
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΗΝ
ΑΓΟΡΑ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΩΣ ΠΥΛΩΝΑΣ ΤΗΣ
ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗΣ ΤΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Κωτσαλά Αγγελική

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

Πειραιάς, 2019

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΗΝ
ΑΓΟΡΑ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΩΣ ΠΥΛΩΝΑΣ ΤΗΣ
ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗΣ ΤΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Κωτσαλά Αγγελική, Α.Μ.: ΟΔΥ/1730

Επιβλέπων: Ψυλλάκη Μαρία, Καθηγήτρια Τμήματος Οικονομικής Επιστήμης
Πανεπιστημίου Πειραιώς

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

Πειραιάς, 2019

UNIVERSITY of PIRAEUS



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Economics and Management

**«THE EFFECT OF PHARMACEUTICAL POLICY ON
THE MARKET AND THE IMPORTANCE OF
MEDICINAL INFRASTRUCTURE AS A PILLAR FOR
THE DEVELOPMENT AND SAFEGUARDING OF THE
MEDICINE»**

Kotsala Angeliki, AMS: ODY / 1730

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

Piraeus, Greece, 2019

Ευχαριστίες

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω , καταρχάς , στην καθηγήτριά μου και Επιβλέπουσα της Διπλωματικής μου Εργασίας , κα Ψυλλάκη Μαρία , για την πολύτιμη βοήθεια και στήριξη που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια συγγραφής της εργασίας. Την ευχαριστώ εκ βάθους για τη συνεχή κατεύθυνση των βημάτων μου και την αμέριστη προσφορά της στην προσπάθεια μου αυτή.

Η αφιέρωση της συγκεκριμένης Διπλωματικής Εργασίας στην οικογένεια μου, είναι το ελάχιστο ευχαριστώ, απέναντι στην ανιδιοτελή τους, ηθική και υλική υποστήριξη αλλά και συμπαράσταση για την ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών σπουδών μου.

Η Επίδραση της Πολιτικής Φαρμάκου στην Αγορά και η Σημασία της Φαρμακοεπαγρύπνησης ως Πυλώνας της Ανάπτυξης και της Διασφάλισης του Φαρμάκου

Σημαντικοί Όροι: Φάρμακα, Φαρμακοεπαγρύπνηση, Πολιτική Φαρμάκου ,
Κανονιστικές ρυθμίσεις, Ανεπιθύμητη Αντίδραση

Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός της εργασίας είναι η επίδραση της πολιτικής του φαρμάκου στην αγορά και η σημασία της φαρμακοεπαγρύπνησης για την ασφάλεια των πολιτών.

Η φαρμακοεπαγρύπνηση υποστηρίζει την ασφαλή και κατάλληλη χρήση των ναρκωτικών. Η αυθόρμητη αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων (ADR) αποτελεί βασικό συστατικό της φαρμακοεπαγρύπνησης. Ωστόσο, υπάρχει σημαντική υποεκτέλεση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων έχουν καταστεί μείζον πρόβλημα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η γνώση της φαρμακοεπαγρύπνησης θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για παρεμβάσεις με στόχο τη βελτίωση των ποσοστών αναφοράς και τη μείωση των ADR (ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκων).

Προκειμένου να διευρυνθούν οι γνώσεις σχετικά με τις πραγματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα φάρμακα και να αποφευχθεί η σπατάλη σπάνιων πόρων για τον εντοπισμό και την ανάλυση των ανεπιθύμητων συμβάντων, τα γεγονότα που προκύπτουν από τέτοιες καταστάσεις θα πρέπει να μειωθούν ή να εξαλειφθούν. Ως εκ τούτου, τα κράτη μέλη της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) ενθαρρύνονται να ενισχύσουν την εθνική νομοθεσία, την καταχώριση και τη διασφάλιση ποιότητας και τον έλεγχο των φυτικών φαρμάκων. Επιπλέον, οι εθνικές υγειονομικές αρχές πρέπει να δώσουν μεγαλύτερη προσοχή στην εκπαίδευση των καταναλωτών και στην ειδική πρακτική στην παροχή φυτικών φαρμάκων.

Μεθοδολογία: Στην μεθοδολογία έγινε χρήση της ανάλυσης SWOT που αναλύσαμε τα δυνατά και τα αδύνατα σημεία καθώς και τις ευκαιρίες και τις απειλές. Επίσης έγινε παλινδρόμηση για τις παρενέργειες των φαρμάκων με τρεις μεταβλητές, φύλο, ηλικία και πολυφαρμακία. Το δείγμα αποτελείτο από 87 άτομα που λαμβάνουν φάρμακα.

Συμπεράσματα: Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από την λήψη φαρμάκων συσχετίζεται θετικά με την ηλικία. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από την λήψη φαρμάκων συσχετίζεται θετικά με την πολυφαρμακία. Επίσης οι γυναίκες παρουσίασαν υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με τους άντρες.

«THE EFFECT OF PHARMACEUTICAL POLICY ON THE MARKET AND THE IMPORTANCE OF MEDICINAL INFRASTRUCTURE AS A PILLAR FOR THE DEVELOPMENT AND SAFEGUARDING OF THE MEDICINE»

Keywords: Medicines, Pharmacovigilance, Pharmaceutical Policy, Regulatory settings, Adverse Reaction

Abstract

The purpose of this dissertation is to analyze the impact of the drug policy on the market and the importance of pharmacovigilance for the safety of citizens.

Pharmacovigilance supports the safe and appropriate use of drugs. Spontaneous reporting of adverse drug reactions (ADR) is an essential component of pharmacovigilance. However, there is significant underestimation of the side effects. The undesirable effects of drugs have become a major problem in developing countries. Pharmacovigilance knowledge could provide the basis for interventions aimed at improving reference rates and reducing ADR (adverse drug reactions).

In order to broaden the knowledge about the actual adverse drug reactions and to avoid the waste of scarce resources for the detection and analysis of adverse events, the events resulting from such situations should be reduced or eliminated. Therefore, WHO Member States are encouraged to strengthen national legislation, registration and quality assurance and control of herbal medicines. In addition, national health authorities should pay more attention to consumer education and a specific practice in the supply of herbal medicines.

Methodology: The methodology used was the SWOT analysis we analyzed strengths and weaknesses as well as opportunities and threats. Regression was also made for the side effects of drugs with three variables, sex, age and polypharmacy. The sample consisted of 87 people taking medication.

Conclusions: The frequency of adverse drug reactions is positively correlated with age. The frequency of drug-related adverse reactions is positively correlated with multi-drug therapy. Women also showed higher rates than men]

Περιεχόμενα

Περίληψη	ix
Abstract	xi
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	xv
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	xvii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	3
1.1 Γενικά για την Πολιτική Φαρμάκου	3
1.2 Δυναμική της Αγοράς	6
1.3 Φαρμακευτικές Δαπάνες και Φαρμακευτική Αγορά	8
1.4 Επιλογές Πολιτικής για την Τιμολόγηση και την Αγορά Φαρμάκων	10
1.5 Τεχνικές που Χρησιμοποιούνται για τον Καθορισμό των Επιπέδων Τιμών	11
1.5.1 Εξωτερική Τιμολόγηση Αναφοράς	12
1.5.2 Εσωτερική Τιμολόγηση Αναφοράς	14
1.5.3 Φαρμακοοικονομική Αξιολόγηση για Αγορές με Βάση την Αξία	17
1.5.4 Κόστος συν Τιμολόγηση	19
1.5.5 Εφαρμογή Πολιτικών Τιμολόγησης	21
1.5.6 Πολιτικές Αγοράς	23
1.5.7 Χρονοδιαγράμματα Αποπληρωμής ή Έντυπα	24
1.5.8 Διαχειριζόμενα Συστήματα Εισαγωγής	25
1.5.9 Τιμολόγηση και Πολιτικές Σχετικές με την Αγορά	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΤΑ ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	35
2.1 Ορισμός των Γενοσήμων	35
2.2 Ορισμός Καινοτόμων Φαρμάκων	38
2.3 Οι Αντιλήψεις των Ιατρών για τα Γενόσημα Φάρμακα	40
2.4 Μελέτες για την Υπερίσχυση της Αγοράς σε Γενόσημα ή Καινοτόμα	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ	49
3.1 Γενικά για την Φαρμακοεπαγρύπνηση	49
3.2 Ιστορικές Προοπτικές για την Παρακολούθηση της Πολιτικής Ασφάλειας των Φαρμάκων	51
3.3 Παγκόσμιοι Στρατιώτες της Φαρμακοεπαγρύπνησης	52
3.4 Φαρμακευτική Κατάρτιση στην Ρύθμιση των Φαρμάκων	54
3.5 Φαρμακοεπαγρύπνηση και Διεθνής Υγεία	56

3.6	Η Δήλωση της ERICE.....	57
3.7	Διεθνής Αντίδραση σε Θέματα Ασφάλειας Φαρμάκων.....	58
3.8	Νέα Έρευνα Σχετικά με την Ενημέρωση Πανδημικής Φαρμακευτικής Αγωγής.....	58
3.9	Παρατηρήσεις και Προκλήσεις για το Μέλλον	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΠΟ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ.....		63
4.1	Μελέτες για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκων στην Ευρώπη	63
4.1.1	Επεξεργασία των Ανεπιθύμητων Αντιδράσεων των Φαρμάκων που Υποβάλλονται από τους Ασθενείς	65
4.2	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις Φαρμάκων που Σχετίζονται με τη Θνησιμότητα και τη Νοσηρότητα: Αλληλεπιδράσεις και Υπερβολικές Δόσεις Φαρμάκων	70
4.3	Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκων Σε Παιδιά	77
ΑΝΑΛΥΣΗ SWOT.....		82
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ.....		85
5.1	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	86
5.2	Περιγραφική Στατιστική.....	87
5.3	Επαγωγική Στατιστική.....	90
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ		95
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		99

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Σχήμα 1.2.1 Καμπύλη κύκλου ζωής φαρμάκου.....	7
Σχήμα 2.1.1 Η αλλαγή στη χρήση του όρου «γονιδίωμα» σε σύγκριση με τους σχετικούς όρους.....	38
Σχήμα 3.1.1 Το μαύρο τρίγωνο της φαρμακοεπαγρύπνησης.....	50
Σχήμα 3.1.2 Κίτρινη καρτέλα.....	51
Σχήμα 4.2.1: Κορυφή:% των εισαγωγών στα νοσοκομεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, κάτω αριστερά:% ADR που μπορούν να αποφευχθούν, κάτω δεξιά:% ADR που προκαλείται από DDI.....	73
Πίνακας 1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	87
Γράφημα 1. Φύλο.....	88
Γράφημα 2. Ηλικία.....	88
Πίνακας 2 Περιγραφικά στοιχεία των μεταβλητών που αναφέρονται στα φάρμακα..	89
Γράφημα 3. Περιγραφικά στοιχεία των μεταβλητών που αναφέρονται στα φάρμακα	90
Πίνακας 3 Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων * Φύλο.....	91
Γράφημα 4. Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων * Φύλο.....	91
Πίνακας 4 Συσχετίσεις Pearson εξαρτημένων και ανεξάρτητων μεταβλητών.....	92
Πίνακας 5 Αποτελέσματα προσαρμογής μοντέλου με εξαρτημένη μεταβλητή την συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων.....	92
Πίνακας 6 Αποτελέσματα συντελεστών του μοντέλου πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης.....	93

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ADR	Ανεπιθύμητες ενέργειες
FDA	Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων
ΟΟΣΑ	Οργανισμός Οικονομικής Συνεργίας και Ανάπτυξης
LMIC	Χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος
MSH	Οδηγός διεθνώς δείκτη τιμών
MRP	Μέγιστη τιμή λιανικής πώλησης
EMA	Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων
IMI	Πρωτοβουλία για τα καινοτόμα φάρμακα
EFPIA	Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Φαρμακευτικών Βιομηχανιών και Ενώσεων
UMC	Κέντρο Παρακολούθησης της Ουσάλα
CIOMS	Συμβούλιο Διεθνών Οργανισμών Ιατρικών Επιστημών
ΜΚΟ	Μη Κυβερνητικές Οργανώσεις
ΕΟΦ	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
SNPs	Γονιδίωμα για τον πολυμορφισμό ενός Νουκλεοτιδίου
RMP	Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα φάρμακα άλλαξαν τον τρόπο θεραπείας των ασθενειών. Παρά τα πλεονεκτήματα της φαρμακοθεραπείας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ένας αναγνωρισμένος κίνδυνος της φαρμακευτικής θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADR) είναι μια συχνή, αποφευχθείσα αιτία ασθένειας, αναπηρίας και θανάτου. Μια ADR μπορεί να οριστεί ως «μια αισθητά επιβλαβής ή δυσάρεστη αντίδραση, που προκύπτει από μια παρέμβαση που σχετίζεται με τη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος, η οποία προβλέπει κίνδυνο από τη μελλοντική χορήγηση και δικαιολογεί πρόληψη ή ειδική θεραπεία ή αλλοίωση του δοσολογικού σχήματος ή απόσυρση το προϊόντος» (Edwards IR, 2000).

Η φαρμακοεπαγρύπνηση έχει περιγραφεί ως «η επιστήμη και οι δραστηριότητες που σχετίζονται με την ανίχνευση, την αξιολόγηση, την κατανόηση και την πρόληψη των δυσμενών επιδράσεων των φαρμάκων ή άλλων πιθανών προβλημάτων σχετικών με τα φάρμακα. Αποτελεί θεμελιώδη συνιστώσα αποτελεσματικών συστημάτων ρύθμισης των φαρμάκων, προγραμμάτων δημόσιας υγείας και κλινικής πρακτικής» (World Health Organization, 2002). Η φαρμακοεπαγρύπνηση υποστηρίζει την ασφαλή και κατάλληλη χρήση των φαρμάκων μέσω α) της προώθησης της ανίχνευσης προηγούμενων άγνωστων ανεπιθύμητων ενεργειών και αλληλεπιδράσεων και της αύξησης της συχνότητας των γνωστών ADR, β) τον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ADRs και γ) την εκτίμηση των ποσοτικών πτυχών της ανάλυσης οφέλους διάδοσης πληροφοριών για τη βελτίωση της συνταγογράφησης και της ρύθμισης των φαρμάκων (World Health Organization, 2000).

Ένα από τα πρώτα στοιχεία για την καθιέρωση ενός συστήματος παρακολούθησης της ασφάλειας των φαρμάκων ήταν η επιτροπή που συνέστησε η Lancet να αναφέρει τις θνησιμότητες που προκύπτουν από την αναισθησία στη Βρετανία και τις αποικίες της. Η σύσταση της επιτροπής ήταν σε αντίθεση με το θάνατο ενός κοριτσιού ηλικίας 15 ετών που είχε υποβληθεί σε αναισθησία με χλωροφόρμιο για την απομάκρυνση ενός κηδεμόνα (Routledge P, 1998, van Grootheest K, 2003) το 1848. Το 1950, καταγράφηκαν αναφορές περιπτώσεων απλαστικής αναιμίας που σχετίζονται με τη

χρήση χλωραμφενικόλης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) (Rich ML, 1950). Ως αποτέλεσμα, το Συμβούλιο για τα Φάρμακα του Αμερικανικού Ιατρικού Συνδέσμου δημιούργησε ένα Μητρώο Αίματος Δυσκρασίας (Wallerstein RO, 1969) (η δυσκρασία αναφέρεται σε ανεπαρκή σύνθεση των πρωτεϊνών του αίματος από το ήπαρ, ιδίως παραγόντων πήξης) και μέχρι το 1961 η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) άρχισε τη συστηματική συλλογή αναφορών όλων των τύπων ADR, κυρίως μέσω του Προγράμματος αναφοράς των νοσοκομείων. Ωστόσο, ήταν μια επιστολή από τον Δρ WG McBride, η οποία δημοσιεύθηκε στο Lancet, υποδηλώνοντας μια σύνδεση μεταξύ συγγενών δυσμορφιών σε νεογέννητα βρέφη και φαρμάκου θαλιδομίδης που παρείχε έναν από τους σημαντικότερους καταλύτες για την παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων. Η θαλιδομίδη συντέθηκε για πρώτη φορά το 1954, εισήχθη στο κοινό το 1956 και ευρέως συνταγογραφήθηκε ως μια αβλαβής θεραπεία για πρωινή ασθένεια και ναυτία. Μέχρι τις 25 Νοεμβρίου 1961, η θαλιδομίδη αποσύρθηκε από την αγορά από τον κατασκευαστή της. Εκτιμάται ότι μεταξύ 6000 και 12 000 παιδιών είχαν γεννηθεί με σοβαρές συγγενείς δυσμορφίες ως αποτέλεσμα της μητρικής χρήσης της θαλιδομίδης (Randall T. 1990). Μέχρι το 1968, δέκα χώρες (Αυστραλία, Καναδάς, Τσεχοσλοβακία, Γερμανία, Κάτω Χώρες, Ιρλανδία, Νέα Ζηλανδία, Σουηδία, Ηνωμένο Βασίλειο και ΗΠΑ), με εθνικά κέντρα παρακολούθησης φαρμάκων, συνεργάστηκαν και συμμετείχαν στο Πρότυπο Πιλοτικής Έρευνας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τη διεθνή παρακολούθηση των φαρμάκων (van Grootheest K, 2003). Το 1972, δημοσιεύθηκε μια έκθεση που αποτέλεσε τη βάση του σημερινού διεθνούς συστήματος εθνικών κέντρων που συνεργάζονται με το πρόγραμμα της ΠΟΥ (van Grootheest K 2003, Olsson S.1998, World Health Organization, 1972).

Η δημιουργία ενός συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης είναι απαραίτητη για την υποστήριξη της πολιτικής δημόσιας υγείας. Η μελέτη του Olsson et al (Olsson S, 2010), στην οποία συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης από 55 χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, αποκάλυψε ότι οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν μέσω αυτών των δραστηριοτήτων χρησιμοποιήθηκαν με ποικίλους τρόπους από τις χώρες για να βοηθήσουν τις ρυθμιστικές λειτουργίες, και να αναπτύξουν βασικές λίστες φαρμάκων και κατευθυντήριες οδηγίες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

«Υγεία τίμιον αλλ' ευμετάστατον.»

μετάφραση: η υγεία είναι πολύτιμη αλλά ευμετάβλητη.

Πλούταρχος, 47-120 μ.Χ., Αρχαίος Έλληνας ιστορικός

Παραδοσιακά, ο τομέας της «πολιτικής για την υγεία» αναφέρεται σε ιατρικές πολιτικές που επηρεάζουν την υγεία των ανθρώπων. Ωστόσο, πολλοί υποστήριξαν ότι οι πολιτικές, κοινωνικές και οικονομικές πολιτικές έχουν ίση και μερικές φορές μεγαλύτερη επιρροή στην υγεία των πληθυσμών (Fort M, 2004).

1.1 Γενικά για την Πολιτική Φαρμάκου

Οι συνολικές δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη αυξάνονται έντονα και το κόστος των φαρμάκων αποτελεί μείζονα παράγοντα παγκοσμίως (Hartford, CT, 2012). Η πρόσφατη δημόσια κατακραυγή για τις εξαιρετικά υψηλές τιμές συνταγογραφούμενων φαρμάκων κατέστησε το θέμα αυτό δημοφιλή στα μέσα μαζικής ενημέρωσης και πολιτικό θέμα. Η συζήτηση για τις τιμές των φαρμάκων έχει μετακινηθεί από ακαδημαϊκό και κυβερνητικό επίπεδο σε ευρύτερο κοινωνικό επίπεδο και τώρα περιλαμβάνει την αξιολόγηση των επιπτώσεων του κοινού. Η τιμή των φαρμάκων ήταν ένα από τα ζητήματα της εκστρατείας στις προεδρικές εκλογές του 2016 στις ΗΠΑ (Nguyen TA. 2011).

Πολλά παραδείγματα υψηλών τιμών φαρμάκων υπάρχουν και συχνά συζητούνται στα μέσα ενημέρωσης στις χώρες της Ευρώπης. Περιλαμβάνουν διάφορους τύπους θεραπευτικών φαρμάκων και γεωγραφιών. Οι κυβερνήσεις και οι ασφαλιστικές εταιρείες υγείας αγωνίζονται με τη δραματική αύξηση του κόστους των νέων φαρμάκων (OECD, 2008, Picazo OF 2012, Pillay A 2010). Τον Δεκέμβριο του 2015, η Γερουσία των ΗΠΑ εξέδωσε προειδοποιητική έκθεση σχετικά με την κλιμακούμενη τιμή των φαρμάκων του Sivaldi και τις επιπτώσεις του στο υγειονομικό σύστημα των ΗΠΑ. Η έκθεση της επιτροπής ανέφερε ότι η φαρμακευτική εταιρεία Gilead Sciences

είχε θέσει την τιμή ως σημείο αναφοράς για να «αυξήσει το όριο τιμών» για τα μελλοντικά φάρμακα κατά της ηπατίτιδας C όπως το Harvoni, μειώνοντας έτσι εν συντομία τον αριθμό των επιλέξιμων ασθενών για αυτές τις ανώτερες θεραπείες για να θεραπεύσουν τον HCV (Shillcutt SD 2009). Οι αμερικανικές επιτροπές του Κογκρέσου έχουν ξεκινήσει έρευνες για παρόμοιες πρακτικές τιμολόγησης φαρμάκων (Singer ME, 2008).

Παράλληλα, από την άλλη πλευρά του Ατλαντικού, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Αλληλεγγύης (NICE), απέρριψε αρχικά την επιστροφή δαπανών για δύο δαπανηρές ανοσοθεραπείες καρκίνου-nivolumab (Opdivo®) και trastuzumab / emtansine (Kadcyla®) παρά τη σκληρή αντίθεση της βιομηχανίας και των ομάδων ασθενών (Robertson J, 2003). Και στις δύο περιπτώσεις, το κόστος εκτιμάται ότι ανέρχεται σε £ 90.000 ανά ασθενή ετησίως (Dukes MNG, 2002). Με μια σειρά από καλύτερα στοχοθετημένες ανοσοθεραπείες - που ταιριάζουν σε πολύ υποσχόμενες προσεγγίσεις ιατρικής ακρίβειας - στην πορεία τους προς την αγορά, και η χρηματοδότηση της κρίσης αναμένεται να εμβαθύνει και να φτάσει σε κρίσιμο επίπεδο ακόμη και για τις πλουσιότερες χώρες (Picazo OF, 2012). Η γερμανική κυβέρνηση σκοπεύει να περιορίσει το δικαίωμα των εταιρειών να καθορίζουν τιμές εκτόξευσης. Το Βέλγιο, το Λουξεμβούργο και οι Κάτω Χώρες συνεργάζονται για να αναζητήσουν μια κοινή προσέγγιση στις διαπραγματεύσεις τιμών τους με τις φαρμακευτικές εταιρείες. Ένα σχόλιο του Lancet τον Ιανουάριο του 2017 που συνυπογράφει ο Υπουργός Υγείας της Ολλανδίας, Edith Schippers, δήλωσε ότι: «Χρειαζόμαστε σημαντικές προσπάθειες τόσο από τη φαρμακευτική βιομηχανία όσο και από τις κυβερνήσεις να επενδύσουν σε νέα φάρμακα, να παρέχουν πλήρη διαφάνεια σχετικά με το κόστος, τις τιμές και ποιος πληρώνει εκ των προτέρων, και να σέβεται το νομικό χώρο των κυβερνήσεων για την προστασία της δημόσιας υγείας. Εάν δεν επιτύχουμε αυτές τις προσπάθειες, δεν μπορούμε να εγγυηθούμε την πρόσβαση των ανθρώπων σε καινοτόμα και οικονομικά προσιτά φάρμακα» (Picazo OF, 2012).

Κατά μέσο όρο, οι χώρες του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) δαπανούν το 17% των προϋπολογισμών τους για την υγειονομική περίθαλψη για τα φαρμακευτικά προϊόντα (OECD,2008) σε ορισμένες χώρες, είναι ακόμη περισσότερο και των χωρών μεσαίου εισοδήματος (LMIC), οι δαπάνες για τα φάρμακα μπορούν να αποτελέσουν κρίσιμο πρόβλημα δημόσιας υγείας (OECD,2008) με

ορισμένα φάρμακα μακριά από τους ασθενείς, ακόμη και για τους ασθενείς που είναι ασφαλισμένοι (Nguyen TA, 2013), των ασφαλιστρών ή των φόρων, οι ρυθμιστικές αρχές αναγκάζονται να περιορίσουν την πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη η οποία αφήνει τους ασθενείς χωρίς τις καλύτερες θεραπείες (Nguyen TA, 2013). Η ανησυχία είναι ότι η φαρμακοβιομηχανία μπορεί να μπει στον πειρασμό να δει αυτά τα μοντέλα υψηλών τιμών ως την κατεύθυνση για τη μελλοντική τιμολόγηση των νέων φαρμάκων που επηρεάζουν τους μεγαλύτερους πληθυσμούς (Hartford, CT 2012).

Η διαμάχη σχετικά με τις τιμές των ναρκωτικών συνταγών δεν είναι καινούργια. Στη δεκαετία του 1990, υπήρξαν συγκρίσιμες θερμές συζητήσεις σχετικά με τις υψηλές τιμές των ιντερφερονών, της πακλιταξέλης (Taxol®) και του φαρμάκου για το HIV / AIDS (MSH, 1997). Αν και οι τιμές αυτών των φαρμάκων ήταν πολύ χαμηλότερες από τα σημερινά νέα επίπεδα τιμών φαρμάκων, το γεγονός ότι οι φορολογούμενοι είχαν βοηθήσει να πληρώσουν για την ανάπτυξη αυτών των καινοτόμων θεραπειών τότε, δημιούργησε δημόσιο διάλογο για δίκαιη τιμολόγηση. Στο LMIC, όπου η ανάγκη χορήγησης φαρμάκων για τον ιό HIV / AIDS ήταν η υψηλότερη, το ζήτημα της δίκαιης τιμολόγησης ήταν ακόμα πιεστικότερο, ιδίως όσον αφορά τη προβληματική διαθεσιμότητα βασικών φαρμάκων για το HIV (MSH, 1997).

Οι φαρμακευτικές δαπάνες βασίζονται σε δύο παράγοντες: τιμή και όγκο. Αυτό σημαίνει ότι η ρύθμιση μπορεί είτε να στοχεύει στη μείωση των τιμών των ναρκωτικών είτε να μειώσει τη χρήση τους. Από τη μία πλευρά, αυξάνεται το προσδόκιμο ζωής (και η γήρανση του πληθυσμού παγκοσμίως). Ως εκ τούτου, μετά τις προσδοκίες καινοτομίας για τα ναρκωτικά και τις στατιστικές αύξησης της χρήσης είναι πιθανό ότι το κόστος θα συνεχίσει να αυξάνεται (Nguyen AT 2010). Πολλές χώρες επιδιώκουν την καθολική κάλυψη υγείας με την καθοδήγηση της παγκόσμιας δημόσιας κοινότητας για τη μείωση των επιμέρους καταστροφικών δαπανών (Nolen LB, 2005). Παρόλο που οι χώρες αυτές αποτρέπουν μεμονωμένες καταστροφικές δαπάνες με τη συγκέντρωση κινδύνων και κόστους, εξακολουθεί να είναι απαραίτητη μια βιώσιμη λύση στο πρόβλημα του ταχέως αυξανόμενου κόστους φαρμάκων. Η λύση θα απαιτήσει πρωτοφανή μέτρα για να αποφευχθεί η έξοδος από τον έλεγχο του κόστους υγειονομικής περίθαλψης (Nolen LB, 2005).

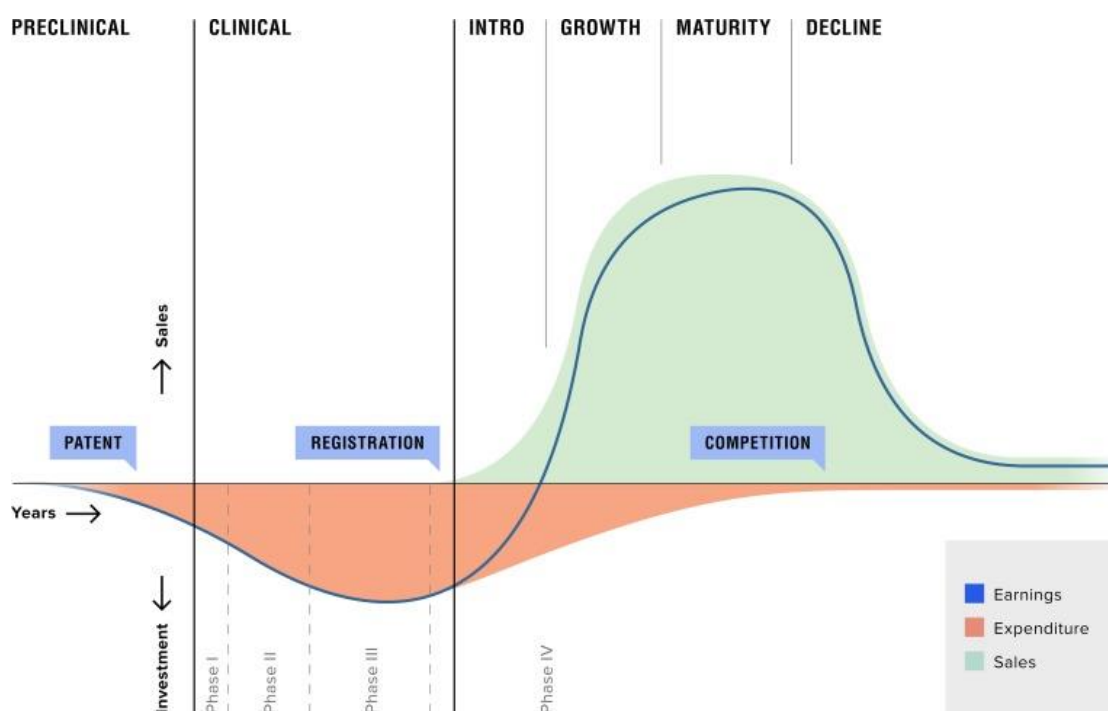
Πολλά άρθρα έχουν γραφτεί για το υψηλό κόστος των φαρμάκων. Οι περισσότεροι προσπαθούν να ορίσουν την αιτία των υψηλών τιμών φαρμάκων όσον αφορά τις κυβερνητικές πολιτικές ή τις στρατηγικές βιομηχανικής τιμολόγησης και να προτείνουν συναφή μέτρα πολιτικής για την καταπολέμηση του φαινομένου. Η επανεξέταση αυτή λαμβάνει μια άλλη οπτική γωνία και παρουσιάζει μια συνολική ανάλυση της μακροπρόθεσμης δυναμικής των φαρμακευτικών αγορών, των κύκλων ζωής των ναρκωτικών και τις ενίοτε απρόβλεπτες, αντιπαραγωγικές επιδράσεις των παρεμβάσεων της αγοράς από τις κυβερνήσεις και τους ασφαλιστές υγείας. Ο στόχος είναι να προσδιοριστεί το τι έχει προκαλέσει η πρόσφατη εκθετική άνοδο των τιμών των ναρκωτικών και τι μπορεί να γίνει όσον αφορά τα μέτρα γύρω από την τιμολόγηση των ναρκωτικών για τη διασφάλιση δίκαιης πρόσβασης σε καινοτόμα φάρμακα.

1.2 Δυναμική της Αγοράς

Η αιτιολόγηση για τις υψηλές τιμές των φαρμάκων μπορεί να θεωρηθεί ως μέρος της μεταβαλλόμενης φύσης των κύκλων ζωής των φαρμάκων και της δυναμικής της αγοράς.

Οι κύκλοι ζωής περιγράφουν τη συμπεριφορά στην αγορά πολλών προϊόντων. Γενικά, το σχήμα του κύκλου ζωής του προϊόντος αντιπροσωπεύεται από ένα γράφημα "σχήμα καμπάννας", μια παραβολή, όπως παρουσιάζεται στο **Σχήμα 1.2.1**. Αν και οι ιδιότητες μπορεί να ποικίλουν, πολύ το γενικό σχήμα της καμπύλης των επενδύσεων κατά τη διάρκεια της φάσης ανάπτυξης φαρμάκου, οι πωλήσεις μετά την καταχώριση και η παρακμή μέσω του ανταγωνισμού και της λήξης ισχύος των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας ισχύουν για τα περισσότερα φάρμακα (Picazo OF,2010). Οι κύκλοι ζωής φαρμάκων έχουν γενικά τέσσερα στάδια: (Picazo OF,2010) Πρώτον, υπάρχει μια τροχιά δοκιμής και έγκρισης. Δεύτερον, μετά την εισαγωγή του φαρμάκου υπάρχει επέκταση της αγοράς και το προϊόν συνοδεύεται από αυξανόμενες προσδοκίες και επέκταση της ένδειξης φαρμάκων. Στη συνέχεια, η ωριμότητα φαρμάκων με υψηλό όγκο πωλήσεων συνοδεύεται από αυξανόμενη κριτική και απογοήτευση όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και τις παρενέργειες. Τέλος, υπάρχει συμβιβαστική χρήση και περιορισμένη εφαρμογή φαρμάκων. Στις περισσότερες περιπτώσεις, πρόκειται για μια σταδιακή διαδικασία που περιλαμβάνει την τεκμηρίωση λιγότερο ευνοϊκών εμπειριών και αναφορών σχετικά με την αποτελεσματικότητα του

φαρμάκου και τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην καθημερινή πρακτική. Έτσι, η εκτίμηση του οφέλους-κινδύνου του φαρμάκου και το προφίλ ασφάλειας που προκύπτει προκύπτουν συνεχείς αναθεωρήσεις. Με την πάροδο του χρόνου, οι νέες και πιθανώς καλύτερες εναλλακτικές λύσεις κερδίζουν την προσοχή. Αυτό αποτελεί μέρος μιας εξελικτικής διαδικασίας επιλογής και προσαρμογής. Τα περισσότερα φάρμακα επώνυμα προϊόντα συνεχίζουν τη σταδιοδρομία τους ως γενόσημα μετά τη λήξη των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας τους. Κατά μέσο όρο αυτό οδηγεί σε μια 20-25 χρόνια θεραπευτική διάρκεια ζωής στην «τσάντα του γιατρού» -το χαρτοφυλάκιο φαρμάκων που διατίθεται σε γιατρό- λόγω της θεραπευτικής υποκατάστασης και του ανταγωνισμού μεταξύ επώνυμων φαρμάκων και γενοσήμων φαρμάκων (Robertson J, 2003). Γενική καμπύλη που περιγράφει τις επενδύσεις και τα κέρδη καινοτόμου φαρμάκου κατά τη διάρκεια της έρευνας και ανάπτυξης και της απόδοσης της αγοράς. Οι φάσεις του κύκλου ζωής υποδεικνύονται πάνω από το γράφημα και οι φάσεις της τροχιάς E & A βρίσκονται κάτω από το γράφημα.



Σχήμα 1.2.1 Καμπύλη κύκλου ζωής φαρμάκου.

Αυτό που έχουμε την τάση να ξεχνάμε είναι ότι τα θεραπευτικά φάρμακα είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με ένα δυναμικό μείγμα απόψεων, πρακτικών και τελετουργικών και ως εκ τούτου είναι σημαντικές μάρκες θεραπείας ως πολιτιστική διαδικασία. Ωστόσο, οι γιατροί, οι ρυθμιστικές αρχές, οι ασφαλιστές υγείας, οι ασθενείς και οι πολιτικοί προτιμούν να πιστεύουν ότι πρόκειται για φάρμακα που βασίζονται σε αποδεικτικά στοιχεία και όχι για ενθουσιασμό ή πίστη για ένα συγκεκριμένο φάρμακο που καθιστά ένα φάρμακο περισσότερο ή λιγότερο θεραπευτικά αποτελεσματικό. Ο Dan Ariely, (2010) οικονομολόγος συμπεριφοράς στο Τεχνολογικό Ινστιτούτο της Μασαχουσέτης, και η ερευνητική ομάδα του έδειξαν ότι ένα χάπι των 10 λεπτών δεν σκοτώνει τον πόνο ούτε ένα χάπι των \$ 2,50, ακόμα και όταν είναι πανομοιότυπα placebos (ένα φάρμακο ή μια διαδικασία που προδιαγράφεται για το ψυχολογικό όφελος για τον ασθενή και όχι για οποιοδήποτε φυσιολογικό αποτέλεσμα). Αυτό μπορεί εν μέρει να εξηγεί τις προτιμήσεις των γιατρών και των ασθενών για φάρμακα με υψηλό κόστος και για φθηνά, ευρέως διαθέσιμα, χημικά και θεραπευτικά γενικά ισοδύναμα (Hartford, CT, 2012).

1.3 Φαρμακευτικές Δαπάνες και Φαρμακευτική Αγορά

Οι χώρες υψηλού εισοδήματος παραμένουν η κυριότερη αγορά για τη φαρμακευτική βιομηχανία. Οι χώρες αυτές αντιπροσώπευαν το 2006 το 16% του παγκόσμιου πληθυσμού, δηλαδή το 78,5% των φαρμακευτικών δαπανών παγκοσμίως (Lu et al., 2011). Αντίθετα, το 84% του παγκόσμιου πληθυσμού που ζει σε χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος LMIC (Lower Middle Income Countries) κατανάλωσε μόνο το 21,5% των συνολικών δαπανών του κόσμου για φαρμακευτικά προϊόντα. Αυτό οδήγησε σε σημαντική διαφορά με τις κατά κεφαλήν φαρμακευτικές δαπάνες που κυμαίνονται από 7,61 δολάρια Ηνωμένων Πολιτειών σε χώρες με χαμηλό εισόδημα έως 431,6 δολάρια ΗΠΑ σε χώρες υψηλού εισοδήματος (Lu et al., 2011). Παρόλα αυτά, οι LMICs γίνεται όλο και πιο σημαντική αγορά, δεδομένου ότι οι φαρμακευτικές δαπάνες αυξάνονται ταχύτερα σε LMIC από ό, τι στις χώρες υψηλού εισοδήματος (Lu et al., 2011).

Οι φαρμακευτικές δαπάνες είναι συνάρτηση της τιμής του φαρμάκου, του όγκου των φαρμάκων που καταναλώνονται και της αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των δύο

μεταβλητών (Gerdtham et al., 1998, Chen and Schweitzer 2008). Οι παράγοντες που προκαλούν αύξηση των παγκόσμιων φαρμακευτικών δαπανών ποικίλλουν αλλά εμπίπτουν σε δύο κύριες ομάδες: μεταβολές στην κατανάλωση και στις τιμές (De Joncheere et al., 2002, NIHCM 2002, Lu et al., 2011). Ως εκ τούτου, κατά την εξέταση των φαρμακευτικών προϋπολογισμών, οι φαρμακευτικές πολιτικές πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να αντιμετωπίζουν τόσο την τιμολόγηση όσο και το επίπεδο κατανάλωσης που αναμένεται να προκύψει στις προβλέψεις του προϋπολογισμού.

Η φαρμακευτική αγορά περιλαμβάνει τρία βασικά υποδιαστήματα: εξωχρηματιστηριακά (OTC) φάρμακα, νοσοκομειακά φάρμακα για νοσηλευόμενους και συνταγογραφούμενα φάρμακα για εξωτερικούς ασθενείς (Jönsson 1994). Στις περισσότερες χώρες, ανεξαρτήτως υψηλού ή χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, το OTC submarket είναι μια σχετικά ελεύθερη αγορά, η οποία είναι σε μεγάλο βαθμό αυτορρυθμιζόμενη. Χαρακτηρίζεται από γνωστά φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά για σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα (Ess et al., 2003). Η ζήτηση για OTC φάρμακα είναι καθορισμένη από τον ασθενή, με ή χωρίς επιρροή από τους συνταγογράφους. Τα εξωχρηματιστηριακά φάρμακα είναι συχνά μη επιστρεπτέα και χρηματοδοτούνται από τα έξοδα των ασθενών, τα οποία ενδεχομένως καθιστούν ευαίσθητες τις τιμές. Οι κυβερνήσεις αφήνουν συνήθως την τιμολόγηση των μη επιστρεπτέων εξωχρηματιστηριακών φαρμάκων στις δυνάμεις της αγοράς. Ωστόσο, ρυθμίζοντας την ταξινόμηση των OTC φαρμάκων, οι κυβερνήσεις μπορούν να επηρεάσουν έμμεσα την τιμή αυτών των φαρμάκων.

Οι δαπάνες για τα φάρμακα στο νοσοκομειακό υποτομέα εντάσσονται γενικά στο συνολικό προϋπολογισμό του νοσοκομείου. Τυπικά, το εύρος και ο τύπος των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στα νοσοκομεία υπόκεινται στις πολιτικές νοσοκομειακών και θεραπευτικών επιτροπών. Τα φάρμακα μπορούν να αγοραστούν είτε μέσω άμεσης διαπραγμάτευσης με κατασκευαστές, είτε μέσω διαγωνισμού, με αποτέλεσμα συχνά μειωμένη τιμή ή εκπτώσεις. Στις περισσότερες χώρες υψηλού εισοδήματος, οι τιμές φαρμάκων στα νοσοκομεία συχνά δεν υπόκεινται σε κρατικές πολιτικές αγοράς ή τιμολόγησης (Jacobzone 2000). Ωστόσο, σε ορισμένες δικαιοδοσίες, συμπεριλαμβανομένων πολλών LMICs, οι κυβερνήσεις χρηματοδοτούν νοσοκομεία και συνεπώς οι πολιτικές ενδέχεται να επηρεάσουν την αγορά.

Η υποπεριοχή για εξωτερικά ιατρεία συνταγογραφούμενου φαρμάκου συχνά αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο ποσοστό των συνολικών φαρμακευτικών δαπανών ενός έθνους και συχνά χρηματοδοτείται από τον εθνικό προϋπολογισμό σε χώρες υψηλού εισοδήματος. Στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες και χώρες του ΟΟΣΑ, για παράδειγμα, τα εξωτερικά ιατρεία αντιπροσωπεύουν το 75-84% των συνολικών φαρμακευτικών δαπανών, εκ των οποίων το 50-80% μπορεί να επιστραφεί από τα συστήματα δημόσιας ασφάλισης ή κοινωνικής ασφάλισης (Ess et al 2003, OECD 2008). Ως κυρίαρχος αγοραστής, οι περισσότερες ευρωπαϊκές κυβερνήσεις και οι κυβερνήσεις του ΟΟΣΑ διαθέτουν συμφωνίες φαρμακευτικών πλεονεκτημάτων σε αυτό τον υποτομέα (GÖG / ÖBIG 2006, OECD 2008). Αντίθετα, στα LMIC, οι περισσότερες πληρωμές είναι εκτός τσέπης (OOP). Το 2006, οι ιδιωτικές δαπάνες για τα φάρμακα ως μέρος της συνολικής φαρμακευτικής δαπάνης κατά κεφαλή σε LMIC κυμαίνονταν από 61,2 έως 76,9% (Lu et al., 2011). Αυτό αλλάζει την ισχύ που μπορεί να ασκήσει η κυβέρνηση από το να είναι ο κυρίαρχος αγοραστής σε μια αδύναμη ρυθμιστική αρχή. Η αδύναμη ισχύ που ασκείται από τις κυβερνήσεις του LMIC ενισχύεται από το γεγονός ότι σε κακές ρυθμίσεις πόρων των LMIC, οι νόμοι και οι κανονισμοί μπορεί να υπάρχουν, αλλά συχνά δεν εφαρμόζονται επαρκώς (Nguyen et al., 2010). Η έλλειψη αξιόπιστων πληροφοριακών συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης σε LMICs συμβάλλουν επίσης στην κακή εφαρμογή, παρακολούθηση και αξιολόγηση των παρεμβάσεων στον τομέα της υγείας γενικότερα και των τιμών των φαρμακευτικών προϊόντων και των πολιτικών προμηθειών ειδικότερα (Azubuike και Ehiri 1999, Tomasi et al 2004, Nolen et al. Nguyen 2011). Τα ακόλουθα τμήματα επικεντρώνονται στις βασικές στρατηγικές πολιτικής που υιοθετήθηκαν για την τιμολόγηση και την αγορά φαρμάκων στην υποπεριοχή των εξωτερικών ασθενών με συνταγή ιατρικής, με ιδιαίτερη αναφορά στις LMIC.

1.4 Επιλογές Πολιτικής για την Τιμολόγηση και την Αγορά Φαρμάκων

Υπάρχει ένας πλούτος βιβλιογραφίας σχετικά με τις επιλογές πολιτικής για την τιμολόγηση και την αγορά φαρμακευτικών προϊόντων, αλλά ελάχιστα επικεντρώνεται στα LMIC. Οι περισσότερες έρευνες έχουν αναληφθεί στην Ευρώπη και στις χώρες

του ΟΟΣΑ (Jacobzone 2000, Επιτροπή παραγωγικότητας 2001, Rietveld και Haaijer-Ruskamp 2002, Ess et al 2003, Mrazek και Mossialos 2004, GÖG / ÖBIG 2006, Mossialos et al 2006, De Swaef και Antonissen 2007, Kovács et al, 2007, Moïse και Docteur 2007a, b, Docteur 2007a, b, 2008, OECD 2008, Vogler et al., 2008). Μόνο μερικές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε LMICs (Gray και Matsebula 2000, Liu et al 2000, Zhen 2004, Meng et al., 2005, Chen και Schweitzer 2008, Sengupta κ.ά., 2008, Sun et al., 2008, Jirawattanapisal κ.ά. 2009, Thatte et al., 2009). Με βάση τα αποτελέσματα 53 ερευνών με βάση τη μεθοδολογία WHO / HAI, συνιστώνται ορισμένες επιλογές πολιτικής για τη βελτίωση της προσιτότητας και της διαθεσιμότητας φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των πολιτικών τιμολόγησης και αγοράς (Cameron et al., 2011). Μια σύνοψη της τιμολόγησης φαρμάκων, της χρηματοδότησης και των δημόσιων συμβάσεων στις χώρες της Περιφέρειας του Δυτικού Ειρηνικού μπορεί να βρεθεί στη διεύθυνση www.piemeds.com (WHO-WPRO 2009).

Οι πολιτικές φαρμακευτικής τιμολόγησης και αγοράς είναι κανονισμοί ή διαδικασίες που χρησιμοποιούνται από κυβερνητικές αρχές ή υπεύθυνους λήψης αποφάσεων για τον προσδιορισμό ή την επιρροή των τιμών που καταβάλλονται για τα φάρμακα (Vogler et al., 2008). Αυτές οι πολιτικές μπορούν να στοχεύσουν τις τιμές των κατασκευαστών, τις χονδρικές τιμές, τις τιμές λιανικής ή τις τιμές αποζημίωσης. Οι τιμές των φαρμάκων μπορούν να καθοριστούν άμεσα (π.χ. μέγιστες σταθερές τιμές, περικοπές τιμών ή παγώσεις τιμών) ή να επηρεάσουν έμμεσα τις τιμές των φαρμάκων (π.χ., ρύθμιση των κερδών) (Mrazek και Mossialos 2004, Aaserud et al., 2006). Οι τιμές μπορούν επίσης να αποτελέσουν αντικείμενο διαπραγμάτευσης ή καθορισμού μέσω μηχανισμού με βάση την αξία ή να καθοριστούν ανταγωνιστικά μέσω διαγωνισμών.

1.5 Τεχνικές που Χρησιμοποιούνται για τον Καθορισμό των Επιπέδων Τιμών

Όποια και αν είναι η προσέγγιση, το πιο δύσκολο έργο είναι η θέσπιση μιας λογικής, δίκαιης και κατάλληλης τιμής ή μιας λογικής μέγιστης τιμής (Rietveld and Haaijer-Ruskamp 2002). Οι χώρες διαφέρουν ως προς τον ορισμό μιας λογικής μέγιστης τιμής, ανάλογα με παράγοντες όπως τα όρια του προϋπολογισμού, η συνταγογραφούμενη συμπεριφορά, η δημογραφία και η στρατηγική σημασία της βιομηχανίας για την εθνική οικονομία (Mossialos et al., 2006). Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τον

υπολογισμό των εύλογων μέγιστων τιμών διαφέρουν επίσης. Συνήθως χρησιμοποιούνται συνδυασμοί δύο ή περισσότερων από τις ακόλουθες τεχνικές: εξωτερική τιμολόγηση αναφοράς, εσωτερική τιμολόγηση αναφοράς, οικονομική αξιολόγηση, ανώτατα όρια κόστους και τιμολόγησης (Jacobzone 2000, Επιτροπή παραγωγικότητας 2001, Rietveld και Haaijer-Ruskamp 2002, OECD 2008, Vogler et al., 2008).

1.5.1 Εξωτερική Τιμολόγηση Αναφοράς.

Μια από τις πιο κοινές διαδικασίες τιμολόγησης, που χρησιμοποιούνται επίσης σε συνδυασμό με άλλες στρατηγικές, είναι η εξωτερική τιμολόγηση αναφοράς (Vogler et al., 2008), γνωστή και ως διεθνής συγκριτική αξιολόγηση τιμών (Επιτροπή Παραγωγικότητας 2001) ή διεθνής τιμολόγηση αναφοράς (ΟΟΣΑ 2008). Στο σύστημα αυτό, οι τιμές του προϊόντος σε διάφορες χώρες σύγκρισης λαμβάνονται υπόψη για να καθοριστεί ένα όριο για την τιμή εισόδου στην αγορά ή την τιμή αποπληρωμής του προϊόντος. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να καθορίσει τις αυξήσεις των τιμών στην εγχώρια αγορά ή απλώς να καθορίσει ένα σημείο αναφοράς στη διαδικασία διαπραγμάτευσης (Rietveld and Haaijer-Ruskamp 2002, OECD 2008).

Η ακριβής μεθοδολογία που υιοθετείται ποικίλλει ανάλογα με την προοπτική των ρυθμιστικών αρχών, των αγοραστών και των πληρωτών, αλλά η διαδικασία εκτελείται συνήθως σε τρία βασικά στάδια. Πρώτον, την επιλογή των χωρών αναφοράς, η οποία συχνά βασίζεται στη γεωγραφική εγγύτητα, την οικονομική ομοιότητα, τους ιστορικούς δεσμούς, τη διαθεσιμότητα πληροφοριών για τις τιμές, τη δημόσια υγεία, το επίπεδο δημόσιας ασφάλισης υγείας, το επίπεδο επενδύσεων στη φαρμακευτική βιομηχανία και τη σχετική οικονομική σημασία της εγχώριας φαρμακευτικής παραγωγής (Critchley 2006, OECD 2008, Vogler et al., 2008, Espin et al., 2011). Οι χώρες αναφοράς συνήθως αριθμούν περίπου πέντε (Vogler et al., 2008). Δεδομένης της διαφοράς στη διαθεσιμότητα φαρμάκων μεταξύ των χωρών, ορισμένοι εμπειρογνώμονες συνιστούν να συμπεριληφθούν 10 χώρες αναφοράς (Critchley 2006).

Δεύτερον, καθορίζεται το επίπεδο σύγκρισης των τιμών και η «ημερομηνία τιμής» στη χώρα αναφοράς (π.χ. τρέχουσα τιμή έναντι τιμής κατά την έναρξη). Οι περισσότερες

ευρωπαϊκές χώρες χρησιμοποίησαν για σύγκριση τιμές εκ του εργοστασίου, δεδομένου ότι η προσέγγιση αυτή εξαλείφει τις διαφορές τιμών που προκαλούνται από τις διαφορές των προσαυξήσεων διανομής (GÖG / ÖBIG 2006). Στην Πολωνία, οι τιμές λιανικής και φαρμακείο λιανικής χρησιμοποιούνται για σύγκριση (GÖG / ÖBIG 2006).

Το τρίτο σκέλος είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της τιμής αναφοράς. Μια κοινή προσέγγιση είναι να ληφθεί μέσος όρος τιμών (Vogler et al., 2008). Η τιμή αναφοράς μπορεί επίσης να είναι ένα σταθερό ποσοστό της μέσης τιμής στις χώρες σύγκρισης (π.χ. 85% για τα κατοχυρωμένα με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, τοπικά παραγόμενα φάρμακα και 96% για τα τοπικά παραγόμενα γενόσημα στη Σλοβενία) (Vogler et al., 2008). Σε ορισμένες χώρες, το σημείο αναφοράς είναι η χαμηλότερη τιμή ή ο μέσος όρος των τριών χαμηλότερων τιμών (Vogler et al., 2008) ή ένας μέσος όρος των τριών χαμηλότερων τιμών συν 10% (ΟΟΣΑ 2008).

Ανεξάρτητα από την προσέγγιση που χρησιμοποιείται, το εξωτερικό σύστημα τιμών αναφοράς πρέπει να είναι προβλέψιμο και διαφανές, συμπεριλαμβανομένων των διαφανών χωρών αναφοράς, των πηγών των τιμών και της διαδικασίας τιμολόγησης (Espin et al., 2011). Το πεδίο εφαρμογής της εξωτερικής τιμολόγησης αναφοράς συχνά περιορίζεται στα προϊόντα που προέρχονται από το προϊόν (Leopold et al., 2012). Ένας εκτενής απολογισμός του σχεδιασμού ενός εξωτερικού συστήματος τιμολόγησης αναφοράς μπορεί να βρεθεί στο Espin et al. (2011).

Οι LMIC που επιθυμούν να αναπτύξουν ένα εξωτερικό σύστημα τιμολόγησης αναφοράς πρέπει να εξετάσουν τους πόρους και την εμπειρογνωμοσύνη (ανθρώπινη και υλική) που απαιτούνται για τη συλλογή και την ανάλυση δεδομένων. Υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες στη διεξαγωγή συγκρίσεων τιμών για το ίδιο φάρμακο μεταξύ των χωρών λόγω διαφορών στις εμπορικές ονομασίες, τις μορφές δοσολογίας, τη δύναμη και τη συσκευασία, τα περιθώρια κέρδους των διανομέων, τους τοπικούς φόρους και την έλλειψη διαφάνειας των τιμών (Productivity Commission 2001 Rietveld and Haaijer-Ruskamp 2002). Η επιλογή των χωρών αναφοράς σε παρόμοια στάδια ανάπτυξης (δηλ. άλλα LMIC) αυξάνει τη δυσκολία συλλογής δεδομένων τιμών αναφοράς, καθώς οι LMIC συχνά δεν διαθέτουν αξιόπιστη ιστορική και συστημική πηγή δεδομένων για τις τιμές φαρμάκων (Nguyen et al., 2010). Οι τρέχοντες μηχανισμοί που είναι δημοσίως διαθέσιμοι και χρησιμοποιούνται συνήθως

περιλαμβάνουν τον Οδηγό Διεθνούς Δείκτη Τιμών Φαρμάκων (MSH) (<http://erc.msh.org/mainpage.cfm?file=1.0.htm&module=dmp&language=English>) ή τον ΠΟΥ Μηχανισμός αναφοράς παγκόσμιων τιμών (<http://www.who.int/hiv/amds/gprm/el>). Αυτά παρέχουν ένδειξη των τιμών των φαρμακευτικών προϊόντων στη διεθνή αγορά (Management Sciences for Health 2012) και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική λύση στα δεδομένα τιμών από τις χώρες αναφοράς.

1.5.2 Εσωτερική Τιμολόγηση Αναφοράς.

Μια άλλη κοινή στρατηγική τιμολόγησης είναι η εσωτερική τιμολόγηση αναφοράς που περιλαμβάνει σύγκριση τιμών μεταξύ θεραπευτικών ισοδυνάμων εντός μιας χώρας (Vogler et al., 2008). Η εσωτερική τιμολόγηση αναφοράς χρησιμοποιείται συχνά από τις αρχές τιμολόγησης ως οδηγός για την τιμολόγηση των πρωτότυπων προϊόντων κατά την είσοδο στην αγορά όπου υπάρχουν ήδη διαθέσιμα θεραπευτικά συγκριτικά στοιχεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ένα φάρμακο το οποίο θεωρείται ότι δεν έχει προστιθέμενη θεραπευτική αξία σε σχέση με την υπάρχουσα θεραπεία, τιμολογείται ισοδύναμα με τα θεραπευτικά του συγκριτικά. Αντίθετα, εάν θεωρηθεί ότι είναι ανώτερη από τις υφιστάμενες θεραπείες, σε ένα εσωτερικό σύστημα τιμολόγησης αναφοράς εφαρμόζεται ασφάλιστρο που αντιπροσωπεύει το ποσοστό αύξησης. Για παράδειγμα, στην Ιαπωνία, ανάλογα με το επίπεδο καινοτομίας, ένα φάρμακο μπορεί να ταξινομηθεί ως: Premium Innovative (πολύ καινοτόμο), Χρήση Premium I (λιγότερο καινοτόμο) και Χρήση Premium II (μικρή θεραπευτική βελτίωση) 120%, 35-60% και 5-30%, αντίστοιχα, υψηλότερες από την τιμή σύγκρισης (ΟΟΣΑ 2008).

Η εσωτερική τιμολόγηση αναφοράς μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την τιμολόγηση των φαρμάκων κοινόχρηστης ονομασίας όταν παρατίθενται για επιστροφή χρημάτων και σε αυτές τις περιπτώσεις εφαρμόζεται συχνά μια μείωση της τιμής από την αρχική τιμή του καταναλωτή (Vogler 2012). Για παράδειγμα, στη Γαλλία, τα φάρμακα κοινόχρηστης ονομασίας πρέπει να κατατάσσονται σε τιμή <50% της τιμής έκδοσης εκτός του διπλώματος ευρεσιτεχνίας που πρέπει να αναφέρεται για επιστροφή (ΟΟΣΑ 2008).

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί εσωτερική τιμολόγηση αναφοράς για τον καθορισμό μιας ενιαίας τιμής επιστροφής των φαρμάκων εντός μιας θεραπευτικής ομάδας. Εάν οι εταιρείες δεν συμφωνούν με την τιμή αναφοράς, είναι ελεύθερες να χρεώσουν την υψηλότερη τιμή, ωστόσο, όταν η τιμή λιανικής είναι υψηλότερη από την τιμή αναφοράς, οι ασθενείς υποχρεούνται συνήθως να πληρώνουν τη διαφορά. Αυτό το σήμα τιμών μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια μεριδίου αγοράς σε φθηνότερα προϊόντα (Aaserud et al., 2006, Vogler et al., 2008).

Από τεχνική άποψη, ένα ζήτημα που πρέπει να εξεταστεί κατά την ανάπτυξη ενός εσωτερικού συστήματος τιμών αναφοράς είναι η κατασκευή των θεραπευτικών ομάδων, οι οποίες μπορεί να βασίζονται σε ενεργά συστατικά (γενικά φάρμακα) ή θεραπευτικές ενέργειες (Löfgren 2007, Vogler et al., 2008). Για παράδειγμα, η Γερμανία ομαδοποιεί φάρμακα που είναι θεραπευτικά παρόμοια, αλλά όχι ισοδύναμα χημικά ή κατηγορίας, όπως όλα τα φάρμακα για υπέρταση ή όλα τα αντικαταθλιπτικά (Aaserud et al., 2006, Παρίσι και Docteur 2008).

Σε ορισμένες χώρες, οι θεραπευτικές ομάδες περιλαμβάνουν μόνο τα φάρμακα που δεν καλύπτονται από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας (Επιτροπή Παραγωγικότητας 2001), συνήθως προϊόντα γενικής χρήσης ή προϊόντα «me-too»¹. Σε άλλες χώρες όπως η Αυστραλία, η Νέα Ζηλανδία, ο Καναδάς (Βρετανική Κολούμπια) και η Γερμανία, μπορούν να συμπεριληφθούν τόσο τα κατοχυρωμένα με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας όσο και τα φάρμακα εκτός διπλώματος ευρεσιτεχνίας (Productivity Commission 2000).

Ένα άλλο τεχνικό ζήτημα είναι ο προσδιορισμός της τιμής αναφοράς, η οποία είναι παρόμοια με την εξωτερική τιμολόγηση αναφοράς, όπου η τιμή αναφοράς καθορίζεται στο επίπεδο του προϊόντος χαμηλότερης τιμής του ομίλου (Επιτροπή Παραγωγικότητας 2001 · Moïse και Docteur 2007b) ή της μέσης τιμής όλων των φαρμάκων εντός της ομάδας (Burstall et al., 1999). Η Γερμανία χρησιμοποιεί το μέσο όρο ως επίπεδο τιμών αναφοράς (López-Casasnovas και Puig-Junoy 2000).

Οι LMIC πρέπει να λάβουν υπόψη τους δύο κύριους στόχους ενός εσωτερικού συστήματος τιμολόγησης αναφοράς. Πρόκειται για την τιμολόγηση των πρωτότυπων

¹) «me too» προϊόντα, τα οποία είναι πρωτότυπα σκευάσματα, στα οποία έχει τροποποιηθεί κάποιο χαρακτηριστικό άλλου πρωτοτύπου σκευάσματος με ενεργή πατέντα.

προϊόντων σε επίπεδο εισόδου στην αγορά όπου υπάρχουν ήδη διαθέσιμα θεραπευτικά συγκριτικά ή, εναλλακτικά, για τον καθορισμό μιας ενιαίας τιμής επιστροφής για φάρμακα εντός μιας θεραπευτικής ομάδας. Μπορεί να χρειαστεί φάρμακο-οικονομική μελέτη για να εκτιμηθεί το επίπεδο καινοτομίας των πρωτότυπων προϊόντων σε σχέση με υπάρχουσες θεραπείες ή για να αναπτυχθούν σχετικές θεραπευτικές ομάδες. Η φάρμακο-οικονομική αξιολόγηση είναι μια τεχνική που απαιτεί σημαντική τεχνική εμπειρογνωμοσύνη και ενίσχυση της ικανότητας των χωρών που είναι συνήθως έλλειψη LMIC.

Προκειμένου να αυξηθεί η πίεση των φαρμακευτικών εταιρειών να συμφωνήσουν σχετικά με μια ενιαία τιμή αναφοράς σε ένα σύστημα αποζημίωσης, οι LMIC πρέπει να είναι ένας κυρίαρχος αγοραστής. Αυτό είναι λιγότερο πιθανό να συμβεί αν οι LMICs αποτύχουν να προχωρήσουν στην καθολική κάλυψη υγείας και οι περισσότερες πληρωμές φαρμάκων παραμένουν ως έξοδα OOP Object-Oriented Programming που πληρώνονται από ιδιώτες.

Τέλος, τα συστήματα τιμών αναφοράς πρέπει να ενημερώνονται τακτικά για να συμπεριληφθούν νέα φάρμακα στην ομάδα αναφοράς. Παρόλο που τα συστήματα τιμολόγησης αναφοράς έχουν αποδειχθεί ότι περιορίζουν τη χρήση δαπανηρών φαρμάκων (Aaserud et al., 2006), κατά κάποιο τρόπο παράδοξο, μπορεί επίσης να αποτελέσουν κίνητρο για την προσαρμογή των τιμών φαρμάκων χαμηλότερης τιμής προς την τιμή αναφοράς. Συνεπώς, θεωρείται ότι η τιμολόγηση αναφοράς πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα μέτρα, όπως η απαίτηση για επίσημη έγκριση των αυξήσεων τιμών μόνο για «λογικούς λόγους» (Rietveld και Haaijer-Ruskamp 2002), υποχρεωτική γενική υποκατάσταση (Vogler et al. 2008) ή υποχρεωτικές μειώσεις τιμών (Löfgren 2007).

Μια παραλλαγή των συστημάτων τιμών αναφοράς είναι τα συστήματα τιμολόγησης δεικτών που παρέχουν ένα σήμα τιμής στους φαρμακοποιούς και τους κατασκευαστές. Στο πλαίσιο της τιμολόγησης των δεικτών, η τιμή αποζημίωσης που καταβάλλεται στους φαρμακοποιούς υπολογίζεται με βάση τη σταθμισμένη μέση τιμή του κάθε φαρμάκου εντός του ομίλου (Brekke 2003, αναφερόμενη στο Aaserud et al., 2006). Η τιμολόγηση των δεικτών παρέχει οικονομικό κίνητρο στους φαρμακοποιούς να

χορηγούν το φάρμακο με την χαμηλότερη τιμή στην ομάδα δεικτών, καθώς οι φαρμακοποιοί επιτρέπεται να διατηρούν τη διαφορά μεταξύ της τιμής δείκτη και της τιμής λιανικής του χορηγούμενου φαρμάκου. Οι υπολογισμένες τιμές ενημερώνονται τακτικά, γεγονός που οδηγεί σε χαμηλότερη τιμή δείκτη στην επόμενη τακτική ενημέρωση. Η αύξηση της χορήγησης φθηνότερων φαρμάκων δημιουργεί επίσης κίνητρα για τους κατασκευαστές να μειώσουν τις τιμές τους, ώστε να μην χάσουν το μερίδιο αγοράς. Όταν γίνεται σωστή διαχείριση, το σύστημα τιμολόγησης δεικτών έχει τη δυνατότητα να μειώσει τις τιμές του ομίλου σε ένα ελάχιστο οικονομικό επίπεδο. Η τιμολόγηση του δείκτη λειτουργεί μόνο εάν επιτρέπεται θεραπευτική ή γενική υποκατάσταση.

1.5.3 Φαρμακοοικονομική Αξιολόγηση για Αγορές με Βάση την Αξία

Η φαρμακοοικονομική αξιολόγηση χρησιμοποιείται επίσης για τον καθορισμό δίκαιης τιμής πέραν των άλλων κοινών στρατηγικών όπως η εξωτερική και η εσωτερική τιμολόγηση αναφοράς. Συγκρίνει δύο ή περισσότερες θεραπείες όσον αφορά το κόστος και τα αποτελέσματά τους, είτε εκφράζονται από χρηματική αξία, αποτελεσματικότητα είτε βελτιωμένη ποιότητα ζωής (Επιτροπή Παραγωγικότητας 2001). Το τελικό ερώτημα που τίθεται σε μια φάρμακο-οικονομική αξιολόγηση είναι εάν το κόστος για την επίτευξη του οφέλους που προσφέρει το νέο φάρμακο σε σύγκριση με την υπάρχουσα θεραπεία αντιπροσωπεύει αξία (Robertson et al., 2003). Τέσσερις κύριοι τύποι Φαρμακοοικονομική αξιολόγησης εφαρμόζονται στην αξιολόγηση της τιμολόγησης φαρμάκων: ανάλυση κόστους-ελαχιστοποίησης, ανάλυση κόστους-οφέλους, ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας και ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (Drummond et al., 2005b).

Στην ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους, το κόστος δύο ή περισσότερων θεραπειών με ταυτόσημες εκβάσεις συγκρίνεται με την επιλογή της λιγότερο δαπανηρής θεραπείας. Στην ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, συγκρίνονται οι δαπάνες ανά μονάδα θεραπευτικού αποτελέσματος, μετρούμενες σε «φυσικές μονάδες», όπως «mm Hg» ή «ημέρες χωρίς συμπτώματα». Στην ανάλυση κόστους-οφέλους, το κόστος και τα αποτελέσματα συγκρίνονται σε νομισματικούς όρους, για να επιλέξετε τη θεραπεία που παρέχει το μεγαλύτερο καθαρό χρηματικό όφελος. Στην

ανάλυση κόστους-ωφέλειας, τα αποτελέσματα μετρούνται με μη χρηματικούς όρους, όπως οι βελτιώσεις στην κατάσταση υγείας, οι οποίες συχνά ποσοτικοποιούνται με βάση τα έτη ζωής που έχουν προσαρμοσθεί στην ποιότητα (QALYs). Η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας χρησιμοποιείται για την επιλογή της θεραπείας που ελαχιστοποιεί το κόστος ανά κέρδος QALY (Drummond et al., 2005b).

Οι περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες και χώρες του ΟΟΣΑ έχουν χρησιμοποιήσει ως ένα βαθμό την φαρμακοοικονομική αξιολόγηση στις αποφάσεις τιμολόγησης και αποζημίωσης (Dickson et al., 2003, GÖG / ÖBIG 2006). Πολλοί έχουν αναλάβει αυτή την τεχνική σε βάση ad hoc (Επιτροπή Παραγωγικότητας 2001), αλλά έχει καταστεί υποχρεωτική και σε ορισμένες χώρες. Παρόλο που αυτές οι μέθοδοι χρειάζονται περισσότερο όταν υπάρχει έλλειψη πόρων (Singer 2008), οι LMIC σπάνια διεξάγουν και χρησιμοποιούν φάρμακο-οικονομική αξιολόγηση σε επίπεδο πολιτικής (Augustovski et al., 2009). Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τις χώρες όπου οι ιδιωτικές δαπάνες αποτελούν κυρίαρχη μορφή χρηματοδότησης της υγείας (Kulsomboon et al., 2012). Λίγοι LMIC χρησιμοποιούν επίσημα αυτή τη μέθοδο για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την τιμολόγηση φαρμάκων και την επιστροφή δαπανών, καθώς και εκείνες που έχουν καθολική υγειονομική κάλυψη, όπως η Ταϊλάνδη και η Ταϊβάν. Παρ' όλα αυτά, η χρήση της μεθόδου είναι ακόμα στα σπάργανα (Yang 2009).

Έχουν εντοπιστεί αρκετά εμπόδια στη χρήση της φαρμακοοικονομικής αξιολόγησης σε LMIC. Αυτά σχετίζονται είτε με την παραγωγή οικονομικών πληροφοριών είτε με την απόφαση χρήσης των αποτελεσμάτων σε επίπεδο πολιτικής (Yang and Lee 2009, Yothasamut et al., 2009). Η χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία εξακολουθεί να είναι αναπτυσσόμενο πεδίο (Yothasamut et al., 2009). Η επιλογή κατάλληλου κόστους-αποτελεσματικού κατώτατου ορίου για τους κανόνες απόφασης που λαμβάνει υπόψη τα θέματα οικονομικής προσιτότητας σε LMIC εξακολουθεί να θεωρείται προβληματική (Shillcutt et al., 2009, Ngorsuraches et al., 2012). Η περιορισμένη ικανότητα διεξαγωγής φαρμακοοικονομικής αξιολόγησης λόγω έλλειψης ειδικευμένων ερευνητών και αξιόπιστων δεδομένων τοπικής υγειονομικής περίθαλψης σε συνδυασμό με κακές υποδομές είναι ένα άλλο σημαντικό εμπόδιο για την ευρύτερη χρήση των φαρμακοοικονομικών αξιολογήσεων σε LMICs (Babigumira et al., 2009, Tantivess et al. · Yothasamut et al., 2009, Kulsomboon κ.ά., 2012). Φαρμακοοικονομικά δεδομένα διατίθενται από κορυφαίες χώρες στον τομέα όπως η

Αυστραλία (βλέπε [http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by -πρόϊόν](http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-%CE%BC%CF%80%CE%99%CF%89%CF%89)). Ωστόσο, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην εφαρμογή του στα LMIC. Τα δημοσιευμένα στοιχεία δείχνουν ότι δεν είναι μόνο δύσκολο να εφαρμοστούν φαρμακοοικονομικά αποτελέσματα από χώρες υψηλού εισοδήματος (Drummond et al., 2005a, Singer 2009), αλλά η παρέκταση των αποτελεσμάτων από ένα LMIC σε άλλο μπορεί να είναι προβληματική (Augustovski et al.).

1.5.4 Κόστος συν Τιμολόγηση

Η τιμολόγηση κόστους είναι η εφαρμογή του πρόσθετου κόστους με διαπραγμάτευση στο βασικό κόστος παραγωγής και τα δεδομένα έρευνας και ανάπτυξης που παρέχουν οι κατασκευαστές. Το πρόσθετο κόστος λαμβάνει κανονικά τη μορφή σταθερής προσαύξεσης βάσει του συμφωνηθέντος βασικού κόστους. Η τιμολόγηση του κόστους χρησιμοποιείται σήμερα για τα τοπικά παραγόμενα φάρμακα σε λίγες ευρωπαϊκές χώρες όπως η Κύπρος, η Ελλάδα και η Σλοβακία (Vogler et al., 2008). Ορισμένες ασιατικές χώρες χρησιμοποιούν επίσης το κόστος και την τιμολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της Κίνας (Sun et al., 2008, Sun 2013) και του Βιετνάμ (Nguyen 2011). Η Ινδία κάποτε χρησιμοποίησε αυτόν τον μηχανισμό τιμολόγησης (Sengupta et al., 2008), αλλά η εθνική τους τιμολογιακή πολιτική για το φαρμακευτικό προϊόν το 2012 εγκατέλειψε αυτή την προσέγγιση για μια τιμολόγηση βάσει της αγοράς (Εθνική Αρχή Φαρμακευτικής Τιμολόγησης της Ινδίας).

Παρόλο που είναι απλοϊκά στην εφαρμογή της, το κόστος και η τιμολόγηση έχουν ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι συχνά συρρικνώνονται από την έλλειψη εμπειρογνωμοσύνης και ικανότητας στις κακές ρυθμίσεις πόρων των LMIC. Το κύριο πρόβλημα έγκειται στον καθορισμό των παραμέτρων του αρχικού κόστους. Είναι δύσκολο να επαληθευτούν οι πληροφορίες που παρέχονται από την εταιρεία σχετικά με το βασικό κόστος και τα περιθώρια κέρδους (Rietveld and Haaijer-Ruskamp 2002). Είναι επίσης δύσκολο να καταλογίσουμε τα γενικά έξοδα και τα έξοδα έρευνας σε μεμονωμένα φάρμακα. Η τιμολόγηση των μεταβιβάσεων, μια μέθοδος κατανομής κερδών που αναφέρεται στη ρύθμιση, την ανάλυση, την τεκμηρίωση και την προσαρμογή των χρεώσεων μεταξύ συνδεδεμένων μερών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί

για τον χειρισμό βασικών τιμών (Gray και Matsebula 2000). Το σύστημα κοστολόγησης συν το κόστος δεν επιτρέπει επίσης στις ρυθμιστικές αρχές να προσαρμόζουν τις τιμές ως ανταπόκριση στις μεταβολές των συνθηκών της αγοράς (Rietveld και Haaijer-Ruskamp 2002). Οι ρυθμίσεις κόστους ενδέχεται να μην παρέχουν κίνητρα στις εταιρείες να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα και να μειώσουν το κόστος, αποδυναμώνοντας έτσι την ανταγωνιστική τους θέση (Rietveld και Haaijer-Ruskamp 2002). Ένα φάρμακο με περιορισμένη αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι δαπανηρό να παράγει, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε ένα προϊόν με υψηλό κόστος, χαμηλής αξίας, όταν χρησιμοποιείται μια προσέγγιση κόστους συν.

Οροφή κερδών. Τα ανώτατα όρια κέρδους είναι μια εναλλακτική πολιτική για τον καθορισμό περιθωρίων κόστους στο κόστος και στα συστήματα τιμολόγησης. Το ανώτατο όριο κέρδους βασίζεται στην απόδοση κεφαλαίου της εταιρείας στο σύνολό της (Rietveld and Haaijer-Ruskamp 2002). Αυτό αποφεύγει την ανάγκη διαχωρισμού των δαπανών E & A και άλλων δαπανών για κάθε προϊόν (Hutton et al., 1994). Ο καθορισμός κατάλληλων ανώτατων ορίων κέρδους μπορεί να αποτελέσει μια προκλητική άσκηση σε LMIC, όπου οι νόμοι και οι κανονισμοί συχνά δεν εφαρμόζονται επαρκώς και δεν εφαρμόζονται. Τα ανώτατα όρια κέρδους λειτουργούν καλύτερα όταν υπάρχει ένα ολοκληρωμένο σύστημα αποζημίωσης, όπως μια εθνική υπηρεσία υγείας, ένα ασυνήθιστο χαρακτηριστικό σε πολλές LMICs. Ένα αξιοσημείωτο μειονέκτημα των προγραμμάτων ανώτατων ορίων κέρδους είναι το κίνητρο που παρέχει το σύστημα για την αύξηση των τιμών για τη διατήρηση κερδοφορίας όταν οι πωλήσεις μειώνονται δραματικά για οποιοδήποτε λόγο (Bloor et al., 1996).

Το σύστημα ρύθμισης των τιμών φαρμακευτικών προϊόντων (PPRS) στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι ένα σύστημα ανώτατων ορίων κέρδους που βασίζεται σε περιοδικές διαπραγματεύσεις μεταξύ του Υπουργείου Υγείας και του Συνδέσμου της Βρετανικής Φαρμακευτικής Βιομηχανίας (Υπουργείο Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου 2012). Οι εταιρείες στο πλαίσιο του καθεστώτος είναι ελεύθερες να καθορίσουν τις τιμές εισόδου στην αγορά, αλλά η ανώτατη απόδοση των κεφαλαίων ή η απόδοση της πώλησης για τις εταιρείες που δεν έχουν σημαντικές επενδύσεις κεφαλαίου στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι ανώτατη. Εάν τα κέρδη υπερβαίνουν τα καθορισμένα επίπεδα, οι εταιρείες

υποχρεούνται να επιστρέψουν το υπερβάλλον στο Υπουργείο Υγείας ή να μειώσουν τις τιμές (Υπουργείο Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου 2012). Παρ'όλα αυτά, το PPRS μετατοπίζεται προς ένα νέο σύστημα τιμολόγησης φαρμάκων, στο οποίο η τιμή θα καθορίζεται από την αξία (Webb 2011).

1.5.5 Εφαρμογή Πολιτικών Τιμολόγησης

Κατά την εφαρμογή των πολιτικών τιμολόγησης, οι κυβερνήσεις πρέπει πρώτα να αποφασίσουν ποια ομάδα φαρμάκων θα υποδείξουν την τιμολογιακή πολιτική τους (δηλαδή το πεδίο εφαρμογής του ελέγχου των τιμών). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ελεύθερη τιμολόγηση (δηλαδή οι τιμές φαρμάκων μπορεί να καθορίζονται ελεύθερα από τους κατασκευαστές) εφαρμόζεται συνήθως για μη επιστρεπτέα φάρμακα, τα οποία συχνά είναι τα προϊόντα OTC (GÖG / ÖBIG 2006). Οι τιμές των επιστρεπτέων φαρμάκων των οποίων το κόστος καλύπτονται τουλάχιστον μερικώς από τις εθνικές υπηρεσίες υγείας ή από την κοινωνική ασφάλιση υγείας στην υποπεριοχή των εξωτερικών ασθενών καθορίζονται συνήθως από τις αρμόδιες αρχές σε ρυθμιστική βάση (νόμιμη τιμολόγηση) ή μέσω διαπραγματεύσεων τιμών με φαρμακευτικές εταιρείες (Vogler et al 2008). Σε πολλές LMIC, οι κυβερνήσεις προσπαθούν να ελέγξουν τις τιμές προς όφελος των καταναλωτών που πληρώνουν OOP καθορίζοντας μέγιστες τιμές λιανικής πώλησης (MRP) ή μοναδικές τιμές εξόδου όπως συμβαίνει στη Νότια Αφρική (Gray 2009, Pillay 2010) και στην Κίνα (WHO-WPRO 2009).

Ενώ οι μηχανισμοί συζήτησαν προηγουμένως προσδιορισμένες μεθόδους για τον καθορισμό της τιμής, η τιμή μπορεί να εφαρμοστεί σε διάφορες θέσεις κατά μήκος της αλυσίδας εφοδιασμού, από το επίπεδο του πρώτου κατασκευαστή και του εισαγωγέα έως το επίπεδο χονδρικής ή λιανικής φαρμακοποιού. Οι τιμές των φαρμάκων καθορίζονται συνήθως αρχικά σε επίπεδο πρώην παραγωγού και εισαγωγέα. Η ρύθμιση σε επόμενα σημεία κατά μήκος της αλυσίδας εφοδιασμού μπορεί να γίνει με εμφύτευση ώστε να ελαχιστοποιηθεί η υπερβολική προσαύξηση από τους χονδρεμπόρους και τους εμπόρους λιανικής πώλησης. Εναλλακτικά, οι τιμές φαρμάκων μπορούν να καθοριστούν είτε σε επίπεδο χονδρικής είτε σε επίπεδο λιανικής (Vogler et al., 2008). Εάν η τιμή λιανικής είναι καθορισμένη, η τιμή αυτή λειτουργεί

ως ανώτατο όριο τιμών και ενδέχεται να μην είναι απαραίτητη η ρύθμιση των προσαυξήσεων στην αλυσίδα εφοδιασμού. Στην περίπτωση αυτή, οι κατασκευαστές, οι εισαγωγείς, οι χονδρέμποροι και οι έμποροι λιανικής πώλησης φαρμακείων διαπραγματεύονται μεταξύ τους σχετικά με τα τέλη και τα περιθώρια κέρδους τους κάτω από την καθορισμένη τιμή λιανικής. Ωστόσο, εάν η τιμή καθορίζεται σε επίπεδο χονδρικής πώλησης, μπορεί να απαιτείται ρύθμιση των επιτοκίων λιανικής πώλησης (Rietveld and Haaijer-Ruskamp 2002).

Διαφορετικές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για τη ρύθμιση των περιθωρίων διανομής. Σταθερά ή ανώτατα περιθώρια κέρδους στην τιμή εκ του εργοστασίου και στην τιμή χονδρικής πώλησης είναι συνήθεις μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη ρύθμιση των περιθωρίων χονδρικής και λιανικής (OECD 2008). Στη διαδικασία σταθερού επιτοκίου, οι χρεωστικές χρεώσεις χονδρικής ή λιανικής ρυθμίζονται υπό μορφή σταθερού ποσοστού που προστίθεται στην τιμή εκ του εργοστασίου ή στην τιμή χονδρικής πώλησης. Στην ανώτατη μέθοδο προσαύξησης, οι προσαυξήσεις ενδέχεται να διαφέρουν, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπερβαίνουν το καπάκι. Μια άλλη κοινή προσέγγιση για τη ρύθμιση των περιθωρίων διανομής είναι τα περιθωριακά προσαυξήσεις όπου το ποσοστό προσαυξήσεως μειώνεται όταν αυξάνονται οι τιμές των φαρμάκων (GÖG / ÖBIG 2006, Vogler et al., 2008).

Ένας εναλλακτικός μηχανισμός είναι όπου, ανεξάρτητα από την τιμολόγηση των φαρμάκων, οι αρχές επιλέγουν να καταβάλλουν ξεχωριστές αμοιβές για την αμοιβή των φαρμακοποιών για τις επαγγελματικές τους υπηρεσίες (ΟΟΣΑ 2008). Η αμοιβή των φαρμακοποιών διανομής μπορεί να είναι ένα σταθερό ποσό ανά ασθενή ανά έτος ή ένα σταθερό ποσό ανά συνταγή που χορηγείται, καθιστώντας την αμοιβή ανεξάρτητη από την τιμή των χορηγούμενων φαρμάκων. Στη Νότιο Αφρική χρησιμοποιήθηκε ένας συνδυασμός σταθερού τέλους διανομής με περιθωριακό περιθώριο (Gray 2009).

Η δυσκολία εφαρμογής αυτών των μηχανισμών είναι ότι οι φαρμακοποιοί μπορούν να διαπραγματεύονται εκπτώσεις στην τιμή χονδρικής ενός φαρμάκου (Rietveld and Haaijer-Ruskamp 2002). Οι φαρμακευτικές εταιρείες συχνά προσφέρουν εκπτώσεις ή εκπτώσεις στους προτιμώμενους πελάτες για την πίστη τους ή για χονδρικές αγορές (Gray και Matsebula 2000), με αποτέλεσμα το επίσημο επιτόκιο επιτοκίου να διαφέρει

από εκείνο που καθορίζεται από την αγορά. Αυτό μπορεί να συμβεί τόσο σε χώρες υψηλού εισοδήματος όσο και σε LMIC, αλλά είναι πιο πιθανό σε LMICs οι οποίες συχνά είτε δεν διαθέτουν ρύθμιση σχετικά με την προώθηση φαρμάκων είτε οι κανονισμοί δεν εφαρμόζονται επαρκώς και δεν εφαρμόζονται επαρκώς. Η Αφρική απαγόρευσε στους χονδρεμπόρους και στα φαρμακεία να προσφέρουν ή να δέχονται εκπτώσεις (Pillay 2010). Σε ανταπόκριση των εκπτώσεων που προσφέρονται στους φαρμακοποιούς για αγορές γενικής ιατρικής, η αυστραλιανή κυβέρνηση ζήτησε υποχρεωτικές μειώσεις τιμών (Löfgren 2007). Άλλες χώρες, συμπεριλαμβανομένου του Ηνωμένου Βασιλείου και των Κάτω Χωρών, εισήγαγαν συστήματα «ανάκτησης» για να αποσύρουν αυτές τις εκπτώσεις στις Εθνικές Υπηρεσίες Υγείας ή στο ισοδύναμό τους (Rietveld and Haaijer-Ruskamp 2002).

Μετά την είσοδο στην αγορά, ορισμένες χώρες επιτρέπουν πληθωριστικές αυξήσεις των τιμών, ωστόσο, άλλοι περιορίζουν τις αυξήσεις των τιμών, επιβάλλουν πάγωμα των τιμών ή ενδέχεται να προκαλέσουν περικοπές τιμών με την πάροδο του χρόνου. Στην Ελβετία και το Βιετνάμ, οι αυξήσεις των τιμών επιτρέπονται μετά την είσοδο, αλλά οι φαρμακευτικές εταιρείες υποχρεούνται να υποβάλουν αίτηση που αιτιολογεί τις αυξήσεις (OECD 2008 · Nguyen 2011). Στον Καναδά και την Ουγγαρία, οι αυξήσεις των τιμών περιορίζονται στον πληθωρισμό (Critchley 2006, Vogler et al., 2008), ενώ η Σουηδία και η Σλοβακική Δημοκρατία δεν επιτρέπουν αυξήσεις των τιμών εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις (ΟΟΣΑ 2008). Το Ηνωμένο Βασίλειο ξεκίνησε το πάγωμα των τιμών για τα γενόσημα φάρμακα το 1999 και η Ιρλανδία ξεκίνησε μια συμφωνία δέσμευσης τιμών το 2006 (Vogler et al., 2008). Η Γερμανία επέβαλε περιστασιακά δεσμεύσεις τιμών και ζήτησε συνολικές εκπτώσεις για την αντιμετώπιση των ελλειμμάτων των ταμείων υγείας (Παρίσι και Docteur 2008). Οι περικοπές τιμών ή οι δεσμεύσεις τιμών συχνά συμβαίνουν μετά από αναθεώρηση των τιμών από την κυβέρνηση. Ορισμένες χώρες χρησιμοποιούν επίσης περικοπή περιθωρίων για να περιορίσουν τα κέρδη των διανομέων (Vogler et al., 2008).

1.5.6 Πολιτικές Αγοράς

Η τιμολόγηση της ιατρικής είναι αλληλεξαρτώμενη στο σύστημα προμήθειας φαρμάκων. Σε πολλά LMIC, όπου τα άτομα είναι οι κύριοι αγοραστές, οι ασθενείς

είναι βασικά αποδέκτες τιμών. Αυτό προκύπτει επειδή, ως άτομα, οι ασθενείς βρίσκονται σε πολύ αδύναμη διαπραγματευτική θέση σε σχέση με τους προμηθευτές. Εν τω μεταξύ, οι πάροχοι φαρμάκων βρίσκονται σε πολύ ισχυρή θέση εξαιτίας του μονοπωλίου τους έναντι της προσφοράς. Σε αντίθεση με τα LMIC, οι περισσότερες χώρες υψηλού εισοδήματος διαθέτουν εθνικά συστήματα αγορών ως μέρος της εθνικής ασφάλισης υγείας, όπου μια κρατική υπηρεσία είναι ουσιαστικά ο μόνος αγοραστής φαρμάκων. Βάσει αυτών των ρυθμίσεων, το μονοπώλιο των παρόχων φαρμάκων αντιστοιχεί στη θέση μονοφωνίας του αγοραστή χύδην. Σε τέτοιες περιπτώσεις, το δικαίωμα του οργανισμού ενιαίας αγοράς να παραδεχθεί ή να αποκλείσει ένα συγκεκριμένο φάρμακο παρέχει σε κρατική υπηρεσία τιμολόγησης με σημαντική μόχλευση στις διαπραγματεύσεις τιμών (ΟΟΣΑ 2008). Οι κυβερνήσεις των χωρών αυτών μπορούν να χρησιμοποιήσουν την ισχύ τους στην αγορά με διάφορους τρόπους για να επηρεάσουν την τιμολόγηση των φαρμάκων. Για να μπορέσουν να χρησιμοποιήσουν τις ακόλουθες πολιτικές αγορών, οι LMIC πρέπει να ενισχύσουν την οικονομική τους δύναμη για να καταστούν δεσπόζοντες αγοραστές μονοφωνιών, ενώ η μετάβαση προς την καθολική κάλυψη υγείας αποτελεί πιθανή επιλογή.

1.5.7 Χρονοδιαγράμματα Αποπληρωμής ή Έντυπα.

Μια κοινή προσέγγιση είναι να καταρτιστεί ένα πρόγραμμα αποζημίωσης, είτε ένας θετικός κατάλογος για τα φάρμακα που είναι επιλέξιμα για επιστροφή, είτε ένας αρνητικός κατάλογος που να προσδιορίζει τα προϊόντα που εξαιρούνται ρητά από την επιστροφή (Rietveld and Haaijer-Ruskamp 2002, Vogler 2012). Τα κριτήρια ένταξης για τον θετικό κατάλογο μπορεί να περιλαμβάνουν την αποτελεσματικότητα του κόστους, την ιατρική ανάγκη, τη θεραπευτική αξία και τον εκτιμώμενο αντίκτυπο στον προϋπολογισμό (Productivity Commission 2001, Vogler et al., 2011). Ορισμένες χώρες περιλαμβάνουν όλα τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί για εμπορία από τις ρυθμιστικές αρχές στο χρονοδιάγραμμα μόλις γίνει απόφαση σχετικά με το επίπεδο τιμών και αποζημίωσης (Παρίσι και Docteur 2007b, Kaló et al., 2008). Ο θετικός κατάλογος μπορεί επίσης να καθορίσει μια συγκεκριμένη κλινική κατάσταση για χρήση (ΟΟΣΑ 2008). Σε περίπτωση αρνητικού καταλόγου, όλα τα φάρμακα που εγκρίνονται για μάρκετινγκ επιστρέφονται αυτόματα, εκτός εάν έχουν καταχωριστεί στον αρνητικό κατάλογο.

Τα επιτυχημένα χρονοδιαγράμματα αποζημίωσης πρέπει να έχουν αντικειμενικά και διαφανή κριτήρια ένταξης τα οποία εφαρμόζονται με συνέπεια. Η απαλλαγή από τη λίστα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν τα φάρμακα καταστούν παρωχημένα ή υπερτιμημένα. Τα κριτήρια απαγόρευσης της εγγραφής πρέπει να είναι τα ίδια με εκείνα που χρησιμοποιούνται για την εισαγωγή νέων φαρμάκων (Rietveld and Haaijer-Ruskamp 2002). Η φαρμακοοικονομική αξιολόγηση μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο για την καταχώριση ή την απαγόρευση της εισαγωγής φαρμάκων από τα έντυπα, αλλά λίγοι LMIC έχουν την ικανότητα να διεξάγουν αυτήν την αξιολόγηση.

1.5.8 Διαχειριζόμενα Συστήματα Εισαγωγής.

Συμφωνία τιμών-όγκου. Οι κυβερνήσεις ή οι ασφαλιστές μπορούν επίσης να διαχειρίζονται τους φαρμακευτικούς προϋπολογισμούς με βάση τη συνολική αξία των πωλήσεων και όχι βάσει της τιμής ανά μονάδα, η οποία αποτελεί μορφή κατανομής κινδύνου. Σε αυτήν την περίπτωση, ως προϋπόθεση εισόδου αποτελεί διαπραγμάτευση ένας καθορισμένος προϋπολογισμός για την επιστροφή δαπανών βάσει μιας πρόβλεψης πωλήσεων. Οι προβλέψεις πωλήσεων βασίζονται στην εκτιμώμενη ανάγκη χώρας. Οποιοσδήποτε πωλήσεις πέραν της εκτιμώμενης ανάγκης μπορεί να υποδηλώνουν ότι το φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί σε πληθυσμούς που είναι λιγότερο πιθανό να ωφεληθούν. Στις περιπτώσεις αυτές, η εταιρεία υποχρεούται να καταβάλει επιστροφή χρημάτων. Αυτή η προσέγγιση, γνωστή και ως μηχανισμός επιστροφής, εφαρμόζεται συχνά στη Γαλλία σε προϊόντα με υψηλό δυναμικό πωλήσεων (Mrazek and Mossialos 2004 · Espin et al., 2011).

Εγγύηση έκβασης υγείας. Τα συστήματα εγγύησης των αποτελεσμάτων της υγείας συνήθως περιλαμβάνουν μια ρύθμιση όπου η συνεχής αποζημίωση βασίζεται σε ένα αποτέλεσμα υγείας που επιτυγχάνεται. Η διάταξη μπορεί να βασίζεται στον ασθενή, όπου οι ασθενείς επιχορηγούν πρώτα ένα προϊόν με την κατανόηση ότι η συνεχής πρόσβαση εξαρτάται από τη βελτίωση των μέτρων υγείας. Η αδυναμία επίτευξης του βελτιωμένου μέτρου έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή της παροχής στον ασθενή. Ορισμένα προγράμματα περιλαμβάνουν συμφωνία μεταξύ των κυβερνήσεων ή των υπευθύνων λήψης αποφάσεων και της φαρμακευτικής εταιρείας σχετικά με τα

αναμενόμενα αποτελέσματα από ένα φάρμακο (π.χ. μόνο έξι προμήθειες θα απαιτηθούν για επιτυχή θεραπεία). Εάν το φάρμακο δεν εκπληρώσει τις προσδοκίες όταν χρησιμοποιείται σωστά, η εταιρεία υποχρεούται να επιστρέψει, εν όλων ή εν μέρει, το κόστος για την υγειονομική υπηρεσία (Chapman et al., 2004).

Υποβολή προτάσεων. Όπου η αγοραστική δύναμη είναι μεγάλη και υπάρχουν πολλές πιθανές πηγές για ένα φάρμακο, ο ανταγωνισμός από μια διαδικασία υποβολής προσφορών μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική εξοικονόμηση, καθώς οι πληρωμές μπορούν να μειωθούν στο επίπεδο του οριακού κόστους παραγωγής (ΟΟΣΑ 2008). Η προκήρυξη διαγωνισμού μπορεί να θεωρηθεί ως συγκεκριμένος τύπος συμφωνίας ποσοστού-τιμής, δεδομένου ότι οι κατασκευαστές ορίζουν την τιμή υποβολής προσφοράς τους υπό όρους βάσει συγκεκριμένου όγκου πωλήσεων. Μια διαδικασία πρόσκλησης υποβολής προσφορών χρησιμοποιείται συχνά σε περίπτωση δημόσιων συμβάσεων (π.χ. δημόσια νοσοκομεία και συστήματα κάλυψης) (Vogler et al., 2008). Χαρακτηριστικό παράδειγμα μιας επιτυχημένης χώρας που χρησιμοποιεί το διαγωνισμό είναι η Νέα Ζηλανδία. Ένα διεθνές ανταγωνιστικό σύστημα υποβολής προσφορών χρησιμοποιείται για συνταγογραφούμενα φάρμακα που διανέμονται μέσω αλυσίδων εφοδιασμού φαρμακευτικών εταιρειών του ιδιωτικού τομέα αλλά χρηματοδοτούνται δημόσια, με αποτέλεσμα τη μείωση της τιμής κατά 15-20% πέραν των ήδη χαμηλών τιμών που επιτυγχάνονται μέσω της εσωτερικής τιμολόγησης αναφοράς (Hawkins 2011). Η επιτυχία των συστημάτων υποβολής προσφορών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ύπαρξη των αποκαλούμενων «ισότιμων όρων ανταγωνισμού» που επιτρέπουν την ομοιόμορφη σύγκριση με όμοια. Ένα τέτοιο πεδίο προϋποθέτει την ύπαρξη κατάλληλων νόμων και υποδομών αγοράς που ενθαρρύνουν τον ελεύθερο και ανοικτό ανταγωνισμό στη διαδικασία υποβολής προσφορών καθώς και τη διατήρηση διεθνών προτύπων φαρμακοποιίας. Οι βασικοί τύποι ρυθμίσεων, όπως οι γενικοί νόμοι (π.χ., οι νόμοι περί ανταγωνισμού και καταπολέμησης της διαφθοράς), καθώς και η ρύθμιση του φαρμακευτικού τομέα για την προώθηση του υγιούς ανταγωνισμού συχνά λείπουν ή εφαρμόζονται ανεπαρκώς στα LMICs (Hawkins 2011, Nguyen et al 2010, Nguyen 2011).

1.5.9 Τιμολόγηση και Πολιτικές Σχετικές με την Αγορά

Σε χώρες που επιδοτούν την αγορά φαρμάκων, οι κυβερνήσεις συχνά επηρεάζουν τη ζήτηση φαρμάκων για τη διαχείριση των φαρμακευτικών προϋπολογισμών τους. Μια εκτενής συζήτηση για όλες τις κυβερνητικές στρατηγικές που χρησιμοποιούν τη δύναμή τους για επιδότηση για να επηρεάσουν τη ζήτηση της ιατρικής ξεπερνά το πεδίο εφαρμογής του παρόντος εγγράφου. Αντ' αυτού, η επισκόπηση επικεντρώνεται στις πιο συνηθισμένες πολιτικές τιμολόγησης και αγορών που σχετίζονται παρακάτω.

Συμπληρωματικές πληρωμές. Οι συμπληρωματικές πληρωμές, γνωστές και ως μηχανισμοί κατανομής του κόστους, αποτελούν τη συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη προσέγγιση για την άμεση επίδραση της ζήτησης των ασθενών. Στα συστήματα συν-πληρωμής, οι ασθενείς υποχρεούνται να συνεισφέρουν άμεσα στο κόστος των επιστρεφόμενων φαρμάκων που χρησιμοποιούν (Rietveld and Haaijer-Ruskamp 2002 · ΟΟΣΑ 2008). Οι συμπληρωματικές πληρωμές αποσκοπούν στην αύξηση της ευαισθησίας των τιμών προς τους καταναλωτές, επομένως στη μείωση της ζήτησης φαρμάκων που είναι ελάχιστα ή οριακά ωφέλιμα για τον ασθενή. Οι συγχρηματοδοτήσεις μειώνουν επίσης μέρος της οικονομικής επιβάρυνσης της κοινωνίας, μεταθέτοντας μέρος της χρηματοδότησης της ιατρικής απευθείας στους ίδιους τους ασθενείς (Doran και Robertson 2009).

Οι συνδρομές μπορούν να βασίζονται σε ένα σταθερό ποσό για κάθε επιστρεφόμενο φάρμακο (καλούμενα τέλη συνταγογραφούμενα) ή ένα ποσοστό της τιμής του φαρμάκου. Για παράδειγμα, στην Αυστραλία, οι ασθενείς καλούνται να πληρώσουν ένα προκαθορισμένο αρχικό ποσό και η κυβέρνηση καταβάλλει το υπόλοιπο ποσό (Υπουργείο Υγείας και Γήρανσης της Αυστραλίας 2011α). Ο τρίτος τύπος είναι τα εκπτώσιμα συγχρηματοδοτικά ποσά, γνωστά και ως διαβαθμισμένο σύστημα επιμερισμού του κόστους (ΟΟΣΑ 2008). Στο πλαίσιο αυτής της ρύθμισης, ένα σταθερό ποσό καταβάλλεται από τον ασθενή για μια καθορισμένη περίοδο χωρίς να χορηγείται επιστροφή μέχρις ότου το συνολικό κόστος των φαρμάκων υπερβεί το καθορισμένο ποσό. Η Σουηδία ορίζει ένα επίπεδο κατωφλίου για τις δαπάνες των ΟΠΕ για ένα έτος. Κατά τη διάρκεια ενός έτους, οι ασθενείς πληρώνουν το πλήρες κόστος των επιστρεφόμενων φαρμάκων έως ότου επιτευχθεί το όριο. Οι ασθενείς πρέπει στη

συνέχεια να πληρώσουν ένα μειούμενο κλάσμα του κόστους καθώς αυξάνονται οι σωρευτικές δαπάνες τους, μέχρι να επιτευχθεί ένα μέγιστο ποσό μετά το οποίο δεν απαιτείται συν-πληρωμή (ΟΟΣΑ 2008).

Οι συνεισφορές αυξάνουν το οικονομικό βάρος των ασθενών. Μπορεί να θέσουν ένα πιθανό φραγμό στην ασφαλή και έγκαιρη χρήση συνταγογραφούμενων φαρμάκων (Dogan et al., 2004) και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι αρκετά υψηλές ώστε να βλάψουν τη χρήση της ιατρικής (Παρίσι και Docteur 2007a). Οι περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες και χώρες του ΟΟΣΑ εισήγαγαν ορισμένους μηχανισμούς ή δίκτυα ασφαλείας για να απαλλάξουν, να μειώσουν ή να περιορίσουν τις συνδρομές για κάποιο ή για ολόκληρο τον πληθυσμό τους. Η Ουγγαρία και η Πορτογαλία έχουν ένα σύστημα αποζημίωσης 100% για τους φτωχούς ή τους χρόνιους ασθενείς. Το Βέλγιο και η Εσθονία παρέχουν στους φτωχούς υψηλότερα ποσοστά επιστροφής από τον κανονικό συντελεστή (Vogler et al., 2008). Οι μεταβλητές συνδρομές μπορούν να οδηγήσουν τη χρήση φαρμάκων σε προϊόντα με χαμηλότερη συν-πληρωμή. Προκειμένου να αποφευχθεί η μειωμένη χρήση σημαντικών φαρμάκων, οι κυβερνήσεις και οι πληρωτές τρίτων μπορούν να χρεώνουν διαφορετικά συμπληρώματα, ενώ σημαντικά φάρμακα προσελκύουν χαμηλότερες συνδρομές. Το Βέλγιο βαθμολογεί τα φάρμακα στις κατηγορίες A, B, C, Cs και Cx με μειωμένα επίπεδα συν-πληρωμής που συνδέονται με μεγαλύτερη θεραπευτική σημασία (De Swaef και Antonissen 2007).

Προμήθειες μάρκας. Τα συστήματα τιμών αναφοράς που επιτρέπουν στις εταιρείες να χρεώνουν πάνω από την τιμή αναφοράς και υποχρεώνουν τους καταναλωτές να πληρώνουν τη διαφορά τιμής εισάγουν ένα στοιχείο ευαισθησίας στις τιμές για τη ζήτηση των ασθενών. Οι κυβερνήσεις ή οι ασφαλιστές πληρώνουν μέχρι την τιμή αναφοράς. Οποιαδήποτε έλλειψη από την τιμή αγοράς (καλούμενη πριμοδότηση μάρκας) απαιτείται να καταβάλλεται από τους ασθενείς, ενθαρρύνοντας έτσι τους ασθενείς να επιλέγουν φθηνότερα προϊόντα.

Γενική υποκατάσταση. Συνήθως, τα γενόσημα φάρμακα με αποδεδειγμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα αποτελούν βασική στρατηγική που χρησιμοποιούν οι κυβερνήσεις και οι πληρωτές τρίτων για να περιορίσουν το κόστος της υγειονομικής

περίθαλψης και να βελτιώσουν την πρόσβαση στα υπάρχοντα φάρμακα (Nguyen et al., 2013). Η διαθεσιμότητα γενόσημων υποκατάστατων χαμηλών τιμών και ποιότητας για φάρμακα εκτός διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας συμβάλλει στη μείωση του κόστους μέσω του ανταγωνισμού (Hawkins 2011). Προκειμένου να υποστηριχθεί η χρήση γενικού τύπου, οι οργανισμοί επιστροφής μπορούν να απαιτούν από τους συνταγογράφους να ορίζουν μόνο γενικές ονομασίες ή να επιτρέπουν στους ασθενείς να επιλέγουν ισοδύναμα γενικά προϊόντα με προϊόντα επώνυμα σε αντάλλαγμα μειωμένης τιμής. Πιο συχνά, η γενική υποκατάσταση ρυθμίζεται μέσω πολιτικών γενικής διανομής που επιτρέπουν ή απαιτούν από τους φαρμακοποιούς να υποκαταστήσουν το συνταγογραφούμενο φάρμακο με ένα γενικό προϊόν (ΟΟΣΑ 2008).

Η γενική υποκατάσταση ποικίλλει μεταξύ των χωρών. Η Αυστραλία και η Ουγγαρία επιτρέπουν γενική υποκατάσταση αλλά δεν την καθιστούν υποχρεωτική (Konács et al., 2007, Υπουργείο Υγείας και Γήρανσης της Αυστραλιανής Κυβέρνησης 2011b). Η Σουηδία και η Γερμανία απαιτούν από τους φαρμακοποιούς να αντικαταστήσουν ένα φθηνότερο φάρμακο όποτε είναι δυνατόν, εκτός εάν η γενική υποκατάσταση που αναφέρεται δεν επιτρέπεται από τον κλινικό ιατρό (Moïse και Docteur 2007b, Παρίσι και Docteur 2008). Η υποκατάσταση είναι συνήθως για την ίδια ουσία, την ισχύ και τη μορφή (Konács et al., 2007), αλλά μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί ανάμεσα σε θεραπευτικά εναλλάξιμα προϊόντα, όπως στα θεραπευτικά προγράμματα ανταλλαγής που χρησιμοποιούνται συνήθως στην US Veterans Health Administration (Hoadley 2005).

Η γενική υποκατάσταση, ωστόσο, εξαρτάται από τα περισσότερα από τα εσωτερικά ποσοστά επιστροφής και τις πρακτικές υποκατάστασης. Η γενική υποκατάσταση μπορεί να επιτύχει τους στόχους της μόνον εάν η ποιότητα των αντίστοιχων γενόσημων φαρμάκων εξασφαλίζεται από την άποψη της θεραπευτικής ισοδυναμίας με το σήμα κατατεθέν (Rietveld and Haaijer-Ruskamp 2002). Η εκπαίδευση τόσο για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας όσο και για το κοινό, βάσει αντικειμενικών επιστημονικών στοιχείων, είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της ενδεχόμενης δυσπιστίας όσον αφορά τη θεραπευτική ισοδυναμία. Μπορεί να χρειαστούν οικονομικά κίνητρα για τους ιατρούς που συνταγογραφούν, για τη διάθεση φαρμακείων και για τους ασθενείς, προκειμένου να ενθαρρυνθεί η χρήση γενόσημων φαρμάκων (Kaplan et al., 2012).

Στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των πολιτικών τιμολόγησης και αγοράς, και αξιολόγηση των επιπτώσεων των πολιτικών για την τιμολόγηση και την αγορά των φαρμακευτικών προϊόντων.

Παρά τον περιορισμένο αριθμό μελετών ποιότητας που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα των πολιτικών τιμολόγησης φαρμάκων και επιστροφής δαπανών, υπάρχουν ορισμένες συστηματικές αναθεωρήσεις στον τομέα αυτό, αλλά μόνο λίγες σχετίζονται με τα LMIC. Μια συστηματική ανασκόπηση του Cochrane (Aaserud et al., 2006) εξέτασε τις επιδράσεις των φαρμακευτικών πολιτικών τιμολόγησης και αγοράς στις χρήσεις φαρμάκων, την αξιοποίηση της υγειονομικής περίθαλψης, τα αποτελέσματα υγείας και το κόστος. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν δεκαπέντε έγγραφα που ανέφεραν 11 μελέτες και κανένας δεν συμμετείχε σε LMIC. Δεκατέσσερα έγγραφα αφορούσαν την τιμολόγηση αναφοράς (δηλ. Τα συστήματα τιμών αναφοράς) και μία εκτιμημένη τιμολόγηση δείκτη, δεν έχουν μελετηθεί άλλες κοινώς χρησιμοποιούμενες πολιτικές τιμολόγησης, όπως είναι οι άμεσοι έλεγχοι των τιμών. Η αναθεώρηση διαπίστωσε ότι τα συστήματα τιμολόγησης αναφοράς και δεικτών τείνουν να μειώνουν τόσο τις τιμές φαρμάκων όσο και τις ιατρικές δαπάνες μέσω μετατοπίσεων στη χρήση προς τα λιγότερο δαπανηρά φάρμακα. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν σαφή στοιχεία για άλλα αποτελέσματα, όπως οι αρνητικές επιπτώσεις στα αποτελέσματα της υγείας και η αυξημένη χρήση της υγειονομικής περίθαλψης (Aaserud et al., 2006).

Το 2008, μια άλλη συστηματική ανασκόπηση του Cochrane εξέτασε τις επιπτώσεις των ανώτατων ορίων και των συμπληρωμάτων για τη χρήση φαρμάκων (Austvoll-Dahlgren et al., 2008). Τριάντα αξιολογήσεις σε 21 μελέτες συμπεριλήφθηκαν, κυρίως από ανεπτυγμένες χώρες (π.χ. ΗΠΑ, Καναδά, Αυστραλία και Σουηδία) με μία μελέτη από το Νεπάλ. Οι περισσότερες αξιολογήσεις ήταν μελέτες παρατήρησης. Οι πολιτικές με ανώτατο όριο και συνάρτηση πληρωμής διαπιστώθηκε ότι μειώνουν τη χρήση φαρμάκων και εξοικονομούν δαπάνες ιατρικής τρίτων. Ωστόσο, σημειώθηκε επίσης σημαντική μείωση στη χρήση φαρμάκων που ενδέχεται να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία, αυξάνοντας έτσι τη χρήση των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης και των συνολικών δαπανών. Θεωρήθηκε ότι αυτές οι δυσμενείς επιπτώσεις θα μπορούσαν να ξεπεραστούν αν ενσωματωθούν εξαιρέσεις στα συστήματα για να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς λαμβάνουν βασική ιατρική περίθαλψη.

Αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών πολιτικών τιμολόγησης και αγοράς σε LMICs

Το 2011, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας και η Διεθνής Δράση για την Υγεία (WHO / HAI) ανέθεσαν μια σειρά από εμπειριστατωμένες αναθεωρήσεις σχετικά με τις πολιτικές τιμολόγησης φαρμάκων στα LMIC ως μέρος του σχεδίου τους σχετικά με τις τιμές και τη διαθεσιμότητα των φαρμάκων (HAI 2011).

Οι Espin et al. (2011) εξέτασαν τις εξωτερικές στρατηγικές τιμολόγησης αναφοράς και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, λόγω της έλλειψης εκθέσεων παρακολούθησης ή αυστηρών αναλυτικών μελετών, λίγα ήταν γνωστά σχετικά με τις επιπτώσεις της χρήσης αυτού του μηχανισμού. Σε πολλές LMIC, η τιμή αναφοράς δεν έγινε συχνά η πραγματική εθνική τιμή. Επιπλέον, υπήρχαν κάποιες ανεπιθύμητες συνέπειες από τη χρήση εξωτερικών τιμών αναφοράς, όπως οι καθυστερήσεις εκτόξευσης στην αγορά σε χώρες με φάρμακα χαμηλών τιμών και η σύγκλιση της διεθνούς τιμολόγησης, όπου οι χώρες χαμηλού εισοδήματος πληρώνουν υψηλότερη τιμή από ό, τι στο παρελθόν. Το πιο σημαντικό είναι ότι οι εταιρείες αντιδρούν με τη μείωση της διαφάνειας των τιμών, με αποτέλεσμα τη στρέβλωση του μηχανισμού εξωτερικών τιμών αναφοράς, δεδομένου ότι οι αποφάσεις ελήφθησαν με βάση υψηλότερες εικονικές τιμές και όχι με πραγματικές τιμές συναλλαγών, δημιουργώντας ευκαιρίες για διακρίσεις και διαφθορά.

Οι Faden et al. (2011) εξέτασαν στρατηγικές με τις οποίες το σύστημα ασφάλισης υγείας χρησιμοποιήθηκε για τη βελτίωση της οικονομικά αποδοτικής χρήσης των φαρμάκων με επιλογή προϊόντων (π.χ. φόρμες, κατανομή κόστους καταναλωτή, γενική υποκατάσταση), αγορά (π.χ. γενική τιμολόγηση αναφοράς, διαπραγματευόμενες τιμές), Σχεδιασμός αποζημίωσης και συμβατικές ρυθμίσεις (π.χ. αμοιβή για υπηρεσία, κεφάλαιο, επιστροφή βάσει κρουσμάτων, οικονομικά κίνητρα, προτιμώμενοι πάροχοι) και διαχείριση αξιοποίησης (π.χ. εκπαιδευτικές στρατηγικές, διαχείριση ασθενειών). Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι υπάρχουν λίγες δημοσιευμένες αποδείξεις σχετικά με τον αντίκτυπο αυτών των στρατηγικών στη βελτίωση της χρήσης των φαρμάκων στα LMIC. Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτή η μορφή παρέμβασης συνήθως εφαρμόζεται από κυβερνητικές υπηρεσίες οι οποίες συχνά δεν δημοσιεύουν το έργο τους σε ακαδημαϊκά περιοδικά.

Σε μια ανασκόπηση των επιπτώσεων της κανονιστικής ρύθμισης των περιθωρίων κέρδους στην αλυσίδα διανομής κατά την ανάπτυξη, δεν βρέθηκαν αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με τον αντίκτυπο της κανονιστικής ρύθμισης μόνο (Ball 2011). Επίσης, δεν υπήρχε καμία απόδειξη ότι η ρύθμιση των εκπτώσεων ήταν αποτελεσματική στη μείωση των τιμών των φαρμάκων. Οι ενδείξεις σχετικά με τις επιπτώσεις της ρύθμισης των περιθωρίων κέρδους στη βιωσιμότητα των πράξεων διανομής σε επίπεδο εισαγωγέα, χονδρικής ή λιανικής ήταν επίσης πολύ περιορισμένες. Όπου είναι διαθέσιμες, οι δημοσιευόμενες μελέτες ήταν είτε περιγραφικές ως προς τη φύση τους είτε αξιολόγησαν τις επιπτώσεις των κανονισμών επιτοκίου σε συνδυασμό με άλλες παρεμβάσεις πολιτικής και όχι ως μοναδικό μέτρο. Ο συντάκτης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για να είναι αποτελεσματική η μείωση των τιμών των φαρμάκων, η ρύθμιση για την αύξηση πρέπει να αποτελεί μέρος μιας συνολικής στρατηγικής, με ρύθμιση είτε της τιμής πώλησης του κατασκευαστή είτε της τιμής λιανικής πώλησης που εφαρμόζεται παράλληλα με την κατάλληλη εφαρμογή.

Ο Hawkins (2011) επανεξέτασε τις επιπτώσεις των πολιτικών ανταγωνισμού στις τιμές των φαρμάκων και βρήκε καλά αποδεικτικά στοιχεία, κυρίως στις ανεπτυγμένες χώρες, ότι η είσοδος γενόσημων φαρμάκων και ο γενικός ανταγωνισμός αύξησαν τη διαθεσιμότητα γενόσημων προϊόντων και χαμηλότερων τιμών. Ο ανταγωνισμός ήταν πιο αποτελεσματικός με τους θεσμικούς αγοραστές, οι οποίοι είναι συνειδητοί ως προς τις τιμές και διαθέτουν επαρκή ικανότητα εμπειρογνομόνων για την προμήθεια φαρμάκων. Με την εφαρμογή του ανταγωνισμού μέσω διαγωνισμού για βασικά φάρμακα πολλαπλών πηγών, οι θεσμικοί αγοραστές θα μπορούσαν να αποκτήσουν χαμηλότερες τιμές από ό, τι με τη ρύθμιση των τιμών. Ο συντάκτης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για την επίτευξη αποτελεσματικού ανταγωνισμού πρέπει να υπάρχουν και να εφαρμόζονται επαρκώς οι βασικοί κανονισμοί, συμπεριλαμβανομένων των γενικών νόμων (π.χ. ποινικό δίκαιο, δίκαιο των συμβάσεων, δίκαιο ανταγωνισμού και νόμου κατά της διαφθοράς) και της ρύθμισης του φαρμακευτικού τομέα. Αυτοί οι κανονισμοί συχνά απουσιάζουν ή δεν λειτουργούν αποτελεσματικά σε πολλά LMIC, καθιστώντας έτσι δύσκολη την εξασφάλιση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων που διατίθενται στο εμπόριο και μειώνοντας τις δυνατότητες δημιουργίας αποτελεσματικού ανταγωνισμού.

Δεν χρηματοδοτείται άμεσα από τον ΠΟΥ / ΗΑΙ, Kaplan et al. (2012) εξέτασε τον αντίκτυπο των πολιτικών που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για τη βελτίωση της πρόσληψης γενόσημων φαρμάκων σε LMIC. Διαπίστωσαν ότι η βιβλιογραφία δεν παρείχε επαρκή εικόνα για τον αντίκτυπο αυτών των πολιτικών στην τιμή και τον όγκο των φαρμάκων κοινόχρηστης ονομασίας σε LMIC. Οι συγγραφείς πρότειναν τρεις βασικές προϋποθέσεις που είναι απαραίτητες για την επιτυχή πολιτική φαρμάκων υπέρ των γενετικών φαρμάκων στα LMIC: «ένα λειτουργικό ρυθμιστικό σύστημα φαρμάκων στο οποίο όλοι οι εμπλεκόμενοι έχουν εμπιστοσύνη, μια ανταγωνιστική αγορά φαρμάκων και ένας κατάλληλος συνδυασμός και ευθυγράμμιση των οικονομικών κινήτρων μεταξύ των συνταγογράφων, και των καταναλωτών».

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΤΑ ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η ελληνική φαρμακοβιομηχανία έχει αναδείξει εγκαίρως στον δημόσιο λόγο ότι η αναπτυξιακή προοπτική του κλάδου περνάει μέσα από δομικές μεταρρυθμίσεις στη φαρμακευτική δαπάνη, στο σύστημα συνταγογράφησης και τιμολόγησης. Έχει γίνει κατανοητό ότι αυτές θα πρέπει να συνοδευτούν με αύξηση των πολύ χαμηλών προϋπολογισμών για το φάρμακο και με την εφαρμογή της αξιολόγησης της καινοτομίας, των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, του ηλεκτρονικού φακέλου ασθενούς και άλλων σύγχρονων εργαλείων διοίκησης (IOBE, 2010).

Ωστόσο, καμία μεταρρύθμιση δεν θα μπορέσει να μεγιστοποιήσει το όφελος για το σύστημα υγείας, αν δεν γίνει κατανοητό ότι η τόνωση της εθνικής οικονομίας συνδέεται στενά με την αναπτυξιακή προοπτική της ελληνικής φαρμακοβιομηχανίας και την κατανάλωση των εγχωρίως παραγομένων φαρμακευτικών προϊόντων. Αντιθέτως, η προσέγγιση που ακολουθείται τα τελευταία χρόνια στη φαρμακευτική πολιτική έχει οδηγήσει το ελληνικό φάρμακο σε απαξίωση στην εγχώρια αγορά, την ίδια στιγμή που, διεθνώς, αποτελεί ένα πολύ δυνατό brand name με εξαγωγές σε 85 χώρες του εξωτερικού, (Bate R, 2011). Ενώ, λοιπόν, η ποιότητα των ελληνικών φαρμάκων αναγνωρίζεται σε όλον τον κόσμο – προσφάτως και από την εξαιρετικά ανταγωνιστική αμερικανική αγορά – η χώρα μας εξακολουθεί να είναι στις πρώτες θέσεις στην Ευρωπαϊκή Ένωση σε εισαγωγές ακριβών φαρμάκων και ουραγός στη χρήση γενοσήμων όταν είναι πλέον γνωστό ότι τα φάρμακα αυτά αποτελούν τον ασφαλή δρόμο εξουγίανσης και εξοικονόμησης κρίσιμων πόρων στο σύστημα φαρμακευτικής φροντίδας (World Health Organization, 2013).

2.1 Ορισμός των Γενοσήμων

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), κατά τη διάρκεια της Παγκόσμιας Συνέλευσης για την Υγεία το 1975, δημοσίευσε ένα ψήφισμα για την ανάπτυξη μέσων που θα βοηθήσουν τα κράτη μέλη στη διαμόρφωση των εθνικών πολιτικών για τα φάρμακα (World Health Organization. 2001). Έκτοτε και ακολουθώντας τις συστάσεις της ΠΟΥ, πολλές χώρες έχουν αναπτύξει τις δικές τους εθνικές πολιτικές για τα φάρμακα (Laing R, 2003). Το πλαίσιο αυτών των συστάσεων θεωρείται συχνά ότι

βασίζεται στη βελτίωση της πρόσβασης σε «βασικά φάρμακα» που στις περισσότερες περιπτώσεις αντικατοπτρίζουν τον κατάλογο των βασικών φαρμάκων από την ΠΟΥ (Attridge CJ, 2005), που είναι επί του παρόντος στην 18η έκδοση (World Health Organization,2013). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ο κατάλογος αυτός περιλαμβάνει τα πιο αποτελεσματικά, ασφαλή και οικονομικά αποδοτικά φάρμακα για τις συνθήκες προτεραιότητας. Όλα τα φάρμακα που περιλαμβάνονται είναι εκτός χρήσης διπλώματος ευρεσιτεχνίας και διατίθενται ως γενόσημα προϊόντα, τα οποία συχνά προσφέρονται σε χαμηλότερες τιμές από το καινοτόμο επώνυμο προϊόν, ενδεχομένως μειώνοντας το κόστος για τους ασθενείς και το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης (Orderbeck DW 2005). Στη συνέχεια προωθείται η χρήση γενικών φαρμακευτικών προϊόντων, προκειμένου να μειωθεί το κόστος και να αυξηθεί η πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη (World Health Organization,2001). Ωστόσο, παρά την υπογράμμιση της ανάγκης για αυστηρές αξιολογήσεις ποιότητας και ασφάλειας για τα φαρμακευτικά προϊόντα για την επίτευξη των στόχων αυτών, η ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που διατίθενται στην αγορά σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες ποικίλλει, εν μέρει λόγω της έλλειψης σαφών και ειδικών απαιτήσεων για τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα (Nardi R, 2014, Bate R, 2011).

Η χρήση γενικών φαρμακευτικών προϊόντων αντιπροσωπεύει περισσότερο από το ήμισυ του συνολικού όγκου των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται παγκοσμίως, αλλά μόνο το 18% της συνολικής αξίας της φαρμακευτικής αγοράς (Sheppard A 2015). Αυτές οι αναλογίες ποικίλλουν ανάλογα με την περιοχή και τη χώρα, αλλά η κατανάλωση γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων είναι σταθερά υψηλότερη από εκείνη των καινοτόμων στις περισσότερες χώρες και είναι μια από τις πλέον χρησιμοποιούμενες τεχνολογίες υγειονομικής περίθαλψης σε όλο τον κόσμο (Gorokhovich LE, 2013). Ο ΠΟΥ ορίζει ένα γενικό προϊόν ως «ένα φαρμακευτικό προϊόν που συνήθως προορίζεται να εναλλάσσεται με ένα καινοτόμο προϊόν που παράγεται χωρίς άδεια από την καινοτόμο εταιρεία και διατίθεται στο εμπόριο μετά την ημερομηνία λήξης του διπλώματος ευρεσιτεχνίας ή άλλα αποκλειστικά δικαιώματα» (Shargel L 2013). Στις ΗΠΑ, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) δήλωσε ότι «ένα γενόσημο φάρμακο είναι πανομοιότυπο ή βιοϊσοδύναμο με ένα φάρμακο εμπορικού σήματος υπό μορφή δοσολογίας, ασφάλειας, αντοχής, οδού χορήγησης, ποιότητας, χαρακτηριστικών απόδοσης και προοριζόμενης χρήσης» (Shah

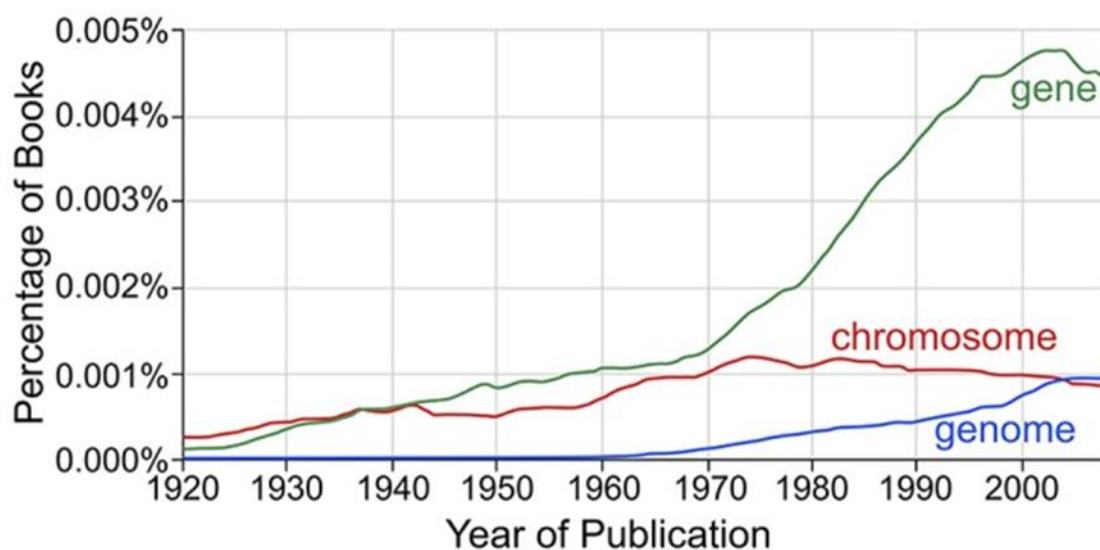
US, 2010). Τέλος, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA), ο κύριος ρυθμιστικός φορέας για τα φαρμακευτικά προϊόντα στην ΕΕ, ορίζει ένα γενόσημο φάρμακο ως «προϊόν που έχει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και την ίδια φαρμακευτική μορφή με το φάρμακο αναφοράς προϊόντος και της οποίας η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς έχει καταδειχθεί με κατάλληλες μελέτες βιοδιαθεσιμότητας. (Κανονισμός 726/2004, άρθρο 10, 2β)» (Mastan S, 2011).

Αυτοί οι ορισμοί είναι καθοριστικοί όταν οι ρυθμιστικοί οργανισμοί σε κάθε χώρα καθορίζουν τις απαιτήσεις και τα πρότυπα που πρέπει να ακολουθούν τα φαρμακευτικά προϊόντα προκειμένου να λάβουν έγκριση και να φτάσουν στην αγορά. Οι ελάχιστες διαφορές στη διατύπωση μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στον τρόπο με τον οποίο αξιολογούνται αυτά τα προϊόντα και τα πρότυπα που πρέπει να τηρούνται. Για παράδειγμα, η χρήση λέξεων όπως «εναλλάξιμες», «ταυτόσημες» ή «βιοϊσοδύναμες», που χρησιμοποιούνται από τον ΠΟΥ, τον FDA και την EMA αντίστοιχα, έχουν σημαντικές υπονομεύσεις όσον αφορά τον προσδιορισμό των αποδεικτικών στοιχείων που απαιτούνται από έναν κατασκευαστή γενικών προϊόντων, προκειμένου για να λάβουν έγκριση από τους ρυθμιστικούς οργανισμούς και να φτάσουν στην αγορά σε συγκεκριμένες χώρες. Οι έννοιες της βιοϊσοδυναμίας και της εναλλαξιμότητας έχουν ιδιαίτερη σημασία σε αυτούς τους ορισμούς. Θεωρητικά, ένα γενόσημο φάρμακο θεωρείται εναλλάξιμο με ένα καινοτόμο ή ένα φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς όταν υπάρχουν ενδείξεις που αποδεικνύουν ότι μπορεί να είναι τόσο αποτελεσματική και ασφαλής για τους ασθενείς στη συγκεκριμένη ένδειξη. Αυτά τα στοιχεία συχνά, αλλά όχι πάντοτε, λαμβάνονται μέσω μελετών βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας που συγκρίνουν τη γενική με τον καινοτόμο ως προϊόν αναφοράς (Nardi R, 2014, Bate R, 2011).

Εάν ο ορισμός του φαρμάκου για γενόσημα φάρμακα στη ρύθμιση των φαρμακευτικών προϊόντων σε μια συγκεκριμένη χώρα περιλαμβάνει τους όρους «εναλλάξιμη» ή «βιοϊσοδυναμία», όπως περιγράφηκε προηγουμένως, γενικά θα αυξήσει τα δικαιολογητικά που απαιτούνται από τους κατασκευαστές κατά την υποβολή νέας γενικής αίτησης. Από την άλλη πλευρά, η έλλειψη αυτών των όρων από τον ορισμό μπορεί να ερμηνευθεί σαν να μην απαιτείται η απόδειξη ή να απαιτείται μόνο για

συγκεκριμένα φάρμακα υψηλού κινδύνου, επιτρέποντας την έγκριση προϊόντων που δεν έχουν αποδεδειγμένη «εναλλαξιμότητα» ή «βιοϊσοδυναμία» στην αγορά.

Μειώσεις των εθνικών δαπανών για τα ναρκωτικά άνω του 40% εκτιμήθηκαν εάν η γενική διείσδυση έφθασε στο μέγιστο σε κάθε χώρα (Kanavos Panos, 2008). Στις ΗΠΑ, τα φάρμακα γενικής χρήσης κοστίζουν λιγότερο από το ένα τρίτο των ομολόγων τους (Grabowski HG 2007). Η μειωμένη τιμή επιτρέπει στους παρόχους να αντιμετωπίζουν αποτελεσματικότερα περισσότερους ασθενείς με το ίδιο ποσό συνολικών δολαρίων. Ενώ έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες αναλύσεις εξοικονόμησης κόστους που υποδηλώνουν σημαντικές μειώσεις των δαπανών για φάρμακα, οι αναλύσεις αυτές διεξήχθησαν σε χώρους όπου η βιοϊσοδύναμη γενική ονομασία ήταν ρυθμισμένη και διαδεδομένη. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, αυτή τη στιγμή περιοριζόμαστε στην εικασία για πιθανή εξοικονόμηση κόστους από κατάλληλη γενική υποκατάσταση (Nardi R, 2014, Bate R, 2011).



Σχήμα 2.1.1 Η αλλαγή στη χρήση του όρου «γονιδίωμα» σε σύγκριση με τους σχετικούς όρους.

2.2 Ορισμός Καινοτόμων Φαρμάκων

Η πρωτοβουλία για τα καινοτόμα φάρμακα (IMI) είναι μια ευρωπαϊκή πρωτοβουλία για τη βελτίωση της ανταγωνιστικής κατάστασης της Ευρωπαϊκής Ένωσης στον τομέα της φαρμακευτικής έρευνας. Το IMI είναι μια κοινή πρωτοβουλία (σύμπραξη δημόσιου

και ιδιωτικού τομέα) της ΓΔ Έρευνας της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, εκπροσωπώντας τις Ευρωπαϊκές Κοινότητες και της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Φαρμακευτικών Βιομηχανιών και Ενώσεων (EFPIA). Το IMI εκπονείται ως κοινή τεχνολογική πρωτοβουλία στο πλαίσιο του έβδομου προγράμματος πλαισίου (Goldman, M, 2012, Frima, H. J, 2012, Goldman, M, 2011). Ο Michel Goldman ήταν ο πρώτος εκτελεστικός διευθυντής, από τον Σεπτέμβριο του 2009 έως τον Δεκέμβριο του 2014 (Halban, P, 2007).

Η πρωτοβουλία για τα καινοτόμα φάρμακα αποσκοπεί στην εξάλειψη των σημείων συμφόρησης της έρευνας στην τρέχουσα διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων. Η κοινή τεχνολογική πρωτοβουλία IMI (ΚΤΠ IMI), η οποία θα υλοποιηθεί από την κοινή επιχείρηση ΠΚΦ, αποσκοπεί στην αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων έρευνας. Ο προϋπολογισμός του ύψους 2 δισ. Ευρώ καθιστά τη μεγαλύτερη βιοϊατρική συνεργασία δημόσιου-ιδιωτικού τομέα στον κόσμο (Goldman, M, 2012).

Το σχέδιο χρηματοδότησης έχει επικριθεί, (Sinha, G, 2011) που απαιτεί από τα πανεπιστήμια να επενδύουν περισσότερα χρήματα από ό, τι με τα προγράμματα του 7ου ΠΠ της ΕΕ. Εκτός από τις μη ανταγωνιστικές οικονομικές πτυχές της συμμετοχής σε προγράμματα IMI για ακαδημαϊκούς κύκλους, η κριτική αυτή συζητά επίσης ότι η πνευματική ιδιοκτησία κυκλοφορεί ελεύθερα στη βιομηχανία.

Τα ερευνητικά προγράμματα του έκτου προγράμματος-πλαισίου InnoMed AddNeuroMed και InnoMed PredTox ενήργησαν ως πιλοτικά σχέδια που καθιστούν εφικτή τη συγκεκριμένη σύμβαση δημόσιου και ιδιωτικού τομέα (Bel, E. H 2010). Έκτοτε, το IMI είχε τέσσερις γύρους χρηματοδότησης: η πρώτη πρόσκληση είχε το θέμα Ασφάλεια, ενώ η δεύτερη κλήση αφορούσε την Αποτελεσματικότητα. Τα έργα για τις δύο αυτές κλήσεις βρίσκονται σε εξέλιξη (Goldman, M, 2012).

Το ηλεκτρονικό σύστημα πληροφόρησης για την εσωτερική αγορά (IMI 2) ξεκίνησε το 2014 και θα διαρκέσει μέχρι το 2024, ενώ το IMI 1 εξακολουθεί να λειτουργεί. Ο συνολικός προϋπολογισμός ανέρχεται σε 3,276 δισεκατομμύρια ευρώ, για το ήμισυ του ευρωπαϊκού προγράμματος «Ορίζοντας 2020». Στόχοι της δεύτερης αυτής

πρόσκλησης είναι η βελτίωση του ποσοστού επιτυχίας των κλινικών δοκιμών, η παροχή κλινικών αποδείξεων για την έννοια, οι βιοδείκτες και τα νέα φάρμακα.

2.3 Οι Αντιλήψεις των Ιατρών για τα Γενόσημα Φάρμακα

Τα γενόσημα φάρμακα θεωρήθηκαν πάντοτε ως ουσιαστικό και αναπόσπαστο μέρος των συστημάτων παροχής υγειονομικής περίθαλψης σε όλη την Ευρώπη (Sheppard, 2009). Πέραν των άμεσων εξοικονομήσεων, τα γενόσημα φάρμακα τόνωσαν τον ανταγωνισμό στον φαρμακευτικό τομέα προς όφελος των δικαιούχων. Ωστόσο, η γενικευμένη διείσδυση στην αγορά δεν είναι ομοιόμορφη στην Ευρωπαϊκή Ένωση (EE) για πολλούς λόγους, μεταξύ των οποίων είναι η έλλειψη συνεκτικών πολιτικών, οι διακυμάνσεις στα συστήματα αποζημίωσης και οι μεγάλες διαφορές στη γενική διαχείριση των εθνικών συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης (NHS) των κρατών μελών (Simoens, 2006, Leopold, 2010). Επιπλέον, σημαντικές κοινωνικοοικονομικές αποκλίσεις, ιδίως μεταξύ των βασικών ευρωπαϊκών και των νότιων χωρών, οδήγησαν σε μια κατακερματισμένη αγορά που δεν προωθεί κοινές πανευρωπαϊκές πρωτοβουλίες (Dylst, 2012, Garattini, 2000).

Η Ελλάδα συγκαταλέγεται μεταξύ των χωρών με τις υψηλότερες δαπάνες φαρμακευτικής περίθαλψης (Gourtsyannis, 2013) και τα χαμηλότερα μερίδια αγοράς (OECD, 2011) κυρίως λόγω της γενικότερης φτωχής ρύθμισης της τοπικής φαρμακευτικής αγοράς, η οποία πάσχει από συχνές περιόδους έλλειψης και υπερφόρτωσης πολλών φάρμακα. Πρόσφατα, λόγω της αγωνιώδους οικονομίας και της βαθιάς ύφεσης, το ελληνικό NHS αντιμετώπισε την πιεστική υποχρέωση της μείωσης του κόστους προκειμένου να ανταποκριθεί στις οδηγίες της τρόικας (Vandoros 2013). Μεταξύ των αρχικών μέτρων εξοικονόμησης δαπανών που υιοθετήθηκαν στο ελληνικό σύστημα υγείας ήταν η προώθηση της γενικής κατανάλωσης έναντι των πρωτότυπων φαρμάκων με την εισαγωγή μιας πολιτικής υποκατάστασης, των αποζημιώσεων των ασθενών και μιας στρατηγικής με βάση τα μέσα ενημέρωσης για την αντιστροφή των συνταγογραφούμενων συνηθειών (Vogler, 2011, Ifanti, 2013).

Στην πραγματικότητα, η στάση των γιατρών απέναντι στα γενόσημα ήταν ιδιαίτερα ανησυχητική για τους ερευνητές και τους υπεύθυνους για τη χάραξη πολιτικής, καθώς προβλέπουν άμεσα την αποτελεσματικότητα οποιασδήποτε πολιτικής γενικής προώθησης (Kirking, 2001, Fabiano, 2012). Ωστόσο, μια διεξοδική επισκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας επέστρεψε μόνο μία σχετική μελέτη από την Ελλάδα που διεξήχθη πριν από την οικονομική κρίση και χρησιμοποίησε ένα μη εγκεκριμένο ερωτηματολόγιο (Tsiantou, 2009). Στο πλαίσιο αυτό, πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν η εκτίμηση των αντιλήψεων των Ελλήνων γιατρούς σχετικά με τα γενόσημα φάρμακα στον Τομέα της Υγειονομικής Περίθαλψης και η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων με τα συγκεκριμένα ιατρικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά τους.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα των μελετών, οι συνολικές βαθμολογίες οργάνων πρότειναν ότι οι συμμετέχοντες μας παρουσίασαν μια μέση στάση σχετικά με τα γενόσημα φάρμακα. Οι χειρότερες βαθμολογίες εντοπίστηκαν στα EGP και τα υποσυστήματα PP, ακολουθούμενα από την υποδιαίρεση LTP. Αυτές οι μέσες βαθμολογίες υποδηλώνουν τα εξής: α) οι Έλληνες γιατροί δεν είναι πεπεισμένοι για το πιθανό συνολικό οικονομικό όφελος από τα γενόσημα φάρμακα, β) δεν είναι πεπεισμένοι ότι οι αρχές του NHS National Health and Morbidity Survey (Εθνική Έρευνα Υγείας και Νοσηρότητας) μπορούν να αντιμετωπίσουν τις αυξημένες εντολές φαρμακοεπαγρύπνησης που απαιτεί η γενική υποκατάσταση και γ) είναι πιθανότερο να συσχετιστούν με μη βέλτιστα θεραπευτικά αποτελέσματα και επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις ή σε ασθένειες με επικείμενη μη αναστρέψιμη βλάβη στην υγεία του ασθενούς (Kirking, 2001, Fabiano, 2012).

Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η εθνική εκστρατεία για την αντιστροφή των προτύπων συνταγογράφησης στην Ελλάδα δεν έπεισε τους Έλληνες γιατρούς. Από τις γνώσεις μας, τα φτωχά αποτελέσματα ήταν αναπόφευκτα, αφού η γενική υποκατάσταση αποτελούσε τη ναυαρχίδα μιας συνολικής πολιτικής εξοικονόμησης κόστους στο ελληνικό σύστημα παροχής φροντίδας που (α) απέκλειε τους γιατρούς από την εισαγωγή του συστήματος αυτόματης υποκατάστασης στο φαρμακείο, (β) τόσο οι γιατροί όσο και οι φαρμακευτικές εταιρείες για παράνομες πρακτικές, (γ) συνοδεύτηκε από έλλειψη διαθεσιμότητας γενόσημων φαρμάκων λόγω της βιωσιμότητας του τομέα (είτε από τους τοπικούς παραγωγούς είτε από τους

εισαγωγείς) από την οικονομική κρίση και δ) -άλλα στους οικονομικούς στόχους και τις σχετικές στρατηγικές εφαρμογής (Kirking, 2001, Fabiano,2012).

Επιπλέον, το ελληνικό ΕΣΥ, με όλα τα πιθανά έσοδα που παράγονται από τα γενόσημα φάρμακα που μεταφέρθηκαν για να καλύψουν το δημόσιο χρέος αντί να επενδυθούν στο σύστημα και στην υπηρεσία φαρμακοεπαγρύπνησης, συνέβαλαν περαιτέρω στην αρνητική στάση απέναντι στην πρωτοβουλία. Από την άλλη πλευρά, τα γνωστά ζητήματα σχετικά με τα γενόσημα φάρμακα και τη διαδικασία αυτόματης υποκατάστασης περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τη μειωμένη συμμόρφωση του ασθενούς (Himmel, 2005), την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων (Kjoenniksen,2006) και την αρνητική στάση των δικαιούχων (Kjoenniksen, 2006, Ganther,2000) δεν αντιμετωπίστηκαν από την εθνική εκστρατεία. Σε αυτό το πλαίσιο, το 85% των Ελλήνων γιατρών ήταν αντίθετοι με τη διαδικασία αυτόματης υποκατάστασης. Εξάλλου, το 61% θεώρησε ότι θα διακρίνει τους ασθενείς τους σύμφωνα με την ικανότητά τους να αγοράζουν το αρχικό φάρμακο (που όντως είχαν συνταγογραφήσει) (Kjoenniksen, 2006, Ganther,2000).

Ως εκ τούτου, οι Έλληνες γιατροί παρουσίαζαν ακόμη χειρότερες στάσεις απ' ό, τι οι συνάδελφοί τους από άλλες χώρες (Hassali, 2006, Berg,2008) μολονότι εντόπισαν ότι τα γενόσημα φάρμακα υποτίθεται ότι έχουν τον ίδιο αντιδραστικό παράγοντα και παρόμοια πρότυπα παραγωγής, το προφίλ ασφαλείας και τη βιοϊσοδυναμία, θεώρησαν ότι συσχετίζονται συχνότερα είτε με ανεπαρκή θεραπευτικό αποτέλεσμα είτε με αυξημένες δυσμενείς επιπτώσεις, ιδίως για τα γενόσημα φάρμακα που κατασκευάζονται σε αναπτυσσόμενες χώρες (Patel, R. 2012). Η αρνητική στάση απέναντι στα γενόσημα ήταν πιο σημαντική σε εκείνους τους γιατρούς που εργάζονταν στις μεγαλύτερες μονάδες του NHS στην Αθήνα και σε εκείνους που υπηρετούσαν σε χειρουργικούς κλάδους. Όλα τα παραπάνω υποδηλώνουν μια γενική έλλειψη εμπιστοσύνης έναντι των γενοσήμων, ειδικά όταν υποτίθεται ότι χρησιμοποιούνται σε μεγάλες μονάδες NHS και ειδικά σε χειρουργικούς ασθενείς που απαιτούν άμεση φαρμακολογική ανταπόκριση.

2.4 Μελέτες για την Υπερίσχυση της Αγοράς σε Γενόσημα ή Καινοτόμα

Ο συνολικός προϋπολογισμός της υγειονομικής περίθαλψης στη Σαουδική Αραβία για το 2012 ήταν 86 δισεκατομμύρια SAR (Gamble, 2011), ενώ η συνολική κατανάλωση φαρμάκων κυμάνθηκε μεταξύ 13 και 14 δισεκατομμυρίων δολαρίων. Από το σύνολο αυτό, το 84% εκτιμάται ότι είναι κυρίως εισαγόμενα εμπορικά σήματα και μόνο το 16% ήταν τοπικά γενόσημα (Al Shaikh and Chahine, 2011). Σύμφωνα με το SFDA, ένα γενόσημο φάρμακο είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν που είναι εναλλάξιμο με ένα καινοτόμο επώνυμο προϊόν και κατασκευάζεται και διατίθεται στην αγορά χωρίς άδεια από την εταιρεία καινοτομίας μετά τη λήξη του διπλώματος ευρεσιτεχνίας και άλλων δικαιωμάτων αποκλειστικότητας του φαρμάκου. Όταν κυκλοφορούν γενόσημα προϊόντα φαρμάκων, μειώνουν τις τιμές τόσο του καινοτόμου φαρμάκου όσο και των αντίστοιχων γενόσημων φαρμάκων (κατευθυντήριες γραμμές για τις απαιτήσεις βιοϊσοδυναμίας, 2005). Ο πληθυσμός της Σαουδικής Αραβίας αναμένεται να φθάσει τα 30 εκατομμύρια το 2015 (Al Shaikh and Chahine, 2011).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, τα τοπικά γενόσημα αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 65% του μεριδίου της φαρμακευτικής αγοράς (Shrank et al., 2009, Al Shaikh and Chahine, 2011). Μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, 9 δισεκατομμύρια δολάρια (11% των συνολικών δαπανών συνταγογράφησης) εξοικονομούνταν κατά την περίοδο από το 1997 έως το 2000 μέσω της χρήσης γενόσημων φαρμάκων (Fischer and Avorn, 2003, Haas et al., 2005). Το 2009, το 66% των συνταγών στις ΗΠΑ αφορούσε γενόσημα φάρμακα που συνέβαλαν σε μόνο 13% των συνολικών δαπανών συνταγογράφησης (Shrank et al., 2009). Με τις καινοτόμες φαρμακευτικές ουσίες αξίας άνω των 100 δισεκατομμυρίων δολαρίων να χάνουν την προστασία των ευρεσιτεχνιών τους από το 2010 έως το 2014, είναι σημαντικό οι χώρες να αναπτύξουν τις ικανότητές τους για την παραγωγή φαρμάκων γενικής χρήσης για να επωφεληθούν από αυτή τη νέα αγορά ([http://www.reportlinker.com/ci02261/Generic -Drug.html](http://www.reportlinker.com/ci02261/Generic-Drug.html), 2012). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, το συνολικό ετήσιο κόστος των υπηρεσιών υγείας για το 2009 ήταν άνω των 4 τρισεκατομμυρίων δολαρίων, εκ των οποίων 750 δισεκατομμύρια US \$ ήταν οι συνολικές δαπάνες για φαρμακευτικά προϊόντα (WHO, 2009). Σύμφωνα με την πρόβλεψη της IMS για την υγεία, οι συνολικές παγκόσμιες φαρμακευτικές δαπάνες

εκτιμάται ότι αυξήθηκαν κατά 4-5% το 2010 και 5-7% το 2011 για να φτάσουν τα 880 δισεκατομμύρια δολάρια (Global Pharmaceutical Industry and Market, 2012, Moon, 2005). Αυτές οι προβλέψεις είναι σύμφωνες με τα στατιστικά στοιχεία της EFPIA που έχουν παγκόσμιες πωλήσεις φαρμακευτικών προϊόντων το 2011 σε 856 δισ. Δολάρια (2012).

Μια μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ το 2005 (Barrett, 2005) έδειξε ότι το 78% των γιατρών υποστηρίζει τη γενική υποκατάσταση στις περισσότερες περιπτώσεις, ενώ το 17% δήλωσε ότι θα συνταγογραφούν γενόσημα φάρμακα σε όλες τις περιπτώσεις όταν είναι διαθέσιμα. Μόνο 5% των γιατρών ανέφεραν ότι δεν υποστηρίζουν τη γενική υποκατάσταση. Το ενενήντα τοις εκατό των ερωτηθέντων γιατροί πίστευαν ότι γνώριζαν επαρκώς τη γενική βιοϊσοδυναμία για να καθοδηγήσουν την τεκμηριωμένη υποκατάσταση γενόσημων φαρμάκων για μάρκες. Το 65% έδειξε ότι ο θεραπευτικός δείκτης επηρέασε την απόφασή τους να συνταγογραφήσουν ένα εμπορικό σήμα πάνω σε ένα κοινό φάρμακο, ενώ το 75% πιστεύει ότι ορισμένα φάρμακα που έχουν περιορισμένο θεραπευτικό δείκτη δεν πρέπει ποτέ να αντικαταστήσουν τα γενόσημα φάρμακα (Barrett, 2005).

Μια παρόμοια μελέτη διεξήχθη στο Ριάντ της Σαουδικής Αραβίας από το Μάιο έως τον Σεπτέμβριο του 2007 (Alghasham, 2009). Συνολικά το 79% των γιατρών δήλωσε ότι υποστήριζε τη γενική υποκατάσταση στις περισσότερες περιπτώσεις, ενώ το 16% το υποστήριζε σε όλες τις περιπτώσεις όπου υπάρχει γενόσημο και μόνο το 5% αντιτίθεται στη χρήση τους εξ ολοκλήρου. Ενενήντα έξι τοις εκατό δήλωσαν ότι είχαν αρκετές γνώσεις σχετικά με τη θεραπευτική αξία των γενόσημων φαρμάκων για να τους συνταγογραφήσουν με εμπιστοσύνη. Το εβδομήντα δύο τοις εκατό των γιατρών συμφώνησε ότι η διαφορά τιμών επηρέασε τους να συνταγογραφήσουν τα γενόσημα φάρμακα. Βάση μελετών διαπιστώθηκε επίσης ότι το 82% των γιατρών έχει αντιληφθεί την εμπιστοσύνη στη συνταγογράφηση γενόσημων φαρμάκων που έχουν εγκριθεί. Ωστόσο, το 35% των γιατρών έδειξε ότι η «θεραπευτική αποτυχία» είναι ένα σοβαρό πρόβλημα με ορισμένα γενόσημα φάρμακα (Alghasham, 2009).

Οι Theodorou et al. (2009) διεξήγαγαν έρευνα το 2007 στην Ελλάδα και την Κύπρο. Η αποδεδειγμένη κλινική αποτελεσματικότητα βρέθηκε να είναι ο πιο σημαντικός

παράγοντας για τη συνταγογράφηση φαρμάκων για πάνω από το 90% των γιατρών τόσο στην Ελλάδα όσο και στην Κύπρο. Πενήντα ένα τοις εκατό των γιατρών στην Ελλάδα και το 60% των ιατρών στην Κύπρο αξιολόγησαν την ποιότητα των γενόσημων φαρμάκων σε σχέση με τα εμπορικά επώνυμα φάρμακα ως ικανοποιητικά ή εξαιρετικά, ενώ το 54% στην Ελλάδα και το 68% στην Κύπρο χαρακτήρισε την ασφάλεια των γενόσημων προϊόντων ικανοποιητική ή έξοχη. Η αποτελεσματικότητα των γενόσημων φαρμάκων θεωρήθηκε ικανοποιητική ή εξαιρετική από το 52% των Ελλήνων γιατρών και το 62% των ιατρών στην Κύπρο. Συνολικά, μόνο το 25% των γιατρών στην Ελλάδα ανέφερε ότι συνταγογραφούσαν φάρμακα γενικής χρήσης αντί για εμπορικά σήματα συχνά ή πολύ συχνά έναντι 67% στην Κύπρο (Theodorou et al., 2009).

Στην Κωνσταντινούπολη, η Τουρκία πραγματοποίησε έρευνα (Toklu et al., 2012) μεταξύ των γιατρών και αποκάλυψε ότι περίπου το 32% πιστεύει ότι τα γενόσημα φάρμακα δεν διαφέρουν από τα πρωτότυπα των επωνυμιών τους. Το 80% των γιατρών δήλωσε ότι δεν είναι σίγουροι για τη βιοϊσοδυναμία των γενόσημων φαρμάκων με τα αρχικά τους εμπορικά σήματα. Επίσης, 9% δήλωσαν ότι δεν συνταγογραφούν ποτέ γενόσημα φάρμακα. Το κόστος προσδιορίστηκε ως ο σημαντικότερος παράγοντας που διαδραματίζει ρόλο στην απόφασή τους να υποκαταστήσουν ένα γενικό (Toklu et al., 2012)

Σχεδόν οι μισοί από τους γιατρούς βάση των μελετών αντιλήφθηκαν ότι ήξεραν για τη διαφορά τιμής μεταξύ μάρκας και γενικής φαρμακευτικής αγωγής. Αυτό είναι πολύ χαμηλότερο από τα στοιχεία που έχουν αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες στις ΗΠΑ (73%) (Barrett, 2005) και στη Σαουδική Αραβία (75%) (Alghasham, 2009). Ο λόγος αυτής της πτώσης της ευαισθητοποίησης θα μπορούσε να είναι ότι με τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία είτε από κυβερνητικό νοσοκομείο είτε μέσω ασφαλιστικής εταιρείας, οι γιατροί δεν αισθάνονται την ανάγκη να βρουν τα οικονομικότερα φάρμακα για τους ασθενείς τους.

Βάση των μελετών διαπιστώθηκε ότι οι ιατρικοί εκπρόσωποι ήταν η συνηθέστερη πηγή γνώσης σχετικά με τα γενόσημα φάρμακα, ενώ στις ΗΠΑ οι ασφαλιστές υγείας και οι φαρμακοποιοί ήταν η συνηθέστερη πηγή γνώσης για τα γενόσημα φάρμακα (Barrett, 2005). Αυτός είναι επίσης ένας δείκτης ότι, καθώς οι ιατροφαρμακευτικοί κανονισμοί ωριμάζουν στη Σαουδική Αραβία, η επιρροή των ασφαλιστικών εταιρειών θα πρέπει

να αυξηθεί όπως και στις ΗΠΑ και θα πρέπει να είναι πιο δραστήρια στην προώθηση τοπικών γενικών φαρμάκων. Μόνο το 1,1% των ερωτηθέντων ιατρών δήλωσε ότι έλαβε τις πληροφορίες από ασφαλιστικές εταιρείες.

Βάση των μελετών διαπιστώθηκε ότι περίπου οι μισοί από τους γιατρούς που ερωτήθηκαν πίστευαν ότι τα τοπικά γενόσημα πρέπει να συνταγογραφούνται αν ήταν διαθέσιμα και κατάλληλα. Ο αριθμός αυτός είναι μικρότερος από τις αντίστοιχες προηγούμενες μελέτες που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ (Barrett, 2005) και τη Σαουδική Αραβία (Alghasham, 2009), οι οποίες ανέφεραν ότι το ποσοστό αυτό ήταν περίπου 80%.

Μεταξύ των πληθυσμών που μελετήθηκαν, ο αριθμός των γιατρών που θεωρούσαν ότι τα τοπικά γενόσημα δεν ήταν συγκρίσιμα με τα φάρμακα επωνυμίας σε ποιότητα και αποτελεσματικότητα ήταν υψηλότερα από τον αριθμό που θεωρούσαν συγκρίσιμα. Όσον αφορά την ασφάλεια, οι αριθμοί που πιστεύουν ότι τα γενόσημα ήταν συγκρίσιμοι με τα εμπορικά σήματα ήταν παρόμοιοι με τους αριθμούς που πίστευαν ότι δεν ήταν συγκρίσιμοι. Ωστόσο, για την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, το υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης ήταν για την ουδέτερη ομάδα, η οποία έδειξε ότι μπορεί να υπάρχει έλλειψη γνώσης σχετικά με τη θεραπευτική βιοϊσοδυναμία των γενόσημων φαρμάκων μεταξύ των συμμετεχόντων γιατρών. Αντίθετα, περισσότερο από το 60% των ερωτηθέντων ιατρών στην Κύπρο (Theodorou et al., 2009) θεώρησαν ότι η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της γενικής φαρμακευτικής αγωγής ήταν συγκρίσιμες με την αντίστοιχη μάρκα.

Μόνο το ένα πέμπτο των γιατρών συμφώνησε ότι τα τοπικά γενικά φάρμακα που εγκρίθηκαν από την SFDA ήταν θεραπευτικά ισοδύναμα με το αντίστοιχο σήμα τους. Στις ΗΠΑ διπλασιάζεται ακριβώς αυτός ο αριθμός (Barrett, 2005) που συμφώνησε ότι τα φάρμακα που είχαν εγκριθεί από την FDA ήταν ισοδύναμα με τις αντίστοιχες μάρκες τους.

Ένα μικρό ποσοστό των γιατρών αισθάνθηκε πίεση από ρυθμιστικές αρχές, ασφαλιστικές εταιρείες ή διαχειριστές νοσοκομείων να συνταγογραφήσουν περισσότερα τοπικά γενόσημα. Στις ΗΠΑ, πάνω από το 80% των γιατρών (Barrett, 2005) δήλωσαν ότι ένιωθαν ότι ενθαρρύνθηκαν από τις αρχές υγειονομικής

περίθαλψης, τις ασφαλιστικές εταιρείες ή τις εταιρείες διαχείρισης των φαρμακευτικών παροχών να συνταγογραφήσουν περισσότερα τοπικά γενόσημα φάρμακα.

Βάση των μελετών ότι η κλινική αποτελεσματικότητα ήταν ο πιο σημαντικός παράγοντας για περισσότερο από το 70% των γιατρών όταν συνταγογράφησαν ένα εμπορικό σήμα πάνω σε ένα γενόσημο. Αυτό είναι παρόμοιο με μια μελέτη στην Ελλάδα και την Κύπρο (Theodorou et al., 2009) που έδειξε ότι η κλινική αποτελεσματικότητα ήταν ο σημαντικότερος παράγοντας για πάνω από το 90% των ιατρών όταν αποφάσισαν να συνταγογραφήσουν ένα εμπορικό σήμα πάνω σε ένα γενόσημο. Στη μελέτη των ΗΠΑ (Barrett, 2005) ο στενός θεραπευτικός δείκτης υποδείχθηκε ότι επηρεάζει περισσότερο από τα δύο τρίτα των γιατρών.

Περίπου το ένα τρίτο των γιατρών έδειξε ότι υπήρχαν συγκεκριμένες περιπτώσεις όπου ποτέ δεν θα συνταγογραφούσαν φάρμακα γενικής χρήσης. Οι περιπτώσεις που αναφέρθηκαν πιο συχνά ήταν σοβαρές λοιμώξεις. Επίσης, περίπου τα δύο τρίτα του πληθυσμού των μελετών ανέφεραν ότι υπήρχαν ειδικές φαρμακολογικές τάξεις στις οποίες είχαν βιώσει την έλλειψη τοπικής γενικής φαρμακευτικής αγωγής στην πρακτική τους. Η υψηλότερη φαρμακολογική κατηγορία που αναφέρθηκε ήταν τα αντικαταθλιπτικά και τα αντιψυχωσικά, ακολουθούμενα από ένζυμα και ορμόνες και στη συνέχεια αντι-υπερτασικά.

Εργαζόμενοι στον κυβερνητικό τομέα, οι γιατροί με χαμηλό επίπεδο γνώσεων βρέθηκαν να είναι πρόδρομοι της σπάνιας συνταγογράφησης της τοπικής γενικής φαρμακευτικής αγωγής μεταξύ του πληθυσμού. Η ευαισθητοποίηση μεταξύ των κυβερνητικών νοσοκομείων είναι απαραίτητη για να παρακινήσει τους ιατρούς να συνταγογραφήσουν περισσότερα τοπικά γενόσημα φάρμακα. Οι σύμβουλοι πρέπει να προσεγγιστούν και να ενθαρρυνθούν να συνταγογραφήσουν περισσότερους τοπικούς γενόσημους, ωστόσο οι κατασκευαστές και οι ρυθμιστικές αρχές θα πρέπει να βρουν έναν τρόπο να αυξήσουν την εμπιστοσύνη τους στη γενική φαρμακευτική αγωγή. Γενικά, υπάρχει ανάγκη αύξησης του γενικού επιπέδου γνώσεων σχετικά με τα τοπικά γενόσημα προϊόντα μεταξύ των ιατρών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

«Όκόςα φάρμακα ουκ ήται, σίδηρος ήται· Όσσα σίδηρος ουκ ήται, πυρ ήται· όσσα δε πυρ ουκ ήται ταύτα χρη νομίζειν ανήτα.»

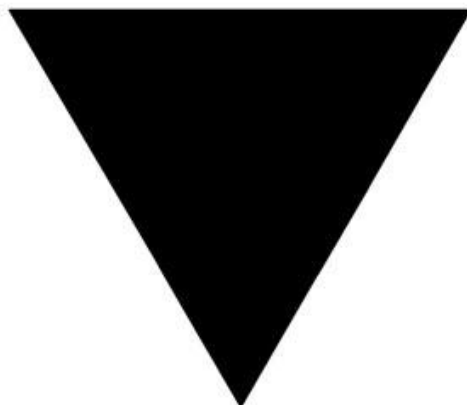
Ιπποκράτης, 460-377 π.Χ., Πατέρας της Ιατρικής

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφέρουμε το μαύρο τρίγωνο της φαρμακοεπαγρυπνησης και την κίτρινη καρτέλα για τη συλλογή των πληροφοριών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Θα γίνει αναφορά στην φαρμακευτική κατάρτιση και ρύθμιση ενώ θα προταθούν προτάσεις για το μέλλον.

3.1 Γενικά για την Φαρμακοεπαγρύπνηση

Η ασφάλεια των φαρμάκων και η φαρμακοεπαγρύπνηση παραμένουν μια δυναμική κλινική και επιστημονική πειθαρχία. Η φαρμακοεπαγρύπνηση ορίζεται από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) ως «επιστήμη και δραστηριότητες που σχετίζονται με την ανίχνευση, την αξιολόγηση, την κατανόηση και την πρόληψη των δυσμενών επιπτώσεων ή οποιουδήποτε άλλου σχετικού με τα φάρμακα» (WHO, 2004), που διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στη διασφάλιση ότι οι γιατροί, μαζί με τον ασθενή, έχουν αρκετές πληροφορίες για να πάρουν μια απόφαση όταν πρόκειται για την επιλογή ενός φαρμάκου για θεραπεία (Harmark L, 2008). Ωστόσο, παρά τα οφέλη τους, τα αποδεικτικά στοιχεία συνεχίζουν να εμφανίζουν τις μεγαλύτερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα φάρμακα, τα οποία είναι συνηθισμένα αλλά συχνά αποτρέψιμα, προκαλούν ασθένεια, αναπηρία ή ακόμη και θάνατο. Σε ορισμένες χώρες, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκων (ADRs) κατατάσσονται στις 10 κορυφαίες αιτίες θνησιμότητας. Προκειμένου να προληφθεί ή να μειωθεί η βλάβη στους ασθενείς και να βελτιωθεί η δημόσια υγεία, είναι ζωτικής σημασίας οι μηχανισμοί για την αξιολόγηση και την παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων σε κλινική χρήση (WHO, 2004). Τα προγράμματα φαρμακοεπαγρύπνησης τα επόμενα 10 χρόνια περιγράφουν εν συντομία τις πιθανές επιπτώσεις αυτών των τάσεων στην εξέλιξη της επιστήμης. Στις μέρες μας, η φαρμακοεπαγρύπνηση αντιμετωπίζει πολλές προκλήσεις για την ανάπτυξη καλύτερων συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης σε αυτό το παγκόσμιο βήμα. Μεγάλες προκλήσεις είναι η παγκοσμιοποίηση, οι πωλήσεις και η πληροφόρηση μέσω διαδικτύου, οι ευρύτερες ανησυχίες για την ασφάλεια, η οικονομική ανάπτυξη της δημόσιας υγείας έναντι της φαρμακευτικής βιομηχανίας, η

παρακολούθηση των καθιερωμένων προϊόντων, οι αναπτυσσόμενες και αναδυόμενες χώρες, οι στάσεις και οι αντιλήψεις προς όφελος και οι βλάβες (Biswas P, 2007).



Σχήμα 3.1.1 Το μαύρο τρίγωνο της φαρμακοεπαγρύπνησης.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έδωσε στην δημοσιότητα, την 1η Οκτωβρίου 2013, (WHO 2013) ένα βίντεο και ένα ενημερωτικό φυλλάδιο, σε όλες τις επίσημες γλώσσες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), εξηγώντας την έννοια του «μαύρου τριγώνου», το οποίο θα αρχίσει να εμφανίζεται στις πληροφορίες, ορισμένων εγκεκριμένων φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Το μαύρο τρίγωνο έχει εισαχθεί πρόσφατα στην ΕΕ, στο πλαίσιο της πρόσθετης παρακολούθησης των φαρμάκων, και αποτελεί σημαντική ενέργεια της νέας ευρωπαϊκής νομοθεσίας για την φαρμακοεπαγρύπνηση.

Τα φάρμακα υπό πρόσθετη παρακολούθηση θα ελέγχονται με ιδιαίτερη προσοχή από τις ευρωπαϊκές ρυθμιστικές αρχές. Στο φύλλο οδηγιών χρήσης και τις πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας, που ονομάζεται περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (SmPC), θα εμφανίζεται ένα ανεστραμμένο μαύρο τρίγωνο μαζί με μια σύντομη φράση που θα γράφει:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν υπόκειται σε πρόσθετη παρακολούθηση. Το μαύρο τρίγωνο θα αρχίσει να εμφανίζεται στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που υπόκεινται σε συμπληρωματική παρακολούθηση, όλο και πιο συχνά κατά τη

διάρκεια των επόμενων μηνών, καθώς και στο έντυπο φύλλο οδηγιών που συνοδεύει κάθε φάρμακο.

The image shows a yellow card form for reporting adverse drug reactions. It is divided into several sections:

- ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**: National Organization of Medicines, with contact information for the Director General.
- ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΙΘΑΝΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ**: Report of Possible Undesirable Effects.
- 1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**: Patient information including name, sex, age, and date of birth.
- 2. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (ΑΕ)**: Undesirable Effects, with a table for recording symptoms and their severity.
- 3. ΦΑΡΜΑΚΑ**: Medications, with a table for recording drug name, dose, and duration.
- 4. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ**: Additional observations.
- 5. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΟΣ**: Reporter information, including name, address, and phone number.

Σχήμα 3.1.2 Κίτρινη καρτέλα

Κίτρινη κάρτα

Η Κίτρινη Κάρτα είναι ένα μέσο για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων.

Εκτός από τους επαγγελματίες υγείας (ιατροί, φαρμακοποιοί, νοσηλευτές κλπ) και οι πολίτες που για ιατρικό λόγο παίρνουν φάρμακα έχουν καθήκον κάθε φορά που υποψιάζονται ότι ένα φάρμακο μπορεί να έχει προκαλέσει μία ανεπιθύμητη ενέργεια να ενημερώνουν συμπληρώνοντας την Κίτρινη Κάρτα.

Με τον τρόπο αυτό βοηθούν να συγκεντρωθούν χρήσιμα στοιχεία για τα φάρμακα και συμβάλλουν στην υγεία των πολιτών.

3.2 Ιστορικές Προοπτικές για την Παρακολούθηση της Πολιτικής Ασφάλειας των Φαρμάκων

Το 2002 περισσότερες από 65 χώρες διαθέτουν τα δικά τους κέντρα φαρμακοεπαγρύπνησης. Η σύνθεση του ΠΟΥ για τη Διεθνή Παρακολούθηση των Φαρμάκων συντονίζεται από το Συνεργαζόμενο Κέντρο Παγκόσμιας Παρακολούθησης Φαρμάκων του WHO, γνωστό ως Κέντρο Παρακολούθησης της

Ουψάλα (UMC). Η φαρμακοεπαγρύπνηση βασίζεται τώρα σε σταθερές επιστημονικές αρχές και αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της αποτελεσματικής κλινικής πρακτικής. Η πειθαρχία πρέπει να αναπτυχθεί περαιτέρω για να ανταποκριθεί στις προσδοκίες του κοινού και στις απαιτήσεις της σύγχρονης δημόσιας υγείας. Η δέκατη έκτη Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας ενέκρινε ψήφισμα [WHA 16.36] (Webb DJ. 2011), το οποίο επαναβεβαίωσε την ανάγκη για έγκαιρη δράση όσον αφορά την ταχεία διάδοση πληροφοριών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και οδήγησε αργότερα στη δημιουργία του Πιλοτικού Έργου WHO για τη Διεθνή Παρακολούθηση των Φαρμάκων. Σκοπός αυτού ήταν να αναπτυχθεί ένα σύστημα, εφαρμόσιμο σε διεθνές επίπεδο, για την ανίχνευση προηγουμένως άγνωστων ή κακώς κατανοητών δυσμενών επιδράσεων των φαρμάκων (Lared NL 2003).

3.3 Παγκόσμιοι Στρατιώτες της Φαρμακοεπαγρύπνησης

Μια πολύπλοκη και ζωτικής σημασίας σχέση υπάρχει μεταξύ των ευρέων φάσεων των εταιρών στην πρακτική της παρακολούθησης της ασφάλειας των φαρμάκων. Αυτοί οι εταίροι πρέπει να προβλέπουν, να κατανοούν και να ανταποκρίνονται από κοινού στις συνεχώς αυξανόμενες απαιτήσεις και προσδοκίες του κοινού, των διαχειριστών υγείας, των πολιτικών αξιωματούχων, των πολιτικών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας. Παρακάτω γίνεται ανάλυση για τους στρατιώτες της φαρμακοεπαγρύπνησης:

Η διασφάλιση της ποιότητας και η ασφάλεια: Η ομάδα αποτελεί μέρος του Τμήματος Βασικών Πολιτικών για τα Ναρκωτικά και τα Φάρμακα, στο πλαίσιο της ομάδας τεχνολογίας υγείας της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας και Φαρμακευτικής. Σκοπός του τμήματος είναι να συμβάλλει στη διάσωση ανθρώπων και στη βελτίωση της υγείας, κλείνοντας το τεράστιο χάσμα μεταξύ των δυνατοτήτων που προσφέρουν τα βασικά φάρμακα και της πραγματικότητας ότι για εκατομμύρια ανθρώπους, ιδιαίτερα τους φτωχούς και μειονεκτούν τους, τα φάρμακα, δεν διατίθενται, και δεν είναι προσβάσιμα (WHO, 2003).

Το Κέντρο Παρακολούθησης της Ουψάλα: Η κύρια λειτουργία του Κέντρου Παρακολούθησης της Ουψάλα είναι η διαχείριση της διεθνούς βάσης δεδομένων των εκθέσεων ADR που υποβάλλονται από τα εθνικά κέντρα (Olsson S, 1998). Το UMC

έχει καθιερώσει τυποποιημένες εκθέσεις από όλα τα εθνικά κέντρα και έχει διευκολύνει την επικοινωνία μεταξύ των χωρών για την προώθηση της ταχείας αναγνώρισης των σημάτων.

Τα εθνικά κέντρα φαρμακοεπαγρύπνησης: Τα εθνικά κέντρα έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην αύξηση της ευαισθητοποίησης του κοινού σχετικά με την ασφάλεια των φαρμάκων. Η εξέλιξη αυτή οφείλεται εν μέρει στο γεγονός ότι πολλά εθνικά και περιφερειακά κέντρα στεγάζονται εντός νοσοκομείων, ιατρικών σχολείων ή κέντρων πληροφόρησης για τα δηλητήρια και τα φάρμακα, και όχι εντός των ορίων μιας ρυθμιστικής αρχής φαρμάκων. Σημαντικά κέντρα στις ανεπτυγμένες χώρες έχουν καθιερώσει ενεργά προγράμματα επιτήρησης χρησιμοποιώντας συστήματα καταγραφής συμβάντων και συνταγογραφούμενων συμβάντων (PEM) για τη συλλογή επιδημιολογικών πληροφοριών σχετικά με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε συγκεκριμένα φάρμακα. Τέτοια συστήματα έχουν ήδη εφαρμοστεί στη Νέα Ζηλανδία, το Ηνωμένο Βασίλειο, τη Σουηδία και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Το συνολικό κόστος ενός συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, σε σύγκριση με τις εθνικές δαπάνες για φάρμακα ή το κόστος των ανεπιθύμητων ενεργειών στο έθνος, είναι πράγματι πολύ μικρό (Coulter DM, 2000, Mackay FJ, 1998).

Νοσοκομεία και Ακαδημίες: Ορισμένα ιατρικά ιδρύματα έχουν αναπτύξει ανεπιθύμητες αντιδράσεις και λάθη φαρμάκων σε στενά συστήματα παρακολούθησης σε κλινικές, και αίθουσες έκτακτης ανάγκης. Οι μελέτες ελέγχου των περιπτώσεων και άλλες φαρμακοεπιδημιολογικές μέθοδοι, χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο για την εκτίμηση της βλάβης που συνδέεται με τα φάρμακα, από τη στιγμή που διατίθενται στο εμπόριο. Τα ακαδημαϊκά κέντρα φαρμακολογίας διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο μέσω της διδασκαλίας, της κατάρτισης, της έρευνας, της ανάπτυξης πολιτικής, της κλινικής έρευνας, των επιτροπών δεοντολογίας (θεσμικών επιτροπών αξιολόγησης) και των κλινικών υπηρεσιών που παρέχουν (Folb PI, 1995, Moore N, 2001).

Επαγγελματίες υγείας: Αρχικά οι γιατροί ήταν οι μόνοι επαγγελματίες που κλήθηκαν να αναφέρουν, κρίνοντας αν η ασθένεια ή το φάρμακο προκαλούν ένα συγκεκριμένο σύμπτωμα, ασκώντας την ικανότητα της διαφορικής διάγνωσης. Σήμερα, διαφορετικές

κατηγορίες επαγγελματιών υγείας θα παρατηρήσουν διάφορα είδη προβλημάτων που σχετίζονται με τα φάρμακα (Hall M, 1995, Hornbuckle K, 1999).

Ασθενείς: Μόνο ένας ασθενής γνωρίζει το πραγματικό όφελος και τη βλάβη ενός ληφθέντος φαρμάκου. Η άμεση συμμετοχή των ασθενών στην αναφορά προβλημάτων που σχετίζονται με τα ναρκωτικά θα αυξήσει την αποτελεσματικότητα του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης και θα αντισταθμίσει ορισμένες από τις ελλείψεις των συστημάτων που βασίζονται μόνο στις αναφορές των επαγγελματιών του τομέα της υγείας.

3.4 Φαρμακευτική Κατάρτιση στην Ρύθμιση των Φαρμάκων

Τα προγράμματα φαρμακοεπαγρύπνησης ενισχύθηκαν από τους ρυθμιστικούς φορείς. Οι Ρυθμιστικές Αρχές κατανοούν ότι η φαρμακοεπαγρύπνηση διαδραματίζει έναν εξειδικευμένο και κεντρικό ρόλο στη διασφάλιση της συνεχούς ασφάλειας των φαρμάκων.

Κλινική δοκιμή κανονισμού: Τα τελευταία χρόνια έχει υπάρξει μια σημαντική αύξηση στον αριθμό των κλινικών δοκιμών σε αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες. Κατά την έγκριση των κλινικών δοκιμών, τα ρυθμιστικά όργανα εξετάζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των νέων προϊόντων που αποτελούν αντικείμενο της έρευνας. Η παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων σε κοινή χρήση πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της κλινικής πρακτικής. Η εκπαίδευση και η κατάρτιση των επαγγελματιών στον τομέα της ιατρικής, η ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των εθνικών κέντρων φαρμακοεπαγρύπνησης, ο συντονισμός αυτών των ανταλλαγών και η σύνδεση της κλινικής εμπειρίας της ασφάλειας της ιατρικής με την έρευνα και την πολιτική για την υγεία συμβάλλουν στην ενίσχυση της αποτελεσματικής φροντίδας των ασθενών. Μια τακτική ροή και ανταλλαγή πληροφοριών με τον τρόπο αυτό σημαίνει ότι τα εθνικά προγράμματα φαρμακοεπαγρύπνησης είναι ιδανικά τοποθετημένα για να εντοπίζουν τα κενά στην κατανόηση των ασθενειών που προκαλούνται από την ιατρική (WHO, 2004).

Παρακολούθηση των φαρμάκων για την ασφάλεια μετά την κυκλοφορία: Περιλαμβάνει την ανίχνευση των αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων, τη μέτρηση του

περιβαλλοντικού βάρους των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε μεγάλους πληθυσμούς, την αξιολόγηση της συμβολής των «αδρανών» συστατικών στο προφίλ ασφάλειας, τα συστήματα για τη σύγκριση των προφίλ ασφάλειας παρόμοιων φαρμάκων, - επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία των υπολειμμάτων φαρμάκων στα ζώα, π.χ. αντιβιοτικά και ορμόνες. Η έκθεση του Συμβουλίου Διεθνών Οργανισμών Ιατρικών Επιστημών (CIOMS) σχετικά με την αξιολόγηση του οφέλους ή κινδύνου των φαρμάκων μετά την κυκλοφορία του προϊόντος συνέβαλε σε μια πιο συστηματική προσέγγιση για τον προσδιορισμό της αξίας των διαθέσιμων φαρμάκων (Cioms CH,1998).

Φαρμακοεπαγρύπνηση στην εθνική πολιτική για τα ναρκωτικά: Η παροχή ποιοτικών, ασφαλών και αποτελεσματικών φαρμάκων και η κατάλληλη χρήση τους είναι ευθύνη των εθνικών κυβερνήσεων. Η πολυτομεακή συνεργασία είναι ιδιαίτερα σημαντική, πρέπει να δημιουργηθούν δεσμοί μεταξύ διαφόρων τμημάτων του υπουργείου υγείας και με άλλους ενδιαφερόμενους φορείς, όπως η φαρμακευτική βιομηχανία, τα πανεπιστήμια, οι μη κυβερνητικές οργανώσεις (ΜΚΟ) και οι επαγγελματικές ενώσεις που έχουν την ευθύνη της εκπαίδευσης, της ορθολογικής χρήσης φαρμάκων και την παρακολούθηση φαρμακοθεραπείας.

Φαρμακοεπαγρύπνηση στον έλεγχο ασθενειών Προγράμματα Δημόσιας Υγείας: Η παρακολούθηση της ασφάλειας του φαρμάκου σε χώρες όπου δεν υπάρχει ρυθμιστικό σύστημα ή σύστημα παρακολούθησης της ασφάλειας ή σε απομακρυσμένες περιοχές με ελάχιστη ή καθόλου παρακολούθηση της υγειονομικής περίθαλψης ή υποδομή έχει εντοπιστεί ως ανησυχητική. Τα προβλήματα είναι ιδιαίτερα εμφανή σε καταστάσεις που αφορούν τη χρήση φαρμάκων σε συγκεκριμένες κοινότητες, για παράδειγμα για τη θεραπεία τροπικών ασθενειών όπως η ελονοσία, η λείσμανίαση και η θεραπεία του HIV / AIDS και της φυματίωσης. Η φαρμακοεπαγρύπνηση πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα για κάθε χώρα με προγράμματα καταπολέμησης της νόσου (WHO, 2004).

3.5 Φαρμακοεπαγρύπνηση και Διεθνής Υγεία

Το σημερινό παγκόσμιο δίκτυο κέντρων φαρμακοεπαγρύπνησης συντονίζεται από το κέντρο παρακολούθησης της Ουψάλα, το οποίο θα ενισχυθεί από ένα ανεξάρτητο σύστημα αναθεώρησης. Αυτό θα εξέταζε αμφισβητούμενα και σημαντικά θέματα ασφάλειας των φαρμάκων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά τη δημόσια υγεία πέραν των εθνικών συνόρων. Σήμερα, παρά το γεγονός ότι έχει σημειωθεί πρόοδος όσον αφορά τη φαρμακοεπαγρύπνηση, το βάρος των ανεπιθύμητων ενεργειών για τη δημόσια υγεία εξακολουθεί να είναι σημαντικό για την δημόσια υγεία από την ADR. (Lazarou J, 1998). Οι φαρμακοοικονομικές μελέτες σχετικά με το κόστος των ανεπιθύμητων ενεργειών υποδηλώνουν ότι οι κυβερνήσεις καταβάλλουν σημαντικά ποσά από τους προϋπολογισμούς για την κάλυψη των δαπανών που σχετίζονται με αυτές (White TJ, 1999). Ωστόσο, είναι ολοένα και πιο σαφές ότι το προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων συνδέεται άμεσα με κοινωνικοπολιτικούς, οικονομικούς και πολιτιστικούς παράγοντες που επηρεάζουν με τη σειρά τους την πρόσβαση στα φάρμακα, τα πρότυπα χρήσης τους και τις αντιλήψεις τους από το κοινό (Avorn J, 2000, Ball LK, 1998).

Χρήση φαρμάκου: Τα μοτίβα χρήσης φαρμάκων αποτελούν βασικό καθοριστικό παράγοντα για την ασφάλεια των φαρμάκων. Για παράδειγμα, η χρήση ενέσιμων φαρμάκων είναι πιο κοινή στις αναπτυσσόμενες χώρες (Barua JS, 1996). Η άμεση διαφήμιση στον καταναλωτή συνταγογραφούμενων φαρμάκων έχει γίνει συνηθισμένη σε πολλές χώρες. Με αυτές τις πληροφορίες, οι ασθενείς αισθάνονται πιο ικανοί να κάνουν τις δικές τους θεραπευτικές αποφάσεις χωρίς τη βοήθεια του γιατρού ή του φαρμακοποιού. Το αποτέλεσμα είναι η αυξανόμενη αυτοθεραπεία, η νόμιμη και παράνομη πώληση φαρμάκων μέσω του Διαδικτύου και η υπερβολική συνταγογράφηση από τους γιατρούς στη ζήτηση των ασθενών. Αυτό είχε σημαντικές επιπτώσεις στην αυξημένη συνταγογράφηση (Kane A, 1999, de Vries CS, 1999). Ωστόσο, τέτοια προγράμματα δημόσιας υγείας δεν χρειάζεται να επικεντρώνονται μόνο στους ασθενείς, αλλά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν προς όφελος και του ευρέος κοινού. Τέτοιες πρωτοβουλίες οικοδόμησης της ευαισθητοποίησης και εκπαίδευσης θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνουν παιδιά και ηλικιωμένους πληθυσμούς και θα μπορούσαν να διευκολυνθούν σε μεγάλο βαθμό μέσω εταιρικών σχέσεων με τα

μέσα μαζικής ενημέρωσης, εκπαιδευτικά ιδρύματα, κυβερνητικές και μη κυβερνητικές οργανώσεις. Η επιτυχία των διεθνών προγραμμάτων παρακολούθησης των φαρμάκων της ΠΟΥ εξαρτάται εξ ολοκλήρου από τη συμβολή των εθνικών κέντρων φαρμακοεπαγρύπνησης. Στην ιδανική περίπτωση, κάθε χώρα πρέπει να διαθέτει κέντρο φαρμακοεπαγρύπνησης (WHO, 2004).

3.6 Η Δήλωση της ERICE

Η δήλωση Erice το 2011² παρουσίασε σημαντική πρόοδο υπό το πρίσμα αυτών των αλλαγών όσον αφορά τη φαρμακοεπαγρύπνηση. Η Διακήρυξη εστιάζεται σε όλους τους φορείς, όπως την διοίκηση της δημόσιας υγείας, τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, τη φαρμακοβιομηχανία, την κυβέρνηση, τις ρυθμιστικές αρχές των φαρμάκων, τα μέσα μαζικής ενημέρωσης, και τους καταναλωτές, και στρέφονται προς τα υψηλότερα ηθικά, επιστημονικά πρότυπα για την προστασία και την προώθηση της ασφαλούς χρήσης των φαρμάκων. Η Διακήρυξη προτρέπει τις κυβερνήσεις και τους άλλους που συμμετέχουν στον καθορισμό των πολιτικών που σχετίζονται με το όφελος, τη βλάβη, την αποτελεσματικότητα και τον κίνδυνο των φαρμάκων να λογοδοτούν για το τι επικοινωνούν με το κοινό και τους ασθενείς (Sleath B, 1997).

Προκλήσεις για τη δήλωση Erice: Υπάρχουν αρκετές προκλήσεις που αντιμετωπίζουν τα προγράμματα φαρμακοεπαγρύπνησης για την επίτευξη των προσδοκιών της δήλωσης Erice. Όπως και οι δυσκολίες και οι κίνδυνοι για την επικοινωνία αντιφατικών ή αμφιλεγόμενων μηνυμάτων στο κοινό. Για παράδειγμα, κατά τη διάρκεια των προγραμμάτων εμβολιασμού, η επικοινωνία νέων ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια που σχετίζονται με το εμβόλιο ή τα προγραμματιστικά

² Η Erice Declaration (διακήρυξη Erice), η οποία συντάχθηκε στην Σικελία σε μία περιοχή με το όνομα Erice μέσα στα πλαίσια της Διεθνούς Διάσκεψης για την Ανάπτυξη της Αποτελεσματικής Επικοινωνίας στην Φαρμακοεπαγρύπνηση που έγινε στις 23-27 /9/1997, αναφέρει, εν συντομία, στο προοίμιο της τα εξής:

Η παρακολούθηση, η αξιολόγηση και η επικοινωνία για την ασφάλεια των φαρμάκων είναι μια δραστηριότητα με βαθιές επιπτώσεις στην Δημόσια Υγεία, οι οποίες εξαρτώνται από την συλλογική ευθύνη όλων των μερών, δηλαδή των καταναλωτών, των επαγγελματιών υγείας, των ερευνητών, των πανεπιστημίων των ΜΜΕ, των επιτροπών για τα ναρκωτικά και των φαρμακευτικών βιομηχανιών. Επιπλέον, είναι και ευθύνη των κυβερνήσεων αλλά και των διεθνών οργανισμών να εργάζονται από κοινού για το θέμα αυτό. Η δραστηριότητα αυτή πρέπει να διέπεται από υψηλά επιστημονικά και επαγγελματικά πρότυπα και από ένα ηθικό κώδικα.

σφάλματα μπορεί να οδηγήσει σε δραματική πτώση της κάλυψης. Παρόλα αυτά, μια προσέγγιση μυστικότητας σε τέτοιες περιπτώσεις είναι πιθανό να διαταράξει την εμπιστοσύνη του κοινού και δεν σέβεται τα δικαιώματα του κοινού να συμμετέχει στη διαδικασία λήψης αποφάσεων. Όχι μόνο τα γεγονότα και τα αριθμητικά στοιχεία πρέπει να μοιράζονται με το κοινό, αλλά και η διαδικασία με την οποία αξιολογούνται τα δεδομένα και ο τρόπος με τον οποίο λαμβάνονται οι αποφάσεις πρέπει να μοιράζονται ανοιχτά. Μια άλλη πρόκληση είναι να βελτιωθεί η επικοινωνία μεταξύ των εθνικών ρυθμιστικών αρχών για τα ναρκωτικά και των εθνικών κέντρων φαρμακοεπαγρύπνησης, ώστε οι κανονιστικές αποφάσεις με πιθανές διεθνείς επιπτώσεις να κοινοποιούνται ταχέως στις ρυθμιστικές αρχές, ώστε να αποφεύγεται η ευρεία ανησυχία του κοινού ή ο πανικός (Sleath B, 1997).

3.7 Διεθνής Αντίδραση σε Θέματα Ασφάλειας Φαρμάκων

Ορισμένα θέματα ασφάλειας ενδέχεται να έχουν παγκόσμιο αντίκτυπο με πιθανές σοβαρές συνέπειες για τη δημόσια υγεία. Όταν συμβεί αυτό, απαιτείται συνεκτική διεθνής αξιολόγηση και απάντηση. Η ΠΟΥ υποστήριξε τη δημιουργία μιας ανεξάρτητης συμβουλευτικής ομάδας αποτελούμενης από ένα ευρύ φάσμα ιατρικών κλάδων, συμπεριλαμβανομένων κλινικών φαρμακολόγων, ρυθμιστικών αρχών, ακαδημαϊκών και επιδημιολόγων. Οι αρμοδιότητες αυτής της ομάδας θα είναι να παρέχουν συμβουλές στον ΠΟΥ σχετικά με τα θέματα ασφάλειας που αφορούν τα φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένου του Κέντρου Συνεργασίας για τη Διεθνή Παρακολούθηση των Φαρμάκων και μέσω αυτών στα κράτη μέλη της ΠΟΥ (Vaccine safety, 1999).

3.8 Νέα Έρευνα Σχετικά με την Ενημέρωση Πανδημικής Φαρμακευτικής Αγωγής

Η ισορροπία μεταξύ οφέλους και κινδύνου των πανδημικών εμβολίων και των αντιικών που χρησιμοποιούνται για την τρέχουσα πανδημία γρίπης H1N1 εξακολουθεί να είναι θετική. Μέχρι σήμερα, δεν έχουν εντοπιστεί μη αναμενόμενα σοβαρά ζητήματα ασφάλειας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι μη σοβαρές και αναμενόμενες. Ο ΕΟΦ (Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων) εξέδωσε

ένα δελτίο τύπου τον Νοέμβριο του 2009, επιβεβαιώνοντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των κεντρικά εγκεκριμένων εμβολίων. Με εκστρατείες εμβολιασμού που διεξάγονται στην Ευρωπαϊκή Ένωση, εκτιμάται ότι περίπου 10 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν εμβολιασθεί μέχρι στιγμής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολίου που αναφέρθηκαν μέχρι τώρα ήταν κυρίως συμπτώματα όπως πυρετός, ναυτία, κεφαλαλγία, αλλεργικές αντιδράσεις και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, επιβεβαιώνοντας το αναμενόμενο προφίλ ασφάλειας των τριών εμβολίων. Νέα δεδομένα κλινικών δοκιμών έδειξαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης πυρετού μετά τη δεύτερη δόση του Pandemrix σε βρέφη από 6 μήνες έως 35 μήνες. Μια αξιολόγηση αυτών των δεδομένων είναι σε εξέλιξη (Pandemic pharmacovigilance weekly update Status. 2011).

3.9 Παρατηρήσεις και Προκλήσεις για το Μέλλον

Μερικές από τις σοβαρές προκλήσεις που αντιμετωπίζουν τα προγράμματα φαρμακοεπαγρύπνησης τα επόμενα δέκα χρόνια, περιγράφοντας εν συντομία τις πιθανές επιπτώσεις αυτών των τάσεων στην εξέλιξη της επιστήμης.

Ορισμένα σημεία-κλειδιά για μελλοντική εξέταση που μπορούν να βελτιωθούν για να βελτιωθεί η πρακτική φαρμακοεπαγρύπνησης:

- Η φαρμακοεπαγρύπνηση πρέπει να επικεντρώνεται λιγότερο στην εύρεση βλαβών και περισσότερο στην επέκταση της γνώσης για την ασφάλεια.
- Οι σύνθετες αποφάσεις κινδύνου-οφέλους υποβάλλονται και είναι πιθανό να βελτιωθούν με τη χρήση της επίσημης ανάλυσης αποφάσεων.
- Η φαρμακοεπαγρύπνηση πρέπει να λειτουργεί σε μια κουλτούρα επιστημονικής ανάπτυξης. Αυτό απαιτεί τη σωστή ισορροπία των εισροών από διάφορους κλάδους, μια ισχυρότερη ακαδημαϊκή βάση και μεγαλύτερη διαθεσιμότητα βασικής κατάρτισης και πόρους που είναι αφιερωμένοι στην επιστημονική στρατηγική.
- Ο συστηματικός έλεγχος των διαδικασιών φαρμακοεπαγρύπνησης και των αποτελεσμάτων θα πρέπει να αναπτυχθεί και να εφαρμοστεί βάσει συμφωνημένων προτύπων («ορθή πρακτική φαρμακοεπαγρύπνησης»).

Μερικές σημαντικές προκλήσεις που αντιμετωπίζει η φαρμακοεπαγρύπνηση είναι οι εξής:

Παγκοσμιοποίηση: Η παγκοσμιοποίηση της διανομής φαρμάκων και η αυξημένη έκθεση των μεγάλων πληθυσμών σε μεγάλους όγκους φαρμάκων. Αυτές περιλαμβάνουν νέες χημικές οντότητες που χρησιμοποιούνται για τη συμπτωματική ανακούφιση και την τροποποίηση του τρόπου ζωής καθώς και για τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις αναπτυσσόμενες χώρες για να περιορίσουν τον επιπολασμό των πανδημικών ασθενειών όπως το HIV / AIDS, η ελονοσία και η φυματίωση.

Διαδικτυακές πωλήσεις και πληροφορίες: Το Διαδίκτυο, εκτός από τα πολλά οφέλη του, έχει επίσης διευκολύνει την ανεξέλεγκτη πώληση φαρμάκων πέραν των εθνικών συνόρων. Οι πληροφορίες για τα φάρμακα σε όλες τις μορφές και με διαφορετικά επίπεδα ακρίβειας διανέμονται διεθνώς μέσω αυτού του μέσου. Αυτές οι πληροφορίες καλύπτουν συνταγογραφούμενα φάρμακα, μη καταχωρημένα φάρμακα, εξαιρετικά ελεγχόμενες ουσίες και παραδοσιακά και φυτικά φάρμακα με αμφίβολη ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και ποιότητα.

Ευρύτερες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια: Το πεδίο εφαρμογής της φαρμακοεπαγρύπνησης συνεχίζει να διευρύνεται καθώς αυξάνεται ο αριθμός των φαρμακευτικών προϊόντων. Υπάρχει η συνειδητοποίηση ότι η ασφάλεια των φαρμάκων είναι μεγαλύτερη από την παρακολούθηση, ανίχνευση και αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται υπό σαφώς καθορισμένες συνθήκες και εντός συγκεκριμένου εύρους δόσεων. Αντίθετα, συνδέεται στενά με τα πρότυπα χρήσης φαρμάκων στην κοινωνία. Προβλήματα που προκύπτουν από την παράλογη χρήση φαρμάκων, υπερβολική δόση, πολυφαρμακία και αλληλεπιδράσεις, αυξανόμενη χρήση παραδοσιακών και φυτικών φαρμάκων με άλλα φάρμακα, παράνομη πώληση φαρμάκων και ναρκωτικών κατά του Διαδικτύου αυξάνοντας τα αυτοθεραπευτικά φάρμακα που δεν ανταποκρίνονται στα πρότυπα, τα λάθη των φαρμάκων, η έλλειψη αποτελεσματικότητας στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης. Τα σημερινά συστήματα πρέπει να εξελιχθούν προκειμένου να αντιμετωπιστεί επαρκώς αυτό το ευρύ πεδίο.

Οικονομική ανάπτυξη της δημόσιας υγείας σε σχέση με την φαρμακευτική βιομηχανία: Μπορεί να υπάρχουν ελλείψεις και, κατά καιρούς, αντικρουόμενα συμφέροντα στο πλαίσιο της φαρμακευτικής βιομηχανίας όταν αντιμετωπίζονται προβλήματα δημόσιας υγείας που προκύπτουν από θέματα ασφάλειας των ναρκωτικών. Ο κλάδος πρέπει να ξεπεράσει τις αδυναμίες στην παρακολούθηση της ασφάλειας κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Παρακολούθηση των καθιερωμένων προϊόντων: Ο γενικός τομέας της φαρμακευτικής βιομηχανίας δεν έχει αναγνωρίσει πλήρως και την ευθύνη της να παρακολουθεί συνεχώς την ασφάλεια των προϊόντων της σε όλο τον κόσμο. Υπάρχει η λανθασμένη πεποίθηση ότι τα γενόσημα φάρμακα είναι εγγενώς ασφαλή ακόμα και όταν αλληλοεπιδρούν με άλλα φάρμακα. Ο γενικός τομέας είναι ο μεγαλύτερος προμηθευτής βασικών φαρμάκων.

Στάσεις και αντιλήψεις προς όφελος και βλάβη: Οι τάσεις αυτές έχουν αλλάξει δραματικά τον τρόπο με τον οποίο τα φάρμακα χρησιμοποιούνται από την κοινωνία. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης, οι ασθενείς και το κοινό έχουν ανταποκριθεί με διαφορετικούς τρόπους σε αυτές τις μεταβαλλόμενες τάσεις, όπως περιγράφηκε στα προηγούμενα κεφάλαια. Η αντίληψή τους για τα οφέλη και τις βλάβες και το επίπεδο του αποδεκτού κινδύνου για φάρμακα σε σχέση με αυτές τις ταχείες εξελίξεις δεν έχουν εξεταστεί κατά τρόπο ουσιαστικό. Η βλάβη που προκαλείται από τα φάρμακα αποδείχθηκε σημαντική. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από τις ασθένειες που προκαλούνται από τα ναρκωτικά αναγνωρίζονται πρόσφατα ως σημαντικό στοιχείο της ατζέντας για τη δημόσια υγεία στις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες.

Αποτελέσματα και αντίκτυπος: Παράλληλα με την αυξημένη ευαισθητοποίηση του κοινού σχετικά με την ασφάλεια των φαρμάκων, παρατηρείται αυξανόμενο δημόσιο βλέμμα στις επιδόσεις των επαγγελματιών υγείας, της βιομηχανίας και των ρυθμιστικών αρχών. Η αυξημένη λογοδοσία πρέπει να οδηγήσει σε μεγαλύτερη έρευνα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της φαρμακοεπαγρύπνησης και τη θέση της στη βελτίωση της αντίληψης του κοινού. Μεγάλη προσοχή πρέπει να δοθεί στην ενδυνάμωση των ιατρών και των ίδιων των ασθενών με χρήσιμες πληροφορίες που βελτιώνουν την ατομική

θεραπεία, βοηθούν στη διάγνωση και τη διαχείριση της ασθένειας που προκαλείται από φάρμακα και γενικά οδηγούν σε μείωση των ιατρογενών ασθενειών (Effective communications in Pharmacovigilance.2010, Waller PC,1992).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΠΟ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

4.1 Μελέτες για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκων στην Ευρώπη

Στην Ευρώπη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα (European Commission, 2012). Εκτιμάται ότι περίπου 5% όλων των νοσηλευτικών εισαγωγών προκαλούνται από ανεπιθύμητες ενέργειες, ότι το 5% των νοσηλευόμενων ασθενών θα αντιμετωπίσει ADR κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους και ότι οι ADR προκαλούν 197.000 θανάτους ετησίως σε ολόκληρη την ΕΕ (European Commission 2008). Αυτές οι εκτιμήσεις αποτέλεσαν το θεμέλιο μιας μεγάλης μεταρρύθμισης του ευρωπαϊκού ρυθμιστικού συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, ο οποίος τέθηκε σε εφαρμογή τον Ιούλιο του 2012. Αυτό το ανανεωμένο σύστημα παρακολούθησης των φαρμάκων μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σκοπεύει να βελτιώσει τη δημόσια υγεία στην Ευρώπη μειώνοντας το σημαντικό βάρος των ασθενειών που οφείλονται σε ADRs, μέσω της καλύτερης παρακολούθησης των φαρμάκων στην αγορά μετά τη διάθεση στην αγορά, της βελτίωσης των συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης των επιχειρήσεων, μέσω της συμμετοχής των ενδιαφερομένων και μέσω ενός συνόλου άλλων προσαρμογών στο κανονιστικό σύστημα (European Commission 2008).

Θανατηφόρες ADRs

Ο ρυθμός των θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ όλων των μελετών ήταν αρκετά συνεπής. Είναι ενδιαφέρον ότι δεν αναφέρθηκε καμία θανατηφόρα ADR σε καμία από τις παιδιατρικές μελέτες, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει ότι οι θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες στα παιδιά ή δεν αναφέρονται σε μελέτες που εστιάζουν ειδικά στα παιδιά. Το εβδομήντα δύο τοις εκατό (23/32) όλων των μελετών που ανέφεραν ποσοστό εμφάνισης ADR κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ανέφεραν επίσης το ποσοστό των θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών

και σε εννέα από αυτές τις μελέτες δεν σημειώθηκαν θανατηφόρα ADR. Ο υψηλότερος αναφερόμενος θανατηφόρος ρυθμός ADR ήταν 0,49% όλων των ασθενών που έγιναν δεκτοί λόγω ADR. Πενήντα τοις εκατό (11/22) από όλες τις μελέτες εμφάνισης ADR στο νοσοκομείο ανέφεραν το ποσοστό των θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών ADR. Σε τέσσερις μελέτες, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες και ο υψηλότερος θνητός ρυθμός ADR ήταν 0,52% όλων των νοσηλευόμενων ασθενών. Ένα άλλο άρθρο ανέφερε ότι το 0,05% όλων των ασθενών που έγιναν δεκτοί κατά τη διάρκεια ενός έτους σε πανεπιστημιακό νοσοκομείο πέθαναν από ADR (5% όλων των ADRs) (Juntti-Patinen L, 2010).

Όταν συνδυάσαμε αυτές τις εκτιμήσεις με τα πιο πρόσφατα δεδομένα από την ευρωπαϊκή βάση δεδομένων για την νοσηρότητα νοσοκομειακών νοσημάτων του Παγκόσμιου Νοσοκομείου, η οποία παρέχει τον αριθμό εισαγωγών νοσοκομείων σε όλες τις ευρωπαϊκές χώρες, μπορεί να εκτιμηθεί ότι 83,8 εκατομμύρια ασθενείς νοσηλεύονται κάθε χρόνο σε 31 ευρωπαϊκές χώρες με συνδυασμένο πληθυσμό των 504 εκατομμυρίων ανθρώπων (WHO 2013). Ένα ποσοστό 0,5% θανατηφόρων ενδονοσοκομειακών ανεπιθύμητων ενεργειών θα σήμαινε ότι σχεδόν 419.000 άνθρωποι θα πεθάνουν από θανατηφόρα ADR κάθε χρόνο στην Ευρώπη. Δεδομένου ότι οι περισσότερες μελέτες έχουν αναφέρει ένα θανατηφόρο ποσοστό ADR κάτω από 0,5%, ο πραγματικός αριθμός θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι χαμηλότερος. Η χρήση του αναφερόμενου ποσοστού 0,05% από τους Juntti-Pattinen και Neuvonen (Juntti-Patinen L,2002) έχει σαν αποτέλεσμα 42,000 θανάτους λόγω ADR. Η εκτίμηση επιπτώσεων για τη νέα νομοθεσία για τη φαρμακοεπαγρύπνηση (European Commission,2008), χρησιμοποίησε μια εκτίμηση 197.000 θανάτων ετησίως, η οποία βασίστηκε στην προέκταση μιας αμερικανικής μελέτης (Lazarou J, 1998). Αυτή η εκτίμηση φαίνεται να είναι εύλογη με βάση τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην τρέχουσα μελέτη και θα πρότεινε ότι περίπου το 0,25% (ή 1 στους 400 νοσηλευόμενους ασθενείς) όλων των ασθενών που δεν νοσηλεύονται λόγω ADR, θα πεθάνει με αποτέλεσμα ADR κατά τη διάρκεια παραμονής τους σε ευρωπαϊκό νοσοκομείο.

Προηγούμενες Κριτικές

Οι Taché et al. (Taché SV,2011) εξέτασαν τον επιπολασμό των ADR στην περίθαλψη και ανέφερε ότι το 5.1% των εισαγωγών στο νοσοκομείο οφείλεται σε ADR, με βάση 37 μελέτες, οι περισσότερες από τις οποίες πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ (Taché SV,2011). Οι Kongkaew et al. (Kongkaew C, 2008) διαπίστωσαν ότι σε 27 μελέτες ένα μέσο ποσοστό 5,3% των εισαγωγών προκλήθηκε από ανεπιθύμητες ενέργειες, από τις οποίες 17 πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη. Οι Krähenbühl-Melcher et al. (Krähenbühl-Melcher A,2007) διαπίστωσαν ότι κατά τη διάρκεια της παραμονής τους, κατά το 6,1% όλων των ασθενών που νοσηλεύονταν στο νοσοκομείο, βασίστηκε σε 46 μελέτες (23 μελέτες μη ευρωπαϊκής προέλευσης). Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 21 μελετών που ανέφεραν το ποσοστό των νοσηλειών που προέκυψαν από ανεπιθύμητες ενέργειες διαπίστωσε διάμεσο ποσοστό 7% όλων των νοσηλειών (Al Hamid A, 2013), αλλά η επανεξέταση δεν περιοριζόταν σε ευρωπαϊκές μελέτες και περιλάμβανε μεθόδους διαφορετικές από την εντατική ανασκόπηση και την εθελοντική υποβολή εκθέσεων από επαγγελματίες υγείας. Η ανασκόπηση μας έδειξε ότι το ποσοστό των νοσηλειών που προκαλούνται από ADRs είναι κάπως χαμηλότερο από εκείνο που αναφέρθηκε σε προηγούμενες αναθεωρήσεις, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από την εστίασή μας μόνο στις ευρωπαϊκές μελέτες και τους περιορισμούς όσον αφορά τις μεθόδους συλλογής δεδομένων των μελετών. Επιπλέον, διαπιστώσαμε ότι ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν ADR κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ήταν υψηλότερος στις ευρωπαϊκές μελέτες που εξετάσαμε (10,1% όλων των ασθενών) από τις εκτιμήσεις που ανέφεραν οι Krähenbühl-Melcher et al. (Krähenbühl-Melcher A, 2007), αλλά η μεταβλητότητα στις αναφερθείσες μελέτες ήταν σημαντική.

4.1.1 Επεξεργασία των Ανεπιθύμητων Αντιδράσεων των Φαρμάκων που Υποβάλλονται από τους Ασθενείς

Τα εθνικά συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης στην Ευρώπη δημιουργήθηκαν στη δεκαετία του 1960 (Mann RD, 2007). Οι δραστηριότητες της φαρμακοεπαγρύπνησης διατηρούνται από τις εθνικές ρυθμιστικές αρχές που είναι αρμόδιες για τη συλλογή αναφορών ανεπιθύμητων φαρμάκων (ADR) από τους επαγγελματίες του τομέα της

υγείας, τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας, τους ασθενείς και άλλες πηγές (VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, 2008).

Από τον Ιούλιο του 2012, η έκθεση ADR που υποβάλλεται απευθείας από τον ασθενή στην εθνική ρυθμιστική αρχή θα πρέπει να γίνεται πάντοτε αποδεκτή βάσει του νέου κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 1235/2010 και της οδηγίας 2010/84 / ΕΕ (Regulation (EU), 2007, Directive 2010/84/EU of the European Parliament) για την ευρωπαϊκή νομοθεσία. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή επανεξέτασε το σύστημα και πρότεινε νέα νομοθεσία της ΕΕ για τη φαρμακοεπαγρύπνηση, προκειμένου να συνεχίσει να βελτιώνει την ασφάλεια των ασθενών. Η νομοθεσία αποτέλεσε τη μεγαλύτερη αλλαγή στη ρύθμιση των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση στην Ευρωπαϊκή Ένωση από το 1995. Μια από τις βασικές πτυχές της εφαρμογής της νέας ευρωπαϊκής νομοθεσίας είναι να ληφθεί υπόψη και να ενθαρρυνθεί η αυξανόμενη συμμετοχή των ασθενών στην αναφορά των (ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων) ADR. Στην πραγματικότητα, αυτή η διαδικασία ξεκίνησε από το 2003. Οι αναφορές ADR που υποβάλλονται απευθείας από ασθενείς άρχισαν στη Δανία και τις Κάτω Χώρες από το 2003, στο Ηνωμένο Βασίλειο από το 2005, στη Σουηδία από το 2008 ή στη Νορβηγία από το 2010 (vanGrootheest K, 2003, van Hunsel F,2012). Από την άλλη πλευρά, υπήρχαν χώρες που δεν συλλέγουν ενεργά αναφορές ασθενών όπως η Φινλανδία, η Γαλλία, η Γερμανία, η Ιρλανδία, η Πορτογαλία ή η Ισπανία, όπως ερευνήθηκε από τους Herxheimer et al. (Herxheimer A, 2010).

Η απόφαση να συμπεριληφθούν οι ασθενείς ως πρόσθετη πηγή απευθείας των υποβαλλόμενων εκθέσεων ADR βασίστηκε σε μερικά άρθρα που σχετίζονται με αυτό το θέμα. Μια έρευνα από τους van den Bemt et al. επιβεβαίωσε την ΗΡ ως την κύρια πηγή για τις αναφορές σοβαρών και άγνωστων ανεπιθύμητων ενεργειών σε νοσοκομειακούς ασθενείς, παρόλο που οι ασθενείς φαινόταν να αναφέρουν περισσότερες ADR σε νέα φάρμακα (van den Bemt PM, 1999). Μετά από μελέτη των Jarernsiripornkul et al. πρότεινε ότι οι ασθενείς δεν αναφέρουν όλα τα συμπτώματα που υποπτεύονται ότι είναι ADRs στον γενικό ιατρό τους και ότι οι γενικοί ιατροί δεν καταγράφουν όλα τα συμπτώματα (Jarernsiripornkul N, 2002). Η πρακτική αυτή συμβάλλει στην υποεκτέλεση, η οποία θεωρείται η κύρια αδυναμία του ισχύοντος συστήματος (Lopez-Gonzalez E, 2009). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς, ως πρόσθετες πηγές αναφορών, θεωρούνται ολοένα και περισσότερο σημαντικοί συντελεστές στο αυθόρμητο σύστημα αναφοράς (Avery AJ, 2011).

Κάτω Χώρες: Το 2008, οι Lang Lang et al. συνέλεξαν στοιχεία από HPs (γενικούς ιατρούς, εξειδικευμένους γιατρούς και φαρμακοποιούς) και από τους ασθενείς που έλαβαν στο Ολλανδικό Κέντρο Φαρμακοεπαγρύπνησης από τον Απρίλιο του 2004 έως τον Απρίλιο του 2007. Οι ασθενείς υπέβαλαν 2 522 αναφορές σχετικά με 5 401 ADR. Κάθε έκθεση ασθενούς περιείχε κατά μέσο όρο 2,1 ADR, ενώ οι εκθέσεις της HP είχαν 1,6 ADRs. Όσον αφορά τις αναφορές, η μέση ηλικία των ασθενών (48 ετών) ήταν παρόμοια με την HP (49 έτη). Επίσης, το 63% των γυναικών ήταν συγκρίσιμο με το 61% των HP. Οι στατίνες ήταν τα πιο συχνά αναφερόμενα φάρμακα για ασθενείς και HP. Επιπλέον, τα πέντε κορυφαία φάρμακα έδειξαν μεγάλη ομοιότητα. Επίσης, παρατηρήθηκε ομοιότητα μεταξύ αναφορών από ασθενείς και HP σχετικά με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος. Τέλος, η σοβαρότητα των αναφορών δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από τους ασθενείς (19,5%) και τις HP (21%) (de Langen J, 2008). Η σύγκριση της τριετούς περιόδου οδήγησε στην αναγνώριση των διαφορών όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, τις συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες και τα φάρμακα και το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών γενικά μεταξύ των ασθενών και των HP.

Μια άλλη μελέτη πραγματοποιήθηκε από τους van Hunsel et al. στην Ολλανδία. Οι ασθενείς υπέβαλαν 265 αναφορές σχετικά με 780 ADR σχετικά με τις στατίνες στην ολλανδική βάση δεδομένων για την ασφάλεια από τον Μάρτιο του 2007 έως τον Αύγουστο του 2007. Οι HP υπέβαλαν 111 αναφορές που αφορούσαν 172 ADRs για τις στατίνες την ίδια περίοδο. Αυτό σημαίνει ότι κάθε έκθεση ασθενούς περιείχε, κατά μέσο όρο, 3,0 ανεπιθύμητες ενέργειες ανά ασθενή, σε σύγκριση με 1,5 ADRs ανά έκθεση HP. Οι ασθενείς που ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν νεότεροι (57,3 έτη) από τους HP (61,9 έτη). Από τις αναφορές ασθενών, το 64% ήταν άνδρες σε σύγκριση με το 52% των HP. Υπάρχει αλληλεπικάλυψη στις κορυφαίες 10 από τις πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο οι ασθενείς ανέφεραν περισσότερο τις μυοσκελετικές διαταραχές και τις ψυχιατρικές διαταραχές. Δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές στο ποσοστό της αναφερόμενης σοβαρότητας μεταξύ των ασθενών (15,1%) και των HP (11,7%). που ήταν το μόνο παρόμοιο χαρακτηριστικό των εκθέσεων ADR που υπέβαλαν ασθενείς και HP (vanHunsel F, 2009).

Δανία: Οι Aagaard et al. ανέλυσαν 6 319 εκθέσεις ADR σχετικά με 15 531 ADR που εξήχθησαν από τη δανική βάση δεδομένων ασφαλείας για την περίοδο 2004 έως 2006.

Οι ασθενείς υπέβαλαν 544 εκθέσεις ADR που αντιστοιχούσαν σε 1 700 επιμέρους ADR. Οι υπόλοιπες 5 775 αναφορές ADR, οι οποίες υποβλήθηκαν από ιατρούς, φαρμακοποιούς, άλλες HP και δικηγόρους, περιλάμβαναν 13.831 ADR. Κάθε έκθεση ασθενούς περιείχε, κατά μέσο όρο, 3,1 ADRs, ενώ άλλες πηγές αναφορών είχαν 2,4 ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ηλικία και το φύλο των αναφορών δεν αναλύθηκαν στο άρθρο. Υπήρξε σημαντική διαφορά στην κατανομή των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τύπο ανταποκριτή και κλάσης οργάνου συστήματος ή τύπου φαρμάκου. Επιπλέον, το 46% των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς ταξινομήθηκαν ως σοβαρές σε σύγκριση με το 76% από τους γιατρούς, τους φαρμακοποιούς και άλλες HP. Η σύγκριση της διετούς περιόδου οδήγησε στην αναγνώριση των διαφορών ως προς τις συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και φάρμακα και το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών γενικά μεταξύ ασθενών και άλλων HP (Aagaard L 2009).

Ηνωμένο Βασίλειο: Συνολικά 26 129 αναφορές από τον Οργανισμό Ρυθμιστικών Προϊόντων για τα φάρμακα και την υγειονομική περίθαλψη αναλύθηκαν από τους McLernon et al. τα οποία ελήφθησαν από τον Οκτώβριο του 2005 έως τον Σεπτέμβριο του 2007. Από αυτά, 5 180 ήταν αναφορές ασθενών και 20.949 ήταν HP. Οι ασθενείς ανέφεραν 20 358 ανεπιθύμητες ενέργειες (3,9 ανεπιθύμητες ενέργειες ανά αναφορά), ενώ οι HP ανέφεραν 44 429 ανεπιθύμητες ενέργειες (2,1 ADR ανά έκθεση). Η μέση ηλικία των ανταποκριτών ήταν παρόμοια για τους ασθενείς (54 ετών) και τις HP (53 έτη). Επίσης, η εκπροσώπηση των φύλων ήταν παρόμοια με τις αναφορές των ασθενών (62,7% των γυναικών) και των HP (57%). Οι φόρμες υποβολής αναφοράς για τους ασθενείς ήταν ελαφρώς διαφορετικές, καθώς δεν ζητήθηκε από τους ασθενείς η σοβαρότητα της ADR, αλλά μόνο η σοβαρότητα της αντίδρασης. Η σοβαρότητα χαρακτηρίζεται από συνέπειες της ADR (π.χ. θάνατος, νοσηλεία). Η αξιολόγηση της σοβαρότητας είναι σε μεγάλο βαθμό υποκειμενική. Οι αντιδράσεις μπορούν να περιγραφούν ως ήπια, μέτρια, σοβαρή ή θανατηφόρα στην αναφορά ασθενούς. Επομένως, η MHRA αξιολόγησε τη σοβαρότητα της αντίδρασης με βάση την έκθεση του ασθενούς. Το 55,5% των HE έκρινε ότι οι αναφορές είναι σοβαρές σε σύγκριση με τη δήλωση ασθενών 44,8% ότι η ύποπτη ADR ήταν αρκετά κακή για να επηρεάσει τις καθημερινές δραστηριότητες. Περισσότερες αναφορές ασθενών ανέφεραν πρόβλημα στο νευρικό σύστημα (41,5%), ωστόσο η πιο κοινή κατηγορία οργάνου συστήματος για HP ήταν ο δερματικός και υποδόριος ιστός (23,2%). Διαπιστώθηκαν επίσης

διαφορές όσον αφορά τα ύποπτα φάρμακα. Η σύγκριση των ανεπιθύμητων ενεργειών ασθενών και HP οδήγησε στην αναγνώριση των διαφορών στη σοβαρότητα και τα συχνότερα αναφερόμενα φάρμακα και ανεπιθύμητες ενέργειες (McLernon DJ, 2010).

Επεξεργασία αναφορών ADR από ασθενείς

Αυτή είναι η πρώτη συνοπτική επισκόπηση για την παρουσίαση των διαφορετικών στάσεων των εθνικών ρυθμιστικών αρχών στις αναφορές των ασθενών από το ADR. Η πλειοψηφία των εθνικών ρυθμιστικών αρχών κήρυξε την αποδοχή των εκθέσεων ADR απευθείας από τους ασθενείς. Παρ'όλα αυτά, υπάρχουν διαφορές στην περαιτέρω επεξεργασία αυτών των αναφορών.

Οι ρυθμιστικές αρχές στην Ουγγαρία και τη Λετονία δήλωσαν ότι δεν χρησιμοποίησαν αναφορές ασθενείας από ασθενείς για ανίχνευση σημάτων έως το 2011. Οι εκθέσεις που συλλέχθηκαν από ασθενείς δεν μπορούν επομένως να επηρεάσουν οποιοδήποτε θέμα ασφάλειας σχετικά με τη χρήση των φαρμάκων στις χώρες αυτές. Ο λόγος για τη συλλογή των ανεπιθύμητων ενεργειών από τους ασθενείς μπορεί να είναι η υποστήριξη και η συνεργασία με τους ασθενείς σχετικά με δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης. Ωστόσο, σε περίπτωση αποδοχής των εκθέσεων ADR που υποβάλλονται από ασθενείς, θα πρέπει να δοθεί προσοχή στη χρήση αυτών των αναφορών για ανίχνευση σημάτων.

Σε πολλές χώρες, οι εκθέσεις ADR επιβεβαιώνονται ιατρικά πριν από τη συμπερίληψή τους σε βάση δεδομένων ασφαλείας, όπως δήλωσαν οι εθνικές ρυθμιστικές αρχές στην Τσεχική Δημοκρατία, την Εσθονία, τη Γερμανία και τη Σλοβενία. Συνεπώς, ο αριθμός των αναφορών ασθενών μειώνεται από την άγνωστη ποσότητα εκείνων που εξαιρέθηκαν κατά τη διαδικασία αξιολόγησης. Επιπλέον, θα πρέπει να διεξαχθεί λεπτομερέστερη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και του διοικητικού φόρτου της ιατρικής επιβεβαίωσης.

Σε πολλές χώρες (Δανία, Κάτω Χώρες και Ηνωμένο Βασίλειο), οι εκθέσεις ασθενών ADR γίνονται δεκτές χωρίς ιατρική επιβεβαίωση και χρησιμοποιούνται σε βάσεις δεδομένων για την ανίχνευση σημάτων. Ο μόνος έλεγχος που ενδεχομένως παρέχουν οι ρυθμιστικές αρχές είναι μια επίσημη αξιολόγηση (για την πληρότητα της έκθεσης). Ωστόσο, αυτό δεν μπορεί να δηλωθεί με βεβαιότητα, καθώς δεν αποτελεί μέρος της ανάλυσης του ερωτηματολογίου.

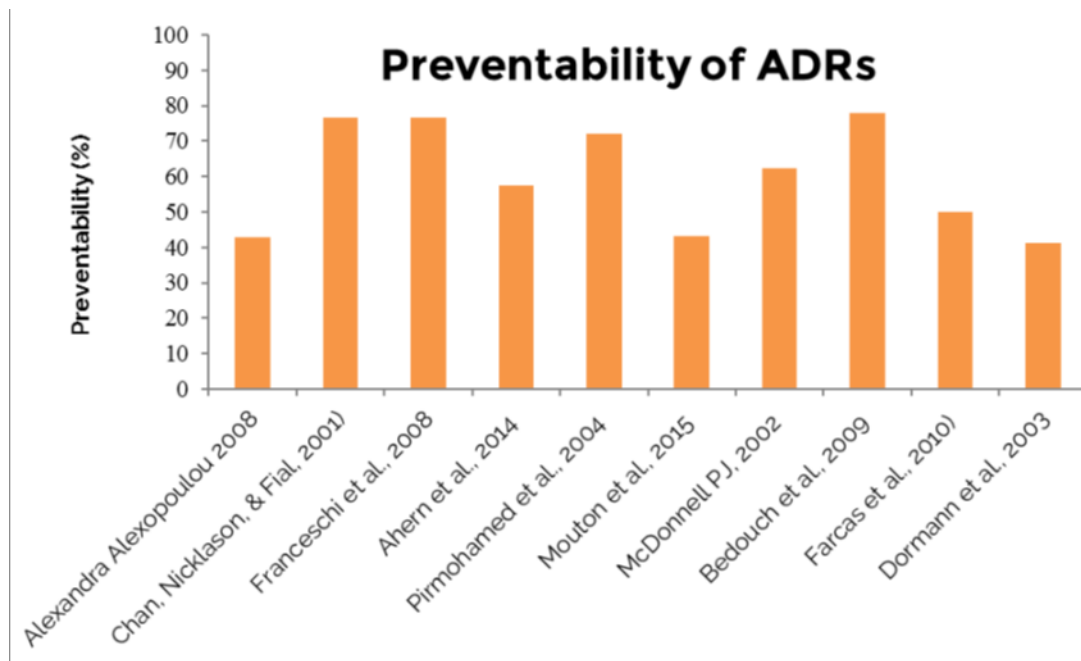
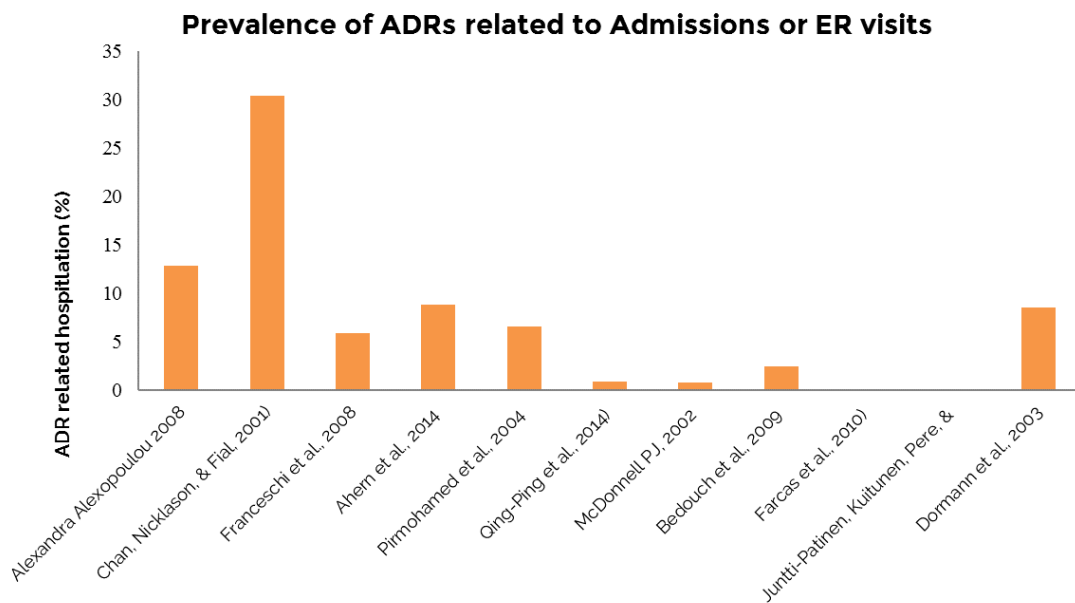
Όπως μπορεί να φανεί, υπάρχει διαφορά στην επεξεργασία των αναφορών ADR από τους ασθενείς. Οι διαφορετικές αντιλήψεις σχετικά με τη συλλογή και τη χρήση αναφορών ασθενείας από ασθενείς έδειξαν την προβληματική θέση άμεσης αναφοράς από ασθενείς σε ευρωπαϊκές χώρες. Το ερώτημα πώς θα αλλάξει αυτό με την εφαρμογή της νέας ευρωπαϊκής νομοθεσίας από τον Ιούλιο του 2012, οδηγώντας πάντοτε να συλλέγονται οι εκθέσεις ασθενείας από τους ασθενείς (Regulation (EU), Directive 2010/84/EU of the European Parliament).

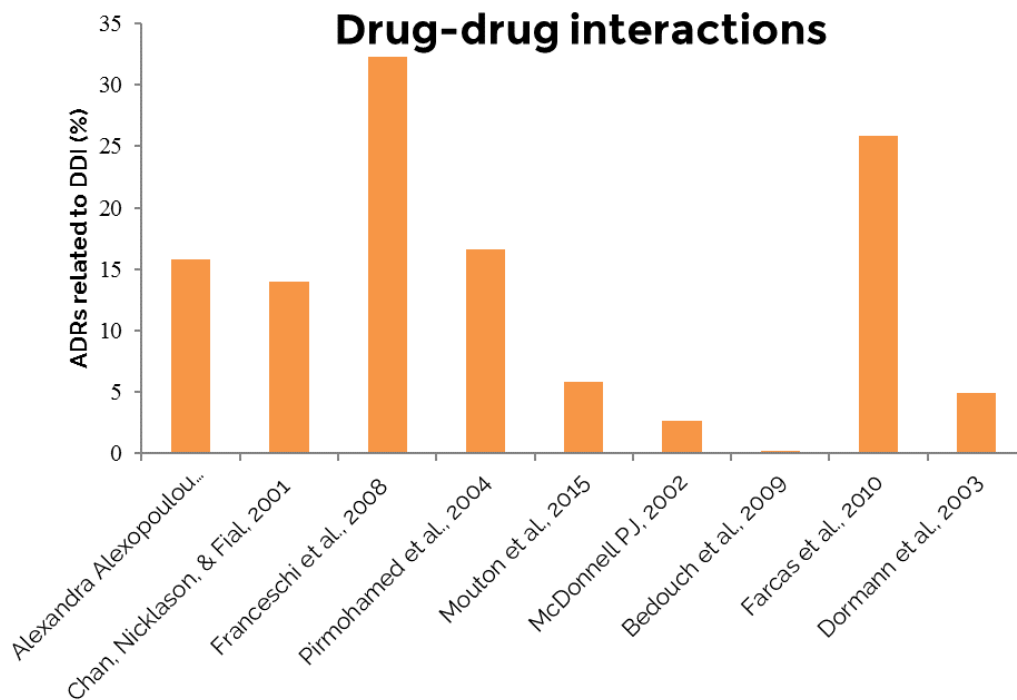
Διάφοροι δείκτες αναφορών σχετικά με τις αναφορές ADR από ασθενείς προς τον συνολικό αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών ADR παρατηρήθηκαν μεταξύ των διαφόρων χωρών. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν διάφοροι λόγοι αναφοράς σε όλα τα χρόνια σε ορισμένες χώρες. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η συλλογή των εκθέσεων ασθενείας από ασθενείς που άρχισε μόλις πρόσφατα άρχισε και η θέση της διαμορφώνεται επί του παρόντος στα καθιερωμένα εθνικά συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης. Γενικοί παράγοντες όπως οι νομικές συνθήκες, οι τεχνικοί πόροι, η συνεργασία με τα ενδιαφερόμενα μέρη και η γενική διαχείριση της ποιότητας μπορεί να επηρεάσουν την υποβολή των εκθέσεων ADR απευθείας από τους ασθενείς (Bührlen B, 2006).

4.2 Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις Φαρμάκων που Σχετίζονται με τη Θνησιμότητα και τη Νοσηρότητα: Αλληλεπιδράσεις και Υπερβολικές Δόσεις Φαρμάκων

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) αποτελούν αναγνωρισμένο παράγοντα που συμβάλλει γενικά στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Στη βιβλιογραφία, το 6,5% των νοσηλειών στην Ευρώπη προέρχεται από ανεπιθύμητες ενέργειες και 6,7% από σοβαρά ADR και 10,9% από τις μη σοβαρές στις ΗΠΑ (Lazarou, Pomeranz, & Corey, 1998). Τα συνολικά ποσοστά θνησιμότητας που σχετίζονται με ADR κυμαίνονται από 0,15-2,9% (Mouton et al., 2015). Το 2005, τα φάρμακα ήταν η κύρια αιτία θανάτου που υπολογίζεται σε 739, 936 ετησίως (Null, Dean, Feldman, & Rasio, 2005). Το κόστος της κοινωνικοοικονομικής υγειονομικής περίθαλψης που συνδέεται με τα ADR είναι πολύ υψηλό, 466 εκατομμύρια λίρες στερλίνες ετησίως στο Ηνωμένο Βασίλειο

(Pirmohamed et al., 2004) και 946 200 δολάρια στις ΗΠΑ (Chan, Nicklason, & Fial, 2001). Ένα σημαντικό ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών θεωρείται ότι μπορεί να αποφευχθεί με ποικίλες εκτιμήσεις 40-77% στη βιβλιογραφία (Dormann et al., 2003, Farcas et al., 2010). Οι υπερδοσολογίες συνέβαλαν στο μέσο όρο του 30% των ανεπιθύμητων ενεργειών ενώ οι αντιδράσεις των φαρμάκων (DDI) ήταν 4-32% (Alexoroulou et al., 2008, Dormann et al., 2003). Οι ADR προκάλεσαν την απόσυρση 28 φαρμάκων από την αγορά των ΗΠΑ μεταξύ 1976 και 2007 (Wilke et al., 2007). Οι παράγοντες που συμβάλλουν στον επιπολασμό ή την ευαισθησία του ADR περιλαμβάνουν: αύξηση του αριθμού φαρμάκων που διατίθενται στο εμπόριο, τύπος φαρμάκου, αύξηση γήρανσης του πληθυσμού, εγκυμοσύνη, φύλο, κατάσταση νόσου, γενετική, εθνότητα, πολυφαρμακία και αστικοποίηση (Hinson, Roberts & 2010 · Shepherd, Mohorn, Yacoub, & Μάιος, 2012 · Tan et al., 2016). Οι τύποι A αναφέρονται συχνά (προβλέψιμοι και εξαρτώμενοι από τη δόση), ως τέτοιοι μπορούν να προληφθούν είτε με τη ρύθμιση της δοσολογίας είτε με την αποφυγή αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων. Διάφορες πειθαρχικές ομάδες συνεχίζουν να αντιμετωπίζουν το βάρος ADR, δηλαδή τη φαρμακοεπαγρύπνηση, τη φαρμακολογία και τη φαρμακοεπαρκή (φαρμακογενετική). Μια ADR ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) ως οποιαδήποτε επιβλαβή, ακούσια ή ανεπιθύμητη επίδραση ενός φαρμάκου που συμβαίνει σε δόσεις που κανονικά χρησιμοποιούνται σε ανθρώπους για προφύλαξη, διάγνωση ή θεραπεία. Παρατηρήστε αυτόν τον ορισμό, δεν περιλαμβάνει ειδικές καταστάσεις όπως κακή χρήση, κατάχρηση ναρκωτικών, υπερβολική δόση, έλλειψη αποτελεσματικότητας φαρμάκων ή σφάλματα φαρμακευτικής αγωγής. Οι ADR ταξινομούνται σε δύο κύριες ομάδες: ο τύπος A είναι προβλέψιμες αντιδράσεις από τη γνωστή φαρμακολογική δράση του φαρμάκου και συνήθως εξαρτώνται από τη δόση, ενώ ο τύπος B (ιδιοσυγκρασιακός), είναι απρόβλεπτα και ανεξάρτητα από τη δόση π.χ. αλλεργικές αντιδράσεις. Άλλες μικρότερες κατηγορίες περιλαμβάνουν: τον τύπο C οι οποίοι είναι χρόνιοι και εξαρτώνται από τη δόση και το χρόνο, τον τύπο D οι οποίες είναι καθυστερημένες αντιδράσεις, ο τύπος E καλύπτει την απόσυρση και τον τύπο F για απροσδόκητη αποτυχία της θεραπείας (Hinson et al., 2010).





Σχήμα 4.2.1: Κορυφή:% των εισαγωγών στα νοσοκομεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, κάτω αριστερά:% ADR που μπορούν να αποφευχθούν, κάτω δεξιά:% ADR που προκαλείται από DDI.

Τα λάθη των φαρμάκων, η εκτός χρήσης της ετικέτας, η κακή χρήση και η κατάχρηση είναι πιθανές αιτίες των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνήθως αποκλείονται από τις μελέτες ADR. Οι ιατρογενείς θάνατοι στις ΗΠΑ προκαλούν έως και 7,8 εκατομμύρια θανάτους ανά 10 χρόνια, ενώ τα σφάλματα εκδόσεως εκτιμήθηκαν σε ποσοστό θανάτου 14% (Null et al., 2005). Μερικές μελέτες έχουν συμπεριλάβει ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με υπερδοσολογία, και αλληλεπιδράσεις φαρμάκου σε συνδυασμό αλκοόλ-φαρμάκου. Οι διερευνητικές μελέτες που διεξήχθησαν στη Γερμανία και τη Φινλανδία διαπίστωσαν υπερβολική δόση για να συμβάλουν στο 39% περίπου των ADR (Dormann et al., 2003, Juntti-Patinen et al., 2006). Στη Γαλλία η εκτίμηση ήταν πολύ μικρότερη, η υπερδοσολογία συνεισέφερε σε 12,8% ADRs (Bedouch et al., 2009). Η φινλανδική ομάδα βρήκε το overdose ως την κύρια αιτία των ανεπιθύμητων ενεργειών (39,2%), η φυτοθεραπεία και τα αντικαταθλιπτικά ήταν κοινά φάρμακα. Αυτό οφειλόταν κυρίως στον συνδυασμό φαρμάκου-αιθανόλης. Η αλλεργία κατά του φαρμάκου αντιπροσώπευε το 4,9% των ADR, το DDI (4,9%) και τις

αντενδείξεις (17,1%). Το ποσοστό ανίχνευσης ADR ήταν 51% και εξαρτάται από την εκτίμηση της αιτιότητας και τη σοβαρότητα της ADR, δηλαδή οι γιατροί είχαν μεγαλύτερη επίγνωση των σοβαρών ή οριστικών ADR, ενώ οι ήπιες και πιθανώς σχετικές δεν αναγνωρίζονταν συνήθως (Dormann et al., 2003). Όπως μπορεί να φανεί, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να εκτονωθούν με την προσκόλληση σε ενδείξεις, αντενδείξεις ή την εφαρμογή συστημάτων πληροφορικής παρακολούθησης περιγραφών με τη χρήση ειδικών παραγόντων κινδύνου για τον ασθενή. Σημειώστε ότι η πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι επίσης απαραίτητη για τη διασφάλιση της συμμόρφωσης, καθώς οι ασθενείς είναι πιθανό να σταματήσουν τα φάρμακά τους ή να τα πάρουν λιγότερο συχνά εάν αντιμετωπίσουν ADR που μπορεί να είναι επιζήμια για ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Η ηλικία και το φύλο ως παράγοντες που συμβάλλουν στις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αμφιλεγόμενα θέματα στη βιβλιογραφία. Ορισμένες μελέτες δεν διαπίστωσαν σημαντικές επιδράσεις της ηλικίας στην ευαισθησία ADR (Mouton et al., 2015), ενώ άλλοι διαπίστωσαν ότι η ομάδα ADR είναι σημαντικά μεγαλύτερη από τη μη ADR (Ahern et al., 2014, Pirmohamed et al., 2004). Τα παιδιά και οι ηλικιωμένοι παρακολουθούνται στενά και οι ομάδες ηλικίας ειδικού κινδύνου στη χρήση των φαρμάκων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχουν ελάχιστες ή καθόλου πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια των περισσότερων φαρμάκων σε αυτούς τους πληθυσμούς για ηθικούς λόγους. Η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική είναι γνωστό ότι διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία του ατόμου. Για παράδειγμα: καθυστερημένη γαστρική εκκένωση στα νεογνά και βρέφη και επιδείνωση των λειτουργιών οργάνων στους ηλικιωμένους (Hinson et al., 2010, Schmucker, 2005). Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα του φαρμάκου λόγω μειωμένης έκκρισης, ιδιαίτερα για φάρμακα με χαμηλό θεραπευτικό δείκτη. Επιπλέον, υπάρχει μια αύξηση στη χρήση φαρμάκων ως μία ηλικία. Οι γυναίκες έχουν βρεθεί πιο ευαίσθητες στις ADR από τους άνδρες ασθενείς (Lopez-Gonzalez, Herdeiro, Piñeiro-Lamas, & Figueiras, 2014, Qing-Ping et al., 2014). Αντίθετα, οι θάνατοι ADR βρέθηκαν συχνότεροι στους άνδρες από τις γυναίκες (Shepherd et al., 2012), ενώ άλλες μελέτες δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές (Ahern et al., 2014, Αλεξοπούλου κ.ά., 2008). Οι εντάσεις μπορούν να διαπιστευθούν σε παράγοντες που σχετίζονται με το φύλο, όπως ορμονικοί και ανοσολογικοί παράγοντες, διαφορές στη φαρμακοκινητική

και πρότυπα χρήσης φαρμάκων. Επιπλέον, ο τύπος των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων διαφέρει μεταξύ των ανδρών και των γυναικών.

Η γενετική διαφοροποίηση που προκαλείται από τον πολυμορφισμό μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία ενός ατόμου στις ADR. Στο μέλλον (η εποχή του ιατρικής ακρίβειας), ο προσδιορισμός ολόκληρου του γονιδιώματος για τον πολυμορφισμό ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) θα μπορούσε να είναι τεχνική πρόβλεψη για ADRs (Rang et al., 2012). Ήδη το 10% των ετικετών (στην ΕΕ και τις ΗΠΑ) περιέχει πληροφορίες σχετικά με τη γενετική και τις αντιδράσεις των φαρμάκων. Περίπου το 30% των ανεπιθύμητων ενεργειών εκτιμάται ότι μπορεί να προληφθεί χρησιμοποιώντας γενετικές δοκιμές και ενώσεις γονιδίου-ADR, ωστόσο μόνο το 20% έχει διαπιστωθεί ότι είναι κλινικά σχετικό. Υπάρχουν πολλές τεχνικές φαρμακογενετικής που επιτρέπουν την πρόβλεψη των αντιδράσεων των φαρμάκων μέσω του γενετικού περιεχομένου. Παραδείγματα περιλαμβάνουν μικροσυστοιχίες για γενετικούς ελέγχους, προσέγγιση υποψήφιου γονιδίου, συσχέτιση με το γονιδίωμα (GWAS) και αλληλούχηση επόμενης γενιάς. Οι γενετικές εξετάσεις μπορούν επίσης να αποτελέσουν σημαντικό εργαλείο για τη διάγνωση ADR, την ταυτοποίηση των ασθενών για στενή παρακολούθηση ή αποκλεισμό της χρήσης φαρμάκων). Ωστόσο, αυτές οι τεχνικές περιορίζονται από το μέγεθος του δείγματος, την έλλειψη γνώσης φαρμακογονιδιωματικής, την κλινική σημασία και τις κακές στρατηγικές φαινοτυπίας. Τα επιτυχημένα παραδείγματα της γενετικής προσέγγισης περιλαμβάνουν: τη σχέση μεταξύ των πολυμορφισμών της γλυκόζης-6-φωσφορικής αφυδρογονάσης (G6PD) και της υπερευαισθησίας της αμακαβίρης με αιμολυτική αναιμία και του HLA-B * 57: 01 (Pirmohamed, Ostrov & Park, 2015, Wilke et al.). Εκτός από τη γενετική, οι εθνικές διαφορές μπορούν να είναι προβλέψεις για την ευαισθησία ADR, π.χ. Ο κινεζικός πληθυσμός είναι πιο ευαίσθητος στις καρδιαγγειακές επιδράσεις της προπρανολόλης, από τους καυκάσιους ή τους Αφρό-Καραϊβικούς (Rang et al., 2012).

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία ADR περιλαμβάνουν την εγκυμοσύνη και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τα περισσότερα φάρμακα και τα φυτικά φάρμακα δεν συνιστώνται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας λόγω ελάχιστων ή καθόλου πληροφοριών σχετικά με τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική. Αυτό οφείλεται στις φυσιολογικές αλλαγές στην εγκυμοσύνη και στην ασφάλεια των νεογνών (γαλουχία). Οι μεταβολές

κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που μπορεί να επηρεάσουν τις αντιδράσεις των φαρμάκων περιλαμβάνουν: μειωμένη συγκέντρωση λευκωματίνης, αυξημένη καρδιακή παροχή που οδηγεί σε αυξημένη σπειραματική διήθηση (Rang et al., 2012). Έχει εκτιμηθεί ότι το 80% των εγκύων γυναικών παίρνει μεταξύ 3-8 συνταγογραφούνται ή αγοράζονται πάνω από τα αντί-φάρμακα. Το πρόβλημα με αυτό το είδος έκθεσης είναι ότι επηρεάζει τη μητέρα ή τον πατέρα, ή το έμβρυο και μπορεί ακόμη περισσότερο να επηρεάσει τις επόμενες γενιές. Η τραγωδία της θαλιδομίδης είναι ίσως το καλύτερο παράδειγμα αυτής της κατηγορίας. Παρατηρείται τάση για υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών στις αγροτικές περιοχές που μπορεί να συνδέεται με την πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη (Shepherd et al., 2012).

Προκειμένου να εξασφαλιστεί η ασφάλεια της ιατρικής, οι ευρωπαϊκές και αμερικανικές ρυθμιστικές αρχές υιοθέτησαν μια προληπτική προσέγγιση βασισμένη στον κίνδυνο και όχι την προσέγγιση με βάση την αντίδραση (Lis, Roberts, Kamble, J Guo, & Raisch, 2012). Από τον Νοέμβριο του 2005, οι εταιρείες που ζητούν άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (E.E.) υποχρεούνται να υποβάλλουν σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (RMP) στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) κατά τη στιγμή της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Λάβετε υπόψη ότι, επειδή αυτό είναι σχετικά καινούργιο, ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να μην έχουν REMS, στην περίπτωση αυτή είναι πιθανό να απαιτείται κάποιος με οποιαδήποτε αίτηση που συνεπάγεται σημαντική αλλαγή στην άδεια κυκλοφορίας. Τα REMS περιέχουν δύο βασικά μέρη, δηλαδή προδιαγραφές ασφαλείας και σχέδιο φαρμακοεπαγρύπνησης (PV). Βασικό μέρος του REMS είναι οι προτεινόμενες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, οι οποίες μπορεί να είναι κλινικές δοκιμές, μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας ή αυθόρμητες αναφορές ανάλογα με τον κίνδυνο εμφάνισης του προφίλ του φαρμάκου (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, 2016 · Giezen et al., 2009) .

Το PV είναι μια επιστήμη αφιερωμένη στην ανίχνευση, την αξιολόγηση, την κατανόηση και την πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών Το PV είναι πολύ κρίσιμο για την ασφάλεια των φαρμάκων, διότι καλύπτει ολόκληρο τον πληθυσμό εντός ή εκτός κλινικών συνθηκών και καθιστά δυνατή τη συνεχή αξιολόγηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου σε όλη τη διάρκεια της εμπορικής ζωής ενός φαρμάκου. Η αυθόρμητη αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι η βάση της PV που βασίζεται στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και στους ασθενείς που παρουσιάζουν ADR.

4.3 Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκων Σε Παιδιά

Δεδομένου ότι τα παιδιά δεν συμμετέχουν συνήθως στις κλινικές δοκιμές πριν την εμπορία, οι διαθέσιμες πληροφορίες κατά την κυκλοφορία ενός νέου φαρμάκου στην αγορά είναι περιορισμένες. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να εφαρμοστούν συστήματα επαγρύπνησης μετά την κυκλοφορία σε αυτή την ομάδα ασθενών (Olive G, 1989, Meyboom RHB, 1991).

Παρόλο που δεν υπάρχει συγκεκριμένη επιβεβαίωση στη βιβλιογραφία, συνήθως αναφέρεται ότι η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR) είναι υψηλότερη κατά το πρώτο έτος της ζωής, αν και μόνο αντικειμενικές εκδηλώσεις ADR μπορεί να καταγραφούν σε πολύ μικρά παιδιά. Το συμπέρασμα αυτό αποδίδεται στην φυσιολογική ανωριμότητα των ασθενών αυτής της ηλικιακής ομάδας (McQueen AG, 1987, Leary PM, 1991). Κατά την ανάλυση των δεδομένων από εθελοντικές εκθέσεις, παρατηρείται αυξημένη συχνότητα κοινοποιήσεων σε αγόρια ηλικίας κάτω των 5 ετών και σε κορίτσια μετά την ηλικία αυτή (Capellá D, 1988, Mann RD, 1992).

Έχουν υπάρξει λίγες δημοσιεύσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών και οι περισσότερες αναφορές αφορούν μεμονωμένες κλινικές περιπτώσεις (Morales-Olivas FJ, 1989). Παρ' όλα αυτά, ορισμένες μελέτες παρέχουν συγκεκριμένα στοιχεία παρακολούθησης. Έχουν αναφερθεί περιστατικά από το 0,75-9,8% όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε εξωτερικούς ασθενείς (Kramer MS, 1985, Cirko-Begovic A, 198), σε σύγκριση με 2-4,3% των παιδιών που νοσηλεύθηκαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (Mitchell AA, 1988, Martínez-Mir I, 1996). Παρόλο που έχουν διεξαχθεί λίγες μελέτες ADR που αφορούν νοσηλευόμενους παιδιατρικούς ασθενείς, έχουν δημοσιευθεί δεδομένα από το Boston Collaborative Drug Surveillance Program και από μια μελέτη που διεξήχθη στη Γρανάδα (Ισπανία) το 1989 από τους Vázquez de la Villa et al. (Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1972, Vázquez de la Villa A, 1989). Ωστόσο, αυτές οι μελέτες περιλαμβάνουν μια ηλικιακή κλίμακα ασθενών 0-18 ετών, με την αναφορά των παγκόσμιων αποτελεσμάτων που δεν συμβάλλουν πολύ στην αποσαφήνιση των περιστατικών κατά τα πρώτα δύο χρόνια της ζωής.

Περισσότερο από το 30% των νοσηλευόμενων ασθενών υπέστη κάποιο γεγονός κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο. Από αυτά τα γεγονότα, το 40% αφορούσε τα φάρμακα που χορηγήθηκαν στο νοσοκομείο και θεωρήθηκαν ως ADR. Η επίπτωση της ADR που βρέθηκε σε μελέτη που έγινε (16,6%) είναι υψηλότερη από αυτή που αναφέρθηκε από τους Vázquez de la Villa et al. στη Γρανάδα (Ισπανία) με δείγμα παρόμοιου μεγέθους αν και με παιδιά ηλικίας 1-8 ετών (Vázquez de la Villa A, 1989). Η Whyte & Greenan (Whyte J, 1977) διαπίστωσε ότι το 6% των νοσηλευόμενων ασθενών είχαν ADR, αλλά συμπεριέλαβαν παιδιά μέχρι και άνω των 12 ετών. Αυτές οι διαφορές στην επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών θα μπορούσαν να σχετίζονται με τις διαφορετικές ηλικίες ασθενών στις μελέτες αυτές. Επιπλέον, όπως σχολίασε ο Skegg & Doll (Skegg DCG, 1977) και οι Kennedy et al. (Kennedy DL, 1991), η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εντατική παρακολούθηση των συμβάντων βελτιώνει την ανίχνευση ADR, αλλά ανιχνεύει πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες. Από την άλλη πλευρά, αν και άλλοι συγγραφείς που χρησιμοποίησαν την ανίχνευση συμβάντων ανέφεραν υψηλά ποσοστά ADR (Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1972, McKenzie MW, 1973, Mitchell AA, 1979), συμπεριέλαβαν ασθενείς ηλικίας έως 16 ετών και ασθενείς με ογκολογικά φάρμακα. Σε μια προηγούμενη μελέτη (Martínez-Mir I, 1996) σε παιδιατρικούς εξωτερικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ADR ως αιτία εισαγωγής σε παιδιατρικό νοσοκομείο, παρατηρήθηκε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης (4,3%). Η διαφορά αυτή μπορεί να εξηγηθεί από τα χαρακτηριστικά της φαρμακευτικής θεραπείας και τις διαταραχές της γενικής κατάστασης μεταξύ των νοσηλευόμενων παιδιών.

Διαπιστώθηκε ότι το γυναικείο φύλο συνδέεται με ελαφρώς αυξημένους κινδύνους εμφάνισης ADR. Άλλοι συγγραφείς δεν ανέφεραν προδιάθεση φύλου (Vázquez de la Villa A, 1989, Whyte J, 1977), και τα αποτελέσματα έρχονται επίσης σε αντίθεση με εκείνα που λαμβάνονται από τους Mann et al. (Mann RD, 1992) και τους Morales-Olivas et al. (Morales-Olivas FJ, 1995) μέσω αυθόρμητης αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών. Από την άλλη πλευρά, δεν βρέθηκε ιδιαίτερη προδιάθεση ηλικίας, σύμφωνα με τη μελέτη των Cirko-Begovic et al. (Cirko-Begovic A, 1989) σε βρέφη και εξωτερικά νοσηλευτικά ιδρύματα. Ωστόσο, τα αποτελέσματά άλλων μελετών αντιβαίνουν με

αυτά που λαμβάνονται από τους Kramer et al. (Kramer MS, 1985), ο οποίος διαπίστωσε ότι ασθενείς κάτω από την ηλικία ενός έτους ανέπτυξαν ADR πιο συχνά από τους ηλικιωμένους ασθενείς. Παρ' όλα αυτά, η μελέτη τους περιελάμβανε γενικούς εξωτερικούς ασθενείς παιδιατρικής και μια μεθοδολογία διαφορετική από των υπολοίπων μελετών.

Τα αποτελέσματα δείχνουν διαφορετικά προφίλ ADR κατά τη διάρκεια των δύο περιόδων μελέτης, αλλά σε συμφωνία με άλλες μελέτες (Kramer MS, 1985, Ferrer JM, 1989), το πεπτικό σύστημα ήταν το όργανο που επηρεάστηκε συχνότερα ακολουθούμενο από το κεντρικό νευρικό σύστημα και στις δύο περιόδους. Αυτά τα δύο συστήματα οργάνων που επηρεάζονται συμπίπτουν με τα αποτελέσματα που περιγράφονται από τον Vázquez et al. (Vázquez de la Villa A, 1989), αν και σε αντίστροφη σειρά. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται σε έναν τροποποιημένο μηχανισμό αντίστασης - κυρίως καντιντίαση δευτεροπαθής σε αντιβιοτικά - εμφανίστηκαν μόνο το καλοκαίρι. Αυτές οι διαφορές μεταξύ των περιόδων μπορεί να σχετίζονται με παραλλαγές τόσο στα χαρακτηριστικά της παθολογίας όσο και στα πρότυπα χρήσης του φαρμάκου.

Η θεραπευτική κατηγορία που συνηθέστερα εμπλέκεται σε υποψίες ADRs ήταν τα αντιβιοτικά. Ωστόσο, η συμμετοχή τους σε ADRs είναι υψηλότερη από τη συχνότητα χρήσης τους. Σε συμφωνία με άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά ασθενείς, αυτή η φαρμακολογική ομάδα ακολουθείται από αναλγητικά / αντιπυρετικά (Kramer MS, 1985, Cirko-Begovic A, 1989). Αυτές οι θεραπευτικές ομάδες είναι οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες σε παιδιατρικούς ασθενείς (Leary PM, 1991). Τα φάρμακα που δρουν στο αναπνευστικό σύστημα εμφανίζονται πιο συχνά και εμπλέκονται σε ADR κατά τη διάρκεια του χειμώνα. Αντίθετα, οι Rylance et al. (Rylance GW, 1988) παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό χρήσης φαρμάκων που δρουν στο αναπνευστικό σύστημα κατά την περίοδο άνοιξη-καλοκαίρι. Αυτοί οι συγγραφείς εξηγούν το εύρημα τους ότι η αλλεργική παθολογία είναι πιο συχνή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου του έτους σε παιδιά που είναι εξωτερικοί ασθενείς. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι η αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων είναι κυρίως στην κοινότητα, γεγονός που σημαίνει ότι παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει μεγάλη χρήση αυτών των φαρμάκων κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού. Διαφορές όπως αυτές που σχολιάστηκαν

παραπάνω υπογραμμίζουν την ανάγκη να αναφερθεί η εποχή κατά την οποία πραγματοποιούνται οι μελέτες, μαζί με τον πληθυσμό που μελετήθηκε. Τα αποτελέσματα κατά τη χειμερινή περίοδο είναι παρόμοια με αυτά που περιγράφονται από τους Cirko-Begovic et al. (Cirko-Begovic A, 1989), οι οποίοι ανέφεραν πληροφορίες από τον Ιανουάριο μέχρι τον Απρίλιο σε εξωτερικούς ασθενείς. Όπως συνιστάται από τους Lee et al. (Lee D, 1993), δεν είναι σκόπιμο να συγκρίνουμε τα πρότυπα χρήσης του φαρμάκου σε διαφορετικές μελέτες, καθώς η εποχή κατά την οποία έγιναν οι μελέτες μπορεί να μην προσδιορίζεται και το πρότυπο της χρήσης φαρμάκων να διαφέρει σημαντικά ως αποτέλεσμα.

Περίπου το 20% των νοσηλευόμενων ασθενών δεν ζήτησε κανένα φάρμακο. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί, τουλάχιστον εν μέρει, από τον μεγάλο αριθμό νοσηλειών κατά τη δεύτερη περίοδο (χειμώνας) λόγω της βρογχολίτιδας, η θεραπεία της οποίας συνίσταται στην οξυγονοθεραπεία. Επίσης, η Whyte & Greenan (Whyte J, 1977) βρήκε μεγάλο ποσοστό ασθενών (26,7%) που δεν έλαβαν φαρμακολογική θεραπεία, ιδιαίτερα στις νεότερες ομάδες ασθενών. Σε συμφωνία με τις παρατηρήσεις των περισσότερων μελετών, η κατανάλωση φαρμάκων περιορίστηκε σε λίγες θεραπευτικές ομάδες. Ως εκ τούτου, τα αντιβιοτικά, τα αναλγητικά, τα βρογχοδιασταλτικά το χειμώνα και οι εκπληκτικά βιταμίνες κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού ήταν τα συνηθέστερα στις χρησιμοποιούμενες ομάδες (Leary PM, 1991). Η μικρότερη αναλογία εμβολίων μπορεί να οφείλεται σε μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο ή στο γεγονός ότι οι ασθενείς εμβολιάστηκαν από το νοσοκομείο. Τα αποτελέσματά των μελετών βρίσκονται σε σύγκρουση με αυτά των Moreland et al. (Moreland TA, 1978), που περιέγραψε μια υψηλότερη κατανάλωση φαρμάκων που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν φαρμακολογική θεραπεία. Οι αλλαγές στη συνήθεια συνταγής κατά τα τελευταία 15 χρόνια μπορεί να εξηγούν τις παρατηρούμενες διαφορές.

Βάση των μελετών ο μέσος αριθμός των φαρμάκων που καταναλώθηκαν ανά ασθενή ήταν χαμηλός και υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ του αριθμού των ατόμων που έλαβαν ADR και των ασθενών χωρίς ADR. Σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία, όπου αναφέρονται παρόμοιες παρατηρήσεις (Vázquez de la Villa A, 1989, Whyte J, 1977, Mitchell AA, 1979), το αποτέλεσμα αυτό υποστηρίζει την υπόθεση ότι ο κίνδυνος ADR είναι υψηλότερος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αρκετά φάρμακα. Αυτή η

υπόθεση ενισχύεται από την παρατήρηση μιας σαφούς σχέσης μεταξύ του αριθμού των φαρμάκων που καταναλώνονται και της σωρευτικής επίπτωσης των ADRs.

Η εύρεση της διαξεπάμης εμπλέκεται σε δύο περιπτώσεις που ταξινομούνται ως σοβαρές υποδηλώνει ότι παρόλο που τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα εμπλέκονται συχνότερα στις ανεπιθύμητες ενέργειες, μόνο μερικά φάρμακα εμπλέκονται πραγματικά σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν και μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων εμφάνιζε εμφανή σχέση αιτίου-αποτελέσματος (75%), η έλλειψη επανεμφάνισης κατέστησε αδύνατο να συναχθούν οριστικά συμπεράσματα (Meyboom RHB, 1992).

Είναι δύσκολο να συγκριθούν τα μοντέλα χρήσης φαρμάκων και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις μεταξύ των λίγων παιδιατρικών μελετών που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα, μολονότι τα μοντέλα χρήσης φαρμάκων και τα αποτελέσματα μπορούν να αξιολογηθούν σε μια συγκεκριμένη μελέτη. Σε συμφωνία με άλλους συγγραφείς, οι ασθενείς με ADRs παρέμειναν στο νοσοκομείο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από αυτούς χωρίς αντιδράσεις και επιπλέον έλαβαν μεγαλύτερο συνολικό αριθμό φαρμάκων. Μόνο ο Hurwitz (Hurwitz N, 1969) δεν διαπίστωσε διαφορές στη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο. Σχεδόν το 50% των ανεπιθύμητων ενεργειών που ανιχνεύτηκαν βάση των μελετών ήταν μέτριες ή σοβαρές, με αποτέλεσμα να απαιτείται αλλαγή στην φαρμακευτική θεραπεία ή παράταση της παραμονής στο νοσοκομείο. Επιπλέον, η παραμονή στο νοσοκομείο και ο αριθμός των καταναλωμένων φαρμάκων μπορεί να θεωρηθεί, τουλάχιστον εν μέρει, ως παράγοντες κινδύνου για τη γένεση των ADR σε παιδιά, σε συμφωνία με άλλους συγγραφείς (Vázquez de la Villa A, 1989, Hurwitz N 1969, Díez JL, 1986).

Τα αποτελέσματά των μελετών υποδηλώνουν ότι, σε αντίθεση με τους ADR που οδηγούν στην εισαγωγή στο νοσοκομείο (Martínez-Mir I, 1996), οι νοσηλεύόμενοι παιδιατρικοί ασθενείς παρουσιάζουν ένα προφίλ κινδύνου ADR που περιλαμβάνει το γυναικείο φύλο και τον αριθμό των φαρμάκων που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα εμπλέκονται συχνότερα στις ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι τελευταίες είναι δαπανηρές και οι παρεμβάσεις για τη

μείωση της συχνότητάς τους μπορούν να δικαιολογηθούν οικονομικά καθώς και όσον αφορά τη βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης (Bates DW,1997).

ΑΝΑΛΥΣΗ SWOT

ΔΥΝΑΤΑ ΣΗΜΕΙΑ

- ✚ Το ίδιο το φάρμακο το οποίο είναι αναντικατάστατο και έχει σταθερή ζήτηση.
- ✚ Οι βιομηχανίες φαρμάκων διαθέτουν δυνατά επιχειρηματικά σχήματα που επενδύουν στην έρευνα και την ανάπτυξη
- ✚ Υπάρχουν δίκτυα διανομής σε ευρεία κάλυψη.
- ✚ Υπάρχει αύξηση των δεικτών γήρανσής του πληθυσμού.

ΑΔΥΝΑΤΑ ΣΗΜΕΙΑ

- ✚ Υψηλά κόστη και καθυστέρηση στη διαδικασία εγκρίσεων νέων φαρμάκων.
- ✚ Καθυστερήσεις πληρωμών και οφειλές του Δημόσιου Τομέα.
- ✚ Ανεπάρκεια θεσμικού πλαισίου και καθυστέρηση στη λήψη αποφάσεων έγκρισης νέων φαρμάκων.
- ✚ Ελεγχόμενο κέρδος λόγω προκαθορισμένης τιμής.

ΕΥΚΑΙΡΙΕΣ

- Ενίσχυση της Διείσδυσης των γενόσημων φαρμάκων
- Ενίσχυση των εμπορικών σημάτων των επιχειρήσεων του φαρμάκου.
 - Ανάπτυξη και διεύρυνση εξαγωγικής δραστηριότητας
- Λήξη πατέντας φαρμάκων ευρείας κατανάλωσης.

ΑΠΕΙΛΕΣ

- Απόσυρση μεγάλης ποσότητας φαρμάκων από τη λίστα.
- Μεγάλα χρέη Νοσοκομείων και Ασφαλιστικών ταμείων.
 - Αλλαγή του τρόπου συνταγογράφηση που ενδεχομένως να πλήξουν την ζήτηση ορισμένων φαρμάκων.
- Έλλειψη ρευστότητας στην αγορά που περιορίζει τις επενδυτικές κινήσεις.

Κατά την S.W.O.T. ανάλυση μελετώνται τα δυνατά (Strengths) και αδύνατα (Weaknesses) σημεία καθώς και οι ευκαιρίες (Opportunities) και οι απειλές (Threats) που υπάρχουν στην φαρμακευτική αγορά. Τα δυνατά και αδύνατα σημεία αφορούν το εσωτερικό περιβάλλον της αγοράς καθώς προκύπτουν από τους εσωτερικούς πόρους που αυτή κατέχει (π.χ. ικανότητες, ιδιότητες και χαρακτηριστικά της αγοράς, τεχνογνωσία, χρηματοοικονομική υγεία και ικανότητα να ανταποκριθεί σε νέες επενδύσεις-καινοτομίες, κλπ.). Αντιθέτως οι ευκαιρίες και οι απειλές αντανακλούν μεταβλητές του εξωτερικού περιβάλλοντός της τις οποίες η αγορά θα πρέπει να εντοπίσει, να προσαρμοστεί σε αυτές ή ακόμα και να τις προσαρμόσει όπου κάτι τέτοιο είναι εφικτό (π.χ. ρυθμίσεις στο νομικό περιβάλλον, δημιουργία ή/και εμφάνιση νέων αγορών, κλπ.). Τελικός στόχος της ελληνικής φαρμακευτικής αγοράς οφείλει να είναι η υπερπήδηση των προβλημάτων με τελικό σκοπό την ουσιαστική αξιοποίηση των προκλήσεων και των προοπτικών που έχει η ελληνική φαρμακευτική αγορά στην περίοδο της οικονομικής κρίσης, που διανύει η χώρα. Παράλληλα, στόχος είναι να ανιχνευτούν οι ευκαιρίες που αναδεικνύονται και ο φαρμακευτικός κλάδος να συμβάλει στην οικονομική ανάπτυξη της χώρας καθώς όπως αποτυπώνεται μέσα από τα

χρηματοοικονομικά του στοιχεία και την απασχόληση-είναι ένας κλάδος που παρουσιάζει μια δυναμική ανάπτυξης και έχει τη δυνατότητα να συμβάλλει θετικά στον ρυθμό αύξησης του ΑΕΠ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η πολυμορφογένεση, κοινώς προσδιορισμένη ως η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων χρόνιων καταστάσεων υγείας, είναι κοινή στον ηλικιωμένο πληθυσμό (Salive ME, 2013). Η παρουσία πολλαπλών χρόνιων καταστάσεων αυξάνει την πολυπλοκότητα της θεραπευτικής διαχείρισης τόσο για τους επαγγελματίες υγείας όσο και για τους ασθενείς και έχει αρνητικές επιπτώσεις στα αποτελέσματα της υγείας. Η πολυμορφικότητα σχετίζεται με τη μείωση της ποιότητας ζωής, την αυτοπεριοριζόμενη υγεία, την κινητικότητα και τη λειτουργική ικανότητα, καθώς και με τις αυξήσεις στις νοσηλείες, τη φυσιολογική δυσχέρεια, τη χρήση των πόρων της υγειονομικής περίθαλψης, τη θνησιμότητα και το κόστος (Roughead EE, 2009, Marengoni A, 2011). Σε παγκόσμιο επίπεδο, η επιβάρυνση της υγείας από την πολυμορφικότητα αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά ως αποτέλεσμα του αυξανόμενου αριθμού των ηλικιωμένων και του αυξανόμενου αριθμού ατόμων που ζουν με πολυμορφικότητα (World Health Organization, 2016).

Η χρήση πολλαπλών φαρμάκων, κοινώς αναφερόμενων ως πολυφαρμακία, είναι κοινή στον ηλικιωμένο πληθυσμό με πολυμορφικότητα, καθώς ένα ή περισσότερα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία κάθε πάθησης. Η πολυφαρμακία συνδέεται με ανεπιθύμητα αποτελέσματα, όπως η θνησιμότητα, οι πτώσεις, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, η αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και η επανεισδοχή στο νοσοκομείο αμέσως μετά το εξιτήριο (Milton JC, 2008, Caughey GE, 2010). Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών και βλαβών αυξάνεται με τον αυξανόμενο αριθμό φαρμάκων (Maher RL, 2014). Η βλάβη μπορεί να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, όπως οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς διατρέχουν ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω μειωμένης νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, χαμηλότερης σωματικής μάζας, μειωμένης ακοής, όρασης, νοημοσύνης και κινητικότητας (Bushardt RL, 2008).

Ενώ σε πολλές περιπτώσεις η χρήση πολλαπλών φαρμάκων ή η πολυφαρμακία μπορεί να είναι κλινικά κατάλληλη, είναι σημαντικό να εντοπιστούν ασθενείς με ακατάλληλη πολυφαρμακία που μπορεί να τεθούν σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και κακών αποτελεσμάτων στην υγεία. Οι μελέτες πρότειναν μια στροφή προς την υιοθέτηση του όρου «κατάλληλη πολυφαρμακία» προκειμένου να γίνει διάκριση

μεταξύ της συνταγογράφησης «πολλών» και «πάρα πολλών» φαρμάκων αντί για ένα απλό αριθμητικό αριθμό φαρμάκων, το οποίο έχει περιορισμένη αξία στην πράξη (Viktil KK, 2007, Zarowitz BJ,2005).

Ενώ ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος ορισμός της πολυφαρμακίας είναι για πέντε ή περισσότερα φάρμακα, οι ορισμοί είναι μεταβλητοί, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σύγχυση στους ερευνητές καθώς και στους κλινικούς ιατρούς στην πράξη. Οι αριθμητικοί ορισμοί της πολυφαρμακίας δεν λαμβάνουν υπόψη τις συγκεκριμένες συννοσηρότητες (συννοσηρότητα ή διπλή διάγνωση) που υπάρχουν και καθιστούν δύσκολη την εκτίμηση της ασφάλειας και της καταλληλότητας της θεραπείας στο κλινικό περιβάλλον. Υπάρχει ανάγκη για έναν διεθνώς συμφωνημένο ορισμό της πολυφαρμακίας. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν την ανάγκη για μετατόπιση προς τον όρο «κατάλληλη πολυφαρμακία» χρησιμοποιώντας μια ολιστική προσέγγιση αξιολόγησης της χρήσης φαρμάκων σε συνάρτηση με τις συνυπάρχουσες παθήσεις, σύμφωνα με τα βέλτιστα διαθέσιμα στοιχεία για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων της υγείας.

Στην παρούσα εμπειρική μελέτη, με τη μέθοδο της απλής παλινδρόμησης και εν συνεχεία με πολλαπλή παλινδρόμηση, θα εξεταστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και η συχνότητα που εμφανίζονται σε ένα δείγμα 87 ατόμων.

Το Μοντέλο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που εφαρμόστηκε έχει τη γενική μορφή : $Y=B+aX1+bX2+cX3+s$,

όπου **Y**: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων (εξαρτημένη μεταβλητή) , **X1**=φύλο (ανεξάρτητη μεταβλητή) , **X2**= ηλικία (ανεξάρτητη μεταβλητή) , **X3**= πολυφαρμακία (ανεξάρτητη μεταβλητή) και η σταθερά **B** (ανεξάρτητη μεταβλητή). Εκτιμάται και το τυπικό σφάλμα (μέση απόκλιση) : **s**.

5.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα ενότητα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της έρευνας με χρήση Περιγραφικής και Επαγωγικής Στατιστικής. Στην Περιγραφική Στατιστική γίνεται αναφορά στα στοιχεία του δείγματος ενώ στην Επαγωγική Στατιστική διερευνάται ο ερευνητικός σκοπός.

5.2 Περιγραφική Στατιστική

Στην έρευνα συμμετείχαν 87 άτομα που λαμβάνουν φάρμακα και τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν αναφέρονται στα δημογραφικά χαρακτηριστικά φύλο και ηλικία, αλλά και σε χαρακτηριστικά που αναφέρονται στα φάρμακα όπως πολυφαρμακία και συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων.

➤ Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Στον Πίνακα 1 (και Γραφήματα 1-2) παρουσιάζονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Αναφορικά με το φύλο το 51,72% (N=45) των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες και το 48,28% (N=42) άντρες. Σχετικά με την ηλικία το 39,08% (N=34) του δείγματος ήταν 39-45 ετών, το 31,03% (N=27) 32-38, το 19,54% (N=17) 25-31 και το 10,34% (N=9) ήταν 18-24 ετών.

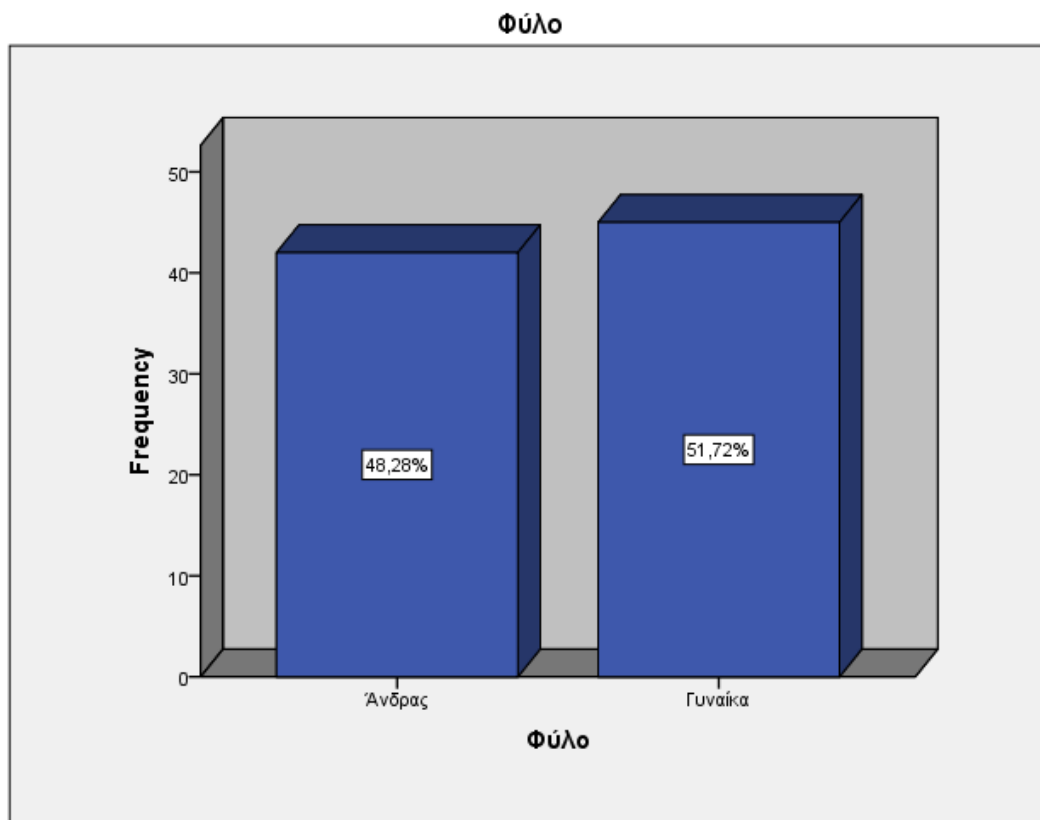
Πίνακας 1

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

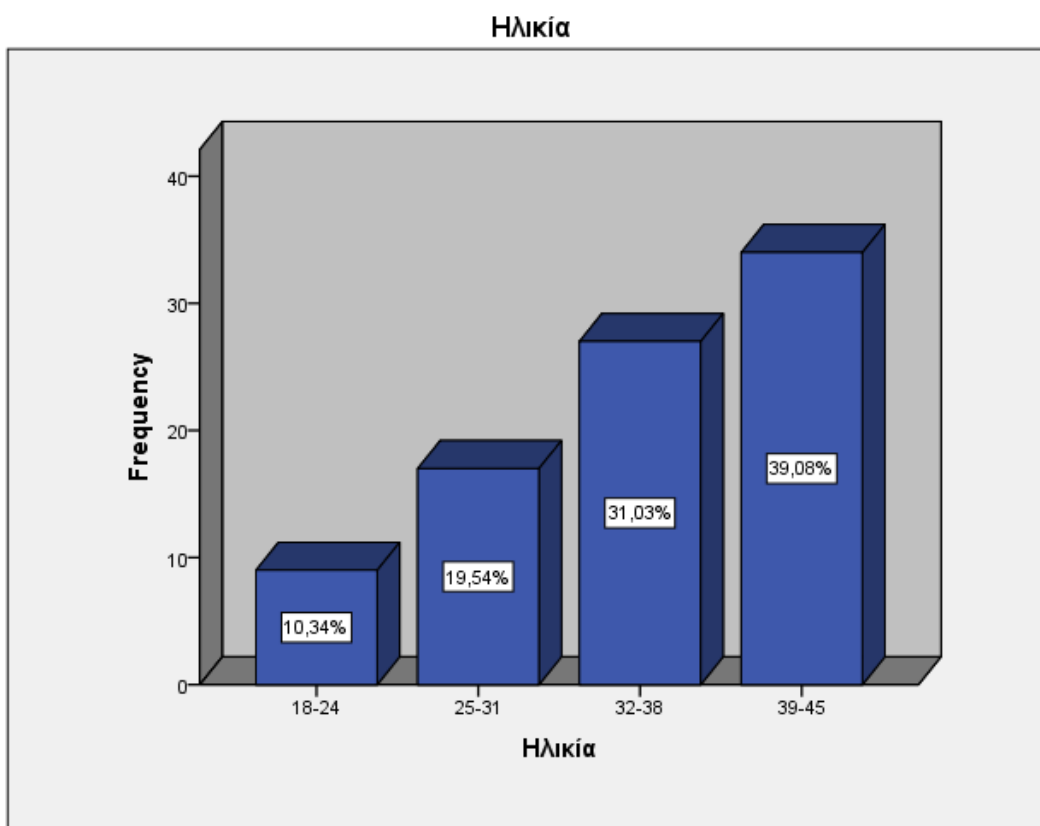
Δημογραφικά	Κατηγορίες	N(=87)	f%
Φύλο	Άντρας	42	48,28
	Γυναίκα	45	51,72
Ηλικία	18-24	9	10,34
	25-31	17	19,54
	32-38	27	31,03
	39-45	34	39,08

N:Συχνότητα

f%:Σχετική συχνότητα



Γράφημα 1. Φύλο



Γράφημα 2. Ηλικία

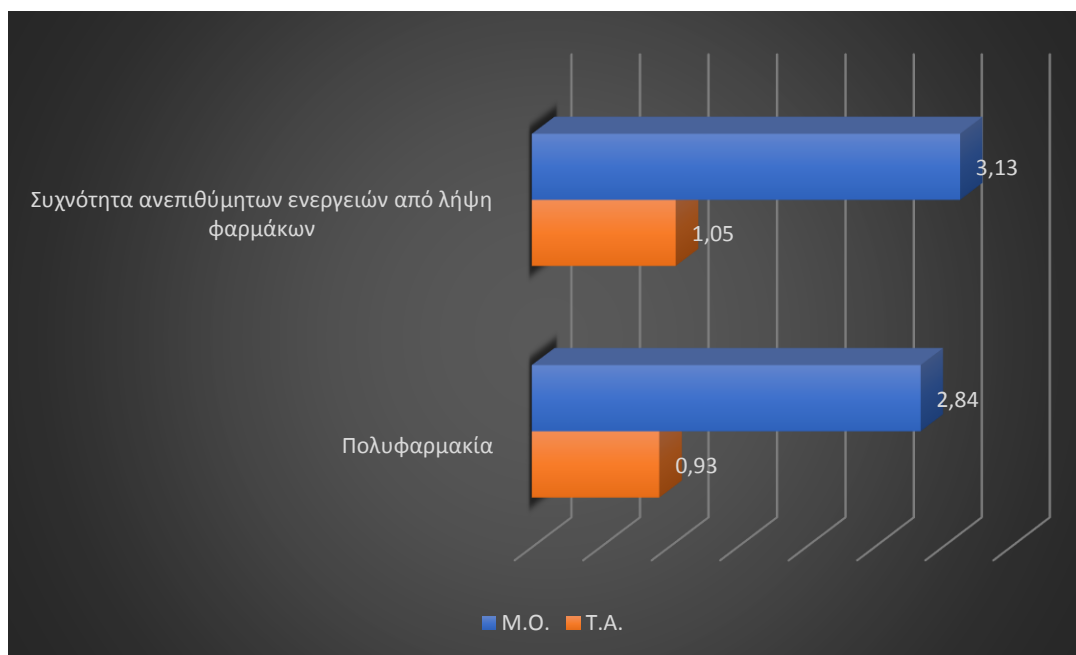
➤ Φάρμακα

Ο Πίνακας 2 (και το Γράφημα 3) παρουσιάζουν τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ερωτήσεων που αναφέρονται στην συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων και στη πολυφαρμακία. Η κλίμακα των απαντήσεων για την συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων ήταν από το 1-5 όπου η τιμή 1 υποδηλώνει την απάντηση «Πολύ σπάνια», η 2 την «Σπάνια», η 3 την «Μερικές φορές», η 4 την «Συχνά» και η 5 την «Πολύ συχνά». Επιπλέον, η κλίμακα των απαντήσεων για την πολυφαρμακία ήταν ομοίως από το 1-5 με το 1 να υποδηλώνει την απάντηση «Κανένα φάρμακο», την 2 «1 φάρμακο», την 3 «2-3 φάρμακα», την 4 «4-5 φάρμακα» και την 5 «>5 φάρμακα». Οι συμμετέχοντες δήλωσαν ότι μερικές φορές εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες από την λήψη φαρμάκων (Μ.Ο.=3,13, Τ.Α.=1,05) ενώ λαμβάνουν 2-3 φάρμακα (Μ.Ο.=2,84, Τ.Α.=0,93).

Πίνακας 2

Περιγραφικά στοιχεία των μεταβλητών που αναφέρονται στα φάρμακα

Ερωτήσεις σχετικές με φάρμακα	Μ.Ο.	Τ.Α.
Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων	3,13	1,05
Πολυφαρμακία	2,84	0,93



Γράφημα 3. Περιγραφικά στοιχεία των μεταβλητών που αναφέρονται στα φάρμακα

5.3 Επαγωγική Στατιστική

Στην υποενότητα αυτή μελετάται ο ερευνητικός σκοπός της μελέτης που είναι να καθοριστεί ο βαθμός με τον οποίο οι ανεξάρτητες μεταβλητές φύλο, ηλικία και πολυφαρμακία επηρεάζουν την εξαρτημένη μεταβλητή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

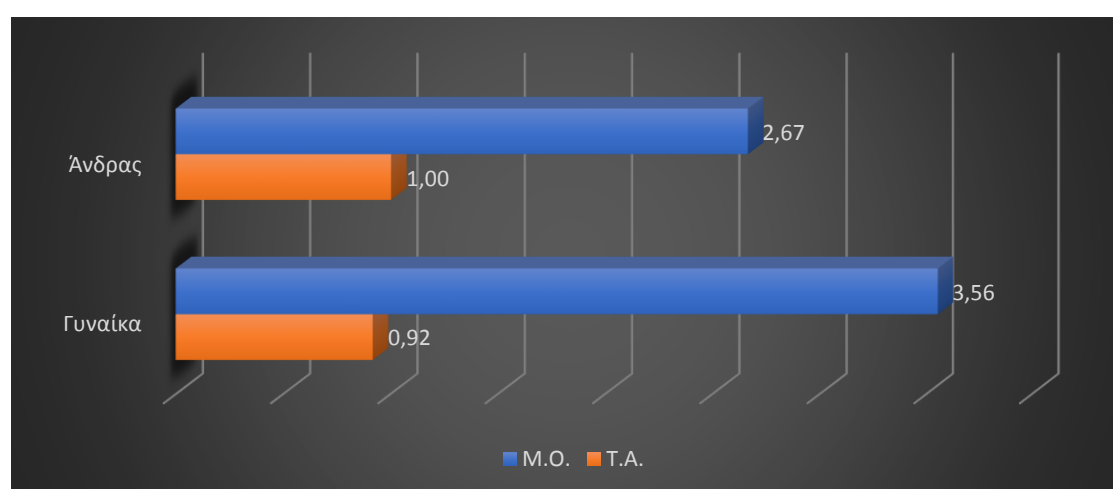
Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του παραμετρικού ελέγχου independent samples t-test για έλεγχο διαφοροποίησης της μέσης τιμής της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ως προς το φύλο. Ο έλεγχος αυτός επιλέχθηκε διότι το φύλο είναι διχοτομική μεταβλητή (άντρας, γυναίκα) με περισσότερες από 30 παρατηρήσεις σε κάθε κατηγορία, συνεπώς μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια το Κ.Ο.Θ. (κεντρικό οριακό θεώρημα), σύμφωνα με το οποίο η μέση τιμή ακολουθεί την κανονική κατανομή για δείγματα άνω των 30. (Κολυβά-Μαχαίρα Φ. & Μπόρα-Σέντα Ε., 1998). Η αρχική υπόθεση του ελέγχου είναι ότι οι μέσες τιμές στα 2 φύλα είναι ίσες και γίνεται δεκτή όταν $p\text{-value} > 0,05$ και η εναλλακτική ότι διαφέρουν όταν $p\text{-value} < 0,05$ (Σιώμοκος, Γ. Ι. & Μαύρος Δ. Α., 2008). Από τον Πίνακα 3 (και Γράφημα 4) προκύπτει ότι η μέση τιμή της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών από την λήψη

φαρμάκων των γυναικών (M.O.=3,56) είναι στατιστικά υψηλότερη ($p\text{-value}=0,000<0,05$, $t(85)=-4,313$) από την αντίστοιχη των αντρών (M.O.=2,67).

Πίνακας 3

Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων * Φύλο

Μεταβλητή	Φύλο	N	M.O.	df	t	p-value
Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων	Άνδρας	42	2,67	85	-4,313	0,000
	Γυναίκα	45	3,56			



Γράφημα 4. Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων * Φύλο

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τα αποτελέσματα των συσχετίσεων των μεταβλητών ηλικία και πολυφαρμακία με την εξαρτημένη μεταβλητή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αρχική υπόθεση είναι ότι οι μεταβλητές είναι ασυσχέτιστες όταν $p\text{-value}>0,05$ και η εναλλακτική ότι είναι γραμμικά συσχετισμένες για $p\text{-value}<0,05$. Από τον Πίνακα 4 προκύπτει ότι:

- Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από την λήψη φαρμάκων συσχετίζεται θετικά με την ηλικία ($r=0,666$, $p\text{-value}<0,01$, Pearson)
- Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από την λήψη φαρμάκων συσχετίζεται θετικά με την πολυφαρμακία ($r=0,664$, $p\text{-value}<0,01$, Pearson)

Οι θετικές συσχετίσεις που προαναφέρθηκαν υποδηλώνουν ότι τα άτομα με μεγαλύτερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από την λήψη φαρμάκων είναι τα άτομα που παίρνουν περισσότερα φάρμακα ή είναι μεγαλύτερης ηλικίας και αντίστροφα

Πίνακας 4

Συσχετίσεις Pearson εξαρτημένων και ανεξάρτητων μεταβλητών

Συσχετίσεις Pearson	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων	Ηλικία	Πολυφαρμακία
Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων	1		
Ηλικία	0,666**	1	
Πολυφαρμακία	0,664**	0,614**	1

** . Συσχετίσεις με σημαντικότητα 1%

Προκειμένου να καθοριστεί η επίδραση της κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής στην εξαρτημένη θα πραγματοποιηθεί πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων και ανεξάρτητες το φύλο, την ηλικία και την πολυφαρμακία.

Ο Πίνακας 5 παρουσιάζει τα αποτελέσματα προσαρμογής του μοντέλου. Η αρχική υπόθεση της μη προσαρμογής του μοντέλου απορρίπτεται ($p\text{-value}=0,000<0,05$, $F(3,83)=37,54$). Η προσαρμογή θεωρείται ιδιαίτερα ικανοποιητική καθώς $\text{AdjR}^2=0,576>0,4$.

Πίνακας 5

Αποτελέσματα προσαρμογής μοντέλου με εξαρτημένη μεταβλητή την συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων

R	R²	AdjR²	F	df1	df2	p-value
0,759	0,576	0,560	37,540	3	83	0,000

Ανεξάρτητες μεταβλητές: Σταθερά, Πολυφαρμακία, Φύλο, Ηλικία

Ο Πίνακας 6 παρουσιάζει τα αποτελέσματα των συντελεστών των ανεξάρτητων μεταβλητών του μοντέλου. Από τον Πίνακα 6 προκύπτει ότι σε καμία περίπτωση δεν υπάρχει πολυσυγγραμικότητα καθώς $\text{Tolerance}>0,1$ και $\text{VIF}<10$. Η αρχική υπόθεση

για τους συντελεστές του μοντέλου είναι ότι είναι μη σημαντικοί για $p\text{-value} > 0,05$. Συνεπώς στατιστικά σημαντικοί θεωρούνται οι συντελεστές των ανεξάρτητων μεταβλητών (B), φύλο ($a=0,374$, $p\text{-value}=0,024 < 0,05$), ηλικία ($b=0,052$, $p\text{-value}=0,000 < 0,05$) και πολυφαρμακία ($c=0,450$, $p\text{-value}=0,000 < 0,05$).

Το μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης προσδιορίζεται από την μαθηματική εξίσωση: $Y=B+aX_1+bX_2+cX_3+s$

Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων=

$$-0,558 + 0,374*\text{Φύλο} + 0,052*\text{Ηλικία} + 0,450*\text{Πολυφαρμακία} + 0,886$$

Πίνακας 6

Αποτελέσματα συντελεστών του μοντέλου πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

Ανεξάρτητες μεταβλητές	B	BETA	p-value	Tolerance	VIF
Σταθερά	-0,558		0,154		
Φύλο	0,374	0,178	0,024	0,854	1,171
Ηλικία	0,052	0,357	0,000	0,578	1,730
Πολυφαρμακία	0,450	0,395	0,000	0,620	1,612

Εξαρτημένη μεταβλητή: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων

Το Γράφημα 5 παρουσιάζει την επίδραση της κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής στην εξαρτημένη μετά από κανονικοποίηση μέσω των συντελεστών BETA. Από τον Πίνακα 6 και Γράφημα 5 προκύπτει ότι μεγαλύτερη θετική επίδραση στην συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από λήψη φαρμάκων έχει η πολυφαρμακία (BETA=0,395), έπειτα η ηλικία (BETA=0,357) και τέλος το φύλο (BETA=0,178).



Η μέση απόκλιση μεταξύ της πραγματικής και της εκτιμώμενης τιμής της μεταβλητής y , καλείται τυπικό σφάλμα της εκτίμησης, συμβολίζεται με s και ισχύει $s = \sqrt{\sum (y_i - \hat{y}_i)^2 / (n-2)}$ (Κολυβά-Μαχαίρα Φ. & Μπόρα-Σέντα Ε., 1998). Υπολογίζοντας, βρίσκουμε ότι $s = 0,886$.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η φαρμακοεπαγρύπνηση εξακολουθεί να διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην αντιμετώπιση των προκλήσεων που θέτει η διαρκώς αυξανόμενη εμβέλεια και ισχύς των φαρμάκων, τα οποία όλα έχουν αναπόφευκτη και ενίοτε απρόβλεπτη πιθανότητα βλάβης. Όταν εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα, ειδικά όταν προηγουμένως ήταν άγνωστες, είναι σημαντικό να αναφέρονται, να αναλύονται και η σημασία τους να κοινοποιείται αποτελεσματικά στο κοινό που έχει γνώση για την ερμηνεία των πληροφοριών. Για όλα τα φάρμακα, υπάρχει συμβιβασμός μεταξύ των οφελών και των πιθανών βλαβών. Η βλάβη μπορεί να ελαχιστοποιηθεί εξασφαλίζοντας ότι τα φάρμακα καλής ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας χρησιμοποιούνται ορθολογικά και ότι οι προσδοκίες και οι ανησυχίες του ασθενούς λαμβάνονται υπόψη κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Για να επιτευχθεί αυτό, πρέπει να εξυπηρετηθεί η δημόσια υγεία και να ενισχυθεί η αίσθηση της εμπιστοσύνης των ασθενών στα φάρμακα που χρησιμοποιούν, ώστε να επεκταθεί η εμπιστοσύνη στην υπηρεσία υγείας γενικά, να εξασφαλιστεί η πρόβλεψη και η διαχείριση των κινδύνων στη χρήση φαρμάκων, τις απαραίτητες πληροφορίες για την τροποποίηση των συστάσεων σχετικά με τη χρήση των φαρμάκων, τη βελτίωση της επικοινωνίας μεταξύ των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και του κοινού και την εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας για να κατανοήσουν την αποτελεσματικότητα ή τον κίνδυνο των φαρμάκων που συνταγογραφούν.

Αυτή η επισκόπηση αποδεικνύει την ποικιλία των μεθόδων που χρησιμοποιούνται διεθνώς για την υποστήριξη της τιμολόγησης και της αγοράς φαρμάκων. Κάθε μέθοδος εφαρμόζεται κάπως διαφορετικά μεταξύ των χωρών, συνήθως σε συνδυασμούς στρατηγικών. Ενώ οι πληροφορίες προέρχονται κυρίως από χώρες υψηλού εισοδήματος, οι επιπτώσεις για τις χώρες με χαμηλό έως μέσο εισόδημα (LMIC) είναι σαφείς. Υπάρχουν επιλογές, αλλά καμία μέθοδος δεν είναι τέλεια και μπορεί να χρειαστεί μια σειρά στρατηγικών ανάλογα με το συγκεκριμένο κατά χώρα. Κατά την ανάπτυξη αποτελεσματικών πολιτικών για την τιμολόγηση και τις πολιτικές αγοράς, οι κυβερνήσεις από το LMIC πρέπει να έχουν κατά νου το βασικό ζήτημα του ποιος πληρώνει για τα φάρμακα. Μακροπρόθεσμα, η μετάβαση προς την καθολική κάλυψη υγείας με τα περισσότερα φάρμακα που χρηματοδοτούνται μέσω των συστημάτων

δημόσιας ασφάλισης υγείας ή των συστημάτων κοινωνικής ασφάλισης θα επιτρέψει στις LMIC να ενισχύσουν την οικονομική τους δύναμη για να καταστούν δεσπόζοντες αγοραστές στον καθορισμό των μειωμένων τιμών. Η επίτευξη δεσπόζουσας θέσης στην αγορά θα ανοίξει νέες ευκαιρίες για τις κυβερνήσεις να επηρεάσουν την τιμολόγηση των φαρμάκων ως ενεργό οικονομικό φορέα στον καθορισμό των τιμών, εκτός από τις παραδοσιακές κανονιστικές και θεσμικές λειτουργίες τους. Παρόλα αυτά, οι κίνδυνοι που συνδέονται με οποιαδήποτε από τις διαθέσιμες επιλογές πολιτικής είναι πιθανό να είναι μεγαλύτεροι σε LMICs εάν αυτές οι χώρες εξακολουθούν να στερούνται ισχυρών νομικών συστημάτων και υποστηρικτικών αγορών και διοικητικών υπηρεσιών για να υποστηρίξουν το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Η διατήρηση, η ενίσχυση και η επιβολή του νομικού συστήματος αποτελούν αναγκαία και συνεχή προσθήκη στην ανάπτυξη πολιτικών καθορισμού τιμών και αγορών. Αυτό πρέπει να περιλαμβάνει τη ρύθμιση του φαρμακευτικού τομέα, τον ανταγωνισμό και τη νομοθεσία για την καταπολέμηση της διαφθοράς ώστε να δημιουργηθούν ίσοι όροι ανταγωνισμού για να εξασφαλιστεί μια υγιής ανταγωνιστική αγορά γενικού χαρακτήρα, δεδομένων των σαφών πλεονεκτημάτων της τιμολόγησης μέσω του ανταγωνισμού όσον αφορά την άμεση ρύθμιση των τιμών. Μια ολοκληρωμένη εθνική πολιτική για τα γενόσημα φάρμακα που ενσωματώνεται στο ευρύτερο πλαίσιο μιας εθνικής πολιτικής για τα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων στρατηγικών που ευθυγραμμίζουν τα κίνητρα για τα γενετικά φάρμακα με τους συνταγογράφους, τους διανομείς και τους ασθενείς, θα είναι η άμεση επιλογή για τα LMIC. Απαιτείται η από κοινού ανάπτυξη αξιόπιστων συστημάτων πληροφοριών για την υγειονομική περίθαλψη για τη διευκόλυνση της εφαρμογής, παρακολούθησης και αξιολόγησης των πολιτικών για την τιμολόγηση και την αγορά φαρμάκων στα LMIC.

Αυτή η ανασκόπηση δείχνει ότι στην Ευρώπη περίπου 3,6% όλων των νοσηλευτικών εισαγωγών προκαλούνται από ανεπιθύμητες ενέργειες και μέχρι 10% των ασθενών σε ευρωπαϊκά νοσοκομεία αντιμετωπίζουν ADR κατά τη διάρκεια της παραμονής τους. Επιπλέον, το ποσοστό των νοσηλειών που τελειώνουν σε μια θανατηφόρα ADR είναι πιθανόν να είναι χαμηλότερο από το 0,5%. Οι γνώσεις μας σχετικά με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στο εξωτερικό ιατρείο που δεν έχουν ως αποτέλεσμα τη χρήση της υγειονομικής περίθαλψης είναι πολύ περιορισμένες καθώς μόνο μερικές μελέτες εντοπίστηκαν που έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικές μεθόδους και

ρυθμίσεις. Συνεπώς, απαιτούνται περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με την εμφάνιση ADR σε ευρωπαϊκά περιβάλλοντα.

Η αυθόρμητη αναφορά ασθενών από ADR έχει γίνει ένα πολύτιμο εργαλείο φαρμακοεπαγρύπνησης και έχει ήδη συμβάλει στην παραγωγή σήματος ασφάλειας (van Hunsel F, 2012, Härtmark L, 2008). Αυτή τη στιγμή, οι αναφορές ADR που υποβάλλονται απευθείας από τους ασθενείς καθίστανται περισσότερο ή λιγότερο αναπόσπαστο μέρος των εθνικών συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης ως πρόσθετη πηγή αναφορών για την παραγωγή σημάτων ασφάλειας. Η σύγκριση της επεξεργασίας έκθεσης ADR από ασθενείς και από HP αποκάλυψε διαφορές ως προς την αποδοχή των αναφορών ασθενείας από τους ασθενείς, την ιατρική επιβεβαίωσή τους και τη συμπερίληψή τους στη βάση δεδομένων για την ασφάλεια, η οποία είναι απαραίτητη για την παραγωγή σήματος. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν διάφορες εκβάσεις σε μελέτες που συνέκριναν τα χαρακτηριστικά των ανταποκριτών, των φαρμάκων και των ADR μεταξύ HP και ασθενών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παραμένουν ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα παγκοσμίως, παρά την αυξημένη συνειδητοποίηση, την έρευνα, τη δημοσίευση, τα παρελθόντα λάθη ή εμπειρίες και τους αυστηρότερους κανονισμούς. Τα αριθμητικά στοιχεία είναι πιθανόν να αυξηθούν εάν δεν ασκηθούν προληπτικά μέτρα. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τύπου A (προβλέψιμες και εξαρτώμενες από τη δόση) και ως τέτοιο θα μπορούσαν να προληφθούν. Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων και η υπερδοσολογία συμβάλλουν σε σημαντικό αριθμό ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων. Τα προληπτικά μέτρα για τον επιπολασμό και το κόστος της ADR είναι: η κατάρτιση των επαγγελματιών στον τομέα της υγείας θα πρέπει να επικεντρωθεί στην αποφυγή ακατάλληλης συνταγογράφησης φαρμάκων και στη σημασία της συνήθους εργαστηριακής παρακολούθησης, ιδίως της παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας, της επικοινωνίας μεταξύ ασθενών και ιατρών, της συνάφειας της PV που μπορεί να έχει θετικό αντίκτυπο στην αυθόρμητη αναφορά ADR, ενισχύοντας τους ασθενείς μέσω της εκπαίδευσης και της παιδείας. Η πιο ελπιδοφόρα μέθοδος είναι η ιατρική ακρίβεια η οποία συνδυάζει τη γενετική

ανάλυση με παράγοντες όπως συμπεριφορικές, λειτουργικές, περιβαλλοντικές και πληροφορίες για τον τρόπο ζωής.

Οι σημαντικότεροι παράγοντες που επηρεάζουν τη σπάνια συνταγογράφηση τοπικών γενικών φαρμάκων από τους γιατρούς είναι το χαμηλό επίπεδο γνώσης σχετικά με τα τοπικά γενόσημα, που εργάζονται σε νοσοκομείο και σε επίπεδο συμβούλων. Μελλοντικές μεγαλύτερες μελέτες θα πρέπει να επιβεβαιώσουν αυτά τα αποτελέσματα και να επικεντρωθούν στην υποβολή προτάσεων για τρόπους αντιμετώπισης αυτών των τριών παραγόντων, αυξάνοντας την ευαισθητοποίηση και τη γνώση των γενικών γιατρών στα νοσοκομεία και βελτιώνοντας την εμπιστοσύνη στα τοπικά γενόσημα προϊόντα.

Τα αποτελέσματα της παλινδρόμησης επέδειξαν, ότι η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από την λήψη φαρμάκων συσχετίζεται θετικά με την ηλικία. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από την λήψη φαρμάκων συσχετίζεται θετικά με την πολυφαρμακία. Επίσης οι γυναίκες παρουσίασαν υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με τους άντρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aagaard L, Nielsen LH, Hansen EH (2009) Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf* 32: 1067-1074.
2. Aaserud M, Dahlgren AT, Kösters JP, et al. (2006) Pharmaceutical policies: effects of reference pricing, other pricing, and purchasing policies , *Cochrane Database of Systematic Reviews* , 2006 doi: 10.1002/14651858.CD005979
3. Ahern, F., Sahn, L. J., Lynch, D., & McCarthy, S. (2014). Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction-related admissions to an Irish University Hospital: a cross-sectional study. *Emergency Medicine Journal : EMJ*, 31(1), 24–9. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2012-201945>
4. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z.(2013) A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;78(2):202–217. doi: 10.1111/bcp.12293.
5. Alexopoulou, A., Dourakis, S. P., Mantzoukis, D., Pitsariotis, T., Kandyli, A., Deutsch, M., & Archimandritis, A. J. (2008). Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: A 6-month experience in a single center in Greece. *European Journal of Internal Medicine*, 19(7), 505–510. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.06.030>
6. Arafat M, Golocorbin KS, Mikov M. (2015)The measurement of cefotaxime sodium in rat plasma after oral administration: a sensitive HPLC-UV method. *Int J Pharm Pharm Sci* 2015;7:343-46.
7. Arafat M, Kirchoefer C, Mikov M.(2016) Mixed micelles loaded with bile salt: an approach to enhance intestinal transport of the BCS class III drug cefotaxime in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*; 2016. p. 1-11.
8. Arafat M, Salam A, Arafat O. (2014)The association of type 2 diabetes with obesity and other factors: in the multinational community. *Int J Pharm Pharm Sci* 2014;6:257-60.
9. Arafat M, Zahaa A, Mikov M. (2016) Determination of nifedipine in rat plasma using HPLC-UV detector: a simple method for pharmacokinetics and oral bioavailability studies. *Int J Pharm Pharm Sci* 2016;8:98-102.
10. Arafat M. (2015) Approaches to achieve an oral controlled release drug delivery system using polymers: a recent review. *Int J Pharm Pharm Sci* 2015;7:16-21.
11. Arafat M. (2012) Bilosomes as a drug delivery system, University of Otago; 2012. Available from: <http://hdl.handle.net/10523/2157>. [Last accessed on 20 Feb 2017].
12. Arafat M. (2014) Simple HPLC validated method for determination of diltiazem hydrochloride in Human. *Int J Pharm Pharm Sci* 2014;6:213-16.

13. Arafat M. (2016) The effect of intestinal bile on the stability of lipid-based vesicular system used as oral drug carriers. *Global Blood Therapeutics* 2016;2:1-2.
14. Attia AK, Abdel-Moety MM. (2013) Thermoanalytical investigation of terazosin hydrochloride. *Adv Pharm Bull* 2013;3:147-52.
15. Attia AK, Ibrahim MM, El-Ries MA. (2013) Thermal analysis of some antidiabetic pharmaceutical compounds. *Adv Pharm Bull* 2013;3:419-24.
16. Augustovski F, Iglesias C, Manca A, et al. (2009) Barriers to generalizability of health economic evaluations in Latin America and the Caribbean region, *PharmacoEconomics* , 2009, vol. 27 (pg. 919-29)
17. Australian Government Department of Health and Ageing, About the PBS , 2011a <http://www.pbs.gov.au/info/about-the-pbs>, accessed 24 March 2011
18. Australian Government Department of Health and Ageing, Supplying Medicines—What Pharmacists Need to Know , 2011b http://www.pbs.gov.au/info/healthpro/explanatory-notes/section1/Section_1_3_Explanatory_Notes, accessed 15 April 2011
19. Austvoll-Dahlgren A, Aaserud M, Vist G, et al. (2008) Pharmaceutical policies: effects of cap and co-payment on rational drug use , *Cochrane Database of Systematic Reviews* , 2008 pg. CD007017
20. Avant D, Wharton GT, Murphy D. (2018) Characteristics and changes of pediatric therapeutic trials under the Best Pharmaceuticals for Children Act. *J Pediatr*. 2018;192:8–12. [PMC free article] [PubMed]
21. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, Fortnum H, Gifford A, et al. (2011) Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess* 15: 1-234.
22. Avorn J, Solomon DH. (2000) Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: The nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med*. 2000;133:128–35. [PubMed]
23. Azubuike MC, Ehiri JE. (1999) Health information systems in developing countries: benefits, problems, and prospects, *The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health* , 1999, vol. 119 (pg. 180-4)
24. Babigumira JB, Sethi AK, Smyth KA, Singer ME. (2009) Cost effectiveness of facility-based care, home-based care and mobile clinics for provision of antiretroviral therapy in Uganda, *PharmacoEconomics* , 2009, vol. 27 (pg. 963-73)
25. Bahri P, Tsintis P, Waller PC (2007) *Regulatory Pharmacovigilance in the EU. Pharmacovigilance (2nd edn)*, John Wiley and Sons Ltd, Chichester, United Kingdom.

26. Ball D. (2011) Review series on pharmaceutical pricing policies and interventions: working Paper 3: The Regulation of Mark-ups in the Pharmaceutical Supply Chain, WHO/HAI Project on Medicine Prices and Availability, 2011 WHO/HAI
27. Ball LK, Evans G, Bostrom A. (1998) Risky business: Challenges in vaccine risk communication. *Pediatrics*. 1998;101:453–8. [PubMed]
28. Bapna JS, Tripathi CD, Tekur U. (1996) Drug utilization patterns in the third world. *Pharmacoeconomics*. 1996;9:286–94. [PubMed]
29. Bedouch, P., Allenet, B., Grass, A., Labarère, J., Brudieu, E., Bosson, J. L., & Calop, J. (2009). Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 34(2), 187–195. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00990.x>
30. Biswas P, Biswas A. (2007) Setting standards for proactive pharmacovigilance in India: The way forward. *Indian J Pharmacol*. 2007;39:124–8.
31. Blier P. (2003) Brand versus generic medications: the money, the patient and the research. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28:167-8.
32. Bloor K, Maynard A, Freemantle N. (1996) Lessons from international experience in controlling pharmaceutical expenditure III: regulating industry, *BMJ*, 1996, vol. 313 (pg. 33-5)
33. Burstall M, Reuben B, Reuben A. (1999) Pricing and reimbursement regulation in Europe: an update on the industry perspective, *Drug Information Journal*, 1999, vol. 33 (pg. 69-88)
34. Bushardt, R. L., Massey, E. B., Simpson, T. W., Ariail, J. C., & Simpson, K. N. (2008). Polypharmacy: Misleading, but manageable. *Clinical Interventions in Aging*, 3(2), 383–389. <https://doi.org/10.2147/CIA.S2468>
35. Cameron A, Ewen M, Auton M, Abegunde D., (2011) The World Medicines Situation 2011—Medicines Prices, Availability and Affordability, 2011 Geneva World Health Organization
[tp://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch6_wPricing_v6.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch6_wPricing_v6.pdf), accessed 19 January 2013
36. Cameron A, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HG, Laing RO. (2012) Switching from originator brand medicines to generic equivalents in selected developing countries: how much could be saved? *Value Health* 2012;15:664-73.
37. Caughey GE, Roughead EE, Vitry AI, McDermott RA, Shakib S, Gilbert AL (2009). Comorbidity in the elderly with diabetes: identification of areas of potential treatment conflicts. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(3):385–393. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.019.
38. Chai G, Governale L, McMahon AW, Trinidad JP, Staffa J, Murphy D. (2012) Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002–2010. *Pediatrics*. 2012;130:23–31. [PubMed]

39. Chan, M., Nicklason, F., & Fial, J. (2001). Adverse Drug Events as a Cause Of Hospital Admission In The Elderly. *Intern Med J*, 199–205.
40. Chapman S, Durieux P, Walley T, Mossialos E, Mrazek M, Walley T. (2004) *Good prescribing behaviour, Regulating Pharmaceuticals in Europe: Striving for Efficiency, Equity and Quality*, 2004 Maidenhead Open University Press
41. Chen Y, Schweitzer SO. (2008) Issues in drug pricing, reimbursement, and access in China with references to other Asia-Pacific region, *Value in Health*, 2008, vol. 2 (pg. S124-9)
42. Cioms CH. Geneva. (2010) *Benefit-risk balance for marketed drugs. Evaluating safety signals: Report of CIOMS working group IV CIOMS, Geneva. 1998.* Available from: <http://www.cioms.ch/publications/g4-benefit-risk.pdf> [last cited on 2010 Jan 15]
43. Coulter DM. (2000) The New Zealand intensive medicines monitoring programme in proactive safety surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2000;9:273–80. [PubMed]
44. Critchley W. , (2006) *Report of ISTC Mission on Drug Price Controls in Vietnam*, 2006 Hanoi Vietnam Sweden Health Cooperation Project De Joncheere K, Haaijer-uskamp FM, Rietveld AH, Dukes MNG.
45. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. (2009) Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 y of bioequivalence data from the United States food and drug administration. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1583-97.
46. De Swaef A, Antonissen Y. , (2007) *PPRI Pharma Profile Belgium*, 2007 http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/CountryInformationReports/Belgium_PPRI_2007.pdf, accessed 24 March 2011
47. de Vries CS, Duggan CA, Tromp TF, (1999) de Jong-van den Berg LT. Changing prescribing in the light of tolerability concerns: How is this best achieved? *Drug Saf.* 1999;21:153–60. [PubMed]
48. Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowther MA, Garcia D, Hylek E, et al. (2011) Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy* 2011;31:386-93.
49. Dicken JE. (2011) *Drug pricing: research on savings from generic drug Use.* GAO US Government Accountability Office; 2011;1-19. Available from: <http://www.gao.gov/products/GAO-12-371R>. [Last accessed on 20 Feb 2017]
50. Dickson M, Hurst J, Jacobzone S. , (2003) *Survey of Pharmacoeconomic Assessment Activity in Eleven Countries*, 2003 Paris <http://www.oecd.org/dataoecd/27/25/2955828.pdf>, accessed 24 February 2011

51. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
52. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bulp JL, et al.(1997) Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA* 1997;277:1205-13.
53. Doran E, Robertson J, Rolfe I, Henry D. (2004)Patient co-payments and use of prescription medicines , *Australia and New Zealand Journal of Public Health* , 2004, vol. 28 (pg. 62-7)
54. Doran E, Robertson J. (2009)Australia's pharmaceutical cost sharing policy: reducing waste or affordability?, *Australian Health Review* , 2009, vol. 33 (pg. 231-40)
55. Dordunoo SK, Ford JL, Rubinstine MH. (1996)Solidification studies of polyethylene glycols, gelucire 44/14 or their dispersions with triamterene or temazepam. *J Pharm Pharmacol* 1996;48:782-9.
56. Dormann, H., Criegee-Rieck, M., Neubert, A., Egger, T., Geise, A., Krebs, S., ... Brune, K. (2003). Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: Dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Safety*, 26(5), 353–362. <https://doi.org/10.2165/00002018-200326050-00004>
57. Drummond M, Manca A, Sculpher M.(2005a) Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies, *International Journal of Technology Assessment in Health Care* , 2005a, vol. 21 (pg. 165-71)
58. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL.(2005b), *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* , 2005bNew York, the United StatesOxford University Press
59. Dukes MNG, Haaijer-Ruskamp FM, De Joncheere CP, Rietveld AH. (2002)Policy options for cost containment of pharmaceuticals, *Drugs and Money—Prices, Affordability and Cost Containment* , 20027th Amsterdam, the Netherlands IOS Press(pg. 29-54)
60. Dukes MNG, Haaijer-Ruskamp FM, De Joncheere CP, Rietveld AH. (2002)Scope of the problem, *Drug and Money—Prices, Affordability and Cost Containment* , 20027th Amsterdam, the NetherlandsIOS Press (pg. 7-13)
61. Dumitrascu, D. (2010). Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *European Journal of Internal Medicine*, 21(5), 453–457. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.05.014>

62. Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. (2013) A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:2-19.
63. Edwards IR, Aronson JK (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255–1259.
64. Effective communications in Pharmacovigilance. (1997) The Erice Report. International Conference on Developing Effective Communications in Pharmacovigilance, Erice, Sicily. 1997. Available from: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22690> [last cited on 2010 Jan 20]
65. Ehmann, F., Caneva, L., & Papaluca, M. (2014). European Medicines Agency initiatives and perspectives on pharmacogenomics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(4), 612–617. <https://doi.org/10.1111/bcp.12319>
66. Espin J, Rovira J, de Labry AO. (2011) Review series on pharmaceutical pricing policies and interventions: working paper 1: external reference pricing , WHO/HAI Project on Medicine Prices and Availability , 2011 WHO/HAI
67. Ess SM, Schneerweiss S, Szucs TD. (2003) European healthcare policies for controlling drug expenditure, *PharmacoEconomics* , 2003, vol. 21 (pg. 89-103)
68. European Commission. Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact assessment. 2008. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-voll_en.pdf
69. European Medicines Agency. (2016). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 2), (April), 1–22.
70. Faden L, Vialle-Valentin C, Ross-Degnan D, Wagner A. (2011) Review series on pharmaceutical pricing policies and interventions: working paper 2: The role of health insurance in the cost-effective use of medicines, WHO/HAI Project on Medicine Prices and Availability , 2011 WHO/HAI
71. Farcas, A., Sinpetrean, A., Mogosan, C., Palage, M., Vostinaru, O., Bojita, M., & FDA Fact sheet: What’s involved in reviewing and approving generic drugs applications? Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/ucm506040.htm>
72. Folb PI, ten Ham M. (1995) Drug monitoring in developing countries: A drug regulator’s perspective. *Drug Inf J*. 1995;29:303–5.
73. Franceschi, M., Scarcelli, C., Niro, V., Seripa, D., Paziienza, A. M., Pepe, G., ... Pilotto, A. (2008). Prevalence, Clinical Features and Avoidability of Adverse

- Drug Reactions as Cause of Admission to Geriatric Unit. *Drug Safety*, 31(6), 545–556. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831060-00009>
74. Gallelli L, Palleria C, De Vuono A, Mumoli L, Vasapollo P, Piro B, Russo E. (2013) Safety and efficacy of generic drugs with respect to brand formulation. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4:S110–4.
 75. Gerdtham U-G, Johannesson M, Gunnarsson B. (1998) The effects of changes in treatment patterns on drug expenditure, *Pharmacoeconomics*, 1998, vol. 13 (pg. 127-34)
 76. Gesundheit Österreich GmbH, (2012) Geschäftsbereich ÖBIG Government of India National Pharmaceutical Pricing Authority, National Pharmaceuticals Pricing Policy, 2012, 2012 <http://www.nppaindia.nic.in/index1.html>
 77. Giezen, T. J., Mantel-Teeuwisse, A. K., Straus, S. M. J. M., Egberts, T. C. G., Blackburn, S., Persson, I., & Leufkens, H. G. M. (2009). Evaluation of post-authorization safety studies in the first cohort of eu risk management plans at time of regulatory approval. *Drug Safety*, 32(12), 1175–1187. <https://doi.org/10.2165/11318980-000000000-00000>
 78. GÖG/ÖBIG, Pharmaceutical Systems in the European Union 2006. Comparative Analysis, 2006 Vienna
 79. Golocorbin-Kon S, Mikov M, Arafat M, Lepojevic Z, Mikov I, Sahman-Zaimovic M, et al. (2009) Cefotaxime pharmacokinetics after oral application in the form of 3 α , 7 α -dihydroxy-12-keto-5 β -cholanate microvesicles in rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2009;34:31-6.
 80. Gray A, Matsebula T., Drug Pricing, (2000) Durban, South Africa Health Systems Trust http://www.hst.org.za/uploads/files/chapter9_00.pdf, accessed 7 March 2011
 81. Gray AL. (2009) Medicine pricing interventions—the South African experience, *Southern Med Review*, 2009, vol. 2 (pg. 15-9) HAI, Pharmaceutical Pricing Policies and Interventions, 2011 <http://www.haiweb.org/medicineprices/policy/index.html>
 82. Gutch PK, Jitendra S, Alankar S, Anurekha J, Ganesan K. (2013) Thermal analysis of the interaction between 2-PAM chloride and various excipients in some binary mixtures by TGA and DSC. *J Therm Anal Calorim* 2013;111:1953-8.
 83. Hall M, McCormack P, Arthurs N, Feely J. (1995) The spontaneous reporting of ADRs by nurses. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40:173–5. [PMC free article] [PubMed]
 84. Härmark L, van Grootheest AC (2008) Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol* 64: 743-752.

85. Harmark L, van Grootheest AC.(2008) Pharmacovigilance: Methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:743–52. [PubMed]
86. Hartford, CT Kumarian Press, Ngorsuraches S, Meng W, Kim BY, Kulsomboon V (2012).Drug reimbursement decision-making in Thailand, China, and South Korea, *Value in Health* , 2012, vol. 15 (pg. S120-5)
87. Hawkins L. (2011)Review series on pharmaceutical pricing policies and interventions: working paper 4: Competition Policy, WHO/HAI Project on Medicine Prices and Availability, 2011WHO/HAI
88. Herxheimer A, Crombag R, Alves TL(2010) Direct patient reporting of adverse drug reactions: a fifteen-country survey and literature review.
89. Hinson, J. A., Roberts, D. W., & James, L. P. (2010). Adverse Drug Reactions. *Pharmacology*, 196(196), 1–34. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-00663-0>
90. Hoadley J. , (2005)Cost Containment Strategies for Prescription Drugs: Assessing the Evidence in the Literature , 2005
<http://www.kff.org/rxdrugs/loader.cfm?url=/commonspot/security/getfile.cfm&PageID=51885>
91. Hornbuckle K, Wu HH, Fung MC (1999). Evaluation of spontaneous adverse event reports by primary reporter: A 15-year review (1983 to 1997) *Drug Inf J.* 1999;33:1117–24. http://www.who.int/nha/docs/world_medicine_situation.pdf, accessed 2 January 2013
92. Hu S, Chen W, Cheng X, Chen K, Zhou H, Wang L. (2001)Pharmaceutical cost-containment policy: experiences in Shanghai, China , *Health Policy and Planning* , 2001, vol. 16 Suppl 2(pg. 4-9)
93. Huff-Rousselle M. (2012)The logical underpinnings and benefits of pooled pharmaceutical procurement: a pragmatic role for our public institutions?, *Social Science and Medicine* , 2012, vol. 75 (pg. 1572-80)
94. Hutton J, Borowitz M, Olesky L, Luce BR. (1994)The pharmaceutical industry and reform: lessons from Europe, *Health Affairs* , 1994, vol. 13 (pg. 98-111)
95. Iglesias CP, Drummond MF, Rovira J. (2005)Health-care decision-making processes in Latin America: problems and prospects for the use of economic evaluation, *International Journal of Technology Assessment in Health Care* , 2005, vol. 21 (pg. 1-14)
96. Inch J, Watson MC, Anakwe-Umeh S (2012) Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting: a systematic review. *Drug Saf* 35: 807-818.
97. Ioannidis JP, Lau J. (2001)Completeness of safety reporting in randomized trials: An evaluation of 7 medical areas. *JAMA.* 2001;285:437–43. [PubMed]

98. Jacobzone S. , (2000) Pharmaceutical Policies in OECD Countries: Reconciling Social and Industrial Goals , 2000Organization for Economic Cooperation and Development
http://titania.sourceoecd.org/vl=3114515/cl=24/nw=1/rpsv/workingpapers/18151981/wp_5lgsjhvj7s0x.htm, accessed 2 March 2011
99. Jarernsiripornkul N, Krska J, Capps PA, Richards RM, Lee A (2002) Patient reporting of potential adverse drug reactions: a methodological study. *Br J Clin Pharmacol* 53: 318-325.
100. Jirawattanapaisal T, Kingkaew P, Lee TJ, Yang MC. (2009)Evidence-based decision-making in Asia-Pacific with rapidly changing health-care systems: Thailand, South Korea, and Taiwan, *Value in Health* , 2009, vol. 12 Suppl. 3(pg. S4-11)
101. Jönsson B. (1994)Pricing and reimbursement of pharmaceuticals in Sweden , *PharmacoEconomics* , 1994, vol. 6 (pg. 51-60)
102. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. (2002)Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(7):479–482. doi: 10.1007/s00228-002-0501-2.
103. Juntti-Patinen, L., Kuitunen, T., Pere, P., & Neuvonen, P. J. (2006). Drug-related visits to a district hospital emergency room. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 98(2), 212–217. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_264.x
104. Kaló Z, Bodrogi J, Boncz I, et al.(2013) Capacity building for HTA implementation in middle-income countries: the case of Hungary , *Value in Health Regional Issues* , 2013, vol. 2 (pg. 264-6)
105. Kaló Z, Docteur E, Moïse P.,(2008) Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies in Slovakia , 2008Paris OECD
<http://www.oecd.org/dataoecd/14/40/40177050.pdf>,
106. Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M. (1999) Transmission of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus through safe injections in the developing world: mode-based regional estimates. *Bull World Health Organ.* 1999;78:801–7. [PMC free article] [PubMed]
107. Kaplan WA, Ritz LS, Vitello M, Wirtz VJ. (2012)Policies to promote use of generic medicines in low and middle income countries: a review of published literature, 2000-2010, *Health Policy* , 2012, vol. 106 (pg. 211-24)
108. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. (2012)Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med.* 2012;367:904–12. [PMC free article] [PubMed]
109. Kennedy, C. (2016). Drug interactions Key points, 422–426.
<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.04.015>

110. Kesselheim AS, Bykov K, Avorn J, Tong A, Doherty M, Choudhry NK. (2014)Burden of changes in pill appearance for patients receiving generic cardiovascular medications after myocardial infarction: cohort and nested case-control studies. *Ann Intern Med* 2014;161:96-103.
111. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, et al. (2008)Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2514-26.
112. Khatavkar UN, Kumar KJ, Shimpi SL. (2016)Novel approaches for the development of oral controlled release compositions of galantamine hydrobromide and paroxetine hydrochloride hemihydrate: a review. *Int J Appl Pharm* 2016;8:1-6.
113. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. (2008)Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1017–1025. doi: 10.1345/aph.1L037.
114. Kovács T, Rózsa P, Szigeti S, Borcsek B, Lengyel G. , PPRI Pharma Profile Hungary , (2007)007http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/CountryInformationReports/Hungary_PPRI_2007.pdf, accessed 12 February 2011
115. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. (2007)Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007;30(5):379–407. doi: 10.2165/00002018-200730050-00003
116. Kulsomboon V, Yang BM, Hu S. (2012)Bridging the gap in pharmacoconomics and outcomes research between researchers, policymakers, and practitioners in the Asia-Pacific region , *Value in Health* , 2012, vol. 15 (pg. S1-2)
117. Lared NL. (2003)Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. 2003. Available from: http://www.lareb.nl/documents/pds2004_1291.pdf [last cited on 2010 Jan 28] [PubMed]
118. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. (1998)Incidence of ADRs in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *J Am Med Assoc.* 1998;279:1200–5. [PubMed]
119. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. I(1998)ncidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200–1205. doi: 10.1001/jama.279.15.1200.
120. Lazarou, J., Pomeranz, B. H., & Corey, P. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *The*

Journal of the American Medical Association, 279(15), 1200–1205.
<https://doi.org/10.100/jama.279.15.1200>

121. Lee YC, Yang MC, Huang YT, Liu CH, Chen SB. (2006) Impacts of cost containment strategies on pharmaceutical expenditures of the National Health Insurance in Taiwan, 1996–2003, *Pharmaco Economics*, 2006, vol. 24 (pg. 891-902)
122. Leopold C, Vogler S, Mantel-Teeuwisse AK, et al. (2012) Differences in external price referencing in Europe: a descriptive overview, *Health Policy*, 2012, vol. 104 (pg. 50-60)
123. Lis, Y., Roberts, M. H., Kamble, S., J Guo, J., & Raisch, D. W. (2012). Comparisons of Food and Drug Administration and European Medicines Agency risk management implementation for recent pharmaceutical approvals: report of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research risk benefit management working group. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 15(8), 1108–18.
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.06.019>
124. Liu GG, Fukuda T, Lee CE, Chen V, Zheng Q, Kamae I. (2009) Evidence-based decision-making on medical technologies in China, Japan, and Singapore, *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 2009, vol. 12 Suppl 3 (pg. S12-7)
125. Liu X, Liu Y, Chen N. (2000) The Chinese experience of hospital price regulation, *Health Policy and Planning*, 2000, vol. 15 (pg. 157-63)
126. Löfgren H. (2007) Reshaping Australian drug policy: the dilemmas of generic medicines policy, *Australia and New Zealand Health Policy*, 2007, vol. 4 pg. 11
127. López-Casasnovas G, Puig-Junoy J. Review of the literature on reference pricing
128. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A (2009) Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 32: 19-31.
129. Lopez-Gonzalez, E., Herdeiro, M. T., Piñeiro-Lamas, M., & Figueiras, A. (2014). Effect of An Educational Intervention to Improve Adverse Drug Reaction Reporting in Physicians: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Drug Safety*, 38(2), 189–196. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0256-6>
130. Lu Y, Hernandez P, Abegunde D, Edejer T., (2011) The World Medicines Situation 2011—Medicine Expenditures, 2011 Geneva World Health Organization
131. Mackay FJ. (1998) Post-marketing studies: The work of the drug safety research unit. *Drug Saf*. 1998;19:343–53. [PubMed]

132. Management Sciences for Health , Chapter 9: Pharmaceutical Pricing Policy , 2012 <http://www.msh.org/sites/msh.org/files/mds3-ch09-pricing-policy-mar2012.pdf>
133. Mann RD, Andrews EB (2007) *Pharmacovigilance*. (2nd edn), John Wiley and Sons, Chichester, England.
134. Mayer T, May TW, Altenmuller DM, Sanmann M, Wolf P. (1999) Clinical problems with generic antiepileptic drugs. *Clin Drug Invest* 1999;18:17-26.
135. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER (2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57–65. doi: 10.1517/14740338.2013.827660.
136. McCormack J, Chmelicek JT. (2014) Generic versus brand name: the other drug war. *Can Fam Physician* 2014;60:911.
137. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al (2011). Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430–439. doi: 10.1016/j.arr.2011.03.003
138. McDonnell, P. J., Jacobs, M. R., Monsanto, H. A., & Kaiser, J. M. (2002). Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Annals of Pharmacotherapy*, 36(9), 1331–1336. <https://doi.org/10.1345/aph.1A333>
139. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, Watson MC, Lee AJ, et al. (2010) Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of yellow card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf* 33: 775-788.
140. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. (2013) Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12:244–52. [PMC free article] [PubMed]
141. Meng Q, Cheng G, Silver L, et al. (2005) The impact of China's retail drug price control policy on hospital expenditures: a case study in two Shandong hospitals , *Health Policy and Planning* , 2005 , vol. 20 (pg. 185-96)
142. Miraci M, Haloci E, Toto B. T(2015) The evaluation of the rational use of some drugs in albania. *Asian J Pharm Clin Res* 2015;8:90-4.
143. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SHD (2008). Prescribing for older people. *BMJ*. 2008;336(7644):606–609. doi: 10.1136/bmj.39503.424653.80.
144. Moïse P, Docteur E. , (2007) *Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies in Mexico* , 2007a Paris OECD <http://www.oecd.org/dataoecd/39/36/38097348.pdf>, accessed 26 March 2011

145. Moïse P, Docteur E. , (2007b)Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies in Sweden , 2007b Paris OECD
<http://www.oecd.org/dataoecd/63/17/40699881.pdf>,
146. Moore N, Berdaï D, Bégaud B. (2010)Are generic drugs really inferior medicines? *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:302-4.
147. Moore N. (2001)The role of the clinical pharmacologist in the management of ADRs. *Drug Saf.* 2001;24:1–7. [PubMed]
148. Mossialos E, Brogan D, Walley T. (2006)Pharmaceutical pricing in Europe: weighing up the options , *International Social Security Review* , 2006, vol. 59 (pg. 3-25)
149. Mouton, J. P., Mehta, U., Parrish, A. G., Wilson, D. P. K., Stewart, A., Njuguna, C. W., ... Cohen, K. (2015). Mortality from adverse drug reactions in adult medical inpatients at four hospitals in South Africa: A cross-sectional survey. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(4), 818–826.
<https://doi.org/10.1111/bcp.12567>
150. Mrazek M, Mossialos E. Mossialos E, Mrazek M, Walley T. (2004)Regulating pharmaceutical prices in the European Union , *Regulating Pharmaceuticals in Europe: Striving for Efficiency, Equity and Quality* , 2004Maidenhead, UK Open University Press (pg. 114-29)
151. MSH,(1997) *Managing Drug Supply: The Selection, Procurement, Distribution and Use of Pharmaceuticals, Management Sciences for Health in collaboration with the World Health Organization* , 1997
152. Mukti AA, Jannah F, Nurrochmad A, Lukitaningsih E. (2016)Development and validation method for quantitative determination of ciprofloxacin in human plasma and its application in bioequivalence test. *Asian J Pharm Clin Res* 2016;9:89-95.
153. Mumoli N, Cei M, Luschi R, Carmignani G, Camaiti A. (2011)Allergic reaction to croscarmellose sodium used as excipient of a generic drug. *Q J Med* 2011;104:709-10.
154. Nadler HL, Degraft-Johnson D. (2009)Demystifying FDA’s 505(b), drug registration process. *Regulatory Focus*; 2009. p. 25-30.
155. Nguyen AT, Knight R, Mant A, Cao QM , Brooks G. (2010)Medicine pricing policies: lessons from Vietnam, *Southern Med Review* , 2010, vol. 3 (pg. 12-9)
156. Nguyen TA, Hassali MA, McLachlan A. (2013)Generic medicines policies in the Asia Pacific region: ways forward , *WHO South-East Asia Journal of Public Health* , 2013, vol. 2 (pg. 72-4)

157. Nguyen TA. (2011) Medicine prices and pricing policies in Vietnam, Ph.D. Thesis, 2011 Sydney, Australia School of Public Health and Community Medicine, The University of New South Wales
158. NIHCM, Prescription Drug Expenditures in 2001: Another Year of Escalating Costs, 2002 National Institute on Health Care Management <http://www.nihcm.org/pdf/spending2001.pdf>, accessed 8 March 2011
159. Nolen LB, Braveman P, Dachs JN, et al. (2005) Strengthening health information systems to address health equity challenges, *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, vol. 83 (pg. 597-603)
160. Null, G., Dean, C., Feldman, M., & Rasio, D. (2005). Death by medicine. *Journal of Orthomolecular Medicine*.
161. OECD, (2008) Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market, 2008 Centad <http://www.centad.org/seminar/2.%20Price%20regulation/OECD%20Pharma%20pricing%20policies.pdf>, accessed 14 March 2011
162. Olén O, Askling J, Sachs MC, et al. (2017) Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. *BMJ*. 2017;358:j3951. [PMC free article] [PubMed]
163. Oliveira GGG, Ferraz HG, Matos JSR. (2005) Thermoanalytical study of glibenclamide and excipients. *J Therm Anal Calorim* 2005;79:267-70.
164. Olsson S. (1998) The role of the WHO Programme for International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf*. 1998;19:1–10. [PubMed]
165. Olsson S, Pal S, Stergachis A, Couper M. (2010) Pharmacovigilance activities in 55 low- and middle-income countries. *Drug Saf*. 2010;33:689–703.
166. Olsson S. (1998) The role of the WHO Programme on international drug monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf*. 1998;19:1–10
167. Onakpoya, I. J., Heneghan, C. J., & Aronson, J. K. (2016). Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Medicine*, 14(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0553-2>
168. Pandemic pharmacovigilance weekly update Status. 2009. Available from: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/influenza/78468109en.pdf> [last cited on 2010 Jan 12]
169. Paris V, Docteur E. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies in Canada, 2007a Paris OECD <http://www.oecd.org/dataoecd/21/40/37868186.pdf>

170. Paris V, Docteur E. , (2007b)Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies in Switzerland , 2007b Paris OECD
<http://www.oecd.org/dataoecd/54/42/38868953.pdf>
171. Paris V, Docteur E. , (2008)Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies in Germany , 2008Paris OECD
<http://www.oecd.org/dataoecd/6/57/41586814.pdf>,
172. Picazo OF. ,(2012) Review of the Cheaper Medicines Program of the Philippines: Botika ng Barangay, Botika ng Bayan, P100 Treatment Pack, and the Role of PITC Pharma, Inc. in Government Drug Procurement [Online] , 2012 Philippine Institute for evelopment Studies. Available:
<http://www.pids.gov.ph/dp.php?id=5080&pubyear=2012>,
173. Pillay A. , Medicine Price Regualtion—the South African Experience , 2010
<http://www.ipc-undp.org/pressroom/files/ipc144.pdf>
174. Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J., ... Breckenridge, A. M. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *British Medical Journal*, 329, 15–19.
175. Pirmohamed, M., Ostrov, D. A., & Park, B. K. (2015). New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanisms of drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*, 136(2), 236–244.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.022>
176. Productivity Commission International Pharmaceutical Price Differences, Research report , 2001Canberra AusInfo Rietveld AH, Haaijer-Ruskamp FM.
177. Qing-Ping, S., Xiao-Dong, J., Feng, D., Yan, L., Mei-Ling, Y., Jin-Xiu, Z., & Shu-Qiang, Z. (2014). Consequences, measurement, and evaluation of the costs associated with adverse drug reactions among hospitalized patients in China. *BMC Health Services Research*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-73>
178. Rambhade, S., Chakarborty, A., Shrivastava, A., Patil, U. K., Rambhade, A., & Kumar Rambhade, S. (2012). A Survey on Polypharmacy and Use of Inappropriate Medications. *Toxicol Int. JanApr;*, 19(1), 68–73.
<https://doi.org/10.4103/09716580.94506>
179. Randall T (1990). Thalidomide's back in the news, but in more favorable circumstances. *JAMA*. 1990;263:1467–1468.
180. Rang, H., Dale, M., Ritter, M., Flower, R., & Henderson, G. . (2012). Pharmacology. Rang and Dale's Pharmacology.
181. Roughead EE, Vitry AI, Caughey GE, Gilbert AL (2011). Multimorbidity, care complexity and prescribing for the elderly. *Aging Health*. 2011;7(5):695–705. doi: 10.2217/ahe.11.64.

182. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the council of 15 December 2010, amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products.
183. Rich ML. (1950) Fatal case of aplastic anaemia following chloramphenicol therapy. *Ann Intern Med.* 1950;33:1459–1459.
184. Robertson J, Lang DI, Hill SR. (2003) Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 1: costs—moving beyond the acquisition price for drugs, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2003, vol. 28 (pg. 73-9)
185. Routledge P. (1998) 150 years of pharmacovigilance. *Lancet.* 1998;351:1200–1201.
186. Saber RA, Attia AK, Salem WM. (2014) Thermal analysis study of antihypertensive drugs telmisartan and cilazapril. *Adv Pharm Bull* 2014;4:283-7.
187. Salive ME (2013). Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev.* 2013:1–9
188. Schmucker, D. L. (2005). Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Experimental Gerontology*, 40(8–9), 650–659. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2005.06.009>
189. Sengupta A, Joseph RK, Modi S, Syam N. , (2008) Economic Constraints to Access to Essential Medicines in India , 2008 New Delhi Society for Economic and Social Studies, Centre for Trade and Development
190. Shepherd, G., Mohorn, P., Yacoub, K., & May, D. W. (2012). Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999-2006. *The Annals of Pharmacotherapy*, 46(2), 169–75. <https://doi.org/10.1345/aph.1P592>
191. Shields BJ, Nahata MC. (2003) Efficacy of brand-name vs. generic fluoxetine. *Perspect Psychiatr Care* 2003;39:122-4.
192. Shillcutt SD, Walker DG, Goodman CA, Mills AJ. (2009) Cost effectiveness in low- and middle-income countries: a review of the debates surrounding decision rules , *PharmacoEconomics* , 2009, vol. 27 (pg. 903-17)
193. Singer ME. (2008) Cost-effectiveness analysis: developing nations left behind , *PharmacoEconomics* , 2008, vol. 26 (pg. 359-61)
194. Singer ME. (2009) Developing nations special issue, *PharmacoEconomics* , 2009, vol. 27 (pg. 887-9)
195. Singh S, Wu C, Williams PT. (2012) Pyrolysis of waste materials using TGA-MS and TGA-FTIR as complementary characterisation techniques. *J Anal Appl Pyrolysis* 2012;94:99-107.

196. Sleath B, Svarstad B, Roter D. (1997)Physician motivation for non-scientific drug prescribing. *Soc Sci Med.* 1997;44:541–8. [PubMed]
197. Stegemann S, Klebovich I, Antal I, Blume HH, Magyar K, Németh G, et al.(2011) Improved therapeutic entities derived from known generics as an unexplored source of innovative drug products. *Eur J Pharm Sci* 2011;44:447-54.
198. Sun J. (2013)International experiences of promoting generics use and its implications to China, *Journal of Evidence-Based Medicine* , 2013, vol. 6 (pg. 74-80)
199. Sun Q, Santoro MA, Meng Q, Liu C, Eggleston K. (2008)Pharmaceutical policy in China, *Health Affairs* , 2008, vol. 27 (pg. 1042-50)
200. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM.(2011) Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2011;45(7–8):977–989. doi: 10.1345/aph.1P627.
201. Talbot JC, Nilsson BS. (1998)Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:427–31. [PMC free article] [PubMed]
202. Tan, Y., Hu, Y., Liu, X., Yin, Z., Chen, X. wen, & Liu, M. (2016). Improving drug safety: From adverse drug reaction knowledge discovery to clinical implementation, 110, 14–25. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2016.07.023>
203. Tantivess S, Teerawattananon Y, Mills A.(2009) Strengthening cost-effectiveness analysis in Thailand through the establishment of the health intervention and technology assessment program, *PharmacoEconomics* , 2009, vol. 27 (pg. 931-45)
204. Tarn Y, Hu S, Kamae I, et al. (2008)Health-care systems and pharmaco-economic research in Asia-Pacific region, *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* , 2008, vol. 11 Suppl 1(pg. S137-55)
205. Thakkar KB, Billa G. (2013)The concept of: Generic drugs and patented drugs vs. brand name drugs and non-proprietary (generic) name drugs. *Front Pharmacol* 2013;4:113.
206. Thatte U, Hussain S, de Rosas-Valera M, Malik MA. (2009)Evidence-based decision on medical technologies in Asia Pacific: experiences from India, Malaysia, Philippines, and Pakistan , *Value in Health* , 2009, vol. 12 Suppl. 3(pg. S18-25)
207. The Importance of pharmacovigilance Safety monitoring of medicinal products. WHO Lib Catalog. 2002. Available from: <http://www.apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/hqlibdoc.who.int> [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. 1973. Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and Executive Board. Available from:

http://whqlibdoc.who.int/wha_eb_handbooks/9241652063_Vol2.pdf [Last cited on 2009 Dec 26]

208. Tomasi E, Facchini LA, Maia MF. (2004) Health information technology in primary health care in developing countries: a literature review, *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, vol. 82 (pg. 867-74)
209. U.S. Food and Drug Administration. (2015). What does FDA do?
210. UK (2012) Government Department of Health, The Pharmaceutical Price Regulation Scheme: Eleventh Report to Parliament, 2012
http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_132793.pdf, accessed 16 February 2013
211. Vaccine safety. Vaccine Safety Advisory Committee. *Wkly Epidemiol Rec.* 1999;74:337–40. [PubMed]
212. van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, et al. (1999) Adverse drug events in hospitalized patients. A comparison of doctors, nurses and patients as sources of reports. *Eur J Clin Pharmacol* 55: 155-158.
213. van Hunsel F, Härmark L, Pal S, Olsson S, van Grootheest K (2012) Experiences with adverse drug reaction reporting by patients: an 11-country survey. *Drug Saf* 35: 45-60.
214. van Grootheest K, de Graaf L, de Jong-van den Berg LT (2003) Consumer adverse drug reaction reporting: a new step in pharmacovigilance? *Drug Saf* 26: 211-217.
215. van Grootheest K. The dawn of pharmacovigilance. *Intern J Pharm Med.* 2003;17:195–200.
216. van Hunsel F, Passier A, van Grootheest K (2009) Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. *Br J Clin Pharmacol* 67: 558-564.
217. Vogler S, Habl C, Bogut M, Voncina L. (2011) Comparing pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Croatia to the European Union Member States, *Croatian Medical Journal*, 2011, vol. 52 (pg. 183-97)
218. Vogler S, Habl C, Leopold C, et al., (2008) PPRI—Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information Report, 2008 Vienna
http://ppri.oebig.at/Downloads/Publications/PPRI_Report_final.pdf, accessed 12 February 2011
219. Vogler S. (2012) The impact of pharmaceutical pricing and reimbursement policies on generics uptake: implementation of policy options on generics in 29 European countries—an overview, *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 2012, vol. 1 (pg. 93-100)

220. VOLUME 9A (2008)of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, September 2008.
221. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A (2007). Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):187–195. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02744.x
222. Waller PC, Wood SM, Langman MJ, Breckenridge AM, Rawlins MD.(1992) Review of company postmarketing surveillance studies. *BMJ*. 1992;304:1470–2. [PMC free article] [PubMed]
223. Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, Brown JW, Morrison FR. Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA*. 1969;208:2045–2050.
224. Waning B, Kaplan WA, King AC, et al. (2009)Global strategies to reduce the price of antiretroviral medicines: evidence from transactional databases, *Bulletin of the World Health Organization* , 2009, vol. 87 (pg. 520-8)
225. Webb DJ. (2011)Value-based medicine pricing: NICE work?, *Lancet* , 2011, vol. 377 (pg. 552-3)
226. Wendlandt WW, George TD. (1961)The thermal decomposition of metal complexes—I: Thermogravimetric and differential thermal analysis. *J Inorg Nucl Chem* 1961;21:69-76.
227. White TJ, Arakelian A, Rho JP.(1999) Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 1999;15:445–58. [PubMed]
228. World Health Organization (2002). Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions – why health professionals need to take action. Geneva: World Health Organization; 2002. [Google Scholar]
229. World Health Organization (1972). International drug monitoring: the role of national centres. Geneva: World Health Organization; 1972.
230. World Health Organization (2000). Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre, World Health Organization; 2000. [Google Scholar]
231. World Health Organization (2016). Global age-friendly cities project. 2016.
232. WHO 2013. European Hospital Morbidity Database. Available at: <http://data.euro.who.int/hmdb/index.php>.
233. WHO (2003)Medicines Strategy: Framework for Action in Essential Drugs and Medicines Policy 2000-2003. Available from: <http://www.apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip16e/8.html> [last cited on 2010 Jan 10]

234. WHO (2004)Policy Perspectives on Medicines. Geneva: WHO; 2004. Geneva: World Health Organization. Looking at the Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Available from: http://www.whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf [cited on 2009 Dec
235. WHO, (2007)Multi-country Regional Pooled Procurement of Medicines: Identifying Key Principles for Enabling Regional Pooled Procurement and A Framework for Interregional Collaboration in the African, Caribbean and Pacific Island Countries , 2007 Geneva, Switzerland
236. WHO, (2004)The World Medicines Situation [Online] , 2004 Available: http://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/en/
237. WHO. (2013a) Guidance on INN. Essential medicines and health products; 2013a. Available from: www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/en/index.html. [Last accessed on 20 Feb 2017]
238. Wilke, R. A., Lin, D. W., Roden, D. M., Watkins, P. B., Flockhart, D., Zineh, I., ... Krauss, R. M. (2007). Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 6(11), 904–16. <https://doi.org/10.1038/nrd2423>
239. Wilner AN. (2004)Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004;5:995-8.
240. World Health Organization (2009)WHO-WPRO, Price Information Exchange for Selected Medicines in the Western Pacific Region [Online] , 2009 Available: <http://www.piameds.com>
241. Yang BM, Lee K. (2009)Growing application of pharmacoeconomics and outcomes research in health-care decision-making in the Asia-Pacific region , *Value in Health* , 2009, vol. 12 Suppl. 3(pg. S1-2)
242. Yang BM. (2009)The future of health technology assessment in healthcare decision making in Asia, *PharmacoEconomics* , 2009, vol. 27 (pg. 891-901)
243. Yoongthong W, Hu S, Whitty JA, et al. (2012)National drug policies to local formulary decisions in Thailand, China, and Australia: drug listing changes and opportunities , *Value in Health : The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* , 2012, vol. 15 (pg. S126-31)
244. Yothasamut J, Tantivess S, Teerawattananon Y. (2009)Using economic evaluation in policy decision-making in Asian countries: mission impossible or mission probable?, *Value in Health* , 2009, vol. 12 Suppl. 3(pg. S26-30)
245. Zarowitz BJ, Stebelsky LA, Muma BK, Romain TM, Peterson EL. Reduction of high-risk Polypharmacy drug combinations in patients in a managed care setting. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2005;25(11):1636–1645. doi: 10.1592/phco.2005.25.11.1636.

246. Zhen LH. (2004)Drug control authorities in China , *Annals of Pharmacotherapy* , 2004, vol. 38 (pg. 346-50)