

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΤΟΜΕΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ



ΣΧΟΛΗ

ΠΜΣ

ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Η πρόσβαση των ορφανών φαρμάκων στην αγορά της Ελλάδας

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΤΣΙΜΠΟΥΞΗ

A.M: 21073

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Λατσού Δήμητρα

Αθήνα, Ιανουάριος 2023

UNIVERSITY OF West ATTICA



DEPARTMENT

BUSSINESS ADMINISTRATION

DIVISION

SOCIAL POLICE



MSc in HEALTH AND SOCIAL CARE
MANAGEMENT

Postgraduate Thesis

The access of orphan drugs to the Greek market

CHRISTINA TSIBOUXI

Registration Number: 21073

Supervisor name and surname

Latsou Dimitra

Athens, January 2023



ΣΧΟΛΗ

ΠΜΣ

ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝΔΙΟΙΚΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ

Η πρόσβαση των ορφανών φαρμάκων στην αγορά της Ελλάδας

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΔΗΜΗΤΡΑ ΛΑΤΣΟΥ	ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ/ ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ	
2	ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΙΕΡΡΑΚΟΣ	ΜΕΛΟΣ/ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
3	ΑΣΠΑΣΙΑ ΓΟΥΛΑ	ΜΕΛΟΣ/ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Χριστίνα Τσιμπουζή του Ηλία, με αριθμό μητρώου 21073 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Διοίκησης και Διαχείρισης Υπηρεσιών Υγείας και Κοινωνικής Φροντίδας του Τμήματος Διοίκησης Επιχειρήσεων της Σχολής Διοίκησης Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου». Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι τον Ιανουάριο του 2024 και έπειτα από αίτησή μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Η Δηλούσα
Χριστίνα Τσιμπουζή



*** Ονοματεπώνυμο/Ιδιότητα**

Ψηφιακή Υπογραφή/Επιβλέποντα
(Υπογραφή)

*** Εάν κάποιος επιθυμεί απαγόρευση πρόσβασης στην εργασία για χρονικό διάστημα 6-12 μηνών (embargo), θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος/η και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του Ι.Α. (σελ. 6):**

https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι σπάνιες ασθένειες, γνωστές και ως ορφανές ασθένειες, είναι παθήσεις που προσβάλλουν ένα μικρό ποσοστό του πληθυσμού. Υπάρχουν χιλιάδες σπάνιες ασθένειες, πολλές από τις οποίες είναι γενετικές. Επειδή οι σπάνιες ασθένειες επηρεάζουν τόσο μικρό αριθμό ανθρώπων, συχνά είναι δύσκολο για τις φαρμακευτικές εταιρείες να δικαιολογήσουν την ανάπτυξη φαρμάκων για τη θεραπεία αυτών των παθήσεων. Ως αποτέλεσμα, οι περισσότερες απ' αυτές να μην έχουν εγκεκριμένες θεραπείες.

Τα ορφανά φάρμακα είναι φάρμακα που ενδείκνυνται για τη θεραπεία των σπάνιων παθήσεων. Για την ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων έχουν ψηφιστεί διάφοροι νόμοι τόσο στην Ευρώπη όσο και εκτός που παρέχουν κίνητρα στις φαρμακευτικές εταιρείες, συμπεριλαμβανομένων φορολογικών πιστώσεων και επιχορηγήσεων για δαπάνες κλινικών δοκιμών. Ωστόσο, το υψηλό κόστος ανάπτυξης και παραγωγής ορφανών φαρμάκων σημαίνει ότι μπορεί να είναι δαπανηρά για τους ασθενείς και συχνά ενδέχεται να μην καλύπτονται από τους ασφαλιστικούς οργανισμούς.

Η πρόσβαση στα ορφανά φάρμακα αποτελεί πρόκληση για τους ασθενείς με σπάνιες ασθένειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να υπάρχει μόνο ένα ή λίγα φάρμακα διαθέσιμα για τη θεραπεία μιας συγκεκριμένης σπάνιας νόσου και τα φάρμακα αυτά μπορεί να είναι σε έλλειψη. Επιπλέον, το υψηλό κόστος των ορφανών φαρμάκων μπορεί να τα καταστήσει οικονομικά ανέφικτα για ορισμένους ασθενείς. Αν και έχουν αναπτυχθεί προγράμματα παγκοσμίως που βοηθούν τους ασθενείς να έχουν πρόσβαση σε ορφανά φάρμακα, η απόκτηση αυτών παραμένει δύσκολη.

Στην Ελλάδα, η πρόσβαση στα ορφανά φάρμακα διέπεται, επίσης, από πολλές προκλήσεις. Το υψηλό κόστος των ορφανών φαρμάκων, σε συνδυασμό με την περιορισμένη ασφαλιστική κάλυψη, μπορεί να καταστήσει δύσκολο για τους ασθενείς να αντέξουν οικονομικά αυτά τα φάρμακα. Επιπλέον, η διαθεσιμότητα των ορφανών φαρμάκων είναι περιορισμένη, καθώς συνήθως υπάρχουν μόνο λίγες διαθέσιμες επιλογές για τη θεραπεία μιας συγκεκριμένης σπάνιας νόσου.

Δυστυχώς, η περιορισμένη πρόσβαση σε ορφανά φάρμακα επιφέρει σημαντικές επιπτώσεις σε πολλούς τομείς της ζωής του ασθενή, καθώς επίσης και της οικογένειάς του αλλά και στους θεράποντες ιατρούς. Προκειμένου λοιπόν, να αναπτύσσονται και να διατίθενται αυτές οι θεραπείες, είναι σημαντικό να υπάρχει ένα νομοθετικό πλαίσιο που

προνοεί για τις ανάγκες των πολιτών και παρέχει κατάλληλα κίνητρα στις φαρμακευτικές εταιρίες ώστε να ασχολούνται ενεργά με την ανάπτυξη τέτοιων φαρμάκων. Παράλληλα, είναι απαραίτητο ένα λειτουργικό σύστημα που θα ενημερώνει κατάλληλα τους ασθενείς για όλα τα απαραίτητα βήματα που απαιτούνται, προκειμένου να αποκτήσουν άμεση πρόσβαση στα ορφανά φάρμακα που χρειάζονται.

ABSTRACT

Rare diseases, also known as orphan diseases, are conditions that affect a small percentage of the population. There are thousands of rare diseases, many of which having a genetic background. Since rare diseases affect such a small number of people, it is often difficult for pharmaceutical companies to justify developing drugs to treat these conditions. As a result, many rare diseases do not have approved treatments.

Orphan drugs are drugs indicated for the treatment of rare diseases. Numerous laws have been passed encouraging the development of the orphan drugs in Europe but even Globally that provide incentives to the pharmaceutical companies, including tax credits and grants for clinical trials. However, the high cost of developing and manufacturing orphan drugs means that they can be costly for patients and may often not be covered by insurance funds.

Access to orphan drugs is a challenge for patients with rare diseases. In some cases, there may be only one or a few drugs available to treat a particular rare disease and these drugs may be in short supply. In addition, the high cost of orphan drugs may make them unaffordable for some patients. Although programs have been developed worldwide to help patients access orphan drugs, using them remains a challenge.

In Greece, access to orphan drugs is also facing many challenges. The high cost of orphan drugs, combined with limited insurance coverage, can make it difficult for patients to afford these drugs. In addition, the availability of orphan drugs is limited, as there are usually only a few options available to treat a particular rare disease.

Unfortunately, the limited access to orphan drugs has a significant impact on many areas of the patients life, as well as their families and their treating physicians. Therefore, in order these treatments to be developed and provided, it is important for the citizens' needs to have a legislative framework that provides appropriate incentives for the pharmaceutical companies to be actively engaged in the development of such medicines. At the same time, a functional system is needed that will properly inform patients of all the necessary steps required to gain immediate access to the orphan drug they need.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Προσδοκώντας να ανταποκριθώ κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο στις απαιτήσεις της αρμόδιας για την αξιολόγηση της διπλωματικής μου εργασίας επιτροπής, με γνώμονα την πληρέστερη κάλυψη του αντικειμένου που μου ανατέθηκε, θα ήταν αισθητή παράλειψη να μην ευχαριστήσω θερμά:

Α. Τους καθηγητές μου που με την άρτια επιστημονική τους κατάρτιση συνέβαλαν τα μέγιστα προς τον σκοπό αυτό και ιδιαιτέρως την επιβλέπουσα καθηγήτρια του έργου μου, κα. Λατσού, που με την ορθή καθοδήγηση και τις στοχευμένες προτάσεις της καθόρισε το τελικό αποτέλεσμα.

Β. Τη φαρμακευτική εταιρεία όπου εργάζομαι, Ardius Pharma, αντικείμενο της οποίας αποτελούν οι σπάνιες παθήσεις και τα ορφανά φάρμακα και ιδιαιτέρως τους κυρίους Αριστείδη Κυπραίο και Αλέξανδρο Κατσανάκη για την αμέριστη και πολύτιμη βοήθειά τους.

Γ. Την οικογένεια και τον σύντροφό μου για την αέναη συνεισφορά τους, την ψυχολογική υποστήριξη που όλο αυτό το διάστημα με τροφοδοτούσαν με δύναμη, υπομονή, επιμονή και αντοχή για να συνεχίσω και να ολοκληρώσω το έργο μου με επιτυχία.

Καταλήγοντας και θέλοντας να αποτυπώσω τα συναισθήματα που με κατακλύζουν με την ολοκλήρωση της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, δεν θα μπορούσα να μην εκφράσω επιπρόσθετα την ευγνωμοσύνη μου προς την επιβλέπουσα καθηγήτρια, κα. Λατσού, και εν γένει τους καθηγητές του παρόντος μεταπτυχιακού προγράμματος, οι οποίοι μου έδωσαν την ευκαιρία να αναπτύξω ένα τόσο σπάνιο, ευαίσθητο και ταυτόχρονα σπουδαίο για την υγεία θέμα, το οποίο αδιαμφισβήτητα εμπλούτισε τους πνευματικούς μου ορίζοντες και από το οποίο προσδοκώ την περαιτέρω διάδοση και πανεπιστημιακή του έρευνα.

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	vi
ABSTRACT	viii
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	ix
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ, ΓΡΑΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ	4
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΑΚΡΩΝΥΜΙΩΝ ΚΑΙ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	5
ΕΝΟΤΗΤΑ 1 - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΟΡΙΣΜΟΙ.....	7
1.1 Σπάνιες παθήσεις	7
1.2 Ορφανά φάρμακα	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΠΑΝΙΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ.....	12
2.1 Τα χαρακτηριστικά των σπάνιων παθήσεων	12
2.2 Προβλήματα των ασθενών με σπάνιες παθήσεις	13
2.3 Συστήματα ενημέρωσης και φροντίδας ασθενών με σπάνιες παθήσεις	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΟΡΑ.....	20
3.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη ζήτηση ορφανών φαρμάκων	25
3.3 Κέρδη και δαπάνες από τα ορφανά φάρμακα	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΟΡΦΑΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΧΩΡΕΣ ΤΗΣ Ε.Ε.	29
4.1 Ευρωπαϊκό ρυθμιστικό σύστημα φαρμάκων.....	29
4.2 Κανονισμός Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου για τα ορφανά φάρμακα.....	32
4.3 Σύστημα υγείας Ευρωπαϊκών χωρών.....	33
4.3.1 Αγγλία.....	33
4.3.2 Σουηδία.....	35
4.3.3 Ιταλία	38
4.3.4 Γερμανία.....	40
4.3.5 Γαλλία.....	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΟΡΦΑΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΧΩΡΕΣ ΕΚΤΟΣ Ε.Ε.....	46
5.1 ΗΠΑ: Σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.....	46
5.1.1 Medicare.....	47
5.1.2 Medicaid.....	48
5.1.3 Obamacare.....	48
5.1.4 Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA).....	49
5.1.5 Νομοθεσία περί ορφανών φαρμάκων.....	50
5.2 Αυστραλία: Σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.....	51
5.2.1 Medicare Levy.....	52
5.2.2 Σχέδιο Φαρμακευτικών Παροχών (PBS).....	52

5.2.3	<i>Πρόγραμμα Φαρμάκων που σώζουν ζωές (LSDP)</i>	53
5.3	Καναδάς: Σύστημα υγειονομικής περίθαλψης	54
5.3.1	<i>Οργανισμός φαρμάκων και τεχνολογίας στην υγεία (CADTH)</i>	55
5.3.2	<i>Υποκατάστημα Προϊόντων Υγείας και Τροφίμων (HPFB)</i>	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΟΡΦΑΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ		58
6.1	Σύστημα Υγείας	58
6.2	Φαρμακευτική αγορά	59
6.3	Φαρμακευτική νομοθεσία	61
6.4	Διάθεση και προμήθεια ορφανών φαρμάκων	63
6.4.1	<i>Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων</i>	63
6.4.2	<i>ΕΟΠΥΥ</i>	64
6.4.3	<i>Δημόσια νοσοκομεία</i>	66
6.4.4	<i>Ιδιωτικά φαρμακεία</i>	67
6.5	Τιμολόγηση ορφανών φαρμάκων	67
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΟΡΦΑΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ..		70
7.1	Ειδική νομοθεσία για τα ορφανά φάρμακα	70
7.2	Πολιτικές τιμολόγησης και αποζημίωσης στις Ευρωπαϊκές χώρες	72
7.3	Πολιτικές τιμολόγησης και αποζημίωσης σε μη Ευρωπαϊκές χώρες	77
7.4	Υψηλές τιμές ορφανών φαρμάκων	79
7.5	Σύγκριση τιμών ορφανών φαρμάκων μεταξύ ΗΠΑ και ΕΕ	80
7.6	Σύγκριση της αποζημίωσης ορφανών φαρμάκων μεταξύ Καναδά, ΗΠΑ και ΕΕ	81
7.7	Ανισότητες στη διαθεσιμότητα ορφανών φαρμάκων εντός και εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης	82
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΟΡΦΑΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ		85
8.1	Επιπτώσεις στους ασθενείς	85
8.1.1	<i>Ασθενής</i>	85
8.1.2	<i>Οικογένεια</i>	89
8.2	Επιπτώσεις στις διαθέσιμες θεραπείες από τους θεράποντες ιατρούς	90
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΖΗΤΗΣΗ		93
9.1	Θέματα προβληματισμού	93
9.2	Συζήτηση	94
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ		96
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ		97
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		103
	Ξενόγλωσση	103
	Βιβλία	110

Ιστοσελίδες.....	110
-------------------------	------------

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ, ΓΡΑΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

- ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1** *Orphan drug development is not taking off, 24 April 2009.*
Προσαρμογή εικόνας από <https://doi.org/10.1111/j.13652125.2009.03369.x>..... 8
- ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2** *Οι παγκόσμιες πωλήσεις φαρμακευτικών προϊόντων από το 2017 έως το 2021, ανά περιοχή (σε δισεκατομμύρια δολάρια). Προσαρμογή εικόνας από <https://www.statista.com/statistics/272181/world-pharmaceutical-sales-by-region/>.....17*
- ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3** *Η αύξηση του προσδόκιμου ζωής αντρών και γυναικών σε χώρες της ΕΕ κατά τα έτη 2002-2020. Προσαρμογή εικόνας από https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Mortality_and_life_expectancy_statistics19*
- ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4** *Τα είδη φαρμάκων που εγκρίθηκαν στις ΗΠΑ το χρονικό διάστημα 1998-2017. Προσαρμογή εικόνας από <https://www.ahip.org/resources/the-rise-of-orphan-drugs>.25*
- ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5** *Ο αριθμός των ορφανών φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν στη Σουηδία κατά το χρονικό διάστημα 2016-2018. Προσαρμογή εικόνας από <https://www.statista.com/statistics/947548/number-of-orphan-drugs-used-in-sweden/>....45*
- ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6** *Διάγραμμα που απεικονίζει την τάση δαπανών για ορφανά φάρμακα στην Ιταλία το χρονικό διάστημα 2013-2021. Προσαρμογή εικόνας από <https://www.statista.com/statistics/787098/trend-of-expenditures-for-orphan-drugs-in-italy/>47*

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΑΚΡΩΝΥΜΙΩΝ ΚΑΙ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Αγγλικά

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

ANDA: Abbreviated New Drug Application

BLA: Therapeutic Biologics Application

CAT: Committee for Advanced Therapies

CESP: Common European Submission Portal

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

COMP: Committee for Orphan Medicinal Products

CVMP: Committee for Veterinary Medicinal Products

EUCERD: European Union Committee of Experts on Rare Diseases

EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database

Eurordis: European Organization for Rare Diseases

FDA: Food and Drug Administration

GARD: Genetic and Rare Diseases Information Center

HMPC: Committee on Herbal Medicinal Products

HPFB: Health Products and Food Branch

HPO: Human Phenotype Ontology

HST: Highly Specialised Technology

IND: Investigational New Drug application

IRDiRC: International Rare Diseases Research Consortium

NCATS: National Center for Advancing Translational Sciences

NDA: New Drug Application

NHS: National Health Service

NICE: National Institute for health and Care Excellence

NIH: National Institute of Health

NORD: National Organization for Rare Disorders

OTC: Over the Counter

PDCO: Paediatric Committee

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

UMLS: Unified Medical Language System

Ελληνικά

ΑΕΠ: Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν

ΑΜΚΑ: Αριθμός Μητρώου Κοινωνικής Ασφάλισης

ΕΕ: Ευρωπαϊκή Ένωση

ΕΕΣΠΟΦ: Επιστημονική Εταιρεία Σπάνιων Παθήσεων και Ορφανών Φαρμάκων

ΕΚ: Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο

ΕΜΑ: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων

ΕΟΠΥΥ: Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας

ΕΟΦ: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

ΕΟΧ: Ευρωπαϊκός Οικονομικός Χώρος

ΕΣΑΕ: Ένωση Σπάνιων Ασθενών Ελλάδος

ΕΣΥ: Εθνικό Σύστημα Υγείας

ΗΜΑ: Επικεφαλής των Οργανισμών Φαρμάκων

ΗΠΑ: Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

ΙΦΕΤ: Ινστιτούτο Φαρμακευτικής Έρευνας και Τεχνολογίας

ΚΑΚ: Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΟΚΠ: Ορθή Κλινική Πρακτική

ΟΠΔ: Ορθή Πρακτική Διανομής

ΟΠΠ: Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική

ΟΠΦ: Ορθή Πρακτική Φαρμακοεπαγρύπνησης

ΠΕΣΠ: Πανελλήνια Ένωση Σπάνιων Παθήσεων

ΦΠΑ: Φόρος Προστιθέμενης Αξίας

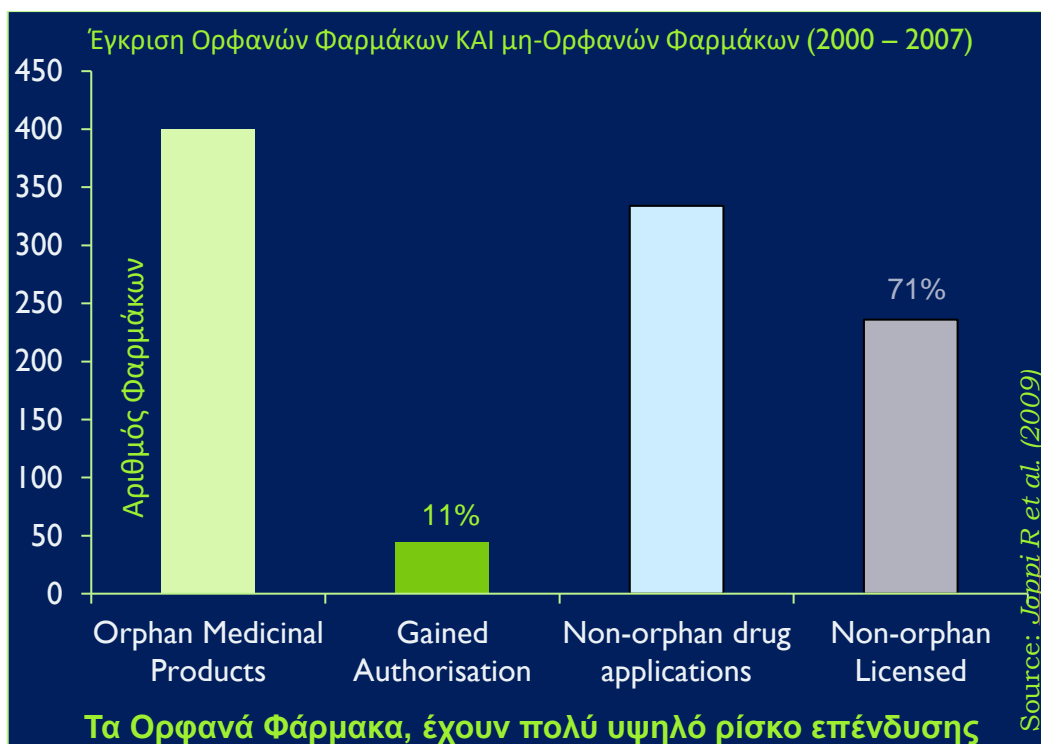
ΦΥΚ: Φάρμακα Υψηλού Κόστους

ΕΝΟΤΗΤΑ 1 - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΟΡΙΣΜΟΙ

1.1 Σπάνιες παθήσεις

Μια ασθένεια είναι το αποτέλεσμα μιας βλάβης ή δυσλειτουργίας ενός οργανισμού, η οποία μπορεί να οφείλεται σε μία πληθώρα αιτιών, όπως είναι μία γενετική βλάβη, έκθεση σε παθογόνους μικροοργανισμούς ή ακόμα και σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί ορισμοί στον κόσμο για το τι συνιστά μία «σπάνια ασθένεια», π.χ στην Αμερική θεωρείται σπάνιο ένα νόσημα εάν επηρεάζει λιγότερους από 200.000 Αμερικανούς. Αντίθετα, σύμφωνα με τον ορισμό της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), σπάνιο θεωρείται ένα νόσημα που επηρεάζει λιγότερα από 5 στα 10.000 άτομα στην κοινότητα (δηλαδή 1 στα 2000 άτομα) (Haendel et al., 2020). Συνήθως πρόκειται για νοσήματα που απειλούν τη ζωή ή οδηγούν σε κάποια αναπηρία και χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια. Το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών είναι γενετικής προέλευσης, ενώ παγκοσμίως υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 5000-8000 σπάνια νοσήματα. Δυστυχώς, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που πάσχουν από το κάθε σπάνιο νόσημα, η ζήτηση για φάρμακα είναι χαμηλή και ως επακόλουθο δεν υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον αναφορικά με την έρευνα και την ανάπτυξη κατάλληλων σκευασμάτων από τις φαρμακοβιομηχανίες (Haendel et al., 2020). Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι η ανάπτυξη ενός ορφανού φαρμάκου είναι μία στρατηγική υψηλού κινδύνου. Η έρευνα και η ανάπτυξη δεν σημαίνει αυτόματα και αποπληρωμή/απόσβεση (**Διάγραμμα 1**).



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1

Orphan drug development is not taking off, 24 April 2009. Προσαρμογή εικόνας από <https://www.statista.com/statistics/272181/world-pharmaceutical-sales-by-region/>

Ένα παράδοξο φαινόμενο σχετικά με τις σπάνιες παθήσεις είναι ότι ενώ χαρακτηρίζονται από χαμηλή συχνότητα εμφάνισης, ο συνολικός αριθμός των ατόμων που προσβάλλονται είναι σχετικά υψηλός. Αυτό οφείλεται στην ύπαρξη πολλών διαφορετικών τύπων σπάνιων παθήσεων, το 50 % των οποίων εμφανίζεται στην παιδική ηλικία (Lopez-Bastida et al., 2016). Οι πιο σπάνιες ασθένειες που έχουν τεκμηριωθεί είναι η ανεπάρκεια της ισομεράσης της 5- φωσφορικής ριβουζόλης και η Νόσος Fields, για τις οποίες έχει καταγραφεί αντίστοιχα μόνο ένας και δύο ασθενείς παγκοσμίως. Στην πλειονότητά τους τα σπάνια νοσήματα είναι χρόνια, εξαιρετικά σοβαρά και θέτουν σε μεγάλο κίνδυνο τη ζωή των ασθενών. Στα χαρακτηριστικά των νοσημάτων συγκαταλέγονται η πρώιμη εμφάνιση, ο χρόνιος πόνος, οι κινητικές και διανοητικές αποκλίσεις και σε πολλές περιπτώσεις ο πρόωρος θάνατος. Δυστυχώς, παρά την επιβεβλημένη ανάγκη για ανεύρεση νέων θεραπειών έναντι αυτών των διαταραχών, παραμένει μέχρι σήμερα ανεκπλήρωτος στόχος (Whicher et al., 2018).

Κάποια από τα πιο “κοινά” σπάνια νοσήματα είναι το σύνδρομο Hunter, η κυστική ίνωση, η νόσος Gaucher, η νόσος Fabry, το σύνδρομο Hurler, η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία T- κυττάρων, η μυϊκή δυστροφία Duchenne και η ανεπάρκεια αρωματικής-L-άμινο-οξικής-δεκαρβοξυλάσης.

Το σύνδρομο Hunter είναι μία σοβαρή κληρονομική νόσος που εμφανίζεται κυρίως σε άτομα του αρσενικού φύλου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νοητική στέρηση, δυσανάλογη ανάπτυξη του κορμού και των άκρων κλπ. Αιτία της εμφάνισης της νόσου είναι η έλλειψη του ενζύμου iduronate-2-sulfatase, με αποτέλεσμα τη συνεχή σύνθεση πρωτεογλυκανών, γεγονός που επιβαρύνει την ανάπτυξη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) (Tylki-Szymanska, 2014).

Η κυστική ίνωση είναι μία νόσος που προσβάλλει τους πνεύμονες των ασθενών μέσω της παραγωγής μίας κολλώδους βλέννας, η οποία καταστρέφει το επιθήλιο των οργάνων και αποφράσσει τους πόρους των αδένων, οδηγώντας τελικά σε ανεπάρκεια της λειτουργίας τους (Klimova et al., 2017a).

Η νόσος Gaucher είναι μία λυσοσωμική διαταραχή, η οποία οφείλεται στην έλλειψη του ενζύμου β-γλυκοσερεβροσιδάση και ως τελικό αποτέλεσμα συσσωρεύονται αυξημένα επίπεδα του γλυκολιπιδίου γλυκοσερεβροσίδιο στα κύτταρα του ήπατος, του σπλήνα και του μυελού των οστών (Nguyen et al., 2019).

Η νόσος Fabry είναι μία φυλοσύνδετη (επηρεάζει σε μεγαλύτερο ποσοστό τους άντρες) ασθένεια που σχετίζεται με τη διαταραχή του μεταβολισμού των γλυκοσφιγγολιπιδίων, λόγω έλλειψης του ενζύμου υπεύθυνου για τη διαδικασία. Ως αποτέλεσμα οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν νεφρική ανεπάρκεια, μεγαλοκαρδία, προβλήματα όρασης, έμφραγμα και εγκεφαλικό (Chan and Adam, 2018).

Το σύνδρομο Hurler (ή αλλιώς βλεννοπολυσακχαρίδωση τύπου IH) οφείλεται επίσης στην έλλειψη ενός ενζύμου υπεύθυνου για τη διάσπαση ορισμένων σακχάρων και πρωτεϊνών. Η παθολογική συσσώρευσή τους σε διάφορα όργανα μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστικά και κινητικά προβλήματα (Hampe et al., 2020). Επιπλέον, η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία T- κυττάρων είναι ένας τύπος καρκίνου του αίματος που προσβάλλει τα T-λεμφοκύτταρα του μυελού των οστών, αποτελώντας έναν τύπο λευχαιμίας που προσβάλλει τόσο ενήλικες, όσο και παιδιά (Raetz and Teachey, 2016).

Επιπρόσθετα, η μυϊκή δυστροφία Duchenne είναι μια σοβαρή, προοδευτική νόσος των μυών, με τα πρώιμα συμπτώματα να εμφανίζονται στην ηλικία των 2-3 ετών. Οι περισσότεροι ασθενείς καθιλώνονται στην αναπηρική καρέκλα περίπου στην ηλικία των 10-12 ετών και χρειάζονται αναπνευστική υποβοήθηση σε ηλικία περίπου 20 ετών. Δυστυχώς, το προσδόκιμο ζωής των ασθενών αυτών δεν ξεπερνά τα 40 έτη λόγω καρδιακής ή/και αναπνευστικής ανεπάρκειας (Mercuri et al., 2019). Η ασθένεια προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη δυστροφίνη, η οποία στους μύες συνδέει την κυτταροσκελετική F-ακτίνη με την εξωκυττάρια μήτρα. Ο επιπολασμός της νόσου φαίνεται να είναι μικρότερος από 10 περιπτώσεις ανά 100.000 άνδρες, ενώ η εμφάνιση της ασθένειας στις γυναίκες είναι πολύ σπάνια (λιγότερες από 1 περιπτώσεις ανά 1.000.000) και περιορίζεται κυρίως σε γυναίκες που εμφανίζουν το σύνδρομο Turner (έλλειψη ενός φυλετικού χρωμοσώματος, γονότυπος 45, XO) (Ryder et al., 2017, Satre et al., 2004).

Τέλος, η ανεπάρκεια αρωματικής-L-άμινο-οξικής-δεκαρβοξυλάσης είναι μια σπάνια συγγενής αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή του μεταβολισμού, η οποία εμφανίζεται τόσο σε ομόζυγα όσο και σε ετερόζυγα άτομα που φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο του ενζύμου ντόπα-αποκαρβοξυλάση. Το ένζυμο αυτό συμμετέχει στο τελικό στάδιο αποκαρβοξυλίωσης κατά τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών μονοαμίνης και η έλλειψή του οδηγεί σε συνδυασμένη ανεπάρκεια σεροτονίνης και ντοπαμίνης και κατά συνέπεια της νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης. Η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε ασιατικούς πληθυσμούς με τον επιπολασμό να είναι 50% υψηλότερος σε σχέση με τους μη ασιατικούς πληθυσμούς (Rizzi et al., 2022). Η ασθένεια εκδηλώνεται κλινικά μέσω νευρολογικών και μη νευρολογικών συμπτωμάτων με τα κυριότερα από αυτά να είναι η πρώιμη υποτονία, κινητικές διαταραχές, αναπτυξιακή καθυστέρηση και δυσαυτονομία (Himmelreich et al., 2019).

1.2 Ορφανά φάρμακα

Τα ορφανά φάρμακα είναι ιατρικά σκευάσματα που εξυπηρετούν στην διάγνωση, πρόληψη και θεραπευτική αγωγή σπάνιων παθήσεων, των οποίων η ανάπτυξη και η εμπορία δεν παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τις φαρμακοβιομηχανίες, καθώς προορίζονται για έναν μικρό αριθμό ασθενών (Hendrickx and Dooms, 2021). Ο

χαρακτηρισμός «ορφανό» προσδίδεται σε ένα φάρμακο όταν σύμφωνα με το άρθρο 3 του Κανονισμού Ε.Κ. 141/2000 πληροί τα εξής¹:

- 1) Έχει παρασκευαστεί για τη διάγνωση, πρόληψη ή θεραπεία μίας πάθησης που συνδέεται άμεσα με κίνδυνο για την ανθρώπινη ζωή ή με σοβαρή αναπηρία και που προσβάλλει μέχρι πέντε άτομα ανά δέκα χιλιάδες στην κοινότητα. Επιπλέον θα πρέπει η κυκλοφορία του εν λόγω φαρμάκου, χωρίς την παροχή κινήτρων, να μην αποφέρει επαρκή έσοδα ώστε να δικαιολογείται η απαιτούμενη επένδυση.
- 2) Δεν υπάρχει αποτελεσματική μέθοδος διάγνωσης, πρόληψης ή θεραπείας της πάθησης ή, σε περίπτωση που υπάρχει, ότι το συγκεκριμένο φάρμακο θα έχει σημαντικό όφελος στους πάσχοντες.
- 3) Υπάρχει απροθυμία από τις φαρμακευτικές εταιρείες να αναπτύξουν τέτοια φάρμακα υπό κανονικές συνθήκες αγοράς, λόγω πολύ υψηλού κόστους. Ο συγκεκριμένος κανονισμός ορίζει κάποια κίνητρα προς τις φαρμακοβιομηχανίες για την παραγωγή σκευασμάτων, σύμφωνα με τα οποία για μία δεκαετία από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας ενός ορφανού φαρμάκου, δεν γίνεται δεκτή καμία νέα ή συμπληρωματική αίτηση για την κυκλοφορία παρόμοιου σκευάσματος από την κοινότητα και τα κράτη μέλη. Το χρονικό αυτό διάστημα μπορεί να μειωθεί στα έξι έτη εάν και εφόσον δειχθεί ότι κατά το τέλος του πέμπτου έτους το εν λόγω φάρμακο δεν πληροί πλέον τα κριτήρια για τον χαρακτηρισμό του ως ορφανό.

¹ Κανονισμός του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Δεκεμβρίου 1999 για τα ορφανά φάρμακα. Επίσημη εφημερίδα αριθ. L. 018 της 22/01/2000 σ. 0001-0005.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΠΑΝΙΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

2.1 Τα χαρακτηριστικά των σπάνιων παθήσεων

Τα σπάνια νοσήματα χαρακτηρίζονται από ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων τα οποία διαφέρουν τόσο ανάμεσα στις διαφορετικές παθήσεις όσο και μέσα στην ίδια την πάθηση, όπου διαφορετικοί ασθενείς που νοσούν από την ίδια ασθένεια παρουσιάζουν διαφορετικά κλινικά συμπτώματα. Υπάρχει, επίσης, ποικιλομορφία στη βαρύτητα των διαφόρων ασθενειών, η πλειοψηφία αυτών όμως οδηγεί σε σημαντική μείωση του προσδόκιμου ζωής. Συγκεκριμένα, κάποιες από αυτές οδηγούν σε πρόωρο θάνατο κατά τη γέννηση, άλλες είναι εκφυλιστικές ή επικίνδυνες για την επιβίωση του ατόμου, ενώ τέλος υπάρχουν και αυτές που επιτρέπουν την έκβαση μίας φυσιολογικής ζωής αρκεί να διαγνωστούν εγκαίρως και να ληφθεί η κατάλληλη θεραπεία. Τέλος, υπάρχει ποικιλία και στην ηλικία εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων, με τα περισσότερα από αυτά να εμφανίζονται με τη γέννηση ή στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (Klimova et al., 2017b).

Συνολικά, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για τις Σπάνιες Ασθένειες (eurordis.org) ορίζει τα κυριότερα χαρακτηριστικά των σπάνιων παθήσεων, τα οποία είναι:

- 1) Είναι σοβαρές έως πολύ σοβαρές για την υγεία των ασθενών, συχνά εκφυλιστικές και επικίνδυνες.
- 2) Σε ποσοστό 70-80% τα πρώτα συμπτώματα εμφανίζονται στην παιδική ηλικία.
- 3) Είναι ανίατες.
- 4) Οδηγούν σε αναπηρίες.
- 5) Συνοδεύονται από ψυχολογικές μεταπτώσεις.

2.2 Προβλήματα των ασθενών με σπάνιες παθήσεις

Οι ασθενείς με σπάνιες νόσους αλλά και οι οικογένειές τους συχνά αντιμετωπίζουν σημαντικά προβλήματα που αφορούν είτε πρακτικά ζητήματα της καθημερινότητάς τους, είτε κοινωνικού περιεχομένου, ακόμα και θέματα ψυχικής υγείας. Από τα βασικότερα προβλήματα που αντιμετωπίζουν είναι η πρόσβαση στη σωστή διάγνωση, η οποία συχνά μπορεί να πάρει πολύ χρόνο για να επιτευχθεί, με αποτέλεσμα να καθυστερήσει σημαντικά η λήψη κάποιας επικουρικής θεραπείας για τους ασθενείς (Molster et al., 2016, Heuyer et al., 2017). Μία βασική αιτία για αυτό είναι και η έλλειψη επιστημονικής γνώσης πάνω στις σπάνιες ασθένειες, όπου πολλές φορές η έρευνα δεν έχει προλάβει να εξελιχθεί αρκετά ώστε να ληφθούν εγκαίρως τα απαραίτητα μέτρα (Zhu et al., 2021). Παράλληλα, η έλλειψη πληροφόρησης και καθοδήγησης των ασθενών από εξειδικευμένους γιατρούς δυσχεραίνει ακόμα περισσότερο τη διαβίωσή τους, ένα πρόβλημα που η κοινωνία προσπαθεί εν μέρει να επιλύσει με τη σύσταση προγραμμάτων και ενώσεων που αναλαμβάνουν την ενημέρωση των πασχόντων για τα σπάνια νοσήματα (Ένωση Σπάνιων Ασθενών Ελλάδος – ΕΣΑΕ, Πανελλήνια Ένωση Σπάνιων Παθήσεων – ΠΕΣΠΑ κλπ).

Επιπλέον, η συνεχής επανεξέταση των ασθενών από τις αρμόδιες υγειονομικές επιτροπές προκειμένου να κριθεί και ο βαθμός αναπηρίας είναι μία ψυχοφθόρα και χρονοβόρα διαδικασία, η οποία μπορεί να επιβαρύνει την καθημερινότητα των νοσούντων και να τους κρατά σε μία διαρκή ταλαιπωρία. Ένα άλλο μεγάλο ζήτημα που προκύπτει είναι ο κοινωνικός αντίκτυπος των ασθενειών στη ζωή των πασχόντων, κάτι που μπορεί να γίνει εμφανές ήδη από το σχολείο, από την αντιμετώπιση του φιλικού και αργότερα και του εργασιακού τους περιβάλλοντος. Πολύ συχνά τα άτομα αυτά δέχονται ρατσιστικές συμπεριφορές, απομόνωση και στιγματισμό ή ακόμα και περιορισμούς στην επαγγελματική τους εξέλιξη (Klitzman, 2010, Klitzman and Sweeney, 2011). Μία άλλη πρόκληση που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς είναι η διαθεσιμότητα των κατάλληλων φαρμάκων για την αγωγή τους και η πρόσβασή τους σε αυτά. Όπως προαναφέραμε τα λεγόμενα «ορφανά φάρμακα» παράγονται και διατίθενται σε περιορισμένες ποσότητες στην αγορά και συχνά δεν υπάρχει εύκολη πρόσβαση των ασθενών σε αυτά. Αυτό είναι ένα γεγονός που εξαρτάται και από την πολιτική που ακολουθεί η κάθε χώρα, ένα θέμα που θα αναλυθεί εκτενώς παρακάτω.

Για πολλούς ασθενείς έχουν καταγραφεί περιστατικά κατάθλιψης, απομόνωσης και άγχους. Τα προβλήματα αυτά μπορεί να εμφανιστούν ήδη από την στιγμή ενημέρωσης του

ασθενούς ότι πάσχει από κάποια σπάνια νόσο, καθώς δεν είναι εύκολο να διαχειριστεί κανείς μία τέτοια πληροφορία. Όλη η οικογένεια ενός ασθενούς επηρεάζεται ψυχολογικά και σε κάποιες περιπτώσεις αυτές οι δυσάρεστες καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και σε οικογενειακές ρήξεις. Η ζωή όλων των συμβαλλομένων ανατρέπεται και πολύ μεγάλη σημασία έχει η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών και των ατόμων του οικογενειακού τους περιβάλλοντος (<https://www.psychiatryadvisor.com>).

2.3 Συστήματα ενημέρωσης και φροντίδας ασθενών με σπάνιες παθήσεις

Η Ελλάδα, δυστυχώς, είναι μία χώρα η οποία μέχρι σήμερα δεν διαθέτει έναν κρατικό φορέα που να προορίζεται για την ολιστική αντιμετώπιση των σπανίων παθήσεων με γνώμονα την στήριξη και καθοδήγηση των ασθενών με σπάνια νοσήματα. Δεδομένου ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των νοσημάτων αυτών έχουν γενετική βάση, η ανάγκη για πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση είναι μεγάλη προκειμένου να διασφαλιστεί η βέλτιστη φροντίδα για τον ασθενή. Αν και ένα σχέδιο ολιστικής φροντίδας αυτών των ασθενών είναι ένας επιθυμητός στόχος της πολιτείας, αυτό ακόμα δεν έχει καταστεί πραγματικότητα. Το κόστος της ιατρικής περίθαλψης που απαιτείται για τα άτομα αυτά είναι πολύ μεγάλο, όπως και η ψυχολογική υποστήριξη που είναι απαραίτητη προς όλα τα συμβαλλόμενα μέλη της οικογένειας, όπως αναφέραμε και παραπάνω, με την απαραίτητη συμμετοχή διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων (πχ ψυχολόγοι, φροντιστές, νοσηλευτές, ιατροί διαφόρων ειδικοτήτων αναλόγως την ασθένεια κλπ). Όλες οι παραπάνω παράμετροι υποδηλώνουν την ανάγκη ανάπτυξης ενός ολοκληρωμένου Εθνικού Σχεδίου Δράσης για τους ασθενείς με σπάνιες παθήσεις. Προσφάτως, μάλιστα, η Ελλάδα τάχθηκε υπέρ ενός μακροχρόνιου Ευρωπαϊκού Σχεδίου για τα σπάνια νοσήματα, σε συνέχεια της δημιουργίας ενός Εθνικού Μητρώου Σπανίων Νοσημάτων, το οποίο έχει ήδη δρομολογηθεί.

Ελλείψει κρατικών μηχανισμών, η κοινωνία έχει ενεργήσει για την ενημέρωση και την καθοδήγηση των ασθενών με τη σύσταση συλλόγων, ενώσεων και ομοσπονδιών που στόχο έχουν, μεταξύ άλλων, και την προάσπιση των δικαιωμάτων των ασθενών αναφορικά με την ίση μεταχείριση και την ισότιμη πρόσβαση όλων στα φάρμακα που έχουν ανάγκη. Τέτοιοι μηχανισμοί δραστηριοποιούνται τόσο στην Ελλάδα, όσο και σε άλλες χώρες της Ευρώπης και των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ). Ενδεικτικά θα αναφέρουμε κάποιες από αυτές τις οργανώσεις και τους στόχους που έχουν θέσει:

- 1) Η Ελληνική Ομοσπονδία Συλλόγων Σπανίων Νοσημάτων Παθήσεων είναι μία συνδικαλιστική οργάνωση, κοινωνικού χαρακτήρα που παρέχει στήριξη στους ασθενείς με σπάνια νοσήματα αλλά και στις οικογένειές τους και έχει ως κύριο στόχο την εξάλειψη των διακρίσεων. Λειτουργεί για την ενημέρωση και την ευαισθητοποίηση διαφόρων φορέων αλλά και την επιμόρφωση των διαφόρων επαγγελματιών υγείας αναφορικά με τις σπάνιες νόσους και δρα υπέρ της βελτίωσης των υπηρεσιών υγείας που παρέχονται στους πάσχοντες και της ενίσχυσης της έρευνας για την ανεύρεση αποτελεσματικών θεραπειών (<https://www.federationrarediseases.gr/>).
- 2) Η Πανελλήνια Ένωση Σπανίων Παθήσεων (ΠΕΣΠΑ) στοχεύει στην ενημέρωση και εκπαίδευση της κοινωνίας και των υγειονομικών σχετικά με τις σπάνιες παθήσεις και τη στήριξη των ασθενών στον καθημερινό τους αγώνα. Για την επίτευξη αυτών των σκοπών η Ένωση διοργανώνει επιστημονικές εκδηλώσεις, συμπόσια, σεμινάρια, ημερίδες, συνέδρια κλπ., με σκοπό την ενημέρωση τόσο της επιστημονικής κοινότητας, όσο και του ευρύτερου κοινού αναφορικά με τα νέα ευρήματα γύρω από τις σπάνιες παθήσεις και τη θεραπεία τους. Επιπλέον, ένας άλλος στόχος της Ένωσης είναι να δημιουργηθεί ένα αποθετήριο πληροφοριών σχετικά με τις σπάνιες νόσους, το οποίο θα αποσκοπεί στην έρευνα για την ανάδειξη των αιτιών της εμφάνισης των παθήσεων και της επιτυχούς αντιμετώπισής τους. Επίσης, δραστηριοποιούνται για την καταγραφή των σπανίων νοσημάτων και των ασθενών στη χώρα μας, με σκοπό να συμμετάσχουμε στο Ευρωπαϊκό δίκτυο καταγραφών της Eurordis (<https://pespa.gr/>).
- 3) Η Επιστημονική Εταιρεία Σπανίων Παθήσεων και Ορφανών Φαρμάκων (ΕΕΣΠΟΦ) ιδρύθηκε από ιατρούς και επιστήμονες με ειδικευση στις σπάνιες παθήσεις και τα ορφανά φάρμακα. Η Εταιρεία αυτή έχει ως στόχο την ενημέρωση και εκπαίδευση Ελλήνων ιατρών με απώτερο σκοπό την έγκαιρη διάγνωση των σπανίων νοσημάτων ώστε οι ασθενείς να μπορέσουν να καθοδηγηθούν σωστά και να λάβουν την απαραίτητη φαρμακευτική αγωγή. Μέσω της διοργάνωσης επιστημονικών συνεδρίων και της χρήσης της διαθέσιμης τεχνολογίας, τα μέλη της ΕΕΣΠΟΦ αποσκοπούν στην προαγωγή της έρευνας και την ενίσχυση της συνεργασίας μεταξύ επιστημονικών

ομάδων πραγματοποιώντας δραστηριότητες για τους ιατρούς και επιστήμονες του χώρου (<https://www.eespof.gr/>).

- 4) Η νεοσύστατη Ένωση Σπάνιων Ασθενών Ελλάδος, ιδρύθηκε για να εκπροσωπεί τους ασθενείς με σπάνια νοσήματα της χώρας μας και συγκεκριμένα την Ελληνική Κοινότητα Σωματείων με Σπάνιους Ασθενείς στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Σπανίων Παθήσεων Eurodis. Απώτερος στόχος είναι η προάσπιση των δικαιωμάτων των ασθενών, η ενημέρωση και η ευαισθητοποίηση του κοινού πάνω σε ζητήματα που σχετίζονται με τα σπάνια νοσήματα μέσω διοργάνωσης συνεδριών και ημερίδων, η προαγωγή της έρευνας για την ανεύρεση αποτελεσματικών θεραπειών, η εκπροσώπηση των ασθενών σε διεθνές επίπεδο και η κατάρτιση ενός Μητρώου Ασθενών για την επιτυχή εφαρμογή θεραπευτικών πρωτοκόλλων (<https://virus.com.gr/>).
- 5) 95 Rare Alliance Greece (Ελληνική Συμμαχία για τους Σπάνιους Ασθενείς). Πρόκειται για ένα σωματείο το οποίο ιδρύθηκε σχετικά πρόσφατα, το 2019, ως πρωτοβουλία τόσο ασθενών όσο και γονέων παιδιών με κάποιο σπάνιο νόσημα. Σκοπός είναι η υποστήριξη ασθενών με σπάνια νοσήματα στη χώρα μας, μέσω δράσεων που βελτιώνουν τις κοινωνικές και οικονομικές συνθήκες διαβίωσής τους. Το σωματείο δρα γύρω από 5 βασικούς άξονες: α) Ενημέρωση και ευαισθητοποίηση, β) Πληροφόρηση, εκπαίδευση και ενδυνάμωση, γ) Πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση, δ) Ισότιμη πρόσβαση των ασθενών με σπάνια νοσήματα και ε) Προώθηση της έρευνας (<https://rarealliance.gr/>).
- 6) MDA Hellas (Σωματείο Φροντίδας Ατόμων με Νευρομυϊκές Παθήσεις). Πρόκειται για ένα φιλανθρωπικό σωματείο με σκοπό τη φροντίδα και τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής ατόμων που πάσχουν από νευρομυϊκές παθήσεις. Διαθέτει τρεις Ειδικές Μονάδες Νευρομυϊκών Παθήσεων σε Νοσοκομεία των μεγαλύτερων πόλεων της Ελλάδας και συγκεκριμένα στο Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία» στην Αθήνα, στο Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ» στη Θεσσαλονίκη και στο Νοσοκομείο της Πάτρας. Παράλληλα, προσφέρει τέσσερα μεγάλα ευρωπαϊκά προγράμματα στήριξης (Πρόγραμμα Equal II, Euromyasthenia, Πρόγραμμα Εθελοντισμού, MAMEM), που έχουν ως βασικό στόχο την καταγραφή των ατόμων που πάσχουν από νευρομυϊκές παθήσεις, την ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του γενικού πληθυσμού και την

επίλυση εμποδίων που αντιμετωπίζουν τα άτομα αυτά στην καθημερινή τους ζωή (<https://mdahellas.gr/>).

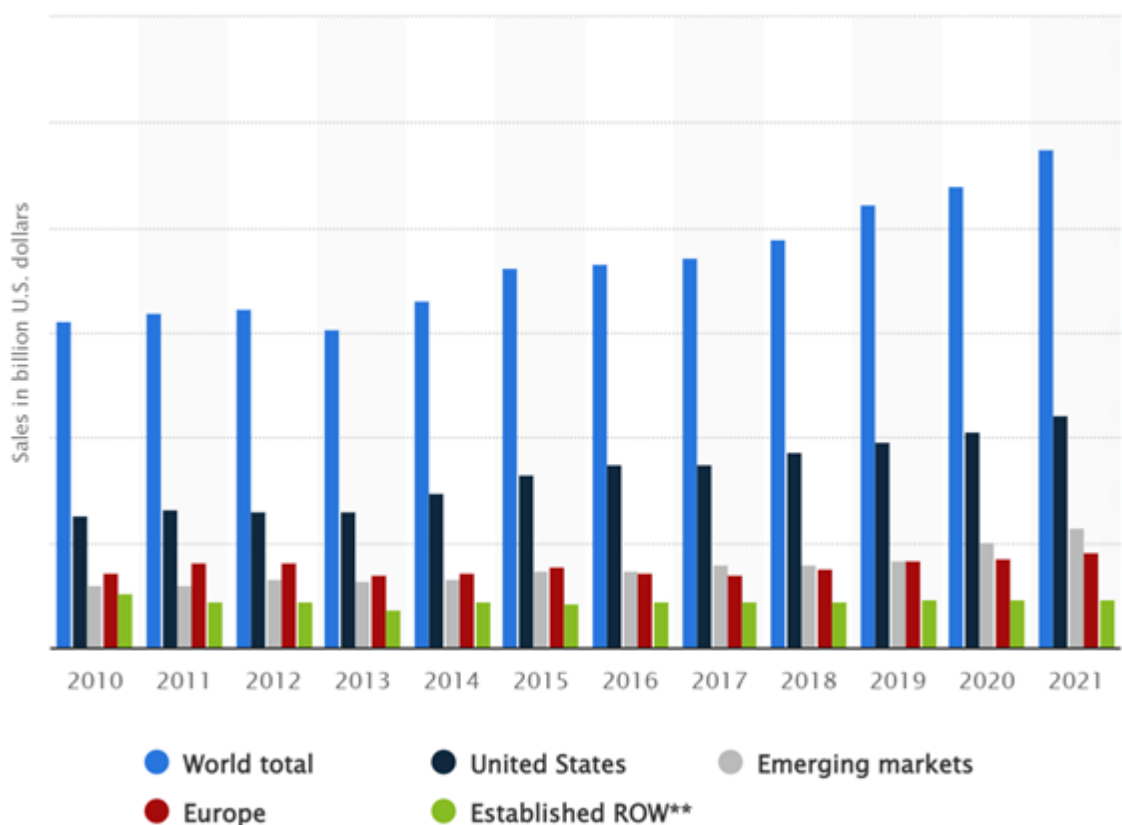
- 7) Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για τις Σπάνιες Ασθένειες (European Organisation for Rare Diseases - Eurordis), ο οποίος είναι μια μη κυβερνητική ένωση συλλόγων ασθενών που έχει ιδρύσει και συντονίζει την Ημέρα Σπάνιων Παθήσεων (Rare Disease Day), ένας εορτασμός για την ευαισθητοποίηση για τις σπάνιες παθήσεις που πραγματοποιείται την τελευταία ημέρα του Φεβρουαρίου κάθε έτους. Σκοπός της ίδρυσής του ήταν η υποστήριξη της δημιουργίας του Ευρωπαϊκού Κανονισμού για τα Ορφανά Φάρμακα και της πολιτικής της ΕΕ για τη Δημόσια Υγεία και τη Βιοφαρμακευτική Έρευνα. Στόχος είναι η δημιουργία μίας κοινότητας ασθενών με ευρωπαϊκή απήχηση, η προαγωγή της νομιμοποίησης θεμάτων σχετικών με τις σπάνιες παθήσεις ως θέμα δημόσιας υγείας και η ενίσχυση της πρόσβασης των ασθενών σε θέματα πληροφόρησης, φροντίδας και θεραπείας κατά των νοσημάτων αυτών (<https://www.eurordis.org>).
- 8) Η Επιτροπή Εμπειρογνομόνων για τις σπάνιες ασθένειες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (European Union Committee of Experts on Rare Diseases – EUCERD). Ο ρόλος αυτής της επιτροπής είναι η διεξαγωγή δραστηριοτήτων, σε συνεργασία με εξειδικευμένους φορείς και ευρωπαϊκές αρχές των διαφόρων κρατών-μελών, αναφορικά με τις σπάνιες ασθένειες στον τομέα της δημόσιας υγείας (<http://www.eucerd.eu/>).
- 9) Η διαδικτυακή πύλη για σπάνιες ασθένειες και ορφανά φάρμακα «Orphanet», η οποία και αυτή συμβάλλει στη βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας των ασθενών με σπάνιες νόσους. Στη διαδικτυακή αυτή πύλη γίνεται καταγραφή των σπάνιων ασθενειών και απογραφή των ορφανών φαρμάκων και μπορεί κανείς να αναζητήσει τα γονίδια που σχετίζονται με τις ασθένειες αυτές. Η ίδρυση της Orphanet πραγματοποιήθηκε το 1997 στη Γαλλία από το Γαλλικό Εθνικό Ινστιτούτο για την Υγεία και την Ιατρική Έρευνα. Απέκτησε ευρωπαϊκό χαρακτήρα από το 2000 και χρηματοδοτήθηκε από επιχορηγήσεις από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή. Η Orphanet αποτελεί Κοινοπραξία 40 χωρών, τόσο εντός Ευρώπης όσο και διεθνώς (<https://www.orpha.net/>).

- 10) Η διεθνής κοινοπραξία έρευνας για σπάνιες ασθένειες (International Rare Diseases Research Consortium - IRDiRC), η οποία είναι μια παγκόσμια πρωτοβουλία συνεργασίας και υποστηρίζεται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission) και το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (National Institute of Health – NIH). Αυτή η κοινοπραξία περιλαμβάνει 60 οργανώσεις από όλον τον κόσμο που συνεργάζονται με επιστημονικές επιτροπές για τη δημιουργία ενός δικτύου φορέων χρηματοδότησης για την ενίσχυση της διάγνωσης και την ανάπτυξη θεραπειών κατά των σπάνιων νοσημάτων (<https://irdirc.org/>).
- 11) Ο Εθνικός Οργανισμός των ΗΠΑ για τις Σπάνιες Διαταραχές (National Organization for Rare Disorders – NORD), ο οποίος μέσω διοργάνωσης εκπαιδευτικών προγραμμάτων υπερασπίζεται την έρευνα και την εύρεση θεραπείας έναντι των σπάνιων νοσημάτων. Απώτερος στόχος είναι η βελτίωση της ζωής των ατόμων και των οικογενειών που πλήττονται από σπάνιες ασθένειες (<https://rarediseases.org/>).
- 12) Το Κέντρο Πληροφόρησης Γενετικών και Σπάνιων Ασθενειών (Genetic and Rare Diseases Information Center – GARD), το οποίο είναι ένα πρόγραμμα του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ (NIH) και σκοπός του είναι η δωρεάν παροχή έγκυρης ενημέρωσης και πληροφοριών σχετικά με τις γενετικές και σπάνιες ασθένειες στην αγγλική και ισπανική γλώσσα. Το Κέντρο διοικείται από το Εθνικό Κέντρο Προώθησης Μεταφραστικών Επιστημών (National Center for Advancing Translational Sciences - NCATS) και έχει ως απώτερο στόχο τη βελτίωση της έρευνας για την ανεύρεση αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων έναντι των σπάνιων ασθενειών. Το GARD αντλεί δεδομένα από τις εξής βάσεις δεδομένων:
- I. Το Ενιαίο Ιατρικό Σύστημα Γλωσσών της Εθνικής Βιβλιοθήκης Ιατρικής (Unified Medical Language System - UMLS), το οποίο παρέχει ταξινομημένες και οργανωμένες τις διάφορες κατηγορίες ασθενειών.
 - II. Τα δίκτυα Orphanet and Human Phenotype Ontology (HPO), τα οποία παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματα μιας νόσου, τα εμπλεκόμενα γονίδια, το ρόλο της κληρονομικότητας κλπ.

- III. Το MedGen του Εθνικού Κέντρου Πληροφοριών Βιοτεχνολογίας, όπου αντλούνται δεδομένα σχετικά με τις γενετικές δοκιμές που γίνονται για μια ασθένεια.
- IV. Τα δεδομένα από το «National Library of Medicine' s Newborn Screening Coding and Terminology Guide». Πρόκειται για έναν οδηγό σύμφωνα με τον οποίο συνίσταται εάν πρέπει να γίνει μία δοκιμή προσυμπτωματικού ελέγχου νεογμών για μία ασθένεια (<https://rarediseases.info.nih.gov/>).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΟΡΑ

Η βιομηχανία των φαρμάκων είναι ευρέως γνωστή για την έρευνα, ανάπτυξη και διάθεση των σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, τη θεραπεία, και την πρόληψη ασθενειών. Πρόκειται για μία μεγάλη βιομηχανία, με την παγκόσμια αγορά να αποτιμάται σε περισσότερα από ένα τρισεκατομμύριο δολάρια. Από τις πιο γνωστές φαρμακευτικές εταιρείες παγκοσμίως είναι η Pfizer, η Merck και η Johnson & Johnson από τις ΗΠΑ, η Novartis και η Roche από την Ελβετία, η Sanofi από τη Γαλλία κ.λπ. Αυτό σημαίνει πως η Ευρώπη και η Βόρεια Αμερική κατέχουν την πρωτιά στην αγορά φαρμακευτικών προϊόντων παγκοσμίως (**Διάγραμμα 2**). Μάλιστα, το 2021, οι ΗΠΑ αποτελούσαν τη μεγαλύτερη ενιαία φαρμακευτική αγορά, με έσοδα άνω των 550 δισεκατομμυρίων δολαρίων, τη στιγμή που η Ευρώπη είχε αντίστοιχα έσοδα περίπου 228 δισεκατομμύρια δολάρια. Αυτές οι δύο χώρες, μαζί με την Ιαπωνία, τον Καναδά και την Αυστραλία, αποτελούν τις λεγόμενες ανεπτυγμένες αγορές. Από την άλλη, οι αναδυόμενες αγορές χωρών όπως η Κίνα, η Ρωσία, η Βραζιλία και η Ινδία αποδίδουν τα υπόλοιπα παγκόσμια φαρμακευτικά έσοδα. Τέλος, οι προβλεπόμενοι ετήσιοι ρυθμοί ανάπτυξης υποδεικνύουν την Λατινική Αμερική και την Ινδία ως τις περιοχές με την ταχύτερη ανάπτυξη έως το 2025 (<https://www.statista.com/>).



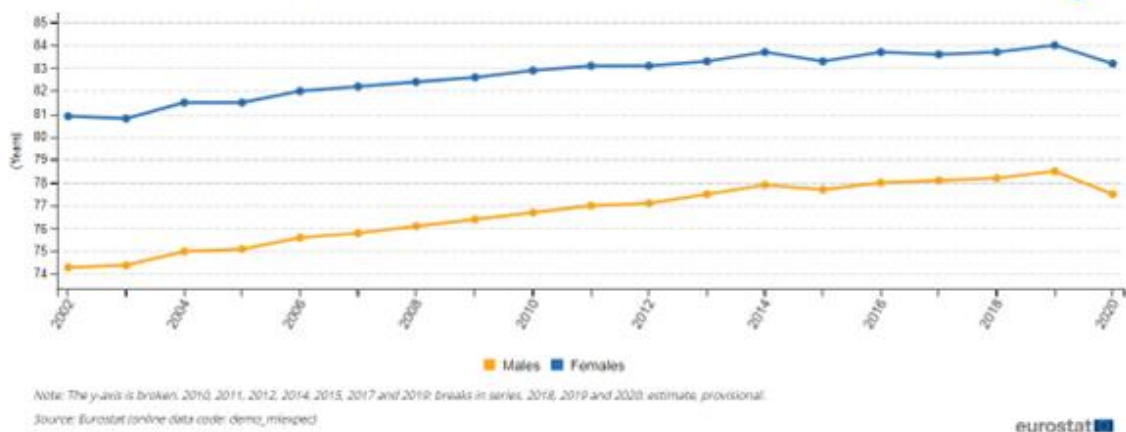
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2

Οι παγκόσμιες πωλήσεις φαρμακευτικών προϊόντων από το 2017 έως το 2021, ανά περιοχή (σε δισεκατομμύρια δολάρια). Προσαρμογή εικόνας από <https://www.statista.com/statistics/272181/world-pharmaceutical-sales-by-region/>.

3.1 Φαρμακευτικές εταιρείες και ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων

Η φαρμακευτική βιομηχανία σήμερα αποτελεί ένα από τα βασικότερα εργαλεία της επιστήμης και της ιατρικής. Η ανεύρεση νέων θεραπειών έναντι διαφόρων ασθενειών έχει εξασφαλίσει ένα υψηλότερο προσδόκιμο ζωής (**Διάγραμμα 3**) με σημαντικά βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Τις τελευταίες δεκαετίες η αντιμετώπιση ασθενειών όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, το AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), διάφοροι τύποι καρκίνου κλπ, έχουν συνεισφέρει σημαντικά στην βελτίωση του μέσου βιοτικού επιπέδου των σημερινών ανθρώπων (Buxbaum et al., 2020). Παρόλα αυτά, ο τομέας της έρευνας εξακολουθεί να αντιμετωπίζει σημαντικές προκλήσεις που αφορούν σοβαρές ασθένειες όπως κάποιες νευροεκφυλιστικές νόσοι και άλλες ασθένειες που χαρακτηρίζονται σπάνιες. Η φαρμακευτική αγορά περιλαμβάνει μία σειρά εμπλεκόμενων φορέων από την παρασκευάστρια εταιρεία που είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη ενός φαρμάκου έως και τα δίκτυα διανομής (φαρμακαποθήκες, φαρμακεία), τους ιατρούς και τους ασφαλιστικούς οργανισμούς. Από τις σπουδαιότερες διαδικασίες βέβαια που πρέπει να ολοκληρωθούν για την διάθεση ενός φαρμάκου κατά των σπάνιων ασθενειών στην αγορά είναι η έγκριση της άδειας κυκλοφορίας και του χαρακτηρισμού του εκάστοτε φαρμάκου ως «ορφανού». Οι διαδικασίες αυτές είναι χρονοβόρες και τα πρωτόκολλα που ακολουθούνται αυστηρά, με κάποιες διαφορές να συναντώνται μεταξύ των χωρών εντός και εκτός της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Life expectancy at birth in the EU, 2002-2020



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3

Η αύξηση του προσδόκιμου ζωής αντρών και γυναικών σε χώρες της ΕΕ κατά τα έτη 2002-2020. Προσαρμογή εικόνας από https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Mortality_and_life_expectancy_statistics

Την τελευταία 20ετία και συγκεκριμένα από το 2000, όπου ξεκίνησε να εφαρμόζεται ο κανονισμός της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τα ορφανά φάρμακα, έως και σήμερα, έχουν καταγραφεί 2709 φάρμακα ως ορφανά, όπως προκύπτει από το κοινοτικό μητρώο για ορφανά φάρμακα (Community Register of orphan medicinal products, βλ. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>). Προκειμένου ένα φάρμακο να χαρακτηριστεί ως ορφανό, μπορεί να υποβληθεί αίτηση στην ΕΕ σε οποιοδήποτε στάδιο ανάπτυξης του φαρμάκου, αρκεί να πληροί τα κριτήρια τα οποία κρίνει η Επιτροπή Ορφανών Φαρμάκων (Committee for Orphan Medicinal Products - COMP) (<https://www.legislation.gov.uk/>):

1. Το δυνητικό ορφανό φάρμακο ενδείκνυται για την πρόληψη, θεραπεία ή διάγνωση μιας επικίνδυνης ασθένειας που απειλεί τη ζωή του ανθρώπου ή μίας χρόνιας εξουθενωτικής νόσου που επηρεάζει έως και 5 άτομα ανά 10.000 κατοίκους.
2. Το φάρμακο αυτό θα προσδώσει σημαντικό όφελος στους πάσχοντες.

Κάθε τέτοια αίτηση μπορεί να υποβληθεί πριν από την αίτηση για άδεια κυκλοφορίας. Το ευρωπαϊκό σύστημα διαθέτει τους εξής τρόπους για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας:

- I. Την κεντρική διαδικασία, βάσει της οποίας η άδεια αξιολογείται πανευρωπαϊκά και ισχύει σε όλη την ΕΕ. Η αίτηση αρχικά κατατίθεται στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και στη συνέχεια η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (ή αντίστοιχα για Κτηνιατρική Χρήση) την αξιολογεί και κρίνει εάν θα δοθεί άδεια.
- II. Την εθνική διαδικασία, κατά την οποία η αίτηση για την έγκριση αφορά ένα κράτος-μέλος.

Εναλλακτικά, όταν μία παρασκευάστρια εταιρεία ενδιαφέρεται να λάβει άδεια κυκλοφορίας ενός φαρμάκου σε πολλά κράτη μέλη ακολουθεί τις εξής διαδικασίες:

- III. Την αποκεντρωμένη διαδικασία, όπου το φάρμακο δεν έχει λάβει έγκριση σε καμία χώρα και μία εταιρεία αιτείται για άδεια κυκλοφορίας σε ένα ή περισσότερα κράτη-μέλη της ΕΕ.
- IV. Τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης, όπου μία εταιρεία η οποία έχει λάβει έγκριση για την κυκλοφορία ενός φαρμάκου σε ένα κράτος μέλος της ΕΕ, αιτείται για αναγνώριση της άδειας και σε άλλες χώρες της ΕΕ.

Αφού ολοκληρωθεί η αξιολόγηση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, δημοσιεύεται μία Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης, τα στοιχεία της οποίας είναι διαθέσιμα στο κοινό (<https://www.adrreports.eu/>).

Αντίστοιχα, για την λήψη άδειας χαρακτηρισμού ενός ορφανού φαρμάκου από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration - FDA) της Αμερικής, πρέπει να πληρούνται τα εξής κριτήρια:

1. Το σκεύασμα θα πρέπει να απευθύνεται σε άτομα με κάποια σπάνια ασθένεια ή πάθηση.
2. Να υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση ή δεδομένα επιπολασμού που θα καταδεικνύουν ότι η πάθηση για την οποία αναπτύχθηκε το φάρμακο είναι σπάνια.
3. Να υπάρχει μια επιστημονική τεκμηρίωση που να αιτιολογεί την χρήση του φαρμάκου για τη θεραπεία της σπάνιας νόσου.

Αναφορικά με την έγκριση φαρμάκων στην Αμερική, η εκάστοτε αίτηση κατατίθεται και αξιολογείται από τον FDA. Υπάρχουν διαφορετικές αιτήσεις ανάλογα με το είδος της έγκρισης που ζητείται. Συγκεκριμένα:

- Investigational New Drug application (IND): Αίτηση για την έναρξη κλινικών μελετών στον άνθρωπο προκειμένου να ελεγχθεί η καταλληλότητα και η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου, αφού έχουν προηγηθεί δοκιμές σε πειραματόζωα (Rick N.G., 2008).
- New Drug Application (NDA): Αίτηση για νέα άδεια κυκλοφορίας που κατατίθεται στον FDA, εφόσον επιβεβαιωθεί η ασφάλεια του φαρμάκου από τις κλινικές μελέτες (Rick N.G., 2008).
- Abbreviated New Drug Application (ANDA): Αίτηση η οποία αφορά την έγκριση γενόσημων φαρμάκων (Rick N.G., 2008).
- Therapeutic Biologics Application (BLA): Αίτηση για την έγκριση σκευασμάτων που προέρχονται από ζώα ή μικροοργανισμούς (πχ μονοκλωνικά αντισώματα) ή που χρησιμοποιούνται σε ανοσοθεραπείες (<https://www.fda.gov/>).
- Drug Application for over the Counter (OTC) Drugs: Αίτηση για την έγκριση μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων.

Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι ο Καναδάς είναι μία από τις λίγες ανεπτυγμένες χώρες που δεν διαθέτει κανονιστικό πλαίσιο για τα ορφανά φάρμακα (Gammie et al., 2015). Προκειμένου να θεωρηθεί ορφανό ένα φάρμακο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μίας σπάνιας ασθένειας, η οποία είναι μία απειλητική για τη ζωή νόσος που επηρεάζει λιγότερα από 1 άτομο στα 2000 (Divino et al., 2016b). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών σκευασμάτων επιβλέπονται από το Υποκατάστημα Προϊόντων Υγείας και Τροφίμων (Health Products and Food Branch - HPFB) του Καναδά. Για να μπορέσει ένα φάρμακο να πάρει άδεια κυκλοφορίας στον Καναδά, θα πρέπει πρώτα να έχουν ολοκληρωθεί προκλινικές *in vitro* και *in vivo* μελέτες, σε κυτταροκαλλιέργειες και σε πειραματόζωα αντίστοιχα και στη συνέχεια κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. Αρχικά, ο παρασκευαστής υποβάλλει μία αίτηση για έγκριση στον Health Canada, έναν κυβερνητικό μηχανισμό ο οποίος επιβλέπει την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την ποιότητα του φαρμάκου. Αν ο HPFB (η εθνική αρχή που ανήκει στον Health Canada) εγκρίνει την άδεια αφού πρώτα εξετάσει τα οφέλη και τους κινδύνους, τότε αυτό μπορεί να συνταγογραφηθεί από τους επαγγελματίες υγείας. Σε αντίθετη περίπτωση που το φάρμακο δεν εγκριθεί τότε ο παρασκευαστής καταθέτει εκ νέου

αίτηση με όποια πρόσθετα έγγραφα του ζητηθούν (Jimson and Raju, 2020).

3.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη ζήτηση ορφανών φαρμάκων

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, εξ' ορισμού τα ορφανά φάρμακα προορίζονται για την αντιμετώπιση τόσο σπάνιων ασθενειών που τις περισσότερες φορές οι φαρμακευτικές εταιρείες δείχνουν απροθυμία να τα αναπτύξουν, καθώς απευθύνονται σε ένα μικρό μέγεθος της αγοράς, γεγονός που φέρει κίνδυνο για μη απόσβεση του κεφαλαίου που επενδύουν αρχικά για την παρασκευή των φαρμάκων αυτών, δεδομένου ότι η παραγωγή είναι σύνθετη, χρονοβόρα και απαιτεί άφθονους πόρους καθώς και εγκαταστάσεις που κοστίζουν εκατοντάδες εκατομμύρια ευρώ. Ο σημαντικότερος, λοιπόν, παράγοντας που επηρεάζει τη ζήτηση των ορφανών φαρμάκων είναι ο οικονομικός. Η συνέπεια όλων αυτών είναι η άνιση πρόσβαση των ασθενών στη θεραπεία, τη στιγμή που η αυξημένη εισαγωγή ακριβών φαρμάκων ωθεί τη λειτουργικότητα των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης στα άκρα (Luzzatto et al., 2018).

Για τους λόγους αυτούς η ΕΕ θέσπισε νομοθεσία με σκοπό να δώσει κίνητρα στις παρασκευάστριες εταιρείες για την παραγωγή ορφανών φαρμάκων. Ένα από τα επενδυτικά κίνητρα που δόθηκαν αφορούσε την απονομή δεκαετούς εμπορικής αποκλειστικότητας. Σύμφωνα με την παραπάνω διάταξη, από τη στιγμή που το φάρμακο λαμβάνει άδεια κυκλοφορίας μέσω της κεντρικής διαδικασίας, η ΕΕ και τα κράτη μέλη της, δεν δέχονται και δεν χορηγούν άδεια κυκλοφορίας για κανένα φαρμακευτικό σκεύασμα (με ίδια δραστική ουσία) με παρόμοια θεραπευτική ένδειξη για μία χρονική περίοδο δέκα ετών (Franco, 2013). Πρέπει να σημειωθεί βέβαια ότι μία τέτοια κίνηση επιτρέπει την ανάπτυξη μονοπωλίου στην αγορά και με αυτόν τον τρόπο οι κατασκευαστές μπορούν να προβούν σε υπερχρεώσεις του φαρμάκου (Hyry et al., 2016). Παρόλα αυτά, υπάρχει περίπτωση ο κανόνας αυτός να παραβλεφθεί και να δοθεί άδεια κυκλοφορίας σε άλλο παρόμοιο φάρμακο στις ακόλουθες περιπτώσεις: α) έχει δοθεί συγκατάθεση από τον πρώτο κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, β) καθίσταται αδύνατο από τον πρώτο κάτοχο να παράξει επαρκείς ποσότητες του φαρμάκου, γ) μπορεί να αποδειχθεί ότι το νέο παρόμοιο φάρμακο είναι ασφαλέστερο ή αποτελεσματικότερο σε σχέση με αυτό που ήδη κυκλοφορεί.

Επιπλέον, σημαντική επιρροή ασκεί και η κατάσταση της υγείας του πληθυσμού, η οποία μπορεί να εξαρτάται από δημογραφικούς παράγοντες (γήρανση, κ.τ.λ.), διατροφικές συνήθειες (παχυσαρκία), τον τρόπο ζωής (κάπνισμα και λοιπές καταχρήσεις), τη φυσική δραστηριότητα, κλπ. Επίσης, η ζήτηση διαμορφώνεται και από παράγοντες όπως τα

χαρακτηριστικά των φαρμάκων (αποτελεσματικότητα, παρενέργειες, κ.τ.λ.), το κύρος της κάθε κατασκευάστριας εταιρείας, την πολιτική που ακολουθεί κάθε εταιρεία (προωθητικές ενέργειες κλπ) και τις κυβερνητικές πολιτικές (τιμολόγηση του εκάστοτε παρασκευάσματος, περιορισμός της φαρμακευτικής δαπάνης, προστασία πολιτών από επιδημίες/πανδημίες κλπ).

3.3 Κέρδη και δαπάνες από τα ορφανά φάρμακα

Η εισαγωγή των ορφανών φαρμάκων στην παγκόσμια αγορά έχει φέρει τόσο κέρδη στην οικονομία των εκάστοτε χωρών, όσο και επιβαρύνσεις στα συστήματα υγείας από τις επιπρόσθετες δαπάνες. Τα κέρδη ενός κράτους προκύπτουν από τη δημιουργία νέων θέσεων εργασίας που προκύπτουν για το επιστημονικό προσωπικό που θα απασχοληθεί με την ανάπτυξή τους. Επιπλέον, οι κλινικές έρευνες που διεξάγονται για την ασφάλεια και την καταλληλότητα των φαρμάκων αποφέρουν έσοδα στη χώρα που τις διεξάγει. Προς αυτή τη κατεύθυνση, όροι όπως είναι το «clawback» και «rebate» επιφέρουν σημαντικά επιφανειακά οφέλη στο εκάστοτε κράτος, τα οποία προκύπτουν από την καταβολή «φόρων» από τις φαρμακοβιομηχανίες. Ο όρος «clawback» χρησιμοποιείται για να περιγράψει την επιστροφή ενός χρηματικού ποσού από τις φαρμακευτικές εταιρείες προς το δημόσιο (πχ Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας - ΕΟΠΥΥ). Το ποσό αυτό ισούται με το ποσό που υπερβαίνει το προ-συμφωνημένο χρηματικό όριο που θα δαπανιούνταν για την εξασφάλιση των φαρμάκων των ασφαλισμένων ασθενών. Από την άλλη, ο όρος «rebate» αναφέρεται σε μία θεσμοθετημένη και ακούσια έκπτωση που προσφέρεται στο δημόσιο (ΕΟΠΥΥ) από ιδιώτες παρόχους (φαρμακοποιοί, ιατροί κλπ) (Kani et al., 2017). Οι παραπάνω «φόροι» έρχονται σε αντίθεση με τα κίνητρα ανάπτυξης των ορφανών φαρμάκων, όπως ορίζεται από την Ευρωπαϊκή οδηγία του 2000.

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, η εισαγωγή των ορφανών φαρμάκων στην παγκόσμια αγορά έφερε την ελπίδα για αποτελεσματικές θεραπείες σε ασθενείς με σπάνιες νόσους, από την άλλη όμως έχουν δημιουργηθεί ανισότητες στην πρόσβαση στην υγεία και στη διαθεσιμότητα των φαρμακευτικών σκευασμάτων σε διάφορες χώρες (Czech et al., 2019). Επιπλέον, οι συνολικές δαπάνες για τα φάρμακα έχουν αυξηθεί σημαντικά και ταυτόχρονα τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης βρίσκονται υπό πίεση. Συγκεκριμένα, οι παγκόσμιες πωλήσεις ορφανών φαρμάκων υπολογίστηκαν σε 136 δισεκατομμύρια δολάρια το 2019, που ισοδυναμεί με το 16% της αγοράς συνταγογραφούμενων φαρμάκων

στον κόσμο. Αυτή η αύξηση στις πωλήσεις των ορφανών φαρμάκων αναμένεται να συνεχιστεί σε παγκόσμιο επίπεδο με ρυθμό της τάξης άνω του 12% ετησίως, αγγίζοντας μέχρι το 2024 τα 242 δισεκατομμύρια δολάρια, αντιπροσωπεύοντας το 20,3% της παγκόσμιας αγοράς συνταγογραφούμενων σκευασμάτων (<https://info.evaluate.com>).

Εξίσου σημαντική είναι και η αύξηση των εγκεκριμένων από τον FDA ορφανών φαρμάκων, τα οποία το χρονικό διάστημα 1998-2007 έφτασαν το 23%, ένα ποσοστό που αυξήθηκε στο 42% από το 2008 έως το 2017 (**Διάγραμμα 4**). Το 2018, 34 νέα ορφανά φάρμακα έλαβαν έγκριση αποτελώντας το 58% του συνόλου των νέων εγκρίσεων (Mullard, 2019), ενώ το ποσοστό αυτό αυξήθηκε κατά 18% ετησίως την περίοδο 2011-2016 (Flostrand et al., 2016). Τον Σεπτέμβριο του 2019 ανακοινώθηκε ότι οι τιμές των ορφανών φαρμάκων στις ΗΠΑ ήταν τέσσερις φορές υψηλότερες σε σχέση με άλλες χώρες, με την εθνική δαπάνη για τα φάρμακα να φτάνει το 2011 τα 457 δισεκατομμύρια δολάρια, ποσό που αυξήθηκε κατά 27% μέχρι το 2016 (Witold et al., 2021). Οι δαπάνες για τα συνταγογραφούμενα φάρμακα στις ΗΠΑ έφτασαν το 25,7% το χρονικό διάστημα 2013-2017 λόγω της εισαγωγής των κοστοβόρων ειδικών φαρμακευτικών σκευασμάτων, τα οποία από 333,4 δισεκατομμύρια δολάρια το 2017 αναμένεται να κοστίσουν 435 δισεκατομμύρια δολάρια το 2023 (<https://www.cms.gov> , <https://www.iqvia.com>).



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4

Τα είδη φαρμάκων που εγκρίθηκαν στις ΗΠΑ το χρονικό διάστημα 1998-2017.

Προσαρμογή εικόνας από <https://www.ahip.org/resources/the-rise-of-orphan-drugs>.

Αντίστοιχα, στην ΕΕ, οι πωλήσεις ορφανών φαρμάκων συνολικά σε οκτώ χώρες (Αυστρία, Βέλγιο, Γερμανία, Ισπανία, Γαλλία, Ιρλανδία, Ιταλία, Ηνωμένο Βασίλειο), ανήλθαν το 2017 στα 10,5 δισεκατομμύρια ευρώ, με μερίδιο αγοράς 7,2% και ανάπτυξη 16% ετησίως μεταξύ 2010 και 2017 (Mestre-Ferrandiz et al., 2019). Σημειώνεται ότι οι χώρες αυτές αποτελούν το 77% του ΑΕΠ (Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν) της ΕΕ και το 68% του πληθυσμού. Οι δαπάνες για τα ορφανά φάρμακα αναμένεται να αυξηθούν τα επόμενα χρόνια, επομένως θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για τη διαχείριση των ορφανών φαρμάκων ώστε να διασφαλιστεί η ίση πρόσβαση όλων των ασθενών σε αυτά. Οι προτάσεις που έχουν συζητηθεί μέχρι σήμερα στην ΕΕ προκειμένου να μειωθούν οι τιμές και να γίνει πιο προσιτή η πρόσβαση των ασθενών στα φαρμακευτικά αυτά σκευάσματα περιλαμβάνουν τροποποιήσεις στις τεχνικές οικονομικής αξιολόγησης των φαρμάκων (Hughes-Wilson et al., 2012, Fellows and Hollis, 2013), κινήσεις διαπραγματεύσεων στην ΕΕ για την αποζημίωση και τιμολόγηση των φαρμάκων αυτών (DiMasi et al., 2016) και υποστήριξη μη κερδοσκοπικών οργανισμών για την αναζήτηση νέων ορφανών φαρμάκων (Wouters et al., 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΟΡΦΑΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΧΩΡΕΣ ΤΗΣ Ε.Ε.

Σε αυτό το κεφάλαιο θα γίνει αναφορά στον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το ευρωπαϊκό ρυθμιστικό σύστημα φαρμάκων, το οποίο ουσιαστικά αποτελεί μία συνεργασία μεταξύ της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, του EMA και των ρυθμιστικών αρχών φαρμάκων στα κράτη μέλη της ΕΕ και τον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΟΧ). Οι ρυθμιστικές αυτές αρχές απαριθμούνται γύρω στις 50 από τις 31 χώρες του ΕΟΧ, οι οποίες είναι τα 28 κράτη μέλη της ΕΕ συν τις Ισλανδία, Λιχτενστάιν και Νορβηγία. Θα περιγραφεί ο τρόπος έγκρισης και παρακολούθησης των φαρμάκων στην ΕΕ, όπως επίσης και το πως το ευρωπαϊκό ρυθμιστικό δίκτυο φαρμάκων κινείται για να μπορέσουν όλοι οι ασθενείς της ΕΕ να έχουν πρόσβαση σε ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα έναντι της νόσου που τους ταλαιπωρεί.

4.1 Ευρωπαϊκό ρυθμιστικό σύστημα φαρμάκων

Η λειτουργία όλων των κρατών μελών της ΕΕ βάσει των ίδιων κανόνων αναφορικά με την έγκριση και την παρακολούθηση των φαρμάκων είναι υψίστης σημασίας. Για το λόγο αυτό, ο EMA και τα κράτη μέλη συνεργάζονται μεταξύ τους και ανταλλάσσουν πληροφορίες για θέματα που αφορούν τη ρύθμιση των φαρμάκων, όπως για παράδειγμα η καταγραφή ανεπιθύμητων παρενεργειών των σκευασμάτων, η παρακολούθηση των κλινικών δοκιμών και η πραγματοποίηση ελέγχων στους παρασκευαστές φαρμάκων ώστε να εξασφαλίζεται η συμμόρφωσή τους ως προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική (ΟΠΠ), την ορθή κλινική πρακτική (ΟΚΠ), την ορθή πρακτική φαρμακοεπαγρύπνησης (ΟΠΦ) και την ορθή πρακτική διανομής (ΟΠΔ).

Ο EMA ιδρύθηκε το 1995 και σήμερα έχει ως έδρα το Άμστερνταμ. Ο κύριος ρόλος του στο σύστημα της ρύθμισης είναι η επιστημονική αξιολόγηση, η εποπτεία και η παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων που προορίζονται τόσο για τους ασθενείς, όσο και τα ζώα στην ΕΕ (<https://european-union.europa.eu/>). Σε συνεργασία με ειδικές επιστημονικές επιτροπές συντάσσει επιστημονικές κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες γνωστοποιούνται σε όλους τους υπεύθυνους παρασκευαστές φαρμάκων που επιθυμούν να λάβουν άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ, ενώ παράλληλα προσφέρει συμβουλές στις

επιχειρήσεις αναφορικά με την ανάπτυξη συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων (<https://www.ema.europa.eu/>). Οι επιστημονικές αυτές επιτροπές είναι οι:

- Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP)
- Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC)
- Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (Committee for Veterinary Medicinal Products - CVMP)
- Επιτροπή Ορφανών Φαρμάκων (Committee for Orphan Medicinal Products - COMP)
- Επιτροπή Φαρμάκων Φυτικής Προέλευσης (Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC)
- Επιτροπή Προηγμένων Θεραπειών (Committee for Advanced Therapies - CAT)
- Παιδιατρική Επιτροπή (Paediatric Committee - PDCO)

Αντίστοιχα, οι αρμοδιότητες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής αρχικά περιλαμβάνουν τη χορήγηση, απόρριψη, τροποποίηση ή αναστολή αδειών κυκλοφοριών των φαρμάκων για τα οποία έχει κατατεθεί αίτηση μέσω της κεντρικής διαδικασίας. Επιπλέον, έχει τη δυνατότητα υποβολής νέων ή τροποποιημένων νομοθετικών προτάσεων στον τομέα των φαρμάκων και οφείλει επιπλέον να εγκρίνει τα εκτελεστικά μέτρα και να εξασφαλίζει την ορθή εφαρμογή του δικαίου της ΕΕ σχετικά με τα φαρμακευτικά σκευάσματα. Τέλος, διαμεσολαβεί για τη συνεργασία με τους αντίστοιχους διεθνείς εταίρους προωθώντας έτσι το ρυθμιστικό σύστημα της ΕΕ σε διεθνές επίπεδο (<https://www.ema.europa.eu/>).

Το τρίτο βασικό μέλος του ευρωπαϊκού ρυθμιστικού συστήματος φαρμάκων είναι οι εθνικές αρμόδιες αρχές, οι οποίες αναλαμβάνουν τη ρύθμιση των φαρμακευτικών σκευασμάτων ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης στην ΕΕ. Το έργο τους επιτελείται υπό την συγκρότηση ενός δικτύου γνωστού ως Επικεφαλής των Οργανισμών Φαρμάκων (HMA) και πραγματοποιούν τέσσερις ετήσιες συναντήσεις στις οποίες γίνονται συζητήσεις γύρω από ζητήματα στρατηγικής. Κάποια σημαντικά θέματα που αφορούν το έργο τους είναι ζητήματα φαρμακο-επαγρύπνησης, διαχείρισης κινδύνου και διάχυσης πρακτικών για τη βέλτιστη λειτουργία. Εξίσου σημαντική ευθύνη τους όμως είναι και η χορήγηση αδειών στους παρασκευαστές, εισαγωγείς και διανομείς φαρμάκων στην ΕΕ προκειμένου να μπορούν να ασκούν τις δραστηριότητές τους (<https://www.ema.europa.eu/>).

Όταν η δραστική ουσία ενός φαρμάκου εισάγεται στην ΕΕ θα πρέπει να συνοδεύεται από την αντίστοιχη έγγραφη δήλωση από το κράτος που είναι υπεύθυνο για την παρασκευή του, όπου να βεβαιώνεται ότι η ορθή παρασκευαστική πρακτική (ΟΠΠ) που ακολουθήθηκε, η οποία εγγυάται την ασφάλεια και την καταλληλότητα του προϊόντος, ακολουθεί τα αναγνωρισμένα πρότυπα ΟΠΠ της ΕΕ. Έτσι, προκειμένου ένα φάρμακο να μπορέσει να παραχωρηθεί στην αγορά της ΕΕ, θα πρέπει πρώτα να επιβεβαιώνεται ότι έχει παρασκευαστεί και ελεγχθεί σύμφωνα με την ΟΠΠ και τους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Αν το σκεύασμα εισάγεται από χώρα εκτός της ΕΕ, θα πρέπει να προηγηθεί πλήρους αναλυτικός έλεγχος στην ΕΕ, με εξαίρεση την περίπτωση όπου υπάρχει συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης μεταξύ της χώρας που γίνεται η εξαγωγή και της ΕΕ (<https://www.ema.europa.eu/>).

Η πορεία ενός φαρμάκου στην ευρωπαϊκή αγορά παρακολουθείται συνεχώς αναφορικά με την ασφάλειά του, ένα έργο το οποίο αναλαμβάνει μία ειδική επιτροπή, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC). Εάν προκύψει κάποιο ζήτημα ασφαλείας για ένα σκεύασμα, τότε τα ρυθμιστικά μέτρα που λαμβάνονται ισχύουν για όλη την ΕΕ και ενημερώνονται ασθενείς και επαγγελματίες υγείας. Η ΕΕ διαθέτει ένα ηλεκτρονικό πληροφοριακό σύστημα, το οποίο διαχειρίζεται ο EMA, η βάση EudraVigilance, όπου καταχωρούνται όλες οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρόσβαση σε αυτές τις πληροφορίες έχουν εκτός από τον EMA και όλα τα κράτη μέλη και το κοινό. Τέλος, αρμοδιότητα της επιτροπής είναι και η παροχή συστάσεων στο ευρωπαϊκό ρυθμιστικό δίκτυο φαρμάκων αναφορικά με τη διαχείριση κινδύνου και την ισορροπία μεταξύ οφέλους και βλάβης που μπορεί να επιφέρουν τα φάρμακα ύστερα από την κυκλοφορία τους στην αγορά (<https://www.ema.europa.eu/>).

Όταν πλέον τα φαρμακευτικά προϊόντα περνάνε σε φάση κλινικής δοκιμής, οι διαδικασίες έγκρισης και επίβλεψης περνάνε στον έλεγχο του εκάστοτε κράτους μέλους όπου διεξάγεται η δοκιμή. Οι εγκεκριμένες κλινικές δοκιμές αναρτώνται στην Ευρωπαϊκή Βάση Δεδομένων Κλινικών Δοκιμών (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database - EudraCT), στην οποία έχουν πρόσβαση οι εθνικές αρμόδιες αρχές και οι χορηγοί των κλινικών δοκιμών για την άντληση πληροφοριών σχετικά με τα πρωτόκολλα και τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών, ενώ το κοινό έχει πρόσβαση μόνο σε ένα μέρος αυτών των πληροφοριών μέσω του μητρώου κλινικών δοκιμών της ΕΕ (<https://www.ema.europa.eu/>).

4.2 Κανονισμός Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου για τα ορφανά φάρμακα

Σε προηγούμενα κεφάλαια και υποκεφάλαια της παρούσας εργασίας έχει γίνει εκτενής αναφορά του περιεχομένου του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Δεκεμβρίου 1999 για τα ορφανά φάρμακα. Πέραν της αναφοράς στα κριτήρια βάσει των οποίων ένα φάρμακο ορίζεται ως ορφανό, καθώς και στις αρμοδιότητες της επιτροπής ορφανών φαρμάκων (π.χ βλ. υποκεφάλαιο «4.1 Φαρμακευτική νομοθεσία»), στο παρόν υποκεφάλαιο θα αναφέρουμε τη διαδικασία διαγραφής ενός ορφανού φαρμάκου από το μητρώο και την έκδοση κοινοτικής άδειας κυκλοφορίας για ένα σκεύασμα.

Όπως έχουμε αναφέρει, η διαδικασία ένταξης ενός φαρμάκου στην κατηγορία των ορφανών, περιλαμβάνει αρχικά την κατάθεση της αίτησης του υποστηρικτή (κάθε φυσικό ή νομικό πρόσωπο που επιδιώκει τον χαρακτηρισμό ενός φαρμάκου ως ορφανό), η οποία ελέγχεται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για την Αξιολόγηση των Φαρμάκων, εντός 90 ημερών, σε συνεργασία με την επιτροπή για τα ορφανά φάρμακα. Σε περίπτωση που δεν πληρούνται τα κριτήρια της αίτησης, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για την Αξιολόγηση των Φαρμάκων ενημερώνει τον υποστηρικτή, ο οποίος έχει στη διάθεσή του 90 ημέρες για να υποβάλει τα σχετικά τροποποιητικά έγγραφα. Τελικά, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εκδίδει την τελική απόφαση εντός 30 ημερών και το φάρμακο καταχωρείται στο κοινοτικό μητρώο ορφανών φαρμάκων. Οι περιπτώσεις κατά τις οποίες ένα ορφανό φάρμακο μπορεί να διαγραφεί από το μητρώο είναι οι εξής:

α) Ύστερα από σχετικό αίτημα του υποστηρικτή.

β) Σε περίπτωση που διαπιστωθεί ότι δεν πληρούνται τα απαραίτητα κριτήρια για τον χαρακτηρισμό του φαρμάκου ως ορφανού, πριν από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

γ) Όταν λήξει η περίοδος εμπορικής αποκλειστικότητας που δίδεται από την ΕΕ προς τους παρασκευαστές ως επενδυτικό κίνητρο.

Ο υπεύθυνος της κυκλοφορίας του ορφανού φαρμάκου έχει το δικαίωμα να ζητήσει έκδοση άδειας κυκλοφορίας από την Κοινότητα, όπως προβλέπεται από τον Κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93, και έτσι η Κοινότητα χορηγεί στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για την Αξιολόγηση των Φαρμάκων ετήσια ειδική συνεισφορά.

4.3 Σύστημα υγείας Ευρωπαϊκών χωρών

Σε μία έρευνα που διεξήχθη το 2010, μελετήθηκε το θέμα της πρόσβασης των κατοίκων ευρωπαϊκών χωρών σε ορφανά φάρμακα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, σε κάποιες ευρωπαϊκές χώρες όπως είναι η Ελλάδα, η προσβασιμότητα ήταν σημαντικά μικρότερη σε σχέση με άλλες χώρες, όπως είναι η Γαλλία. Η προσβασιμότητα των ασθενών στα φάρμακα είναι ένα θέμα που εξαρτάται σημαντικά και από την τιμή του εκάστοτε φαρμάκου, με αρκετές χώρες εντός ΕΕ να έχουν χαμηλές τιμές στα ορφανά φάρμακα, όπως π.χ το Βέλγιο και η Ολλανδία, και άλλες να έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές, δυσχεραίνοντας έτσι την πρόσβαση των ασθενών. Επιπλέον, η νομοθεσία της κάθε χώρας καθορίζει τη διαθεσιμότητα των ορφανών φαρμάκων, παρόλα αυτά δεν διαθέτουν όλες οι χώρες ανάλογο νομοθετικό πλαίσιο, όπως π.χ η Ελβετία και η Σερβία.

Το ζήτημα της αποζημίωσης των φαρμάκων είναι ένας εξίσου σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την προσβασιμότητα των ασθενών στα φαρμακευτικά σκευάσματα (Blankart et al., 2011), με κάποιες ευρωπαϊκές χώρες να υιοθετούν ελαστικές πολιτικές αποζημίωσης των ορφανών φαρμάκων, όπως π.χ η Σουηδία και η Ουγγαρία (Picavet et al., 2012, Kockaya et al., 2014, Dupont and Van Wilder, 2011). Επιπρόσθετα, κάποιες χώρες, όπως η Ελλάδα, η Ιταλία και η Γερμανία, υποστηρίζουν συστήματα πρόνοιας στους πάσχοντες, ώστε να μπορέσουν να καλύψουν το κόστος της περίθαλψής τους (Brabers et al., 2011, Thamer et al., 1998). Παρακάτω γίνεται αναφορά στο σύστημα υγείας πέντε μεγάλων ευρωπαϊκών χωρών: Αγγλία, Σουηδία, Ιταλία, Γερμανία και Γαλλία.

4.3.1 Αγγλία

Το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης του Ηνωμένου Βασιλείου ονομάζεται Εθνική Υπηρεσία Υγείας (National Health Service – NHS) και χρηματοδοτείται από την κυβέρνηση. Περιλαμβάνει τα συστήματα NHS της Αγγλίας, της Σκωτίας, της Ουαλίας, καθώς και το σύστημα Υγείας και Κοινωνικής Φροντίδας της Βόρειας Ιρλανδίας. Οι πολίτες έχουν πρόσβαση σε αυτό το σύστημα περίθαλψης, αλλά όποιος επιθυμεί μπορεί να συνάψει και συμφωνητικό ιδιωτικής ασφάλισης υγείας. Σε κάθε χώρα το σύστημα υγείας παρέχει διαφορετικές πολιτικές και προτεραιότητες, παρόλα αυτά ο δημόσιος αλλά και ο ιδιωτικός τομέας παραμένουν στη διάθεση των μόνιμων κατοίκων. Στην περίπτωση της Αγγλίας, το δημόσιο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης κατέχει τον κύριο ρόλο και οι

υπηρεσίες κοινωνικής φροντίδας βρίσκονται υπό την ευθύνη του τοπικού NHS και υπό την καθοδήγηση του Υπουργείου Υγείας (Cylus et al., 2015).

Μία σημαντική πτυχή της υγειονομικής περίθαλψης είναι η ποιότητα και η ασφάλεια, η εξασφάλιση των οποίων αποτελεί και έναν από τους βασικότερους στόχους του NHS. Αναφορικά με το θέμα της εξασφάλισης ποιότητας, έχουν οριστεί αρκετοί ρυθμιστικοί φορείς υπεύθυνοι για την αξιολόγηση των υπηρεσιών υγείας που διατίθενται στους ασθενείς από τον δημόσιο και τον ιδιωτικό τομέα. Στην Αγγλία υπήρχαν τρεις φορείς που ήταν υπεύθυνοι για την ασφάλεια της περίθαλψης, η Επιτροπή Υγείας, η Επιτροπή για την Επιθεώρηση Κοινωνικής Φροντίδας και η Επιτροπή Νόμου Ψυχικής Υγείας, οι οποίες όλες μαζί συγχωνεύτηκαν στην Επιτροπή Ποιότητας Φροντίδας το 2008. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στην επίβλεψη της παρεχόμενης περίθαλψης έχει και το Υπουργείο Υγείας με τις αρμόδιες περιφερειακές οργανώσεις (Cylus et al., 2015).

Το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας (National Institute for health and Care Excellence - NICE) είναι ένας δημόσιος φορέας του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Φροντίδας στην Αγγλία, που λειτουργεί ανεξάρτητα από την κυβέρνηση και οι αρμοδιότητες του οποίου είναι οι εξής (<https://www.nice.org.uk/>):

- 1) Η χρήση τεχνολογιών υγείας εντός της NHS της Αγγλίας και της Ουαλίας.
- 2) Η καθοδήγηση για την ανεύρεση της σωστής θεραπείας και φροντίδας νοσούντων ατόμων.
- 3) Η παροχή συμβουλών προς τους εργαζόμενους του δημόσιου τομέα προκειμένου να προαχθεί η υγεία και να προληφθούν οι ασθένειες.
- 4) Η καθοδήγηση για τη χρήση υπηρεσιών κοινωνικής φροντίδας.

Ουσιαστικά, κύριος ρόλος του NICE είναι η αξιολόγηση νέων φαρμάκων και θεραπειών και η παροχή κατευθυντήριων γραμμών αναφορικά με την αντιμετώπιση σοβαρών καταστάσεων και την αποτελεσματική χρήση των υπηρεσιών δημόσιας υγείας και κοινωνικής φροντίδας. Ιδρύθηκε το 1999 ως Εθνικό Ινστιτούτο Κλινικής Αριστείας, και έξι χρόνια αργότερα ενώθηκε με την Υπηρεσία Ανάπτυξης Υγείας και συστάθηκε το νέο Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας, ενώ τελικά μετονομάστηκε σε Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας το 2013. Από τον Ιανουάριο του 2005, το NHS της Αγγλίας και της Ουαλίας υποχρεούνται βάσει νόμου να διαθέτουν χρηματοδότηση για φάρμακα και θεραπείες όπως συνίσταται από το συμβούλιο

αξιολόγησης τεχνολογίας της NICE (<https://www.nice.org.uk/>). Η NICE εκτιμά την ποιότητα των φαρμάκων μέσω μιας διαδικασίας αξιολόγησης της τεχνολογίας, γεγονός που σημαίνει ότι μία μερίδα φαρμάκων που απευθύνονται σε άτομα με πολύ σπάνιες παθήσεις υφίσταται παρακολούθηση μέσω μιας διαδικασίας αξιολόγησης υψηλής εξειδίκευσης της τεχνολογίας (Highly Specialised Technology - HST).

Οι πηγές χρηματοδότησης του συστήματος υγείας της Αγγλίας είναι κυρίως ο κρατικός προϋπολογισμός και οι ιδιωτικές δαπάνες. Η κύρια εισοδηματική πηγή του εθνικού συστήματος υγείας όμως είναι η γενική φορολογία, δηλαδή η καταβολή των φόρων εισοδήματος, Φ.Π.Α., εταιρικών φόρων και ειδικών φόρων κατανάλωσης (πχ αλκοόλ). Οι εργοδότες καταβάλλουν υποχρεωτικά ασφαλιστικές εισφορές για τους υπαλλήλους τους, αλλά και τους ελεύθερους επαγγελματίες, με το 10% αυτών να χρησιμοποιούνται για την κάλυψη αναγκών του εθνικού συστήματος υγείας (McKenna H, Dunn P., Northern E., Buckley T., 2017). Σε γενικές γραμμές, η πληθώρα των υπηρεσιών υγείας στην Αγγλία είναι δωρεάν, με εξαίρεση κάποιων υπηρεσιών οι οποίες καλύπτονται οικονομικά από τον ασθενή.

4.3.2 Σουηδία

Το σουηδικό κράτος είναι ένα κράτος πρόνοιας με ένα άρτιο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης υπεύθυνο για τη διασφάλιση της υγείας όλων των πολιτών. Υπάρχουν τρεις βασικές αρχές που διέπουν το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης στη Σουηδία (Anell et al., 2012):

- Η αρχή της ανθρώπινης αξιοπρέπειας, σύμφωνα με την οποία όλοι οι πολίτες έχουν ίδια δικαιώματα ως προς την αξιοπρέπεια, ανεξαρτήτως της κοινωνικής τους θέσης.
- Η αρχή της ανάγκης και της αλληλεγγύης, η οποία υποστηρίζει ότι οι έχοντες μεγαλύτερη ανάγκη, έχουν και προτεραιότητα στην παροχή ιατρικής φροντίδας.
- Η αρχή της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας, που υποδηλώνει ότι η επιλογή των κατάλληλων υγειονομικών παροχών θα πρέπει να συνοδεύεται από μια λογική σχέση μεταξύ του κόστους και της αποτελεσματικότητάς τους.

Η πολιτική που ακολουθείται για τη δημόσια υγεία καλείται να καλύψει 11 βασικούς στόχους, την παρακολούθηση και αξιολόγηση των οποίων αναλαμβάνει το Σουηδικό Εθνικό Ινστιτούτο Δημόσιας Υγείας (Swedish National Institute of Public Health, 2011):

1. Συμμετοχή και επιρροή στην κοινωνία
2. Οικονομικά και κοινωνικά ζητήματα
3. Κοινωνικές συνθήκες στη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας
4. Συνθήκες υγείας στους επαγγελματικούς χώρους
5. Περιβάλλοντα και προϊόντα
6. Υγειονομικές παροχές υπέρ της υγείας
7. Διαφύλαξη από μεταδοτικές ασθένειες
8. Σεξουαλικότητα και αναπαραγωγική υγεία
9. Σωματική δραστηριότητα
10. Διατροφικές συνήθειες και κατανάλωση φαγητού
11. Καπνός, αλκοόλ, ναρκωτικά, ντόπινγκ και τζόγος

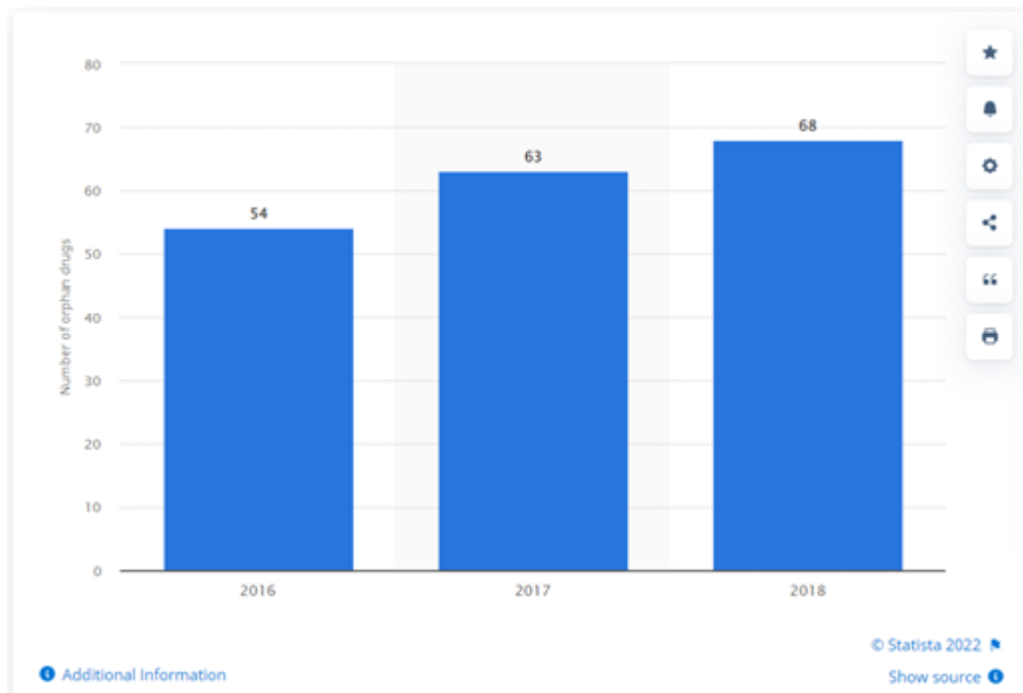
Το σύστημα υγείας στη Σουηδία είναι οργανωμένο σε τρία επίπεδα: το εθνικό, το περιφερειακό και το τοπικό. Το κράτος έχει την πολιτική ευθύνη μέσω του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικών Υποθέσεων, ενώ υπάρχουν οκτώ κρατικοί φορείς που συμμετέχουν στην παροχή υπηρεσιών δημόσιας υγείας: το Εθνικό Συμβούλιο Υγείας και Πρόνοιας, η Επιτροπή Ιατρικής Υπευθυνότητας (HSAN), το Σουηδικό Συμβούλιο για την Αξιολόγηση της Τεχνολογίας στην Υγεία, ο Οργανισμός Ιατρικών Προϊόντων (MPA), ο Οργανισμός Οδοντιατρικών και Φαρμακευτικών Παροχών (TLV), ο Σουηδικός Οργανισμός Υγείας και Ανάλυσης Υπηρεσιών Φροντίδας, η Σουηδική Υπηρεσία Κοινωνικών Ασφαλίσεων και το Εθνικό Ινστιτούτο Δημόσιας Υγείας (Anell et al., 2012).

Το θέμα της χρηματοδότησης των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης έχουν αναλάβει τα 17 νομαρχιακά συμβούλια και οι 4 περιφερειακοί φορείς του κράτους. Οι 290 δήμοι της χώρας έχουν νομικό χρέος να καλύψουν τις ανάγκες των ηλικιωμένων και των ατόμων με αναπηρία για υγειονομική περίθαλψη και στέγαση. Στη βάση του συστήματος βρίσκεται η πρωτοβάθμια περίθαλψη, με πάνω από 1100 μονάδες σε όλη τη χώρα, ενώ επίσης υπάρχουν περίπου 70 νοσοκομεία σε επίπεδο νομού. Από αυτά, τα επτά πανεπιστημιακά νοσοκομεία διαθέτουν τον κατάλληλο τεχνικό εξοπλισμό για την απαραίτητη φροντίδα που απαιτούν ορισμένοι ασθενείς με σοβαρά νοσήματα. Οι κομητείες της χώρας ομαδοποιούνται σε έξι περιφέρειες που μέσω της συνεργασίας τους

έχουν την ευθύνη για την παροχή υπηρεσιών τριτοβάθμιας ιατρικής περίθαλψης. Όλη η παρακολούθηση και η αξιολόγηση της δημόσιας υγείας της Σουηδίας βρίσκεται υπό το Εθνικό Ινστιτούτο Δημόσιας Υγείας (Anell et al., 2012).

Τα φάρμακα στη Σουηδία, συνταγογραφούμενα ή μη, διανέμονται στους ασθενείς και τα νοσοκομεία μέσα από τα περίπου 1200 φαρμακεία της χώρας. Μέχρι το 2009, όλα τα σκευάσματα βρίσκονταν στη διάθεση της αγοράς μέσα από την κρατική Εθνική Εταιρεία Σουηδικών Φαρμακείων, κάτι το οποίο στη συνέχεια τροποποιήθηκε και έγινε δυνατή η πώληση φαρμάκων και από άλλα σημεία, όπως πχ από παντοπωλεία, τη στιγμή που τα μισά κρατικά φαρμακεία, διαχειριζόμενα από την Εθνική Εταιρεία Σουηδικών Φαρμακείων, πωλήθηκαν. Σημειώνεται μάλιστα ότι μετά τη μεταρρύθμιση, ο αριθμός των φαρμακείων αυξήθηκε περίπου κατά 20% (Anell et al., 2012).

Μέχρι το 2009 είχαν καταγραφεί στη Σουηδία περίπου 9000 φαρμακευτικά σκευάσματα και περίπου 1200 δραστικές ουσίες, με τις συνολικές πωλήσεις των προϊόντων στα φαρμακεία να ανέρχονται στις 35,7 δισεκατομμύρια κορώνες Σουηδίας, ένα ποσό που αντιστοιχεί περίπου σε 4 δισεκατομμύρια ευρώ, με τα δύο τρίτα αυτών να αντιστοιχούν σε συνταγογραφούμενα φάρμακα. Η απόφαση για το εάν ένα φάρμακο θα έμπαινε στο σύστημα αποζημίωσης πέρασε στα χέρια του Οργανισμού Οδοντιατρικών και Φαρμακευτικών Παροχών από τον Οκτώβριο του 2002, τη στιγμή που και τα γενόσημα φάρμακα πήραν τη θέση τους στην αγορά, αποτελώντας μία φθηνότερη εναλλακτική λύση των συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Χαρακτηριστικό είναι να αναφέρουμε ότι το 2009 οι πωλήσεις γενόσημων φαρμάκων στη Σουηδία αποτελούσαν το 14,4% της συνολικής αξίας από τις πωλήσεις φαρμακευτικών σκευασμάτων στη χώρα (Anell et al., 2012). Σημαντικό είναι επίσης να αναφέρουμε πως ο αριθμός των ορφανών φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν στη χώρα το έτος 2018 αυξήθηκε κατά 26% μέσα σε δύο χρόνια (**Διάγραμμα 5**).



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5

Ο αριθμός των ορφανών φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν στη Σουηδία κατά το χρονικό διάστημα 2016-2018. Προσαρμογή εικόνας από <https://www.statista.com/statistics/947548/number-of-orphan-drugs-used-in-sweden/>

4.3.3 Ιταλία

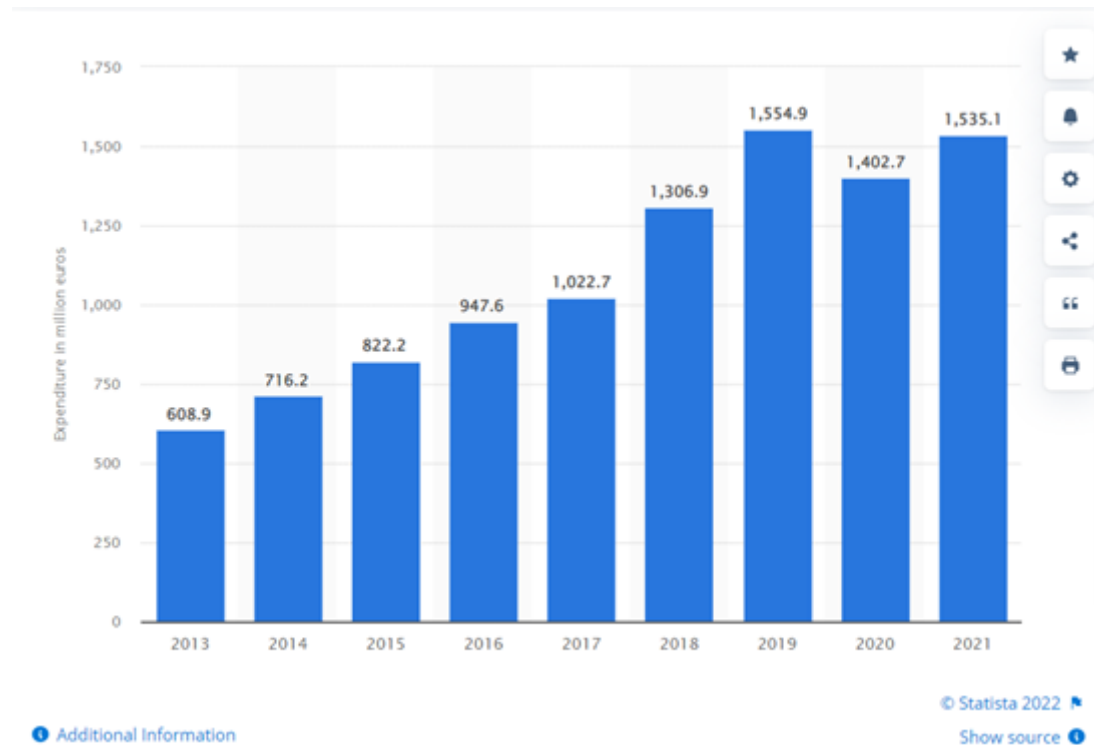
Το σύστημα υγείας της Ιταλίας είναι μια καλά οργανωμένη Εθνική Υπηρεσία Υγείας (Servizio Sanitario Nazionale, SSN), η οποία προσφέρει δωρεάν υγειονομική κάλυψη στους πολίτες. Το Υπουργείο Υγείας είναι υπεύθυνο για την οργάνωση και τη χρηματοδότηση των περιφερειών, οι οποίες είναι αρμόδιες για την παροχή υγειονομικής περίθαλψης. Οι τοπικές υγειονομικές αρχές έχουν την ευθύνη για την παροχή πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας φροντίδας, είτε δημόσιας είτε ιδιωτικής.

Στην Ιταλία τα φάρμακα ομαδοποιούνται σε τρεις κύριες κατηγορίες: Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει βασικά σκευάσματα που αποζημιώνονται μερικώς, ανάμεσα στα οποία βρίσκονται και αυτά που χρησιμοποιούνται ενάντια σε σοβαρές ή χρόνιες ασθένειες. Υπάρχουν τρία βασικά κριτήρια για την ένταξή τους σε αυτήν την κατηγορία: 1) κλινική αποτελεσματικότητα, η οποία αποδεικνύεται από σχετική βιβλιογραφία, 2) συνάφεια της νόσου και 3) κόστος. Μία ειδική επιτροπή του Ιταλικού Οργανισμού Ιατρικής (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA) είναι αρμόδια για την αξιολόγηση των σκευασμάτων που

πρόκειται να ενταχθούν στο Εθνικό Εγχειρίδιο Φαρμάκων. Ορισμένα από αυτά τα φάρμακα έχουν περιορισμούς στη συνταγογράφηση, επομένως μπορούν να αποζημιωθούν μόνο για ασθενείς με συγκεκριμένες παθήσεις. Στην επόμενη κατηγορία βρίσκονται φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται με ή χωρίς ιατρική συνταγή αλλά δεν αποζημιώνονται σε εθνικό επίπεδο (από την Εθνική Υπηρεσία Υγείας), όμως η κάθε περιφέρεια αποφασίζει εάν θα δοθεί μερική αποζημίωση για τα φάρμακα με δικούς τους πόρους, με αποτέλεσμα να υπάρχουν διαφορές στην πρόσβαση ασθενών στα φάρμακα αυτά. Τέλος, στην τρίτη κατηγορία συναντώνται φάρμακα που παραδίδονται μόνο εντός νοσοκομείων, τα οποία δεν μπορούν να διατεθούν από φαρμακεία (Ferre et al., 2014).

Η διαθεσιμότητα των ορφανών φαρμάκων στους ασθενείς της χώρας ήταν πάντα ένα θέμα υπό την προστασία της ιταλικής νομοθεσίας. Στοχεύοντας στην επιτάχυνση των διαδικασιών πρόσβασης των νοσούντων σε αυτά και σύμφωνα με τον νόμο Balduzzi (Νόμος 189/2012, άρθρο 12, παράγραφος 3), η φαρμακευτική εταιρεία-κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ορφανού φαρμάκου έχει τη δυνατότητα να υποβάλει αίτηση στον AIFA για τιμολόγηση και αποζημίωση από τη στιγμή που γνωμοδοτήσει η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση, χωρίς να είναι απαραίτητη πρώτα η χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (<https://www.aifa.gov.it/>), έτσι εξοικονομείται σημαντικός χρόνος.

Ο AIFA υπήρξε η πρώτη ρυθμιστική υπηρεσία της Ευρώπης που προέβη σε προώθηση της έρευνας, δίδοντας ώθηση για την ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων μέσα από χρηματοδοτήσεις μη κερδοσκοπικών κλινικών δοκιμών. Η χρηματοδότηση της έρευνας προκύπτει από το ανεξάρτητο ερευνητικό ταμείο, όπου σύμφωνα με το άρθρο 48 του νόμου 326/2003 όλες οι εταιρείες φαρμάκων που δραστηριοποιούνται στην Ιταλία είναι υποχρεωμένες να καταβάλλουν το 5% των δαπανών προώθησης στο ταμείο αυτό, το οποίο απευθύνεται σε όλους τους Ιταλούς ερευνητές από δημόσια και μη κερδοσκοπικά ιδρύματα. Ο σχεδιασμός του στοχεύει στην προώθηση της έρευνας για τις ορφανές ασθένειες και στην πρόσβαση των ασθενών που πάσχουν από σπάνιες ασθένειες στα απαραίτητα φάρμακα (<https://www.aifa.gov.it/>). Σημαντικό είναι να αναφερθεί το γεγονός ότι οι δαπάνες για ορφανά φάρμακα αυξήθηκαν κατά περισσότερα από 900 εκατομμύρια ευρώ κατά το χρονικό διάστημα 2013-2021 (Διάγραμμα 6).



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6

Διάγραμμα που απεικονίζει την τάση δαπανών για ορφανά φάρμακα στην Ιταλία το χρονικό διάστημα 2013-2021. Προσαρμογή εικόνας από <https://www.statista.com/statistics/787098/trend-of-expenditures-for-orphan-drugs-in-italy/>

4.3.4 Γερμανία

Η Γερμανία ήταν η πρώτη χώρα που υιοθέτησε ένα σύστημα κοινωνικής ασφάλισης υγείας όταν ήταν καγκελάριος ο Otto von Bismarck το 1883. Από τότε υπάρχει σημαντική εξέλιξη, αλλά οι βασικές αρχές της αρχικής νομοθεσίας δεν έχουν υποστεί τροποποιήσεις. Οι θεμελιώδεις αυτές αρχές στηρίζονται στις έννοιες της «αλληλεγγύης» και της «επικουρικότητας». Οι βιομηχανικές χώρες υποστηρίζουν ότι όλα τα μέλη μίας κοινωνίας θα πρέπει να δρουν συλλογικά ώστε να εξασφαλίζεται ένα βασικό επίπεδο ευημερίας για όλους και αυτό ορίζεται ως «αρχή της αλληλεγγύης». Σε πρακτικό επίπεδο, αυτό σημαίνει ότι οι εισφορές προσαρμόζονται κάθε φορά σε επίπεδα ώστε να μπορούν να καταβληθούν από τους εργαζόμενους (Lengwiler, 2003). Επιπλέον, η «αρχή της επικουρικότητας», ενισχύει την πεποίθηση ότι ένα κράτος δεν θα πρέπει να αναλαμβάνει

όλες τις υποχρεώσεις που ο πολίτης, η οικογένεια ή οι ιδιωτικές αυτοοργανώσεις θα μπορούσαν να εκτελέσουν αποτελεσματικά στον ίδιο σε μεγαλύτερο βαθμό.

Η οργάνωση της υγειονομικής περίθαλψης της Γερμανίας είναι ευθύνη της κυβέρνησης, η οποία θεσπίζει τους νόμους και δίνει κατευθυντήριες γραμμές. Παρόλα αυτά, η διαχείριση των υπηρεσιών υγείας βρίσκεται στα χέρια μη κυβερνητικών οργανισμών. Η συντριπτική πλειοψηφία του γερμανικού πληθυσμού (περί του 90%) είναι ασφαλισμένη σε ταμεία υγείας τα οποία είναι αυτοδιοικούμενα, αυτάρκη και αυτοχρηματοδοτούμενα (Graf and Schulenburg, 1994, Kamke, 1998, Henke, 1992). Όλοι οι εργαζόμενοι ή συνταξιούχοι των οποίων το εισόδημα βρίσκεται χαμηλότερα από ένα όριο που ορίζεται κάθε χρόνο από το νόμο, είναι υποχρεωτικό να ενταχθούν σε ένα δημόσιο ταμείο ασφάλισης υγείας (Schneider, 1991). Οι βασικές αρχές του συστήματος ασφάλισης του γερμανικού κράτους είναι οι εξής (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/>):

- 1) Υποχρεωτική ασφάλιση: Την 1η Απριλίου 2007 η δημόσια και η ιδιωτική ασφάλιση υγείας στη Γερμανία έγιναν υποχρεωτικές και από την 1η Ιανουαρίου 2009 οι διαμένοντες στη Γερμανία έχουν την υποχρέωση να ασφαλίζονται υγειονομικά. Όλοι οι εργαζόμενοι με εισόδημα κάτω από ένα όριο (π.χ 5.212,50 € το μήνα για το έτος 2020), έχουν τη νόμιμη ασφάλιση, ενώ όσοι έχουν εισόδημα πάνω από το όριο αυτό μπορούν να επιλέξουν κάποια ιδιωτική ασφάλιση υγείας. Οι δημόσιοι υπάλληλοι και οι αυτοαπασχολούμενοι απαλλάσσονται από τις υποχρεωτικές εισφορές, ανεξαρτήτως από εισοδηματικά κριτήρια.
- 2) Χρηματοδότηση από εισφορές: Τόσο ο δημόσιος, όσο και ο ιδιωτικός τομέας χρηματοδοτούνται από εισφορές ή ασφάλιστρα που καταβάλλουν τα μέλη. Το ύψος των εισφορών που καταβάλλονται στο δημόσιο της χώρας εξαρτάται από οικονομικά κριτήρια (π.χ μισθός του ασφαλισμένου) και ανέρχεται σε ποσοστό 14,6% του εισοδήματος, ενώ για τον ιδιωτικό τομέα παίζουν ρόλο και άλλοι παράγοντες, όπως η υγεία του ατόμου, η ηλικία του, ο ατομικός κίνδυνος, ο τύπος κάλυψης κλπ. Επιπλέον, στο δημόσιο η κάλυψη για την/τον σύζυγο του ασφαλισμένου και για τα παιδιά τους επεκτείνεται χωρίς επιπλέον κόστος.
- 3) Αλληλεγγύη: Όπως προαναφέραμε το σύστημα υγείας της Γερμανίας διέπεται από την αρχή της αλληλεγγύης. Σύμφωνα με αυτή, οι έχοντες νόμιμη ασφάλιση υγείας

επιβαρύνονται με τα έξοδα για την κάλυψη όσων έχουν ανάγκη. Ουσιαστικά, οι υγιείς πληρώνουν για τους άρρωστους, οι πλούσιοι για τους φτωχούς και οι άγαμοι για τις οικογένειες. Επιπλέον, οι εργαζόμενοι εξακολουθούν να λαμβάνουν το μισθό τους σε περίπτωση που αρρωστήσουν, καθώς οι εργοδότες τους οφείλουν να τους καταβάλλουν ολόκληρο τον μισθό τους για τις πρώτες έξι εβδομάδες. Εάν υπάρξει ανάγκη να μείνει κάποιος ασθενής εκτός εργασίας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, τότε λαμβάνει επίδομα 70 τοις εκατό της ακαθάριστης αμοιβής του από το ταμείο ασφάλισής του.

- 4) Χωρίς άμεση πληρωμή από τους ασθενείς: Οι καλυπτόμενοι από τη δημόσια υγεία δεν χρειάζεται να καταβάλλουν χρήματα για το κόστος ασφάλισής τους, καθώς αυτό χρεώνεται απευθείας στα ταμεία ασφάλισης από τους γιατρούς, τα νοσοκομεία και τα φαρμακεία.
- 5) Αυτοδιοίκηση: Ο συντονισμός του συστήματος υγείας στη Γερμανία αποτελεί ένα περίπλοκο ζήτημα. Για το λόγο αυτό εφαρμόστηκε η αρχή της αυτοδιοίκησης, σύμφωνα με την οποία το κράτος ορίζει το πλαίσιο της ιατρικής περίθαλψης μέσω νομοθεσιών και κανονισμών, άλλα θέματα όπως η οργάνωση, οι διαθέσιμες θεραπείες, τα φάρμακα και η χρηματοδότηση αποφασίζονται από εκπρόσωπους μέσα στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Η Ομοσπονδιακή Μικτή Επιτροπή αποτελεί το ανώτατο όργανο λήψης αποφάσεων που σχετίζονται με τη μεταρρύθμιση της υγείας, η οποία δημιουργήθηκε το 2004 ύστερα από τη συγχώνευση των οργανισμών: Ομοσπονδιακή Επιτροπή Ιατρών και Ασφαλιστών Υγείας, Ομοσπονδιακή Επιτροπή Οδοντιάτρων και Ασφαλιστών Υγείας, Ομοσπονδιακή επιτροπή συντονισμού και Νοσοκομειακή επιτροπή.

Σύμφωνα με εκτιμήσεις του Γερμανικού Εθνικού Συνδέσμου Δράσης για Άτομα με Σπάνιες Ασθένειες, περίπου τέσσερα εκατομμύρια κάτοικοι στη Γερμανία πάσχουν από μια σπάνια ασθένεια, παρόλα αυτά στη χώρα δεν υπάρχει επαρκής φαρμακευτική θεραπεία για πολλές από αυτές. Έτσι, προκειμένου να προωθηθεί η ανάπτυξη των ορφανών φαρμάκων θεσπίστηκε ένας νόμος το 2011 με τον οποίο τα φάρμακα αυτά εξαιρούνται από την τακτική διαδικασία αξιολόγησης των οφελών τους. Ο AMNOG, (Νόμος αναδιοργάνωσης της αγοράς φαρμακευτικών προϊόντων) είναι ένας γερμανικός νόμος που ισχύει από την 1^η Ιανουαρίου 2011 και αφορά την εμπορία φαρμακευτικών προϊόντων στη

χώρα. Σύμφωνα με αυτόν τον νόμο, είναι απαραίτητη η υποβολή αποδεικτικών στοιχείων προς την Ομοσπονδιακή Μικτή Επιτροπή αναφορικά με το όφελος νέων ορφανών φαρμάκων σε σχέση με όσα προηγουμένως κυκλοφορούσαν. Στην πραγματικότητα ο νόμος αυτός εξυπηρετεί στον έλεγχο του κόστους, καθώς πριν το 2011 οι φαρμακευτικές εταιρείες ήταν ελεύθερες να καθορίζουν τις τιμές των νέων φαρμάκων. Με τη θέσπιση του νέου νόμου όμως, εάν το πρόσθετο όφελος των νέων φαρμάκων δεν μπορεί να αποδειχθεί, τότε για το σκεύασμα δύναται να καλυφθεί μόνο το ποσό που ορίζεται από τη δημόσια ασφάλιση υγείας και αποδίδεται από τα ασφαλιστικά ταμεία (Schulz et al., 2020, Bouslouk and Macarthur, 2016).

4.3.5 Γαλλία

Η κατάσταση της υγείας των πολιτών στη Γαλλία θεωρείται μικτή. Αυτό σημαίνει ότι ενώ οι συνολικοί δείκτες δείχνουν μία καλή υγεία του γαλλικού πληθυσμού, από την άλλη υπάρχει υψηλό ποσοστό πρόωρων θανάτων στη χώρα. Συγκεκριμένα, ο μέσος όρος ζωής προσδιορίζεται σε πάνω από 80 έτη, τη στιγμή που για τις γυναίκες θεωρείται το δεύτερο υψηλότερο στον κόσμο (85,6 έτη). Ο ηλικιωμένος πληθυσμός παραμένει σε βέλτιστη υγεία σε σχέση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες, ωστόσο, τα ποσοστά πρόωρων θανάτων του πληθυσμού (και κυρίως αντρών) από ατυχήματα και ανθυγιεινές συνήθειες (κάπνισμα, αλκοόλ) παραμένουν υψηλά. Ένα άλλο πρόβλημα που αντιμετωπίζει η χώρα στον τομέα της υγείας είναι ανισότητες που οφείλονται σε κοινωνικοοικονομικούς και γεωγραφικούς παράγοντες και έχουν ως αποτέλεσμα δυσκολίες στην πρόσβαση των ασθενών στις υπηρεσίες υγείας (Chevreul et al., 2015).

Το γαλλικό σύστημα υγείας περιλαμβάνει την κοινωνική ασφάλιση σύμφωνα με το μοντέλο του Bismarck (όπως είδαμε παραπάνω στην περίπτωση της Γερμανίας), σύμφωνα με το οποίο οι εργαζόμενοι και οι οικογένειές τους ασφαλίζονται σε ταμεία που πληρώνουν για την ιατροφαρμακευτική περίθαλψη των μελών τους, ύστερα από καταβολή εισφορών από τα μέλη, οι οποίες αποτελούν ποσοστό του μισθού τους. Ωστόσο, φαίνεται πως τα τελευταία χρόνια έχει εξελιχθεί σε ένα μικτό μοντέλο των Beveridge και Bismarck. Οι μόνιμοι κάτοικοι της χώρας καλύπτονται από τη δημόσια ασφάλιση υγείας και η παροχή περίθαλψης είναι μικτή και συμπεριλαμβάνει ιδιωτικούς ιατρούς, δημόσια νοσοκομεία, ιδιωτικά νοσοκομεία μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα αλλά και ιδιωτικά κερδοσκοπικά νοσοκομεία. Η πολιτική της υγείας και η ρύθμιση του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης αποτελούν αρμοδιότητες του κράτους, και συγκεκριμένα του κοινοβουλίου,

της κυβέρνησης και του Υπουργείου Υγείας, της νόμιμης δημόσιας ασφάλισης υγείας και σε μικρότερο βαθμό των τοπικών κοινωνιών, ιδιαίτερα σε επίπεδο περιφερειών (Chevreul et al., 2015).

Η κυβέρνηση έχει δύο βασικές ευθύνες. Η πρώτη είναι να καθορίζει το ποσοστό ιατρικών εξόδων. Το Υπουργείο Υγείας έχει το ρόλο του διαπραγματευτή των τιμών των φαρμακευτικών σκευασμάτων απευθείας με τις φαρμακευτικές, βάσει των τιμών πώλησης που ισχύουν στις γειτονικές χώρες. Παράλληλα, η κυβέρνηση έχει και την ευθύνη να ορίσει το ποσοστό αποζημίωσης των φαρμάκων, ενώ υπάρχει συμβούλιο γιατρών και ειδικών που εκτιμούν το όφελος των προϊόντων. Δεύτερον, η κυβέρνηση έχει ως αρμοδιότητα να επιβλέπει τα ασφαλιστικά ταμεία, να διαχειρίζεται τους οικονομικούς πόρους και να εποπτεύει το δίκτυο των δημόσιων νοσοκομείων (<https://www.euro.who.int/>).

Τα ασφαλιστικά ταμεία υγειονομικής περίθαλψης είναι πέντε: Γενικό, Ανεξάρτητο, Αγροτικό, Φοιτητικό, Δημόσιο και αποζημιώνονται όλα με τον ίδιο συντελεστή. Επιπλέον, από το 2000, η κυβέρνηση παρέχει πλέον υγειονομική περίθαλψη σε όλους, ακόμα και σε ανέργους που δεν καλύπτονται από τη βασική υποχρεωτική ασφάλιση και το σύστημα χρηματοδοτείται από τη γενική φορολογία. Βασικός πυλώνας του συστήματος είναι η αλληλεγγύη. Αυτό σημαίνει ότι ασθενείς με χρόνιες και σοβαρές νόσους (πχ καρκίνο, AIDS κλπ.) αποζημιώνονται στο 100% των εξόδων τους από το ασφαλιστικό σύστημα (Ambler J.S. 1991).

Η χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου στη Γαλλία αποτελεί αρμοδιότητα του Εθνικού Οργανισμού για την Ασφάλεια των Φαρμάκων και των Προϊόντων Υγείας (Agence National de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé – ANSM). Ο Οργανισμός είναι υπεύθυνος για την εξασφάλιση της ασφάλειας όλων των προϊόντων (φάρμακα, εμβόλια, ομοιοπαθητικά σκευάσματα, φυτικά προϊόντα, βιολογικά προϊόντα, καλλυντικά κλπ.) και την πρόσβαση των πολιτών σε αυτά. Επιπλέον, άλλες αρμοδιότητες του ANSM είναι η αξιολόγηση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων, η παρακολούθηση των αρνητικών επιπτώσεων των προϊόντων αυτών για την υγεία, η επιθεώρηση των εγκαταστάσεων όπου αυτά παρασκευάζονται, η διεξαγωγή κλινικών μελετών, ο εργαστηριακός έλεγχος εμβολίων και φαρμάκων κλπ (<https://www.anism.sante.fr/>).

Η εθνική διαδικασία για την έγκριση φαρμάκων στη χώρα είναι παρόμοια με την αντίστοιχη για την αποκεντρωμένη διαδικασία και περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

- Κατάθεση της αίτησης σε ηλεκτρονική μορφή μέσω του Common European Submission Portal (CESP).

- Έλεγχος της αίτησης εντός 14 ημερών από την παραλαβή της.
- Αξιολόγηση της αίτησης.
- Αιτήσεις για συμπλήρωση ή διακοπή της διαδικασίας.
- Ανακοίνωση της απόφασης με κοινοποίηση μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου.

Στη Γαλλία, το εθνικό σχέδιο για τις σπάνιες ασθένειες υποστηρίζει ίση πρόσβαση στη διάγνωση και τη φροντίδα των ασθενών σε όλη τη χώρα. Ειδικότερα, τα δίκτυα ειδικών ιατρών είναι υπεύθυνα για τη διασφάλιση της κατάλληλης χρήσης των ορφανών φαρμάκων. Στη Γαλλία έχει αναπτυχθεί ένα σύστημα πρώιμης πρόσβασης των ασθενών με σπάνια νοσήματα σε νέες καινοτόμες θεραπείες, μέσω διαπραγματεύσεων με τις φαρμακευτικές εταιρείες και μέσω του συστήματος που έχει αναπτυχθεί που ονομάζεται ATU. Όταν ένα ορφανό φάρμακο λάβει άδεια κυκλοφορίας, η Γαλλική Εθνική Αρχή για την Υγεία (Haute Autorité de Santé - HAS) αξιολογεί το πραγματικό τους όφελος βασιζόμενη σε πέντε κύρια κριτήρια: 1) τη σοβαρότητα της νόσου, 2) την αποτελεσματικότητά του, 3) τις ανεπιθύμητες παρενέργειες, 4) τη θεραπευτική στρατηγική σε σύγκριση με άλλες διαθέσιμες θεραπείες και 5) τα οφέλη του για τη δημόσια υγεία. Η αποζημίωση είναι ένα ζήτημα που αποτελεί αρμοδιότητα του Υπουργείου Υγείας και βασίζεται στην οικονομική αξιολόγηση της υγείας. Υπάρχουν τρεις τρόποι να χορηγηθούν φάρμακα στους ασθενείς: i) από κοινοτικά φαρμακεία, ii) από νοσοκομειακά φαρμακεία σε εσωτερικούς ασθενείς και iii) από νοσοκομειακά φαρμακεία σε εξωτερικούς ασθενείς (Bourdoncle et al., 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΟΡΦΑΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΧΩΡΕΣ ΕΚΤΟΣ Ε.Ε.

Σε αυτό το κεφάλαιο θα γίνει αναφορά στον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης σε χώρες εκτός της Ε.Ε. Θα περιγραφεί ο τρόπος έγκρισης και παρακολούθησης των φαρμάκων στις ΗΠΑ, στην Αυστραλία και στον Καναδά.

5.1 ΗΠΑ: Σύστημα υγειονομικής περίθαλψης

Οι Ηνωμένες Πολιτείες διαθέτουν ένα πολύπλοκο και ποικιλόμορφο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, το οποίο αποτελείται από ένα μείγμα δημόσιων και ιδιωτικών ασφαλιστικών προγραμμάτων, νοσοκομείων, κλινικών και άλλων παρόχων υγειονομικής περίθαλψης. Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του αμερικανικού συστήματος υγειονομικής περίθαλψης είναι η εξάρτησή του από την ιδιωτική ασφάλιση. Οι περισσότεροι Αμερικανοί ασφαλίζονται μέσω του εργοδότη τους ή αγοράζοντας ένα ιδιωτικό πρόγραμμα, αν και ορισμένοι καλύπτονται από κυβερνητικά προγράμματα όπως το Medicare (για άτομα άνω των 65 ετών ή με ορισμένες αναπηρίες) ή το Medicaid (για άτομα με χαμηλά εισοδήματα) (Cohen et al., 2016) (Rice et al., 2020).

Συνολικά, το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης των ΗΠΑ είναι γνωστό για το υψηλό κόστος του, με υψηλό κόστος τόσο για τις υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης όσο και για την ασφάλιση. Το υψηλό κόστος αναφέρεται συχνά ως σημαντική πρόκληση, καθώς μπορεί να καταστήσει δύσκολο για πολλούς ανθρώπους να αντέξουν οικονομικά την περίθαλψη που χρειάζονται.

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης των ΗΠΑ είναι η έλλειψη καθολικής κάλυψης. Παρά τις προσπάθειες για την επέκταση της πρόσβασης στην ασφάλιση μέσω προγραμμάτων όπως ο νόμος περί προσιτής περίθαλψης (Affordable Care Act - ACA), γνωστός και ως Obamacare, εκατομμύρια Αμερικανοί παραμένουν ανασφάλιστοι, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε εμπόδια στην περίθαλψη και σε αρνητικά αποτελέσματα για την υγεία.

Εκτός από αυτές τις προκλήσεις, το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης των ΗΠΑ έχει επικριθεί για τον κατακερματισμό και την έλλειψη συντονισμού, με τα διάφορα

τμήματα του συστήματος να λειτουργούν συχνά απομονωμένα το ένα από το άλλο. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αναποτελεσματικότητα και έλλειψη συνέχειας της περίθαλψης.

Συμπερασματικά, ενώ το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης των ΗΠΑ έχει πολλά πλεονεκτήματα, όπως η προηγμένη ιατρική τεχνολογία και το άρτια εκπαιδευμένο ανθρώπινο δυναμικό, αντιμετωπίζει επίσης σημαντικές προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν προκειμένου να βελτιωθεί η ποιότητα και η προσβασιμότητα της υγειονομικής περίθαλψης για όλους τους Αμερικανούς.

5.1.1 Medicare

Το Medicare είναι ένα ομοσπονδιακό πρόγραμμα ασφάλισης υγείας στις Ηνωμένες Πολιτείες που παρέχει κάλυψη σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, καθώς και σε ορισμένα νεότερα άτομα με αναπηρία ή νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (μόνιμη νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση). Το Medicare διοικείται από τα Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), τα οποία αποτελούν τμήμα του Υπουργείου Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών (HHS) (<https://www.medicare.gov/>).

Το Medicare αποτελείται από τέσσερα μέρη:

Μέρος Α: Νοσοκομειακή ασφάλιση, η οποία καλύπτει τις ενδονοσοκομειακές νοσηλείες, τα εξειδικευμένα νοσηλευτικά ιδρύματα και τα κέντρα περίθαλψης ασθενών τελικού σταδίου.

Μέρος Β: Ιατρική ασφάλιση, η οποία καλύπτει την ιατρική περίθαλψη στα εξωτερικά ιατρεία, συμπεριλαμβανομένων των ιατρικών επισκέψεων, των διαγνωστικών εξετάσεων και ορισμένων προληπτικών υπηρεσιών.

Μέρος Γ: Προγράμματα Medicare Advantage, τα οποία είναι ιδιωτικά ασφαλιστικά προγράμματα που συνάπτουν σύμβαση με το Medicare για την παροχή παροχών του Μέρους Α και του Μέρους Β. Αυτά τα προγράμματα μπορεί επίσης να προσφέρουν πρόσθετες παροχές, όπως κάλυψη συνταγογραφούμενων φαρμάκων και περίθαλψη όρασης και οδοντιατρικής περίθαλψης.

Μέρος Δ: Κάλυψη συνταγογραφούμενων φαρμάκων, η οποία διατίθεται μέσω ιδιωτικών ασφαλιστικών προγραμμάτων που έχουν εγκριθεί από το Medicare.

5.1.2 Medicaid

Όσον αφορά το Medicaid, είναι ένα κοινό ομοσπονδιακό και πολιτειακό πρόγραμμα ασφάλισης υγείας στις Ηνωμένες Πολιτείες που παρέχει κάλυψη σε άτομα και οικογένειες με χαμηλό εισόδημα, συμπεριλαμβανομένων παιδιών, εγκύων γυναικών, ατόμων με αναπηρία και ηλικιωμένων. Το Medicaid διοικείται από τα Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), τα οποία αποτελούν τμήμα του Υπουργείου Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών (HHS) (<https://www.medicaid.gov/>).

Οι απαιτήσεις επιλεξιμότητας για το Medicaid διαφέρουν ανάλογα με την πολιτεία, αλλά γενικά, το Medicaid είναι διαθέσιμο σε άτομα με χαμηλά εισοδήματα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που βρίσκονται κάτω από ένα ορισμένο ποσοστό του ομοσπονδιακού επιπέδου φτώχειας. Το Medicaid παρέχει επίσης κάλυψη για ορισμένες ομάδες ατόμων, ανεξαρτήτως εισοδήματος, συμπεριλαμβανομένων των παιδιών, των εγκύων γυναικών, των ατόμων με αναπηρία και των ηλικιωμένων.

Το Medicaid καλύπτει ένα ευρύ φάσμα υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένης της νοσοκομειακής περίθαλψης, των ιατρικών επισκέψεων, της προληπτικής περίθαλψης και των συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Χρηματοδοτείται μέσω ενός συνδυασμού ομοσπονδιακών και πολιτειακών εισφορών και οι συγκεκριμένες παροχές και καλύψεις που παρέχονται από το Medicaid διαφέρουν ανάλογα με την πολιτεία.

5.1.3 Obamacare

Σχετικά με το Obamacare, επίσης γνωστό και ως Affordable Care Act (ACA), είναι ένας ολοκληρωμένος νόμος για τη μεταρρύθμιση της υγειονομικής περίθαλψης στις Ηνωμένες Πολιτείες που τέθηκε σε ισχύ το 2010. Η ACA σχεδιάστηκε για να αυξήσει την πρόσβαση και να μειώσει το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης (<https://www.hhs.gov/>). Η ACA προχώρησε σε μια σειρά σημαντικών αλλαγών στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης στις Ηνωμένες Πολιτείες, μεταξύ των οποίων:

1. Δημιουργία της Αγοράς Ασφαλίσεων Υγείας, ενός δικτυακού τόπου όπου τα άτομα και οι μικρές επιχειρήσεις μπορούν να συγκρίνουν και να αγοράζουν ιδιωτικά προγράμματα ασφάλισης υγείας.
2. Επέκταση του Medicaid, ώστε να καλύπτει περισσότερα άτομα.
3. Απαίτηση από τα περισσότερα άτομα να έχουν ασφαλιστική κάλυψη υγείας ειδάλλως να πληρώνουν πρόστιμο.
4. Παροχή επιδοτήσεων για να βοηθηθούν άτομα και οικογένειες με χαμηλότερο εισόδημα να αποκτήσουν ασφάλιση υγείας.
5. Απαίτηση από τις ασφαλιστικές εταιρείες να προσφέρουν ένα βασικό σύνολο παροχών και να καλύπτουν τις προϋπάρχουσες παθήσεις.
6. Εφαρμογή μιας σειράς διατάξεων για τη μείωση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης, όπως η μεταρρύθμιση του προγράμματος Medicare και η προώθηση της χρήσης προληπτικής περίθαλψης.

5.1.4 Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA)

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) είναι ένας ομοσπονδιακός οργανισμός των Ηνωμένων Πολιτειών που είναι υπεύθυνος για την προστασία της δημόσιας υγείας διασφαλίζοντας την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την προστασία των ανθρώπινων και κτηνιατρικών φαρμάκων, των βιολογικών προϊόντων, των ιατρικών συσκευών και άλλων προϊόντων που εκπέμπουν ακτινοβολία (<https://www.fda.gov/>).

Ο FDA αποτελεί μέρος του Υπουργείου Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών (HHS) και έχει την έδρα του στο Silver Spring του Maryland. Διαθέτει μια σειρά από κέντρα και γραφεία που επικεντρώνονται σε συγκεκριμένους τομείς ρύθμισης, όπως το Κέντρο Αξιολόγησης και Έρευνας Φαρμάκων (CDER), το Κέντρο Αξιολόγησης και Έρευνας Βιολογικών Προϊόντων (CBER) και το Κέντρο Συσκευών και Ραδιολογικής Υγείας (CDRH).

Η ρυθμιστική αρμοδιότητα του FDA εκτείνεται σε ένα ευρύ φάσμα προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων και μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων, των εμβολίων, των ιατροτεχνολογικών προϊόντων, των προϊόντων αίματος και των προϊόντων που εκπέμπουν ακτινοβολία. Είναι αρμόδιος για την εξέταση και την

έγκριση νέων προϊόντων, τον καθορισμό προτύπων για την παραγωγή, τη δοκιμή και την επισήμανση των προϊόντων αυτών και την παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους μετά την κυκλοφορία τους στην αγορά.

Ο FDA διαδραματίζει επίσης κρίσιμο ρόλο στην αντιμετώπιση καταστάσεων έκτακτης ανάγκης για τη δημόσια υγεία, όπως οι επιδημίες μολυσματικών ασθενειών ή τροφιογενών ασθενειών, και στην παροχή πληροφοριών και καθοδήγησης στους καταναλωτές και τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σχετικά με την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των ρυθμιζόμενων προϊόντων.

5.1.5 Νομοθεσία περί ορφανών φαρμάκων

Ο νόμος περί ορφανών φαρμάκων (Orphan Drug Act - ODA) του 1983 είναι ένας ομοσπονδιακός νόμος στις Ηνωμένες Πολιτείες που παρέχει κίνητρα για την ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων, τα οποία είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σπάνιων ασθενειών ή καταστάσεων που επηρεάζουν λιγότερους από 200.000 ανθρώπους στις Ηνωμένες Πολιτείες. Το ODA θεσπίστηκε για να ενθαρρύνει την ανάπτυξη θεραπειών για σπάνιες ασθένειες, οι οποίες μπορεί να είναι οικονομικά λιγότερο ελκυστικές για τις φαρμακευτικές εταιρείες λόγω του μικρού μεγέθους της αγοράς και του υψηλού κόστους ανάπτυξης.

Η ODA παρέχει διάφορα κίνητρα για την ενθάρρυνση της ανάπτυξης ορφανών φαρμάκων, μεταξύ των οποίων:

1. Φορολογικές πιστώσεις: Οι εταιρείες που αναπτύσσουν ορφανά φάρμακα μπορεί να είναι επιλέξιμες για φορολογικές πιστώσεις για την αντιστάθμιση του κόστους ανάπτυξης φαρμάκων.
2. Χρηματοδότηση με επιχορηγήσεις: Ο ODA παρέχει επιχορηγήσεις για τη στήριξη της ανάπτυξης ορφανών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της χρηματοδότησης κλινικών δοκιμών.
3. Αποκλειστικότητα εμπορίας: Στις εταιρείες που αναπτύσσουν ορφανά φάρμακα μπορεί να χορηγηθούν αποκλειστικά δικαιώματα εμπορίας για ένα

χρονικό διάστημα, τα οποία μπορούν να συμβάλουν στην αντιστάθμιση του κόστους ανάπτυξης και να ενθαρρύνουν τις επενδύσεις σε αυτές τις θεραπείες.

4. Καθοδήγηση του FDA: Ο FDA παρέχει καθοδήγηση στις εταιρείες που αναπτύσσουν ορφανά φάρμακα σχετικά με τις κανονιστικές απαιτήσεις για την έγκριση και τη χρήση των διαδικασιών ταχείας έγκρισης, οι οποίες μπορούν να συμβάλουν στην επιτάχυνση της διαδικασίας έγκρισης.

Ο ODA δημιούργησε επίσης το Γραφείο Ανάπτυξης Ορφανών Προϊόντων (Office of Orphan Products Development - OOPD) εντός του FDA για την παροχή υποστήριξης στην ανάπτυξη και αξιολόγηση ορφανών φαρμάκων και για τον συντονισμό των δραστηριοτήτων του οργανισμού που σχετίζονται με τα ορφανά προϊόντα. Το OOPD παρέχει καθοδήγηση στη βιομηχανία, στην ακαδημαϊκή κοινότητα και σε άλλους ενδιαφερόμενους φορείς σχετικά με την ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων και συνεργάζεται με τα άλλα κέντρα και γραφεία του FDA για τη διευκόλυνση της εξέτασης και της έγκρισης αυτών των προϊόντων.

Συνολικά, ο ODA έχει ως στόχο να ενθαρρύνει την ανάπτυξη θεραπειών για σπάνιες ασθένειες και να διασφαλίσει ότι οι ασθενείς με αυτές τις παθήσεις έχουν πρόσβαση σε αποτελεσματικές θεραπείες.

5.2 Αυστραλία: Σύστημα υγειονομικής περίθαλψης

Το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης στην Αυστραλία είναι ένα μείγμα δημόσιων και ιδιωτικών ασφαλιστικών προγραμμάτων, νοσοκομείων, κλινικών και άλλων παρόχων υγειονομικής περίθαλψης. Το σύστημα χρηματοδοτείται από ένα συνδυασμό κρατικών και ιδιωτικών εισφορών, με τους περισσότερους Αυστραλούς να λαμβάνουν κάλυψη μέσω του δημόσιου προγράμματος Medicare ή μέσω ιδιωτικής ασφάλισης υγείας.

Το αυστραλιανό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης βασίζεται στην αρχή της καθολικής κάλυψης, που σημαίνει ότι όλοι οι Αυστραλοί έχουν δικαίωμα να λαμβάνουν ένα βασικό επίπεδο υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης. Το δημόσιο πρόγραμμα Medicare παρέχει πρόσβαση σε μια σειρά υπηρεσιών, συμπεριλαμβανομένης της νοσοκομειακής περίθαλψης, των επισκέψεων σε γενικούς ιατρούς (GP) και των συνταγογραφούμενων φαρμάκων (<https://www.health.gov.au/>). Χρηματοδοτείται μέσω

ενός συνδυασμού κρατικών εισφορών και ενός φόρου που ονομάζεται Medicare Levy, ο οποίος καταβάλλεται από όλους τους φορολογούμενους.

Εκτός από το δημόσιο πρόγραμμα Medicare, πολλοί Αυστραλοί έχουν επίσης ιδιωτική ασφάλιση υγείας, η οποία παρέχει πρόσθετη κάλυψη για υπηρεσίες που δεν καλύπτονται από το Medicare, όπως ιδιωτική νοσοκομειακή περίθαλψη, οδοντιατρική περίθαλψη και εναλλακτικές θεραπείες. Η ιδιωτική ασφάλιση υγείας είναι διαθέσιμη μέσω μιας σειράς ασφαλιστικών εταιρειών και τα ασφάλιστρα συνήθως καταβάλλονται σε μηνιαία βάση.

Έτσι, το αυστραλιανό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης χαίρει μεγάλης εκτίμησης και είναι γνωστό για την υψηλή ποιότητα της φροντίδας του, με μεγάλη έμφαση στην πρωτοβάθμια περίθαλψη και την πρόληψη. Ωστόσο, όπως τα περισσότερα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, αντιμετωπίζει επίσης προκλήσεις, όπως η αύξηση του κόστους και η ανάγκη αντιμετώπισης ζητημάτων πρόσβασης και ισότητας.

5.2.1 Medicare Levy

Η εισφορά Medicare είναι ένας φόρος που επιβάλλεται στους Αυστραλούς φορολογούμενους για να συμβάλει στη χρηματοδότηση του δημόσιου συστήματος υγειονομικής περίθαλψης της χώρας, γνωστού ως Medicare. Ο φόρος Medicare Levy ορίζεται επί του παρόντος σε 2% του φορολογητέου εισοδήματος ενός ατόμου, αν και ορισμένοι άνθρωποι μπορεί να είναι επιλέξιμοι για απαλλαγή ή μειωμένο συντελεστή ανάλογα με τις περιστάσεις τους. Για παράδειγμα, οι χαμηλόμισθοι μπορεί να είναι επιλέξιμοι για μειωμένο συντελεστή ή απαλλαγή από την εισφορά Medicare, ενώ οι υψηλόμισθοι μπορεί να κληθούν να πληρώσουν πρόσθετη επιβάρυνση για την εισφορά Medicare επιπλέον του κανονικού συντελεστή 2% (<https://www.ato.gov.au/>).

5.2.2 Σχέδιο Φαρμακευτικών Παροχών (PBS)

Το Σχέδιο Φαρμακευτικών Παροχών (PBS) είναι ένα πρόγραμμα στην Αυστραλία που παρέχει επιδοτούμενη πρόσβαση σε μια σειρά από συνταγογραφούμενα φάρμακα. Το PBS διοικείται από την αυστραλιανή κυβέρνηση και χρηματοδοτείται μέσω ενός

συνδυασμού κρατικών εισφορών και ενός τέλους συμμετοχής, το οποίο καταβάλλεται από τους ασθενείς όταν εκτελούν μια συνταγή.

Το PBS ιδρύθηκε το 1948 και έχει ως στόχο να διασφαλίσει ότι οι Αυστραλοί έχουν πρόσβαση σε απαραίτητα φάρμακα σε προσιτή τιμή. Το PBS καλύπτει ένα ευρύ φάσμα φαρμάκων για διάφορες παθήσεις, όπως ο καρκίνος, οι διαταραχές της ψυχικής υγείας και οι χρόνιες ασθένειες όπως ο διαβήτης και οι καρδιοπάθειες. Είναι διαθέσιμο σε όλους τους Αυστραλούς και έχει σχεδιαστεί για να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το δημόσιο πρόγραμμα Medicare, το οποίο παρέχει κάλυψη για άλλες υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης, όπως νοσοκομειακή περίθαλψη και επισκέψεις σε γενικούς ιατρούς.

Για να συμπεριληφθεί ένα φάρμακο στο PBS, πρέπει να πληροί ορισμένα κριτήρια, όπως η απόδειξη της κλινικής αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας. Το PBS διαπραγματεύεται, επίσης, τις τιμές με τις φαρμακευτικές εταιρείες για να διασφαλίσει ότι τα φάρμακα είναι προσιτά για τους ασθενείς.

Στην Αυστραλία, τα ορφανά φάρμακα μπορούν να συμπεριληφθούν στο PBS εάν πληρούν ορισμένα κριτήρια, όπως το ότι χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μιας πάθησης που πλήττει μικρό αριθμό ατόμων στην Αυστραλία, ότι έχουν τη δυνατότητα να προσφέρουν σημαντικό κλινικό όφελος στους ασθενείς και ότι η τιμή τους είναι οικονομικά αποδοτική. Εάν ένα ορφανό φάρμακο περιλαμβάνεται στον κατάλογο PBS, αυτό σημαίνει ότι είναι διαθέσιμο για συνταγογράφηση σε ασθενείς σε επιδοτούμενη τιμή, με τους ασθενείς να πληρώνουν μια συμμετοχή για κάθε συνταγή.

Γενικά, το PBS διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διασφάλιση της πρόσβασης των Αυστραλών στα απαραίτητα φάρμακα και στον έλεγχο του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης στη χώρα (<https://www.pbs.gov.au/>).

5.2.3 Πρόγραμμα Φαρμάκων που σώζουν ζωές (LSDP)

Το Πρόγραμμα Φαρμάκων που σώζουν ζωές (LSDP) είναι ένα πρόγραμμα στην Αυστραλία που παρέχει επιδοτούμενη πρόσβαση σε μια σειρά φαρμάκων για σπάνιες ή σοβαρές παθήσεις. Το LSDP διοικείται από την αυστραλιανή κυβέρνηση και

χρηματοδοτείται μέσω του Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), το οποίο είναι ένα πρόγραμμα που παρέχει επιδοτούμενη πρόσβαση σε συνταγογραφούμενα φάρμακα.

Το LSDP καλύπτει μια σειρά φαρμάκων για σπάνιες ή σοβαρές παθήσεις που ενδέχεται να μην είναι διαθέσιμα μέσω των κανονικών καταλόγων του PBS. Τα φάρμακα αυτά μπορεί να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καταστάσεων όπως ο καρκίνος, σπάνιες γενετικές διαταραχές και άλλες σοβαρές ασθένειες. Για να είναι επιλέξιμος για το LSDP, ο ασθενής πρέπει να πληροί ορισμένα κριτήρια, μεταξύ των οποίων η ύπαρξη μιας σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή πάθησης που δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς από άλλα διαθέσιμα φάρμακα.

Το LSDP έχει ως στόχο να διασφαλίσει ότι οι Αυστραλοί έχουν πρόσβαση σε απαραίτητα φάρμακα για σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή παθήσεις, ακόμη και αν τα φάρμακα αυτά δεν χρησιμοποιούνται ευρέως ή θεωρούνται υψηλού κόστους. Έχει σχεδιαστεί για να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το δημόσιο πρόγραμμα Medicare, το οποίο παρέχει κάλυψη για άλλες υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης, όπως νοσοκομειακή περίθαλψη και επισκέψεις σε γενικούς ιατρούς (<https://www.health.gov.au/>).

5.3 Καναδάς: Σύστημα υγειονομικής περίθαλψης

Το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης στον Καναδά είναι ένα δημόσια χρηματοδοτούμενο σύστημα που παρέχει καθολική κάλυψη σε όλους τους Καναδούς πολίτες και τους μόνιμους κατοίκους. Χρηματοδοτείται μέσω ενός συνδυασμού ομοσπονδιακών, επαρχιακών και εδαφικών κυβερνήσεων και διοικείται σε επαρχιακό και εδαφικό επίπεδο.

Το καναδικό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης βασίζεται στην αρχή της καθολικής κάλυψης, που σημαίνει ότι όλοι οι Καναδοί έχουν δικαίωμα να λαμβάνουν ένα βασικό επίπεδο υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης, ανεξάρτητα από το εισόδημά τους ή την ικανότητά τους να πληρώνουν. Το σύστημα παρέχει πρόσβαση σε μια σειρά υπηρεσιών, συμπεριλαμβανομένης της νοσοκομειακής περίθαλψης, της πρωτοβάθμιας περίθαλψης και εξειδικευμένων υπηρεσιών, όπως η φροντίδα του καρκίνου και η φροντίδα ψυχικής υγείας.

Στον Καναδά, οι υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης παρέχονται μέσω ενός συνδυασμού δημόσιων και ιδιωτικών παρόχων, συμπεριλαμβανομένων νοσοκομείων, κλινικών και ιδιωτικών ιατρείων. Οι περισσότερες υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης παρέχονται δωρεάν στους ασθενείς, αν και μπορεί να υπάρχουν κάποιες χρεώσεις για ορισμένες υπηρεσίες, όπως τα συνταγογραφούμενα φάρμακα ή η οδοντιατρική περίθαλψη.

Γενικά, το καναδικό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης χαίρει μεγάλης εκτίμησης και είναι γνωστό για την υψηλή ποιότητα της περίθαλψης και την έμφαση που δίνει στην προληπτική φροντίδα. Ωστόσο, όπως τα περισσότερα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, αντιμετωπίζει επίσης προκλήσεις, όπως η αύξηση του κόστους και η ανάγκη αντιμετώπισης ζητημάτων πρόσβασης και ισότητας (<https://www.canada.ca/>).

5.3.1 Οργανισμός φαρμάκων και τεχνολογίας στην υγεία (CADTH)

Ο Καναδικός Οργανισμός Φαρμάκων και Τεχνολογιών Υγείας (CADTH) είναι ένας ανεξάρτητος, μη κερδοσκοπικός οργανισμός που παρέχει τεκμηριωμένες πληροφορίες και συστάσεις σχετικά με τη χρήση φαρμάκων και άλλων τεχνολογιών υγείας στον Καναδά. Ο CADTH ιδρύθηκε το 2002 και χρηματοδοτείται από τις ομοσπονδιακές, επαρχιακές και εδαφικές κυβερνήσεις του Καναδά.

Η εντολή της CADTH είναι να παρέχει αντικειμενικές και τεκμηριωμένες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των φαρμάκων και άλλων τεχνολογιών υγείας, ώστε να συμβάλλει στην ενημέρωση των φορέων χάραξης πολιτικής για την υγειονομική περίθαλψη, των παρόχων και των ασθενών για τη λήψη αποφάσεων. Για τον σκοπό αυτό, το CADTH διεξάγει ανασκοπήσεις και συνθέτει τα διαθέσιμα στοιχεία για ένα ευρύ φάσμα τεχνολογιών υγείας, συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων, ιατρικών συσκευών και διαγνωστικών δοκιμών.

Οι συστάσεις της CADTH χρησιμοποιούνται από διάφορους ενδιαφερόμενους φορείς, συμπεριλαμβανομένων των φορέων χάραξης πολιτικής για την υγειονομική περίθαλψη και των παρόχων, για την ενημέρωση των αποφάσεων σχετικά με το ποια φάρμακα και τεχνολογίες θα πρέπει να καλύπτονται από δημόσια ή ιδιωτικά προγράμματα ασφάλισης και για να βοηθήσουν στην καθοδήγηση της χρήσης αυτών των τεχνολογιών στην κλινική πρακτική. Η CADTH παρέχει επίσης πληροφορίες και καθοδήγηση στους

ασθενείς και το ευρύ κοινό σχετικά με τη χρήση και την αποτελεσματικότητα των διαφόρων τεχνολογιών υγείας.

Η CADTH διενεργεί επίσης αξιολογήσεις των ορφανών φαρμάκων για να καθορίσει εάν θα πρέπει να χρηματοδοτούνται από τα δημόσια προγράμματα υγειονομικής περίθαλψης στον Καναδά. Στις αξιολογήσεις της, η CADTH εξετάζει παράγοντες όπως το κλινικό όφελος του φαρμάκου, το μέγεθος του πληθυσμού ασθενών που θα ήταν επιλέξιμος για θεραπεία με το φάρμακο και το κόστος του φαρμάκου. Με βάση την εξέτασή της, η CADTH διατυπώνει συστάσεις προς τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων σχετικά με το αν ένα συγκεκριμένο ορφανό φάρμακο θα πρέπει να χρηματοδοτηθεί και, εάν ναι, σε ποια τιμή και υπό ποιες προϋποθέσεις (<https://www.cadth.ca/>).

5.3.2 Υποκατάστημα Προϊόντων Υγείας και Τροφίμων (HPFB)

Ο Κλάδος Προϊόντων Υγείας και Τροφίμων (HPFB) είναι τμήμα του Health Canada, του ομοσπονδιακού τμήματος που είναι αρμόδιο για τη δημόσια υγεία στον Καναδά. Το HPFB είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση ενός ευρέος φάσματος προϊόντων υγείας, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων, των ιατροτεχνολογικών προϊόντων, των φυσικών προϊόντων υγείας και των τροφίμων.

Η εντολή του HPFB είναι να διασφαλίζει ότι τα προϊόντα υγείας και τα τρόφιμα που διατίθενται στον Καναδά είναι ασφαλή, αποτελεσματικά και υψηλής ποιότητας. Για τον σκοπό αυτό, η HPFB καθορίζει πρότυπα για την παραγωγή, τον έλεγχο και την επισήμανση των προϊόντων υγείας και των τροφίμων, και εξετάζει και εγκρίνει νέα προϊόντα πριν από την πώλησή τους στον Καναδά. Το HPFB παρακολουθεί επίσης την ασφάλεια των προϊόντων αυτών μόλις κυκλοφορήσουν στην αγορά και αναλαμβάνει δράση εάν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητά τους.

Οι ρυθμιστικές δραστηριότητες της HPFB καθοδηγούνται από μια σειρά ομοσπονδιακών νόμων και κανονισμών, συμπεριλαμβανομένων του νόμου περί τροφίμων και φαρμάκων και των κανονισμών για τα φυσικά προϊόντα υγείας. Η HPFB συνεργάζεται στενά με άλλους ομοσπονδιακούς και επαρχιακούς οργανισμούς για να διασφαλίσει ότι η ρύθμιση των προϊόντων υγείας και των τροφίμων είναι συνεπής σε ολόκληρη τη χώρα.

Εν κατακλείδι, η ΗΡΡΒΒ διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διασφάλιση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των προϊόντων υγείας και των τροφίμων που διατίθενται στον Καναδά και στην προστασία της δημόσιας υγείας (<https://www.canada.ca/>).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΟΡΦΑΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Στο κεφάλαιο αυτό αρχικά θα αναφερθούμε σε ορισμένα βασικά στοιχεία σχετικά με το σύστημα υγείας στη χώρα μας και στη συνέχεια θα αναλύσουμε την ισχύουσα νομοθεσία και τον τρόπο που διατίθενται και τιμολογούνται τα ορφανά φάρμακα.

6.1 Σύστημα Υγείας

Στην Ελλάδα το Εθνικό Σύστημα Υγείας (ΕΣΥ) θεσμοθετήθηκε το 1983 με τον Ν.1937 και στόχευε στην ισότιμη παροχή υπηρεσιών υγείας στους πολίτες με πλήρη κάλυψη, στην ανάπτυξη της πρωτοβάθμιας περίθαλψης και στη βέλτιστη οργάνωση των υπηρεσιών υγείας. Μέχρι εκείνη τη στιγμή οι ασθενείς καλύπτονταν από νοσοκομεία και ιδιώτες ιατρούς, ενώ από το 1983 και μετά το σύστημα υγείας οργανώνεται σε πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια περίθαλψη. Πλέον το ΕΣΥ επικεντρώνεται κυρίως στα νοσοκομεία, με τον ιδιωτικό τομέα να λαμβάνει όλο και περισσότερο χώρο στον τομέα της υγείας. Τα κυριότερα προβλήματα που αντιμετωπίζει το ΕΣΥ μέχρι και σήμερα είναι η ανεπαρκής χρηματοδότηση, η έλλειψη προσωπικού και εξοπλισμού και η ιδιωτικοποίηση (Economou et al., 2017).

Το ΕΣΥ χρηματοδοτείται από τη γενική φορολογία και την κοινωνική ασφάλιση. Συγκεκριμένα, οι πηγές χρηματοδότησης είναι ο ετήσιος προϋπολογισμός του κράτους, οι ασφαλιστικοί φορείς και η ιδιωτική συμμετοχή του πολίτη. Το Υπουργείο Υγείας είναι αρμόδιο για τη δημιουργία ενός Εθνικού Σχεδίου Δράσης για τη βελτίωση της Δημόσιας Υγείας και είναι ο θεσμοφύλακας των αξιών του ΕΣΥ. Η Ελληνική επικράτεια χωρίζεται σε επτά Υγειονομικές Περιφέρειες με σκοπό τη βέλτιστη οργάνωση και την αποτελεσματικότερη διοίκηση των υπηρεσιών υγείας στη χώρα μας:

- 1η Υγειονομική Περιφέρεια Αττικής, με έδρα στην Αθήνα (περιλαμβάνει τους Δήμους του Νομού Αττικής)
- 2η Υγειονομική Περιφέρεια Πειραιώς και Αιγαίου, με έδρα στον Πειραιά
- 3η Υγειονομική Περιφέρεια Δυτικής Μακεδονίας, με έδρα στη Θεσσαλονίκη
- 4η Υγειονομική Περιφέρεια Μακεδονίας και Θράκης, με έδρα στη Θεσσαλονίκη
- 5η Υγειονομική Περιφέρεια Θεσσαλίας και Στερεάς Ελλάδας, με έδρα στη Λάρισα (περιλαμβάνει τους Δήμους των Νομών Καρδίτσας, Λάρισας, Μαγνησίας, Τρικάλων Βοιωτίας, Ευβοίας, Ευρυτανίας, Φθιώτιδος και Φωκίδος)

- 6η Υγειονομική Περιφέρεια Πελοποννήσου, Ιονίων Νήσων, Ηπείρου και Δυτικής Ελλάδας, με έδρα στην Πάτρα
- 7η Υγειονομική Περιφέρεια Κρήτης, με έδρα στο Ηράκλειο Κρήτης

Επιπλέον, κάποια σημαντικά στοιχεία για το ΕΣΥ είναι το γεγονός ότι κατά τα πρώτα χρόνια λειτουργίας του η δημόσια δαπάνη για την υγεία ήταν κατά μέσο όρο 7% του προϋπολογισμού, ένα ποσοστό που μειώθηκε στο 6,8% το 2009 και το 2013 έφτασε στο 6%. Το ποσοστό αυτό συνέχισε να μειώνεται ανά τα χρόνια αγγίζοντας το 2016 το 5% και σήμερα τελικά φτάνει στο 4,8% (<https://www.kathimerini.gr/>). Δυστυχώς κάθε χρόνο δαπανώνται όλο και λιγότερα χρήματα για τη δημόσια υγεία. Αξίζει να σημειωθεί ότι από 15,3 δις ευρώ το 2009, η δαπάνη έφτασε στα 8,6 δις το 2019, ένα ποσό που σήμερα είναι μειωμένο κατά 820 εκ ευρώ.

Αναφορικά με την πρόσβαση των ασθενών στη δημόσια υγεία, αυτή ήταν ελεύθερη για όλους τους ανασφάλιστους σε όλες τις κρατικές δομές μέχρι το 2000, όπου και η ασφάλιση έγινε βασικό προ-απαιτούμενο. Αργότερα, το 2011 αποκλείονται όλοι οι ανασφάλιστοι από όλες τις κρατικές δομές, ακόμα και για συνταγογράφηση, δηλαδή για την εξασφάλιση της φαρμακευτικής τους αγωγής, ωθώντας τους έτσι προς την ιδιωτική υγεία. Το 2016, όσοι έχουν Αριθμό Μητρώου Κοινωνικής Ασφάλισης (ΑΜΚΑ) αποκτούν και πάλι δικαίωμα πρόσβασης στις κρατικές δομές. Ταυτόχρονα, οι κινήσεις προς την ιδιωτικοποίηση του ΕΣΥ είχαν ξεκινήσει από νωρίς, όταν π.χ καθιερώθηκαν τα απογευματινά ραντεβού επί πληρωμή στα νοσοκομεία ή οι υπηρεσίες καθαριότητας, ασφάλειας, τροφοδοσίας και προγραμματισμού ραντεβού άρχισαν να λειτουργούν υπό τον έλεγχο ιδιωτών. Σήμερα, αρκετοί Έλληνες εξυπηρετούνται από τον ιδιωτικό τομέα και απευθύνονται σε κρατικές δομές μόνο όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο.

6.2 Φαρμακευτική αγορά

Η Ελλάδα έχει σχετικά μικρή φαρμακευτική αγορά σε σύγκριση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες, αλλά αποτελεί σημαντικό μέρος του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης της χώρας. Η αγορά ρυθμίζεται από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την αξιολόγηση και την έγκριση νέων φαρμάκων για χρήση στη χώρα. Ο ΕΟΦ καθορίζει επίσης τις τιμές των φαρμακευτικών προϊόντων και παρακολουθεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους.

Τα τελευταία χρόνια, η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα έχει αντιμετωπίσει μια σειρά από προκλήσεις, όπως υψηλές τιμές, ελλείψεις ορισμένων φαρμάκων και μείωση του αριθμού των νέων φαρμάκων που εγκρίνονται για χρήση στη χώρα. Επιπλέον, η αγορά έχει επηρεαστεί από τη συνεχιζόμενη οικονομική κρίση στην Ελλάδα, η οποία έχει οδηγήσει σε μειωμένη χρηματοδότηση για την υγειονομική περίθαλψη και σε μείωση του αριθμού των ατόμων με ασφαλιστική κάλυψη για φάρμακα.

Οι ανάγκες υγειονομικής περίθαλψης του ελληνικού πληθυσμού επηρεάζονται από τις δημογραφικές αλλαγές, όπως το υψηλό προσδόκιμο ζωής, η μείωση του αριθμού των γεννήσεων σε σχέση με τους θανάτους και η γήρανση του πληθυσμού. Οι αλλαγές αυτές προβλέπεται ότι θα οδηγήσουν σε γήρανση του πληθυσμού και αυξημένη πίεση στα συστήματα υγείας και ασφάλισης. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται επίσης αύξηση του αριθμού των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα και νέες ασθένειες. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την ανάγκη για αποτελεσματικά και βιώσιμα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης που μπορούν να αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά τις μεταβαλλόμενες ανάγκες υγείας του πληθυσμού. Ως αποτέλεσμα της χρήσης μηχανισμών όπως τα «rebate» και τα «clawbacks», η φαρμακοβιομηχανία το 2021 ήταν σε θέση να παρέχει κάλυψη για τα μισά από τα φάρμακα που χρειάζονται οι Έλληνες ασθενείς (<https://www.sfee.gr/>).

Παρά τις προκλήσεις στον τομέα, η φαρμακοβιομηχανία στην Ελλάδα είναι βασικός επενδυτικός παράγοντας, με σημαντικό μέρος των δαπανών της να κατευθύνεται στην έρευνα και την ανάπτυξη. Τα τελευταία χρόνια, έχει πραγματοποιηθεί σημαντικός αριθμός κλινικών μελετών στη χώρα, ενώ η αξία της εγχώριας παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων έχει αυξηθεί. Ο κλάδος απασχολεί, επίσης, υψηλό ποσοστό εργαζομένων με πανεπιστημιακή εκπαίδευση. Το 2020, οι πωλήσεις φαρμάκων στα φαρμακεία και οι φαρμακαποθήκες ανήλθαν σε αξία 4,6 δισεκατομμυρίων ευρώ, με τις διεθνείς εταιρείες να αντιπροσωπεύουν την πλειονότητα των συνολικών πωλήσεων (<https://www.sfee.gr/>).

Όσον αφορά την αλυσίδα φαρμάκου στην Ελλάδα, οι φαρμακευτικές εταιρείες που δραστηριοποιούνται στον κλάδο ελέγχουν τη ροή των φαρμακευτικών ειδών στην Ελλάδα (παραγωγή και εμπόριο) καθώς και το δίκτυο των δημόσιων πωλήσεων, διανομής και αποθήκευσης φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, ο τρόπος διανομής των φαρμακευτικών προϊόντων, με εξαίρεση αυτά που παρέχονται μέσω των νοσοκομείων, στα οποία δεν εμπλέκονται οι χονδρέμποροι, έχει ως εξής: φαρμακευτική επιχείρηση – φαρμακαποθήκη – φαρμακείο (<https://www.sfee.gr/>).

6.3 Φαρμακευτική νομοθεσία

Από τις 22 Ιανουαρίου του 2000 έχει θεσπιστεί ο υποχρεωτικός για τα κράτη-μέλη της Ε.Ε. κανονισμός Ε.Κ. 141/2000 για τα ορφανά φάρμακα (<https://eur-lex.europa.eu/>). Ο κανονισμός αυτός επιβάλλει στις χώρες της Ε.Ε. να θεσπίσουν ένα εθνικό πλαίσιο κινήτρων για την κυκλοφορία των ορφανών φαρμάκων. Όσα προβλέπονται σε αυτόν συνοψίζονται σε δύο βασικά σημεία, τα οποία είναι:

- 1) Η θέσπιση κριτηρίων προκειμένου να χαρακτηριστούν ορισμένα φάρμακα ως ορφανά, τα οποία κυκλοφορούν για την πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία σπάνιων νοσημάτων.
- 2) Η παροχή κινήτρων για τη διεξαγωγή έρευνας, ανάπτυξης και κυκλοφορίας τους στην αγορά.

Όπως έχουμε αναφέρει και σε προηγούμενα κεφάλαια, από τα βασικότερα σημεία του κανονισμού είναι οι προϋποθέσεις βάσει των οποίων ένα φάρμακο κατατάσσεται στην κατηγορία των ορφανών, οι οποίες είναι:

- ✓ Να παρασκευάζεται με σκοπό την πρόληψη ή τη θεραπεία μίας επικίνδυνης για την ανθρώπινη ζωή πάθησης ή μίας χρόνιας αναπηρίας που επηρεάζει λιγότερους από 5 ασθενείς ανά 10.000 άτομα στην Ε.Ε.
- ✓ Να μην αποφέρει επαρκή έσοδα από την πώληση του φαρμάκου ώστε να δικαιολογείται η επένδυση, χωρίς την παροχή κινήτρων.
- ✓ Να μην υπάρχει εναλλακτική θεραπεία ή ακόμα κ εάν υπάρχει, το προτεινόμενο ως ορφανό φάρμακο να ωφελεί περισσότερο τους ασθενείς.

Η επιτροπή για τα ορφανά φάρμακα εξετάζει τις αιτήσεις που κατατίθενται για την έγκρισή τους και γνωμοδοτεί εντός 90 ημερών, ενώ ακολούθως ενημερώνει την Ευρωπαϊκή Επιτροπή προκειμένου να αποφασιστεί μία κοινή πολιτική σχετικά με τα ορφανά φάρμακα στην Ε.Ε. Άλλες αρμοδιότητες της επιτροπής ορφανών φαρμάκων προς την Ευρωπαϊκή Επιτροπή είναι να λειτουργεί επικουρικά τόσο σε διεθνείς συζητήσεις όσο και σε αποφάσεις και κατευθυντήριες γραμμές που πρέπει να ληφθούν σε θέματα αναφορικά με τα ορφανά φάρμακα. Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή δίνει την τελική έγκριση στις αιτήσεις για τα ορφανά φάρμακα εντός 30 ημερών από τη στιγμή που θα παραλάβει τη γνώμη της επιτροπής για τα ορφανά φάρμακα και στη συνέχεια αναλαμβάνει ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) να δώσει συμβουλές για μελέτες και δοκιμές που ενδέχεται να χρειαστούν εφόσον αυτό ζητηθεί από τον παρασκευαστή του

φαρμάκου. Τέλος, ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) αποφασίζει σχετικά με την απαλλαγή ή όχι από τα τέλη για την άδεια κυκλοφορίας. Ακόμα, βάσει του κανονισμού, οι παρασκευαστές των σκευασμάτων αυτών μπορούν να επωφεληθούν από κάποια «προνόμια», το σπουδαιότερο των οποίων είναι η εξασφάλιση αποκλειστικών δικαιωμάτων για την εμπορευση των φαρμάκων για μία δεκαετία. Το χρονικό αυτό διάστημα δύναται να μειωθεί στα 6 έτη εάν το σκεύασμα αποφέρει αρκετά κέρδη ή ακόμα και να επεκταθεί στα 12 έτη εάν μελετηθούν οι επιπτώσεις του στα παιδιά.

Ένας δεύτερος κανονισμός Ε.Κ. 847/2000 της Επιτροπής της 27^{ης} Απριλίου 2000 για την εφαρμογή κριτηρίων προκειμένου ένα φάρμακο να χαρακτηριστεί ως «ορφανό», θεσπίζει τους ορισμούς των όρων «παρόμοιο φάρμακο» και «υπεροχή από κλινική άποψη». Συγκεκριμένα ορίζεται ότι ως «παρόμοιο φάρμακο» νοείται το σκεύασμα το οποίο περιέχει την ίδια δραστική ουσία με το φάρμακο που βρίσκεται επί του παρόντος σε κυκλοφορία και προορίζεται για τη θεραπεία του ίδιου νοσήματος. Επιπλέον με τον όρο «υπεροχή από κλινική άποψη» περιγράφεται το γεγονός ότι το εν λόγω φαρμακευτικό σκεύασμα προσφέρει περισσότερα και σημαντικότερα πλεονεκτήματα σε σχέση με το φάρμακο που βρίσκεται σε κυκλοφορία, βάσει των ακόλουθων κριτηρίων (<https://eur-lex.europa.eu/>):

A) Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ή

B) Μεγαλύτερη ασφάλεια ή

Γ) Σε περιπτώσεις που δεν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω κριτήρια, θα πρέπει ναδειχθεί ότι το φάρμακο έχει κάποια άλλη θετική επίδραση στους ασθενείς

Παρόλα αυτά, δυστυχώς, η Ελλάδα δεν διαθέτει εθνικό πλαίσιο κινήτρων για την κυκλοφορία των ορφανών φαρμάκων όπως ορίζουν οι ευρωπαϊκοί κανονισμοί. Το καθεστώς που ισχύει γι' αυτά τα σκεύασματα είναι το ίδιο με αυτό που ισχύει για τα υπόλοιπα φάρμακα και αυτό δυσχεραίνει αρκετά την πρόσβαση των ασθενών σε αυτά, αλλά και επηρεάζει το καθεστώς τιμολόγησής τους. Είναι επιτακτική η ανάγκη να θεσπιστεί ένα Εθνικό Πλαίσιο Κινήτρων για την κυκλοφορία των ορφανών φαρμάκων που βρίσκονται ήδη σε ισχύ και είναι εγγεγραμμένα στο Κοινοτικό Μητρώο Ορφανών Φαρμάκων και τα κίνητρα αυτά θα πρέπει να γνωστοποιηθούν στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή και στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων EMA.

6.4 Διάθεση και προμήθεια ορφανών φαρμάκων

Σήμερα η προμήθεια των ορφανών φαρμάκων γίνεται είτε από τα δημόσια νοσοκομεία είτε από τα φαρμακεία του ΕΟΠΥΥ (συνολικά 34 στη χώρα). Προκειμένου να διατεθεί ένα φάρμακο στην αγορά θα πρέπει πρώτα να τιμολογηθεί, μία διαδικασία που ξεκινά με την κατάθεση αίτησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) προς το Τμήμα Τιμολόγησης του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.), αφού αυτή έχει εγκριθεί. Προκειμένου ένας ασφαλισμένος να μπορέσει να προμηθευτεί τα φάρμακά του, θα πρέπει αυτά να βρίσκονται στη «θετική λίστα» του Καταλόγου Αποζημιούμενων Φαρμάκων, δηλαδή των φαρμάκων που αποζημιώνονται από τους Φορείς Κοινωνικής Ασφάλισης. Σε αντίθετη περίπτωση, φάρμακα που βρίσκονται στην «αρνητική λίστα» χορηγούνται με ιατρική συνταγή, αλλά στη συνέχεια δεν αποζημιώνονται. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι κάποια ορφανά φάρμακα τα οποία δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα, εισάγονται από το Ινστιτούτο Φαρμακευτικής Έρευνας και Τεχνολογίας (ΙΦΕΤ) Το ινστιτούτο αυτό είναι μία Μονοπρόσωπη Ανώνυμη εταιρεία, θυγατρική του ΕΟΦ που ιδρύθηκε το 1991 και είναι υπεύθυνο για την παραγωγή, εισαγωγή και διάθεση σε καινοτόμες θεραπείες-ορφανά φάρμακα που δεν κυκλοφορούν στη χώρα μας, από ιδιωτικές φαρμακευτικές εταιρείες (<https://www.ifet.gr/el/>).

6.4.1 Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Ο ΕΟΦ ιδρύθηκε το 1983 με την εφαρμογή του Ν. 1316 και είναι Νομικό Πρόσωπο Δημοσίου Δικαίου του Υπουργείου Υγείας. Σκοπός της ίδρυσής του είναι η προάσπιση της δημόσιας υγείας αναφορικά με την κυκλοφορία των κάτωθι προϊόντων στην Ελλάδα:

- Φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη ή κτηνιατρική χρήση
- Μείγματα ζωοτροφών και κτηνιατρικών φαρμάκων καθώς και ζωοτροφών με πρόσθετες ύλες
- Σκευασμάτων ειδικής διατροφής και συμπληρωμάτων διατροφής
- Βιοκτόνων προϊόντων
- Ιατροτεχνολογικών βοηθημάτων
- Καλλυντικών

Ο ΕΟΦ σε συνεργασία με την ΕΕ είναι υπεύθυνος για την αξιολόγηση και έγκριση των νέων σκευασμάτων σε σχέση με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους,

καθώς και για την παρακολούθηση της πορείας τους και της ποιότητάς τους και μετά από την έγκριση που θα έχουν λάβει. Επιπλέον, είναι υπεύθυνος για την πιστή εφαρμογή των κανόνων ορθής παραγωγής, εργαστηριακής και κλινικής πρακτικής και την τήρηση της νομοθεσίας γύρω από θέματα που αφορούν τη διακίνηση, τη διάθεση, την εμπορία και τη διαφήμισή τους. Μέσα στις αρμοδιότητες του είναι επιπλέον και η ενίσχυση της φαρμακευτικής έρευνας και η ενημέρωση τόσο των επιστημόνων όσο και του ευρύτερου κοινού σχετικά με τα φαρμακευτικά σκευάσματα και την ορθή τους χρήση (<https://www.eof.gr/web/guest/>).

6.4.2 ΕΟΠΥΥ

Ο Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ) είναι Νομικό Πρόσωπο Δημοσίου Δικαίου και αποτελεί τον κύριο φορέα κοινωνικής ασφάλισης στην Ελλάδα, από την ημερομηνία σύστασής του, την 1^η Ιανουαρίου 2012. Οι ασθενείς έχουν πρόσβαση σε ιατρικές πράξεις με την κάλυψη του ΕΟΠΥΥ κατά το 85%, εφόσον επισκεφθούν κάποιον συμβεβλημένο ιατρό, με την προϋπόθεση ότι δεν ξεπερνιέται το πλαφόν των 200 δωρεάν επισκέψεων. Η ηλεκτρονική συνταγογράφηση δεν επιβαρύνει τον ασφαλισμένο, ενώ για την αγορά του φαρμάκου καταβάλλει το 25% της αξίας του. Εξαιρέση αποτελούν οι κατηγορίες φαρμάκων που προορίζονται για χρόνιες παθήσεις όπου η συμμετοχή τους είναι είτε μηδενική, είτε φτάνει στο 10%. Επιπλέον υπάρχουν οι εξής κατηγορίες ασφαλισμένων, οι οποίοι δεν καταβάλλουν συμμετοχή για την αγορά των φαρμάκων τους:

- Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση
- Ασθενείς σε αιμοκάθαρση (τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου)
- Παραπληγικοί και τετραπληγικοί
- Πάσχοντες από AIDS
- Εγκυμονούσες και γυναίκες σε λοχεία
- Άτομα που έχουν υποστεί εργατικά ατυχήματα
- Ασφαλισμένοι που προμηθεύονται σκευάσματα (φάρμακα και εμβόλια) από τα φαρμακεία ΕΟΠΥΥ ή από τα φαρμακεία κρατικών νοσοκομείων

Στις κεντρικές υπηρεσίες του ΕΟΠΥΥ ανήκει η Διεύθυνση Φαρμάκου, η οποία είναι αρμόδια για τις διαδικασίες που αφορούν τη διασφάλιση της παροχής των φαρμάκων, την παρακολούθηση και αξιολόγηση των δεδομένων που προκύπτουν από το σύστημα

ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, καθώς επίσης και για την παρακολούθηση της τήρησης της ισχύουσας νομοθεσίας σχετικά με τα φάρμακα και των οδηγιών που δίδονται από τον ΕΟΦ. Επιπλέον, φέρει την ευθύνη για τη διαχείριση της λειτουργίας των φαρμακείων του ΕΟΠΥΥ και για την εκτέλεση των συνταγών, ενώ τέλος υποστηρίζει τις αρμόδιες επιτροπές που καθορίζουν κατά πόσο είναι απαραίτητη η εφαρμογή μίας θεραπείας με φάρμακα υψηλού κόστους ή με φάρμακα που δεν βρίσκονται σε κυκλοφορία στη χώρα μας (<https://www.eopyy.gov.gr/>). Παρακάτω παρατίθενται πληροφορίες σχετικά με τα τμήματα που δομούν τη Διεύθυνση Φαρμάκου, καθώς και κάποιες από τις βασικότερες αρμοδιότητές τους:

1. Τμήμα Σχεδιασμού και Παρακολούθησης χορήγησης φαρμάκων: Καθορίζει τις διαδικασίες που είναι απαραίτητες για την αποζημίωση των φαρμάκων και παρακολουθεί την τήρηση της ελληνικής και διεθνούς νομοθεσίας που ισχύει για τα φάρμακα καθώς και των οδηγιών του ΕΟΦ. Επιπλέον, θεσπίζει κανόνες που αφορούν την ηλεκτρονική συνταγογράφηση και είναι υπεύθυνο για την εφαρμογή τους. Επίσης, συντάσσει ένα μητρώο φαρμάκων και παρέχει πληροφορίες για τις τιμές, την κατανάλωση και την αποζημίωσή τους και τέλος, διαχειρίζεται τις συνταγές που προκύπτουν από την ηλεκτρονική συνταγογράφηση.
2. Τμήμα Επεξεργασίας και Ελέγχου Συνταγών: Είναι το υπεύθυνο τμήμα για την παραλαβή και διαχείριση τιμολογίων και συγκεντρωτικών καταστάσεων λογαριασμών των φαρμακείων (ΕΟΠΥΥ, κρατικών και συμβεβλημένων ιδιωτικών). Επίσης, ελέγχει τις εκτελεσμένες από τα φαρμακεία ηλεκτρονικές και χειρόγραφες συνταγές προκειμένου να επιβεβαιωθεί η εφαρμογή της φαρμακευτικής νομοθεσίας. Ακόμα, το τμήμα είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο τόσο της παραβατικής συνταγογράφησης, όσο και της πληρωμής των φαρμακείων και νοσοκομείων.
3. Τμήμα Σχεδιασμού και Παρακολούθησης Χορήγησης θεραπευτικών μέσων και Αξιοποίησης Ελέγχων: Το τμήμα αυτό είναι υπεύθυνο για τις διαδικασίες έκδοσης και εκτέλεσης συνταγών του ΕΟΠΥΥ, καθώς και για την εξασφάλιση της ποιότητας των ειδικών σκευασμάτων που λαμβάνουν οι ασφαλισμένοι. Επιπλέον, αρμοδιότητές του είναι ο έλεγχος για προσφυγές φαρμακοποιών, ιατρών και φαρμακευτικών εταιριών και η κατάρτιση ενός μητρώου ιδιωτικών και κρατικών φαρμακείων που θα εξυπηρετεί σε διαδικασίες όπως η ηλεκτρονική συνταγογράφηση και η εξόφληση λογαριασμών.

4. Τμήμα Διαχείρισης φαρμακείων ΕΟΠΥΥ: Πρόκειται για ένα τμήμα υπεύθυνο για την εποπτεία της απρόσκοπτης λειτουργίας, της οργάνωσης και του εξοπλισμού των φαρμακείων του ΕΟΠΥΥ, αλλά και για την εισαγωγή, διαχείριση, αποθήκευση και διάθεση είτε φαρμάκων υψηλού κόστους, είτε σκευασμάτων που δεν κυκλοφορούν στη χώρα μας. Επιπλέον, παρακολουθεί και ελέγχει τη δαπάνη των φαρμάκων που διατίθενται από τα φαρμακεία ΕΟΠΥΥ και συντονίζει την αποστολή τους προς περιοχές όπου δεν λειτουργούν φαρμακεία.
5. Τμήμα Κεντρικού φαρμακείου Διοίκησης: Αρμοδιότητες του τμήματος είναι η προμήθεια, διαχείριση και διάθεση φαρμάκων υψηλού κόστους, φαρμάκων που δεν βρίσκονται σε κυκλοφορία στη χώρα μας ή και σκευασμάτων ειδικής διατροφής (<https://www.eopyy.gov.gr/>).

6.4.3 Δημόσια νοσοκομεία

Όπως προαναφέραμε, τα φαρμακευτικά προϊόντα διανέμονται τόσο στα ιδιωτικά φαρμακεία, όσο και στα φαρμακεία των ιδιωτικών και των δημόσιων νοσοκομείων, τα οποία προμηθεύουν οι φαρμακευτικές εταιρείες. Τα σκευάσματα αυτά είναι γνωστά ως νοσοκομειακά φάρμακα και η διακίνησή τους πραγματοποιείται από τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό. Οι ιατρικές συνταγές που δύνανται να εγκριθούν και να εξοφληθούν από το Δημόσιο, τους οργανισμούς κοινωνικής ασφάλισης και όλων των ασφαλιστικών φορέων και κλάδων θα πρέπει να αφορούν φαρμακευτικά σκευάσματα που περιλαμβάνονται στον κατάλογο συνταγογραφούμενων φαρμάκων και να πληρούν τις ενδείξεις που αναφέρονται στα χαρακτηριστικά του προϊόντος (Νόμος 3816/2010 - Άρθρο 12).

Ο κατάλογος αυτός αναθεωρείται από τον ΕΟΦ σε συνεργασία με τον ΕΟΠΥΥ και αποτελείται από δύο μέρη. Το πρώτο μέρος περιλαμβάνει σκευάσματα που προορίζονται για αποκλειστική νοσοκομειακή χρήση, από δημόσια και ιδιωτικά νοσοκομεία. Βασική προϋπόθεση είναι να υπάρχουν οι απαραίτητοι πόροι στον οικονομικό προϋπολογισμό των δημόσιων νοσοκομείων προκειμένου να μπορέσει να καλυφθεί το κόστος των φαρμάκων αυτών. Τα φαρμακεία του ΕΟΠΥΥ έχουν τη δυνατότητα να προμηθεύσουν με τα προϊόντα αυτά ιδιωτικά νοσοκομεία τα οποία δεν διαθέτουν φαρμακείο, ενώ πιο σπάνια μπορούν να δοθούν και σε δημόσια και ιδιωτικά νοσοκομεία που διαθέτουν φαρμακείο. Για τις εξαιρετικές αυτές περιπτώσεις θα πρέπει να υπάρχει συνοδευτικό έγγραφο της Διοίκησης του Νοσοκομείου ή της Κλινικής προς τη Διοίκηση του ΕΟΠΥΥ, με κοινοποίηση στο Υπουργείο Υγείας το οποίο θα αναφέρει την έλλειψη προμήθειας φαρμάκων και, μόνο με

τη σύμφωνη γνώμη του Προέδρου του ΕΟΠΥΥ ολοκληρώνεται η προμήθεια από τα φαρμακεία του ΕΟΠΥΥ.

Το δεύτερο μέρος του καταλόγου κάνει αναφορά σε φάρμακα τα οποία οι ασθενείς μπορεί να ξεκινήσουν να τα χρησιμοποιούν εντός του νοσοκομείου, αλλά να χρειαστεί να συνεχίσουν να τα λαμβάνουν και εκτός νοσοκομείου. Τα σκευάσματα αυτά αφορούν κυρίως σοβαρές ασθένειες. Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να συνταγογραφούνται από ιατρούς νοσοκομείων ή εξειδικευμένων ιατρικών κέντρων και οι ασθενείς μπορούν να τα προμηθευτούν από τα φαρμακεία των νοσοκομείων, τα φαρμακεία του ΕΟΠΥΥ ή από ιδιωτικά φαρμακεία (<https://www.e-nomothesia.gr/>).

6.4.4 Ιδιωτικά φαρμακεία

Όπως ήδη αναφέραμε παραπάνω, τα ιδιωτικά φαρμακεία μπορούν να προμηθεύονται φάρμακα υψηλού κόστους από τον ΕΟΠΥΥ (Νόμος 3816/2010 - Άρθρο 12), εφόσον αυτά δεν έχουν άδεια κυκλοφορίας μόνο για νοσοκομειακή χρήση. Ο ασθενής έχει τη δυνατότητα να επιλέξει ένα ιδιωτικό φαρμακείο από την ειδική πλατφόρμα που έχει δημιουργηθεί για την παραλαβή Φαρμάκων Υψηλού Κόστους (ΦΥΚ) (<https://fyk.eopyy.gov.gr/>). Ο ΕΟΠΥΥ πραγματοποιεί προέλεγχο για την εκτέλεση της συνταγής (στοιχεία του ασφαλιστικού φορέα, συχνότητα χορήγησης συνταγής, καταλληλότητα συνταγής ως προς την πάθηση κλπ.) και στη συνέχεια προβαίνει σε παραγγελία του φαρμάκου ώστε αυτό να παραδοθεί στο φαρμακείο επιλογής του ασθενούς. Ο ασθενής ενημερώνεται μέσω της ίδιας εφαρμογής και παραλαμβάνει το σκεύασμα από το σημείο επιλογής (<https://sfee.gr/>).

6.5 Τιμολόγηση ορφανών φαρμάκων

Η τιμολόγηση των φαρμάκων είναι η διαδικασία που ακολουθείται μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας από τον ΕΟΦ, με μία από τις διαδικασίες εθνική, αμοιβαία, αποκεντρωμένη ή κεντρική, ύστερα από σχετική αίτηση του ΚΑΚ προς το Τμήμα Τιμολόγησης του ΕΟΦ. Οι αιτήσεις τιμολόγησης φαρμάκων υποβάλλονται σε γραπτή ή ηλεκτρονική μορφή και κατατίθενται στο Γενικό Πρωτόκολλο ΕΟΦ, μέσω μίας διαδικασίας η οποία μπορεί εν δυνάμει να τροποποιηθεί από τον Πρόεδρο του ΕΟΦ ύστερα από σχετική ανάρτηση στην ιστοσελίδα του οργανισμού. Η αναθεώρηση των τιμών γίνεται

μία φορά ανά έτος και αναρτώνται τον μήνα Δεκέμβριο στο Δελτίο Αναθεωρημένων Τιμών Φαρμάκων. Ο Υπουργός Υγείας, με την αρωγή του ΕΟΦ, είναι υπεύθυνος για τον καθορισμό των: ανώτατες τιμές λιανικής, χονδρικής, νοσοκομειακής πώλησης, τιμές παραγωγού (ex- factory) και τιμές κάθε άλλης ειδικής πώλησης συνταγογραφούμενων φαρμάκων (ΦΕΚ 4274/Β/22.11.2019).

Με τον όρο ανώτατη καθαρή τιμή παραγωγού (ex-factory) αναφερόμαστε στην τιμή πώλησης φαρμάκων από τους ΚΑΚ προς τους χονδρεμπόρους. Ο υπολογισμός της τιμής αυτής βασίζεται στην ανώτατη χονδρική τιμή πώλησης, η οποία παρουσιάζει τις εξής μειώσεις: 1) για τα αποζημιούμενα φάρμακα που κοστολογούνται έως 200,00€ η μείωση γίνεται σε ποσοστό 4,67%, ενώ εάν κοστίζουν άνω των 200,01€ το ποσοστό αυτό διαμορφώνεται στο 1,48% και β) για τα μη αποζημιούμενα φάρμακα η τιμή μειώνεται κατά 5,12%. Ως ανώτατη χονδρική τιμή πώλησης ορίζεται η τιμή πώλησης φαρμακευτικών σκευασμάτων προς τα φαρμακεία συμπεριλαμβανομένου του ποσοστού μικτού κέρδους του κατόχου αδείας χονδρικής πώλησης φαρμάκων. Η ανώτατη λιανική τιμή πώλησης είναι η τιμή στην οποία διατίθενται τα φάρμακα από τα φαρμακεία προς τους πολίτες. Αυτή προσδιορίζεται από την ανώτατη χονδρική τιμή πώλησης με προσαύξηση του νόμιμου κέρδους του φαρμακείου και του Φόρου Προστιθέμενης Αξίας (ΦΠΑ). Τέλος, ο όρος «ανώτατη νοσοκομειακή τιμή πώλησης» αφορά την τιμή στην οποία πωλούνται τα φάρμακα από τους ΚΑΚ προς το δημόσιο (δημόσια νοσοκομεία, μονάδες κοινωνικής φροντίδας, φαρμακεία ΕΟΠΥΥ) και τις ιδιωτικές κλινικές και καθορίζεται σύμφωνα με την ανώτατη καθαρή τιμή παραγωγού ελαττωμένη κατά 8,74% (ΦΕΚ 4274/Β/22.11.2019).

Προκειμένου ο ΚΑΚ να καταθέσει την αίτηση για την τιμολόγηση του φαρμάκου πρέπει αυτή να συνοδεύεται από τα δικαιολογητικά, στα οποία θα αναγράφονται το όνομα ή η εταιρική επωνυμία, η διεύθυνση κατοικίας, η έδρα του αιτούντος και τα στοιχεία της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου. Εφόσον τα δελτία τιμών αναρτηθούν στην ιστοσελίδα του Υπουργείου Υγείας, έχουν ισχύ από την επόμενη μέρα και παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την τιμή παραγωγού, τη χονδρική και τη λιανική τιμή των φαρμάκων. Εάν ο ΚΑΚ του φαρμάκου έχει την οποιαδήποτε ένσταση μπορεί να την αναφέρει ηλεκτρονικά προς τον ΕΟΦ εντός 5 ημερών, οπότε και ενδέχεται μετά να ανακοινωθούν τροποποιημένα δελτία τιμών. Σημειώνεται ότι προκειμένου ένα φαρμακευτικό σκεύασμα να λάβει τιμή για πρώτη φορά, θα πρέπει να έχει λάβει πρώτα τιμή σε τουλάχιστον τρία κράτη-μέλη της Ευρωζώνης ή σε δύο εάν πρόκειται για ορφανό φάρμακο. Για να γίνει αυτό, το τμήμα

τιμολόγησης του ΕΟΦ ερευνά τις τιμές από όλα τα κράτη μέλη μέσω της βάσης δεδομένων Euripid, αλλά και των επίσημων στοιχείων που αναρτώνται από τους αρμόδιους φορείς (ΦΕΚ 4274/Β/22.11.2019).

Όταν ολοκληρωθεί η παραπάνω διαδικασία και το φάρμακο ενταχθεί στο Δελτίο Τιμών του Υπουργείου Υγείας, τότε μπορεί να γίνει εισαγωγή του στην αγορά, ασχέτως με το εάν απαιτείται η συνταγογράφησης του, εάν ανήκει στην κατηγορία αποζημιούμενων φαρμάκων ή όχι και με το ποια είναι η μορφή του (βιολογικό, γενόσημο, βιο-ομοειδές κλπ.) (ΦΕΚ 4274/Β/22.11.2019) (<https://www.taxheaven.gr/>).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΟΡΦΑΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Στο κεφάλαιο που ακολουθεί θα εξεταστεί πως ο οικονομικός παράγοντας, από τη σκοπιά των πολιτικών τιμολόγησης και αποζημίωσης, επηρεάζει τις διαδικασίες παραγωγής κι διάθεσης των ορφανών φαρμάκων στα πλαίσια της ΕΕ, στις ΗΠΑ κι στον Καναδά.

7.1 Ειδική νομοθεσία για τα ορφανά φάρμακα

Το μικρό μέγεθος πληθυσμού στον οποίο απευθύνονται τα ορφανά φάρμακα αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την έρευνα για πιθανές θεραπείες, καθώς το καθιστούν μη επικερδή στόχο για τις φαρμακοβιομηχανίες. Ωστόσο σύμφωνα με τις αρχές της κοινωνικής δικαιοσύνης και των ανθρωπίνων δικαιωμάτων οι ασθενείς με σπάνιες νόσους έχουν ίσα δικαιώματα στην θεραπεία. Συνεπώς κρίνεται αναγκαία η ειδική νομοθέτηση και η παροχή κινήτρων από τις κυβερνήσεις για την προώθηση της ανάπτυξης και κυκλοφορίας ορφανών φαρμάκων (Aronson, 2006)(Council recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02)).

Στις ΗΠΑ, ο Εθνικός Οργανισμός για Σπάνιες Παθήσεις (National Organisation for Rare Disorders) που αποτελείται από ασθενείς με σπάνιες νόσους και τις οικογένειες τους κατάφερε τον Γενάρη του 1983 την θέσπιση της Πράξης για τα ορφανά φάρμακα (Orphan Drug Act) σύμφωνα με την οποία “Όταν ένα φάρμακο έχει χαρακτηριστεί ως δυνητικά σωτήριο ή ως το μοναδικό με σημαντικό όφελος για κάποιον ασθενή, είναι υποχρέωση της κοινωνίας, όπως εκπροσωπείται από την κυβέρνηση, να αναζητήσει και να διαθέσει το φάρμακο αυτό στον εν λόγω ασθενή”, όπως έχει αναφερθεί αναλυτικότερα σε προηγούμενα κεφάλαια. Το 1999 η Ευρώπη ακολουθώντας το παράδειγμα των άλλων χωρών υιοθέτησε ειδικό νομοθετικό πλαίσιο για να ενθαρρύνει την ανάπτυξη και προώθηση των ορφανών φαρμάκων εντός της ΕΕ (Κανονισμός (EC) No. 141/2000), ο οποίος τέθηκε σε εφαρμογή στις 28 Απριλίου 2000 και εμπλουτίστηκε με το νέο Κανονισμό (EC) No. 847/2000 στις 27 Απριλίου 2000 (Regulation (EC) No. 847/2000 of the European Parliament and Council of 27 April 2000). Αντίθετα υπάρχουν χώρες όπως ο Καναδάς όπου δεν απαιτείται ειδικό νομοθετικό πλαίσιο για τα ορφανά φάρμακα γιατί η

νομοθεσία των ΗΠΑ εξασφαλίζει την πρόσβαση των ασθενών σε αυτά μέσω των τυπικών διαδικασιών.

Αν και τα κίνητρα που παρέχονται για να ενισχυθεί η έρευνα και αγορά των ορφανών φαρμάκων έχουν αναφερθεί ονομαστικά σε προηγούμενα κεφάλαια, εδώ εξετάζονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια. Τα κίνητρα αυτά είναι τα εξής:

1. Αποκλειστικότητα στην προώθηση του φαρμάκου, που ορίζεται ως το χρονικό διάστημα στο οποίο ένα φαρμακευτικό σκεύασμα που είναι παρόμοιο ή ίδιο και χρησιμοποιείται για τους ίδιους θεραπευτικούς σκοπούς δεν μπορεί να κυκλοφορήσει στην αγορά. Το διάστημα αυτό ποικίλλει από τα 7 χρόνια στις ΗΠΑ (Orphan drug Act, Public Law 97-414, 4 January 1983 (US), Orphan Drug amendments of 1985, Public Law 99, 91, 15 August 1985 (US), Orphan Drug amendments of 1988, Public Law 100-290, 18 April 1988 (US) έως τα 10 χρόνια στην Ευρώπη και την Ταϊβάν (Regulation (EC) No. 141/2000 of the European Parliament and Council of 16 December 1999, 20824437). Αιτίες αναίρεσης της αποκλειστικότητας αποτελούν η κλινική υπεροχή, η αδυναμία του πρώτου κατασκευαστή να παράγει ποσότητες ανάλογες με την ζήτηση ή το υψηλό κόστος παραγωγής (Regulation (EC) No. 141/2000 of the European Parliament and Council of 16 December 1999, Orphan drug Act, Public Law 97-414, 4 January 1983 (US), Orphan Drug amendments of 1985, Public Law 99, 91, 15 August 1985 (US), Orphan Drug amendments of 1988, Public Law 100-290, 18 April 1988 (US), Regulation (EC) No. 847/2000 of the European Parliament and Council of 27 April 2000).
2. Κονδύλια για την χρηματοδότηση της έρευνας για ορφανά φάρμακα. Στην Ιαπωνία και στις ΗΠΑ η χρηματοδότηση υπαγορεύεται από τον νόμο ενώ χρηματικά κίνητρα προσφέρονται από το κράτος και στην Ταϊβάν. Ο ΕΟΦ δεν έχει συγκεκριμένο πρόγραμμα χρηματοδότησης ορφανών φαρμάκων, ωστόσο κάποιες ευρωπαϊκές χώρες όπως η Γαλλία, η Γερμανία, η Ουγγαρία, η Ιταλία, η Ολλανδία, η Ισπανία και η Πορτογαλία παρέχουν εθνικά κονδύλια για αυτό τον σκοπό ενώ υπάρχουν και ευρωπαϊκά προγράμματα για την βελτίωση των εξοπλισμών και την ενίσχυση της έρευνας (Regulation (EC) No. 141/2000 of the European Parliament and Council of 16 December 1999, Shorthose, 2017).

Μάλιστα στις ΗΠΑ εκτός από την παροχή κονδυλίων ο FDA παρακολουθεί στενά την πρόοδο των υποψηφίων που χρηματοδοτεί και προσφέρει εκπαίδευση και υποστήριξη στον σχεδιασμό των κλινικών μελετών (Orphan drug Act, Public Law 97-414, 4 January 1983 (US), Orphan Drug amendments of 1985, Public Law 99, 91, 15 August 1985 (US), Orphan Drug amendments of 1988, Public Law 100-290, 18 April 1988 (US)).

3. Επιπρόσθετες διευκολύνσεις, όπως η απαλλαγή από φόρους. Η νομοθετική καθιέρωση προνομίων για την ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων είχε επιτυχία και κατάφερε να αυξήσει σημαντικά τον αριθμό των διαθέσιμων φαρμάκων. Πριν από την υπογραφή της σχετικής νομοθεσίας, 10 ορφανά φάρμακα κυκλοφορούσαν στις ΗΠΑ και 8 στην Ευρώπη (Melnikova, 2012, Villa et al., 2009). Μετά την παροχή των κινήτρων έχουν αδειοδοτηθεί 403 νέα φάρμακα στις ΗΠΑ και 70 στην Ευρώπη. Παράλληλα ο ρυθμός του χαρακτηρισμού ορφανών προϊόντων έχει επιταχυνθεί. Το 2008, το Γραφείο Ορφανών Φαρμάκων του FDA πέτυχε ρεκόρ ορίζοντας 165 προϊόντα για ορφανές ασθένειες και παθήσεις, από τα 130 το 2007. Μεταξύ 1983 και 2003, ο μεγαλύτερος αριθμός των χαρακτηρισμών ορφανών φαρμάκων για κάθε έτος ήταν 95.

7.2 Πολιτικές τιμολόγησης και αποζημίωσης στις Ευρωπαϊκές χώρες

Το 2009 το ευρωπαϊκό συμβούλιο ενθάρρυνε τα κράτη-μέλη να σχεδιάσουν και να εφαρμόσουν ένα πλάνο επικεντρωμένο στα ορφανά φάρμακα μέχρι τα τέλη του 2013 ώστε όλα τα μέλη να έχουν ασφαλή και αποτελεσματική αναγνώριση, διάγνωση, πρόληψη, θεραπεία και έρευνα για τις σπάνιες νόσους (<https://eur-lex.europa.eu/>).

Τα βασικά στοιχεία των εθνικών νομοθεσιών που διαμορφώθηκαν περιλαμβάνουν:

1. Συνεργασία των ερευνητικών κέντρων τόσο σε εθνικό όσο και σε ευρωπαϊκό επίπεδο.
2. Πρόσβαση της κοινωνίας και των ασθενών σε πλατφόρμες πληροφόρησης για τις σπάνιες νόσους.

3. Παραπομπή ασθενών σε εξειδικευμένα κέντρα για σπάνιες νόσους.
4. Εκπαίδευση γιατρών και εξειδικευμένου προσωπικού.
5. Εγκαθίδρυση κοινών στρατηγικών διάγνωσης και χαρακτηρισμού των σπάνιων ασθενειών.
6. Βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών μέσω της κοινωνικής ένταξης και της παροχής δωρεάν περίθαλψης ανεξάρτητα από την ηλικία.
7. Διευκόλυνση της πρόσβασης των ασθενών στα ορφανά φάρμακα.
8. Χρηματοδότηση κλινικών δοκιμασιών.
9. Δημιουργία αρχείων καταγραφής επιδημιολογικών στοιχείων των ασθενών με σπάνιες ασθένειες για την διευκόλυνση της επιστημονικής συνεργασίας (Ray-Coquard et al., 2017, Gatta et al., 2011) και της παραπομπής των κατάλληλων ασθενών σε θεραπευτικά προγράμματα και κλινικές δοκιμασίες. Εκτός από τα στοιχεία του ασθενούς συλλέγονται πληροφορίες και για την οικογένεια.

Στην ΕΕ όλες οι άδειες κυκλοφορίας ορφανών φαρμάκων γίνονται κεντρικά, ώστε σε περίπτωση έγκρισης το φάρμακο να μπορεί να κυκλοφορήσει εναρμονισμένα σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ, να είναι διαθέσιμο σε μεγαλύτερη ποσότητα και οι ασθενείς να έχουν την ίδια πρόσβαση ανεξάρτητα από το μέρος της Ευρώπης στο οποίο βρίσκονται, (<https://rarediseases.info.nih.gov/>, <https://www.va.gov/>). Σε αντίθεση με την ταυτόχρονη έγκριση κυκλοφορίας τα κράτη μέλη παρουσιάζουν διαφορές στην τιμολόγηση, αποζημίωση και αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας οι οποίες γίνονται σε εθνικό επίπεδο. Οι διαφορές αυτές εξαρτώνται από την οικονομική κατάσταση του συστήματος υγείας της εκάστοτε χώρας, το είδος της ασφάλειας υγείας, τους κανόνες που καθορίζουν την συμμετοχής των ασθενών, τα χρονοδιαγράμματα των αποζημιώσεων και τα απαραίτητα αποδεικτικά στοιχεία για την αποζημίωση. Σε ορισμένες περιπτώσεις η πρόσβαση των ασθενών στα ορφανά φάρμακα είναι περιορισμένη, ενώ οι διαδικασίες για την αποζημίωση των κατασκευαστών είναι περίπλοκες. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι η ανάπτυξη ενός ορφανού φαρμάκου είναι μία στρατηγική υψηλού κινδύνου. Η έρευνα και η ανάπτυξη δεν σημαίνει αυτόματα και αποπληρωμή/απόσβεση.

Με δεδομένο ότι τα ορφανά φάρμακα απευθύνονται σε πληθυσμούς με μικρό μέγεθος και μεγάλη ετερογένεια είναι δύσκολο οι κλινικές δοκιμασίες να καταλήξουν σε αδιαμφισβήτητα αποτελέσματα για την κλινική αποτελεσματικότητα και την ανάλυση κόστους-οφέλους των πιθανών φαρμάκων. Παρά τα ελλιπή αποτελέσματα των κλινικών

δοκιμασιών οι περισσότερες χώρες εγκρίνουν την αποζημίωση για τα ορφανά φάρμακα παρακινούμενες από κοινωνικά-ανθρωπιστικά κίνητρα και από την γνώση πως η θεραπεία για τις σπάνιες νόσους θα επιβαρύνει ελάχιστα τον κρατικό προϋπολογισμό. Με γνώμονα τα παραπάνω κάποιες χώρες εγκρίνουν την κυκλοφορία των ορφανών φαρμάκων με ελαστικότερα μέτρα.

Στην Γερμανία σύμφωνα με το σύστημα αξιολόγησης AMNOG του 2011 οι κατασκευαστές επιτρέπεται να καθορίζουν τις τιμές των φαρμάκων ελεύθερα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την έγκριση κυκλοφορίας, με υποχρεωτική έκπτωση 7% στους νόμιμους οργανισμούς ασφάλισης υγείας. Μετά από 12 μήνες γίνεται μια "πρώιμη αξιολόγηση του οφέλους" στην οποία η αποζημίωση θα επανυπολογίζεται, λαμβάνοντας υπόψη το πρακτικό όφελος του φαρμάκου. Για τα ορφανά φάρμακα απαιτούνται λιγότερες αποδείξεις ωφέλειας και δεν χρειάζεται σύγκριση με εναλλακτικές θεραπείες. Το 2019 άλλαξαν αρκετές παράμετροι για την αποζημίωση των ορφανών φαρμάκων. Σύμφωνα με τα νέα δεδομένα οι κατασκευαστές των ορφανών φαρμάκων θα πρέπει να διενεργούν συγκριτικές μελέτες, θα πραγματοποιείται περιοδική επανεκτίμηση του πρακτικού οφέλους του φαρμάκου και θα διεξάγονται διαπραγματεύσεις για την μείωση των τιμών εάν κριθεί απαραίτητο.

Στην Δανία μετά το 2019 στην περίπτωση που ένα νέο ορφανό φάρμακο σημειώσει πωλήσεις ανώτερες των 50 εκατομμυρίων ο κατασκευαστής υποχρεούται να παρουσιάσει σε μια επιτροπή γιατρών και υγειονομικών μια ανάλυση της ωφέλειας του νέου φαρμάκου σε σύγκριση με ένα άλλο κατάλληλο σκεύασμα, σε διάστημα εντός 3 μηνών από την έγκριση του φαρμάκου. Ως αποτέλεσμα οι φαρμακοβιομηχανίες πρέπει να χρηματοδοτούν προγράμματα συλλογής δεδομένων, όπως τα μητρώα ασθενών και να απαιτούν από τους γιατρούς και τα νοσοκομεία που χορηγούν τα εν λόγω φάρμακα να παρέχουν συνεχώς δεδομένα στα μητρώα. Μέσω των μητρώων αυτών γίνεται περιοδική επαναξιολόγηση του φαρμάκου και επαναδιαπραγμάτευση της τιμής. Οι τιμές αποζημίωσης αποτελούν αντικείμενο διαπραγμάτευσης σε εθνικό επίπεδο και δημοσιεύονται ενώ οι διάφοροι οργανισμοί ασφάλισης υγείας μπορούν να διαπραγματευτούν περαιτέρω εκπτώσεις με τον κατασκευαστή. Το 2016 εισήχθη ανώτατο όριο προϋπολογισμού 50 εκατ. ευρώ ανά δραστική ουσία.

Στην Γαλλία δεν υπάρχουν ειδικά κριτήρια αποζημίωσης για τα ορφανά φάρμακα, ωστόσο για διευκόλυνση δεν απαιτείται η ανάλυση κόστους-ωφέλειας. Για την αξιολόγηση

του φαρμάκου εξετάζεται η κλινική αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια των άλλων διαθέσιμων θεραπειών, η κλινική συνάφεια, η σοβαρότητα της νόσου και το μέγεθος του πληθυσμού. Με βάση αυτά τα κριτήρια καθορίζεται το επίπεδο αποζημίωσης του φαρμάκου και υπάρχουν τρία επίπεδα. Το Υπουργείο Υγείας είναι υπεύθυνο για την τελική αποζημίωση και για τα φάρμακα που θεωρούνται αναντικατάστατα, η αποζημίωση ορίζεται στο 100%.

Στην Λετονία υπάρχει λίστα με αποζημιούμενα φάρμακα χωρισμένη σε τρεις κατηγορίες, στην πρώτη ανήκουν τα γενόσημα φάρμακα, στη δεύτερη φάρμακα χωρίς θεραπευτικό ισοδύναμο και στην τρίτη φάρμακα που κοστίζουν πάνω από 4.269 ευρώ ανά ασθενή ετησίως. Για την τρίτη κατηγορία οι φαρμακοβιομηχανίες υποχρεούνται να καλύψουν το 10% του κόστους για ένα συγκεκριμένο αριθμό ασθενών. Στην περίπτωση που τα έξοδα υπερβαίνουν τα 4.269 ευρώ το υπόλοιπο θα πρέπει να καλυφθεί είτε από τον ασθενή ή από τον κατασκευαστή του φαρμάκου. Το εθνικό σύστημα υγείας επιλέγει ποια φάρμακα θα συμπεριληφθούν στην λίστα με βάση τη θεραπευτική αξία, την τιμή, τον κρατικό προϋπολογισμό και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.

Στην Ολλανδία αν η τιμή του φαρμάκου είναι μικρότερη από 2,5 εκατ. ευρώ ετησίως θα ληφθεί αποζημίωση χωρίς να απαιτείται επίσημη αξιολόγηση. Ωστόσο, τα φάρμακα που έχουν υψηλό κόστος ανά ασθενή ή τα κλινικά τους αποτελέσματα είναι ακόμα υπό διερεύνηση εξετάζονται από το Υπουργείο Υγείας και η αποζημίωση τους μπορεί να αναβληθεί μέχρι την επαναδιαπραγμάτευση της τιμής ή την απόδειξη της κλινικής αποτελεσματικότητας.

Στην Ρουμανία η αποζημίωση για τα ορφανά φάρμακα καλύπτεται από εθνικά προγράμματα και τα φάρμακα παρέχονται δωρεάν. Για να θεωρηθεί ένα φάρμακο αποζημιούμενο πρέπει να αξιολογηθεί από το Υπουργείο Υγείας και να λάβει σκορ πάνω από 60 στα 80. Τα φάρμακα που έχουν χαρακτηριστεί ορφανά από την ευρωπαϊκή επιτροπή ξεκινούν την αξιολόγηση από το 55 και λαμβάνουν επιπλέον βαθμούς ανάλογα με τον αριθμό των άλλων ευρωπαϊκών χωρών που προσφέρουν αποζημίωση για αυτά.

Στην Ρωσία το σύστημα των αποζημιώσεων είναι περίπλοκο και περιλαμβάνει πολλές λίστες, προγράμματα χρηματοδότησης και ποσοστά αποζημίωσης. Τα ορφανά φάρμακα αποζημιώνονται είτε από τα εθνικά προγράμματα είτε από τον προϋπολογισμό της κάθε ομοσπονδίας και υπάρχει μια λίστα με 24 σπάνιες νόσους για τις οποίες παρέχεται

αποζημίωση. Στην περίπτωση που ο προϋπολογισμός κάποιας περιοχής το επιτρέπει είναι πιθανό να δοθεί αποζημίωση για κάποια σπάνια νόσο που δεν βρίσκεται στην λίστα.

Στην Ουκρανία υπάρχει ο εθνικός κατάλογος βασικών φαρμάκων (NLEM) και τα κριτήρια με τα οποία γίνεται η επιλογή από το υπουργείο υγείας αφορούν την συχνότητα ή δριμύτητα της νόσου, την αποτελεσματικότητα του νέου φαρμάκου, την σύγκριση του με υπάρχουσες θεραπείες, την ασφάλεια του φαρμάκου και οικονομικούς παράγοντες. Από το 2019 εγκρίνονται ετησίως 41 εθνικά προγράμματα για κρατικές προμήθειες για σπάνιες ασθένειες μέσω των οποίων η Ουκρανία προμηθεύεται ετησίως ορφανά φάρμακα μέσω διεθνών οργανισμών.

Σχετικά με το Ηνωμένο Βασίλειο για την Αγγλία το NICE διενεργεί την αξιολόγηση χρησιμοποιώντας αυξητικούς δείκτες κόστους-αποτελεσματικότητας. Για τα φάρμακα που βρίσκονται κάτω από το όριο των 20.000 λιρών παρέχεται αποζημίωση, για τα ενδιάμεσα σε 20.000-30.000 λίρες απαιτούνται περισσότερα δεδομένα, π.χ. αν το φάρμακο είναι καινοτόμο ή παρατείνει την ζωή του ασθενούς. Αντίστοιχα για κόστος που υπερβαίνει τις 30.000 λίρες τα στοιχεία πρέπει να είναι ισχυρότερα. Επιπλέον τα ακριβά ορφανά φάρμακα μπορούν να χρηματοδοτηθούν από ένα ειδικό πρόγραμμα το Cancer Drug Fund (προϋπολογισμός 340 εκατ. λιρών το 2016) καθώς και μέσω ατομικού αιτήματος προς το εθνικό σύστημα υγείας. Σε γενικές γραμμές στην Ουαλία, την Σκωτία και την Βόρεια Ιρλανδία υπάρχουν εθνικοί οργανισμοί που ακολουθούν την ίδια πολιτική αποζημιώσεων με το NICE. Ειδικά για την Σκωτία από το 2014 οι φαρμακοβιομηχανίες έχουν το δικαίωμα σε περίπτωση που το υποψήφιο φάρμακο χαρακτηριστεί ως μη αποζημιούμενο να ζητήσουν την σύσταση μιας επιτροπής ασθενών και κλινικών ιατρών (PACE) που θα εξετάσει ξανά την υπόθεση.

Το βασικότερο μειονέκτημα του κατακερματισμού των πολιτικών αποζημίωσης είναι η άνιση πρόσβαση στη θεραπεία. Ο αριθμός των αποζημιούμενων ορφανών φαρμάκων κυμαίνεται από 100+ σε Ολλανδία, Γερμανία, Γαλλία έως το μηδέν στην Αρμενία. Οι χώρες της ΕΕ κατέχουν ηγετική θέση όσον αφορά την πρόσβαση σε ορφανά φάρμακα, αλλά κι σε χώρες εκτός Ευρώπης όπως η Ρωσία και το Καζακστάν έχουν παρατηρηθεί βελτιώσεις. Η Γαλλία και η Τουρκία επιτρέπουν τη χρήση και την εισαγωγή φαρμάκων για μη καταχωρισμένες ορφανές ενδείξεις αλλά σε κάποιες χώρες, όπως η Αρμενία, η νομοθεσία απουσιάζει εντελώς εμποδίζοντας την πρόσβαση των ασθενών στα φάρμακα. Παρόλο που οι περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες έχουν παρόμοια νομοθεσία για

την ρύθμιση των ορφανών φαρμάκων και γίνονται προσπάθειες η κλινική αξιολόγηση να γίνεται κεντρικά για όλη την Ευρώπη, οι πολιτικές αποζημίωσης είναι δύσκολο να εναρμονιστούν γιατί απευθύνονται σε κράτη-μέλη με διαφορετικούς προϋπολογισμούς. Ωστόσο γίνονται κάποιες προσπάθειες συνεργασίας μέσω του ευρωπαϊκού μηχανισμού για συντονισμένη πρόσβαση σε ορφανά φαρμακευτικά προϊόντα (MoCA) που στοχεύει στην διαπραγμάτευση της τιμολόγησης και αποζημίωσης των φαρμάκων από τα αρχικά στάδια παραγωγής τους.

7.3 Πολιτικές τιμολόγησης και αποζημίωσης σε μη Ευρωπαϊκές χώρες

Στις ΗΠΑ η ιατρική φροντίδα δεν ελέγχεται κεντρικά αλλά βασίζεται στο μοντέλο των ιδιωτικών ασφαλίσεων, όπως αναλύθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο. Συγκεκριμένα, το Medicaid προσφέρει υγειονομική κάλυψη σε 83,9 εκατομμύρια Αμερικανούς (σύμφωνα με την καταγραφή του Σεπτεμβρίου 2022) συμπεριλαμβανομένων ενηλίκων με χαμηλό εισόδημα, παιδιών, εγκύων γυναικών, ηλικιωμένων και ατόμων με αναπηρία. Το Medicaid λειτουργεί σύμφωνα με τις ομοσπονδιακές απαιτήσεις και χρηματοδοτείται από κοινού από τις πολιτείες και την ομοσπονδιακή κυβέρνηση. Ωστόσο οι πολιτικές αποζημίωσης κι τα επίπεδα κάλυψης για τα ορφανά φάρμακα μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την πολιτεία.

Σχετικά με τα ορφανά φάρμακα ένας παράγοντας που μπορεί να καθορίσει τα επίπεδα αποζημίωσης είναι να θεωρηθούν ορφανά φάρμακα μίας ένδειξης. Οι προϋποθέσεις είναι το φάρμακο να έχει χαρακτηριστεί ορφανό από τον FDA και να αναγράφεται μόνο η χρήση του ως ορφανό φάρμακο στην λίστα φαρμακοποιίας ποιότητας και πληροφοριών φαρμάκων των ΗΠΑ. Από το συνολικό αριθμό των 503 ορφανών φαρμάκων που εγκρίθηκαν στις ΗΠΑ από τον Αύγουστο του 2018, τα 394 (78%) είχαν μόνο ορφανή ένδειξη και τα 109 (22%) είχαν κι άλλες χρήσεις. Αυτή η διάκριση έχει σημασία, καθώς το κόστος για τα ορφανά φάρμακα μιας ένδειξης αποτελούν λίγο περισσότερο από το ένα τρίτο της συνολικής δαπάνης για τα φάρμακα για σπάνιες νόσους. Το σκεπτικό είναι πως φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται μόνο για σπάνιες νόσους αλλά έχουν κι επιπρόσθετες χρήσεις προσφέρουν μεγαλύτερο κέρδος στους κατασκευαστές και μεγαλύτερο κίνητρο στους προμηθευτές να τα παρέχουν στην αγορά (<https://www.iqvia.com/>). Η αποζημίωση για τα φάρμακα αυτά γίνεται μέσω του Medicaid και των προγραμμάτων που παρέχουν οι κατασκευαστές για την στήριξη των ασθενών.

Για τα ορφανά φάρμακα με επιπλέον χρήσεις τα ποσοστά αποζημίωσης διαφέρουν από φάρμακο σε φάρμακο και εξαρτώνται από τα κλινικά αποτελέσματα και τις δυσκολίες στην προμήθεια του φαρμάκου. Κατά κανόνα για φάρμακα που χορηγούνται από γιατρό, η Medicaid παρέχει το 80% του συνολικού κόστους (φάρμακο και κόστος φροντίδας ασθενούς), παρόλα αυτά το υπόλοιπο 20% μπορεί να ανέρχεται σε χιλιάδες δολάρια τον μήνα ένα μεγάλο οικονομικό βάρος για τους ασθενείς και τις οικογένειες τους. Υπάρχουν προγράμματα οικονομικής στήριξης των ασθενών από τις φαρμακοβιομηχανίες αλλά και από ανεξάρτητους οργανισμούς. Τα επίπεδα στήριξης εξαρτώνται από το εισόδημα του ασθενούς και μπορεί να περιλαμβάνουν δωρεάν παροχή φαρμάκων σε επιλεγμένους ασθενείς ή βοήθεια στην κάλυψη των εξόδων ασφάλειας (<https://www.rxassist.org/>).

Ωστόσο, το μέλλον φαίνεται δυσοίωνο με τους ασφαλιστές να θεωρούν πως τα επόμενα χρόνια με την προώθηση νέων ορφανών φαρμάκων, τις νέες ενδείξεις για τα υπάρχοντα σκευάσματα και την αύξηση των τιμών η οικονομική πίεση που ασκούν τα ορφανά φάρμακα στον προϋπολογισμό θα αυξηθεί και το επιπλέον κόστος θα επιβαρύνει τους ασθενείς, εμποδίζοντας αρκετούς από αυτούς να έχουν πρόσβαση σε απαραίτητες θεραπείες (Hyde and Dobronolny, 2010). Η διατήρηση του καθεστώτος συμμετοχής του ασθενούς στο κόστος των ορφανών φαρμάκων θα έχει συνέπειες όχι μόνο για τους ασθενείς αλλά και για τους κατασκευαστές και προμηθευτές ορφανών φαρμάκων.

Σε αντίθεση με την Ευρώπη και τις ΗΠΑ ο Καναδάς δεν διαθέτει ρυθμιστική νομοθεσία ή κάποιο πλάνο δημόσιας αποζημίωσης για τα ορφανά φάρμακα (Hall and Carlson, 2014, Gammie et al., 2015, Divino et al., 2016a). Οι Καναδοί έχουν πρόσβαση μόνο στο 60% των ορφανών φαρμάκων μέσω δημοσίας δαπάνης (<http://www.raredisorders.ca/>). Για να εγκριθεί η δημόσια χρηματοδότηση ενός φαρμάκου στον Καναδά πρέπει να ακολουθηθούν τα εξής βήματα: πρώτα πρέπει να ληφθεί έγκριση μέσω του Health Canada (HC), μετά να κριθεί το προϊόν ως κλινικά και οικονομικά κατάλληλο από την Καναδέζικη Υπηρεσία Φαρμάκων και Τεχνολογιών Υγείας (CADTH) και το ινστιτούτο INESSS και στο τέλος να πραγματοποιηθούν εθνικές διαπραγματεύσεις μέσω της πανακαναδικής φαρμακευτικής συμμαχίας (pCPA) για την εξασφάλιση των τιμών που θα συμφέρουν και τα δυο συμβαλλόμενα μέλη (Lee and Wong, 2014). Οι Καναδοί πολίτες σε πολλές περιπτώσεις έχουν παραπονεθεί για διακρίσεις στην πρόσβαση και αποζημίωση των φαρμάκων ανάλογα με την περιοχή διαμονής (<https://www.canada.ca/>). Για να αντιμετωπίσει το πρόβλημα η Καναδέζικη κυβέρνηση

αποφάσισε να επενδύσει ως και ένα δισεκατομμύριο канаδέζικα δολάρια για να φτιαχτεί ένα εθνικό πλαίσιο για τα ορφανά φάρμακα, σε διάστημα 2 χρόνων ξεκινώντας από το 2022-2023, και στη συνέχεια να παρέχει έως 500 εκατομμύρια канаδέζικα δολάρια ετησίως (Divino et al., 2016a). Η παραπάνω απόφαση προκάλεσε την ανησυχία των φορολογουμένων για το αν το σύστημα υγείας θα μπορέσει να ανταποκριθεί στο συνεχώς αυξανόμενο κόστος των ορφανών φαρμάκων (Gombocz and Vogler, 2020) παρόλο που σύμφωνα με έρευνες τα έξοδα για ορφανά φάρμακα αντιστοιχούν σε ποσοστό μικρότερο του 1-9% των συνολικών φαρμακευτικών δαπανών για τις περισσότερες χώρες (Gombocz and Vogler, 2020, Schey et al., 2011).

7.4 Υψηλές τιμές ορφανών φαρμάκων

Από το 1997 έως το 2017, οι δαπάνες για ορφανά φάρμακα στην Αμερική αυξήθηκαν από το 4% στο 10% των συνολικών δαπανών για συνταγογραφούμενα φάρμακα, με το ποσό να φθάνει τα 43 δισεκατομμύρια δολάρια το 2017. Ιστορικά, τα ταμεία ασφάλισης ήταν σε θέση να απορροφήσουν το κόστος των λίγων διαθέσιμων ορφανών φαρμάκων, ωστόσο η ολοένα αυξανόμενη επιβάρυνση στον προϋπολογισμό σημαίνει ότι τα προγράμματα υγείας θα εφαρμόζουν ολοένα κι συχνότερα περιορισμούς στο μέλλον. Η αύξηση των ασφαλιστρών και οι διαφοροποιήσεις στην κάλυψη ανάλογα με το πρόγραμμα ασφάλισης επιβαρύνουν οικονομικά πολλούς ασθενείς με σοβαρές ασθένειες. Για παράδειγμα, το 22% των εργαζομένων στην Αμερική επιλέγει συμβόλαιο που περιορίζουν τις ιατρικές παροχές κατά τη διάρκεια της ζωής τους μεταξύ 1-2 εκατομμύρια δολάρια, ενώ ασθενείς που χρησιμοποιούν ορφανά φάρμακα παράγουν κόστος μεταξύ 50-100 χιλιάδες δολάρια ετησίως.

Προβλήματα μπορούν να προκύψουν στην πρόσβαση των ασθενών τόσο σε “παλιά” ορφανά φάρμακα όσο και σε “νέα” (O'Sullivan et al., 2013). Η κύρια αιτία είναι πως τα φάρμακα αυτά απευθύνονται σε έναν μικρό αριθμό ατόμων, συνεπώς δεν υπόκεινται στον γενικό ανταγωνισμό και δεν διασφαλίζεται η μακροπρόθεσμη πρόσβαση σε προσιτές τιμές. Σε γενικές γραμμές οι υψηλές τιμές στα φάρμακα για σπάνιες νόσους είναι αποδεκτές γιατί επιτρέπουν στους κατασκευαστές να καλύψουν το κόστος παραγωγής, αλλά ελλείπει ανταγωνισμού και νόμων που να προστατεύουν τους ασθενείς ο κατασκευαστής μπορεί να ορίσει ελεύθερα την τιμή χωρίς περιορισμούς. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του δεκατριπλασιασμού της τιμής της τριεντίνης

στον Καναδά τον Ιανουάριο του 2014, ενός φαρμάκου απαραίτητου για την θεραπεία μια υποομάδας ασθενών με νόσο Γουίλσον (Roberts and Schilsky, 2008, Medici et al., 2006)

Για τα καινούργια φάρμακα η αποζημίωση πολλές φορές καθορίζεται από την καταγεγραμμένη θεραπευτική αξία κάτι που είναι δύσκολο να αξιολογηθεί σε έναν μικρό πληθυσμό. Αντίστοιχα προβλήματα προκύπτουν όταν οι τιμές παλιών φαρμάκων αυξάνονται μετά από ελάχιστες βελτιώσεις στο αρχικό προϊόν. Ο απώτερος στόχος της επεξεργασίας “παλιών” φαρμάκων είναι να καταστούν ασφαλέστερα ή να χρησιμοποιηθούν για την θεραπεία επιπλέον νόσων, βελτιώνοντας την ποιότητας ζωής των ασθενών. Ωστόσο, ενώ μετά τις τροποποιήσεις το κόστος παραγωγής αυξάνεται ελάχιστα η τιμή μπορεί να διαμορφωθεί στο πενταπλάσιο της αρχικής. Παράδειγμα αποτελεί ο πενηνταπλασιασμός της τιμής της κολχικίνης (Kesselheim and Solomon, 2010). Ένα επιπρόσθετο πρόβλημα στην τιμολόγηση των ορφανών φαρμάκων είναι πως ακόμα και όταν παρέλθει το χρονικό διάστημα του πατενταρίσματος και της αποκλειστικότητας οι τιμές δεν μειώνονται ούτε παράγονται γενόσημα (Seoane-Vazquez et al., 2008) με αποτέλεσμα τα ορφανά να παραμένουν ακριβά φάρμακα.

Συμπερασματικά το ζήτημα γύρω από την τιμολόγηση των ορφανών φαρμάκων είναι πως οι τιμές δεν καθορίζονται από το κόστος παραγωγής, αλλά από την αντοχή της αγοράς (2013, O'Sullivan et al., 2013). Με δεδομένο πως η ορφανή θεραπεία είναι απαραίτητη για την επιβίωση πολλών ασθενών με σπάνιες νόσους, η νομοθεσία θα έπρεπε εκτός από το να ενισχύει την έρευνα και την ανάπτυξη των ορφανών φαρμάκων να διασφαλίζει πως τα φάρμακα θα παραμένουν οικονομικά προσβάσιμα.

7.5 Σύγκριση τιμών ορφανών φαρμάκων μεταξύ ΗΠΑ και ΕΕ

Λαμβάνοντας υπόψη την αλματώδη αύξηση της παραγωγής νέων ορφανών φαρμάκων, τις συνέπειες αυτής στους κρατικούς προϋπολογισμούς και τις δυσοίονες προβλέψεις για ένταση του φαινομένου στο μέλλον είναι σκόπιμο να γίνει σύγκριση στις τιμές των ορφανών φαρμάκων στις δύο παγκοσμίως μεγαλύτερες αγορές φαρμακευτικών προϊόντων, εκείνες της ΕΕ και των ΗΠΑ. Είναι γνωστό πως η τιμή των φαρμάκων καθορίζεται μετά από διαπραγμάτευση του κατασκευαστή με τους πληρωτές. Στην περίπτωση της ΕΕ οι διαπραγματευτές είναι αντιπρόσωποι των αρχών δημόσιας υγείας από όλες τις χώρες, οι οποίοι προσπαθούν να διαπραγματευτούν ίδιες τιμές για όλα τα κράτη-

μέλη, ενώ στην περίπτωση των ΗΠΑ τα όρια είναι στενότερα και περιλαμβάνουν εκπροσώπους από λίγα δημόσια ιδρύματα, αλλά κυρίως από ιδιωτικές εταιρίες ασφάλισης.

Από την σύγκριση των τιμών των ορφανών φαρμάκων σε ΕΕ και ΗΠΑ διαπιστώθηκε πως ενώ οι τιμές των φαρμάκων είναι όμοιες στις διάφορες ευρωπαϊκές χώρες, στις ΗΠΑ είναι σημαντικά αυξημένες και φτάνουν από 1,8 έως 4 φορές υψηλότερες (Kang et al., 2019, Venker et al., 2019) (<https://www.va.gov/>). Η διαφορά στην τιμή είναι μικρότερη για τα φάρμακα που διατίθενται με τα ίδια χαρακτηριστικά παγκοσμίως και για αυτά που εισήλθαν στην αγορά πρόσφατα. Παρόλο που οι τιμές των ορφανών φαρμάκων είναι παρόμοιες στις διάφορες ευρωπαϊκές χώρες, τα ποσοστά των αποζημιώσεων διαφέρουν και εξαρτώνται από την οικονομική κατάσταση της κάθε χώρας. Σύμφωνα με τα παραπάνω στην περίπτωση που οι ΗΠΑ θεσμοθετήσουν την κεντρική διαπραγμάτευση των τιμών μπορούν όχι μόνο να μειώσουν σημαντικά το κόστος για την παροχή φαρμάκων στις πολιτείες αλλά κι να αυξήσουν την πίεση που δέχεται η ΕΕ για αύξηση των τιμών. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να αποφευχθεί αν προχωρήσουν τα υπάρχοντα σχέδια για κεντροποίηση των διαπραγματεύσεων για την τιμολόγηση των φαρμάκων για όλες τις ευρωπαϊκές χώρες.

7.6 Σύγκριση της αποζημίωσης ορφανών φαρμάκων μεταξύ Καναδά, ΗΠΑ και ΕΕ

Εν αναμονή της ανάπτυξης της εθνικής στρατηγικής για τα φάρμακα για σπάνιες νόσους του Καναδά (<https://www.canada.ca/>) συγκρίθηκαν στην παρούσα μελέτη την πρόσβαση των ασθενών σε ορφανά φάρμακα στον Καναδά σε σχέση με την Ευρώπη και τις ΗΠΑ.

Σύμφωνα με τα δεδομένα ο αριθμός των φαρμάκων που κατατίθενται για έγκριση ως ορφανά στον Health Canada για να εισέλθουν στην καναδέζικη αγορά είναι σημαντικά μικρότερος από εκείνα που κατατίθενται στον EMA ή στον FDA. Το ίδιο ισχύει και για άλλες κατηγορίες φαρμάκων όπως αντικαρκινικά και αντιβακτηριακά (Watterberg et al., 2022, Outterson et al., 2022). Η αιτία πίσω από αυτές τις διαφορές είναι ακόμα υπό διερεύνηση, αλλά φαίνεται πως το μικρό μέγεθος πληθυσμού σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος που απαιτείται για το λανσάρισμα νέων φαρμάκων στον Καναδά τον καθιστούν μη συμφέρουσα επιλογή για πολλές φαρμακευτικές. Παράλληλα από τα φάρμακα που αιτούνται στον Health Canada λιγότερα από τα μισά αποζημιώνονται με δημόσια δαπάνη.

Η εξήγηση μπορεί να βρίσκεται στην αυστηρότητα με την οποία αξιολογούνται η κλινική αποτελεσματικότητα της εξεταζόμενης θεραπείας, η σύγκριση της με άλλες διαθέσιμες εναλλακτικές και το κόστος της.

Το βασικό είναι να βρεθεί η χρυσή τομή ανάμεσα στην επιλογή φαρμάκων που είναι ασφαλή, αποτελεσματικά και η τιμή τους δεν θέτει σε κίνδυνο τον κρατικό προϋπολογισμό, ενώ παράλληλα να διασφαλίζεται πως οι ασθενείς θα έχουν πρόσβαση στις διαθέσιμες θεραπείες απαραίτητες για την επιβίωση τους ή ικανές να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους.

7.7 Ανισότητες στη διαθεσιμότητα ορφανών φαρμάκων εντός και εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης

Το 2010, ο EURORDIS διεξήγαγε μια έρευνα για να συγκεντρώσει πληροφορίες σχετικά με την πραγματική κατάσταση της ζωής των Ευρωπαίων ασθενών όσον αφορά την πρόσβαση σε ορφανά φάρμακα. Για τις ανάγκες της έρευνας μελέτησαν τη διαθεσιμότητα 60 ορφανών φαρμάκων σε δέκα χώρες και διαπίστωσαν ότι το ποσοστό των ασθενών με πρόσβαση στα φάρμακα κυμαίνονταν από το 34-36% (Ελλάδα και Ρουμανία, αντίστοιχα) έως 98% στη Γαλλία (eurordis.gr). Η διαθεσιμότητα μειώθηκε για τα φάρμακα με πρόσφατες άδειες κυκλοφορίας. Η τιμή διέφερε επίσης από χώρα σε χώρα, με την τιμή σε ορισμένες χώρες να είναι έως και 160% υψηλότερη από την πιο χαμηλή ευρωπαϊκή τιμή. Οι τιμές ήταν χαμηλότερες στη Γαλλία, το Βέλγιο, την Ολλανδία και τη Ρουμανία και υψηλότερες στην Ιταλία, την Ελλάδα και τη Δανία.

Η διαθεσιμότητα των ορφανών φαρμάκων καθορίζεται από την νομοθεσία της κάθε χώρας και περιλαμβάνει τις εθνικές πολιτικές για τα ορφανά φάρμακα, τις προϋποθέσεις που πρέπει να πληροί ένα φάρμακο για να χαρακτηριστεί ορφανό, τους κανόνες που ρυθμίζουν την έξοδο του φαρμάκου στην αγορά και το πατεντάρισμά του καθώς και τα προνόμια που παρέχει η κάθε κυβέρνηση για να ενισχύσει την έρευνα και την ανάπτυξη των φαρμάκων για σπάνιες νόσους. Την τελευταία εικοσαετία πολλές χώρες έχουν υιοθετήσει νομοθετικά πλαίσια για να ρυθμίσουν τα παραπάνω, παρόλα αυτά υπάρχουν ακόμα χώρες που δεν έχουν ειδική νομοθεσία για τα ορφανά φάρμακα, ενώ ακόμα και στις χώρες που διαθέτουν το νομοθετικό πλαίσιο, ο βαθμός εφαρμογής των κανόνων αυτών ποικίλλει.

Στις ευρωπαϊκές χώρες η νομοθεσία για τα ορφανά φάρμακα διέπεται από τον κανονισμό της ΕΕ (CE) Ν°141/2000. Ωστόσο η Κίνα, η Ινδία, ο Καναδάς, το Ισραήλ, η Βόρεια Μακεδονία, η Σερβία, η Ελβετία και η Τουρκία δεν διαθέτουν ειδικό κανονισμό. Επιπρόσθετα, ενώ στην ΕΕ, στις ΗΠΑ, στην Ιαπωνία, στην Ταϊβάν και την Αυστραλία υπάρχουν τρόποι για να επιταχυνθεί η είσοδος ενός ορφανού φαρμάκου στην αγορά σε άλλες χώρες η διαδικασία είναι έως κι δυο φορές πιο χρονοβόρα (Blankart et al., 2011, Picavet et al., 2012). Οι οικονομικές διευκολύνσεις και το μονοπώλιο στην αγορά που παρέχονται σαν κίνητρα για την ανάπτυξη των ορφανών φαρμάκων είναι σε εφαρμογή στις περισσότερες χώρες και διαφέρουν ανάλογα με τις οικονομικές δυνατότητες της καθεμίας, αλλά δεν φαίνεται να επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την πρόσβαση των ασθενών στα ορφανά φάρμακα.

Με δεδομένο πως τα ορφανά είναι στην πλειοψηφία τους ακριβά φάρμακα το ζήτημα της αποζημίωσης είναι ο παράγοντας που έχει το μεγαλύτερο αντίκτυπο στην πρόσβαση των ασθενών στην θεραπεία (Blankart et al., 2011). Σε πολλές χώρες οι αποφάσεις αποζημίωσης καθορίζονται από την ανάλυση του κόστους-οφέλους, αλλά στην περίπτωση των ορφανών φαρμάκων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ηθικοί και ανθρωπιστικοί παράγοντες. Αυτή την αρχή ακολουθούν χώρες όπως η Σουηδία και η Ουγγαρία που εφαρμόζουν ελαστικότερες πολιτικές αξιολόγησης της αποζημίωσης για τα ορφανά φάρμακα (Picavet et al., 2012, Kockaya et al., 2014, Dupont and Van Wilder, 2011).

Παράλληλα στα συστήματα υγείας στα οποία ο ασθενής συμμετέχει σημαντικά στην πληρωμή των φαρμάκων όπως είναι στις ΗΠΑ και στον Καναδά, το υψηλό κόστος που επιβαρύνει τον ασθενή μπορεί να εμποδίσει την πρόσβαση του σε απαραίτητες θεραπείες (Cote and Keating, 2012, Seoane-Vazquez et al., 2008, Drummond and Towse, 2014, Logviss et al., 2014). Διάφορες χώρες όπως ο Καναδάς, η Γερμανία, η Σουηδία, η Δανία, οι ΗΠΑ και η Ελλάδα, έχουν αναπτύξει πολιτικές υποστήριξης των ασθενών που δυσκολεύονται να ανταπεξέλθουν στο κόστος της ιατροφαρμακευτικής τους κάλυψης. Αντίστοιχα προγράμματα υπάρχουν και στην Ιταλία, την Αυστραλία και την Ολλανδία με την διαφορά ότι εκεί εξειδικεύονται στα ορφανά φάρμακα (Brabers et al., 2011, Thamer et al., 1998).

Για να αντιμετωπιστεί το ζήτημα των υψηλών τιμών των ορφανών φαρμάκων και να εξασφαλιστεί ίση πρόσβαση στην θεραπεία πρέπει να τεθούν σε εφαρμογή νέες

τιμολογήσεις και στρατηγικές αποζημίωσης σε εθνικό επίπεδο ή παγκόσμιο επίπεδο που θα είναι δίκαιες και βιώσιμες. Παράλληλα πρέπει να αυξηθεί ο αριθμός των ορφανών φαρμάκων που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας για να ενταθεί ο ανταγωνισμός και κατά συνέπεια να συμπεσεί το κόστος τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΟΡΦΑΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναφερθούν τα σημαντικότερα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με σπάνιες ασθένειες και οι οικογένειες αυτών και θα συζητηθούν οι κοινωνικές προεκτάσεις που ανακύπτουν από τα εν λόγω προβλήματα. Ακολούθως, θα περιγραφούν οι προκλήσεις, με τις οποίες έρχονται αντιμέτωποι οι θεράποντες ιατροί κατά τη θεραπεία μιας σπάνιας νόσου.

8.1 Επιπτώσεις στους ασθενείς

8.1.1 Ασθενής

Ανεξαρτήτως πάθησης, οι ασθενείς με σπάνια νοσήματα αντιμετωπίζουν σημαντικά εμπόδια στη ζωή τους. Σύγκριση του αντίκτυπου της κατάστασης υγείας μεταξύ ασθενών με κοινές χρόνιες παθήσεις και ασθενών με σπάνιες νόσους στην ικανότητα τους να ζουν μια ικανοποιητική ζωή αποκαλύπτει χαμηλότερη ποιότητα ζωής για τους τελευταίους (Bogart and Irvin, 2017). Το φαινόμενο αυτό μπορεί να αποδίδεται στις επιπρόσθετες δυσκολίες και προκλήσεις που καλούνται να ξεπεράσουν τα άτομα αυτά, στις οποίες συγκαταλέγονται οι μακροχρόνιες διαδικασίες διάγνωσης, η έλλειψη αποτελεσματικών φαρμάκων-θεραπευτικών επιλογών, η δυσκολία πρόσβασης στις κατάλληλες υπηρεσίες ιατρικής περίθαλψης και η έλλειψη γνώσεων σχετικά με την πάθηση τους (Elliott and Zurynski, 2015). Επιπλέον, είναι εμφανείς και οι κοινωνικές επιπτώσεις στους ασθενείς, οι οποίες περιλαμβάνουν τον κοινωνικό αποκλεισμό, τις διακρίσεις, το στιγματισμό και τις λιγότερες προοπτικές τόσο για εκπαίδευση όσο και εργασία (Zurynski et al., 2008, Bogart et al., 2012).

Όσον αφορά τη διάγνωση, η αδυναμία αναγνώρισης της νόσου από τα κλινικά συμπτώματα του ασθενή, φαίνεται ότι αποτελεί παγκόσμιο φαινόμενο (Aboussouan and Stoller, 2009). Η δυσκολία αυτή μπορεί να αποδοθεί κατά κύριο λόγο στην έλλειψη σχετικής με τα ορφανά νοσήματα γνώσης. Συνεπακόλουθο αυτού του χάσματος πληροφόρησης είναι η καθυστέρηση της διάγνωσης, με το 30% των ασθενών με σπάνια ασθένεια στην Αυστραλία να αναμένουν πέντε ή και περισσότερα χρόνια για να λάβουν

διάγνωση (Molster et al., 2016) ενώ στις ΗΠΑ, ο μέσος χρόνος διάγνωσης να ανέρχεται στα 9 χρόνια (Bogart and Irvin, 2017). Στην προσπάθεια εύρεσης διάγνωσης, ασθενείς από το Ηνωμένο Βασίλειο, τις ΗΠΑ και την Αυστραλία αναφέρουν ότι χρειάζεται να συμβουλευτούν τρεις ή και περισσότερους επαγγελματίες υγείας (Anderson et al., 2013, Molster et al., 2016, Bogart et al., 2022), ενώ παράλληλα καθίσταται πολύ συχνό και το φαινόμενο λανθασμένης διάγνωσης (Molster et al., 2016). Στην περίπτωση προοδευτικών ασθενειών ωστόσο οι μακράς διάρκειας διαγνωστικές διαδικασίες οδηγούν εν τέλει σε ασθενείς με περισσότερα συμπτώματα, τα οποία αντιπροσωπεύουν πιο προχωρημένα στάδια της νόσου (Stoller, 2018), καθιστώντας έτσι πιο δύσκολη τη μετέπειτα θεραπευτική διαδικασία. Επιπρόσθετα, η αβεβαιότητα που αισθάνεται ένας ασθενής χωρίς συγκεκριμένη διάγνωση επιφέρει αρνητικές ψυχοκοινωνικές και λειτουργικές συνέπειες στον ίδιο, όπως κόπωση, άγχος, κατάθλιψη, καθώς και μειωμένη ικανότητα συμμετοχής σε κοινωνικούς ρόλους και δραστηριότητες (Bogart and Irvin, 2017).

Ακόμη και αν η διάγνωση επιφέρει παροδικά ένα αίσθημα ανακούφισης στον ασθενή, ανακύπτουν άμεσα νέες προκλήσεις που σχετίζονται με την παρεχόμενη από τον ιατρό πληροφόρηση του ασθενή και την περιορισμένη ή ανύπαρκτη διάθεση φαρμάκων (Anderson et al., 2013). Αρκετές έρευνες υπογραμμίζουν ότι παρόλο που οι γιατροί αποτελούν αναπόσπαστη πηγή πληροφόρησης, καθίσταται δύσκολο να βρεθούν ειδικοί για κάθε σπάνια ασθένεια, με αποτέλεσμα οι ίδιοι οι ασθενείς να γίνονται ειδήμονες της ασθένειάς τους, αναζητώντας διαδικτυακά πληροφορίες και αναλαμβάνοντας τα ηνία στη διαχείριση της κατάστασής τους (Stephens et al., 2014).

Ένα επιπλέον πρόβλημα έγκειται στη δυσκολία πρόσβασης των ασθενών σε κατάλληλες υπηρεσίες ιατρικής περίθαλψης, λόγω των γεωγραφικά διασκορπισμένων κέντρων εμπειρογνωμοσύνης και των συνεπακόλουθων προαπαιτούμενων δαπανών ταξιδιού (Griggs et al., 2009). Έρευνες υποδεικνύουν πως το 6% των Αμερικανών με σπάνιες ασθένειες πρέπει να μετακομίσουν και σχεδόν οι μισοί να διανύσουν περισσότερα από 50 μίλια για να μεταβούν στην κατάλληλη υπηρεσία ιατρικής περίθαλψης (Zurynski et al., 2008). Ομοίως, το ένα τέταρτο των ασθενών με σπάνιες ασθένειες στην Ευρώπη οφείλει να ταξιδέψει σε διαφορετική περιοχή για τη διάγνωσή του, το 2% να μεταβεί σε διαφορετική χώρα, ενώ το 26% αντιμετωπίζει προβλήματα ή αδυνατεί να λάβει ιατρική περίθαλψη (Zurynski et al., 2008). Δεδομένων των προαναφερθέντων μεγάλων

αποστάσεων, δεν αποτελεί έκπληξη ότι προκειμένου να λάβουν φροντίδα, οι ασθενείς πλέον καταφεύγουν σε υπηρεσίες τηλεϊατρικής (Bogart et al., 2022).

Το κυριότερο ίσως μέλημα του ασθενούς είναι η πρόσβαση στη θεραπεία δηλαδή η λήψη, εφόσον είναι διαθέσιμα, των ειδικών για σπάνιες διαταραχές φαρμακευτικών προϊόντων, με ορισμένα να κοστίζουν εκατοντάδες χιλιάδες δολάρια ετησίως. Το βάρος αυτό εντείνεται περισσότερο δεδομένου ότι δεν υπάρχουν συνήθως άλλες αποτελεσματικές εναλλακτικές θεραπείες, οπότε αδυναμία πρόσβασης στην φαρμακευτική αγωγή ενδέχεται να επιφέρει σοβαρές συνέπειες στην υγεία και ευημερία του ασθενούς (Gericke et al., 2005, Stoller, 2018). Η υψηλή τιμή των φαρμάκων επηρεάζει σημαντικά το συνολικό κόστος της υγειονομικής περίθαλψης του ασθενούς και καθιστά τα φάρμακα απλησίαστα για όσους δε διαθέτουν ασφάλιση (Gericke et al., 2005, Stoller, 2018). Ακόμη και σε περιπτώσεις ενεργής ασφαλιστικής κάλυψης, ανακύπτουν θέματα καθυστερήσεων ή άρνησης κάλυψης της θεραπείας (Bogart et al., 2022). Εκτός από τους οικονομικούς φραγμούς, οι ασθενείς μπορεί να στερούνται ενημέρωσης σχετικά με τη διαθεσιμότητα των ορφανών φαρμάκων, γεγονός που εμποδίζει την παροχή της φροντίδας που χρειάζονται και έχει αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής τους.

Πέρα από την οικονομική συνιστώσα, ένα άλλο ζήτημα είναι η περιορισμένη διαθεσιμότητα των ορφανών φαρμάκων. Πιο αναλυτικά, τα ορφανά φάρμακα διατίθενται ως επί το πλείστον από μικρό αριθμό κατασκευαστών, γεγονός που περιορίζει την πρόσβαση των ασθενών σε αυτά, και πιο συγκεκριμένα αυτών που ζουν σε αγροτικές περιοχές ή εκείνων με περιορισμένες επιλογές μεταφοράς. Η περιορισμένη διαθεσιμότητα των ορφανών φαρμάκων συνδέεται επίσης και συμβάλει στο υψηλό κόστος αυτών, καθώς η περιορισμένη ζήτηση μπορεί να ανεβάσει την τιμή. Όπως έχει αναλυθεί εκτενώς σε προηγούμενες ενότητες, η ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων αποτελεί πρόκληση για τους κατασκευαστές λόγω του μικρού πληθυσμού ασθενών και του υψηλού κόστους που συνεπάγεται, γεγονός που μπορεί να καθυστερήσει ή να αποτρέψει την ανάπτυξη νέων θεραπειών για σπάνιες ασθένειες. Επιπλέον, η κανονιστική διαδικασία για την έγκριση των ορφανών φαρμάκων μπορεί να είναι χρονοβόρα και πολύπλοκη, γεγονός που μπορεί να καθυστερήσει περαιτέρω την πρόσβαση των ασθενών στα φάρμακα αυτά.

Όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες προκαλούν υψηλά επίπεδα άγχους στον ασθενή, η ψυχολογία του οποίου δυσχεραίνεται περαιτέρω λόγω της έλλειψης υποστήριξης και του φόβου διακρίσεων και στιγματισμού. Δεν είναι λίγα τα παραδείγματα ασθενών που

επιλέγουν να αποκρύψουν την κατάσταση υγείας τους, προκειμένου να αποφύγουν τον κοινωνικό στιγματισμό που συνοδεύεται με την ασθένειά τους. Η επιλογή αυτή αναπόφευκτα όμως επιφορτώνει τους ασθενείς με ένα επιπλέον άγχος, ώστε το μυστικό τους να διατηρηθεί κρυφό, ενώ παράλληλα εντείνει το αίσθημα απομόνωσης και έλλειψης υποστήριξης από τον περίγυρο τους (Klitzman, 2010). Η πλειοψηφία τέτοιων περιστατικών λαμβάνει χώρα στον εργασιακό χώρο και είναι απόρροια του φόβου απόλυσης των ασθενών και των επερχόμενων διακρίσεων (Klitzman, 2010). Συνεπώς, οι διάφορες μορφές στιγματισμού έρχονται να προστεθούν στην ήδη κακή σωματική λειτουργία των ασθενών (Bogart and Irvin, 2017) και να περιορίσουν περαιτέρω την ικανότητα συμμετοχής σε κοινωνικούς ρόλους και δραστηριότητες (Jaeger et al., 2015). Δεδομένων των προκαταλήψεων και των κατηγοριών που υπομένουν οι εν λόγω ασθενείς (Klitzman, 2010, Zhu et al., 2017) κρίνεται σημαντική η υποστήριξη τους σε ψυχικό και κοινωνικό επίπεδο. Πιο αναλυτικά, συμμετέχοντες μίας μελέτης δήλωσαν ότι εξαιτίας της ασθένειάς τους οι σύζυγοί τους τους εγκατέλειψαν καθώς και ότι τα μέλη της οικογένειάς τους ή ο περίγυρός τους υποτιμούσαν τα συμπτώματά τους (Zhu et al., 2017). Εξαιτίας του γεωγραφικού διασκορπισμού των ατόμων με σπάνιες ασθένειες είναι δύσκολο να έρθουν σε προσωπική επαφή με άλλους ασθενείς, γεγονός που εντείνει περαιτέρω το αίσθημα απομόνωσης και κακής ψυχικής υγείας.

Αν και οι περισσότερες προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με σπάνιες νόσους δεν πηγάζουν από τη φύση των ασθενειών, εντούτοις η συμπτωματολογία ορισμένων εξ αυτών επιφέρει επιπρόσθετες δυσκολίες, ιδίως όταν σχετίζεται με περιορισμό της δραστηριοποίησης του ατόμου. Αναλυτικότερα, συμμετέχοντες σε έρευνα παραθέτουν ότι σοβαροί πονοκέφαλοι, ανεπαρκής ισορροπία ή κούραση δε τους επιτρέπει να διεκπεραιώσουν βασικές δραστηριότητες της καθημερινότητας τους όπως μαγείρεμα, καθάρισμα, φροντίδα των παιδιών τους καθώς επίσης επηρεάζεται η απόδοσή τους στον εργασιακό χώρο (Bryson et al., 2021). Η κατάσταση αυτή σε συνδυασμό με την έλλειψη ευαισθητοποίησης της κοινής γνώμης λόγω άγνοιας και του έντονου κλίματος αβεβαιότητας σχετικά με το μέλλον καθιστά αναγκαία την εύρεση τρόπων σύνδεσης αυτών των ατόμων με άλλους, όπως μέσω ομάδων υποστήριξης ή συνεδρίων, για να βελτιωθούν αυτά τα θέματα.

Εκτός από τον αντίκτυπο στους μεμονωμένους ασθενείς, η έλλειψη πρόσβασης σε ορφανά φάρμακα μπορεί επίσης να έχει ευρύτερες κοινωνικές συνέπειες. Οι σπάνιες

ασθένειες συχνά πλήττουν ευάλωτους πληθυσμούς, όπως τα παιδιά και οι ηλικιωμένοι, και η έλλειψη πρόσβασης σε κατάλληλες θεραπείες μπορεί να έχει δυσανάλογο αντίκτυπο σε αυτές τις ομάδες. Ανακαλύπτοντας τη φύση των σπάνιων ασθενειών, γίνεται αντιληπτή συχνά η πρόωμη εμφάνιση των νόσων αυτών σε παιδική ηλικία, γεγονός που καθιστά δύσκολη ή αδύνατη τη φοίτηση των παιδιών στο σχολείο (Moore et al., 2005, Dellve et al., 2006). Αναλυτικότερα, τα παιδιά αυτά δυσκολεύονται να έχουν πρόσβαση σε κατάλληλη εκπαίδευση (Moore et al., 2005, Laurvick et al., 2006), συχνά παρουσιάζουν μαθησιακές δυσκολίες και χρήζουν ενισχυτικής διδασκαλίας (Elliott et al., 2008), ενώ έχει βρεθεί ότι η καθυστερημένη διάγνωση μειώνει τις πιθανότητες για έγκαιρες εκπαιδευτικές παρεμβάσεις με αποτέλεσμα να αυξάνει η πιθανότητα μελλοντικών αρνητικών αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας ανεργίας (O'Leary, 2004, Streissguth et al., 2004).

8.1.2 Οικογένεια

Παράλληλα με τους ασθενείς με σπάνιες νόσους, και οι οικογένειες τους υφίστανται έντονο ψυχολογικό στρες, καθώς βρίσκονται αντιμέτωποι τόσο με οικονομικά ζητήματα όσο και με θέματα που αφορούν την κοινωνική απομόνωση, τα κενά πληροφόρησης, την έλλειψη υποστήριξης και γενικότερα την αβεβαιότητα για το μέλλον (Elliott and Zurynski, 2015, Moore et al., 2005, Laurvick et al., 2006).

Λαμβάνοντας υπόψιν τη συχνή εμφάνιση των σπάνιων ασθενειών στην πρόωμη παιδική ηλικία, σε συνδυασμό με την εμφάνιση σημαντικής αναπηρίας, την κακή ποιότητα ζωής και την πρόωμη θνησιμότητα των εν λόγω ασθενών (Zurynski et al., 2008), καθίσταται σαφές το βάρος που επωμίζεται και η οικογένεια τους. Οι ανεπαρκείς υπηρεσίες και θεραπευτικές επιλογές, η ανάγκη για συχνή ιατρική φροντίδα, το αίσθημα απομόνωσης, οι υψηλές δαπάνες για τη φροντίδα ενός μέλους της οικογένειας με σπάνια ασθένεια, οι καθυστερήσεις στη διάγνωση και οι λανθασμένες διαγνώσεις αποτελούν σημαντικές πηγές άγχους, όπως αναφέρουν μέλη οικογενειών της Αυστραλίας (Anderson et al., 2013). Σύμφωνα με έρευνα της μονάδας παιδιατρικής επιτήρησης της Αυστραλίας, η οικογενειακή δυσφορία είναι αποτέλεσμα των καθυστερήσεων στη διάγνωση και του τρόπου με τον οποίο αυτή ανακοινώνεται. Πιο συγκεκριμένα, παρά το γεγονός ότι πολλές σπάνιες ασθένειες είναι ανίατες, οι γονείς εκτιμούν μια συγκεκριμένη διάγνωση, καθώς μειώνει μέρος του άγχους που προκαλεί η άγνοια, ενώ παράλληλα επιτρέπει στους γονείς να κατανοήσουν καλύτερα την κατάσταση του παιδιού και να προγραμματίσουν τη

φροντίδα του (Dunkelberg, 2006) (Russel, 2005) (www.apsu.org.au/, <http://www.smh.com.au/>). Άλλες οικογένειες μοιράζονται την εμπειρία τους, αναφέροντας ότι κατά τη στιγμή της διάγνωσης δεν έλαβαν την ψυχολογική βοήθεια που επιθυμούσαν και απαιτούσαν (Anderson et al., 2013), ενώ άλλοι υπογραμμίζουν ότι επωμίστηκαν την ευθύνη να εντοπίσουν τους κατάλληλους ειδικούς και παράλληλα να διασφαλίσουν ότι το παιδί τους λαμβάνει όσα χρειάζεται, προστατεύοντάς το από άσκοπες διαγνωστικές διαδικασίες (Dunkelberg, 2006).

Πέρα από τις αυξημένες τιμές των φαρμάκων, ένα επιπλέον άγχος στον οικογενειακό προϋπολογισμό αποτελεί το κόστος του εξοπλισμού και των αναγκαίων προσαρμογών του σπιτιού, για να εξυπηρετείται ο ασθενής, ένα κόστος που δεν καλύπτεται από τις υπηρεσίες υγείας ή άλλους κρατικούς φορείς (Elliott and Zurynski, 2015). Στο πλαίσιο της οικονομικής επιβάρυνσης υπεισέρχονται επίσης και τα έξοδα ταξιδιών καθώς και η μερική ή ολική απώλεια του εισοδήματος του κύριου φροντιστή. Πιο αναλυτικά, σχεδόν το ένα τρίτο των αυστραλιανών μητέρων εγκαταλείπει την αμειβόμενη εργασία του, ώστε να παρέχει την απαραίτητη φροντίδα στο παιδί του (Moore et al., 2005, Laurvick et al., 2006). Άξιες αναφοράς είναι οι μετρήσεις σωματικής και συναισθηματικής ευεξίας των μητέρων, οι οποίες εμφανίζονται πολύ χειρότερες από το φυσιολογικό (Moore et al., 2005, Laurvick et al., 2006), ενώ δεν παραμένει απαρατήρητη και η χαμηλότερη ποιότητα ζωής στα αδέρφια των παιδιών με ασυνήθιστες διαταραχές (Laurvick et al., 2006, Mulroy et al., 2008). Επίσης, οικονομικές επιβαρύνσεις ανακύπτουν όταν κρίνεται αναγκαία η φροντίδα μερικούς ή πλήρους απασχόλησης σε ιδρύματα (Zurynski et al., 2008).

8.2 Επιπτώσεις στις διαθέσιμες θεραπείες από τους θεράποντες ιατρούς

Η απουσία τυποποιημένων διαγνωστικών κριτηρίων, η έλλειψη προτύπων διαχείρισης των σπάνιων ασθενειών και γενικότερα η στέρηση επαρκών πηγών πληροφόρησης αποτελούν αναπόσπαστες προκλήσεις για τη δράση των θεράποντων ιατρών (Elliott et al., 2006, Phillips, 2004, Cullen, 2002, Williamson and Christodoulou, 2006, Rinaldi, 2005). Σε συνδυασμό μάλιστα με τη μη ύπαρξη ή την αδυναμία πρόσβασης των ασθενών σε ορφανά φάρμακα μπορούν να επιφέρουν ποικίλες συνέπειες για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης.

Αδιαμφισβήτητη η εξειδίκευση ενός κλινικού ιατρού στη διαχείριση μίας νόσου σχετίζεται με το πόσο συχνά βλέπει και θεραπεύει ασθενείς με τη συγκεκριμένη νόσο (Stoller, 2018). Στην περίπτωση των σπάνιων ασθενειών καθίσταται προφανές λόγω του χαμηλού επιπολασμού τους ότι η συχνότητα αυτή κατά τη διάρκεια της καριέρας ενός θεράποντος ιατρού είναι ιδιαίτερος χαμηλή (Greulich et al., 2013, Taliercio et al., 2010), καταδεικνύοντας έτσι ένα αναπόσπαστο κενό στη σχετική με σπάνιες νόσους γνώση. Η εν λόγω κατάσταση απορρέει, επίσης, από τη συσσώρευση της κλινικής και ερευνητικής εμπειρίας σε λίγα και συγκεκριμένα κέντρα, το προσωπικό των οποίων αν δεν επικοινωνεί τη γνώση σε όλους τους ενδιαφερόμενους φορείς (ασθενείς, ιατρούς, επιστήμονες, κυβέρνηση) δυσχεραίνει τη διαθεσιμότητα της πληροφορίας (Stoller, 2018). Περαιτέρω επιδείνωση προέρχεται από την έλλειψη επίσημων εγκεκριμένων κατευθυντήριων γραμμών, που οφείλουν να συντονίσουν τη συνολική δράση (Stoller, 2018).

Κοινή αιτία των αναφερθέντων στην προηγούμενη ενότητα διαγνωστικών καθυστερήσεων είναι η έλλειψη τεκμηριωμένων πληροφοριών ή η δυσκολία πρόσβασης των κλινικών ιατρών σε εκπαιδευτικές συνεδρίες και άλλες πηγές πληροφόρησης σχετικά με τις σπάνιες ασθένειες (Zurynski et al., 2008). Επομένως ζητούμενη είναι η ενημέρωση που θα βοηθήσει τους ιατρούς να κάνουν έγκαιρη διάγνωση και να προσφέρουν την καλύτερη δυνατή φροντίδα και υποστήριξη (Elliott and Zurynski, 2015), λαμβάνοντας όμως υπόψιν ότι η εκπαίδευση του ιατρικού προσωπικού για περίπου 8000 σπάνιες ασθένειες αποτελεί μία αρκετά απαιτητική δοκιμασία. Για παράδειγμα, στη Γαλλία όλοι οι επαγγελματίες υγείας (ιατροί, μαίες, νοσηλευτές και παραϊατρικό προσωπικό) υποχρεούνται σε δίωρη εκπαίδευση για τις σπάνιες ασθένειες, ενώ παράλληλα η Ιατρική σχολή Necker-Cochin στο Παρίσι προσφέρει σε όλους τους τριτοετείς φοιτητές ιατρικής ένα μάθημα επιλογής για σπάνιες ασθένειες. Η διαδικασία αυτή αναπτύσσει την ευαισθητοποίηση και προσδιορίζει τις πηγές πληροφόρησης σχετικά με τις σπάνιες ασθένειες για τους επαγγελματίες του ιατρικού κλάδου.

Γενικότερα, η ανεπαρκής γνώση που επικρατεί γύρω από τις σπάνιες ασθένειες, οι περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές ή θεραπείες και η συνεπακόλουθη έλλειψη εμπειρίας του ιατρικού προσωπικού επιφέρουν ένα αίσθημα αβεβαιότητας στον ασθενή και οδηγούν στον επαναπροσδιορισμό της σχέσης του με τον γιατρό του (Budych et al., 2012). Αναλυτικότερα, η πειραματική φύση των περισσότερων θεραπειών σπάνιων ασθενειών διεγείρει ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτών. Σε

συνδυασμό μάλιστα με τη διχογνωμία στις οδηγίες που παρέχουν οι θεράποντες ιατροί εναποθέτει τους ασθενείς σε έναν πιο ενεργό ρόλο αναζήτησης πληροφοριών και λήψης αποφάσεων για τη θεραπεία τους (Budych et al., 2012).

Ειδικότερα, η έλλειψη πρόσβασης σε ορφανά φάρμακα πέραν του υποφαινόμενου αντίκτυπου στους ασθενείς επιφέρει απογοήτευση και δυσαρέσκεια και στους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Πιο συγκεκριμένα, όταν ένας ιατρός δε μπορεί να προβεί σε διάγνωση, να παράσχει την απαιτούμενη για τον ασθενή θεραπεία επηρεάζεται ψυχολογικά και διακυβεύεται η αίσθηση της επαγγελματικής του ολοκλήρωσης.

Επιπρόσθετα, η έλλειψη ειδικών για την εκάστοτε σπάνια νόσο φαρμακευτικών σκευασμάτων επηρεάζει άμεσα, και συγκεκριμένα δυσχεραίνει, τη διαχείριση των παθήσεων αυτών. Όταν μάλιστα τα ορφανά φάρμακα κρίνονται ως η μόνη διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή, η μη πρόσβαση σε αυτά καθιστά δύσκολη για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης την αποτελεσματική διαχείριση, τόσο σε επίπεδο ενημέρωσης των ασθενών, όσο και σε επίπεδο αποφάσεων διαχείρισης της νόσου. Συμπερασματικά, η εν λόγω κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συνολικής υγείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Ολοκληρώνοντας, μία άλλη συνέπεια είναι η αυξημένη επιβάρυνση των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης. Όταν οι ασθενείς δεν μπορούν να έχουν πρόσβαση σε ορφανά φάρμακα και παράλληλα τα συμπτώματα και η νόσος εξελίσσονται, μπορεί να χρειαστούν πρόσθετες υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης, όπως νοσηλείες ή επισκέψεις σε τμήματα επειγόντων περιστατικών. Αυτό προσαυξάνει το φόρτο εργασίας και την πίεση στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, καθώς και αυξάνει το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

9.1 Θέματα προβληματισμού

Όπως αναλύθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια, υπάρχουν διάφορες προκλήσεις που μπορεί να επηρεάσουν την πρόσβαση των ασθενών σε ορφανά φάρμακα. Μια σημαντική πρόκληση είναι το υψηλό κόστος αυτών των φαρμάκων. Όπως αναφέρθηκε, τα ορφανά φάρμακα μπορεί να είναι εξαιρετικά ακριβά, με ορισμένα να κοστίζουν εκατοντάδες χιλιάδες δολάρια ετησίως. Αυτό μπορεί να τα καταστήσει οικονομικά απρόσιτα για πολλούς ασθενείς, ιδίως για εκείνους που δεν έχουν ασφαλιστική κάλυψη. Ταυτόχρονα, εντοπίζεται περιορισμένη διαθεσιμότητα των ορφανών φαρμάκων στην αγορά, κυρίως επειδή τα φάρμακα συχνά δεν παράγονται σε μεγάλες ποσότητες. Αυτό μπορεί να καταστήσει δύσκολο για τους ασθενείς να αποκτήσουν τα φάρμακα που χρειάζονται, ιδίως εάν ζουν σε περιοχή όπου τα φάρμακα δεν είναι άμεσα διαθέσιμα.

Η αποζημίωση, όπως αναλύθηκε, μπορεί επίσης να αποτελέσει πρόκληση για τους ασθενείς που αναζητούν πρόσβαση σε ορφανά φάρμακα. Σε πολλές χώρες, οι ασθενείς και οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης καλούνται να ανταποκριθούν σε πολύπλοκες διαδικασίες αποζημίωσης, προκειμένου να έχουν πρόσβαση σε αυτά τα φάρμακα. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει την απόκτηση προηγούμενης έγκρισης από ασφαλιστικές εταιρείες ή άλλους φορείς πληρωμής ή την άσκηση ένστασης κατά απορριπτικών αποφάσεων κάλυψης. Η διαδικασία επιστροφής χρημάτων μπορεί να είναι χρονοβόρα και ιδιαίτερα δύσκολη για τους ασθενείς με σπάνιες ασθένειες, που μπορεί να μην έχουν ισχυρό συνήγορο ή κατάλληλο δίκτυο υποστήριξης.

Η περιορισμένη πληροφόρηση σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των ορφανών φαρμάκων μπορεί, επίσης, να αποτελέσει πρόκληση. Επειδή τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σπάνιων ασθενειών, τα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις τους, είναι συχνά περιορισμένα. Αυτό μπορεί να καταστήσει δύσκολο για τους ασθενείς και τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να λάβουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία.

Τέλος, η πρόσβαση στα ορφανά φάρμακα μπορεί να είναι περιορισμένη στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος λόγω του υψηλού κόστους και της περιορισμένης υποδομής για τη διανομή και την πρόσβαση. Πολλές από αυτές τις χώρες μπορεί να μην

έχουν τους πόρους για να παρέχουν αυτά τα φάρμακα στους ασθενείς που τα χρειάζονται, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές ανισότητες στην υγεία.

9.2 Συζήτηση

Η θεσμοθέτηση ειδικής νομοθεσίας και κινήτρων στην ΕΕ και παγκοσμίως αδιαμφισβήτητα απέφερε καρπούς με τις τελευταίες δύο δεκαετίες να έχουν εγκριθεί πάνω από 150 ορφανά φάρμακα στην Ευρώπη (Horgan et al., 2020, Vassal et al., 2017). Εντούτοις, αυτή η επιτυχία δεν πρέπει να αποπροσανατολίζει από την έλλειψη θεραπείας που υπομένουν ακόμα εκατοντάδες χιλιάδες ασθενείς με σπάνιες νόσους (Nguengang Wakar et al., 2020), των οποίων η μόνη ελπίδα είναι να διατηρηθεί αυτή η ανάπτυξη. Το πεδίο των ορφανών φαρμάκων είναι απαιτητικό, κοστοβόρο και ενέχει μεγαλύτερους κινδύνους από τα κλασικά φάρμακα. Χαρακτηριστικά ο σχεδιασμός και η αξιολόγηση των κλινικών δοκιμασιών είναι πιο περίπλοκοι (Picavet et al., 2013), οι ασθενείς είναι λιγότεροι και με μεγάλη ετερογένεια συμπτωμάτων, τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν και η κλινική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων μπορεί να χρειάζεται αρκετά χρόνια για να εκτιμηθεί. Οι παραπάνω δυσκολίες θέτουν σημαντικά διλήμματα στις φαρμακοβιομηχανίες για το αν αξίζει να αναλάβουν το ρίσκο να δραστηριοποιηθούν στο συγκεκριμένο πεδίο ή αν η ασφαλέστερη επιλογή είναι η εγκατάλειψη των προσπαθειών αυτών (Kacetl et al., 2020, Zamora et al., 2019).

Οι ειδικές νομοθεσίες δημιουργήθηκαν για να καλύψουν αυτό το κενό και να αποζημιώσουν τις εταιρίες για το κόστος που επωμίζονται. Ωστόσο, ακόμα και με αυτές τις διευκολύνσεις μόνο τα δύο τρίτα των φαρμάκων που χαρακτηρίζονται ως ορφανά στην Ευρώπη φτάνουν στους ασθενείς με τα υπόλοιπα να εγκαταλείπονται κατά την παραγωγή, οι αιτήσεις να ακυρώνονται ή ακόμα και αν το φάρμακο καταφέρει να λάβει άδεια κυκλοφορίας να εγκαταλείπεται πριν από την έξοδο στην αγορά (Aartsma-Rus et al., 2021, Giannuzzi et al., 2017). Υπάρχει μια ακόμα επιπλοκή, καθώς ορισμένοι υποστηρίζουν ότι τα συστήματα κινήτρων που παρέχει η πολιτεία για να ενισχυθεί η έρευνα για τα ορφανά φάρμακα επιφέρει μόνο οριακά οφέλη για τους ασθενείς και την κοινωνία και δυσανάλογο οικονομικό κέρδος για τις εταιρίες. Μια επιχειρηματική οικονομική προσέγγιση υποδηλώνει ότι περισσότερα από τα μισά ορφανά φάρμακα που αναπτύχθηκαν την περίοδο 2000-2017 δεν θα ήταν οικονομικά βιώσιμα εάν δεν υπήρχε ο κανονισμός. Με βάση τα παραπάνω κρίνεται απαραίτητη η αναθεώρηση της φαρμακευτικής στρατηγικής για τα

ορφανά φάρμακα ώστε να ικανοποιούνται αποτελεσματικότερα οι ανάγκες τόσο των ασθενών όσο και των επενδυτών.

Μια πρόταση είναι να εφαρμοστούν πολιτικές συνεργασίας για να μοιράζεται το κόστος της έρευνας και ανάπτυξης των φαρμάκων χωρίς συνέπειες στην ποιότητα του παραχθέντος προϊόντος. Έτσι αν σχηματιστούν οργανισμοί που θα αναζητούν θεραπεία σε μια ομπρέλα παρόμοιων σπάνιων νόσων και όχι σε κάθε ασθένεια ξεχωριστά μπορεί να γίνει αποδοτικότερη η ανάπτυξη νέων θεραπειών (Sun et al., 2017, Thomas and Caplan, 2019). Ένας ακόμα παράγοντας που επηρεάζει την έξοδο των φαρμάκων στις αγορές είναι οι διαφορετικές στρατηγικές αξιολόγησης, τιμολόγησης και αποζημίωσης που επικρατούν στις διάφορες χώρες. Οι προδιαγραφές που επικρατούν είναι τόσο διαφορετικές που απαιτούν ενδελεχή μελέτη από τις φαρμακευτικές εταιρείες και σε αρκετές περιπτώσεις, ειδικά όταν πρόκειται για χώρες με μικρό μέγεθος πληθυσμού, οι εταιρίες αποφασίζουν να μην αναλάβουν το ρίσκο να εισέλθουν στην αγορά (Hall and Carlson, 2014).

Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι πράγματι υπάρχει ανάγκη για αναθεώρηση του κανονισμού για τα ορφανά φάρμακα ώστε να παράγονται φάρμακα ασφαλή, αποτελεσματικά και προσιτά για τους ασθενείς. Επίσης, θα πρέπει να συνεχιστεί η ανάπτυξη της καινοτομίας, προκειμένου οι ασθενείς να έχουν καλύτερες θεραπευτικές προσεγγίσεις και ανάπτυξη ανταγωνισμού που θα οδηγήσει σε συρρίκνωση του κόστους. Ωστόσο, η αναθεώρηση πρέπει να γίνει με προσοχή και με πλήρη κατανόηση της δυναμικής που επηρεάζει την ανάπτυξη των φαρμάκων. Εάν η ΕΕ υποκύψει στις προφανείς πιέσεις για μείωση των κινήτρων, είναι πιθανόν να διαταράξει την ήδη εύθραυστη ισορροπία στην ευρωπαϊκή ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων. Οι στόχοι της ευρωπαϊκής κοινωνίας για ισότιμη πρόσβαση στις θεραπείες θα επιτευχθούν μόνο εάν τα οικονομικά κίνητρα είναι σωστά, και αν στο επίκεντρο παραμένει η διασφάλιση της υγείας του ασθενούς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, τα κύρια στοιχεία της παρούσας εργασίας η οποία αφορά την πρόσβαση των ασθενών με σπάνια νοσήματα σε ορφανά φάρμακα είναι τα εξής:

- Η προμήθεια των ορφανών φαρμάκων στην Ελλάδα γίνεται από τα δημόσια νοσοκομεία ή από τα φαρμακεία του ΕΟΠΥΥ.
- Οι βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν την έξοδο των φαρμάκων στις αγορές είναι οι διαφορετικές στρατηγικές αξιολόγησης, τιμολόγησης και αποζημίωσης που επικρατούν στις εκάστοτε χώρες.
- Τα κράτη μέλη της Ε.Ε. ακολουθούν από τις 22 Ιανουαρίου του 2000 τον υποχρεωτικό κανονισμό που έχει θεσπιστεί (Ε.Κ. 141/2000), σύμφωνα με τον οποίο επιβάλλεται στις χώρες της Ε.Ε. να θεσπίσουν ένα εθνικό πλαίσιο κινήτρων για την κυκλοφορία των ορφανών φαρμάκων.
- Δεδομένου ότι η παραγωγή ορφανών φαρμάκων δεν αποφέρει σημαντικά κέρδη στις φαρμακευτικές εταιρείες, οι ειδικές νομοθεσίες θεσπίστηκαν με σκοπό την αποζημίωση των εταιριών για το κόστος που επωμίζονται. Ωστόσο, το ένα τρίτο των φαρμάκων δεν φτάνει και πάλι στα χέρια των ασθενών, ενώ τα υπόλοιπα εγκαταλείπονται κατά την παραγωγή, ή ακυρώνονται οι αιτήσεις ή ακόμα και αποσύρονται πριν από την έξοδό τους στην αγορά.
- Η ειδική αυτή νομοθεσία και η εφαρμογή κινήτρων στην Ε.Ε. απέφερε καρπούς με αποτέλεσμα να έχουν εγκριθεί πάνω από 150 ορφανά φάρμακα στην Ευρώπη τα τελευταία χρόνια.
- Στις ΗΠΑ η ιατρική φροντίδα δεν ελέγχεται κεντρικά, αλλά βασίζεται στη χρήση ιδιωτικών ασφαλίσεων.
- Αναφορικά με τις τιμές των ορφανών φαρμάκων, αυτές είναι όμοιες στις διάφορες ευρωπαϊκές χώρες, ενώ αντίθετα στις ΗΠΑ είναι σημαντικά αυξημένες.
- Ακόμα και σε χώρες με αναπτυγμένο υγειονομικό σύστημα, όπως ο Καναδάς, δεν διατίθεται ούτε ρυθμιστική νομοθεσία ούτε κάποιο σχέδιο δημόσιας αποζημίωσης για τα ορφανά φάρμακα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ

Για να περιοριστούν οι όποιες δυσκολίες, προτείνονται οι εξής λύσεις που μπορούν να συμβάλλουν δυνητικά στη βελτίωση της πρόσβασης των ασθενών με σπάνιες παθήσεις σε ορφανά φάρμακα:

1. Αύξηση της χρηματοδότησης για την έρευνα και την ανάπτυξη

Η παροχή περισσότερης χρηματοδότησης για την έρευνα και την ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων μπορεί να συμβάλει στην ενθάρρυνση των φαρμακευτικών εταιρειών να επενδύσουν στην ανάπτυξη θεραπειών για σπάνιες ασθένειες.

Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση της χρηματοδότησης για την έρευνα και την ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων, θα μπορούσε να επιτευχθεί μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως:

A. Κυβερνητική χρηματοδότηση: Η κυβέρνηση θα μπορούσε να παρέχει χρηματοδότηση για την έρευνα και την ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων μέσω επιχορηγήσεων ή άλλων προγραμμάτων οικονομικής βοήθειας.

B. Ιδιωτικές επενδύσεις: Η ενθάρρυνση των ιδιωτικών επενδύσεων στην ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων, όπως μέσω φορολογικών κινήτρων ή άλλων οικονομικών κινήτρων, μπορεί να συμβάλει στην τόνωση της έρευνας και της ανάπτυξης στον τομέα αυτό.

Γ. Συνεργασία: Η ενθάρρυνση της συνεργασίας μεταξύ φαρμακευτικών εταιρειών, ερευνητών και ομάδων υποστήριξης ασθενών, θεράποντων ιατρών, βιομηχανιών, χορηγών μπορεί να συμβάλει στην αξιοποίηση πόρων και τεχνογνωσίας για την υποστήριξη της ανάπτυξης ορφανών φαρμάκων.

2. Παροχή οικονομικών κινήτρων

Κίνητρα, όπως φορολογικές πιστώσεις και επιχορηγήσεις, μπορούν να συμβάλουν στο να καταστεί η ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων πιο οικονομικά βιώσιμη για τις φαρμακευτικές εταιρείες, γεγονός που μπορεί με τη σειρά του να οδηγήσει στη διαθεσιμότητα περισσότερων θεραπειών για σπάνιες ασθένειες.

Ειδικότερα, ορισμένα παραδείγματα οικονομικών κινήτρων που θα μπορούσαν να δοθούν περιλαμβάνουν:

A. Φορολογικές πιστώσεις: Η προσφορά φορολογικών πιστώσεων για την ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων μπορεί να συμβάλει στην αντιστάθμιση του υψηλού κόστους ανάπτυξης φαρμάκων και να καταστήσει οικονομικά ελκυστικότερη την επένδυση σε αυτόν τον τομέα για τις εταιρείες.

B. Επιχορηγήσεις: Η παροχή επιχορηγήσεων για τη στήριξη της έρευνας και της ανάπτυξης ορφανών φαρμάκων μπορεί να συμβάλει στην κάλυψη του κόστους ανάπτυξης φαρμάκων και να καταστήσει οικονομικά πιο βιώσιμη την επένδυση σε αυτόν τον τομέα για τις εταιρείες.

Γ. Αποκλειστικότητα: Η προσφορά περιόδου αποκλειστικότητας της αγοράς για τα ορφανά φάρμακα, κατά την οποία δεν μπορούν να εγκριθούν γενόσημες εκδόσεις του φαρμάκου, μπορεί να συμβάλει στη διασφάλιση ότι οι εταιρείες μπορούν να αποσβέσουν τις επενδύσεις τους στην ανάπτυξη αυτών των φαρμάκων.

3. Επέκταση της ασφαλιστικής κάλυψης

Η αύξηση της ασφαλιστικής κάλυψης για τα ορφανά φάρμακα μπορεί να συμβάλει στο να γίνουν τα φάρμακα αυτά πιο προσιτά για τους ασθενείς. Επί του παρόντος, πολλά ασφαλιστικά προγράμματα δεν καλύπτουν το πλήρες κόστος των ορφανών φαρμάκων, αφήνοντας τους ασθενείς να επιβαρύνονται το κόστος για αυτά τα φάρμακα. Αυτό μπορεί να αποτελέσει σημαντική οικονομική επιβάρυνση, ιδίως για τους ασθενείς με σπάνιες ασθένειες που μπορεί να χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία με ορφανά φάρμακα, όπως αναλύθηκε σε προηγούμενα κεφάλαια.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους θα μπορούσε να επεκταθεί η ασφαλιστική κάλυψη των ορφανών φαρμάκων:

A. Απαιτώντας από τους ασφαλιστές να καλύπτουν ένα ελάχιστο ποσοστό του κόστους των ορφανών φαρμάκων: Αυτό θα μπορούσε να συμβάλει στη μείωση της οικονομικής επιβάρυνσης των ασθενών και να καταστήσει πιο εφικτή την πρόσβασή τους σε αυτά τα φάρμακα.

B. Διαπραγμάτευση χαμηλότερων τιμών για τα ορφανά φάρμακα με τις φαρμακευτικές εταιρείες: Με τη διαπραγμάτευση χαμηλότερων τιμών για τα ορφανά φάρμακα, οι ασφαλιστές μπορεί να είναι σε θέση να προσφέρουν κάλυψη για τα φάρμακα αυτά σε πιο προσιτό κόστος για τους ασθενείς.

Γ. Προσφορά οικονομικής βοήθειας στους ασθενείς: Οι ασφαλιστές θα μπορούσαν να προσφέρουν οικονομική βοήθεια για να βοηθήσουν στην κάλυψη του κόστους των ορφανών φαρμάκων για τους ασθενείς που δεν μπορούν να πληρώσουν αυτά τα φάρμακα από την τσέπη τους.

4. Εφαρμογή ελέγχων τιμών

Η εφαρμογή ελέγχων των τιμών των ορφανών φαρμάκων μπορεί να συμβάλει στο να γίνουν τα φάρμακα αυτά πιο προσιτά για τους ασθενείς. Όπως έχει τονιστεί μέσω τη παρούσας εργασίας, τα ορφανά φάρμακα είναι συχνά πολύ ακριβά και το υψηλό κόστος αυτών των φαρμάκων μπορεί να αποτελέσει εμπόδιο στην πρόσβαση για τους ασθενείς με σπάνιες ασθένειες. Οι έλεγχοι των τιμών μπορούν να συμβάλουν στη μείωση του κόστους των ορφανών φαρμάκων και να τα καταστήσουν πιο προσιτά στους ασθενείς που τα έχουν ανάγκη.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους θα μπορούσαν να εφαρμοστούν έλεγχοι τιμών:

A. Πλαφόν στην τιμή των ορφανών φαρμάκων: Ο καθορισμός μιας μέγιστης τιμής που μπορεί να χρεώνεται για τα ορφανά φάρμακα μπορεί να βοηθήσει να διασφαλιστεί ότι τα φάρμακα αυτά είναι πιο προσιτά για τους ασθενείς.

B. Διαπραγμάτευση χαμηλότερων τιμών με τις φαρμακευτικές εταιρείες: Η κυβέρνηση ή άλλοι οργανισμοί θα μπορούσαν να διαπραγματευτούν χαμηλότερες τιμές για τα ορφανά φάρμακα με τις φαρμακευτικές εταιρείες, ώστε τα φάρμακα αυτά να είναι πιο προσιτά για τους ασθενείς.

Γ. Ανώτατα όρια αποζημίωσης: Ο καθορισμός ενός μέγιστου ποσού που θα αποζημιώνεται για τα ορφανά φάρμακα μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο του συνολικού κόστους αυτών των φαρμάκων για τους ασθενείς.

5. Καθιέρωση προγραμμάτων υποστήριξης ασθενών

Η καθιέρωση προγραμμάτων υποστήριξης ασθενών μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της πρόσβασης σε ορφανά φάρμακα για ασθενείς με σπάνιες ασθένειες. Τα προγράμματα υποστήριξης ασθενών, τα οποία συχνά διαχειρίζονται φαρμακευτικές

εταιρείες ή οργανώσεις υπεράσπισης ασθενών, παρέχουν οικονομική βοήθεια για την κάλυψη του κόστους των φαρμάκων για ασθενείς που δεν έχουν την δυνατότητα να τα πληρώσουν. Τα προγράμματα αυτά μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για ασθενείς με σπάνιες ασθένειες που μπορεί να χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία με ακριβά ορφανά φάρμακα.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους θα μπορούσαν να δημιουργηθούν προγράμματα υποστήριξης ασθενών:

A. Προγράμματα φαρμακευτικών εταιρειών: Πολλές φαρμακευτικές εταιρείες προσφέρουν προγράμματα υποστήριξης ασθενών για τα φάρμακά τους, συμπεριλαμβανομένων των ορφανών φαρμάκων. Τα προγράμματα αυτά μπορούν να παρέχουν οικονομική βοήθεια για την κάλυψη του κόστους των φαρμάκων για τους επιλέξιμους ασθενείς.

B. Προγράμματα οργανώσεων υπεράσπισης ασθενών: Οργανώσεις υπεράσπισης ασθενών στην Ελλάδα, όπως η Πανελλήνια Ένωση Σπάνιων Παθήσεων, η 95° Rare Alliance κ.ά., συχνά διαθέτουν προγράμματα για την παροχή οικονομικής βοήθειας σε ασθενείς που έχουν ανάγκη.

Γ. Κυβερνητικά προγράμματα: Η κυβέρνηση θα μπορούσε να θεσπίσει προγράμματα για την παροχή οικονομικής βοήθειας σε ασθενείς που έχουν ανάγκη από ορφανά φάρμακα.

6. Αύξηση της ευαισθητοποίησης

Η αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τις σπάνιες ασθένειες και τις προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με αυτές τις παθήσεις μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της πρόσβασης σε ορφανά φάρμακα και άλλες θεραπείες. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους μπορεί να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση:

A. Εκπαιδευτικές εκστρατείες: Η εκπαίδευση του κοινού αλλά και των γιατρών σχετικά με τις σπάνιες ασθένειες, για τον αντίκτυπο που έχουν στους ασθενείς και τις οικογένειές τους και τις διαθέσιμες θεραπείες που υπάρχουν, μπορεί να συμβάλει στην άμεση αναγνώριση και πρόσβαση στη κατάλληλη θεραπεία καθώς και στην αύξηση της κατανόησης και της υποστήριξης των ασθενών με αυτές τις παθήσεις.

Β. Προσπάθειες ενημέρωσης: Οργανώσεις υπεράσπισης ασθενών και άλλες ομάδες μπορούν να εργαστούν για την ευαισθητοποίηση σχετικά με τις σπάνιες ασθένειες και την υπεράσπιση των δικαιωμάτων των ασθενών με αυτές τις παθήσεις. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει προσπάθειες για την αύξηση της χρηματοδότησης της έρευνας και της ανάπτυξης ορφανών φαρμάκων, τη βελτίωση της ασφαλιστικής κάλυψης για τα φάρμακα αυτά και τη δημιουργία προγραμμάτων υποστήριξης για τους ασθενείς.

Γ. Κάλυψη από τα μέσα ενημέρωσης: Η ευαισθητοποίηση σχετικά με τις σπάνιες ασθένειες μέσω της κάλυψης από τα μέσα ενημέρωσης μπορεί να συμβάλει στην ενημέρωση του κοινού σχετικά με αυτές τις παθήσεις και τις προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με σπάνιες ασθένειες.

7. Ενίσχυση των ρυθμιστικών πλαισίων

Η ενίσχυση των ρυθμιστικών πλαισίων και ο εξορθολογισμός της διαδικασίας έγκρισης των ορφανών φαρμάκων μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της πρόσβασης των ασθενών με σπάνιες ασθένειες στα φάρμακα αυτά. Η διαδικασία προώθησης ενός νέου φαρμάκου στην αγορά μπορεί να είναι πολύπλοκη και χρονοβόρα, ενώ η διαδικασία κανονιστικής έγκρισης για τα ορφανά φάρμακα μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη λόγω του μικρού μεγέθους του πληθυσμού των ασθενών και του υψηλού κόστους ανάπτυξης φαρμάκων.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους θα μπορούσαν να ενισχυθούν τα ρυθμιστικά πλαίσια και να εξορθολογιστεί η διαδικασία έγκρισης:

Α. Ταχεία διαδικασία αξιολόγησης: Η καθιέρωση διαδικασιών ταχείας αξιολόγησης για τα ορφανά φάρμακα μπορεί να συμβάλει στην ταχύτερη έγκριση και διάθεση των φαρμάκων αυτών στην αγορά και να τα καταστήσει ευρύτερα διαθέσιμα στους ασθενείς.

Β. Αύξηση της χρηματοδότησης των ρυθμιστικών οργανισμών: Η παροχή πρόσθετης χρηματοδότησης στους ρυθμιστικούς οργανισμούς μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της ικανότητάς τους να εξετάζουν και να εγκρίνουν εγκαίρως τα ορφανά φάρμακα.

Γ. Βελτίωση του συντονισμού: Η βελτίωση του συντονισμού μεταξύ των ρυθμιστικών οργανισμών και άλλων ενδιαφερόμενων φορέων, όπως οι

φαρμακευτικές εταιρείες και οι οργανώσεις υπεράσπισης των ασθενών, μπορεί να συμβάλει στον εξορθολογισμό της διαδικασίας έγκρισης και στην αποτελεσματικότερη διάθεση των ορφανών φαρμάκων στην αγορά.

8. Δημιουργία Εθνικού Μητρώου Σπάνιων Νοσημάτων

Τα μητρώα καταγραφής σπάνιων ασθενειών διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αξιολόγηση του πληθυσμού με την ίδια σπάνια ασθένεια για την κατανόηση της νόσου, την εξαγωγή συμπερασμάτων, τον προσδιορισμό του επιπολασμού και τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Σκοπός είναι η δημιουργία ενός προτύπου για τις σπάνιες ασθένειες που θα μπορούσε να συμβάλει ακόμα και στην ανεύρεση της κατάλληλης θεραπείας. Η δημιουργία ενός μητρώου θα μπορούσε να αποτελέσει καθοριστικής σημασίας ενέργεια για την διεξαγωγή κλινικών δοκιμών βρίσκοντας τους κατάλληλους ασθενείς, που θα έχει ως αποτέλεσμα την γρήγορη πρόσβασή τους στη θεραπεία. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι τα μητρώα μπορούν να γίνουν αρωγοί για την ευαισθητοποίηση του κοινού για τις σπάνιες παθήσεις, αλλά και αξιοποίηση των στοιχείων αυτών για τον υπολογισμό του κόστους θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξενόγλωσση

2013. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*, 121, 4439-42.
- AARTSMA-RUS, A., DOOMS, M. & LE CAM, Y. 2021. Orphan Medicine Incentives: How to Address the Unmet Needs of Rare Disease Patients by Optimizing the European Orphan Medicinal Product Landscape Guiding Principles and Policy Proposals by the European Expert Group for Orphan Drug Incentives (OD Expert Group). *Front Pharmacol*, 12, 744532.
- ABOUSSOUAN, L. S. & STOLLER, J. K. 2009. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: a review. *Respir Med*, 103, 335-41.
- ANDERSON, M., ELLIOTT, E. J. & ZURYNSKI, Y. A. 2013. Australian families living with rare disease: experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. *Orphanet J Rare Dis*, 8, 22.
- ANELL, A., GLENNGARD, A. H. & MERKUR, S. 2012. Sweden health system review. *Health Syst Transit*, 14, 1-159.
- ARONSON, J. K. 2006. Rare diseases and orphan drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 61, 243-5.
- BLANKART, C. R., STARGARDT, T. & SCHREYOGG, J. 2011. Availability of and access to orphan drugs: an international comparison of pharmaceutical treatments for pulmonary arterial hypertension, Fabry disease, hereditary angioedema and chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics*, 29, 63-82.
- BOGART, K., HEMMESCH, A., BARNES, E., BLISSENBACH, T., BEISANG, A. & ENGEL, P. 2022. Healthcare access, satisfaction, and health-related quality of life among children and adults with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*, 17, 196.
- BOGART, K. R. & IRVIN, V. L. 2017. Health-related quality of life among adults with diverse rare disorders. *Orphanet J Rare Dis*, 12, 177.
- BOGART, K. R., TICKLE-DEGNEN, L. & JOFFE, M. S. 2012. Social interaction experiences of adults with Moebius Syndrome: a focus group. *J Health Psychol*, 17, 1212-22.
- BOURDONCLE, M., JUILLARD-CONDAT, B. & TABOULET, F. 2019. Patient access to orphan drugs in France. *Orphanet J Rare Dis*, 14, 47.
- BOUSLOUK, M. & MACARTHUR, D. 2016. G-BA Benefit Assessment of New Orphan Drugs in Germany: The first five years. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 4.
- BRABERS, A. E., MOORS, E. H., VAN WEELY, S. & DE VRUEH, R. L. 2011. Does market exclusivity hinder the development of Follow-on Orphan Medicinal Products in Europe? *Orphanet J Rare Dis*, 6, 59.
- BRYSON, B., BOGART, K., ATWOOD, M., FRASER, K., LOCKE, T., PUGH, K. & ZERROUK, M. 2021. Navigating the unknown: A content analysis of the unique challenges faced by adults with rare diseases. *J Health Psychol*, 26, 623-635.
- BUDYCH, K., HELMS, T. M. & SCHULTZ, C. 2012. How do patients with rare diseases experience the medical encounter? Exploring role behavior and its impact on patient-physician interaction. *Health Policy*, 105, 154-64.
- BUXBAUM, J. D., CHERNEW, M. E., FENDRICK, A. M. & CUTLER, D. M. 2020. Contributions Of Public Health, Pharmaceuticals, And Other Medical Care To US Life Expectancy Changes, 1990-2015. *Health Aff (Millwood)*, 39, 1546-1556.

- CHAN, B. & ADAM, D. N. 2018. A Review of Fabry Disease. *Skin Therapy Lett*, 23, 4-6.
- CHEVREUL, K., BERG BRIGHAM, K., DURAND-ZALESKI, I. & HERNANDEZ-QUEVEDO, C. 2015. France: Health System Review. *Health Syst Transit*, 17, 1-218, xvii.
- COTE, A. & KEATING, B. 2012. What is wrong with orphan drug policies? *Value Health*, 15, 1185-91.
- CULLEN, R. J. 2002. In search of evidence: family practitioners' use of the Internet for clinical information. *J Med Libr Assoc*, 90, 370-9.
- CYLUS, J., RICHARDSON, E., FINDLEY, L., LONGLEY, M., O'NEILL, C. & STEEL, D. 2015. United Kingdom: Health System Review. *Health Syst Transit*, 17, 1-126.
- CZECH, M., BARAN-KOOIKER, A., ATIKELER, K., DEMIRTSHYAN, M., GAITOVA, K., HOLOWNIA-VOLOSKOVA, M., TURCU-STIOLICA, A., KOOIKER, C., PINIAZHKO, O., KONSTANDYAN, N., ZALIS'KA, O. & SYKUT-CEGIELSKA, J. 2019. A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries. *Front Public Health*, 7, 416.
- DELLVE, L., SAMUELSSON, L., TALLBORN, A., FASTH, A. & HALLBERG, L. R. 2006. Stress and well-being among parents of children with rare diseases: a prospective intervention study. *J Adv Nurs*, 53, 392-402.
- DIMASI, J. A., GRABOWSKI, H. G. & HANSEN, R. W. 2016. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J. Health Econ.*, 47, 20-33.
- DIVINO, V., DEKOVEN, M., KLEINROCK, M., WADE, R. L. & KAURA, S. 2016a. Orphan Drug Expenditures In The United States: A Historical And Prospective Analysis, 2007-18. *Health Aff (Millwood)*, 35, 1588-94.
- DIVINO, V., DEKOVEN, M., KLEINROCK, M., WADE, R. L., KIM, T. & KAURA, S. 2016b. Pharmaceutical expenditure on drugs for rare diseases in Canada: a historical (2007-13) and prospective (2014-18) MIDAS sales data analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 11, 68.
- DRUMMOND, M. & TOWSE, A. 2014. Orphan drugs policies: a suitable case for treatment. *Eur J Health Econ*, 15, 335-40.
- DUNKELBERG, S. 2006. A patient's journey: our special girl. *BMJ*, 333, 430-1.
- DUPONT, A. G. & VAN WILDER, P. B. 2011. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol*, 71, 488-96.
- ECONOMOU, C., KAITELIDOU, D., KARANIKOLOS, M. & MARESSO, A. 2017. Greece: Health System Review. *Health Syst Transit*, 19, 1-166.
- ELLIOTT, E. & ZURYNSKI, Y. 2015. Rare diseases are a 'common' problem for clinicians. *Aust Fam Physician*, 44, 630-3.
- ELLIOTT, E. J., PAYNE, J., HAAN, E. & BOWER, C. 2006. Diagnosis of foetal alcohol syndrome and alcohol use in pregnancy: a survey of paediatricians' knowledge, attitudes and practice. *J Paediatr Child Health*, 42, 698-703.
- ELLIOTT, E. J., PAYNE, J., MORRIS, A., HAAN, E. & BOWER, C. 2008. Fetal alcohol syndrome: a prospective national surveillance study. *Arch Dis Child*, 93, 732-7.
- FELLOWS, G. K. & HOLLIS, A. 2013. Funding innovation for treatment for rare diseases: adopting a cost-based yardstick approach. *Orphanet J Rare Dis*, 8, 180.
- FERRE, F., DE BELVIS, A. G., VALERIO, L., LONGHI, S., LAZZARI, A., FATTORE, G., RICCIARDI, W. & MARESSO, A. 2014. Italy: health system review. *Health Syst Transit*, 16, 1-168.
- FLOSTRAND, S., RODRIGUEZ, I., MADDOX, B., FINCH, L., BELULAJ, S. & GOULD, A. 2016. Is the Orphanage Filling Up? Projecting the Growth and Budget Impact of Orphan Drugs in Europe. *Value in Health*, 19.

- FRANCO, P. 2013. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today*, 18, 163-72.
- GAMMIE, T., LU, C. Y. & BABAR, Z. U. 2015. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PLoS One*, 10, e0140002.
- GATTA, G., VAN DER ZWAN, J. M., CASALI, P. G., SIESLING, S., DEI TOS, A. P., KUNKLER, I., OTTER, R., LICITRA, L., MALLONE, S., TAVILLA, A., TRAMA, A. & CAPOCACCIA, R. 2011. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*, 47, 2493-511.
- GERICKE, C. A., RIESBERG, A. & BUSSE, R. 2005. Ethical issues in funding orphan drug research and development. *J Med Ethics*, 31, 164-8.
- GIANNUZZI, V., LANDI, A., BOSONE, E., GIANNUZZI, F., NICOTRI, S., TORRENT-FARNELL, J., BONIFAZI, F., FELISI, M., BONIFAZI, D. & CECI, A. 2017. Failures to further developing orphan medicinal products after designation granted in Europe: an analysis of marketing authorisation failures and abandoned drugs. *BMJ Open*, 7, e017358.
- GOMBOCZ, M. & VOGLER, S. 2020. Public spending on orphan medicines: a review of the literature. *J Pharm Policy Pract*, 13, 66.
- GRAF, J. M. & SCHULENBURG, V. D. 1994. The German health care system at the crossroads. *Health Economics*, 3, 301-303.
- GREULICH, T., OTTAVIANI, S., BALS, R., LEPPER, P. M., VOGELMEIER, C., LUISETTI, M. & FERRAROTTI, I. 2013. Alpha1-antitrypsin deficiency - diagnostic testing and disease awareness in Germany and Italy. *Respir Med*, 107, 1400-8.
- GRIGGS, R. C., BATSHAW, M., DUNKLE, M., GOPAL-SRIVASTAVA, R., KAYE, E., KRISCHER, J., NGUYEN, T., PAULUS, K. & MERKEL, P. A. 2009. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab*, 96, 20-6.
- HAENDEL, M., VASILEVSKY, N., UNNI, D., BOLOGA, C., HARRIS, N., REHM, H., HAMOSH, A., BAYNAM, G., GROZA, T., MCMURRY, J., DAWKINS, H., RATH, A., THAXON, C., BOCCI, G., JOACHIMIAK, M. P., KOHLER, S., ROBINSON, P. N., MUNGALL, C. & OPREA, T. I. 2020. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov*, 19, 77-78.
- HALL, A. K. & CARLSON, M. R. 2014. The current status of orphan drug development in Europe and the US. *Intractable Rare Dis Res*, 3, 1-7.
- HAMPE, C. S., EISENGART, J. B., LUND, T. C., ORCHARD, P. J., SWIETLICKA, M., WESLEY, J. & MCIVOR, R. S. 2020. Mucopolysaccharidosis Type I: A Review of the Natural History and Molecular Pathology. *Cells*, 9.
- HENDRICKX, K. & DOOMS, M. 2021. Orphan Drugs, Compounded Medication and Pharmaceutical Commons. *Front Pharmacol*, 12, 738458.
- HENKE, K. D. 1992. Financing a national health insurance. *Health Policy*, 20, 253-68.
- HEUYER, T., PAVAN, S. & VICARD, C. 2017. The health and life path of rare disease patients: results of the 2015 French barometer. *Patient Relat Outcome Meas*, 8, 97-110.
- HIMMELREICH, N., MONTIOLI, R., BERTOLDI, M., CARDUCCI, C., LEUZZI, V., GEMPERLE, C., BERNER, T., HYLAND, K., THONY, B., HOFFMANN, G. F., VOLTATTORNI, C. B. & BLAU, N. 2019. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab*, 127, 12-22.

- HORGAN, D., BORISCH, B., RICHER, E., BERNINI, C., KALRA, D., LAWLER, M., CILIBERTO, G., VAN POPPEL, H., PARADISO, A., RIEGMAN, P., TRIBERTI, S., METSPALU, A., CHITI, A., MACINTYRE, E., BOCCIA, S., CALVO, F., SCHATZ, D., KOEVA-BALABANOVA, J. & JONSSON, B. 2020. Propelling Health Care into the Twenties. *Biomed Hub*, 5, 15-67.
- HUGHES-WILSON, W., PALMA, A., SCHUURMAN, A. & SIMOENS, S. 2012. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis*, 7, 74.
- HYDE, R. & DOBROVOLNY, D. 2010. Orphan drug pricing and payer management in the United States: are we approaching the tipping point? *Am Health Drug Benefits*, 3, 15-23.
- HYRY, H. I., COX, T. M. & ROOS, J. C. 2016. Saving orphan drug legislations: misconceptions and clarifications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 16, 111-7.
- JAEGER, G., ROJVIK, A. & BERGLUND, B. 2015. Participation in society for people with a rare diagnosis. *Disabil Health J*, 8, 44-50.
- JIMSON, Z. C. & RAJU, K. 2020. Regulatory Drug Approval Process in Canada. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13, 2040-2044.
- KACETL, J., MARESOVA, P., MASKURIY, R. & SELAMAT, A. 2020. Ethical Questions Linked to Rare Diseases and Orphan Drugs - A Systematic Review. *Risk Manag Healthc Policy*, 13, 2125-2148.
- KAMKE, K. 1998. The German health care system and health care reform. *Health Policy*, 43, 171-94.
- KANG, S. Y., DISTEFANO, M. J., SOCAL, M. P. & ANDERSON, G. F. 2019. Using External Reference Pricing In Medicare Part D To Reduce Drug Price Differentials With Other Countries. *Health Aff (Millwood)*, 38, 804-811.
- KANI, C., KOURAFALOS, V. & LITSA, P. 2017. Current Environment for Introducing Health Technology Assessment in Greece. *Int J Technol Assess Health Care*, 33, 396-401.
- KESSELHEIM, A. S. & SOLOMON, D. H. 2010. Incentives for drug development--the curious case of colchicine. *N Engl J Med*, 362, 2045-7.
- KLIMOVA, B., KUCA, K., NOVOTNY, M. & MARESOVA, P. 2017a. Cystic Fibrosis Revisited - a Review Study. *Med Chem*, 13, 102-109.
- KLIMOVA, B., STOREK, M., VALIS, M. & KUCA, K. 2017b. Global View on Rare Diseases: A Mini Review. *Curr Med Chem*, 24, 3153-3158.
- KLITZMAN, R. 2010. Views of discrimination among individuals confronting genetic disease. *J Genet Couns*, 19, 68-83.
- KLITZMAN, R. L. & SWEENEY, M. M. 2011. "In sickness and in health"? Disclosures of genetic risks in dating. *J Genet Couns*, 20, 98-112.
- KOCKAYA, G., WERTHEIMER, A. I., KILIC, P., TANYERI, P., MERT VURAL, I., AKBULAT, A., ARTIRAN, G. & KERMAN, S. 2014. An Overview of the Orphan Medicines Market in Turkey. *Value Health Reg Issues*, 4, 47-52.
- LAURVICK, C. L., MSALL, M. E., SILBURN, S., BOWER, C., DE KLERK, N. & LEONARD, H. 2006. Physical and mental health of mothers caring for a child with Rett syndrome. *Pediatrics*, 118, e1152-64.
- LEE, D. K. & WONG, B. 2014. An Orphan Drug Framework (ODF) for Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 21, e42-6.

- LENGWILER, M. 2003. Technologies of trust: actuarial theory, insurance sciences, and the establishment of the welfare state in Germany and Switzerland around 1900. *Information and Organization*, 13, 131-150.
- LOGVISS, K., KRIEVINS, D. & PURVINA, S. 2014. Rare diseases and orphan drugs: Latvian story. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 147.
- LOPEZ-BASTIDA, J., OLIVA-MORENO, J., LINERTOVA, R. & SERRANO-AGUILAR, P. 2016. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe. *Eur J Health Econ*, 17 Suppl 1, 1-5.
- LUZZATTO, L., HRY, H. I., SCHIEPPATI, A., COSTA, E., SIMOENS, S., SCHAEFER, F., ROOS, J. C. P., MERLINI, G., KAARIAINEN, H., GARATTINI, S., HOLLAK, C. E. & REMUZZI, G. 2018. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet*, 392, 791-794.
- MEDICI, V., TREVISAN, C. P., D'INCA, R., BAROLLO, M., ZANCAN, L., FAGIUOLI, S., MARTINES, D., IRATO, P. & STURNIOLO, G. C. 2006. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol*, 40, 936-41.
- MELNIKOVA, I. 2012. Rare diseases and orphan drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 11, 267-8.
- MERCURI, E., BONNEMANN, C. G. & MUNTONI, F. 2019. Muscular dystrophies. *Lancet*, 394, 2025-2038.
- MESTRE-FERRANDIZ, J., PALASKA, C., KELLY, T., HUTCHINGS, A. & PARNABY, A. 2019. An analysis of orphan medicine expenditure in Europe: is it sustainable? *Orphanet J Rare Dis*, 14, 287.
- MOLSTER, C., URWIN, D., DI PIETRO, L., FOOKES, M., PETRIE, D., VAN DER LAAN, S. & DAWKINS, H. 2016. Survey of healthcare experiences of Australian adults living with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*, 11, 30.
- MOORE, H., LEONARD, H., DE KLERK, N., ROBERTSON, I., FYFE, S., CHRISTODOULOU, J., WEAVING, L., DAVIS, M., MULROY, S. & COLVIN, L. 2005. Health service use in Rett syndrome. *J Child Neurol*, 20, 42-50.
- MULLARD, A. 2019. 2018 FDA drug approvals. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 18.
- MULROY, S., ROBERTSON, L., AIBERTI, K., LEONARD, H. & BOWER, C. 2008. The impact of having a sibling with an intellectual disability: parental perspectives in two disorders. *J Intellect Disabil Res*, 52, 216-29.
- NGUENGANG WAKAP, S., LAMBERT, D. M., OLRVY, A., RODWELL, C., GUEYDAN, C., LANNEAU, V., MURPHY, D., LE CAM, Y. & RATH, A. 2020. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*, 28, 165-173.
- NGUYEN, Y., STIRNEMANN, J. & BELMATOUG, N. 2019. [Gaucher disease: A review]. *Rev Med Interne*, 40, 313-322.
- O'LEARY, C. M. 2004. Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, and developmental outcomes. *J Paediatr Child Health*, 40, 2-7.
- O'SULLIVAN, B. P., ORENSTEIN, D. M. & MILLA, C. E. 2013. Pricing for orphan drugs: will the market bear what society cannot? *JAMA*, 310, 1343-4.
- OUTTERSON, K., ORUBU, E. S. F., REX, J., ARDAL, C. & ZAMAN, M. H. 2022. Patient Access in 14 High-Income Countries to New Antibacterials Approved by the US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, or Health Canada, 2010-2020. *Clin Infect Dis*, 74, 1183-1190.
- PHILLIPS, W. R. 2004. Zebras on the commons: rare conditions in family practice. *J Am Board Fam Pract*, 17, 283-6.

- PICAVET, E., CASSIMAN, D., HOLLAK, C. E., MAERTENS, J. A. & SIMOENS, S. 2013. Clinical evidence for orphan medicinal products-a cause for concern? *Orphanet J Rare Dis*, 8, 164.
- PICAVET, E., CASSIMAN, D. & SIMOENS, S. 2012. Evaluating and improving orphan drug regulations in Europe: a Delphi policy study. *Health Policy*, 108, 1-9.
- RAETZ, E. A. & TEACHEY, D. T. 2016. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 580-588.
- RAY-COQUARD, I., PUJADE LAURAIN, E., LE CESNE, A., PAUTIER, P., VACHER LAVENUE, M. C., TRAMA, A., CASALI, P., COINDRE, J. M. & BLAY, J. Y. 2017. Improving treatment results with reference centres for rare cancers: where do we stand? *Eur J Cancer*, 77, 90-98.
- RICE, T., ROSENAU, P., UNRUH, L. Y. & BARNES, A. J. 2020. United States: Health System Review. *Health Syst Transit*, 22, 1-441.
- RINALDI, A. 2005. Adopting an orphan. *EMBO Rep*, 6, 507-10.
- RIZZI, S., SPAGNOLI, C., FRATTINI, D., PISANI, F. & FUSCO, C. 2022. Clinical Features in Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency: A Systematic Review. *Behav Neurol*, 2022, 2210555.
- ROBERTS, E. A. & SCHILSKY, M. L. 2008. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*, 47, 2089-111.
- RYDER, S., LEADLEY, R. M., ARMSTRONG, N., WESTWOOD, M., DE KOCK, S., BUTT, T., JAIN, M. & KLEIJNEN, J. 2017. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis*, 12, 79.
- SATRE, V., MONNIER, N., DEVILLARD, F., AMBLARD, F. & LUNARDI, J. 2004. Prenatal diagnosis of DMD in a female foetus affected by Turner syndrome. *Prenat Diagn*, 24, 913-7.
- SCHEY, C., MILANOVA, T. & HUTCHINGS, A. 2011. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 - 2020. *Orphanet J Rare Dis*, 6, 62.
- SCHNEIDER, M. 1991. Health care cost containment in the Federal Republic of Germany. *Health Care Financ Rev*, 12, 87-101.
- SCHULZ, S., PASSON, A. M., PERLETH, M., KULIG, M., PASCHKE, N. & MATTHIAS, K. 2020. The Evaluation of Orphan Drugs by the German Joint Federal Committee-An Eight-Year Review. *Dtsch Arztebl Int*, 117, 868-869.
- SEOANE-VAZQUEZ, E., RODRIGUEZ-MONGUIO, R., SZEINBACH, S. L. & VISARIA, J. 2008. Incentives for orphan drug research and development in the United States. *Orphanet J Rare Dis*, 3, 33.
- STEPHENS, M., MCKENZIE, H. & JORDENS, C. F. 2014. The work of living with a rare cancer: multiple myeloma. *J Adv Nurs*, 70, 2800-9.
- STOLLER, J. K. 2018. The Challenge of Rare Diseases. *Chest*, 153, 1309-1314.
- STREISSGUTH, A. P., BOOKSTEIN, F. L., BARR, H. M., SAMPSON, P. D., O'MALLEY, K. & YOUNG, J. K. 2004. Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *J Dev Behav Pediatr*, 25, 228-38.
- SUN, W., ZHENG, W. & SIMEONOV, A. 2017. Drug discovery and development for rare genetic disorders. *Am J Med Genet A*, 173, 2307-2322.
- TALIERCIO, R. M., CHATBURN, R. L. & STOLLER, J. K. 2010. Knowledge of alpha-1 antitrypsin deficiency among internal medicine house officers and respiratory therapists: results of a survey. *Respir Care*, 55, 322-7.
- THAMER, M., BRENNAN, N. & SEMANSKY, R. 1998. A cross-national comparison of orphan drug policies: implications for the U.S. Orphan Drug Act. *J Health Polit Policy Law*, 23, 265-90.

- THOMAS, S. & CAPLAN, A. 2019. The Orphan Drug Act Revisited. *JAMA*, 321, 833-834.
- TYLKI-SZYMANSKA, A. 2014. Mucopolysaccharidosis type II, Hunter's syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*, 12 Suppl 1, 107-13.
- VASSAL, G., KEARNS, P., BLANC, P., SCOBIE, N., HEENEN, D. & PEARSON, A. 2017. Orphan Drug Regulation: A missed opportunity for children and adolescents with cancer. *Eur J Cancer*, 84, 149-158.
- VENKER, B., STEPHENSON, K. B. & GELLAD, W. F. 2019. Assessment of Spending in Medicare Part D If Medication Prices From the Department of Veterans Affairs Were Used. *JAMA Intern Med*, 179, 431-433.
- VILLA, S., COMPAGNI, A. & REICH, M. R. 2009. Orphan drug legislation: lessons for neglected tropical diseases. *Int J Health Plann Manage*, 24, 27-42.
- WATTERBERG, K. L., WALSH, M. C., LI, L., CHAWLA, S., D'ANGIO, C. T., GOLDBERG, R. N., HINTZ, S. R., LAUGHON, M. M., YODER, B. A., KENNEDY, K. A., MCDAVID, G. E., BACKSTROM-LACY, C., DAS, A., CRAWFORD, M. M., KESZLER, M., SOKOL, G. M., POINDEXTER, B. B., AMBALAVANAN, N., HIBBS, A. M., TRUOG, W. E., SCHMIDT, B., WYCKOFF, M. H., KHAN, A. M., GARG, M., CHESS, P. R., REYNOLDS, A. M., MOALLEM, M., BELL, E. F., MEYER, L. R., PATEL, R. M., VAN MEURS, K. P., COTTEN, C. M., MCGOWAN, E. C., HINES, A. C., MERHAR, S., PERALTA-CARCELEN, M., WILSON-COSTELLO, D. E., KILBRIDE, H. W., DEMAURO, S. B., HEYNE, R. J., MOSQUERA, R. A., NATARAJAN, G., PURDY, I. B., LOWE, J. R., MAITRE, N. L., HARMON, H. M., HOGDEN, L. A., ADAMS-CHAPMAN, I., WINTER, S., MALCOLM, W. F. & HIGGINS, R. D. 2022. Hydrocortisone to Improve Survival without Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*, 386, 1121-1131.
- WHICHER, D., PHILBIN, S. & ARONSON, N. 2018. An overview of the impact of rare disease characteristics on research methodology. *Orphanet J Rare Dis*, 13, 14.
- WILLIAMSON, S. L. & CHRISTODOULOU, J. 2006. Rett syndrome: new clinical and molecular insights. *Eur J Hum Genet*, 14, 896-903.
- WITOLD, A. Z., KINGA, J. K., MATEUSZ, Z. & ANDRZEJ, W. 2021. Health decline in Poland after 2002: response to a recent analysis of the changes in disease burden in Poland. *J Health Inequal*, 7, 2-6.
- WOUTERS, O. J., KANAVOS, P. G. & MC, K. M. 2017. Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. *Milbank Q*, 95, 554-601.
- ZAMORA, B., MAIGNEN, F., O'NEILL, P., MESTRE-FERRANDIZ, J. & GARAU, M. 2019. Comparing access to orphan medicinal products in Europe. *Orphanet J Rare Dis*, 14, 95.
- ZHU, Q., NGUYEN ETH, T., SHEILS, T., ALYEA, G., SID, E., XU, Y., DICKENS, J., MATHE, E. A. & PARISER, A. 2021. Scientific evidence based rare disease research discovery with research funding data in knowledge graph. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 483.
- ZHU, X., SMITH, R. A. & PARROTT, R. L. 2017. Living with a Rare Health Condition: The Influence of a Support Community and Public Stigma on Communication, Stress, and Available Support. *J Appl Commun Res*, 45, 179-198.
- ZURYNSKI, Y., FRITH, K., LEONARD, H. & ELLIOTT, E. 2008. Rare childhood diseases: how should we respond? *Arch Dis Child*, 93, 1071-4.

Βιβλία

Ambler J.S.(1991) *The French Welfare State: Surviving Social and Ideological Change* NYU Press

Cohen, A.B. et al. (2016) *Medicare and Medicaid at 50 America's entitlement programs in the age of affordable care*. New York: Oxford University Press.

Rick, N.G. (2008) *Drugs from discovery to approval*. 2nd ed. Hoboken: New Jersey.

Russell, E. (2005) *Alcohol and pregnancy: A mother's responsible disturbance*. Mermaid Waters, Australia: Zeus Publications

Shorthose, S. (2017) *Guide to EU Pharmaceutical Regulatory law*. Alphen aan den Rijn: Kluwer Law International.

Ιστοσελίδες

About CADTH <https://www.cadth.ca/about-cadth> (Προσβάσιμη στις 29-11-2022)

About rare diseases FAQs , Genetic and Rare Diseases Information Center. U.S. Department of Health and Human Services <https://rarediseases.info.nih.gov/about> (Προσβάσιμη στις 3-12-22).

About the PBS <https://www.pbs.gov.au/info/about-the-pbs> (Προσβάσιμη στις 29-11-2022)

About the Life Saving Drugs Program <https://www.health.gov.au/our-work/life-saving-drugs-program/about-the-lsdp> (Προσβάσιμη στις 29-11-2022)

Animal Food and Feeds <https://www.fda.gov/animal-veterinary/products/animal-food-feeds> (Προσβάσιμη στις 4-11-2022)

ANSM <https://ansm.sante.fr/> (Προσβάσιμη στις 26-11-2022)

Australian Government Department of Health and Aged Care <https://www.health.gov.au/> (Προσβάσιμη στις 29-11-2022)

Canada's Health Care System <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/health-care-system/reports-publications/health-care-system/canada.html> (Προσβάσιμη στις 29-11-2022)

Centers for Medicare and Medicaid Services <https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/NationalHealthExpendData/NationalHealthAccountsHistorical>(Προσβάσιμη στις 6-11-2022)

COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES (2008) on Rare Diseases: Europe's challenges, EUR-Lex. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52008DC0679> (Προσβάσιμη στις 3-12-22).

Davies (2019), Rare Diseases: A Psychiatric Concern? <https://www.psychiatryadvisor.com/home/topics/general-psychiatry/rare-diseases-a-psychiatric-concern/> (Προσβάσιμη στις 6-11-2022)

European Commission - <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/> (Προσβάσιμη στις 3-11-2022)

European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en> (Προσβάσιμη στις 14-11-2022)

European medicines regulatory network <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/european-medicines-regulatory-network> (Προσβάσιμη στις 14-11-2022)

European Union Committee of Experts on Rare Diseases <http://www.eucerd.eu/> (Προσβάσιμη στις 3-11-2022)

Eurordis, Rare diseases Europe – Our strategy and Impact <https://www.eurordis.org/who-we-are/our-strategy-impact/> (Προσβάσιμη στις 2-11-2022)

FDA U.S. Food & Drug Administration <https://www.fda.gov/> (Προσβάσιμη στις 29-11-2022)

Genetic and Rare Diseases Information Center <https://rarediseases.info.nih.gov/> (Προσβάσιμη στις 2-11-2022)

Global pharmaceutical sales from 2017 to 2021, by region <https://www.statista.com/statistics/272181/world-pharmaceutical-sales-by-region/> (Προσβάσιμη στις 3-11-2022)

Health Canada's organizational structure <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/about-health-canada/branches-agencies/health-products-food-branch.html> (Προσβάσιμη στις 29-11-2022)

Health Care Systems in Transition https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/80694/E83126.pdf (Προσβάσιμη στις 22-11-2022)

HHS.gov Health Care <https://www.hhs.gov/healthcare/about-the-aca/index.html> (Προσβάσιμη στις 29-11-2022)

IRDIRC – Vision and Goals <https://irdirc.org/about-us/vision-goals/> (Προσβάσιμη στις 2-11-2022)

McKenna H, Dunn P., Northern E., Buckley T., (2017), How health care is funded, <https://www.kingsfund.org.uk/publications/how-health-care-is-funded>, Πρόσβαση στις 21-11-22

MDA Hellas <https://mdahellas.gr/>

Medicaid.gov Keeping America healthy <https://www.medicare.gov/> (Προσβάσιμη στις 29-11-2022)

Medicare.gov <https://www.medicare.gov/> (Προσβάσιμη στις 29-11-2022)

Medicare levy <https://www.ato.gov.au/Individuals/Medicare-and-private-health-insurance/Medicare-levy/> (Προσβάσιμη στις 29-11-2022)

Medicine Use and Spending in the U.S. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/medicine-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2018-and-outlook-to-2023> (Προσβάσιμη στις 6-11-2022)

National Organization for Rare Disorders <https://rarediseases.org/> (Προσβάσιμη στις 2-11-2022)

NICE <https://www.nice.org.uk/> (Προσβάσιμη στις 16-11-2022)

One in 12 Canadians has a rare disorder. approximately, 3 million Canadians and their families face a debilitating disease that severely impacts their lives. (2021) CORD. <http://www.raredisorders.ca/about-cord/> (Προσβάσιμη στις 4-12-22).

Orphan Drug Report 2019 <https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma%20Orphan%20Drug%20Report%202019.pdf> (Προσβάσιμη στις 6-11-2022)

Orphan Drugs in the United States (2020) IQVIA. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/orphan-drugs-in-the-united-states-rare-disease-innovation-and-cost-trends-through-2019> (Προσβάσιμη στις 4-12-2022)

Orphan medicinal products <https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-orfani> (Προσβάσιμη στις 20-11-2022)

Orphanet <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (Προσβάσιμη στις 2-11-2022)

Patient center, RxAssist Medications. <https://www.rxassist.org/patients> (Προσβάσιμη στις 3-12-23).

Person (2005) Tooth reveals cause of child's death, The Sydney Morning Herald. The Sydney Morning Herald. <http://www.smh.com.au/news/National/Tooth-reveals-cause-ofchilds-death/2005/11/15/1132016778653.html> (Προσβάσιμη στις 12-12-2022).

95 Rare Alliance Greece <https://rarealliance.gr/>

Swedish National Institute of Public Health (2011). Public health objectives. Stockholm, Swedish National Institute for Public Health (<http://www.fhi.se/en/>) (Πρόσβαση στις 22-11-22).

The European regulatory system for medicines https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_en.pdf (Προσβάσιμη στις 14-11-2022)

The German healthcare system https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/200629_BMG_Das_deutsche_Gesundheitssystem_EN.pdf (Προσβάσιμη στις 21-11-2022)

The Rise of Orphan Drugs <https://www.ahip.org/resources/the-rise-of-orphan-drugs> (Προσβάσιμη στις 6-11-2022)

U.S. Department of Veteran Affairs (no date) Veterans Affairs <https://www.va.gov/> (Προσβάσιμη στις 4-12-22).

Welcome to the APSU Rare Disease Surveillance " Australian Paediatric Surveillance Unit. <http://apsu.org.au/> (Προσβάσιμη στις 12-12-22).

Διατάξεις τιμολόγησης φαρμάκων, <https://www.taxheaven.gr/circulars/31909/d3aoik-82331-2019> (Προσβάσιμη στις 12-11-2022).

Ελληνική Ομοσπονδία Συλλόγων Σπανίων Νοσημάτων Παθήσεων – Όραμα και Στόχοι <https://www.federationrarediseases.gr/OPAMA-KAI-STOXOI> (Προσβάσιμη στις 31-10-2022)

ΕΟΠΥΥ-Αρμοδιότητες Διεύθυνσης Φαρμάκου, <https://www.eopyy.gov.gr/organization/medicine> (Προσβάσιμη στις 11-11-2022)

ΕΟΦ <https://www.eof.gr/web/guest/generalinfo> (Προσβάσιμη στις 11-11-2022)

Επιστημονικής Εταιρείας Σπανίων Παθήσεων και Ορφανών Φαρμάκων <https://www.eespor.gr/index.php/i-e-e-s-p-o-f> (Προσβάσιμη στις 1-11-2022)

Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA), https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_el (Προσβάσιμη στις 13-11-2022)

Η Ένωση Σπάνιων Ασθενών Ελλάδος έγινε πραγματικότητα <https://virus.com.gr/i-enosi-spanion-asthenon-ellados-egine-pragmatikotita/> (Προσβάσιμη στις 6-11-2022)

Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα: γεγονότα & στοιχεία 2021 (2022) SFEE. <https://www.sfee.gr/i-farmakeftiki-agora-stin-ellada-gegonota-stichia-2021/> (Προσβάσιμη στις 23-11-2022).

ΙΦΕΤ <https://www.ifet.gr/167/Profil/> (Προσβάσιμη στις 10-11-2022)

Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 141/2000 για τα ορφανά φάρμακα, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/HTML/?uri=LEGISSUM:I21167&from=EL>, (Προσβάσιμη στις 9-11-2022)

Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 847/2000 της Επιτροπής, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0847&from=EL> (Προσβάσιμη στις 10-9-2022)

Κόντου Δ., (2022), Μεγάλη μείωση δαπανών υγείας το 2009-2019, <https://www.kathimerini.gr/economy/561796111/megali-meiosi-dapanon-ygeias-to-2009-2019/> (Προσβάσιμη στις 9-11-2022)

ΝΟΜΟΣ ΥΠ' ΑΡΙΘΜ. 4655, <https://sfee.gr/wp-content/uploads/2020/02/fek16-31.01.2020.pdf> (Προσβάσιμη στις 12-11-2022)

Πανελλήνια Ένωση Σπανίων Παθήσεων – Υλοποίηση Στόχων
<https://pespa.gr/όραμα/υλοποίηση-στόχων/> (Προσβάσιμη στις 31-10-2022)

Τα φάρμακα στην ΕΕ https://www.adrreports.eu/el/medicines_in_EU.html

(Προσβάσιμη στις 4-11-2022)

Υπουργική Απόφαση 3457/2014 : Ρύθμιση θεμάτων τιμολόγησης φαρμάκων.
<https://www.e-nomothesia.gr/kat-ygeia/farmakeia/ya-3457-2014.html> (Προσβάσιμη
στις 12-11-2022)

Φάρμακα Υψηλού Κόστους, <https://fyk.eopyy.gov.gr/>, (Προσβάσιμη στις 11-11-2022)

https://www.legislation.gov.uk/eur/2000/141/pdfs/eur_20000141_2019-07-26_en.pdf

(Προσβάσιμη στις 4-11-2022)