητίνης άλφα, στο αντίστοιχο πρωτότυπο βιολογικό σε ποσοστό που ανέρχεται στο 22%, ενώ την ίδια ώρα η εναλλαγή θεραπείας από το πρωτότυπο στο αντίστοιχο βιο-ομοειδές να παραμένει σε πολύ χαμηλό ποσοστό της τάξης του 2% και συγκεκριμένα μεταξύ των χρηστών της δαρβεποιητίνης άλφα (πρωτότυπο βιολογικό). Επίσης φάνηκε πως η εναλλαγή μεταξύ των 2 βιο-ομοειδών ανέρχεται σε ποσοστό του εύρους 5-6% και η εναλλαγή από το βιο-ομοειδές στο πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο αναφοράς να είναι πολύ συχνή της τάξης του 42,7% [34], όπως φαίνεται στο **Σχήμα -1**.

Συμπερασματικά το κόστος αγοράς των βιο-ομοειδών φαρμάκων φαίνεται ότι κυμαίνεται στο – 40% από αυτό των πρωτότυπων και το οποίο εκφράζεται σε μια εξοικονόμηση κόστους για το ΣΥ της Περιφέρειας της Μεσσίνας στο ποσό των €1,1 εκατ. ετησίως [34].

Δ.1.2 Ο ρόλος και η εκτίμηση της μείωσης του κόστους λόγω των βιο-ομοειδών στη διαχείριση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) μέσα από την εμπειρία του HB, της Ιταλίας, της Γαλλίας και της Γερμανίας

Το συγκεκριμένο άρθρο πραγματεύεται την οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας των χωρών που εξετάζονται από τη χρήση των πρωτότυπων βιολογικών των αντίστοιχων βιο-ομοειδών, στη διαχείριση της RA, και συγκεκριμένα αυτά του πρωτότυπου και του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς της ινφλιξιμάπης (Remicade, Remsima και Inflectra-CT-P13) [35].

Η μέθοδος που ακολουθήθηκε, ήταν στη βάση της ανάλυσης της επίπτωσης του κόστους στη θεραπεία της RA τόσο από τη χρήση των πρωτότυπων βιολογικών όσο

και από τη χρήση των αντίστοιχων βιο-ομοειδών, με έμφαση στην αποτίμηση του άμεσου κόστους.

Στην Ιταλία, τα άμεσα κόστη της PA από τη χρήση των πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων να αγγίζουν το ποσοστό του 76% των συνολικών δαπανών της διαχείρισης της νόσου, δηλαδή στα €12 - €16 εκατ. το 2002 [35].

Συγκεκριμένα, πολλά από τα υφιστάμενα βιολογικά φάρμακα κοντεύουν να χάσουν το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας τους, τη λεγόμενη πατέντα, έτσι ώστε να προσφέρεται έδαφος για την ανάπτυξη και διείσδυση των αντίστοιχων βιο-ομοειδών.

Έτσι, η υπολογιζόμενη εξοικονόμηση στα κόστη της νόσου από τη χρήση των βιο-ομοειδών στο πλαίσιο των χωρών της Γερμανία, Γαλλίας και του Η.Β, φαίνεται ότι ήταν της τάξης των €2.3 δις. το 2007 με την ενθαρρυντική πρόβλεψη των 11,7 δις. αντίστοιχα για το 2020 [35].

Η συνολική εξοικονόμηση της υποκατάστασης του πρωτότυπου βιολογικού από το αντίστοιχο βιο-ομοειδές (CT-P13), υπολογίζεται στο ποσό των €95,9 εκατ., €233 εκατ. και €433,5 εκατ. σε σχέση με τα 3 προαναφερθέντα σενάρια αντίστοιχα [36]. Σε μια άλλη ανάλυση, τα πιο πάνω αποτελέσματα αντικατοπτρίζονται και στην περίπτωση της Ιταλίας, όπου με την εφαρμογή του CT-P13, φαίνεται ότι η εξοικονόμηση σε εθνικό επίπεδο θα ανέρχεται στα €47 εκατ., για τα επόμενα 5 χρόνια [37].

Δεύτερο παράδειγμα ακολουθεί αυτό της ομάδας των χωρών της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης (Βουλγαρία, Τσεχία, Ουγγαρία, Πολωνία, Ρουμανία και Σλοβακία), όπου με την εισαγωγή του βιο-ομοειδούς CT-P13 σε 2 κατηγορίες ασθενών (αυτών χωρίς ιστορικό θεραπείας με βιολογικό φάρμακο και αυτών που έπαιρναν το βιολογικό και υποκαταστάθηκε από το βιο-ομοειδές) και με έκπτωση στην τιμή του φαρμάκου στο 25%, η εξοικονόμηση κυμαίνεται από €15,3 – €25,8 εκατ. με συνεπακόλουθο την πρόσβαση στην θεραπεία σε ακόμα 1200 -1800 ασθενείς αντίστοιχα [38].

Τρίτο παράδειγμα αποτελεί αυτό της Ιρλανδίας, όπου με την εισαγωγή του CT-P13 [39], σε δύο κατηγορίες ασθενών (υποκαταστάση του πρωτότυπου από το βιο-ομοειδές και χρήση του βιο-ομοειδούς σε νέους ασθενείς) με έκπτωση στη τιμή της

τάξης του 20%, φάνηκε ότι η ετήσια εξοικονόμηση ήταν, €579,631 τον 1^ο χρόνο, €1,165 εκατ. τον 2^ο χρόνο, €1,177 εκατ. τον 3^ο χρόνο, €1,189 εκατ. τον 4^ο χρόνο και €1,201 εκατ. τον 5^ο χρόνο, με την συνολική εξοικονόμηση να ανέρχεται στο ποσό της τάξης των €5,3 εκατ., και την πρόσβαση στη θεραπεία σε ακόμα 337 ασθενείς ετησίως.

Τέταρτο και τελευταίο παράδειγμα ήταν αυτό της εισαγωγής του CT-P13, βιο-ομοειδές που ενδείκνυται στη θεραπεία της νόσου του Crohn, στο HB, Ιταλία και Γαλλία, όπου η συνολική εξοικονόμηση ανέρχεται στο ποσό της τάξης των €76 - €336 εκατ. στην πάροδο 5 χρόνων [40], και πιο συγκεκριμένα, η συνολική εξοικονόμηση σε επίπεδο χωρών ήταν, €0.7 εκατ. στην περίπτωση της Ιταλίας και €17,9 εκατ. στην περίπτωση της Γερμανίας [41].

Ανάλογο μοντέλο της εισαγωγής του CT-P13 χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της νόσου της ελκώδους κολίτιδας, με τη συνολική εξοικονόμηση να ανέρχεται, σε €0,3 εκατ. στην περίπτωση του HB και σε €6,3 εκατ. στην περίπτωση της Γερμανίας [42].

Συμπερασματικά φαίνεται ότι, η εισαγωγή του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς της ινφλιξιμάπης (CT-P13) σε αρκετές χώρες της Ευρώπης, μειώνει σε αρκετά μεγάλο βαθμό τα κόστη που οφείλονται στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας αλλά και των υπόλοιπων ασθενειών (βλ. Νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα), αυξάνοντας έτσι την πρόσβαση περισσότερων ασθενών στα φάρμακα.

Δ.1.3 Οι πολιτικές συγκράτησης του κόστους μέσα από το πρίσμα των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην Περιφέρεια της Καμπανίας αλλά και της Ιταλίας

Η παρούσα μελέτη, σκοπό είχε την διερεύνηση της επίπτωσης της περιφερειακής πολιτικής συγκράτησης του κόστους κατά τα έτη 2009 – 2013 στην Καμπανία της Ιταλίας, ώστε να ενδυναμωθεί η διείσδυση των βιο-ομοειδών φαρμάκων και συγκεκριμένα των ερυθροποιητινών στην αγορά, με τελικό στόχο την επιμόρφωση των γιατρών μακροπρόθεσμα [43].

Η μέθοδος που ακολουθήθηκε, ήταν στη βάση μιας αναδρομικής ανάλυσης του κόστους τόσο των βιο-ομοειδών όσο και των αντίστοιχων βιολογικών σε εθνικό και περιφερειακό επίπεδο [43].

Όλα τα φάρμακα αναγνωρίστηκαν από το ATC (anatomical therapeutic chemical classification system), με τις πληροφορίες που αφορούσαν τα βιο-ομοειδή και τα βιολογικά να αντλούνται από τις βάσεις δεδομένων του περιφερειακού νοσοκομείου, πληροφορίες που περιλαμβάνουν πωλήσεις από διαφορετικά κανάλια διανομής εκ μέρους των τοπικών αρχών υγείας [43].

Τα κύρια αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης τόσο σε εθνικό όσο και σε περιφερειακό επίπεδο, αποτυπώνονται στη συνέχεια και είναι τα κάτωθι [43] :

Εθνικό Επίπεδο:

1. Το 2009 ενώ το ποσοστό διείσδυσης στην αγορά των βιο-ομοειδών ήταν 2,3% και 1,4%, το 2013 αυτό αυξήθηκε σε 25,3% και 23,9%, όσον αφορά την κατανάλωση και τις δαπάνες αντίστοιχα.
2. Η κατανάλωση των βιο-ομοειδών αυξήθηκε από 67,998 CU (counting units) σε 930,859 CU, με το σύνθετο ετήσιο ποσοστό αύξησης (CAGR) να φτάνει το 68,8%.
3. Οι δαπάνες των βιο-ομοειδών αυξήθηκαν από €4 εκατ. σε €92 εκατ., με το σύνθετο ετήσιο ποσοστό αύξησης (CAGR) να φτάνει το 85,2%.

Περιφερειακό Επίπεδο :

4. Στην Καμπανία, η χρήση των βιο-ομοειδών ήταν σαφώς αυξανόμενη σε σχέση με την Ιταλία, όπου το 2009 το ποσοστό διείσδυσης αυτών ήταν 1,6% και 0,9% , ενώ το 2013 αυτό αυξήθηκε σε 35,9% και 31,4%, όσον αφορά την κατανάλωση και τις δαπάνες αντίστοιχα.
5. Η κατανάλωση των βιο-ομοειδών αυξήθηκε από 3,948 CU (counting units) σε 140,750 CU, με το σύνθετο ετήσιο ποσοστό αύξησης (CAGR) να φτάνει το 107,2%.
6. Οι δαπάνες των βιο-ομοειδών αυξήθηκαν από €257,000 σε περισσότερα εκ των €15 εκατ., με το σύνθετο ετήσιο ποσοστό αύξησης (CAGR) να φτάνει το 126,2%.

Συμπερασματικά οι πολιτικές συγκράτησης του κόστους, όπως αναπτύχθηκαν στην περιφέρεια της Καμπανίας, ήταν για να εφοδιάσουν τους γιατρούς με τα σωστά κίνητρα για την περαιτέρω συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων, που όπως φάνηκε μειώνουν κατά πολύ τις αυξανόμενες φαρμακευτικές δαπάνες υγείας,

αυξάνοντας έτσι την πρόσβαση όλο και περισσότερων ασθενών στις ερυθροποιητίνες συγκεκριμένα.

Δ.1.4 Η ανάλυση των επιπτώσεων του προϋπολογισμού από την εφαρμογή οικονομικών προσφορών μεταξύ του πρωτότυπου της ινφλιξιμάπης και του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς της στα δημόσια νοσοκομεία του Παρισιού

Σκοπός του συγκεκριμένης μελέτης, ήταν η ανάλυση της επίπτωσης στον προϋπολογισμό, μέσα από 3 διαφορετικά σενάρια των οικονομικών προσφορών μεταξύ του πρωτότυπου της ινφλιξιμάπης (Remicade) και του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς της, όπως εφαρμόστηκαν σε 37 δημόσια νοσοκομεία του Παρισιού, στη βάση των δαπανών για το πρωτότυπο φάρμακο τα έτη 2012 -2014 [44].

Ακολούθως εξετάστηκαν 3 σενάρια, ώστε να αποτυπωθεί η επίπτωση του κόστους και τα οποία είναι τα ακόλουθα [44] :

1. Δημιουργία οικονομικής προσφοράς του πρωτότυπου και του βιο-ομοειδούς της ινφλιξιμάπης, με την προϋπόθεση της ύπαρξης μόνο μιας στο εθνικό συνταγολόγιο του νοσοκομείου, στη βάση της υποθετικής τιμής με έκπτωση στο ποσοστό της τάξης του 20%.
2. Δημιουργία οικονομικής προσφοράς του πρωτότυπου και του βιο-ομοειδούς της ινφλιξιμάπης, με την προϋπόθεση της ύπαρξης μόνο μιας στο εθνικό συνταγολόγιο του νοσοκομείου, στη βάση της υποθετικής τιμής με έκπτωση στο ποσοστό της τάξης του 30%.
3. Δημιουργία οικονομικής προσφοράς του πρωτότυπου και του βιο-ομοειδούς της ινφλιξιμάπης, μόνον για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και απουσία οικονομικής προσφοράς για ασθενείς που ξαναπήραν ινφλιξιμάπη και συγκεκριμένα το πρωτότυπο, με έκπτωση στη τιμή στο ποσοστό της τάξης του 20%, καθώς και έναν ποσοστό των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών που χρησιμοποιούν το βιο-ομοειδές, με έκπτωση στη τιμή στο ποσοστό της τάξης του 10%, αν κερδίσει αυτό την προσφορά.

Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά και συγκεκριμένα οι δαπάνες του πρωτότυπου της ινφλιξιμάπης στη Γαλλία να αγγίζουν τα €42,1 εκατ., €38,1 εκατ. και €33,6 εκατ., τα έτη 2014, 2013 και 2012 αντίστοιχα.

Ένα άλλο τελικό σημείο της εν λόγω μελέτης ήταν, ο υπολογισμός της συνολικής εξοικονόμησης όπως ανακύπτει από τα 3 προαναφερθέντα σενάρια, και η οποία αντιστοιχεί σε ένα εύρος €2,4 – €34,2 εκατ., από τη χρήση του βιο-ομοειδούς της ινφλιξιμάπης.

Συγκεκριμένα τον Ιούνιο του ίδιου έτους κέρδισε την οικονομική προσφορά το βιο-ομοειδές της ινφλιξιμάπης σε ένα ποσοστό έκπτωσης της τιμής που ανέρχεται στο 45%, σχεδόν διπλάσιο από αυτό του σεναρίου 3, επιφέροντας έτσι μια εξοικονόμηση στο Γαλλικό ΣΥ της τάξης των €6 εκατ. τον χρόνο, την ίδια ώρα που με αναδιαπραγμάτευση της τιμής της πρωτότυπης ινφλιξιμάπης εξοικονομήθηκαν περισσότερα του €1 εκατ., ως απόρροια της συγκράτησης των δαπανών υγείας [44].

Δ.1.5 Η δημοσιονομική επίπτωση σε 5 Ευρωπαϊκές χώρες, του βιο-ομοειδούς της ινφλιξιμάπης (Remsima), στην αντιμετώπιση των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα

Η παρούσα μελέτη, σκοπό είχε τη διερεύνηση των οικονομικών επίπτωσεων από την εισαγωγή του βιο-ομοειδούς της ινφλιξιμάπης (Remsima) για την θεραπεία των ασθενών που πάσχουν από αυτόανοσα νοσήματα, στο ΗΒ, τη Γερμανία, το Βέλγιο, την Ολλανδία και την Ιταλία [45].

Ο μελετώμενος πληθυσμός των εξεταζόμενων χωρών, εκτιμήθηκε από τη βάση δεδομένων των Ηνωμένων Εθνών [46], όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω Πίνακα-5, περιλαμβάνοντας στοιχεία των υφιστάμενων τιμών καταλόγου του πρωτότυπου βιολογικού της ινφλιξιμάπης (Remicade), όπως υφίσταται στην κάθε χώρα.

Συγκεκριμένα στον παρακάτω Πίνακα-5, παρουσιάζεται η τιμή καταλόγου του πρωτότυπου της ινφλιξιμάπης, βάση του πληθυσμού των εξεταζόμενων χωρών το έτος 2015, προσαρμοσμένη στη δόση των 100mg, με τη Γερμανία να έχει την υψηλότερη τιμή και το Η.Β τη χαμηλότερη.

Πίνακας-5 : Ο αριθμός του μελετώμενου πληθυσμού της κάθε χώρας και της τιμής του φιαλιδίου του Remicade (100mg)

	Πληθυσμός 2015	Τιμή καταλόγου Remicade
Γερμανία	82,562,000	€753,48 ¹
ΗΒ	63,844,000	£419,62 ¹
Ιταλία	61.142.000	€515,03
Ολλανδία	16,844,000	€602,43 ²
Βέλγιο	11,183,000	€524,00 ¹

¹ HIS Research, 2014, data on file, 2 Z-Index B.V. 2014. <https://www.z-index.nl/>

Συγκεκριμένα, παρουσιάζονται τα βασικά ευρήματα και αποτελέσματα του αναπτυσσόμενου μοντέλου, που όπως φαίνεται είναι ενθαρρυντικά για όλες τις υπο-εξεταζόμενες χώρες και τα οποία είναι τα κάτωθι [45] :

1. Στη βάση της υπόθεσης, του ότι το Remsina θα είναι διαθέσιμο στο εύρος της τιμής 10–30 % πιο κάτω σε σχέση με το Remicade, και για τις έξι αδειοδοτημένες κατηγορίες θεραπειών που ενδείκνυται, η αναμενόμενη εξοικονόμηση κόστους θα κυμαίνεται στο εύρος των €2,89 εκατ.(στο σενάριο του 10% έκπτωσης) – €33,80 εκατ.(στο σενάριο του 30% έκπτωσης), στο Βέλγιο και τη Γερμανία, τόσο σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς όσο και σε αυτούς που άλλαξαν το φάρμακο, αντίστοιχα, όπως παρουσιάζεται στον **Πίνακα-6**.
2. Η σωρευτική μείωση του κόστους των εν λόγω φαρμάκων στις υπο-εξεταζόμενες χώρες και για τις έξι αδειοδοτημένες κατηγορίες θεραπειών που ενδείκνυται, αναμένεται να είναι της τάξης του εύρους των €25,79 εκατ. (στη βάση του σεναρίου του 10% έκπτωσης) – €77,37 εκατ. (στη βάση του σεναρίου του 30% έκπτωσης).
3. Η λεπτομερής ανάλυση της προβλεπόμενης εξοικονόμησης του κόστους ανά κατηγορία ασθένειας και χώρας, παρουσιάζεται στον Πίνακα-15, καθώς βάση αυτής, φάνηκε πως με τη χρήση του Remsima, θα θεραπεύονται επιπλέον 250

(στη βάση του σεναρίου του 10% έκπτωσης) και 2602 (στη βάση του σεναρίου του 30% έκπτωσης) ασθενείς σε Βέλγιο και Γερμανία, αντίστοιχα και για τις έξι αδειοδοτημένες κατηγορίες θεραπειών που ενδείκνυνται τα εν λόγω φάρμακα.

Συμπερασματικά, η εισαγωγή του βιο-ομοειδούς της ινφλιξιμάπης, θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια σημαντική μείωση του κόστους, που επέρχονται από τη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων και στις 5 εξεταζόμενες χώρες, μια μείωση που θα οδηγήσει στην ευρύτερη κάλυψη περισσότερων ασθενών στα φάρμακα της κατηγορίας της ινφλιξιμάπης.

Πίνακας-6 : Προβλεπόμενη εξοικονόμηση του κόστους, σαν αποτέλεσμα της εισαγωγής του Remsima, κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου κυκλοφορίας του, σε σχέση με τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και αυτούς που άλλαξαν θεραπεία

Εκατ. € ^α	RA ¹	ΑΣ ²	Chron's	EΚ ³	Ψωριασική Αρθρίτιδα	Ψωρίαση	Σύνολο
10% σενάριο έκπτωσης							
Γερμανία	0,575	0,811	5,969	2,112	1,241	0,558	11,266
HB	0,597	0,190	2,118	0,327	0,185	0,205	3,621
Ιταλία	0,646	0,677	0,734	0,932	0,967	0,670	4,625
Ολλανδία	0,257	0,235	1,784	0,967	0,101	0,044	3,389
Βέλγιο	0,240	0,237	1,343	0,810	0,173	0,085	2,887
Σύνολο	2,315	2,150	11,949	5,148	2,667	1,561	25,789
20% σενάριο έκπτωσης							
Γερμανία	1,149	1,623	11,939	4,225	2,481	1,117	22,532
HB	1,194	0,380	4,235	0,654	0,370	0,409	7,242
Ιταλία	1,291	1,355	1,469	1,863	1,935	1,339	9,252
Ολλανδία	0,515	0,471	3,569	1,934	0,203	0,087	6,778
Βέλγιο	0,480	0,474	2,686	1,621	0,345	0,169	5,775
Σύνολο	4,630	4,301	23,897	10,295	5,333	3,121	51,578
30% σενάριο έκπτωσης							
Γερμανία	1,724	2,432	17,908	6,337	3,722	1,675	33,798
HB	1,792	0,569	6,353	0,980	0,554	0,614	10,862
Ιταλία	1,937	2,032	2,203	2,795	2,902	2,009	13,878

Ολλανδία	0,772	0,706	5,353	2,900	0,304	0,131	10,167
Βέλγιο	0,720	0,711	4,028	2,431	0,518	0,254	8,662
Σύνολο	6.944	6,451	35,846	15.443	8,000	4,682	77,367

Οι αριθμοί έχουν στρογγυλοποιηθεί στο πλησιέστερο 10,000 , ¹ ΡΑ ρευματοειδής αρθρίτιδα , ² ΑΣ αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα , ³ ΕΚ ελκώδης κολίτιδα , ^α Τα κόστη του ΗΒ μετατράπηκαν σε € βάση της συναλλαγματικής ισοτιμίας του 1.127278 (http://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=SNA_TABLE4#)

Δ.1.6 Η ανάλυση της οικονομικής επίδρασης των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης όπως αυτή χρησιμοποιείται στη διαχείριση της αναιμίας προερχόμενης από χημειοθεραπεία στην Ελλάδα

Οι τρεις Ελλαδίτες ερευνητές δημοσίευσαν μια συγκεντρωτική μελέτη το 2013, μέσα από την επεξεργασία των εθνικών επιδημιολογικών, των κλινικών και οικονομικών δεδομένων, στην καταγραφή και αποτύπωση του επαγόμενου κόστους από τη χρήση των ερυθροποιητινών τόσο των βιολογικών όσο και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών [47].

Τα αποτελέσματα στηρίχτηκαν στη βάση του κόστους θεραπείας των 2,221 νέο-διαγνωσμένων καρκινοπαθών ασθενών, που έπαιρναν είτε το πρωτότυπο βιολογικό είτε το αντίστοιχο βιο-ομοειδές φάρμακο της ερυθροποιητίνης, χωρισμένοι σε 2 κατηγορίες, σε αυτούς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία και σε αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν [47].

Συγκεκριμένα το μέσο κόστος θεραπείας με την πρωτότυπη ερυθροποιητίνη στην κατηγορία των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ήταν της τάξης των €2,887 την 15^η εβδομάδα θεραπείας και της τάξης των €5,019 στην κατηγορία των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, την ίδια ώρα που με το αντίστοιχο βιο-ομοειδές της ερυθροποιητίνης ήταν της τάξης των €2,623 και €4,009 αντίστοιχα [47].

Ως αποτέλεσμα των πιο πάνω, το κόστος θεραπείας με το βιο-ομοειδές ήταν κατά 10% χαμηλότερο από το πρωτότυπο βιολογικό στη κατηγορία των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία και 25,2% χαμηλότερο στην κατηγορία των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία [47].

Τα τελικά συμπεράσματα, έδειξαν ότι η οικονομική επίδραση στα κόστη θεραπείας από τα πρώτοτυπα βιολογικά της ερυθροποιητίνης, στο σύνολο των 2,551 ασθενών, ήταν της τάξης των €10,084,800 ενώ από τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή ήταν της τάξης

των €8,460,119, με μια συνολική μείωση στα κόστη της τάξης των €1,624,681 και του ποσοστού 19-20%, όπως επίσης και μια διαφορά στο κόστος μεταξύ αυτών που ανταποκρίθηκαν τόσο στη θεραπεία με τα βιολογικά και τα βιο-ομοειδή ήταν της τάξης των €336,511 και μεταξύ αυτών που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ήταν της τάξης των €1,288,170 αντίστοιχα. όπως παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα-7 [47].

Πίνακας-7: Κόστος θεραπείας 15 εβδομάδων (6-κύκλοι χημειοθεραπείας) σε αυτούς που ανταποκρίθηκαν και αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν με τα πρωτότυπα βιολογικά και τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή της ερυθροποιητίνης.

Αρ.Ασθενών	Κόστος σε αυτούς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με τα πρωτότυπα (€)	Κόστος σε αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με τα πρωτότυπα (€)	Κόστος σε αυτούς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με τα βιο-ομοειδή (€)	Κόστος σε αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με τα βιο-ομοειδή (€)	Διαφορά κόστους σε αυτούς που ανταποκρίθηκαν (€)	Διαφορά κόστους σε αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν (€)	Συνολική διαφορά κόστους (€)
855	1,233,547	2,144,861	1,210,816	1,713,324	112,731	431,537	544,268
701	1,012,613	1,760,707	920,072	1,406,460	92,541	354,247	446,787
630	909,511	1,581,435	826,392	1,263,257	83,118	318,178	401,296
242	349,812	608,244	317,843	485,868	31,969	122,376	154,345
122	176,747	307,323	160,594	245,491	16,153	61,832	77,985
Σύνολο:2.221	3,682,229	6,402,570	3,345,718	5,114,400	336,511	1,288,170	1,624,681

Δ.1.7 Η πιθανή μείωση του κόστους από τη χρήση του βιο-ομοειδούς της φιλγραστίμης ανάμεσα στη Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Η.Β, Ιταλία και Ισπανία (G5), μέσα από το πρίσμα της αντινεοπλασματικής θεραπείας

Η Sun, και οι συνεργάτες της με μια δημοσίευση στο Clinical Therapeutics, το έτος 2015, προσπάθησαν να αποτιμήσουν τα κόστη που εξοικονομούνται, λόγω της υποκατάστασης των πρωτότυπων από τα βιο-ομοειδή φάρμακα των G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), κατάλληλα για την αντινεοπλασματική θεραπεία [48].

Συγκεκριμένα, αποτιμήθηκε το κόστος θεραπείας των ασθενών με καρκίνο, με το πρωτότυπο της φιλγραστίμης (στη δόση των 300mg), με το βιο-ομοειδές της φιλγραστίμης (στη δόση των 300mg) και με το πρωτότυπο της πεγφιλγραστίμης (στη δόση των 6mg), κατά τη διάρκεια χορήγησης από 1-14 ημέρες (με την 14^η μέρα να

είναι το ανώτατο επιτρεπτό διάστημα χορήγησης), στις G5 χώρες της ΕΕ (Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία και ΗΒ), βάση του σταθμισμένου πληθυσμού το 2010 [48].

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, η μείωση του κόστους που επάγεται από τη χρήση του βιο-ομοειδούς της φιλγραστίνης, θα κυμαίνεται από €785 - €2,747 κατά την διάρκεια της 4^{ης} και 14^{ης} ημέρας θεραπείας σε σχέση με το αντίστοιχο βιολογικό, με συνεχόμενο ρυθμό αύξησης [48].

Σε αντίθεση, η μείωση του κόστους από τη χρήση του βιο-ομοειδούς της φιλγραστίνης σε σχέση με την χρήση της πεγφιλγραστίνης, δεν ακολουθεί τον αυξανόμενο ρυθμό που υφίσταται παραπάνω, αλλά μειώνεται από €6199 – €471 κατά την διάρκεια της 4^{ης} και 14^{ης} ημέρας θεραπείας αντίστοιχα [48].

Τα προαναφερθέντα αποτυπώνονται στον παρακάτω Πίνακα-8, που όπως φαίνεται η πιθανή εξοικονόμηση κόστους και για τις 5 εξεταζόμενες χώρες, θα οφειλόταν στο γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς θα υποκαταστήσουν τα πρωτότυπα με το αντίστοιχο βιο-ομοειδές της φιλγραστίνης [48].

Πίνακας-8: Κόστη του σταθμισμένου πληθυσμού που επέρχονται από την πρωτοβάθμια αλλά και την υποστηρικτική θεραπεία του καρκίνου στις G5 της ΕΕ

		Πληθυσμός	Εξοικονόμηση από τα βιο-ομοειδή
Θεραπεία	Δόση	Κόστη των G5 μετά από 6 κύκλους σε €	Κόστη της φιλγραστίνης, €
Ημέρα 4			
Πρωτότυπη φιλγραστίνη	300 mg	3076	785
Βιο-ομοειδής φιλγραστίνη	300 mg	2291	
Πεγφιλγραστίνη	6 mg	8490	6199
	mg		
Ημέρα 6.1			
Πρωτότυπη φιλγραστίνη	300 mg	4691	1197
Βιο-ομοειδής φιλγραστίνη	300 mg	3494	
Πεγφιλγραστίνη	6 mg	8490	4996
Ημέρα 6.5			
Πρωτότυπη φιλγραστίνη	300 mg	4998	1275
Βιο-ομοειδής φιλγραστίνη	300 mg	3723	
Πεγφιλγραστίνη	6 mg	8490	4767
Ημέρα 7			
Πρωτότυπη φιλγραστίνη	300 mg	5383	1373
Βιο-ομοειδής φιλγραστίνη	300 mg	4009	
Πεγφιλγραστίνη	6 mg	8490	4480

Ημέρα 11			
Πρωτότυπη φιλγραστίμη	300 mg	8459	2158
Βιο-ομοειδής φιλγραστίμη	300 mg	6300	
Πεγφιλγραστίμη	6 mg	8490	2189
Ημέρα 14			
Πρωτότυπη φιλγραστίμη	300 mg	10,765	2747
Βιο-ομοειδής φιλγραστίμη	300 mg	8019	
Πεγφιλγραστίμη	6 mg	8490	471

Ακολούθως στον Πίνακα-9, παρουσιάζεται, η εξοικονόμηση του κόστους, από την 100% υποκατάσταση του πρωτότυπου της φιλγραστίμης σε δείγμα 10,000 ασθενών με το αντίστοιχο βιο-ομοειδές της, και τα οποία κυμαίνονται ανάμεσα στο εύρος των €3.9 εκατ (κατά την 4^η ημέρα θεραπείας) – €13 εκατ. (κατά την 14^η ημέρα θεραπείας) [48].

Πίνακας-9: Εξοικονόμηση του κόστους από την 100% υποκατάσταση του πρωτότυπου από το αντίστοιχο βιο-ομοειδές της φιλγραστίμης ανά 10,000 ασθενείς

Μεταβλητή	100% εναλλαγή στο βιο-ομοειδές της φιλγραστίμης
Ημέρα 4 ^η	
Εξοικονόμηση από την εναλλαγή σε €	3,924,000
Διευρυμένη πρόσβαση στις θεραπείες ,No.	
Ριτουξιμάμητη (NHL)	347 (επιπλέον θεραπείες, π.χ , 2% των ετήσιων περιστατικών)
Τρασουζουμάμητη (BC)	132 (επιπλέον θεραπείες, π.χ , 1% των ετήσιων περιστατικών)
Ημέρα 6.1	
Εξοικονόμηση από την εναλλαγή σε €	5,984,100
Διευρυμένη πρόσβαση στις θεραπείες ,No.	
Ριτουξιμάμητη (NHL)	529 (επιπλέον θεραπείες, π.χ , 4% των ετήσιων περιστατικών)
Τρασουζουμάμητη (BC)	201 (επιπλέον θεραπείες, π.χ , 2% των ετήσιων περιστατικών)
Ημέρα 6.5	
Εξοικονόμηση από την εναλλαγή σε €	6,376,500
Διευρυμένη πρόσβαση στις θεραπείες ,No.	
Ριτουξιμάμητη(NHL)	563 (επιπλέον θεραπείες, π.χ , 4% των ετήσιων περιστατικών)
Τρασουζουμάμητη (BC)	214 (επιπλέον θεραπείες, π.χ , 2% των ετήσιων περιστατικών)
Ημέρα 7 ^η	

Εξοικονόμηση από την εναλλαγή σε €	6,867,000
Διευρυμένη πρόσβαση στις θεραπείες ,No.	
Ριτουξιμάμμη(NHL)	607 (επιπλέον θεραπείες, π.χ , 4% των ετήσιων περιστατικών)
Τραστουζουμάμμη (BC)	231 (επιπλέον θεραπείες, π.χ , 3% των ετήσιων περιστατικών)
Ημέρα 11 ^η	
Εξοικονόμηση από την εναλλαγή σε €	10,791,000
Διευρυμένη πρόσβαση στις θεραπείες ,No.	
Ριτουξιμάμμη(NHL)	953 (επιπλέον θεραπείες, π.χ , 6% των ετήσιων περιστατικών)
Τραστουζουμάμμη (BC)	362 (επιπλέον θεραπείες, π.χ , 4% των ετήσιων περιστατικών)
Ημέρα 14 ^η	
Εξοικονόμηση από την εναλλαγή σε €	13,734,000
Διευρυμένη πρόσβαση στις θεραπείες ,No.	
Ριτουξιμάμμη(NHL)	1213 (επιπλέον θεραπείες, π.χ , 8% των ετήσιων περιστατικών)
Τραστουζουμάμμη (BC)	461 (επιπλέον θεραπείες, π.χ , 5% των ετήσιων περιστατικών)

Τέλος στον Πίνακα-10, παρουσιάζονται τα ίδια αποτελέσματα όπως και στον Πίνακα-9, με τη μόνη διαφορά ότι υφίστανται διαφορετικά ποσοστά υποκατάστασης του πρωτότυπου της φιλγραστίνης με το αντίστοιχο βιο-ομοειδές της, και τα οποία κυμαίνονται ανάμεσα στο εύρος του 10% -50%, με μια εξοικονόμηση του κόστους, να κυμαίνεται από €392,000 - €1,9 εκατ (την 4^η ημέρα θεραπείας), €598,000 – €2,9 εκατ. (την 6.1 ημέρα θεραπείας), €637,000 – €3.1 εκατ (την 6,5 ημέρα θεραπείας), €686,000 – €3,4 εκατ. (την 7^η ημέρα θεραπείας), €1,0 εκατ. – €5.3 εκατ. (την 11^η ημέρα θεραπείας) και €1,3 εκατ.- €6,8 εκατ. (την 14^η ημέρα θεραπείας), αντίστοιχα [48].

Πίνακας-10: Εξοικονόμηση του κόστους από το εύρος του 10%-50% υποκατάσταση του πρωτότυπου από το αντίστοιχο βιο-ομοειδές της φιγραστίνης ανά 10,000 ασθενείς

100% εναλλαγή στο βιο-ομοειδές της φιλγραστίνης					
Μεταβλητή	10	20	30	40	50
Ημέρα 4 ^η					
Εξοικονόμηση από την εναλλαγή σε €	392,400	784,800	1,177,200	1,569,600	1,962,000
Διευρυμένη πρόσβαση στις θεραπείες ,No.					
Ριτουξιμάμμη(NHL)					

Πρόσθετος Αρ. ασθενών	35	69	104	139	173
Ετήσιο ποσοστό περιστατικών %	0.2	0.5	0.7	0.9	1.2
Τραστοζουμάμπη (BC)					
Πρόσθετος Αρ. ασθενών	13	26	40	53	66
Ετήσιο ποσοστό περιστατικών %	0.1	0.3	0.4	0.6	0.7
Ημέρα 6.1					
Εξοικονόμηση από την εναλλαγή σε €	598,410	1,196,820	1,795,230	2,393,640	2,992,050
Διευρυμένη πρόσβαση στις θεραπείες ,No.					
Ριτουξιμάμπη(NHL)					
Πρόσθετος Αρ. Ασθενών	53	106	159	211	264
Ετήσιο ποσοστό περιστατικών %	0.4	0.7	1.1	1.4	1.8
Τραστοζουμάμπη (BC)					
Πρόσθετος Αρ. Ασθενών	20	40	60	80	100
Ετήσιο ποσοστό περιστατικών %	0.2	0.4	0.7	0.9	1.1
Ημέρα 6.5					
Εξοικονόμηση από την εναλλαγή σε €	637,650	1,275,300	6,376,500	2,550,600	3,188,250
Διευρυμένη πρόσβαση στις θεραπείες ,No.					
Ριτουξιμάμπη(NHL)					
Πρόσθετος Αρ. Ασθενών	56	113	563	225	282
Ετήσιο ποσοστό περιστατικών %	0.4	0.8	3.8	1.5	1.9
Τραστοζουμάμπη (BC)					
Πρόσθετος Αρ. Ασθενών	21	43	214	86	107
Ετήσιο ποσοστό περιστατικών %	0.2	0.5	2.3	0.9	1.2
Ημέρα 7^η					
Εξοικονόμηση από την εναλλαγή σε €	686,700	1,373,400	2,060,100	2,746,800	3,433,500
Διευρυμένη πρόσβαση στις θεραπείες ,No.					
Ριτουξιμάμπη(NHL)					
Πρόσθετος Αρ. Ασθενών	61	121	182	243	303
Ετήσιο ποσοστό περιστατικών %	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0
Τραστοζουμάμπη (BC)					
Πρόσθετος Αρ. Ασθενών	23	46	69	92	115
Ετήσιο ποσοστό περιστατικών %	0.3	0.5	0.8	1.0	1.3
Ημέρα 11^η					
Εξοικονόμηση από την εναλλαγή σε €	1,079,100	2,158,200	3,237,300	4,316,400	5,395,500
Διευρυμένη πρόσβαση στις θεραπείες ,No.					
Ριτουξιμάμπη(NHL)					
Πρόσθετος Αρ. Ασθενών	95	191	286	381	477
Ετήσιο ποσοστό περιστατικών %	0.6	1.3	1.9	2.5	3.2
Τραστοζουμάμπη (BC)					
Πρόσθετος Αρ. Ασθενών	36	72	109	145	181
Ετήσιο ποσοστό περιστατικών %	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0
Ημέρα 14^η					
Εξοικονόμηση από την εναλλαγή σε €	1,373,400	2,746,800	4,120,200	5,493,600	6,867,000

Συμπερασματικά, τα καταληκτικά ευρήματα των ερευνητών, ήταν ότι η με τη χρήση των 3 προαναφερθέντων βιο-ομοειδών της φιλγραστίμης στη διαχείριση των ασθενών με καρκίνο, επέρχεται μια σημαντική μείωση των δαπανών υγείας στα ΣΥ των 5 εξεταζόμενων χωρών της Ευρώπης (G5), την ίδια ώρα που η διείσδυση αυτών στην αγορά των βιολογικών βρίσκεται σε χαμηλά ποσοστά, λόγω της ανησυχίας που προέρχεται από την πρακτική της υποκατάστασης [48].

Αξιοσημείωτο παραμένει το γεγονός ότι, εκτός από την επαγόμενη εξοικονόμηση στο κόστος λόγω της χρήσης των βιο-ομοειδών, αυξάνεται και η πρόσβαση από περισσότερους ασθενείς στις ακριβές αντινεοπλασματικές θεραπείες, σημαντικό στοιχείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη από τους ιθύνοντες πολιτικής υγείας, κατά τη θέσπιση πρακτικών στα συστήματα υγείας.

Δ.1.8 Η πιθανή μείωση του κόστους από τη χρήση του βιο-ομοειδούς της ερυθροποιητίνης άλφα ανάμεσα στις 5 μεγαλύτερες χώρες της ΕΕ, στη διαχείριση της αναιμίας, μέσα από το πρίσμα της αντινεοπλασματικής θεραπείας
Σε μια παρόμοια μελέτη με αυτή που αναλύθηκε στο Δ.1.7, οι Abraham και συνεργάτες, σε μια δημοσίευση στο Future Oncology, το 2014, προσπάθησαν να αποτιμήσουν τα κόστη που εξοικονομούνται, από την πιθανή υποκατάσταση των 3 πρωτότυπων από το βιο-ομοειδές της ερυθροποιητίνης άλφα (Binocrit), φάρμακα κατάλληλα για την αντινεοπλασματική θεραπεία [49].

Η μέθοδος που ακολουθήθηκε, βασιζόταν στο σχήμα της χημειοθεραπείας των 6 κύκλων σε διαστήματα 3 εβδομάδων (συνολικά 18 εβδομάδες) τόσο με τα προαναφερθέντα πρωτότυπα όσο και με το αντίστοιχο βιο-ομοειδές του Binocrit, με αρχικό σημείο τις 4 εβδομάδες και τελικό σημείο τις υπόλοιπες 15 εβδομάδες του κύκλου, σε σταθερά ή κυμαινόμενα δοσολογικά σχήματα [49].

Χρησιμοποιώντας, τα δεδομένα του 2010 του μεριδίου αγοράς τόσο των πρωτότυπων, όσο και του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς στην κάθε εξεταζόμενη χώρα (Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, ΗΒ και Ισπανία), στη βάση του υποθετικού συνόλου των 100.000 ασθενών, εκτιμήθηκαν τα πιθανολογούμενα κόστη είτε από την συνταγογράφηση των παραπάνω φαρμάκων, είτε από την υποκατάσταση των 3 από το Binocrit, όπως παρουσιάζονται στους ακόλουθους Πίνακες -11 και -12 [49].

Πίνακας-11: Κόστη του σταθμισμένου πληθυσμού που επέρχονται από την πρωτοβάθμια αλλά και την υποστηρικτική θεραπεία του καρκίνου στις G5 της ΕΕ

Παράγοντες ερυθροποίησης	Σταθμισμένο κόστος €	Εξοικονόμηση αν χρησιμοποιούνται τα βιο-ομοειδή €
Σταθερή δόση		
Πρωτότυπη εποητίνη άλφα	5514	761
Εποητίνη βήτα	5684	931
Δαρβεποητίνη άλφα	6384	1631
Βιο-ομοειδές εποητίνης άλφα	4753	-
Δόση προσαρμοσμένη στο βάρος του ασθενή		
Πρωτότυπη εποητίνη άλφα	4218	582
Epoetin beta	4348	712
Δαρβεποητίνη άλφα	6511	2875
Βιο-ομοειδές εποητίνης άλφα	3636	-

Πίνακας-12: Εξοικονόμηση κόστους μέσα από την 100% υποκατάσταση του πρωτότυπου από το Binocrit, κάτω από το σταθερό και βάση βάρους δοσολογικό σχήμα

	Εξοικονόμηση σε €
Σταθερή δόση	
Εξοικονόμηση από την υποκατάσταση σε €	
- Πρωτότυπη σε βιο-ομοειδής εποητίνη άλφα	17,665,389
- Εποητίνη βήτα σε βιο-ομοειδές της εποητίνης άλφα	31,207,821
- Δαρβεποητίνη άλφα σε βιο-ομοειδές της εποητίνης άλφα	61,718,949
- Σύνολο	110,592,159
Διερυμμένη πρόσβαση κατά τη χρήση του βιο-ομοειδούς της εποητίνης άλφα	
- Ριτουξιμάμπη	9770 επιπλέον θεραπείες - π.χ., 65,0% των ετήσιων περισταστικών
- Μπεβασιζουμάμπη	3912 additional treatments - π.χ., 6,6% των ετήσιων περισταστικών
- Τραστουζουμάμπη	3713 additional treatments - π.χ., 40,3% των ετήσιων περισταστικών
Δόση προσαρμοσμένη στο βάρος του ασθενή	
Εξοικονόμηση από την υποκατάσταση σε €	
- Πρωτότυπη σε βιο-ομοειδής εποητίνη άλφα	13,510,193
- Εποητίνη βήτα σε βιο-ομοειδές της εποητίνης άλφα	23,866,776
- Δαρβεποητίνη άλφα σε βιο-ομοειδές της εποητίνης άλφα	108,793,365
- Σύνολο	146,170,333
Διερυμμένη πρόσβαση κατά τη χρήση του βιο-ομοειδούς της	

εποητίνης άλφα	
- Ριτουξιμάμπη	12,913 additional treatments – π.χ., 86,0% των ετήσιων περισταστικών
- Μπεβασιζουμάμπη	5171 additional treatments – π.χ., 8,7% των ετήσιων περισταστικών
- Τραστουζουμάμπη	4908 additional treatments – π.χ. 53,2% των ετήσιων περισταστικών

Όπως αποτυπώνεται και στους παραπάνω πίνακες, το βιο-ομοειδές του Binocrit, φαίνεται ότι εξοικονομά κόστη σε ένα εύρος της τάξης των €582 -€2875 κατά την υποκατάσταση του αντίστοιχου πρωτότυπου βιολογικού στη θεραπεία του καρκίνου, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει την πρόσβαση σε ένα εύρος των 890–13,439 ασθενών, και στις 5 εξεταζόμενες χώρες της ΕΕ [49].

Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της εν λόγω δημοσίευσης, φαίνεται ότι απαντούν το κύριο ερώτημα, και το οποίο είναι, κατά πόσον η χρήση του Binocrit ή και η υποκατάσταση των πρωτότυπων από αυτό εξοικονομά σημαντικά κόστη στα 5 Ευρωπαϊκά συστήματα υγείας που εξετάζονται και συγκεκριμένα της τάξης των €110,592,159 εκατ. [49].

Καταληκτικά, η εν λόγω δημοσίευση φαίνεται ότι αποδίδει ένα γενικά διαφορούμενο αποτέλεσμα και πιο συγκεκριμένα στηρίζεται στο ότι: η εξοικονόμηση που προέρχεται από την χρήση του βιο-ομοειδούς της ερυθροποιητίνης άλφα, δηλαδή του Binocrit, αυξάνει την πρόσβαση στην πρωτοβάθμια αντινεοπλασματική θεραπεία, ενώ την ίδια ώρα οι κλινικοί ιατροί εξακολουθούν να διστάζουν να συνταγογραφούν βιο-ομοειδή, ακόμη και στην παρουσία επιστημονικών στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, κύριων χαρακτηριστικών που διέπουν τους κανονισμούς αδειδότησής τους [49].

Δ.1.9 Η μείωση του κόστους από τη χρήση του βιο-ομοειδούς της φιλγραστίμης (Zarzio) ανάμεσα στις 5 μεγαλύτερες χώρες της ΕΕ, μέσα από το πρίσμα της αντινεοπλασματικής θεραπείας

Ένα πολυμελετημένο βιο-ομοειδές της φιλγραστίμης, συγκρίθηκε με τα δύο πρωτότυπα της φιλγραστίμης και πεγφιλγραστίμης (Neupogen, Neulasta), αντίστοιχα, σε μια μελέτη δημοσιευμένη στο Journal of Oncology Pharmacy Practice, εν έτη 2011, με στόχο την ανάλυση της αποδοτικότητας του κόστους των εν λόγω φαρμάκων, κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας (διάρκειας 1 -14 ημέρες) λόγω

εμπύρετης ουδερετοπενίας, στις G5 χώρες (Γερμανία, Γαλλία, Ιταλία, Ισπανία και HB) της ΕΕ [50].

Το μέσο σταθμισμένο κόστος μιας δόσης των εν λόγω φαρμάκων, υπολογίστηκε βάσει των τιμών που υφίστανται στις 5 εξεταζόμενες χώρες, όπου συγκεκριμένα στο HB, η τιμή αυτή μετατράπηκε από £ σε €, στη βάση της συναλλαγματικής ισοτιμίας της 30^{ης} Σεπτεμβρίου το 2010 (1£ =1,617€) [51], και πιο συγκεκριμένα στα €128,16 για το πρωτότυπο της φιλγραστίμης (Neurogen), στα €1414,96 για το πρωτότυπο της πεγφιλγραστίμης (Neulasta) και στα €95,46 για το βιο-ομοειδές της φιλγραστίμης (Zarzio).

Συγκεκριμένα, τα κόστη που επάγονται από τη χρήση του πρωτότυπου της φιλγραστίμης (Neurogen), σαν θεραπεία, ήταν της τάξης του εύρους των €128,16 – €1794,30 , κατά τη διάρκεια της 1^{ης}-14^{ης} ημέρας θεραπείας, σε σχέση με τα μειωμένα κόστη από τη χρήση του βιο-ομοειδούς της φιλγραστίμης (Zarzio), που ανέρχονταν στο εύρος των €95,46 – €1336,46, κατά τη διάρκεια της 1^{ης} – 14^{ης} ημέρας θεραπείας, όπως παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα-27 [50].

Επίσης, σαν αποτέλεσμα των πιο πάνω, η συνολική εξοικονόμηση του κόστους που οφείλεται από τη χρήση του Zarzio σε σχέση με τη χρήση του Neurogen, κυμαίνεται στο εύρος των €32,70 – €457,84 κατά τη διάρκεια της 1^{ης} - 14^{ης} ημέρας θεραπείας, όπως παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα-13 [50].

Πίνακας-13: Συγκριτικά κόστη σε € των διαφόρων σχημάτων του πρωτότυπου της φιλγραστίμης (Neurogen), του πρωτότυπου της πεγφιλγραστίμης (Neulasta) και του βιο-ομοειδούς της φιλγραστίμης (Zarzio), κατά την 1^η-14^η ημέρα θεραπείας

Ημέρες	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Συνολικό κόστος σε € στις 14 ημέρες θεραπείας														
Neurogen	128,16	256,33	384,49	512,66	640,82	768,99	897,15	1025,32	1153,48	1281,64	1409,81	1537,97	1666,14	1794,30
Zarzio	95,46	190,92	286,38	381,85	477,31	572,77	668,23	763,69	859,15	954,61	1050,07	1145,54	1241,00	1336,46
Neulasta	1414,96	1414,96	1414,96	1414,96	1414,96	1414,96	1414,96	1414,96	1414,96	1414,96	1414,96	1414,96	1414,96	1414,96
Συνολική εξοικονόμηση από το Zarzio vs Neurogen σε € στις 14 ημέρες θεραπεία														

Zarzio vs Neupogen	32,70	65,41	98,11	130,81	163,52	196,22	228,92	261,63	294,33	327,03	359,73	392,44	425,14	457,84
-----------------------	-------	-------	-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Εν κατακλείδι, το κύριο εύρημα της εν λόγω μελέτης, ήταν και το αναμενόμενο, δηλαδή, ότι το Zarzio, φαίνεται να είναι το φάρμακο που επιφέρει την πιο σημαντική εξοικονόμηση στο κόστος, σε σχέση με υπόλοιπα δύο (Neupogen και Neulasta) [52,53], κάτω από οιονδήποε δοσολογικό σχήμα και διάρκεια ημερών θεραπείας, καταλήγωντας έτσι να είναι οικονομικά αποδοτικότερο και συνάμα συγκρίσιμο, τόσο σε ποιότητα, όσο και σε ασφάλεια, στη βάση της θεραπείας της εμπύρετης ουδετεροπενίας.

Δ.1.10 Συγκριτική ανάλυση του κόστους θεραπείας μεταξύ των πρωτότυπων βιολογικών και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών εποιητινών σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς στην Ιταλία.

Μιας πιο μικρής έκτασης σε αριθμό ασθενών μελέτη, διενεργήθηκε στην Ιταλία, κατά τη διάρκεια της 1^{ης} Ιανουαρίου του 2010 και της 30^{ης} Απριλίου του 2012, και συγκεκριμένα μια παρατηρητική αναδρομική συγκριτική μελέτη, που σκοπό είχε την αποτύπωση και καταγραφή των κόστων θεραπείας των εποιητινών είτε των πρωτότυπων είτε των αντίστοιχων βιο-ομοειδών σε ασθενείς που πήραν έστω και μια από αυτές.

Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 69 ασθενείς, από τους οποίους οι 48 πήραν το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο αναφοράς της εποιητίνης και 21 ασθενείς πήραν το αντίστοιχο βιο-ομοειδές από την πρώτη συνταγή [54].

Συγκριτικά το μέσο κόστος θεραπείας ανά ασθενή κυμαίνεται μεταξύ των €667,98 ± €573,93 και €340,85 ± €235,73 στην ομάδα του πρωτότυπου βιολογικού και του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς αντίστοιχα [54].

Εν κατακλείδι, τα τελικά συμπεράσματα της εν λόγω μελέτης, έδειξαν ότι το κόστος θεραπείας στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν το αντίστοιχο βιο-ομοειδές της εποιητίνης, ήταν σαφώς χαμηλότερο σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που έλαβαν το πρωτότυπο βιολογικό.[54].

Δ.1.11 Συγκριτική ανάλυση του κόστους θεραπείας σε εξωτερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων στη Γερμανία

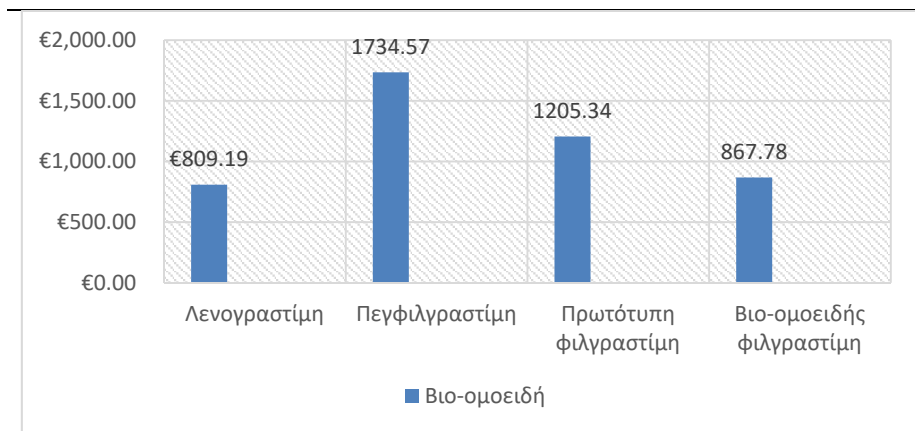
Μιας μεγαλύτερης εμβέλειας μελέτη, διενεργήθηκε στη Γερμανία, κατά τη διάρκεια της 1^{ης} Ιανουαρίου του 2008 και της 7^{ης} Ιουλίου του 2010, που σκοπό είχε την αποτύπωση και καταγραφή των τιμών καθώς και του μέσου κόστους ανά ασθενή που αντιστοιχεί τόσο στο βιολογικό όσο και στο αντίστοιχο της φιλγραστίμης [55].

Συγκεκριμένα στην εν λόγω μελέτη, συμπεριλήφθηκαν 8,726 ασθενείς που λάμβαναν το πρωτότυπο βιολογικό της φιλγραστίμης και 4,240 ασθενείς που λάμβαναν το αντίστοιχο βιο-ομοειδές της, όπως επίσης και 6,456 ασθενείς που λάμβαναν το βιο-ομοειδές της λενογραστίμης και 9,939 που λάμβαναν το βιολογικό της πεγφιλγραστίμης [55].

Τα αποτελέσματα όπως παρουσιάζονται και στο ακόλουθο Διάγραμμα-6 , έδειξαν ότι το μέσο κόστος θεραπείας ανά κύκλο στους ασθενείς που έλαβαν το βιο-ομοειδές της λενογραστίμης ήταν της τάξης των €809,19, στους ασθενείς που έλαβαν το πρωτότυπο βιολογικό της φιλγραστίμης ήταν της τάξης του €1,205,34 και στους ασθενείς που έλαβαν το βιο-ομοειδές της φιλγραστίμης ήταν της τάξης των €867,78 και €1,734,47 στους ασθενείς που έλαβαν το πρωτότυπο βιολογικό της πεγφιλγραστίμης αντίστοιχα [55].

Εν κατακλείδι, η εν λόγω μελέτη έδειξε ότι υπάρχει σημαντική η διαφορά στο κόστος θεραπείας που οφείλεται στη χρήση του βιο-ομοειδούς της λενογραστίμης και που ανέρχεται στα 1,617,23 σε σχέση με το κόστος θεραπείας που οφείλεται στη χρήση της πρωτότυπης φιλγραστίμης που ανέρχεται στα 2,784,18 και της πεγφιλγραστίμης που ανέρχεται στα 4,345,75 αντίστοιχα [56].

Διάγραμμα-6: Μέσο κόστος χρήσης σε € των βιολογικών και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών της φιλγραστίμης ανά κύκλο χημειοθεραπείας



Ε.Εκτίμηση της ποιότητας των μελετών

Όπως αναφέρθηκε και στο υποκεφάλαιο Γ5, ο έλεγχος της ποιότητας των μελετών, βασίστηκε στη λίστα του Drummond, μιας λίστας ερωτημάτων χωρισμένων σε 3 κύριες κατηγορίες και οι οποίες είναι οι εξής :

1. Πως σχεδιάστηκε η μελέτη (Study Design)
2. Πως εξάχθηκαν τα δεδομένα (Data Extraction)
3. Πως αναλύθηκαν και ερμηνεύθηκαν τα αποτελέσματα (Analysis and interpretation of results)

Στο πιο κάτω Πίνακα-14, αποτυπώνεται η επίδραση των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην εν λόγω διατριβή, αναφορικά ή όχι στα 15 ερωτήματα που εμπεριέχονται στην εν λόγω λίστα, όπως φαίνεται και στο Παράρτημα ΙΙ.

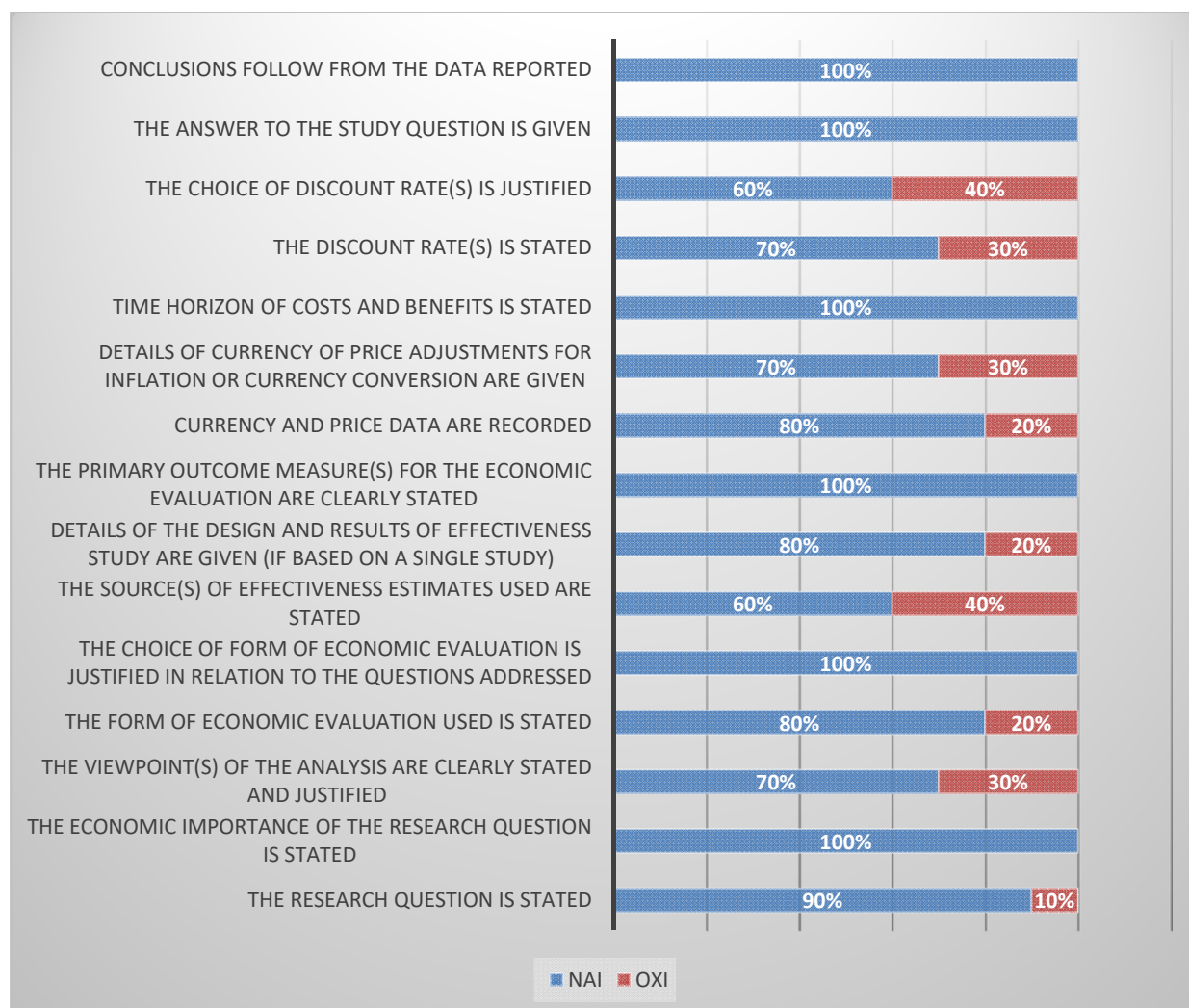
Πιο συγκεκριμένα, τα πλείστα από αυτά, απαντούσαν και στις 3 κύριες κατηγορίες της εν λόγω λίστας, με μερικά από αυτά να υστερούν σε 1 ή 2 από αυτές, όπως φαίνεται στο παρακάτω Διάγραμμα-7, όπου παρουσιάζεται το ποσοστό αναλογίας αυτών στα 15 βασικά ερωτήματά της.

Πίνακας-14 : Ποιότητα των άρθρων βασισμένη στα 15 βασικά ερωτήματα της λίστας ελέγχου του Drummond

	Loiacono et al 2012	Gulacsi et al 2015	Menditto et al 2015	Bocquet et al 2015	Jha et al 2015	Nikolaidi et al 2013	Sun et al 2015	Abraham al 2014	Aapro et al 2011	Perrone et al 2016	Hadj et al 2012
Drummond's checklist											
Study design											
1.The research question is stated	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2. The economic importance of the research question is stated.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3. The viewpoint(s) of the analysis are clearly stated and justified.	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+

4. The form of economic evaluation used is stated.	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+
5. The choice of form of economic evaluation is justified in relation to the questions addressed.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Data extraction											
6. The source(s) of effectiveness estimates used are stated.	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+
7. Details of the design and results of effectiveness study are given (if based on a single study).	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
8. The primary outcome measure(s) for the economic evaluation are clearly stated.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9. Currency and price data are recorded.	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
10. Details of currency of price adjustments for inflation or currency conversion are given.	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
Analysis and interpretation of results											
11. Time horizon of costs and benefits is stated.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12. The discount rate(s) is stated.	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
13. The choice of discount rate(s) is justified.	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
14. The answer to the study question is given.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15. Conclusions follow from the data reported.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Διάγραμμα-7 : Ποσοστό αναλογίας των 11 μελετών σε σχέση με τα 15 βασικά ερωτήματα της λίστας ελέγχου του Drummont



Z. Συζήτηση

Z.1 Σύνοψη βασικών αποτελεσμάτων

Μέχρι σήμερα τα οικονομικά μοντέλα για τον προσδιορισμό της σχέσης μεταξύ του κόστους θεραπείας που οφείλεται στη χρήση των βιολογικών και κατ'επέκταση, της συγκριτικής αξιολόγησης του κόστους μεταξύ των βιο-ομοειδών και των αντίστοιχων πρωτότυπων βιολογικών, καθώς και της οικονομικής επιβάρυνσης στα εκάστοτε συστήματα υγείας, αποτελούν εργαλείο συζήτησης και διερεύνησης σε διεθνές επίπεδο.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή και η αποτύπωση της οικονομικής επίδρασης των βιο-ομοειδών φαρμάκων στο κόστος θεραπείας, ως απόρροια της ανάγκης για τη συγκράτηση της διογκούμενης φαρμακευτικής και δη της συνολικής δαπάνης υγείας, όπως εφαρμόζεται σε ευρωπαϊκό επίπεδο.

Για το σκοπό αυτό διενεργήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση στις βάσεις των PubMed και Google Scholar αντίστοιχα, όπου ανακτήθηκαν 7250 επιστημονικά άρθρα, και συμπεριλήφθηκαν 11, τα οποία απαντούσαν πλήρως στο κύριο ερευνητικό ερώτημα.

Οι μελέτες παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά αλλά και διαφορές, ως προς την νομισματική αξία, ως προς τις κατηγορίες των υπο-μελέτη βιολογικών ή βιο-ομοειδών φαρμάκων, καθώς και ως προς το είδος αποτίμησης του κόστους θεραπείας.

Ωστόσο, κάποιες από αυτές εκτιμούν μόνο το άμεσο κόστος ανά ασθενή, κάποιες την ετήσια συνολική δημόσια δαπάνη, κάποιες το έμμεσο κόστος και κάποιες το συγκριτικό κόστος που επάγεται από τη χρήση των βιολογικών και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών.

Επίσης, παρουσιάζουν διαφορές, ως προς τα ποσοστά διείσδυσης των βιο-ομοειδών στην αγορά των βιολογικών φαρμάκων, ως προς το βαθμό υποκατάστασης των βιολογικών από τα βιο-ομοειδή, ως προς τα ποσοστά εξοικονόμησης κόστους, καθώς και των συνολικών δημόσιων δαπανών, καθοριστικό στοιχείο της συγκριτικής αξιολόγησης που ακολουθήθηκε, στη βάση της συνταγογράφησης των βιο-ομοειδών.

Από την άλλη, συμφωνούν στο ότι, από τη μια η συνταγογράφηση των βιολογικών επιβαρύνει με υπέρογκα ποσά τα διάφορα συστήματα υγείας, της τάξης των μερικών εκατ. ή και δις., είτε από την πλευρά της εθνικής ή της διεθνής συγκριτικής αξιολόγησης, και από την άλλη στο ότι η συνταγογράφηση και η διείσδυση των βιο-ομοειδών φαρμάκων, εξοικονομεί ένα σημαντικό ποσό, στη βάση μιας συγκροτημένης πολιτικής συγκράτησης των διογκούμενων δαπανών.

Στο σύνολό τους, οι συμπεριληφθείσες μελέτες πραγματεύονται την αποτίμηση του άμεσου κόστους θεραπείας από τη χρήση των βιο-ομοειδών της φιλγραστίμης, της ινφλιξιμάπης και των ερυθροποιητινών καθώς και τη συγκριτική εκτίμηση του κόστους μεταξύ αυτών και των αντίστοιχων βιολογικών τους.

Όπως διαπιστώθηκε από την ανάλυση των μελετών της εν λόγω ανασκόπησης, τα προαναφερθέντα βιο-ομοειδή, τείνουν να έχουν πολύ χαμηλότερα κόστη από τα αντίστοιχα βιολογικά, της τάξης του εύρους των €1 - €5 εκατ. , τόσο στο επίπεδο του ασθενή όσο και του συστήματος υγείας αντίστοιχα.

Συγκεκριμένα, τα βιο-ομοειδή αναμένεται να έχουν τιμές 20% - 30% χαμηλότερες σε σχέση με τα αντίστοιχα πρωτότυπα βιολογικά.

Στην εν λόγω συστηματική ανασκόπηση μελετήθηκαν τα βιολογικά και τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή των εποιητινών, της φιλγραστίμης αλλά και της ινφλιξιμάπης, όπως αυτά προορίζονται για τις ανάλογες θεραπείες του καρκίνου και άλλων αντινεοπλασμαστικών θεραπειών, σε δείγμα ασθενών του εύρους των 1.000 - 10.000 σε χώρες της ΕΕ, στη βάση της αποτίμησης του κόστους ανά ασθενή, όπως παρουσιάζονται κάτωθι:

- η τιμή του πρωτότυπου της εποιητίνης κυμαίνεται από €3,85-€9,64 σε σχέση με την τιμή του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς που κυμαίνεται από €4,08-€7,74, μια τιμή σταθμισμένη ανά ασθενή ανά ημέρα θεραπείας
- η τιμή του πρωτότυπου της φιλγραστίμης κυμαίνεται από €39,17-€151,56 σε σχέση με την τιμή του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς που κυμαίνεται από €30,74-€89,03, μια τιμή σταθμισμένη ανά ασθενή ανά ημέρα θεραπείας

- η τιμή του πρωτότυπου της ινφλιξιμάπης κυμαίνεται από €12,20 - €27,09 σε σχέση με την τιμή του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς που κυμαίνεται από €4,38-€21,30, μια τιμή σταθμισμένη ανά ασθενή ανά ημέρα θεραπείας

Στην Ευρώπη, φαίνεται ότι η χρήση των βιο-ομοειδών της ινφλιξιμάπης αλλά και των ερυθροποιητινών βρίσκεται σε πολύ καλά επίπεδα. Σε αρκετές περιπτώσεις, η διάδοση ή η εκτίμηση της χρήσης των εν λόγω φαρμάκων συνοδεύεται και από αναλύσεις στη βάση της αποτίμησης του κόστους θεραπείας που οφείλεται στη χρήση των εν λόγω φαρμάκων.

Συγκεκριμένα, στην Ιταλία έχουν διεξαχθεί δύο πολυκεντρικές μελέτες σε πραγματικό χρόνο, σε δύο μεγάλες περιφέρειες της χώρας, αυτές της Μεσσίνας και της Καμπανίας αντίστοιχα, που σκοπό είχαν την αποτίμηση του κόστους τόσο των υφιστάμενων βιολογικών και βιο-ομοειδών φαρμάκων, όσο και την αποτίμηση του ποσοστού εξοικονόμησης που επιφέρει η συνταγογράφηση των δευτέρων ή η υποκατάσταση των πρώτων από τα δεύτερα.

Στη Μεσσίνα, μετρήθηκε το κόστος αγοράς των βιο-ομοειδών φαρμάκων, που όπως φαίνεται κυμαίνεται στο - 40% από αυτό των πρωτότυπων και το οποίο εκφράζεται σε μια εξοικονόμηση κόστους για το ΣΥ στο ποσό των €1,1 εκατ. ετησίως, την ίδια ώρα που η πολιτική υποκατάστασης των προϊόντων αναφοράς από τα βιο-ομοειδή φάνηκε να είναι πολύ σπάνια και συγκεκριμένα της τάξης του 0,9% στο πλαίσιο της συνταγογράφησης.

Εν αντιθέση στην Καμπανία, μετρήθηκε το κόστος τόσο των βιο-ομοειδών, όσο και των βιολογικών που κυκλοφορούν στην εν λόγω περιφέρεια, καθώς μελετήθηκε και το ποσοστό διείσδυσης των πρώτων στην Ιταλική αγορά, ένα ποσοστό σαφώς αυξανόμενο το 2013 σε σχέση με το 2009 (χρονικός ορίζοντας της μελέτης).

Αξιοσημείωτο παραμένει, ένα σημείο απόκλισης, αυτό της εξοικονόμησης που επιφέρει η συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών στη μελέτη της Μεσσίνας, κάτι που απουσιάζει στη μελέτη που έγινε στη Καμπανία, όπως και ένα σημείο σύγκλισης, αυτό της αποτύπωσης της δημόσιας δαπάνης, των κόστων και του ποσοστού διείσδυσης των βιο-ομοειδών ερυθροποιητινών στις δύο περιφέρειες, αντίστοιχα.

Μια πιο μικρής εμβέλειας μελέτη διεξήχθη και πάλι στην Ιταλία όπου αποτύπωσε τα κόστη θεραπείας από τη χρήση τόσο των πρωτότυπων βιολογικών όσο και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών εποιητινών, με τελικό συμπέρασμα ότι τα βιο-ομοειδή καταλήγουν να έχουν πολύ χαμηλότερο κόστος σε σχέση με τα βιολογικά, με την παρουσία όμως ενός αδύναμου σημείου, αυτού του μικρού αριθμού ασθενών που συμπελίφθηκαν, που ίσως να μην αντιπροσωπεύει την συνολική εικόνα του κόστους που υφίσταται σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων.

Συγκεκριμένα, στο σύνολο των 3 πολυκεντρικών μελετών που διεξήχθησαν στην Ιταλία, η αποτίμηση του κόστους θεραπείας από τη χρήση των βιο-ομοειδών της ερυθροποιητίνης, ήταν σε ποσοστά σαφώς χαμηλότερα από τα αντίστοιχα βιολογικά προϊόντα αναφοράς, της τάξης του 19 - 20% στο επίπεδο του συστήματος υγείας και της τάξης του 20 - 25% στο επίπεδο του ασθενή.

Ο Ευρωπαϊκός Νότος, και συγκεκριμένα στην γειτονική Ελλάδα έχει διεξαχθεί μια αρκετά σημαντική μελέτη, με ένα αξιοσέβαστο ποσοστό νέων καρκινοπαθών ασθενών που λάμβαναν ερυθροποιητίνες τόσο πρωτότυπες όσο και βιο-ομοειδείς, που όπως φάνηκε το μέσο κόστος ανά ασθενή στην κατηγορία των βιο-ομοειδών ήταν σαφώς μειωμένο σε σχέση με τη κατηγορία των βιολογικών, εύρημα που σίγουρα θα αποτελέσει μείζον θέμα προβληματισμού από τους ιθύνοντες πολιτικής υγείας στο εγγύς μέλλον.

Αντίστοιχα η εξοικονόμηση στο κόστος θεραπείας από τα βιο-ομοειδή, δημιουργεί νέες προοπτικές για την περαιτέρω διεξόδυση αυτών, όπως και έγινε στη Γαλλία (βλ.Δ.1.4), με τις νεότερες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην εν λόγω συστηματική ανασκόπηση να αφορούν βιο-ομοειδή των ερυθροποιητινών, μιας και η πατέντα των πρωτότυπων βιολογικών κοντεύει να λήξει.

Στο σύνολο των 11 συμπεριληφθείσων μελετών, οι τρεις από αυτές κινούνται γύρω από τον γνώμονα της εξοικονόμησης των κόστων στις εξεταζόμενες 5 μεγαλύτερες χώρες της ΕΕ, και συγκεκριμένα μέσα από τη χρήση των αντίστοιχων βιο-ομοειδών ή ακόμη και μέσα από την υποκατάσταση των πρωτότυπων από αυτά.

Τα αποτελέσματα ήταν άκρως ενθαρρυντικά για τους ερευνητές, μιας και στο σύνολο των τριών μελετών, φάνηκε ότι η χρήση των αντίστοιχων βιο-ομοειδών, είτε ως

αρχική, είτε ως εναλλακτική θεραπεία (στη βάση της υποκατάστασης των πρωτότυπων), επιφέρει μια σημαντική εξοικονόμηση στα εν λόγω συστήματα υγείας, της τάξης του ύρους των €1 -5 εκατ., ενδυναμώνοντας έτσι την πρακτική της συνταγογράφησης αλλά και υιοθέτησης αυτών από τα συστήματα υγείας.

Από την άλλη, ένα σημαντικό σημείο σύγκλισης των δύο εκ των τριών μελετών, κατέληξε να είναι η αύξηση στην προσβασιμότητα των ασθενών στις προαναφερθέντες ακριβές αλλά και δαπανηρές θεραπείες, στο πλαίσιο της θεραπείας με τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή, σημαντικό και καίριο εύρημα των ερευνητών, εύρημα το οποίο καταλήγει να είναι σημαντικό εφόδιο για περαιτέρω έρευνα και μελέτη, υπό το πρίσμα της εξοικονόμησης των κόστων που επιφέρει η συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών.

Τέλος, οι υπόλοιπες 3 μελέτες, κίνονται γύρω από τον άξονα του υπολογισμού του κόστους τόσο των βιολογικών, όσο και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών, καθώς πραγματεύονται και τα ποσοστά διείσδυσης των βιο-ομοειδών που ενδέχεται να υφίστανται στα υπο-εξεταζόμενα κράτη, με τελικό σημείο την εξοικονόμηση και πάλι των κόστων, μιας εξοικονόμησης των μερικών εκατ. ή ακόμη και δις. €.

Σε σχέση με το κύριο ερευνητικό ερώτημα, φάνηκε ότι και οι 11 συμπεριληφθείσες μελέτες το απαντούν σε μεγάλο βαθμό.

Συγκεκριμένα μερικές από αυτές ανέλυσαν σε ποιες τιμές πληρώνουν τα ταμεία ασφάλισης τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή σε σχέση με τα πρωτότυπα βιολογικά, μιας και η χρήση των βιο-ομοειδών όπως έχει μέχρι τώρα αποδειχτεί, πραγματοποιείται σε ένα ικανοποιητικό βαθμό από τις χώρες της Ευρώπης, όπως αυτό φάνηκε από τη διείσδυση του 4 -5% στην αγορά των βιολογικών φαρμάκων.

Στον αντίποδα, η υποκατάσταση των πρωτότυπων βιολογικών από τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή, φάνηκε ότι απαντάται στις πλείστες των μελετών, μιας και αρκετές χώρες της ΕΕ μέσα από την αποτίμηση του άμεσου κόστους έχουν μελετήσει και τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών που υπόκεινται στην προαναφερθείσα υποκατάσταση, ποσοστά της τάξης του 0,9%.

Μείζον θέμα, καταλήγει να είναι ότι η χρήση των βιο-ομοειδών έχει μια οικονομική επίδραση στο κόστος θεραπείας σαφώς μειωμένη συγκριτικά με αυτή των

βιολογικών, αυξάνοντας έτσι την πρόσβαση σε νέες αλλά δαπανηρές θεραπείες, όπου τελικά προσφέρει και μια σημαντική εξοικονόμηση στα διογκούμενα κόστη που ταλανίζουν τα συστήματα υγείας διεθνώς.

Z.2 Δυνατά σημεία και περιορισμοί κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Βασικοί περιορισμοί της παρούσας διατριβής, αφορούσαν τη γλώσσα των μελετών που αναζητήθηκαν, καθώς οι ερευνητές περιορίστηκαν στην αναζήτηση μελετών που ήταν διαθέσιμες μόνον στα Αγγλικά. Επιπροσθέτως, κατά τη συστηματική ανασκόπηση αναζητήθηκαν μελέτες μόνο σε δύο βάσεις δεδομένων, αυτές του PubMed και Google Scholar.

Το χρονικό διάστημα που ορίστηκε κατά τη συστηματική ανασκόπηση, στο πλαίσιο της αναζήτησης των επιστημονικών μελετών, ήταν η περίοδος 2007 -2017, που αποτελεί ένα σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα και μπορεί να οδήγησε στη συμπερίληψη θεμάτων που δεν είναι αρκετά επίκαιρα όσον αφορά το μελετώμενο μέτρο, όπως επίσης και στη μη-συμπερίληψη άρθρων ως προς το κύριο ερευνητικό ερώτημα.

Ωστόσο, και οι έντεκα συμπεριληφθείσες μελέτες δημοσιεύτηκαν τα έτη 2011– 2016, μιας και το βασικό ερευνητικό ερώτημα, πραγματεύεται θέματα που έχουν να κάνουν με πολύ νεότερα φάρμακα.

Τέλος, ένας πιθανός περιορισμός της εν λόγω έρευνας, αφορά το γεγονός ότι η αξιολόγηση των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, έγινε μόνον από ένα ερευνητή, πράγμα που μπορεί να επηρέασε την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων και των συμπερασμάτων της παρούσας διατριβής, εξαιτίας της υποκειμενικότητας του ερευνητή.

Η. Συμπεράσματα και Προτάσεις

Συμπερασματικά, έγινε μια προσπάθεια εκτίμησης του κόστους, στο πλαίσιο της συνταγογράφησης τόσο των βιολογικών όσο και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών, στη βάση της οικονομικής επίδρασης που έχουν τα βιο-ομοειδή στο κόστος θεραπείας σε χώρες της ΕΕ. Ωστόσο ο υπολογισμός και η αξιολόγηση του άμεσου κόστους, αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στα χέρια των ιθυνόντων πολιτικής υγείας, ως μέτρο πολιτικής συγκράτησης των διογκούμενων δαπανών.

Τα υφιστάμενα βιολογικά φάρμακα, δημιουργούν μια σημαντική οικονομική επιβάρυνση στο σύστημα υγείας. Αξιοσημείωτο, είναι ότι η πολιτική συνταγογράφησης των βιο-ομοειδών φαρμάκων πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα για τα εξεταζόμενα συστήματα υγείας, όπως συμπεραίνεται από τη πληθώρα επιστημονικών μελετών που έχουν δημοσιευτεί στα πιο έγκυρα και αξιόπιστα περιοδικά.

Εν κατακλείδι, αυτό που καταλήγει να είναι μείζονος σημασίας, δεν είναι η εκτίμηση και η αποτίμηση των ποσοστών μείωσης των βιολογικών κυρίως φαρμάκων όπως παρουσιάστηκαν στην παρούσα μελέτη, αλλά η ενδυνάμωση και η εφαρμογή των βιο-ομοειδών φαρμάκων που όπως φάνηκε δύναται να αποφέρουν σημαντικές μειώσεις στις διογκούμενες φαρμακευτικές και δη συνολικές δαπάνες υγείας, αυξάνοντας έτσι την πρόσβαση σε νέες θεραπείες, οδηγώντας έτσι τους ιθύνοντες στη λήψη μέτρων που φαίνεται ότι είναι προς τη σωστή κατεύθυνση, καθώς και σε επικείμενες αλλαγές που αποτελούν ένα στοίχημα πάνω στο οποίο κρίνεται η βιωσιμότητα των ΣΥ.

Η μελλοντική έρευνα στους τομείς αυτούς θα παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής, τους ασθενείς και τους παρόχους και θα ενισχύσει τα θεμέλια για μελλοντικές εκτιμήσεις εξοικονόμηση κόστους.

Θ. Βιβλιογραφία

1. Καραμπλή Ε. και συν, Πολιτικές ρύθμισης της αγοράς του φαρμάκου. Εκδόσεις Παπαζήση : Αθήνα 2006. Σελ.15-40
2. Κυριόπουλος Γ, Οικονομία του φαρμάκου : από την κανονιστική ρητορική στην θετικιστική προσέγγιση. Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, 2012
3. Monitoring Industrial Research : The EU Industrial R&D Investment Scoreboard.2007
4. IMS Health Market Prognosis : Global Pharmaceutical Sales 2003-2011. May, 2012
5. IMS Health Market Prognosis : Extracts from the Greek Market Prognosis Report. October, 2011
6. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product, Draft guidance. May, FDA, 2014
7. World Health Organization. The World Health Statistics 2007: Eurostat.2007
8. World Health Organization. The World Health Statistics 2010: OECD health data. 2009
9. Simoens S. Biosimilar Medicines and Cost-Effectiveness: Clinico Economics and Outcomes Research 2011; 29 (3)
10. Αθανασάκης, Κ, Θεματική Ενότητα: ΠΥΣ 622: Φαρμακευτική Πολιτική & Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας: Οδηγός Μελέτης, Ανοιχτό Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, οδηγός μελέτης; 2013
11. IMS Institute for Healthcare Informatics : The Global Use of Medicines Outlook through. 2017
12. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων. Δελτίο τύπου προϊόντων ανθρώπινης χρήσης 2013
13. <http://www.asco.org/advocacy/asco-action-brief-value-cancer-care>
14. Berndt, E. R. and M. L. Aitken : Brand Loyalty, Generic Entry and Price Competition in Pharmaceuticals in the Quarter Century After the 1984 Waxman-Hatch Legislation. 2010

15. Kristin K Jørgensen*, Inge C Olsen*, Guro L Goll*, Merete Lorentzen*, Nils Bolstad, Espen A Haavardsholm, Knut E A Lundin, Cato Mørk†, Jørgen Jahnsen†, Tore K Kvien†, Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial, *Lancet*, May 11, 2017, pp.1-13
16. Shapiro, R. et al., The Potential American Market for Generic Biological Treatments and the Associated Cost Savings, *Health Affairs*, 2008, pp.1-17
17. Reiffen, D., and M. R. Ward, *Generic Drug Industry Dynamics : Review of Economics and Statistics*, Vol. 87, No. 1, pp. 37–49, 2005
18. <http://www.biosimilarnews.com/10yearsofbiosimilarmedicinesineuropetransforminghealthcare>
19. Europa Bio Guide on Biosimilars in Europe, Amgen Science Resources, September.2014
20. IMS Health Thought Leadership: The global use of medicines, IMS institute for Healthcare Informatics November, 2013
21. Gabi Online : Use of biosimilars in Europe differs across countries. August, 2014, pp.4-9
22. IMS Health : Assessing biosimilar uptake and competition in European markets. November, 2015
23. Rovira J, Espin J, Garcia L, Orly de Labry A. The impact of biosimilars : entry in the EU market, Gabi Online. European Commission 2011
24. Data monitor Healthcare 2015: The evolution of the biosimilars landscape, IMS Institute Healthcare Informatics. 2015
25. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/BiosimilarinfluximabofferedtoFrenchhospitalsat45discount>
26. http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Hugediscounton_biosimilar_infliximab_in_Norway
27. Turner M, Walsh K, Whitehouse J. Economic evaluation of epoetin alfa Hexal/Binocrit compared to darbepoetin alfa (Aranesp) in the treatment of chemotherapy-induced anemia (CIA) in Germany. Poster presented at ISPOR 16th Annual European Congress, Dublin, Ireland, November 2013, pp. 2–6

28. Mellstedt H. Antineoplastic biosimilars: the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. *Ann Oncol* 2013;24 (5) : 23-28
29. Haussler B. Cost savings potential of biosimilars in the German health care system: In *Life Science in the Capital Market Biosimilars*. DVFA, 2010
30. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/>
31. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp. Accessed 10 December 2015
32. IMS MIDAS MAT; Rx bound, IMS Patent focus. December, 2014
33. Gabi Online : Billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. June, 2012, pp. 469-478
34. Loiacono C, Sgoi C, et al. How much are Biosimilars used in Southern Italy : A retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011. *Biodrugs* 2012;26(2)
35. Gulacsi L, et al., Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations, *Expert Rev.Clin.Immunol.* 11(S1), 2015
36. Haustein R, de Millas C, Hoer A, et al. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 2012; 1:120-6
37. Kim J, Hong J, Kudrin A. 5-year budget impact analysis of biosimilar infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in UK, Italy, France and Germany. *Arthritis Rheumatol* 2014;11(Suppl): S512
38. Lucioni C, Mazzi S, Caporali R. Budget impact analysis of infliximab biosimilar: The Italian scenery. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2015: Advanced online publication
39. Brodsky V, Baji P, Balogh O, Pentek M. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ* 2014;15(Suppl 1): S65-71
40. McCarthy G, Ebel BC, Guy H. Introduction of an infliximab biosimilar (CT-P13): A five-year budget impact analysis for the treatment of rheumatoid arthritis in Ireland. *Value Health* 2013;16:

41. Kim J, An Hong J, Kudrin A. 5-year budget impact analysis of CT-P13 (infliximab) for the treatment of Crohn's disease in UK, Italy and France. *J Crohns Colitis* 2015;9(Suppl 1)
42. Jha A, Dunlop W, Upton A. Budget impact analysis of introducing biosimilar infliximab for the treatment of gastro intestinal disorders in five European countries. *J Crohns Colitis* 2015;9(Suppl)
43. Menditto E, et al., Doctors commitment and long-term effectiveness for cost containment policies: lesson learned from biosimilar drugs, *Clinic Economics and Outcomes Research* 2015:7
44. Bocquet F, et al., Budget impact analysis of implementing tenders between the branded infliximab and its biosimilars in the public hospitals of Paris, ISPOR - 18th Annual European Congress, Milan-PMS 30 Research Poster Session IV- November 10, 2015
45. Jha Ashok, et al., The budget impact of biosimilar infliximab (Remsina) for the treatment of autoimmune diseases in five European countries, *Adv Ther* (2015) 32:742-756
46. <http://globocan.iarc.fr>.
47. Nikolaidi et al., Budget impact analysis on erythropoiesis-stimulating agents use for the management of chemotherapy-induced anaemia in Greece. *BioMed Central Ltd*, 2013, pp- 1-7
48. Sun Diana, et al., Potential cost savings from chemotherapy – induced febrile neutropenia with biosimilar filgrastim and expanded access to targeted antineoplastic treatment across the European Union G5 countries: A Simulation study, *Clinical Therapeutics* .Volume 37, Number 4, 2015
49. Abraham Ivo, et al., Cost savings from anemia management with biosimilar epoetin alfa and increased access to targeted antineoplastic treatment: a simulation for the EU G5 countries, *Future Oncology*, 2014, pp. 1599-1609
50. Aapro M, et al., 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, *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 18(2) 171-179, 2011
51. www.oanda.com/currency/historical-rates

52. Klastersky J and Awad A. Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: pegulated versus standard myeloid colony stimulating factors Do we have a choice? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010, pp.529-541
53. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: p.2433–2453
54. Perrone et al., Pharmacoutilization of epoetins in naïve patients with hematological malignancies in an unselected Italian population under clinical practice setting : a comparative analysis between originator and biosimilars. *Biologics Target and Therapy* 2016; 10 : pp.157-165
55. Hadj et., Cost comparison of outpatient treatment with granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) in Germany, *International journal of clinical pharmacology and therapeutics, International Journal of clinical pharmacology and therapeutics*, April 2012, pp.1-9
56. Pfannkuche MS, Glaeske G, et al. Kostenvergleiche für Arzneimittel auf der Basis von DDD im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung. *Advantages and Limitations of the DDD System in the Context of the German statutory Health Insurance System. *Gesundh ökon Qual manag* 2009; 14: 17-23.*

Παραρτήματα

Παράρτημα I :

I.α.Αλγόριθμος αναζήτησης

((("biosimilar pharmaceuticals"[MeSH Terms] OR ("biosimilar"[All Fields] AND "pharmaceuticals"[All Fields]) OR "biosimilar pharmaceuticals"[All Fields] OR "biosimilars"[All Fields]) AND ("costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields])) AND ("2007/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]))

I.β.Αριθμός επιστημονικών άρθρων ανά έτος (2007-2017)

Year	Count
2017	21
2016	46
2015	41
2014	36
2013	25
2012	15
2011	11
2010	12
2009	4
2008	4
2007	1

Παράρτημα II :

Quality assessment

	NAI	OXI
The research question is stated	90%	10%
The economic importance of the research question is stated	100%	
The viewpoint(s) of the analysis are clearly stated and justified	70%	30%
The form of economic evaluation used is stated	80%	20%
The choice of form of economic evaluation is justified in relation to the questions addressed	100%	
The source(s) of effectiveness estimates used are stated	60%	40%

Details of the design and results of effectiveness study are given (if based on a single study)	80%	20%
The primary outcome measure(s) for the economic evaluation are clearly stated	100%	
Currency and price data are recorded	80%	20%
Details of currency of price adjustments for inflation or currency conversion are given	70%	30%
Time horizon of costs and benefits is stated	100%	
The discount rate(s) is stated	70%	30%
The choice of discount rate(s) is justified	60%	40%
The answer to the study question is given	100%	
Conclusions follow from the data reported	100%	