



ΕΦΗΜΕΡΙΔΑ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

11 Ιουλίου 2018

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

Αρ. Φύλλου 2768

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Αριθμ. οικ. 52029

Έγκριση του εσωτερικού κανονισμού λειτουργίας της επιτροπής αξιολόγησης και αποζημίωσης φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης του ν. 4512/2018 (Α' 5).

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ

Έχοντας υπόψη:

Τις διατάξεις:

α) των άρθρων 247 έως 256 του ν. 4512/2018 «Ρυθμίσεις για την εφαρμογή των Διαρθρωτικών Μεταρρυθμίσεων του Προγράμματος Οικονομικής Προσαρμογής και άλλες διατάξεις» (Α' 5),

β) του άρθρου 6 του ν. 2839/2000 «Ρυθμίσεις θεμάτων του Υπουργείου Εσωτερικών, Δημόσιας Διοίκησης και Αποκέντρωσης και άλλες διατάξεις» (Α' 196),

γ) των άρθρων 13, 14 και 15 του ν. 2690/1999 «Κύρωση του Κώδικα Διοικητικής Διαδικασίας και άλλες διατάξεις» (Α' 45) και της παρ.7 του άρθρου 6 ν. 3242/2004 «Ρυθμίσεις για την οργάνωση και τη λειτουργία της Κυβέρνησης, τη διοικητική διαδικασία και τους Ο.Τ.Α. (Α' 102),

δ) του π.δ. 73/2015 «Διορισμός Αντιπροέδρου της Κυβέρνησης, Υπουργών, Αναπληρωτών Υπουργών και Υφυπουργών» (Α' 116),

ε) του π.δ. 121/2017 «Οργανισμός του Υπουργείου Υγείας» (ΦΕΚ Α' 148),

στ) Το γεγονός ότι από τις διατάξεις της απόφασης αυτής δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του κρατικού προϋπολογισμού, σύμφωνα με το Β1α, Β2α/45547/12-6-2018 έγγραφο της ΓΔΟΥ του Υ.Υ αποφασίζουμε:

Εγκρίνουμε τον εσωτερικό κανονισμό λειτουργίας της επιτροπής αξιολόγησης και Αποζημίωσης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης, ο οποίος έχει ως εξής:

ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΣ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ
ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΚΑΙ
ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ

ΑΡΘΡΟ 1 ΕΡΓΟ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Έργο της επιτροπής αξιολόγησης συνιστά η αξιολόγηση φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση με τα κριτήρια και τη μεθοδολογία αξιολόγησης που

ορίζονται στις διατάξεις του ν. 4512/2018 (Α' 5), όπως η μεθοδολογία αξιολόγησης ειδικότερα περιγράφεται στο Παράρτημα Ι «Μεθοδολογία Αξιολόγησης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης», το οποίο προσαρτάται στον παρόντα κανονισμό ως αναπόσπαστο μέρος αυτού και εν συνεχεία η γνωμοδότηση προς τον Υπουργό Υγείας, ο οποίος και αποφασίζει σχετικά με α) την ένταξη ή απένταξη φαρμάκων από τον κατάλογο αποζημιούμενων φαρμάκων του άρθρου 12 του ν. 3816/2010 (Α' 6), β) την αναθεώρηση του καταλόγου αποζημιούμενων φαρμάκων του ως άνω άρθρου.

ΑΡΘΡΟ 2

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΙ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΕΣ-ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΕΣ

1. Η επιτροπή αξιολόγησης επικουρείται στο έργο της από εξωτερικούς εμπειρογνώμονες – αξιολογητές, οι οποίοι είναι καταχωρημένοι σε ειδικό κατάλογο που τηρείται στον Ε.Ο.Φ. Στο πλαίσιο κάθε ενεργούμενης αξιολόγησης, οι εξωτερικοί εμπειρογνώμονες – αξιολογητές επιλέγονται με κριτήριο την επιστημονική ειδίκευσή τους και τις αποδεδειγμένες επιστημονικές ικανότητές τους στη θεραπευτική κατηγορία στην οποία ανήκει το υπό αξιολόγηση και ένταξη φάρμακο.

2. Η επιτροπή αξιολόγησης μπορεί με σχετική απόφασή της να αναθέσει την προεισήγηση για την αξιολόγηση του φαρμάκου και σε πανεπιστημιακούς ή ερευνητικούς φορείς.

ΑΡΘΡΟ 3

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

1. Τα βασικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται από την Επιτροπή για την αξιολόγηση των φαρμάκων είναι:

α) το κλινικό όφελος όπως αυτό αποτιμάται λαμβάνοντας υπόψη την σοβαρότητα και το φορτίο της νόσου, την επίδραση πάνω στους δείκτες θνητότητας και νοσηρότητας, καθώς και τα δεδομένα ασφάλειας και ανεκτικότητας,

β) η σύγκριση με τις ήδη διαθέσιμες αποζημιούμενες θεραπείες φαρμάκων,

γ) ο βαθμός αξιοπιστίας των δεδομένων των κλινικών μελετών,

δ) ο λόγος κόστους/αποτελεσματικότητας και

ε) η επίπτωση στον προϋπολογισμό.

Η επιτροπή αξιολόγησης εφαρμόζει τα ανωτέρω περιγραφόμενα κριτήρια σωρευτικά και σε συνδυασμό μεταξύ τους.

2. Για την αξιολόγηση των φαρμάκων και για την κατάρτιση, την αναθεώρηση και τη συμπλήρωση του καταλόγου αποζημιούμενων φαρμάκων εφαρμόζεται σύστημα κατάταξης φαρμάκων, σύμφωνα με το σύστημα Ανατομικής Θεραπευτικής Χημικής Κατηγοριοποίησης (Anatomic Therapeutic Chemical Classification – ATC) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) και εισάγεται σύστημα τιμών αναφοράς ανά κατηγορία φαρμάκων.

3. Η επιτροπή αξιολόγησης κατατάσσει τα φάρμακα σε μία από τις κατηγορίες του συστήματος κατάταξης του ανωτέρω εδαφίου, και τα αξιολογεί σύμφωνα με τα προαναφερθέντα κριτήρια, τα οποία εφαρμόζει με τη μεθοδολογία αξιολόγησης, όπως περιγράφεται στο Παράρτημα Ι «Μεθοδολογία Αξιολόγησης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης», το οποίο προσαρτάται στον παρόντα κανονισμό ως αναπόσπαστο μέρος αυτού.

ΑΡΘΡΟ 4 ΕΝΑΡΞΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΜΕ ΑΙΤΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΚ

1. Η επιτροπή αξιολόγησης αξιολογεί φάρμακα και γνωμοδοτεί στον Υπουργό Υγείας σχετικά με την ένταξη αυτών στον κατάλογο αποζημιούμενων φαρμάκων, μετά από υποβολή σχετικής αίτησης από τον ΚΑΚ, και μόνο για τη θεραπευτική ένδειξη ή τις θεραπευτικές ενδείξεις, τις φαρμακοτεχνικές μορφές, τις περιεκτικότητες και τις συσκευασίες που περιγράφονται ρητά και με σαφήνεια στην ανωτέρω αίτηση. Η αίτηση καταχωρείται στο πρωτόκολλο της επιτροπής αξιολόγησης, που τηρεί η Γραμματεία.

2. Με την υποβολή της αίτησης, ο ΚΑΚ καταβάλλει εφάπαξ το τέλος αξιολόγησης, που προβλέπεται στο άρθρο 250 του ν. 4512/2018 (Α' 5) ή το εκάστοτε ισχύον τέλος σύμφωνα με την κείμενη νομοθεσία. Η τυχόν μη καταβολή των ως άνω τελών αναστέλλει την εξέταση της αίτησης, έως ότου καταβληθούν εν όλω.

3. Μαζί με την αίτηση της παρ. 1 του παρόντος άρθρου, ο ΚΑΚ καταθέτει συμπληρωμένα τα «Πρότυπα υποβολής», όπως αυτά προβλέπονται στο Παράρτημα ΙΙ, το οποίο προσαρτάται στον παρόντα κανονισμό ως αναπόσπαστο μέρος αυτού, καθώς και πλήρη φάκελο των εγγράφων και των πληροφοριακών στοιχείων που περιγράφονται στην παρ. 4 του παρόντος άρθρου, και κάθε άλλο επίσημο έγγραφο ή πληροφοριακό στοιχείο, το οποίο συνδέεται άμεσα ή έμμεσα με ένα ή περισσότερα από τα κριτήρια που περιγράφονται στο άρθρο 249 του ν. 4512/2018 (Α' 5) και το άρθρο 3 του παρόντος κανονισμού. Τα ως άνω κατατίθενται σε οπτικό δίσκο ή σε άλλη ψηφιακή αποθηκευτική συσκευή.

4. Ο ΚΑΚ που αιτείται την αξιολόγηση φαρμάκου καταθέτει υποχρεωτικά στη Γραμματεία της επιτροπής αξιολόγησης:

α) Την άδεια κυκλοφορίας του υπό αξιολόγηση φαρμάκου μαζί με όλους τους όρους και τους περιορισμούς που τυχόν έχουν επιβληθεί κατά τη χορήγησή της.

β) Την τελική έκθεση αξιολόγησης (Final Assessment Report) η οποία περιλαμβάνει τη σύνοψη όλων των δεδομένων που κατατέθηκαν, καθώς και το σκεπτικό που οδήγησε στην τελική απόφαση για τη χορήγηση

της άδειας κυκλοφορίας από την αρμόδια εθνική ή ενωσιακή αρχή, καθώς και κάθε οψιγενές, σε σχέση με το χρόνο έκδοσης της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου, επίσημο στοιχείο κλινικής τεκμηρίωσης.

γ) Εφόσον το υπό αξιολόγηση φάρμακο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency) σύμφωνα με την προβλεπόμενη από τον κανονισμό 726/2004/ΕΚ διαδικασία, την τελική Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης (European Public Assessment Report - EPAR) που περιλαμβάνει σύνοψη των στοιχείων που κατατέθηκαν, το σκεπτικό της γνωμοδότησης και το τελικό συμπέρασμα της Επιστημονικής Επιτροπής Ανθρώπινων Προϊόντων (Committee of Human Medicinal Products – CHMP) που γνωμοδότησε θετικά για την αδειοδότηση του φαρμακευτικού προϊόντος, και τις αποκλίνουσες απόψεις που διατυπώθηκαν στα πλαίσια της αξιολόγησης του εν λόγω φαρμάκου, εφόσον είναι διαθέσιμες.

δ) Κάθε υφιστάμενη φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη που αφορά στον πληθυσμό της χώρας ή στους πληθυσμούς άλλων χωρών.

ε) Εφόσον το υπό αξιολόγηση φάρμακο έχει αξιολογηθεί από επίσημους Οργανισμούς Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας άλλων χωρών, τις σχετικές αξιολογικές κρίσεις.

5. Όλα τα ανωτέρω περιγραφόμενα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα συνιστούν το ελάχιστο περιεχόμενο του φακέλου που καταθέτει ο ΚΑΚ, η τυχόν έλλειψη δε, κάποιου από αυτά καθιστά το φάκελο μη πλήρη και αναστέλλει την εξέταση της αίτησης που έχει υποβληθεί, έως ότου προσκομιστούν.

ΑΡΘΡΟ 5 ΕΝΑΡΞΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΝΤΑΓΜΕΝΩΝ ΗΔΗ ΣΤΟΝ ΚΑΤΑΛΟΓΟ ΑΠΟΖΗΜΙΟΥΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

1. Για τα φάρμακα που περιλαμβάνονται ήδη στον κατάλογο αποζημιούμενων φαρμάκων, η επιτροπή αξιολόγησης αποφασίζει τη σειρά με την οποία αυτά θα επαναξιολογηθούν με κριτήριο ιδίως τη δημόσια υγεία και την επίπτωση στον προϋπολογισμό.

2. Με βάση την ως άνω απόφαση της Επιτροπής, η Γραμματεία ενημερώνει εγκαίρως και εγγράφως με κάθε πρόσφορο μέσο τον ΚΑΚ για την έναρξη της διαδικασίας.

3. Μέσα σε ένα (1) μήνα από την ως άνω έγγραφη ενημέρωση, ο ΚΑΚ οφείλει να καταθέσει στη Γραμματεία της Επιτροπής, όσα ορίζονται στις παραγράφους 3 και 4 του προηγούμενου άρθρου.

4. Σε περίπτωση που ο ΚΑΚ δεν προσκομίσει τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που απαιτούνται, η Επιτροπή προβαίνει στη διαδικασία αξιολόγησης με όσα στοιχεία διαθέτει.

ΑΡΘΡΟ 6 ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

1. Μετά την υποβολή του φακέλου, η Γραμματεία της επιτροπής αξιολόγησης το αργότερο εντός 3 ημερών ενεργεί τυπικό έλεγχο αυτού και ενημερώνει εγγράφως με κάθε πρόσφορο μέσο τον ΚΑΚ σχετικά με την μη εν

όλω καταβολή των προβλεπόμενων τελών αξιολόγησης ή/και σχετικά με τις τυχόν υφιστάμενες ελλείψεις του φακέλου. Ενημερώνει επίσης σχετικά με την αναστολή τόσο της εξέτασης της αίτησής του, όσο και της προθεσμίας που προβλέπεται στην παρ. 3 του άρθρου 251 του ν. 4512/2018 (Α' 5).

2. Εφόσον δεν καταβληθούν τα τέλη και δεν προσκομίσουν τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που ζητούνται - για την πληρότητα του φακέλου - από τη Γραμματεία της επιτροπής αξιολόγησης, μέσα σε εξήντα (60) ημέρες από την έγγραφη γνωστοποίηση προς τον ΚΑΚ των ανωτέρω παραλείψεών του, η σχετική αίτησή του απορρίπτεται με απόφαση του Υπουργού Υγείας, ύστερα από γνώμη της επιτροπής αξιολόγησης.

3. Μετά την υποβολή έγκυρης αίτησης και πλήρους φακέλου από τον ΚΑΚ σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος, η επιτροπή αξιολόγησης ορίζει σε μία από τις επόμενες συνεδριάσεις της, και πάντως όχι πέραν των δέκα πέντε (15) ημερών, ένα από τα μέλη της, πλην του Προέδρου, ως εισηγητή του φακέλου αξιολόγησης, καθώς και δύο (2) τουλάχιστον εξωτερικούς εμπειρογνώμονες - αξιολογητές από το Μητρώο Εξωτερικών Αξιολογητών, με κριτήριο την επιστημονική τους εξειδίκευση.

4. Μέσα σε τρεις (3) ημέρες από τον ορισμό των εξωτερικών εμπειρογνομόνων - αξιολογητών, η Γραμματεία αποστέλλει σε αυτούς τον πλήρη φάκελο προς εξέταση.

5. Οι εξωτερικοί εμπειρογνώμονες-αξιολογητές υποβάλλουν τις εισηγητικές εκθέσεις τους (Εκθέσεις Αξιολόγησης) στο μέλος της επιτροπής αξιολόγησης που έχει οριστεί εισηγητής του φακέλου αξιολόγησης μέσα σε τριάντα (30) ημέρες από την παράδοση σε αυτούς του φακέλου.

6. Σε περίπτωση που παρέλθει άπρακτη η ως άνω προθεσμία η Επιτροπή ορίζει εκ νέου εξωτερικό εμπειρογνώμονα-αξιολογητή, ο οποίος και λαμβάνει την προβλεπόμενη αμοιβή. Άλλως, κατά την κρίση της Επιτροπής η διαδικασία της αξιολόγησης μπορεί να λάβει χώρα με εισηγητική έκθεση από ένα μόνο εξωτερικό εμπειρογνώμονα-αξιολογητή.

7. Ο εισηγητής συντάσσει και υποβάλλει την τελική εισήγησή του προς την επιτροπή αξιολόγησης το αργότερο μέσα σε δέκα (10) ημέρες, λαμβάνοντας υπόψη τις εισηγητικές εκθέσεις που του υποβάλλουν οι εξωτερικοί εμπειρογνώμονες-αξιολογητές και όλα τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα του φακέλου που έχει καταθέσει ο ΚΑΚ. Δύναται δε να έρχεται σε επαφή μαζί τους, έτσι ώστε να εξασφαλίζει ότι κάθε σχετική επιστημονική πληροφορία είναι γνωστή και στην επιτροπή αξιολόγησης πριν από την έκδοση των αποφάσεών της και την εισήγηση προς τον Υπουργό Υγείας.

8. Η Γραμματεία κοινοποιεί μέσα σε πέντε (5) ημέρες αντίγραφο της τελικής εισήγησης, των εισηγητικών εκθέσεων και του φακέλου των πληροφοριακών εγγράφων και στοιχείων σε όλα τα μέλη της Επιτροπής.

9. Κάθε αίτηση για υπό αξιολόγηση φάρμακο εγγράφεται ως θέμα της ημερήσιας διάταξης στην αμέσως επόμενη συνεδρίαση της επιτροπής αξιολόγησης, από τη χρονική στιγμή της υποβολής από τον εισηγητή της εισήγησής του.

10. Σε μία ή περισσότερες συνεδριάσεις, οι οποίες δεν μπορεί να υπερβαίνουν τις τρεις (3) κατ' αριθμό, τα μέλη της επιτροπής αξιολόγησης εκθέτουν τις απόψεις τους και αξιολογούν το φάρμακο σύμφωνα με τα κριτήρια και τη μεθοδολογία που περιγράφεται στο άρθρο 4 και στο Παραρτήματα Ι του παρόντος.

11. Τα μέλη της επιτροπής αξιολόγησης και οι εξωτερικοί εμπειρογνώμονες-αξιολογητές έχουν καθολική πρόσβαση σε κάθε πληροφορία που διαθέτει ο Ε.Ο.Φ, ο Ε.Ο.Π.Υ.Υ. και η Η.ΔΙ.Κ.Α. Α.Ε. σχετικά με το υπό αξιολόγηση και ένταξη φάρμακο, και η οποία συνδέεται, άμεσα ή έμμεσα, με ένα ή περισσότερα από τα κριτήρια που περιγράφονται στο άρθρο 249 του ν. 4512/2018 (Α' 5) και το άρθρο 4 του παρόντος, καθώς και σχετικά με κάθε φάρμακο, το οποίο θα μπορούσε να αποτελέσει φάρμακο συγκριτικής αναφοράς για το υπό αξιολόγηση φάρμακο. Ο ΚΑΚ δύναται να αιτείται από τον Ε.Ο.Π.Υ.Υ. και την Η.ΔΙ.Κ.Α. Α.Ε. τα αναγκαία στοιχεία για τη συμπλήρωση του φακέλου αναφορικά με την οικονομική αξιολόγηση του φαρμάκου.

12. Η επιτροπή αξιολόγησης εφόσον κρίνει θετικά το υπό αξιολόγηση φάρμακο, δυνάμει των ανωτέρω, παραπέμπει υποχρεωτικά την εν λόγω αίτηση στην επιτροπή διαπραγμάτευσης τιμών φαρμάκων του άρθρου 254 του ν. 4512/2018 (Α' 5), για την εκτίμηση της επίπτωσης στον προϋπολογισμό από την ένταξη του συγκεκριμένου φαρμάκου στον κατάλογο αποζημιούμενων φαρμάκων. Η Γραμματεία για το λόγο αυτό ενημερώνει μέσα σε 3 ημέρες την επιτροπή διαπραγμάτευσης και της διαβιβάζει όλα τα αναγκαία έγγραφα, προκειμένου η επιτροπή διαπραγμάτευσης να προχωρήσει στο έργο της. Μέσα στο ίδιο χρονικό διάστημα, η Γραμματεία ενημερώνει τον ΚΑΚ, ο οποίος μπορεί να λάβει απόσπασμα της απόφασης της επιτροπής αξιολόγησης, με την οποία έχει κριθεί θετικά το υπό αξιολόγηση φάρμακο και παραπέμπεται η αίτηση στην επιτροπή διαπραγμάτευσης τιμών φαρμάκων.

13. Μετά την ολοκλήρωση του έργου της, η επιτροπή διαπραγμάτευσης, διαβιβάζει στην επιτροπή αξιολόγησης άμεσα αιτιολογημένη εισήγηση, ως προς την επίπτωση της αποζημίωσης του φαρμάκου στον προϋπολογισμό είτε βάσει της επιτυχούς ολοκλήρωσης της διαπραγμάτευσης, είτε βάσει της μη ολοκλήρωσης της διαδικασίας διαπραγμάτευσης και η εισήγηση αυτή λαμβάνεται υπόψη από την επιτροπή αξιολόγησης για την τελική της γνώμη προς τον Υπουργό.

14. Σύμφωνα με τη διαδικασία που περιγράφεται στα επόμενα άρθρα του παρόντος, μετά το πέρας της διαλογικής συζήτησης και της αξιολόγησης, τα μέλη της επιτροπής αξιολόγησης ψηφίζουν και καταλήγουν στην τελική τους γνωμοδότηση προς τον Υπουργό Υγείας, η οποία περιλαμβάνει ειδική και εμπειριστατωμένη αιτιολογία, στην οποία ενσωματώνεται και η εισήγηση της επιτροπής διαπραγμάτευσης.

ΑΡΘΡΟ 7

ΣΥΓΚΛΗΣΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΤΑΞΗ

1. Η επιτροπή αξιολόγησης συνεδριάζει κατ' ελάχιστον δύο φορές το μήνα.

2. Η πρόσκληση με τα θέματα της ημερήσιας διάταξης, κοινοποιείται επί αποδείξει στα μέλη της επιτροπής αξιολόγησης τουλάχιστον σαράντα οκτώ (48) ώρες πριν από τη συνεδρίαση. Η κοινοποίηση της πρόσκλησης μπορεί να γίνει με συμβατικό ή ηλεκτρονικό ταχυδρομείο ή τηλεομοιοτυπία. Η ως άνω πρόσκληση γνωστοποιείται ακόμη στο εκάστοτε τακτικό μέλος της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση, που έχει διορίσει η Ελλάδα στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency), και τον εκπρόσωπο από την Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση Κοινωνικής Ασφάλισης Α.Ε. (ΗΔΙΚΑ Α.Ε.), οι οποίοι δύνανται να μετέχουν στις συνεδριάσεις της επιτροπής αξιολόγησης χωρίς δικαίωμα ψήφου.

3. Σε περίπτωση κατεπείγοντος, η προθεσμία των σαράντα οκτώ (48) ωρών δύναται να συντμηθεί, οπότε η πρόσκληση πρέπει να φέρει τον έγγραφο τύπο και να βεβαιώνονται σε αυτήν οι λόγοι οι οποίοι επιβάλλουν τη σύντμηση του χρόνου.

4. Στην περίπτωση που μέλος δεν έχει λάβει, όσα ορίζονται στην παρ. 8 του προηγούμενου άρθρου και που αφορούν στην αξιολόγηση φαρμάκου που περιλαμβάνεται στην ημερήσια διάταξη, ενημερώνει άμεσα τη Γραμματεία της επιτροπής αξιολόγησης. Η Γραμματεία υποχρεούται αμελλητί να αποστείλει τα ως άνω.

5. Εφόσον μέλος της επιτροπής αξιολόγησης ή κάποιο από τα συνδεδεμένα με αυτό πρόσωπα που αναφέρονται στις διατάξεις του άρθρου 252 του ν. 4512/2018 (Α' 5) έχει συμφέρον που συνδέεται άμεσα ή έμμεσα με κάποιο από τα θέματα της ημερήσιας διάταξης, δυνάμενο να επηρεάσει την αντικειμενικότητα και την αμεροληψία της κρίσης του, το δηλώνει άμεσα, και το αργότερο μία (1) ημέρα πριν από την συνεδρίαση, με σχετική έγγραφη δήλωσή του στη Γραμματεία της Επιτροπής, και απέχει από τη συζήτηση του συγκεκριμένου θέματος και τη σχετική ψηφοφορία.

6. Η πρόσκληση με τα θέματα της ημερήσιας διάταξης αναρτάται στις επίσημες ιστοσελίδες του Ε.Ο.Φ και του Υπουργείου Υγείας.

ΑΡΘΡΟ 8 ΤΟΠΟΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ

Οι συνεδριάσεις της επιτροπής αξιολόγησης γίνονται στην έδρα της. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις και μετά από αιτιολογημένη απόφαση του Προέδρου της Επιτροπής, η τελευταία μπορεί να συνεδριάσει σε χώρο του Υπουργείου Υγείας ή εποπτευόμενου από το Υπουργείο Υγείας φορέα, ο οποίος αναγράφεται στην πρόσκληση.

ΑΡΘΡΟ 9 ΑΠΑΡΤΙΑ

1. Η επιτροπή αξιολόγησης βρίσκεται σε απαρτία, εφόσον είναι παρόντα τουλάχιστον επτά (7) μέλη, στα οποία περιλαμβάνεται ο Πρόεδρος ή ο Αντιπρόεδρος και εκ των οποίων τα τρία (3) μέλη πρέπει να ανήκουν στα πρόσωπα που διαθέτουν τα τυπικά και ουσιαστικά προσόντα των περιπτώσεων α', β', γ' και δύο (2) μέλη πρέπει να ανήκουν στα πρόσωπα που διαθέτουν τα τυπικά και ουσιαστικά προσόντα των περιπτώσεων δ', ε', στ' της

παρ. 1 του άρθρου 248 του ν. 4512/2018 (Α' 5). Απαρτία απαιτείται να υπάρχει καθ' όλη τη διάρκεια της συνεδρίασης.

2. Στην απαρτία δεν υπολογίζεται το εκάστοτε τακτικό μέλος της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση, που έχει διορίσει η Ελλάδα στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency) και ο εκπρόσωπος της ΗΔΙΚΑ Α.Ε, οι οποίοι μετέχουν στις συνεδριάσεις χωρίς δικαίωμα ψήφου.

3. Στις συνεδριάσεις μετέχει τουλάχιστον ένας από τους Γραμματείς της Επιτροπής, χωρίς δικαίωμα ψήφου, ο οποίος την επικουρεί στο έργο της, καθώς και οι ορισθέντες εξωτερικοί εμπειρογνώμονες-αξιολογητές για να παρέχουν διευκρινήσεις.

4. Εάν παρέλθει μία (1) ώρα από την ώρα που ορίζεται στην πρόσκληση του άρθρου 7 και δεν υπάρχει η οριζόμενη στην παρ. 1 του παρόντος απαρτία, ο Πρόεδρος ματαιώνει τη συνεδρίαση και συντάσσεται πρακτικό, το οποίο υπογράφεται από όλα τα μέλη που παραβρέθηκαν στη ματαιωθείσα συνεδρίαση.

5. Στην περίπτωση που ματαιώθηκε η συνεδρίαση της επιτροπής αξιολόγησης λόγω έλλειψης απαρτίας, η επιτροπή αξιολόγησης συνέρχεται εκ νέου μέσα σε επτά (7) ημέρες, μετά από πρόσκληση του Προέδρου, με τα ίδια θέματα της ημερήσιας διάταξης. Στη νέα συνεδρίαση απαιτείται η απαρτία της παρ. 1 του παρόντος άρθρου.

ΑΡΘΡΟ 10 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΘΕΜΑΤΩΝ ΗΜΕΡΗΣΙΑΣ ΔΙΑΤΑΞΗΣ

1. Τα θέματα της ημερήσιας διάταξης συζητούνται με τη σειρά που αναγράφονται σε αυτήν. Η σειρά μπορεί να μεταβληθεί σε εξαιρετικές περιπτώσεις που συντρέχουν λόγοι προστασίας της δημόσιας υγείας, μετά από πρόταση του Προέδρου ή δύο τουλάχιστον μελών και με απόφαση της πλειοψηφίας των παρόντων μελών που έχουν δικαίωμα ψήφου.

2. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις είναι δυνατόν, μετά από πρόταση του Προέδρου, και εφόσον συμφωνεί αριθμός μελών πλέον του ήμισυ των παρόντων, να συζητηθεί ένα θέμα με εξαιρετικά επείγοντα χαρακτήρα, το οποίο δεν είναι εγγεγραμμένο στην ημερήσια διάταξη.

3. Ο Πρόεδρος της επιτροπής αξιολόγησης διευθύνει τις συνεδριάσεις. Σε περίπτωση απουσίας ή κωλύματος του Προέδρου τον αναπληρώνει ο Αντιπρόεδρος.

4. Ο Πρόεδρος της επιτροπής αξιολόγησης μπορεί να διακόπτει για εύλογη αιτία τη συνεδρίαση για χρονικό διάστημα που δεν υπερβαίνει τα τριάντα (30) λεπτά.

5. Η συζήτηση θέματος της ημερήσιας διάταξης σχετικά με την κατ' αρχήν αξιολόγηση του φαρμάκου αρχίζει με σχετική εισήγηση που αναπτύσσεται από το μέλος που ορίστηκε εισηγητής για το θέμα αυτό. Ο εισηγητής παρέχει στα μέλη της επιτροπής αξιολόγησης τις διευκρινήσεις και τις συμπληρωματικές πληροφορίες που του ζητηθούν και ακολουθεί διαλογική συζήτηση μεταξύ των μελών της επιτροπής αξιολόγησης.

6. Η συζήτηση θέματος της ημερήσιας διάταξης, που αφορά στην τελική αξιολόγηση φαρμάκου, μετά και την εισήγηση της επιτροπής διαπραγματεύσης αρχίζει με την

ανάγνωση της εισήγησης αυτής από τον Πρόεδρο της Επιτροπής και ακολουθεί διαλογική συζήτηση μεταξύ των μελών της επιτροπής αξιολόγησης.

ΑΡΘΡΟ 11

ΨΗΦΟΦΟΡΙΑ – ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ - ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ

1. Αφού περατωθεί η συζήτηση σύμφωνα με τη διαδικασία του προηγούμενου άρθρου, διενεργείται φανερή ψηφοφορία σχετικά με κάθε θέμα της ημερησίας διάταξης.

2. Όλες οι αποφάσεις της επιτροπής αξιολόγησης λαμβάνονται με απόλυτη πλειοψηφία των παρόντων μελών. Σε περίπτωση ισοψηφίας, η ψήφος του Προέδρου θεωρείται διπλή.

3. Όταν το θέμα αφορά στην κατ' αρχήν αξιολόγηση του φαρμάκου, μετά τη ψηφοφορία των μελών και εφόσον κριθεί θετικά το υπό αξιολόγηση φάρμακο, η επιτροπή αξιολόγησης αποφασίζει την παραπομπή της εν λόγω αίτησης στην επιτροπή διαπραγμάτευσης του άρθρου 254 του ν. 4512/2018 (Α' 5), για την εκτίμηση της δημοσιονομικής επίπτωσης από την ένταξη του συγκεκριμένου φαρμάκου στο θετικό κατάλογο.

4. Όταν το θέμα αφορά στην τελική αξιολόγηση του φαρμάκου, σε συνέχεια και της εισήγησης της επιτροπής διαπραγμάτευσης, η επιτροπή αξιολόγησης αποφασίζει για το περιεχόμενο της γνωμοδότησής της προς τον Υπουργό Υγείας σχετικά με την ένταξη ή μη του φαρμάκου στον κατάλογο αποζημιούμενων φαρμάκων.

5. Η γνωμοδότηση της επιτροπής αξιολόγησης προς τον Υπουργό Υγείας για ένταξη ενός φαρμάκου στον κατάλογο αποζημιούμενων φαρμάκων και την αποζημίωση αυτού από τον ΕΟΠΥΥ περιλαμβάνει τη συγκεκριμένη θεραπευτική ένδειξη ή τις συγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις, τις φαρμακευτικές μορφές, τις δοσολογίες, τις περιεκτικότητες και τις συσκευασίες, που αξιολογήθηκαν θετικά από την επιτροπή αξιολόγησης, στο πλαίσιο της περιγραφείσας ως άνω διαδικασίας. Μαζί με κάθε θεραπευτική ένδειξη αναφέρονται υποχρεωτικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, καθώς και το στάδιο της θεραπευτικής γραμμής (του θεραπευτικού αλγορίθμου) για το οποίο το φάρμακο προτείνεται να αποζημιώνεται.

6. Σε περίπτωση αρνητικής γνωμοδότησης της επιτροπής αξιολόγησης προς τον Υπουργό Υγείας για την ένταξη ενός φαρμάκου στον κατάλογο αποζημιούμενων φαρμάκων, ο ΚΑΚ μετά την παρέλευση εξαμήνου μπορεί να υποβάλει νέα αίτηση, εφόσον συνυποβάλει πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα κλινικής και οικονομικής τεκμηρίωσης που δικαιολογούν νέα ουσιαστική αξιολόγηση του φαρμάκου. Στην περίπτωση υποβολής νέας αίτησης, ο ΚΑΚ καταβάλλει το προβλεπόμενο για την επαναξιολόγηση τέλος.

ΑΡΘΡΟ 12

ΠΡΑΚΤΙΚΑ - ΜΑΓΝΗΤΟΦΩΝΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΕΩΝ

1. Σε κάθε συνεδρίαση της επιτροπής αξιολόγησης τηρούνται πρακτικά από το Γραμματέα της, στα οποία καταχωρούνται:

α) Ο αριθμός, ο τόπος και ο χρόνος της συνεδρίασης.
β) Τα μέλη της επιτροπής αξιολόγησης που είναι παρόντα κατά τη έναρξη της συνεδρίασης και ο τίτλος και η ιδιότητα κάθε παρόντος μέλους.

γ) Τα απόντα μέλη και η αιτιολογία της απουσίας τους.

δ) Η ύπαρξη απαρτίας κατά την έναρξη, καθώς και καθ' όλη τη διάρκεια της συνεδρίασης.

ε) Ο χρόνος και η αιτία της τυχόν αποχώρησης μέλους της επιτροπής αξιολόγησης κατά τη διάρκεια της συνεδρίασης.

στ) Η συμμετοχή και μη συμμετοχή μελών σε σχέση με τη σύγκρουση συμφερόντων.

ζ) Όλα τα θέματα της ημερησίας διάταξης και όσα συζητήθηκαν εκτός ημερησίας διάταξης.

η) Οι εισηγήσεις και οι απόψεις που διατυπώθηκαν από τα μέλη της επιτροπής αξιολόγησης.

θ) Η διεξαγωγή της ψηφοφορίας, το περιεχόμενο της ψήφου καθενός εκ των ψηφισάντων μελών και η γνώμη των μελών που μειοψήφησαν.

2. Οι συνεδριάσεις της επιτροπής αξιολόγησης ηχογραφούνται και αποτυπώνονται σε ψηφιακό μέσο, ώστε να είναι δυνατή στη συνέχεια η πλήρης καταγραφή της συνεδρίασης σε μορφή εγγράφου και η ένταξή του περιεχομένου της στα πρακτικά. Η τήρηση πρακτικών με τον τρόπο αυτό συνιστά τήρηση πρακτικών κατά το νόμιμο τύπο. Οι μαγνητοφωνήσεις και τα απομαγνητοφωνημένα αρχεία διατηρούνται στη Γραμματεία της Επιτροπής.

3. Η ολοκλήρωση της σύνταξης των πρακτικών της επιτροπής αξιολόγησης και η επικύρωσή τους από τον Πρόεδρο γίνεται μέσα σε πέντε (5) εργάσιμες ημέρες από την ημερομηνία της συνεδρίασης, εκτός αν αυτό είναι αδύνατο ή ιδιαίτερα δυσχερές λόγω του μεγέθους τους, οπότε η ολοκλήρωση και η επικύρωση γίνεται σε εύλογο χρονικό διάστημα και χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση.

ΑΡΘΡΟ 13

ΔΗΜΟΣΙΟΤΗΤΑ ΓΝΩΜΟΔΟΤΗΣΕΩΝ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Μετά την έκδοση της απόφασής του Υπουργού Υγείας, περιλήψη των γνωμοδοτήσεων της επιτροπής αξιολόγησης προς αυτόν, που περιλαμβάνουν κατ' ελάχιστο το σκεπτικό τους, δημοσιοποιούνται στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ, αφού έχουν απαλειφθεί πληροφορίες που αφορούν στο εμπορικό απόρρητο και τα προσωπικά δεδομένα.

ΑΡΘΡΟ 14

ΕΙΔΙΚΗ ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Τα μέλη της επιτροπής αξιολόγησης, οι εξωτερικοί εμπειρογνώμονες-αξιολογητές που ορίζονται κάθε φορά από την επιτροπή αξιολόγησης και οι γραμματείς της επιτροπής αξιολόγησης υποχρεούνται να δηλώνουν εγγράφως, αμέσως μετά το διορισμό τους και κατά τη διάρκεια της θητείας τους, συμφέροντα κάθε είδους των ιδίων ή συγγενών τους έως δεύτερο βαθμό εξ' αγχιστείας ή αίματος που ενδέχεται να σχετίζονται με τη φαρμακευτική βιομηχανία, σύμφωνα με το πρό-

τυπο του Παραρτήματος ΙΙΙ, το οποίο προσαρτάται στον παρόντα κανονισμό ως αναπόσπαστο μέρος αυτού, και οι σχετικές έγγραφες δηλώσεις τους καταχωρούνται σε αρχείο που τηρείται ειδικά για το σκοπό αυτό στη γραμματεία της επιτροπής.

ΑΡΘΡΟ 15

ΔΗΛΩΣΗ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Τα μέλη της επιτροπής αξιολόγησης, οι εξωτερικοί εμπειρογνώμονες-αξιολογητές που ορίζονται κάθε φορά από την επιτροπή αξιολόγησης, οι γραμματείς και όσοι παρίστανται στις συνεδριάσεις της επιτροπής αξιολόγησης υποβάλλουν στη Γραμματεία της επιτροπής αξιολόγησης «Δήλωση Εμπιστευτικότητας», σύμφωνα με το πρότυπο του Παραρτήματος ΙV, το οποίο προσαρτάται στον παρόντα κανονισμό ως αναπόσπαστο μέρος αυτού, και οι σχετικές έγγραφες δηλώσεις τους καταχωρούνται σε αρχείο που τηρείται ειδικά για το σκοπό αυτό στη Γραμματεία της Επιτροπής.

ΑΡΘΡΟ 16

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Στον παρόντα εσωτερικό κανονισμό προσαρτώνται ως αναπόσπαστα μέρη του τα εξής Παραρτήματα:

α) Το Παράρτημα Ι υπό τον τίτλο «ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ»

β) Το Παράρτημα ΙΙ υπό τον τίτλο «ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΟΒΟΛΗ ΑΙΤΗΣΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΤΥΠΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ»

γ) Το Παράρτημα ΙΙΙ υπό τον τίτλο «ΕΙΔΙΚΗ ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ»

δ) Το Παράρτημα ΙV υπό τον τίτλο «ΔΗΛΩΣΗ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑΣ»

ΑΡΘΡΟ 17

ΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

1. Ο παρών εσωτερικός κανονισμός λειτουργίας μπορεί να τροποποιηθεί με απόφαση του Υπουργού Υγείας, η οποία δημοσιεύεται στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ

Περιεχόμενα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι.....	
Μεθοδολογία αξιολόγησης	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ.....	
Γενική μεθοδολογία	
1. Κριτήρια θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας	
2. Η σημασία της βεβαιότητας για τα αποτελέσματα	
3. Αξιολόγηση οφέλους της υπό αξιολόγηση παρέμβασης.....	
3.1. Σημαντικό όφελος και κίνδυνος για τον ασθενή: ορισμοί	
3.2. Αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων για κάθε έκβαση (για κάθε μέτρο αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας)	
3.3. Συνολική αξιολόγηση (για όλες τις εκβάσεις) της αξιοπιστίας του εκτιμώμενου αποτελέσματος («ποιότητα») μιας παρέμβασης.....	
3.4. Αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων: κίνδυνος μεροληψίας	
3.5. Αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων: ανακρίβεια.....	
3.6. Αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων: ασυνέπεια/ ετερογένεια.....	
3.7. Αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων: εμμесότητα	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ.....	
Θεραπευτική προστιθέμενη αξία	
1. Προσδιορισμός ύπαρξης θεραπευτικής προστιθέμενης αξίας.....	
2. Αξιολόγηση της έκτασης της θεραπευτικής προστιθέμενης αξίας	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙV	
Υποβολή Έκθεσης Αξιολόγησης Φαρμάκου	
1. Σημειώσεις για την κατάρτιση της Έκθεσης Αξιολόγησης Φαρμάκου.....	

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

Μεθοδολογία αξιολόγησης

1.1. Αξιολόγηση θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας

1.2. Υποπληθυσμοί/υποενδείξεις προς ανάλυση (κατά περίπτωση),

1.3. Φάρμακο αναφοράς. Το προϊόν ή η αγωγή σύγκρισης πρέπει να πληροί σωρευτικά τα παρακάτω κριτήρια:

1.3.1. Να αποτελεί συνήθη θεραπευτική επιλογή στην κλινική πράξη στη χώρα.

1.3.2. Να διαθέτει την αντίστοιχη ένδειξη για τον αντίστοιχο πληθυσμό με βάση επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του.

1.3.3. Εάν υπάρχουν περισσότερες από μία φαρμακευτικές παρεμβάσεις που πληρούν τα παραπάνω σημεία 1.3.1.1. και 1.3.1.2. και με αντίστοιχους όρους, πρέπει να επιλέγεται για την σύγκριση εκείνη με το χαμηλότερο κόστος, ανά Μέση Ημερήσια Δόση (DDD) ή θεραπεία μηνός (για χρόνια νοσήματα), ή συνολικό κόστος για θεραπείες εκρίζωσης.

1.3.4. Όταν το συγκριτικό προϊόν είναι φάρμακο, η περιεκτικότητα και το διάστημα θεραπευτικής παρέμβασης πρέπει απαραίτητα να συνάδει με την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ).

1.3.5. Για να ολοκληρωθεί η διαδικασία πρέπει να υπάρχει άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

Γενική μεθοδολογία

1. Κριτήρια θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας

Ως σχετικά με τον ασθενή κριτήρια αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ορίζονται τα παρακάτω:

1.1. Κριτήρια αποτελεσματικότητας:

1.1.1. Επίδραση στη θνητότητα και τη διάρκεια επιβίωσης

1.1.2. Νοσηρότητα (συμπτώματα κι επιπλοκές)

1.1.3. Σχετική με την Υγεία Ποιότητα Ζωής (HRQoL)

1.2. Κριτήρια ασφάλειας

1.2.1. Ανεπιθύμητες ενέργειες, αναμενόμενες και μη (ιδιοσυγκρασιακές). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αντλούνται διεξοδικά από τα δεδομένα των προεγκριτικών (προκλινικών και κλινικών) και των μεταεγκριτικών κλινικών μελετών φάσης IV. Επιπλέον, από τη δημοσιευμένη σε έγκυρες πηγές (π.χ. PubMed) διεθνή βιβλιογραφία αλλά και τις έγκυρες βάσεις δεδομένων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών (Individual Case Safety Reports), δηλαδή τη βάση του EMA (Eudravigilance), του FDA (FAERS) και του WHO (Vigibase).

1.2.2. Αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους σε σχέση με την πιθανότητα ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενα με το φάρμακο με βάση το δείκτη οφέλους/κινδύνου (benefit/risk ratio). Η αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου είναι μια δυναμική διαδικασία. Ο δείκτης στοχεύει να αναδείξει πόσο ωφέλιμο είναι ένα φάρμακο σε καθορισμένες δόσεις για τη συγκεκριμένη ένδειξη σε συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα. Οι βασικοί παράμετροι αξιολόγησης των ενεργειών (επιθυμητών και ανεπιθύμητων) του φαρμάκου είναι η συχνότητα, η σοβαρότητα και

η διάρκεια. Οι δυο κυριότερες μέθοδοι προσδιορισμού του δείκτη είναι: i. Criteria based, συνήθως multi-criteria decision analysis, ii. Decision tree based.

2. Η σημασία της βεβαιότητας για τα αποτελέσματα

2.1 Το κύριο καθήκον του εισηγητή και των εξωτερικών εμπειρογνομόνων – αξιολογητών (στο εξής ομάδα αξιολόγησης) είναι η παροχή πληροφοριών στην Επιτροπή με τη μέγιστη δυνατή εχεμύθεια, σχετικά με το εάν διατίθενται στοιχεία που να αποδεικνύουν τα οφέλη ή τους κινδύνους μιας συγκεκριμένης αγωγής. Κατά περίπτωση, η αξιολόγηση πρέπει να διενεργείται σε υποπληθυσμούς/υποενδείξεις ασθενών.

2.2. Για την αξιολόγηση της θεραπευτικής προστιθέμενης αξίας, η ομάδα αξιολόγησης χρησιμοποιεί την μεθοδολογία της Τεκμηριωμένης Ιατρικής.

2.3. Η ομάδα αξιολόγησης βασίζει τις αξιολογήσεις της στη θεραπευτική προστιθέμενη αξία των παρεμβάσεων χρησιμοποιώντας μόνο μελέτες με επαρκή βεβαιότητα για τα αποτελέσματα. Η υποβολή του συνόλου των στοιχείων που η Επιτροπή θεωρεί σχετικά για την αξιολόγηση, αποτελεί ευθύνη του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ). Εάν η ανάλυση των στοιχείων δείξει ότι οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη διαδικασία της υποβολής δεν διαθέτουν την απαιτούμενη ποιότητα (επίπεδο τεκμηρίωσης), η ομάδα αξιολόγησης θα συμπεράνει ότι, με την υποβληθείσα τεκμηρίωση, δεν διατίθενται στοιχεία για την εκτίμηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου της συγκεκριμένης θεραπείας.

3. Αξιολόγηση οφέλους της υπό αξιολόγηση παρέμβασης

3. 1. Σημαντικό όφελος και κίνδυνος για τον ασθενή: ορισμοί

3.1.1. Ο όρος «όφελος» αναφέρεται στη θετική αιτιώδη συνάφεια και ο όρος «κίνδυνος» αναφέρεται στην αρνητική αιτιώδη συνάφεια που προκύπτει από μια ιατρική παρέμβαση, όπως υπολογίζεται με βάση τη σχετική θεραπευτική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για τους ασθενείς. Ο όρος «αιτιώδης» χρησιμοποιείται σε αυτό το πλαίσιο ώστε να εννοηθεί ότι υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για το ότι τα παρατηρούμενα αποτελέσματα μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στην υπό έλεγχο παρέμβαση.

3.1.2. Στην περίπτωση σύγκρισης ανάμεσα σε δύο παρεμβάσεις, θα χρησιμοποιούνται οι παρακάτω όροι στη συγκριτική αξιολόγηση του οφέλους ή του κινδύνου:

i. Όφελος: στην περίπτωση μεγαλύτερου οφέλους, χρησιμοποιείται ο όρος «μεγαλύτερο όφελος». Στην περίπτωση μικρότερου οφέλους ή συγκρίσιμου οφέλους, οι όροι που χρησιμοποιούνται, είναι «μικρότερο όφελος» ή «συγκρίσιμο όφελος».

ii. Κίνδυνος: οι όροι που χρησιμοποιούνται, είναι «μεγαλύτερος κίνδυνος», «συγκρίσιμος κίνδυνος» και «μικρότερος κίνδυνος». Η περιγραφή του κινδύνου αποτελεί ουσιώδες σκέλος στην αξιολόγηση του οφέλους μιας παρέμβασης. Η διεξοδική περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τη συλλογή και την ανάλυση των ανεπιθύμητων δράσεων αποτελεί κρίσιμο σκέλος στη διαδικασία αξιολόγησης του οφέλους μιας παρέμβασης.

iii. Συνδυάζοντας την αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων της επέμβασης, εξάγονται συμπεράσματα για

τη «Θεραπευτική Υπεροχή», τη «Θεραπευτική Ισοδυναμία» ή τη «Θεραπευτική Κατωτερότητα».

3.1.3. Η ομάδα αξιολόγησης αξιολογεί το αποτέλεσμα των παρεμβάσεων με βάση τα σχετικά μέτρα για τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εκούσια και τα ακούσια αποτελέσματα μιας παρέμβασης. Συνεπώς, λαμβάνεται υπόψη η επίδραση, η οποία προσδιορίζεται με βάση τη νόσο ή τη θεραπεία της, στα παρακάτω μέτρα θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας:

- i. Επίδραση στη θνητότητα και τη διάρκεια επιβίωσης
- ii. Νοσηρότητα (συμπτώματα κι επιπλοκές)
- iii. Σχετική με την Υγεία Ποιότητα Ζωής (HRQoL)
- iv. Ασφάλεια (π.χ.: ανεπιθύμητες δράσεις του φαρμάκου)

3.1.4. Κατά την αξιολόγηση του οφέλους, δύναται να ληφθεί υπόψη τη χρήση έμμεσων εκβάσεων που αφορούν στον ασθενή, εφόσον έχουν επικυρωθεί στο παρελθόν.

3.1.5. Προκειμένου να επικυρωθεί ένα έμμεσο μέτρο θεραπευτικής αποτελεσματικότητας, είναι απαραίτητο να είναι θετική η απάντηση στα εξής 3 ερωτήματα:

i. Υπάρχει ισχυρή, συνεπής και ανεξάρτητη σύνδεση ανάμεσα στην έμμεση έκβαση και την έκβαση που αφορά τον ασθενή; Αυτό το κριτήριο είναι απαραίτητο, αλλά όχι αυτάρκες.

ii. Υπάρχουν στοιχεία από τυχαίοποιημένες μελέτες (και/ή συστηματικές ανασκοπήσεις/μετα-αναλύσεις) ότι οι βελτιώσεις της έμμεσης έκβασης οδήγησαν σταθερά σε βελτιώσεις της σχετικής έκβασης, χρησιμοποιώντας άλλες κατηγορίες φαρμάκων;

iii. Υπάρχουν στοιχεία από τυχαίοποιημένες μελέτες (και/ή συστηματικές ανασκοπήσεις/μετα-αναλύσεις), ότι οι βελτιώσεις της έμμεσης έκβασης οδήγησαν σταθερά σε βελτιώσεις της έκβασης που αφορά τον ασθενή, χρησιμοποιώντας άλλες κατηγορίες φαρμάκων; Προκειμένου να επικυρωθεί, η έμμεση έκβαση πρέπει να πληροί τα κριτήρια 1 έως 3.

iv. Η επαλήθευση των παραπάνω κριτηρίων συνήθως προϋποθέτει την πραγματοποίηση μετά-αναλύσεων τυχαίοποιημένων μελετών.

v. Η χρήση μη επικυρωμένων έμμεσων εκβάσεων δεν είναι πρόσφορη για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με το προστιθέμενο όφελος της παρέμβασης.

3.1.6. Είναι σημαντικό η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων δράσεων να εστιάζεται στις σχετικές ανεπιθύμητες δράσεις. Οι ανεπιθύμητες δράσεις θεωρούνται «σχετικές», εάν:

i. Αντισταθμίζουν, εξολοκλήρου ή σχεδόν εξολοκλήρου, το όφελος μιας επέμβασης.

ii. Συμπεριλαμβάνουν τη σοβαρή νοσηρότητα, την αύξηση της θνητότητας ή την αισθητή μείωση της HRQoL.

iii. Παρουσιάζονται κυρίως με θεραπευτικές επιλογές που είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές.

iv. Διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα σε δύο θεραπευτικές επιλογές που θα ήταν ισοδύναμες.

v. Παρουσιάζουν μια σχέση δόσης-αποτελέσματος.

vi. Θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικές από τους ασθενείς.

3.2. Αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων για κάθε έκβαση (για κάθε μέτρο αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας)

3.2.1. Η ομάδα αξιολόγησης αξιολογεί την ποιότητα των διαθέσιμων στοιχείων χρησιμοποιώντας την μεθοδολογία GRADE – «Βαθμολόγηση Συστάσεων, Αξιολόγηση, Ανάπτυξη και Αποτίμηση». Για τη GRADE και στο πλαίσιο μιας συστηματικής επανεξέτασης, η «ποιότητα» αποτυπώνει την πεποίθησή μας ότι οι εκτιμήσεις περί του αποτελέσματος είναι ορθές. Κατά την αξιολόγηση του αποβληθέντος αρχείου, η ομάδα αξιολόγησης χρησιμοποιεί τον ίδιο ορισμό, αλλά στο πλαίσιο των στοιχείων (σύνολο μελετών) που συμπεριλαμβάνονται στο αρχείο που υπέβαλε ο Κάτοχος.

3.2.2. Η ποιότητα των στοιχείων αξιολογείται για κάθε έκβαση (και όχι για κάθε μελέτη), αλλά η τελική αξιολόγηση αναφέρεται στο σύνολο των αξιολογούμενων μελετών.

3.2.3. Η GRADE αξιολογεί την ποιότητα των στοιχείων σε 4 επίπεδα: υψηλή, μέτρια, χαμηλή και πολύ χαμηλή. Η εν λόγω αξιολόγηση δεν εφαρμόζεται σε μεμονωμένες μελέτες, αλλά σε ένα σύνολο στοιχείων (σύνολο μελετών). Στην αρχική αξιολόγηση οι τυχαίοποιημένες μελέτες ξεκινούν ως υψηλής ποιότητας στοιχεία, αλλά η εν λόγω αρχική αξιολόγηση μπορεί να μειωθεί με βάση 5 παράγοντες (κίνδυνος μεροληψίας-περιορισμοί σχεδιασμού και διεξαγωγής, ανακρίβεια, ετερογένεια ή ασυνέπεια των αποτελεσμάτων, έμμεσοτητα και μεροληψία στη δημοσίευση). Λεπτομέρειες σχετικά με την μεθοδολογία που χρησιμοποιείται για να αξιολογηθεί η ποιότητα των στοιχείων, δίνονται στα σημεία 3.4. έως 3.7. Η αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων καθιστά δυνατή την ταξινόμηση της βεβαιότητας για τα αποτελέσματα:

i. Ως υψηλή ποιότητα νοείται η υψηλή βεβαιότητα για τα αποτελέσματα (Νόημα: Είμαστε πεπεισμένοι ότι το πραγματικό αποτέλεσμα βρίσκεται κοντά σε εκείνο του εκτιμώμενου αποτελέσματος)

ii. Ως μέτρια ποιότητα νοείται η μέτρια βεβαιότητα για τα αποτελέσματα (Νόημα: Έχουμε μέτρια εμπιστοσύνη στο εκτιμώμενο αποτέλεσμα: Το πραγματικό αποτέλεσμα πιθανόν να βρίσκεται κοντά στο εκτιμώμενο αποτέλεσμα, αλλά είναι δυνατόν να διαφέρει σημαντικά).

iii. Ως χαμηλή ποιότητα νοείται η χαμηλή βεβαιότητα για τα αποτελέσματα (Νόημα: Η εμπιστοσύνη που έχουμε στο εκτιμώμενο αποτέλεσμα είναι περιορισμένη: Το πραγματικό αποτέλεσμα μπορεί να διαφέρει σημαντικά από το εκτιμώμενο αποτέλεσμα).

iv. Ως πολύ χαμηλή ποιότητα νοείται η πολύ χαμηλή βεβαιότητα για τα αποτελέσματα (Νόημα: Η εμπιστοσύνη που έχουμε στο εκτιμώμενο αποτέλεσμα είναι πάρα πολύ λίγη: Το πραγματικό αποτέλεσμα είναι πιθανό να διαφέρει σημαντικά από το εκτιμώμενο αποτέλεσμα).

v. Τα συμπεράσματα για την ύπαρξη «Θεραπευτικής Υπεροχής» ή «Θεραπευτικής Ισοδυναμίας» ή «Θεραπευτικής Κατωτερότητας» μπορούν να εκδοθούν μόνο εάν διατίθενται κατάλληλες μελέτες, δηλαδή εάν τα στοιχεία είναι υψηλής ποιότητας.

3.3. Συνολική αξιολόγηση (για όλες τις εκβάσεις) της αξιοπιστίας του εκτιμώμενου αποτελέσματος («ποιότητα») μιας παρέμβασης

Τα παραπάνω συμπεράσματα εξάγονται ξεχωριστά για κάθε έκβαση κι έπειτα συνοψίζονται σε μια οριστική μοναδική αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων της επέμβασης.

3.4. Αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων: κίνδυνος μεροληψίας

3.4.1. Η ποιότητα των τυχαιοποιημένων μελετών αξιολογείται αρχικά ως υψηλή, αλλά μπορεί να μειωθεί με βάση τους 5 παράγοντες που αναφέρονται στην παράγραφο 3.2.3 παραπάνω. Η αξιολόγηση της ποιότητας δεν αναφέρεται σε μεμονωμένες μελέτες, αλλά σε κάθε έκβαση (αξιολόγηση για κάθε έκβαση) και αποτελεί τη βάση για μια μεταγενέστερη καθολική αξιολόγηση της ποιότητας (σύνολο αξιολογούμενων μελετών).

3.4.2. Ο πρώτος παράγοντας (κίνδυνος μεροληψίας) προκύπτει από μεθοδολογικά προβλήματα στο σχεδιασμό ή τη διεξαγωγή της μελέτης και συμπεριλαμβάνει ένα σύνολο 5 μεθοδολογικών ζητημάτων:

i. Επιλογή της κατανομής (μη τυχαιοποίηση): οι ερευνητές γνωρίζουν εκ των προτέρων σε ποια ομάδα θα κατανεμηθεί ο επόμενος ασθενής που θα συμπεριληφθεί.

ii. Έλλειψη τυφλοποίησης: οι ασθενείς, οι ερευνητές, εκείνοι που καταγράφουν τις εκβάσεις, εκείνοι που αξιολογούν τις εκβάσεις, εκείνοι που αναλύουν τα δεδομένα, γνωρίζουν το σκέλος στο οποίο κατανέμονται οι ασθενείς (ή τη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν αυτή τη στιγμή, στην περίπτωση διασταυρούμενης μελέτης).

iii. Ανεπαρκής απολογισμός για τους ασθενείς και τα συμβάματα των εκβάσεων: απώλεια ασθενών στην παρακολούθηση και μη συμμόρφωση με την αρχή της «πρόθεσης για θεραπεία» στις μελέτες ανωτερότητας. Ιστορικά, οι μεθοδολόγοι έχουν προτείνει αυθαίρετα όρια για την αποδεκτή απώλεια κατά την παρακολούθηση (π.χ. ποσοστό μικρότερο του 20%). Ωστόσο, η σημασία της απώλειας κατά την παρακολούθηση εξαρτάται από τη σχέση ανάμεσα στην απώλεια κατά την παρακολούθηση και τον αριθμό των συμβαμάτων. Ως γενικός κανόνας, όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά ανάμεσα στο ποσοστό της απώλειας κατά την παρακολούθηση και το ποσοστό των συμβαμάτων στην ομάδα της επέμβασης και της ομάδας ελέγχου, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος της μεροληψίας. Για παράδειγμα, εάν τα συμβάματα είναι 2% και 4% στην ομάδα της επέμβασης και την ομάδα ελέγχου, μια απώλεια κατά την παρακολούθηση της τάξεως του 5% είναι ανησυχητική.

iv. Εκλεκτική αναφορά εκβάσεων: μη πλήρης αναφορά ή μη αναφορά ορισμένων εκβάσεων που επηρεάζονται από τα αποτελέσματα. Τα μέλη της ομάδας αξιολόγησης επανεξετάζουν τα πρωτόκολλα που είναι καταχωρημένα στις βάσεις δεδομένων των κλινικών μελετών (π.χ. <https://clinicaltrials.gov>) και να αξιολογήσουν εάν αναλύθηκαν όλες οι καταγεγραμμένες εκβάσεις.

v. Λοιποί περιορισμοί: η πρώιμη διακοπή λόγω οφέλους, η χρήση μη επικυρωμένων μέτρων έκβασης κτλ.

vi. Στην αρχική αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων, η ομάδα αξιολόγησης θα πρέπει να λάβει υπόψη ότι πρόκειται για συγκεκριμένη αξιολόγηση κάθε έκβασης και η επίδραση αυτών των μεθοδολογικών προβλημάτων μπορεί να διαφέρει σημαντικά. Ο κίνδυνος μεροληψίας λόγω έλλειψης τυφλοποίησης ή έλλειψης

απόκρυψης της κατανομής είναι μεγαλύτερος σε μελέτες με υποκειμενικές εκβάσεις. Για παράδειγμα, η έλλειψη τυφλοποίησης δεν αποτελεί σοβαρό πρόβλημα εάν η έκβαση προς αξιολόγηση είναι η συνολική θνητότητα, οπότε, σε αυτή την περίπτωση δεν πρέπει να επηρεαστεί δυσμενώς η αξιολόγηση της ποιότητας.

vii. Η ομάδα αξιολόγησης πρέπει να μειώσει την ποιότητα των στοιχείων κατά ένα επίπεδο (στη μέτρια), εάν θεωρεί ότι το σύνολο των στοιχείων παρουσιάζουν σοβαρούς περιορισμούς (κίνδυνος μεροληψίας) και πρέπει να μειώσει την ποιότητα των στοιχείων κατά δύο επίπεδα (στη χαμηλή), εάν θεωρεί ότι τα στοιχεία παρουσιάζουν πολύ σοβαρούς περιορισμούς (κίνδυνος μεροληψίας).

viii. Ωστόσο, εάν οι περιορισμοί δεν βρίσκονται στο επίπεδο της έκβασης, αλλά στο επίπεδο μιας μεμονωμένης μελέτης, η ομάδα αξιολόγησης πρέπει να αποκλείσει την εν λόγω μελέτη από τη διαδικασία της αξιολόγησης, στην οποία θα συμπεριληφθούν μόνο μελέτες υψηλής ποιότητας.

ix. Χάριν διαφάνειας, κάθε μέλος της ομάδας αξιολόγησης πρέπει να διενεργεί μεμονωμένα την αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας για κάθε έκβαση συμπληρώνοντας το έντυπο ENTΥΠΟ 005-QE-RV. Τυχόν ασυμφωνίες ανάμεσα στις διαφορετικές αξιολογήσεις θα ξεπεραστούν με συναίνεση μεταξύ των μελών της ομάδας αξιολόγησης θα διευθετηθούν στην τελική αναφορά του εισηγητή στο επίπεδο της επιτροπής. Σε περίπτωση μη επίτευξης συναίνεσης, θα επικρατήσει η κυρίαρχη αξιολόγηση. Στη διαδικασία θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται τα αρχεία της αρχικής μεμονωμένης αξιολόγησης, καθώς και η τελική αξιολόγηση (της ομάδας αξιολόγησης) (ENTΥΠΟ 005-QE-RV). Σε περίπτωση μη επίτευξης συναίνεσης θα πρέπει να καταγράφονται οι διαφορές και οι αντίστοιχοι λόγοι.

3.5. Αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων: ανακρίβεια

3.5.1. Τα κριτήρια που χρησιμοποιεί η GRADE για την αναφορά σε «ανακρίβεια» εφαρμόζονται στο πλαίσιο μιας μετά-ανάλυσης.

3.5.2. Το κύριο κριτήριο για την αξιολόγηση της ακρίβειας είναι το διάστημα εμπιστοσύνης 95% γύρω από την ισχύουσα διαφορά ανάμεσα στην ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου για κάθε έκβαση. Γενικώς, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το διάστημα εμπιστοσύνης γύρω από το απόλυτο αποτέλεσμα και όχι το σχετικό αποτέλεσμα. Εννοιολογικά, το διάστημα εμπιστοσύνης 95% μπορεί να ερμηνευθεί ως το διάστημα εντός του οποίου, στο 95% των περιπτώσεων, βρίσκεται η πραγματική τιμή. Κατά την αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων, το ερώτημα είναι κατά πόσο το διάστημα εμπιστοσύνης γύρω από το εκτιμώμενο αποτέλεσμα της επέμβασης είναι επαρκώς στενό. Σε περίπτωση που μια σύσταση ή μια κλινική σειρά ενεργειών θα ήταν διαφορετική εάν την αλήθεια αποτύπωνε το ανώτατο αντί του κατώτατου ορίου του διαστήματος εμπιστοσύνης, να εξεταστεί το ενδεχόμενο δυσμενούς αξιολόγησης λόγω ανακρίβειας.

3.5.3. Επομένως, προκειμένου να αξιολογηθεί εάν θα πρέπει να αξιολογηθεί δυσμενώς η ποιότητα των στοι-

χείων λόγω ανακρίβειας, η ομάδα αξιολόγησης πρέπει να χρησιμοποιήσει σωρευτικά τα εξής 2 κριτήρια:

i. Το διάστημα εμπιστοσύνης 95% είναι επαρκώς στενό και αποκλείει το μηδενικό αποτέλεσμα.

ii. Ο αριθμός των συμμετεχόντων που συμπεριελήφθησαν στις αναλυόμενες μελέτες είναι ίσος με ή μεγαλύτερος από το

«βέλτιστο πληροφοριακό μέγεθος (OIS)» (το OIS αποκτάται υπολογίζοντας τον αριθμό των ασθενών που χρειάζεται να συμπεριληφθούν σε μια μελέτη με επαρκή στατιστική ισχύ). Πρόκειται για εκτίμηση του μεγέθους του δείγματος με εκτίμηση του μεγέθους του δείγματος. Υπάρχουν πλείστοι διαδικτυακοί υπολογιστές για τον υπολογισμό του διαθέσιμου μεγέθους του δείγματος. Ένας εύχρηστος υπολογιστής βρίσκεται στη διεύθυνση <http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/b2.html> και προϋποθέτει μόνο την καταχώριση του ποσοστού των συμβαμάτων στην ομάδα σύγκρισης και την ομάδα παρέμβασης και μπορείτε να αφήσετε την προεπιλεγμένη τιμή α 0,05 και β 0,2.

iii. Εάν τα κριτήρια που ορίζονται στις 2 προηγούμενες παραγράφους δεν πληρούνται σωρευτικά, η ομάδα αξιολόγησης πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο δυσμενούς αξιολόγησης της ποιότητας των στοιχείων λόγω ανακρίβειας.

iv. Εάν η ομάδα αξιολόγησης δεν διαθέτει κάποια μετά-ανάλυση ή πιστεύει ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι κατάλληλα για τον εν λόγω τύπο ανάλυσης πρέπει να καταχωρίσει στην αξιολόγηση της ποιότητας, στο αντικείμενο «ανακρίβεια», την εξής αξιολόγηση: «Δεν προσδιορίζεται».

v. Χάριν διαφάνειας, κάθε μέλος της ομάδας αξιολόγησης αποφασίζει μεμονωμένα για την ακρίβεια κάθε έκβασης συμπληρώνοντας το έντυπο ΕΝΤΥΠΟ 007-QE-IMP. Τυχόν ασυμφωνίες ανάμεσα στις διαφορετικές αξιολογήσεις θα ξεπεραστούν με συναίνεση μεταξύ των μελών της ομάδας αξιολόγησης. Σε περίπτωση μη επίτευξης συναίνεσης, θα επικρατήσει η κυρίαρχη αξιολόγηση. Στη διαδικασία θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται τα αρχεία των αρχικών μεμονωμένων αξιολογήσεων, καθώς και η τελική αναφορά που πραγματοποιείται από την ομάδα αξιολόγησης τον εισηγητή της ΕΑΦΠΑΧ (ΕΝΤΥΠΟ 008-QE-IMP). Σε περίπτωση μη επίτευξης συναίνεσης θα πρέπει να καταγράφονται οι διαφορές και οι αντίστοιχοι λόγοι.

3.6. Αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων: ασυνέπεια/ετερογένεια

3.6.1. Τα κριτήρια που χρησιμοποιεί η GRADE για την αναφορά σε «ασυνέπεια» αναφέρονται σε σχετικά μέτρα (αναλογία κινδύνου, σχετικός κίνδυνος ή αναλογία πιθανοτήτων), όχι σε απόλυτα μέτρα και θα εφαρμόζονται στο πλαίσιο μιας μετά-ανάλυσης.

3.6.2. Η αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων μπορεί να επηρεαστεί δυσμενώς λόγω ασυνέπειας, αλλά δεν επηρεάζεται ευμενώς λόγω συνέπειας.

3.6.3. Η ομάδα αξιολόγησης πρέπει να χρησιμοποιεί ένα σύνολο 4 κριτηρίων για την αξιολόγηση της ασυνέπειας των αποτελεσμάτων στο πλαίσιο μιας μετά-ανάλυσης:

i. εκτιμώμενα αποτελέσματα διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στις μελέτες.

ii. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης δεν παρουσιάζουν αλληλοεπικάλυψη ή παρουσιάζουν ελάχιστη αλληλοεπικάλυψη.

iii. Οι στατιστικές δοκιμασίες για τον έλεγχο της ετερογένειας (συνήθως με τη δοκιμασία Q), παρουσιάζουν σημαντική τιμή P. Οι παραπάνω δοκιμασίες ελέγχουν τη μηδενική υπόθεση, ότι το σύνολο των μελετών που συμπεριελήφθησαν σε μια μετά-ανάλυση παρουσιάζουν το ίδιο μέγεθος αποτελεσμάτων.

iv. Η I^2 παρουσιάζει υψηλή τιμή. Η τιμή I^2 μπορεί να κυμαίνεται από 0 έως 100%. Η I^2 μας ενημερώνει ποια είναι η αναλογία (%) της διασποράς των παρατηρούμενων αποτελεσμάτων που αποτυπώνει την απόκλιση από τα πραγματικά αποτελέσματα [και, επομένως, που δεν προκύπτει μόνο από μια κατάσταση σφάλματος στη δειγματοληψία (σφάλμα δειγματοληψίας) όπου η I^2 θα ήταν 0%].

v. Εάν χρησιμοποιώντας τα παραπάνω κριτήρια, η ομάδα αξιολόγησης καταλήξει στο συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματα παρουσιάζουν προβλήματα συνέπειας, η ποιότητα των στοιχείων πρέπει να αξιολογηθεί δυσμενώς λόγω ασυνέπειας.

vi. Εάν η ομάδα αξιολόγησης δεν διαθέτει κάποια μετά-ανάλυση ή πιστεύει ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι κατάλληλα για τον εν λόγω τύπο ανάλυσης πρέπει να καταχωρίσει στην αξιολόγηση της ποιότητας, στο αντικείμενο «ασυνέπεια», την εξής αξιολόγηση: «Δεν προσδιορίζεται».

vii. Χάριν διαφάνειας, κάθε μέλος της ομάδας αξιολόγησης διενεργεί μεμονωμένα την αξιολόγηση συνέπειας/ασυνέπειας για τα αποτελέσματα κάθε έκβασης συμπληρώνοντας το έντυπο ΕΝΤΥΠΟ 009-QE-Inc. Τυχόν ασυμφωνίες ανάμεσα στις διαφορετικές αξιολογήσεις θα ξεπεραστούν με συναίνεση μεταξύ των μελών της ομάδας αξιολόγησης. Σε περίπτωση μη επίτευξης συναίνεσης, θα επικρατήσει η κυρίαρχη αξιολόγηση. Στη διαδικασία συμπεριλαμβάνονται τα αρχεία των αρχικών μεμονωμένων αξιολογήσεων, καθώς και η τελική αξιολόγηση που πραγματοποιείται από την ομάδα αξιολόγησης (ΕΝΤΥΠΟ 010-QE-Inc). Σε περίπτωση μη επίτευξης συναίνεσης καταγράφονται οι διαφορές και οι αντίστοιχοι λόγοι.

3.7 Αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων: εμμесότητα

Τα στοιχεία μπορεί να είναι έμμεσα με 4 τρόπους:

3.7.1. Ο πληθυσμός της μελέτης διαφέρει από τον πληθυσμό που μας ενδιαφέρει.

3.7.2. Η υπό έλεγχο επέμβαση διαφέρει από την επέμβαση που μας ενδιαφέρει.

3.7.3. Οι εκβάσεις διαφέρουν από τις εκβάσεις που παρουσιάζουν ενδιαφέρον, π.χ. χρήση έμμεσων εκβάσεων.

3.7.4. Η σύγκριση του αποτελέσματος της παρέμβασης που μας ενδιαφέρει και του συγκριτικού προϊόντος δεν γίνεται απευθείας (άμεσα), αλλά έμμεσα. Σε αυτή την περίπτωση, η ποιότητα των στοιχείων πρέπει να αξιολογηθεί δυσμενώς κατά ένα ή δύο επίπεδα ανάλογα με το μέγεθος των διαφορών ανάμεσα στους πληθυσμούς

των ασθενών, τις παράλληλες παρεμβάσεις και τα μέτρα έκβασης.

3.7.5. Η ομάδα αξιολόγησης πρέπει να αξιολογεί την πιθανή επίδραση της εμμεσότητας (διαφορετικοί πληθυσμοί ή παρεμβάσεις και χρήση έμμεσων δεικτών) στα αποτελέσματα και να αποφασίζει εάν θα αξιολογηθεί δυσμενώς η ποιότητα των στοιχείων.

3.7.6. Χάριν διαφάνειας, κάθε μέλος της ομάδας αξιολόγησης διενεργεί μεμονωμένα την εν λόγω αξιολόγηση της επίδρασης της εμμεσότητας στα αποτελέσματα για κάθε έκβαση συμπληρώνοντας το έντυπο ENTΥΠΟ 011-QE-IND. Τυχόν ασυμφωνίες ανάμεσα στις διαφορετικές αξιολογήσεις θα ξεπεραστούν με συναίνεση μεταξύ των μελών της ομάδας αξιολόγησης. Σε περίπτωση μη επίτευξης συναίνεσης, θα επικρατήσει η κυρίαρχη αξιολόγηση. Στη διαδικασία θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται τα αρχεία των αρχικών μεμονωμένων αξιολογήσεων, καθώς και η τελική αξιολόγηση που πραγματοποιείται από την ομάδα αξιολόγησης (ENTΥΠΟ 012-QE-IND). Σε περίπτωση μη επίτευξης συναίνεσης θα πρέπει να καταγράφονται οι διαφορές και οι αντίστοιχοι λόγοι.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

Θεραπευτική προστιθέμενη αξία

1. Προσδιορισμός ύπαρξης θεραπευτικής προστιθέμενης αξίας

Προκειμένου να προσδιοριστεί η θεραπευτική προστιθέμενη αξία και με βάση την επιστημονική ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων πρέπει να καταλήξουμε σε συμπεράσματα, ξεχωριστά για κάθε σχετική με τον ασθενή έκβαση, αναφορικά με τη θεραπευτική προστιθέμενη αξία ή τη βλάβη που αξιολογείται με βάση 4 επίπεδα σύμφωνα με τον βαθμό της βεβαιότητας για τα αποτελέσματα: «απόδειξη» (μεγάλη βεβαιότητα για τα αποτελέσματα, όταν η ποιότητα των στοιχείων είναι υψηλή), «ένδειξη» (μέτρια βεβαιότητα για τα αποτελέσματα, όταν η ποιότητα των στοιχείων είναι μέτρια), «ίχνος» (χαμηλή βεβαιότητα για τα αποτελέσματα, όταν η ποιότητα των στοιχείων είναι χαμηλή) ή τίποτα από τα παραπάνω, όταν δεν διατίθενται δεδομένα ή η ποιότητα των δεδομένων είναι πολύ χαμηλή. Το αποτέλεσμα της αξιολόγησης για τη θεραπευτική σύγκριση πρέπει να εκφράζεται με έναν από τους παρακάτω τρόπους:

1.1. Υπάρχει απόδειξη, ένδειξη ή ίχνος για τη θεραπευτική υπεροχή μιας παρέμβασης.

1.2. Υπάρχει απόδειξη, ένδειξη ή ίχνος για τη θεραπευτική ισοδυναμία μιας παρέμβασης.

1.3. Υπάρχει απόδειξη, ένδειξη ή ίχνος για τη θεραπευτική κατωτερότητα μιας παρέμβασης.

2. Αξιολόγηση της έκτασης της θεραπευτικής προστιθέμενης αξίας

2.1. Η έκταση της θεραπευτικής προστιθέμενης αξίας πρέπει να αξιολογείται με έναν από τους εξής τρόπους:

2.1.1. Μείζων θεραπευτική προστιθέμενη αξία.

2.1.2. Σημαντική θεραπευτική προστιθέμενη αξία.

2.1.3. Ήσων θεραπευτική προστιθέμενη αξία.

2.1.4. Μη ποσοτικοποιήσιμη θεραπευτική προστιθέμενη αξία.

2.2. Δυναδικές εκβάσεις

Ο προσδιορισμός της έκτασης της θεραπευτικής προστιθέμενης αξίας πρέπει να πληροί τα όρια που αναγράφονται στον παρακάτω Πίνακα, στον οποίο λαμβάνεται υπόψη η κατηγορία της έκβασης και ο οποίος βασίζεται στην αναλογία κινδύνου ή το σχετικό κίνδυνο. Τα όρια ορίζονται ξεχωριστά για κάθε κατηγορία έκβασης: όσο σοβαρότερο το σύμβαμα, τόσο υψηλότερο το χρησιμοποιούμενο όριο. Στον παρακάτω Πίνακα αναγράφονται τα όρια που θα χρησιμοποιούνται για καθεμιά από τις 3 κατηγορίες εκβάσεων. Εάν τα διαθέσιμα δεδομένα δεν συμπεριλαμβάνουν την αναλογία κινδύνου ή το σχετικό κίνδυνο πρέπει να εκτιμάται ο σχετικός κίνδυνος, καθώς και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% χρησιμοποιώντας (π.χ. https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php).

2.3. Χρόνος έως το σύμβαμα

Το διάστημα εμπιστοσύνης 95% της αναλογίας κινδύνου απαιτείται για να προσδιοριστεί η έκταση του προστιθέμενου οφέλους, όταν η έκβαση εκτιμάται ως χρόνος έως το σύμβαμα. Όταν διατίθεται μια μετά-ανάλυση αρκετών μελετών πρέπει να χρησιμοποιείται ο σχετικός κίνδυνος. Προκειμένου να προσδιοριστεί η έκταση της θεραπευτικής προστιθέμενης αξίας πρέπει να τηρούνται τα όρια που συμπεριλαμβάνονται στον παρακάτω Πίνακα. Στον παρακάτω Πίνακα αναγράφονται τα όρια που θα χρησιμοποιούνται για καθεμιά από τις 3 κατηγορίες εκβάσεων.

2.4. Έκταση της θεραπευτικής προστιθέμενης αξίας

Δεν είναι πάντοτε δυνατή η ποσοτικοποίηση της έκτασης της θεραπευτικής προστιθέμενης αξίας στο επίπεδο της έκβασης. Για παράδειγμα, εάν παρατηρείται ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε έναν επικυρωμένο έμμεσο δείκτη, αλλά δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα για το αποτέλεσμα σε μια σχετική με τον ασθενή έκβαση, δεν είναι δυνατό να ποσοτικοποιηθεί η έκταση του προστιθέμενου οφέλους. Σε αυτήν την περίπτωση, η θεραπευτική προστιθέμενη αξία θα θεωρείται «μη ποσοτικοποιήσιμη».

		Κατηγορία έκβασης			
		Συνολική θνητότητα	Συμπτώματα (ή όψιμες επιπλοκές)	Σχετική με την υγεία ποιότητα ζωής	Συμπτώματα (ή όψιμες επιπλοκές) και μη σημαντικές ανεπιθύμητες δράσεις (ελαφρές)
Κατηγορίες έκτασης	Μείζων Μεγάλη διαρκής βελτίωση στο μέτρο αξιολόγησης του οφέλους, η οποία δεν έχει επιτευχθεί στο παρελθόν σε σχέση με το κατάλληλο προϊόν σύγκρισης	Σημαντική αύξηση (μείζων) του χρόνου επιβίωσης	Εξάλειψη ή παρατεταμένη υποχώρηση	Μείζων βελτίωση	Δεν εφαρμόζεται
	Σημαντική Σημαντική βελτίωση στο μέτρο αξιολόγησης του οφέλους, η οποία δεν έχει επιτευχθεί στο παρελθόν σε σχέση με το κατάλληλο προϊόν σύγκρισης	Μέτρια αύξηση του χρόνου επιβίωσης	Εξάλειψη ή σχετική υποχώρηση	Σημαντική βελτίωση	Σημαντική υποχώρηση
	Ήσων Μέτρια βελτίωση και όχι μόνο οριακή βελτίωση στο μέτρο αξιολόγησης του οφέλους, η οποία δεν έχει επιτευχθεί στο παρελθόν σε σχέση με το κατάλληλο προϊόν σύγκρισης	Οποιαδήποτε αύξηση του χρόνου επιβίωσης	Οποιαδήποτε μείωση	Σχετική βελτίωση	Σχετική υποχώρηση

		Κατηγορία έκβασης		
		Συνολική θνητότητα	Συμπτώματα (ή όψιμες επιπλοκές)	Συμπτώματα (ή όψιμες επιπλοκές) και μη σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις (ελαφρές)
Κατηγορίες έκτασης	Μείζων Μεγάλη διαρκής βελτίωση στο μέτρο αξιολόγησης του οφέλους, η οποία δεν έχει επιτευχθεί στο παρελθόν σε σχέση με το κατάλληλο προϊόν σύγκρισης	0,85	0,75 και κίνδυνος $\geq 5\%$	Δεν εφαρμόζεται
	Σημαντική Σημαντική βελτίωση στο μέτρο αξιολόγησης του οφέλους, η οποία δεν έχει επιτευχθεί στο παρελθόν σε σχέση με το κατάλληλο προϊόν σύγκρισης	0,95	0,90	0,80
	Ήσων Μέτρια βελτίωση και όχι μόνο οριακή βελτίωση στο μέτρο αξιολόγησης του οφέλους, η οποία δεν έχει επιτευχθεί στο παρελθόν σε σχέση με το κατάλληλο προϊόν σύγκρισης	1,00	1,00	0,90

Οι τιμές του πίνακα αναφέρονται σε ένα ανώτατο όριο κάτω του οποίου πρέπει να βρίσκεται το διάστημα εμπιστοσύνης 95% για το σχετικό κίνδυνο. Το εκτιμώμενο διάστημα εμπιστοσύνης 95% για το σχετικό κίνδυνο πρέπει να είναι μικρότερο (πιο μακριά από το 1) από το ορισμένο όριο, δηλ. το ανώτατο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης πρέπει να είναι μικρότερο από το αναφερόμενο όριο. Για παράδειγμα, σχετικά με τη συνολική θνητότητα, προκειμένου να θεωρηθεί μείζονα η θεραπευτική προστιθέμενη αξία, το ανώτατο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% για το σχετικό κίνδυνο πρέπει να είναι 0,84 ή μικρότερο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

Υποβολή Έκθεσης Αξιολόγησης Φαρμάκου

1. Σημειώσεις για την κατάρτιση της Έκθεσης Αξιολόγησης Φαρμάκου

1.1. Χάρην εναρμόνισης και συνέπειας και με την επιφύλαξη περιπτώσεων συμπλήρωσης πλαισίων, περιγράφεται το περιεχόμενο και η μορφή των πληροφοριών κάθε ενότητας της έκθεσης. Τα πεδία που δεν είναι απαραίτητο να συμπληρωθούν πρέπει να συμπληρώνονται με τις λέξεις «Δεν βρίσκει εφαρμογή».

1.2. Κάθε ανάλυση και κάθε τροποποίηση των πεδίων της εν λόγω έκθεσης, ιδιαίτερα όταν απαιτούνται επιπλέον στοιχεία, πρέπει πάντοτε να συμπεριλαμβάνεται στα κατάλληλα πεδία και όχι ως παραρτήματα στο τέλος της έκθεσης. Κάθε έκδοση της έκθεσης πρέπει να περιγράφεται και να χρονολογείται.

1.3. Η ενότητα «Συμπέρασμα» πρέπει πάντοτε να επικαιροποιείται προκειμένου να αποτυπώνει, ανά πάσα στιγμή, το συμπέρασμα της αξιολόγησης εν όψει του συνόλου των πληροφοριών που υποβλήθηκαν (συμπεριλαμβάνεται η αξιολόγηση των απαντήσεων σε αιτήματα

των μελών και, επομένως, δεν πρέπει να περιλαμβάνει προγενέστερα συμπεράσματα των εκθέσεων, τα οποία θα παρακολουθούνται με βάση τις ημερομηνίες επικαιροποίησης των εκθέσεων). Η ενότητα «Αίτημα μελών» πρέπει να επικαιροποιείται σε κάθε έκδοση, προκειμένου να αναφέρονται μόνο εκείνα τα αιτήματα που παραμένουν εκκρεμή, εάν τυχόν υπάρχουν.

1.4. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μόνο οι κλινικές πτυχές της ιατρικής και δεν πρέπει να γίνεται μνεία στην οικονομική αξιολόγηση ή στο κόστος της θεραπείας μέσω της εν λόγω έκθεσης.

1.5. Το περιεχόμενο των διαφόρων ενότητων της έκθεσης θα τροφοδοτεί τη δημόσια έκδοση της τελικής έκθεσης αξιολόγησης (στην οποία συμπεριλαμβάνεται και η οικονομική αξιολόγηση και η απόφαση), η οποία θα διατίθεται στην ιστοσελίδα της Επιτροπής (με την επιφύλαξη της διάθεσης τυχόν εμπιστευτικών πληροφοριών) και, επομένως, η διατύπωση πρέπει να είναι σαφής και περιεκτική προς αποφυγή διαφόρων ερμηνειών και κατάλληλη προς γνωστοποίηση στους επαγγελματίες υγείας.

ΕΝΤΥΠΟ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ**(ΕΝΤΥΠΟ 005-QE-RV)**

Αξιολόγηση του οφέλους της επέμβασης:

Κίνδυνος μεροληψίας			
<i>Έκβαση:</i>			
	Ναι	Όχι	Δεν γνωρίζω
1. Έλλειψη απόκρυψης κατανομής			
2. Έλλειψη τυφλοποίησης			
3. Ανεπαρκής απολογισμός για τους ασθενείς και τα συμβάματα των εκβάσεων			
4. Εκλεκτική αναφορά εκβάσεων			
5. Πρώιμη διακοπή λόγω οφέλους			
6. Χρήση μη επικυρωμένων έμμεσων εκβάσεων			
7. Κίνδυνος μεροληψίας			
	Υψηλός	Μέτριος	Χαμηλός
8. Σε περίπτωση που η απάντηση είναι ΝΑΙ στο σημείο 7, πώς αξιολογείτε τον κίνδυνο μεροληψίας			
	Ναι	Όχι	
9. Αξιολογείται δυσμενώς η ποιότητα των στοιχείων;			
	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 1 επίπεδο	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 2 επίπεδα	
10. Σε περίπτωση που η απάντηση είναι ΝΑΙ στο σημείο 9, επιλέξτε μία από τις παρακάτω επιλογές:			

Ονοματεπώνυμο Αξιολογητή:

Υπογραφή Αξιολογητή:

Ημερομηνία __/____/____

ΕΝΤΥΠΟ ΤΕΛΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ (Εισηγητής)
(ΕΝΤΥΠΟ 006-QE-RV)

Αξιολόγηση του οφέλους της επέμβασης:

Κίνδυνος μεροληψίας			
<i>Έκβαση:</i>			
	Ναι	Όχι	Δεν γνωρίζω
1. Έλλειψη απόκρυψης κατανομής			
2. Έλλειψη τυφλοποίησης			
3. Ανεπαρκής απολογισμός για τους ασθενείς και τα συμβάματα των εκβάσεων			
4. Εκλεκτική αναφορά εκβάσεων			
5. Πρώιμη διακοπή λόγω οφέλους			
6. Χρήση μη επικυρωμένων έμμεσων δεικτών			
7. Κίνδυνος μεροληψίας			
	Υψηλός	Μέτριος	Χαμηλός
8. Σε περίπτωση που η απάντηση είναι ΝΑΙ στο σημείο 7, πώς αξιολογείτε τον κίνδυνο μεροληψίας			
	Ναι	Όχι	
9. Αξιολογείται δυσμενώς η ποιότητα των στοιχείων;			
	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 1 επίπεδο	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 2 επίπεδα	
10. Σε περίπτωση που η απάντηση είναι ΝΑΙ στο σημείο 9, επιλέξτε μία από τις παρακάτω επιλογές:			

Ονοματεπώνυμο Εισηγητή:

Υπογραφή Εισηγητή:

Ημερομηνία ___/___/___

ΕΝΤΥΠΟ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ**(ΕΝΤΥΠΟ 007-QE-IMP)**

Αξιολόγηση του οφέλους της επέμβασης:

Ανακρίβεια			
<i>Έκβαση:</i>			
	Ναι	Όχι	ΔΠ*
1. Είναι το διάστημα εμπιστοσύνης 95% επαρκώς στενό και αποκλείει το μηδενικό αποτέλεσμα;			
2. Ο αριθμός των συμμετεχόντων στις μελέτες είναι ίσος με ή μεγαλύτερος από το «βέλτιστο πληροφοριακό μέγεθος»			
3. Ανακρίβεια (είναι ανακριβή τα αποτελέσματα;)			
	Ναι	Όχι	
4. Αξιολογείται δυσμενώς η ποιότητα των στοιχείων λόγω ανακρίβειας;			
	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 1 επίπεδο	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 2 επίπεδα	
5. Σε περίπτωση που η απάντηση είναι ΝΑΙ στο σημείο 4, επιλέξτε μία από τις παρακάτω επιλογές:			

ΔΠ – δεν προσδιορίζεται

Όνοματεπώνυμο Αξιολογητή:

Υπογραφή Αξιολογητή:

Ημερομηνία ___/___/___

ΕΝΤΥΠΟ ΤΕΛΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ (Εισηγητής)**(ΕΝΤΥΠΟ 008-QE-IMP)**

Αξιολόγηση του οφέλους της επέμβασης:

Ανακρίβεια			
<i>Έκβαση:</i>			
	Ναι	Όχι	ΔΠ*
1. Είναι το διάστημα εμπιστοσύνης 95% επαρκώς στενό και αποκλείει το μηδενικό αποτέλεσμα;			
2. Ο αριθμός των συμμετεχόντων στις μελέτες είναι ίσος με ή μεγαλύτερος από το «βέλτιστο πληροφοριακό μέγεθος»			
3. Ανακρίβεια (είναι ανακριβή τα αποτελέσματα;)			
	Ναι	Όχι	
4. Αξιολογείται δυσμενώς η ποιότητα των στοιχείων λόγω ανακρίβειας;			
	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 1 επίπεδο	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 2 επίπεδα	
5. Σε περίπτωση που η απάντηση είναι ΝΑΙ στο σημείο 4, επιλέξτε μία από τις παρακάτω επιλογές:			

ΔΠ – δεν προσδιορίζεται

Όνοματεπώνυμο Εισηγητή:

Υπογραφή Εισηγητή:

Ημερομηνία ___/_____/____

ΕΝΤΥΠΟ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ**(ΕΝΤΥΠΟ 009-QE-INC)**

Αξιολόγηση του οφέλους της επέμβασης:

Ασυνέπεια			
<i>Έκβαση:</i>			
	Ναι	Όχι	ΔΠ
1. Τα εκτιμώμενα αποτελέσματα διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στις μελέτες			
2. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τα εκτιμώμενα αποτελέσματα δεν παρουσιάζουν αλληλοεπικάλυψη ή παρουσιάζουν μόνο ελάχιστη αλληλοεπικάλυψη			
3. Οι στατιστικοί έλεγχοι για ετερογένεια (Q) παρουσιάζουν σημαντική τιμή P			
4. Η I ² παρουσιάζει υψηλή τιμή			
5. Ασυνέπεια (είναι ασυνεπή τα αποτελέσματα;)			
	Ναι	Όχι	
6. Αξιολογείται δυσμενώς η ποιότητα των στοιχείων;			
	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 1 επίπεδο	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 2 επίπεδα	
7. Σε περίπτωση που η απάντηση είναι ΝΑΙ στο σημείο 6, επιλέξτε μία από τις παρακάτω επιλογές:			

ΔΠ – δεν προσδιορίζεται

Όνοματεπώνυμο Αξιολογητή:

Υπογραφή Αξιολογητή:

Ημερομηνία ___/___/___

ΕΝΤΥΠΟ ΤΕΛΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ (Εισηγητής)
(ΕΝΤΥΠΟ 010-QE-IMP)

Αξιολόγηση του οφέλους της επέμβασης:

Ασυνέπεια			
<i>Έκβαση:</i>			
	Ναι	Όχι	ΔΠ
1. Τα εκτιμώμενα αποτελέσματα διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στις μελέτες			
2. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τα εκτιμώμενα αποτελέσματα δεν παρουσιάζουν αλληλοεπικάλυψη ή παρουσιάζουν μόνο ελάχιστη αλληλοεπικάλυψη			
3. Οι στατιστικοί έλεγχοι για ετερογένεια (Q) παρουσιάζουν σημαντική τιμή P			
4. Η I ² παρουσιάζει υψηλή τιμή			
5. Ασυνέπεια (είναι ασυνεπή τα αποτελέσματα;)			
	Ναι	Όχι	
6. Επηρεάζεται δυσμενώς η ταξινόμηση της ποιότητας των στοιχείων;			
	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 1 επίπεδο	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 2 επίπεδα	
7. Σε περίπτωση που η απάντηση είναι ΝΑΙ στο σημείο 6, επιλέξτε μία από τις παρακάτω επιλογές:			

ΔΠ – δεν προσδιορίζεται

Όνοματεπώνυμο Εισηγητή:

Υπογραφή Εισηγητή:

Ημερομηνία ___/___/___

ΕΝΤΥΠΟ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ**(ΕΝΤΥΠΟ 011-QE-IND)**

Αξιολόγηση του οφέλους της επέμβασης:

Εμμεσότητα		
<i>Έκβαση:</i>		
	Ναι	Όχι
1. Ο πληθυσμός της μελέτης διαφέρει από τον πληθυσμό που μας ενδιαφέρει;		
2. Η υπό έλεγχο επέμβαση διαφέρει από την επέμβαση που μας ενδιαφέρει;		
3. Η μελέτη χρησιμοποιεί έμμεσες <i>εκβάσεις</i> ;		
4. Η σύγκριση του αποτελέσματος της επέμβασης που μας ενδιαφέρει και του συγκριτικού προϊόντος δεν γίνεται απευθείας;		
5. Εμμεσότητα (υπάρχει εμμεσότητα;)		
	Ναι	Όχι
6. Αξιολογείται δυσμενώς η ποιότητα των στοιχείων;		
	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 1 επίπεδο	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 2 επίπεδα
7. Σε περίπτωση που η απάντηση είναι ΝΑΙ στο σημείο 6, επιλέξτε μία από τις παρακάτω επιλογές:		

Όνοματεπώνυμο Αξιολογητή:

Υπογραφή Αξιολογητή:

Ημερομηνία ___/___/___

ΕΝΤΥΠΟ ΤΕΛΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ (Εισηγητής)
(ΕΝΤΥΠΟ 012-QE-IND)

Αξιολόγηση του οφέλους της επέμβασης:

Εμμεσότητα		
<i>Έκβαση:</i>		
	Ναι	Όχι
1. Ο πληθυσμός της μελέτης διαφέρει από τον πληθυσμό που μας ενδιαφέρει;		
2. Η υπό έλεγχο επέμβαση διαφέρει από την επέμβαση που μας ενδιαφέρει;		
3. Η μελέτη χρησιμοποιεί έμμεσες εκβάσεις;		
4. Η σύγκριση του αποτελέσματος της επέμβασης που μας ενδιαφέρει και του συγκριτικού προϊόντος δεν γίνεται απευθείας;		
5. Εμμεσότητα (υπάρχει εμμεσότητα;)		
	Ναι	Όχι
6. Αξιολογείται δυσμενώς η ποιότητα των στοιχείων;		
	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 1 επίπεδο	Αξιολογείται δυσμενώς κατά 2 επίπεδα
7. Σε περίπτωση που η απάντηση είναι ΝΑΙ στο σημείο 6, επιλέξτε μία από τις παρακάτω επιλογές:		

Ονοματεπώνυμο Εισηγητή:

Υπογραφή Εισηγητή:

Ημερομηνία __/____/____

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ
ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΟΒΟΛΗ ΑΙΤΗΣΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΚΑΙ
ΠΡΟΤΥΠΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή	
1.1 Οδηγίες Εμπιστευτικότητας	
1.2 Αξιολόγηση Φαρμάκων μέσω εκ νέου υποβολής αιτήματος	
2. Πληροφορίες σχετικές με τον ΚΑΚ	
3. Περιγραφή του Φαρμάκου	
4. Περιγραφή του πλαισίου χρήσης	
4.1. Επιδημιολογία και περιγραφή της πάθησης	
4.2. Θεραπευτική αγωγή	
4.3. Κλινικό όφελος και ανασκόπηση των τρεχουσών θεραπειών	
4.4. Βαθμός καινοτομίας	
5. Κλινική Αποτελεσματικότητα	
5.1. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων	
5.2. Περίληψη των βασικών ευρημάτων	
5.3. Συνάφεια (Relevance) με τις Ελληνικές συνθήκες	
6. Οικονομική Αξιολόγηση	
6.1. Ανάλυση Κόστους Αποτελεσματικότητας	
6.2. Ανάλυση επίπτωσης στον προϋπολογισμό	

1. Εισαγωγή

Η επιτροπή αξιολόγησης και Αποζημίωσης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Επιτροπή Αξιολόγησης) επιλαμβάνεται την ταχεία αξιολόγηση που αφορά στην εισαγωγή νέων συνταγογραφούμενων φαρμάκων στον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων, όπως: (α) ένα νέο φάρμακο (μια νέα δραστική που δεν έχει κυκλοφορήσει στην Ελλάδα), (β) ένα φάρμακο που λαμβάνει έγκριση ή επεκτείνει τις ενδείξεις για τις οποίες είχε αρχικά εγκριθεί, (γ) ένα νέο συνδυασμό φαρμάκων και (δ) την εισαγωγή ενός νέου γενοσήμου φαρμάκου στην ελληνική αγορά.

Η επιτροπή αξιολόγησης ασχολείται επίσης με την αξιολόγηση α) όλων των φαρμάκων που βρίσκονται σε περίοδο προστασίας των δεδομένων τους και έχουν ενταχθεί στον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων εντός της τελευταίας τριετίας πριν την έκδοση της πρώτης υπουργικής απόφασης για τη συγκρότησή της και β) όλων των φαρμάκων που βρίσκονται ήδη στον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων και είναι θεραπευτικά ανάλογα με τα φάρμακα, για τα οποία έχει υποβληθεί αίτηση ένταξης από ΚΑΚ. Τέλος, η επιτροπή αξιολόγησης μπορεί να προβαίνει σε επαναξιολόγηση όλων των φαρμάκων του Καταλόγου Αποζημιούμενων Φαρμάκων.

Η επιτροπή αξιολόγησης ζητά από τον υποβάλλοντα το αίτημα (ΚΑΚ) να διασφαλίσει ότι η τεκμηρίωση παρουσιάζεται με ένα συστηματικό τρόπο, όπως προτείνεται μέσα από τις οδηγίες και τους πίνακες πρότυπα που ακολουθούν.

Κάθε απόκλιση από τους πίνακες, συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων, των χαρακτηριστικών και των καταχωρήσεων που ζητούνται, τις οποίες ο αιτών (ΚΑΚ) θεωρεί ως μη σημαντικές πληροφορίες, πρέπει να αιτιολογείται ειδικά. Ο υποβάλλων το αίτημα ΚΑΚ πρέπει να γνωρίζει ότι αυτές οι αποκλίσεις θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την τελική απόφαση της Επιτροπής. Τα έγγραφα που υποβάλλει ο ΚΑΚ μπορούν να είναι στην ελληνική ή και την αγγλική γλώσσα. Επίσης η τεκμηρίωση μπορεί να υποβάλλεται και ηλεκτρονικά ή σε ψηφιακή μορφή.

Αν έχει χρησιμοποιηθεί, από τον υποβάλλοντα το αίτημα ΚΑΚ, ένα συγκεκριμένο οικονομικό μοντέλο υπολογισμού του κόστους-αποτελεσματικότητας, τότε το μοντέλο αυτό θα πρέπει επίσης να υποβάλλεται στην επιτροπή αξιολόγησης.

Τα παραπάνω αναφερόμενα δικαιολογητικά (κείμενα τεκμηρίωσης) προς υποβολή, μπορούν να αναζητηθούν μέσα από τις οδηγίες και τους πρότυπους πίνακες, που διατίθενται και ηλεκτρονικά στο website της Επιτροπής (ή του ΕΟΦ).

Η επιτροπή αξιολόγησης θα δημοσιεύει τις πλήρεις αναφορές στο δικό της διαδικτυακό ιστότοπο (website).

1.1 Οδηγίες Εμπιστευτικότητας

Η επιτροπή αξιολόγησης αναπτύσσει οδηγίες εμπιστευτικότητας προκειμένου να προστατεύσει τους ΚΑΚ από τις πληροφορίες που λαμβάνονται από αυτούς για τους σκοπούς της αξιολόγησης των νέων φαρμάκων. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες εμπιστευτικότητας διασφαλίζουν ότι εφαρμόζονται τα κατάλληλα μέτρα

και διαδικασίες για την προστασία των εμπιστευτικών πληροφοριών και ότι αυτές οι πληροφορίες θα διεκπεραιώνονται κατά τρόπο συνεπή. Η επιτροπή αξιολόγησης δηλώνει ότι αυτή θα συμμορφώνεται με αυτές τις οδηγίες εμπιστευτικότητας κατά τη διαχείριση των πληροφοριών, που παρέχονται από τους ΚΑΚ, ως μέρος της διαδικασίας αξιολόγησης.

Ο ΚΑΚ θεωρείται ότι έχει συναινέσει στις οδηγίες εμπιστευτικότητας όταν υποβάλλει ένα αίτημα, ή μία νέα υποβολή, ή παρέχει άλλες πληροφορίες στην Επιτροπή. Η επιτροπή αξιολόγησης και ο αιτών (ΚΑΚ) θα διατηρήσουν τον εμπιστευτικό χαρακτήρα των εγγράφων, τα οποία μοιράζονται με τον ΚΑΚ από την επιτροπή αξιολόγησης, τα οποία έχουν επισημανθεί ως «εμπιστευτικά». Οι οδηγίες εμπιστευτικότητας αποτελούν συμφωνία μεταξύ της επιτροπής αξιολόγησης και του αιτούντος (ΚΑΚ).

1.2. Αξιολόγηση Φαρμάκων μέσω εκ νέου υποβολής αιτήματος

Μια εκ νέου υποβολή αιτήματος για αξιολόγηση φαρμάκου από τον ΚΑΚ κατατίθεται για κάθε φάρμακο, που ανήκει σε μια από τις κατηγορίες που αναφέρθηκαν παραπάνω, και για το οποίο (φάρμακο) έχει ήδη γίνει αξιολόγηση από την επιτροπή αξιολόγησης και έχει εκδοθεί και δημοσιευτεί απόφαση απόρριψης της ένταξης στον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων.

Για να μπορεί μια εκ νέου υποβολή αιτήματος για συγκεκριμένο φάρμακο, που έχει ήδη αξιολογηθεί από την επιτροπή αξιολόγησης, να γίνεται δεκτή και να εξεταστεί, θα πρέπει ο αιτών να υποβάλει στην Επιτροπή νέες πληροφορίες που δεν είχαν προσκομιστεί κατά την προηγούμενη διαδικασία αξιολόγησης του φαρμάκου, δηλαδή πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα κλινικής και οικονομικής τεκμηρίωσης που δικαιολογούν νέα ουσιαστική αξιολόγηση. Αυτές οι νέες πληροφορίες θα πρέπει να αφορούν σε μια ή και τις δύο από τις παρακάτω κατηγορίες:

- i. Νέα κλινικά δεδομένα που αφορούν στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του φαρμάκου
- ii. Νέες πληροφορίες σχετικά με τα κόστη που επηρεάζουν το κόστος-αποτελεσματικότητα του νέου φαρμάκου

Αν οι νέες πληροφορίες που προσκομίζονται, υποστηρίζουν βελτίωση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου, τότε αυτές θα πρέπει να προέρχονται από Τυχαίοποιημένες Ελεγχόμενες Κλινικές Μελέτες [RCT (randomized controlled trial)].

Αν οι νέες πληροφορίες αφορούν στην βελτίωση της ασφάλειας του φαρμάκου, τότε θα μπορούσαν να γίνουν δεκτές (αν δεν είναι διαθέσιμες RCTs) και Ελεγχόμενες Κλινικές Μελέτες (case-control studies) ή μελέτες κοόρτης (cohort studies).

Δεν υπάρχει όριο στον αριθμό των υποβολών που ένας ΚΑΚ μπορεί να καταθέσει στην επιτροπή αξιολόγησης, με την προϋπόθεση ότι τηρούνται, από τον αιτούντα, τα παραπάνω κριτήρια για τις νέες πληροφορίες που προσκομίζονται προκειμένου να προχωρήσει η Επιτροπή σε επαναξιολόγηση του φαρμάκου.

2. Πληροφορίες σχετικές με τον ΚΑΚ

Ο αιτών θα πρέπει να συμπληρώσει με σαφή τρόπο την ενότητα 1 με τίτλο: «Πληροφορίες σχετικά με το προϊόν και τον αιτούντα», του εγγράφου με τίτλο: «Πρότυπα Υποβολής».

3. Περιγραφή του Φαρμάκου

Ο αιτών πρέπει να συμπληρώσει με σαφή τρόπο την ενότητα 2 με τίτλο: «Χαρακτηριστικά του φαρμάκου» και την ενότητα 3 με τίτλο: «Άλλες πληροφορίες σχετικά με το υπό αξιολόγηση φάρμακο», του εγγράφου με τίτλο: «Πρότυπα Υποβολής».

Σε αυτό το ενότητα ο αιτών πρέπει:

1) Να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την συσκευασία του φαρμάκου υπό αξιολόγηση. Ο αιτών πρέπει να παρέχει όλες τις σχετικές πληροφορίες, σχετικά με το μέγεθος της συσκευασίας, την μορφή και την περιεκτικότητα, όπως αυτές περιλαμβάνονται στον πίνακα 2.1., της αντίστοιχης ενότητας.

2) Να περιγράψει τη μέθοδο χορήγησης του υπό εξέταση φαρμάκου, καθώς και τις δόσεις και την συχνότητα των δόσεων (δοσολογικό σχήμα), αλλά και την διάρκεια της θεραπείας του υπό εξέταση φαρμάκου και τις λοιπές πληροφορίες που περιλαμβάνονται στον πίνακα 2.2., της αντίστοιχης ενότητας.

3) Να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις συνθήκες κάτω από τις οποίες πρέπει να χορηγείται το φάρμακο, συμπληρώνοντας τους πίνακες της ενότητας 2.3..

4) Να περιγράψει το κανονιστικό καθεστώς (Regulatory status) του υπό αξιολόγηση φαρμάκου, ακολουθώντας τις οδηγίες και συμπληρώνοντας τον πίνακα της ενότητας 3, του εγγράφου με τίτλο: «Πρότυπα Υποβολής».

4. Περιγραφή του πλαισίου χρήσης

4.1. Επιδημιολογία και περιγραφή της πάθησης

Ο αιτών (ΚΑΚ) πρέπει να περιγράψει τη νόσο για την οποία το φάρμακο ενδείκνυται, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας της ασθένειας, καθώς και της επίδρασης και των συνεπειών αυτής βραχυχρόνια (φορτίο νόσου). Ο αιτών πρέπει επίσης να περιγράψει τις πλέον αντιπροσωπευτικές ομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των παραμέτρων του επιπολασμού και της επίπτωσης της νόσου στις τρέχουσες συνθήκες, αλλά και τις τάσεις αυτών στον χρόνο.

4.2. Θεραπευτική αγωγή

Ο αιτών (ΚΑΚ) πρέπει να παρέχει στην επιτροπή αξιολόγησης τις ακόλουθες πληροφορίες σχετικά με την θεραπευτική αγωγή του υπό αξιολόγηση φαρμάκου:

- Προβλεπόμενη περίοδος θεραπείας (π.χ. εφ' όρου ζωής θεραπεία)

- Είναι η θεραπεία συνεχής ή διαλείπουσα; (π.χ. 6 μήνες τον χρόνο)

- Ποια είναι η αποτελεσματικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας για την αντίστοιχη ομάδα ασθενών;

- Υπάρχει ανάγκη συγχορήγησης και άλλων φαρμάκων, και ποιων;

- Απαιτούνται εργαστηριακές κλινικές εξετάσεις (τεστ) πριν την χορήγηση της θεραπείας, προκειμένου να εντοπιστούν οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία; Απαιτούνται εργαστηριακές εξετάσεις κατά την διάρκεια

της θεραπείας; Στην περίπτωση που απαιτούνται εργαστηριακές εξετάσεις πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής, ο αιτών θα πρέπει να συμπληρώσει τον πίνακα στο παράρτημα Α του εγγράφου με τίτλο: «Πρότυπα Υποβολής».

- Έχει το φάρμακο χαρακτηριστεί ως καινοτόμος θεραπεία [Promising Innovative Medicine (PIM)] για τις ενδείξεις που αναφέρονται στην υποβολή του αιτήματος.

- Έχει το προϊόν χαρακτηριστεί βιο-ομοειδές (biosimilar) για τις ενδείξεις που αναφέρονται στην υποβολή του αιτήματος.

- Έχει υποβληθεί Πρόγραμμα Πρόσβασης των Ασθενών (Patient Access Scheme) στην υποβολή αιτήματος του υπό αξιολόγηση φαρμάκου;

4.3. Κλινικό όφελος και ανασκόπηση των τρεχουσών θεραπειών

Ο αιτών (ΚΑΚ) πρέπει να περιγράψει την ισχύουσα θεραπευτική πρακτική που εφαρμόζεται στην χώρα μας, για τη συγκεκριμένη πάθηση και την αντίστοιχη ένδειξη του υπό αξιολόγηση φαρμάκου, καθώς και την περιγραφή των Εθνικών Κλινικών Θεραπευτικών Οδηγιών για τη συγκεκριμένη πάθηση, αν υπάρχουν τέτοιες.

Ο αιτών πρέπει επίσης να παρέχει μια εκτίμηση του συνολικού αριθμού των ασθενών για τους οποίους η συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή ενδείκνυται.

Μέσα σε αυτό το πλαίσιο ο αιτών πρέπει να καθορίσει τη θέση του υπό αξιολόγηση φαρμάκου σε σχέση με το εύρος των υπαρχουσών θεραπευτικών εναλλακτικών παρουσιάζοντας:

- Τα θεραπευτικά πλεονεκτήματα του υπό αξιολόγηση φαρμάκου σε σύγκριση με τις υπάρχουσες θεραπευτικές αγωγές

- Ποιες θεραπείες ή θεραπευτικές αγωγές αναμένεται να υποκατασταθούν – εξ' ολοκλήρου ή μερικώς – αν υιοθετηθεί σαν θεραπευτική αγωγή το υπό αξιολόγηση φάρμακο;

- Το ποσοστό επιτυχίας της θεραπείας

- Θα οδηγήσει το υπό αξιολόγηση φάρμακο σε αλλαγές του υπάρχοντος θεραπευτικού αλγορίθμου για την ένδειξη που αυτό χορηγείται.

Μέσα σε αυτό το πλαίσιο ο αιτών (ΚΑΚ) καλείται επίσης, να προσκομίσει τις ακόλουθες πληροφορίες:

- Λεπτομέρειες, σχετικά με κάθε σημαντικό συγκρίσιμο φάρμακο (ή προϊόντα) [comparator(s)], που αφορά στην ένδειξη (ή ενδείξεις) του υπό αξιολόγηση φαρμάκου, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στην υποβαλλόμενη αίτηση, καθώς και αν κάποια από τα συγκρίσιμα προϊόντα (comparators) υπάγονται σε προγράμματα πρόσβασης ασθενών.

- Να ενημερώσει αν το υπό αξιολόγηση φάρμακο ή κάποιο συγκρίσιμο με αυτό φάρμακο υπόκειται την τρέχουσα χρονική περίοδο, ή πρόκειται να υποβληθεί σε αξιολόγηση (HTA) σε κάποια Ευρωπαϊκή χώρα, ή τον Καναδά ή την Αυστραλία, και να παρέχει λεπτομέρειες σχετικά με αυτή την υποβολή.

- Η εισαγωγή του υπό αξιολόγηση φαρμάκου στην Ελληνική φαρμακευτική αγορά, θα απαιτήσει αλλαγές στην οργανωτική υποδομή του ΕΣΥ για την συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή (π.χ. αλλαγές στην οργάνωση

των υπηρεσιών υγείας, απαιτήσεις σε χώρο, εκπαίδευση ιατρικού ή νοσηλευτικού προσωπικού, παρακολούθηση, διοικητικά κόστη, κ.λπ.)

- Να προσκομίσει κατάλογο των υπό εξέλιξη κλινικών μελετών ή άλλων ντοκουμέντων που θα είναι διαθέσιμες στο άμεσο μέλλον (1-3 έτη).

Ειδικότερα μιλώντας για τα κλινικά πλεονεκτήματα του υπό αξιολόγηση φαρμάκου, ο αιτών οφείλει να προσκομίσει στην επιτροπή αξιολόγησης:

- Λεπτομέρειες σχετικά με τις μελέτες που προσφέρουν σαφή τεκμηρίωση των κλινικών πλεονεκτημάτων του υπό αξιολόγηση φαρμάκου, για τις εγκεκριμένες ενδείξεις, σε σύγκριση με ενεργά συγκρίσιμα φαρμακευτικά προϊόντα (comparators), που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Οι πλέον κατάλληλες είναι οι ενεργές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Παρόλα αυτά, αν δεν είναι διαθέσιμες ελεγχόμενες μελέτες, λεπτομέρειες μη ελεγχόμενων μελετών ή ελεγχόμενων με ψευδοφάρμακο μελετών (placebo), θα πρέπει να παρέχονται στην επιτροπή αξιολόγησης. Αυτές οι κατηγορίες μελετών μπορούν επίσης να περιλαμβάνονται στο φάκελο της υποβολής, αν φέρνουν στην επιφάνεια αξιόπιστα στοιχεία σχετικά με το κλινικό αποτέλεσμα, στοιχεία που δεν υπάρχουν σε ενεργές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

- Λεπτομέρειες σχετικά με υπό εξέλιξη μελέτες ή επικαιροποιημένες αναλύσεις οι οποίες παρέχουν πρόσθετα στοιχεία για τους επόμενους 6- 12 μήνες, σχετικά με τις ενδείξεις του υπό αξιολόγηση φαρμάκου.

4.4. Βαθμός καινοτομίας

Ο βαθμός της θεραπευτικής καινοτομίας του υπό αξιολόγηση φαρμάκου κρίνεται αξιολογώντας τη σοβαρότητα της πάθησης, την διαθεσιμότητα αποτελεσματικών θεραπευτικών εναλλακτικών, και την έκταση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

5. Κλινική Αποτελεσματικότητα

Όλες οι αναγκαίες πληροφορίες σχετικά με το υπό αξιολόγηση φάρμακο, καθώς και ο τρόπος δράσης του, πρέπει να βασίζονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος ή ισοδύναμου με αυτό εγγράφου, που υποβάλλεται από τον ΚΑΚ στον ΕΟΦ για την έγκριση του προϊόντος.

Επιπρόσθετα όμως, συστηματικές έρευνες για μελέτες που αφορούν στο υπό αξιολόγηση φάρμακο και συγκριτικές μελέτες με εναλλακτικά συγκρίσιμα φάρμακα θα πρέπει να παρέχονται από τον αιτούντα (ΚΑΚ). Η στρατηγική της έρευνας και η επιλογή των κριτηρίων των συγκεκριμένων μελετών θα πρέπει να περιγράφονται.

Ο αιτών πρέπει να συμπληρώσει όλους τους σχετικούς πίνακες της ενότητας 4, του εγγράφου με τίτλο: «Πρότυπα Υποβολής Αιτήματος για την Αξιολόγηση Φαρμάκων». Συγκεκριμένα ο αιτών πρέπει να προσκομίσει στην επιτροπή αξιολόγησης τις πληροφορίες που ζητούνται μέσω των σχετικών πινάκων, όπως:

- Επισκόπηση των μελετών που προσκομίζονται από τον αιτούντα

- Λεπτομερή περιγραφή των μελετών αυτών

- Περιγραφή των κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού ασθενών σε αυτές τις μελέτες

- Ανάλυση επιλογής του comparator

- Επεξήγηση της μεθόδου δειγματοληψίας και ανάλυσης (στατιστική)

- Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που περιλαμβάνονται στις μελέτες

- Το σύνολο των τελικών σημείων (στόχων) αυτών των μελετών

5.1. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

Είναι σημαντικό να διευκρινίσουμε ότι, όπου είναι δυνατόν, τα δεδομένα της κλινικής μελέτης θα πρέπει να παρουσιάζονται από τον αιτούντα με τη μορφή ανάλυσης του τύπου «intention-to-treat» (ανάλυση κατά την οποία όλοι οι ασθενείς της αρχικής ομάδας που συμμετείχαν στη μελέτη ελέγχονται).

Αναλόγως του σχεδιασμού της μελέτης και του τύπου των τελικών σημείων, άλλες επίσης μελέτες μπορεί να είναι σημαντικές (π.χ. «on-treatment» και «safety-on treatment»). Ο αιτών πρέπει πάντα να καθορίζει ποιοι ασθενείς συμπεριλαμβάνονται στην ανάλυση, και, όπου είναι δυνατόν, τους λόγους για τους οποίους ασθενείς ή κατηγορίες ασθενών δεν περιλαμβάνονται στην ανάλυση.

Τέλος, ο αιτών πρέπει να δηλώσει σαφώς αν οι αναλύσεις περιλαμβάνουν ασθενείς που αποχώρησαν από τη μελέτη, ή δεν αξιολογήθηκαν, και φυσικά να ενημερώσει για τον τρόπο με τον οποίο διαχειρίστηκαν παρόμοια περιστατικά.

Τα δεδομένα θα πρέπει να παρουσιάζονται υπό τη μορφή κειμένου, πινάκων και γραφικών, όπου είναι αυτό δυνατόν.

Μετά-αναλύσεις

Στις περιπτώσεις εκείνες που ο αιτών καταθέτει μετά-αναλύσεις, τότε θα πρέπει να παρέχει στην Επιτροπή, κατ'ελάχιστον, τα ακόλουθα: επιλογή μεθόδων (τυχαίοιμένα ή μοντέλα σταθερών αποτελεσμάτων, επιλογή των παραμέτρων αποτελέσματος, ανάλυση ευαισθησίας), καθώς και δοκιμές ανομοιογένειας (test for heterogeneity).

5.2. Περίληψη των βασικών ευρημάτων

Ο αιτών (ΚΑΚ) πρέπει να κάνει μια σύντομη περίληψη στην οποία θα παρουσιάζονται τα κύρια ευρήματα των διαθέσιμων κλινικών μελετών, εστιάζοντας στην κλινική αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες δράσεις. Επίσης ο αιτών πρέπει να παραδώσει μια σύντομη περίληψη των δυνατών σημείων και των αδυναμιών που περιλαμβάνονται στη βιβλιογραφία που παραθέτει για το υπό αξιολόγηση φάρμακο.

5.3. Συνάφεια (Relevance) με τις ελληνικές συνθήκες

Ο αιτών (ΚΑΚ) πρέπει εν συντομία να ενημερώσει πώς και σε ποιο βαθμό η παρεχόμενη τεκμηρίωση είναι σχετική με το αίτημα που έχουν υποβάλει και να προσδιορίσει τους παράγοντες που θα μπορούσαν να είναι σημαντικοί για την εξωτερική εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της μελέτης, όταν εφαρμόζονται στην «καθημερινή» (κοινή) κλινική πρακτική.

6. Οικονομική Αξιολόγηση

6.1. Ανάλυση Κόστους Αποτελεσματικότητας

Ο αιτών πρέπει να υποβάλλει οικονομικές αναλύσεις για την Ελλάδα, οι οποίες αφορούν στο υπό αξιολόγηση φάρμακο.

Εάν ο αιτών (ΚΑΚ) διαθέτει δημοσιευμένες οικονομικές αναλύσεις που σχετίζονται με την υπάρχουσα περίπτωση, τότε θα πρέπει να συμπεριλάβει αυτές τις αναλύσεις στον φάκελο υποβολής προς την επιτροπή αξιολόγησης.

Ο αιτών πρέπει να συμπληρώσει τον σχετικό πίνακα που συνοψίζει τις εν λόγω προσδιορισμένες μελέτες (ενότητα 5.1., στο έγγραφο με τίτλο: «Πρότυπα Υποβολής»).

6.2. Ανάλυση επίπτωσης στον προϋπολογισμό

Οι ΚΑΚ και γενικά οι υποβάλλοντες αιτήματος αξιολόγησης φαρμάκου, πρέπει να παρέχουν και να παρουσιάζουν μια ανάλυση των δημοσιονομικών επιπτώσεων του φαρμάκου τους, αν αυτό ενταχθεί στον κατάλογο των αποζημιούμενων φαρμάκων. Στη συνέχεια, η επιτροπή αξιολόγησης παραπέμπει το αίτημα στην επιτροπή διαπραγμάτευσης τιμών φαρμάκων.

Ο αιτών πρέπει να υπολογίσει και να παράσχει στην επιτροπή αξιολόγησης στοιχεία για τις επιπτώσεις στον προϋπολογισμό, που προβλέπεται να προκύψουν από την έγκριση αποζημίωσης του υπό αξιολόγηση φαρμάκου.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ευρεία χρήση ενός νέου φαρμάκου επιτυγχάνεται μετά από πέντε χρόνια, ο χρονικός ορίζοντας, σε σχέση με τις δημοσιονομικές αναλύσεις των φαρμάκων, θα πρέπει να είναι πέντε έτη.

Ο υπολογισμός των επιπρόσθετων δαπανών θα πρέπει να βασίζεται στις ακόλουθες παραμέτρους:

- Τα κόστη που πραγματοποιήθηκαν από την εξειδικευμένη υγειονομική υπηρεσία κατά τη σχετική περίοδο

- Το εκτιμώμενο μερίδιο αγοράς του νέου φαρμάκου, με βάση τον πληθυσμό της ομάδας των ασθενών στην οποία απευθύνεται το φάρμακο, για κάθε χρόνο μετά την απόφαση της έγκρισης αποζημίωσης.

- Τις μειώσεις στο κόστος που προέρχονται από το ποσοστό εκείνο των «ανταγωνιστικών» φαρμάκων που θα αντικατασταθούν πλήρως ή μερικώς μετά την είσοδο του νέου φαρμάκου στην αγορά.

- Τυχόν μειώσεις στα κόστη που προέρχονται από μη φαρμακευτικές θεραπείες και εν γένει φροντίδα που θα υποκατασταθούν από την θεραπεία με το υπό αξιολόγηση φάρμακο

Άλλα κόστη που σχετίζονται με το φάρμακο υπό αξιολόγηση (αλλαγή ημερών νοσηλείας, κόστος βασικών προϊόντων, κόστος προσωπικού, κόστος νοσηλείας, αποσβέσεις, διοικητικές δαπάνες κ.λπ.) θα πρέπει να περιλαμβάνονται μόνο εάν υπάρχουν σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ των ανταγωνιστικών φαρμάκων ή/και εάν οι διαφορές αποτελούν μεγάλο μέρος των πρόσθετων δαπανών.

Ο αιτών πρέπει να συμπληρώσει τους σχετικούς πίνακες της ενότητας 5.2. του εγγράφου με τίτλο: «Πρότυπα Υποβολής».

Τα κόστη υπολογίζονται στη βάση δύο σεναρίων. Το πρώτο σενάριο αναφέρεται στην περίπτωση εκείνη κατά την οποία το υπό αξιολόγηση φάρμακο εγκριθεί για αποζημίωση, και το δεύτερο σενάριο αφορά στην περίπτωση εκείνη κατά την οποία το φάρμακο υπό αξιολόγηση δεν εγκριθεί για αποζημίωση. Και στα δύο σενάρια τα κόστη αφορούν μόνο στην/στις ένδειξη/εις για την/τις οποία/ες το υπό αξιολόγηση νέο φάρμακο έχει πάρει έγκριση.

Η επίδραση στον προϋπολογισμό είναι η διαφορά ανάμεσα στα δύο σενάρια για τα αντίστοιχα χρόνια της ανάλυσης. Ως «έτος» ορίζεται ένα πλήρες ημερολογιακό έτος, αμέσως μετά την λήψη της απόφασης σχετικά με την υιοθέτηση του νέου υπό αξιολόγηση φαρμάκου στη φαρμακευτική αγορά.

ΠΡΟΤΥΠΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Περιεχόμενα

1. Πληροφορίες σχετικά με το προϊόν και τον αιτούντα.....
2. Χαρακτηριστικά του φαρμάκου
 - 2.1. Πληροφορίες σχετικά με τη συσκευασία του φαρμάκου
 - 2.2. Θεραπευτική Αγωγή με το φάρμακο
 - 2.3. Πληροφορίες σχετικά με τις συνθήκες κάτω από τις οποίες χορηγείται το φάρμακο.
3. Άλλες πληροφορίες σχετικά με το υπό αξιολόγηση φάρμακο.....
 - 3.1. Καθεστώς έγκρισης του υπό αξιολόγηση φαρμάκου.....
4. Κλινική Αποτελεσματικότητα
5. Οικονομική Αξιολόγηση.....
 - 5.1. Αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας
 - 5.2. Αναλύσεις επίπτωσης στον προϋπολογισμό.....
6. Συνοδές διαγνωστικές εξετάσεις

1. Πληροφορίες σχετικά με το προϊόν και τον αιτούντα

Εγκεκριμένη ονομασία του φαρμάκου:

Δραστική ουσία:

ATC code:

Εμπορικό όνομα:

Εγκεκριμένη ένδειξη/εγκεκριμένες
ενδείξεις (σύμφωνα με την
κωδικοποίηση ICD10):

Εταιρεία:

Υποβάλλεται από:

Όνομα:

Θέση:

Υπογραφή:

Ημερομηνία:

Για περαιτέρω πληροφορίες παρακαλώ επικοινωνήστε με:

Όνομα:

Θέση:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο:

E-mail:

2. Χαρακτηριστικά του φαρμάκου

2.1. Πληροφορίες σχετικά με τη συσκευασία του φαρμάκου

	Μέγεθος Συσκευασίας	Περιεκτικότητα	Μορφή	Κωδικός συσκευασίας (αν είναι διαθέσιμος, για παράδειγμα, ο κωδικός VnR ή το barcode)
Συσκευασία 1				
<i>[Προσθέστε γραμμές για κάθε επιπρόσθετη συσκευασία]</i>				

2.2. Θεραπευτική Αγωγή με το φάρμακο¹

Οδός/ μέθοδος χορήγησης:	
Δόση:	
Συχνότητα δόσεων:	
Διάρκεια της θεραπείας:	
Προβλεπόμενος αριθμός επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπειών:	
Ρυθμίσεις δοσολογίας:	
Συγχορήγηση συμπληρωματικών, της θεραπείας, φαρμάκων (αν ναι, ποια)	
Απαιτεί η χορήγηση του φαρμάκου την διεξαγωγή συνοδών εργαστηριακών εξετάσεων, προκειμένου να εντοπιστούν οι ασθενείς εκείνοι που μπορούν να επιλεγούν για την θεραπεία; Αν ναι, τότε ο αιτών θα πρέπει να συμπληρώσει τον πίνακα 6, ως μέρος της φάρμακο-οικονομικής του αξιολόγησης.	

¹ Ο πίνακας 2.2 συμπληρώνεται για κάθε συσκευασία

2.3. Πληροφορίες σχετικά με τις συνθήκες κάτω από τις οποίες χορηγείται το φάρμακο.

<p>Επίπεδο περίθαλψης στο οποίο χορηγείται το υπό αξιολόγηση φάρμακο.</p> <p><input type="checkbox"/> Οποιοδήποτε επίπεδο περίθαλψης (πρωτοβάθμια, νοσοκομειακή)</p> <p><input type="checkbox"/> Μόνο για νοσοκομειακή χρήση</p> <p><input type="checkbox"/> Μόνο σε αναγνωρισμένα κέντρα</p> <p><input type="checkbox"/> Άλλο – παρακαλώ διευκρινίστε</p> <p>.....</p>
<p>Παρακαλώ δηλώστε τους επαγγελματίες υγείας που θα πρέπει να συνταγογραφούν το υπό αξιολόγηση φάρμακο</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p>Παρακαλώ δηλώστε τα προβλεπόμενα οφέλη από την χορήγηση του υπό αξιολόγηση φαρμάκου, καθώς και του βαθμό καινοτομίας του*</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>

* Για παράδειγμα, αν το υπό αξιολόγηση φάρμακο παρέχει αυξημένη ασφάλεια, καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς, ή αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τις υπάρχουσες θεραπευτικές αγωγές. Παρακαλώ λάβετε υπόψη σας, ότι ο βαθμός καινοτομίας κρίνεται λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα της πάθησης, την διαθεσιμότητα αποτελεσματικών εναλλακτικών θεραπειών και την έκταση του θεραπευτικού αποτελέσματος, σύμφωνα με το σύστημα Ahlqvist-Rastad's.

3. Άλλες πληροφορίες σχετικά με το υπό αξιολόγηση φάρμακο

<p>1. Πληροφορίες σχετικά με το υπό αξιολόγηση φάρμακο</p> <p><input type="checkbox"/> Είναι το υπό αξιολόγηση φάρμακο μια νέα δραστική</p> <p><input type="checkbox"/> Είναι βιο-ομοειδές</p> <p><input type="checkbox"/> Αφορά στην παράταση της άδειας κυκλοφορίας</p> <p><input type="checkbox"/> Είναι γενόσημο</p> <p><input type="checkbox"/> Πρόκειται για νέο συνδυασμό σταθερών δραστικών</p> <p><input type="checkbox"/> Άλλο – Παρακαλώ διευκρινίστε</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p>2. Αν το υπό αξιολόγηση φάρμακο είναι επώνυμο βιο-ομοειδές, παρακαλώ προσκομίστε λεπτομέρειες σχετικά με την έγκριση και πληροφορίες σχετικά με:</p> <ul style="list-style-type: none"> • το προϊόν αναφοράς, και αν αυτό κυκλοφορεί στην Ελλάδα • Άλλες χώρες στις οποίες το συγκεκριμένο προϊόν κυκλοφορούσε (ΗΠΑ, Ε.Ε., Καναδάς, κλπ.) • Άλλα βιο-ομοειδή προϊόντα με την ίδια δραστική ουσία που είναι ήδη διαθέσιμα στην Ελληνική φαρμακευτική αγορά ή την Ε.Ε.
<p>3. Αν το υπό αξιολόγηση φάρμακο είναι ένας νέος συνδυασμός δραστικών ουσιών, παρακαλώ προσκομίστε λεπτομέρειες σχετικά με τις άδειες εγκρίσεων των συστατικών του προϊόντος στην Ελλάδα. Έχει η Επιτροπή Αξιολόγησης εκδώσει συστάσεις για τα επιμέρους συστατικά του νέου συνδυασμού;</p>
<p>4. Αποτελεί το υπό αξιολόγηση φάρμακο μια νέα φαρμακολογική μορφή ενός καθιερωμένου φαρμάκου; Έχει η Επιτροπή Αξιολόγησης εκδώσει συστάσεις στο παρελθόν για παρασκεύασμα με τις ίδιες ενδείξεις;</p>
<p>5. Αν το υπό αξιολόγηση φάρμακο είναι μια νέα δραστική ουσία, παρακαλώ προσκομίστε στοιχεία-δεδομένα σχετικά με τα τρέχοντα θεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων των θεραπευτικών σχημάτων που αναμένεται να αντικατασταθούν με την νέα θεραπεία.</p>
<p>6. Αν το υπό αξιολόγηση φάρμακο αφορά στην παράταση της άδειας κυκλοφορίας (π.χ. νέα ένδειξη) ενός υπάρχοντος φαρμάκου, παρακαλώ προσκομίστε στην Επιτροπή οποιαδήποτε προηγούμενη σύσταση της Επιτροπής για τις λοιπές εγκεκριμένες ενδείξεις για τις οποίες το προϊόν αξιολογήθηκε.</p>
<p>7. Είναι πιθανόν το φάρμακο να συνδέεται με Προγράμματα Πρόσβασης των Ασθενών και/ή έχει στο παρελθόν ένα Πρόγραμμα Πρόσβασης Ασθενών συσχετιστεί με διαφορετική φαρμακολογική μορφή ή ένδειξη αυτού του φαρμάκου;</p>
<p>8. Προσκομίστε οποιαδήποτε άλλη πληροφορία σχετικά με το υπό αξιολόγηση φάρμακο, που εσείς κρίνετε ότι μπορεί να είναι σημαντική, και δεν περιέχεται σε κάποιο από τα τμήματα του παρόντος εγγράφου.</p>

3.1. Καθεστώς έγκρισης του υπό αξιολόγηση φαρμάκου

Παρακαλώ ακολουθήστε τα επόμενα βήματα σχετικά με το καθεστώς εγκρίσεων του υπό αξιολόγηση φαρμάκου:

1. Συμπληρώστε τον πίνακα που ακολουθεί σχετικά με το καθεστώς έγκρισης του φαρμάκου στην χώρα μας, αλλά και σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες, τον Καναδά και την Αυστραλία.
2. Καθορίστε την διαδικασία έγκρισης του υπό αξιολόγηση φαρμάκου (π.χ. centralised, mutual recognition, decentralised procedure).
3. Δηλώστε αν το υπό αξιολόγηση φάρμακο υπάγεται σε κάποιο ειδικό καθεστώς εγκρίσεων (π.χ. ορφανό φάρμακο, γενόσημο, βιο-ομοειδές, κλπ.).
4. Δηλώστε αν υπάρχουν υπό εξέλιξη διαδικασίες για νέες ενδείξεις, ή υπό εξέλιξη διαδικασίες που αφορούν στις υπάρχουσες ενδείξεις για το υπό αξιολόγηση φάρμακο.
5. Περιγράψτε τα κύρια σημεία που συζητήθηκαν στον EMA, ή άλλο ρυθμιστικό οργανισμό εγκρίσεων φαρμακευτικών προϊόντων, για την (τις) ένδειξη (ενδείξεις) του υπό αξιολόγηση φάρμακο. Δηλώστε αν υπάρχουν θέματα που οδήγησαν στο να επισυναφθούν ειδικές παρατηρήσεις στην έγκριση του υπό αξιολόγηση φαρμάκου, καθώς και τις αποκλίνουσες απόψεις (divergence opinion) των μελών της Επιτροπής Εγκρίσεων του EMA.

Χώρα	Οργανισμός που εκδίδει την έγκριση	Κατά λέξη περιγραφή των αναμενόμενων ενδείξεων	(Αναμενόμενη) Ημερομηνία Έγκρισης	Τύπος Έγκρισης (Πλήρης, conditional, exceptional)	Κυκλοφόρησε (ναι/όχι). Αν όχι, ενημερώστε για την πιθανή ημερομηνία κυκλοφορίας	Αριθμός Έγκρισης Προϊόντος (αν είναι διαθέσιμος)
Χώρα υποβολής						
Άλλες χώρες						

4. Κλινική Αποτελεσματικότητα

Όλες οι αναγκαίες πληροφορίες σχετικά με το υπό αξιολόγηση φάρμακο, καθώς και ο τρόπος δράσης του, πρέπει να βασίζονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος ή ισοδύναμου με αυτό εγγράφου, που υποβάλλεται από τον ΚΑΚ στον ΕΟΦ για την έγκριση του προϊόντος.

Επιπρόσθετα όμως, συστηματικές έρευνες για μελέτες που αφορούν στο υπό αξιολόγηση φάρμακο και συγκριτικές μελέτες με εναλλακτικά συγκρίσιμα φάρμακα θα πρέπει να παρέχονται από τον αιτούντα (ΚΑΚ). Η στρατηγική της έρευνας και η επιλογή των κριτηρίων των συγκεκριμένων μελετών θα πρέπει να περιγράφονται.

Επισκόπηση των κλινικών μελετών που παρέχονται από τον αιτούντα

Μελέτη (acronym, ID no.)	Τύπος σχεδιασμού	Αναφορά	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Συμπέρασμα
Μελέτη 1					
Μελέτη 2					

Λεπτομερής περιγραφή των μελετών που προσκομίζονται από τον αιτούντα

Μελέτη (acronym, ID no.)	Μελέτη 1	Μελέτη 2	Μελέτη 3	Κλπ.
Χώρες / κέντρα διεξαγωγής της μελέτης				
Σχεδιασμός/τύπος της μελέτης				
Διάρκεια της μελέτης				
Κριτήρια εισόδου				
Κριτήρια αποκλεισμού				
Μέθοδος τυχαιοποίησης				
Μέθοδος τυφλοποίησης (ερευνητής, ασθενής, αξιολογητές αποτελεσμάτων)				
Παρέμβαση (n=)				
Σύγκριση/έλεγχος (n=)				
Κριτήρια έκβασης	Πρωτεύον			
	Δευτερεύον			
Αποτελέσματα	Πρωτεύοντα			
	Δευτερεύοντα			
Χρόνος παρακολούθησης				

Σύστημα ταξινόμησης Ahlqvist-Rastad's

			N	%
Φάρμακα για παθήσεις που δεν υπάρχουν διαθέσιμες θεραπείες	A			
Προστιθέμενη θεραπευτική αξία	B	B1		
		B2		
		B...		
		Υποσύνολο		
Όμοια θεραπευτική αξία	C	C1		
		C2		
		Υποσύνολο		

Κατώτερη θεραπευτική αξία	D	D1		
		D2		
		Υποσύνολο		
Σύνολο				

5. Οικονομική Αξιολόγηση

5.1. Αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας

Μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας για την Ελλάδα

Μελέτη	Έτος	Ποιος είναι ο τύπος του μοντέλου ανάλυσης?	Πληθυσμός ασθενών (ηλικία, φύλο, κατάσταση της υγείας, κλπ.)	Πρόσθετο όφελος σε QALY*	Πρόσθετα κόστη	ICER**	Σύγκριση
Μελέτη 1							
Μελέτη 2							
κλπ.							

* QALY: Quality-Adjusted Life Years ** ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

Αν ο αιτών διαθέτει δημοσιευμένες οικονομικές αναλύσεις που αφορούν στο υπό αξιολόγηση φάρμακο, τότε αυτός καλείται να τις προσκομίσει στην Επιτροπή. Ο αιτών (ΚΑΚ) πρέπει επίσης να συμπληρώσει τον πίνακα που ακολουθεί, αναφορικά με μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητάς.

Μελέτη	Έτος	Χώρα στην οποία η μελέτη διεξάχθηκε	Ποιος είναι ο τύπος του μοντέλου ανάλυσης	Πληθυσμός ασθενών (ηλικία, φύλο, κατάσταση της υγείας, κλπ.)	Πρόσθετο όφελος σε QALY*	Πρόσθετα κόστη	ICER*	Σύγκριση
Μελέτη 1								
Μελέτη 2								
κλπ.								

* QALY: Quality-Adjusted Life Years ** ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

5.2. Αναλύσεις επίπτωσης στον προϋπολογισμό

Επιδημιολογία της πάθησης					
	Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3	Έτος	Έτος Χ
Επιπολασμός της ασθένειας (Prevalence of the Disease)					
Επίπτωση της ασθένειας (Incidence of the Disease)					
Εκτιμώμενος αριθμός των ασθενών με την συγκεκριμένη παθολογική κατάσταση					
Εκτιμώμενη θνητότητα					
Μέση διάρκεια επιβίωσης από την στιγμή της διάγνωσης					
Σύνολο θεραπευόμενων ασθενών					
Αριθμός θεραπευόμενων ανά έτος					

Αριθμός ή ποσοστό των ασθενών που θα λάβουν το φάρμακο, αν αυτό εγκριθεί					
	Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3	Έτος	Έτος Χ
Υπό αξιολόγηση φάρμακο					
Συγκριτικό φάρμακο Α					
Συγκριτικό φάρμακο Β					
Συγκριτικό φάρμακο C					
Εκτιμώμενο % μείωσης του φαρμάκου που θα αντικατασταθεί					

Παρακαλώ προσθέστε περισσότερες γραμμές αν περισσότερα φάρμακα πρόκειται να αντικατασταθούν

Αριθμός ή ποσοστό των ασθενών υπό θεραπεία, αν το υπό αξιολόγηση φάρμακο δεν εγκριθεί					
	Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3	Έτος	Έτος Χ
Υπό αξιολόγηση φάρμακο	-	-	-	-	-
Συγκριτικό φάρμακο Α					
Συγκριτικό φάρμακο Β					
Συγκριτικό φάρμακο C					

Ετήσιο κόστος (ετήσιο ανά ασθενή Χ αριθμό ασθενών ανά έτος) αν το υπό αξιολόγηση φάρμακο εγκριθεί για αποζημίωση					
	Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3	Έτος	Έτος Χ
Υπό αξιολόγηση φάρμακο					
Συγκριτικό φάρμακο Α					

Συγκριτικό φάρμακο Β					
Συγκριτικό φάρμακο C					
Συνολικό κόστος					
Εκτιμώμενο κόστος του φαρμάκου που θα αντικατασταθεί					
Εκτιμώμενο κόστος μη φαρμακευτικών θεραπειών και γενικότερων μέτρων φροντίδας που θα υποκατασταθούν					

Παρακαλώ προσθέστε περισσότερες γραμμές αν περισσότερα φάρμακα πρόκειται να αντικατασταθούν

Ετήσιο κόστος (ετήσιο ανά ασθενή X αριθμό ασθενών ανά έτος) αν το υπό αξιολόγηση φάρμακο δεν εγκριθεί για αποζημίωση					
	Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3	Έτος	Έτος X
Υπό αξιολόγηση φάρμακο	-	-	-	-	-
Συγκριτικό φάρμακο Α					
Συγκριτικό φάρμακο Β					
Συγκριτικό φάρμακο C					
Συνολικό κόστος					

Επίπτωση στον προϋπολογισμό	Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3	Έτος	Έτος X
+ Εκτιμώμενη επίπτωση στον προϋπολογισμό εάν το φάρμακο εγκριθεί για αποζημίωση					
- Εκτιμώμενη επίπτωση στον προϋπολογισμό εάν το φάρμακο δεν εγκριθεί για αποζημίωση					

6. Συνοδές διαγνωστικές εξετάσεις

Ο αιτών πρέπει να συμπληρώσει τον ακόλουθο πίνακα, αν το υπό αξιολόγηση φάρμακο απαιτεί την διενέργεια συνοδών διαγνωστικών εξετάσεων, πέραν αυτών που ήδη περιλαμβάνονται στο πρωτόκολλο διάγνωσης / παρακολούθησης / θεραπευτικής αντιμετώπισης της συγκεκριμένης νόσου ή παθολογικής κατάστασης, προκειμένου να εντοπιστούν οι ασθενείς που θα μπορούσαν να ακολουθήσουν τη θεραπεία.

Παρακαλώ να λάβετε υπόψη σας ότι οι πληροφορίες αυτές πρέπει να βασίζονται σε δεδομένα που χρησιμοποιούνται για την οικονομική αξιολόγηση και την επίπτωση στον προϋπολογισμό του υπό αξιολόγηση φαρμάκου. Η Επιτροπή Αξιολόγησης θα αποκαλύπτει την πληροφορία σε ειδικούς μοριακούς βιολόγους ή παθολογοανατόμους που θα μπορούσαν να συμβουλευθούν την Επιτροπή σχετικά με πτυχές των συνοδών διαγνωστικών εξετάσεων.

Εγκεκριμένο όνομα (δραστική) του υπό αξιολόγηση φαρμάκου :	
Εμπορικό όνομα:	
Ένδειξη:	
Εταιρεία:	
1. Στρατηγική διαγνωστικού ή εργαστηριακού- ελέγχου	
1) Περιγράψτε τον αλγόριθμο του εργαστηριακού ελέγχου, συμπεριλαμβανομένης της οικονομικής ανάλυσης.	
2) Το συγκεκριμένο εργαστηριακό τεστ βρίσκεται υπό καθεστώς προστασίας της πατέντας;	
3) Στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC) για το υπό αξιολόγηση φάρμακο απαιτείται να γίνεται χρήση του συγκεκριμένου εργαστηριακού τεστ;	
2. Αριθμός ασθενών	
1) Πόσοι ασθενείς θα χρειασθεί να κάνουν τη συγκεκριμένη εργαστηριακή εξέταση για αυτόν τον βιο-δείκτη στην Ελλάδα;	
2) Ποιος είναι ο εκτιμώμενος επιπολασμός αυτού του βιο-δείκτη σε αυτούς που πρόκειται να ελεγχθούν;	
3) Τι ποσοστό των δειγμάτων είναι πιθανόν να είναι ανεπαρκές ως προς το μέγεθος και την ποιότητα, για τη στήριξη των	

εργαστηριακών εξετάσεων των συγκεκριμένων βιο-δεικτών; Παρακαλώ να παρέχετε λεπτομέρειες σχετικά με αυτή την παράμετρο.	
3. Ακρίβεια της εργαστηριακής εξέτασης	
Ποια είναι η ακρίβεια της ακολουθίας του εργαστηριακού τεστ (π.χ. ευαισθησία, εξειδίκευση, θετικές και αρνητικές τιμές πρόγνωσης);	
4. Κόστη	
1) Ποιο είναι το κόστος ανά εργαστηριακή εξέταση που πραγματοποιείται στο οικονομικό μοντέλο που καταθέσατε; Παρακαλώ να προσκομίσετε μια ανάλυση του συνολικού κόστους, συμπεριλαμβανομένων του κόστους προσωπικού, αναλωσίμων και εξοπλισμού.	
2) Ποιο είναι το κόστος ανά ασθενή που συμπεριλαμβάνεται στο οικονομικό μοντέλο (π.χ. κόστος ανά ασθενή που εντοπίστηκε με τον συγκεκριμένο μοριακό βιο-δείκτη);	
5. Θέματα υπηρεσιών	
1) Υπάρχει πιθανότητα να απαιτηθούν συγκεκριμένες υπηρεσίες που σχετίζονται με την είσοδο του συγκεκριμένου εργαστηριακού τεστ για τον συγκεκριμένο βιο-δείκτη, στο ΕΣΥ της Ελλάδας; αν ναι παρακαλώ περιγράψτε (π.χ. πρόσθετες βιοψίες κλπ.)	
2) Περιλαμβάνεται το κόστος αυτών των υπηρεσιών, στο τμήμα που αφορά στην επίπτωση στον προϋπολογισμό, στο σχετικό έγγραφο που καταθέσατε στην Επιτροπή;	

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΙΔΙΚΗ ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

(Άρθρου 252 παρ. 2, ν. 4512/2018)

Ο/Η υπογράφων/ουσα
 του..... κάτοικος
 οδός....., κάτοχος του υπ'
 αριθμ. Α.Δ.Τ. ως συμμετέχων/ουσα στην Επιτροπή Αξιολόγησης και
 Αποζημίωσης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης, καθώς και στις συνεδριάσεις της, υπό
 την ιδιότητα του

- 1) μέλους της Επιτροπής
- 2) εξωτερικού εμπειρογνώμονα – αξιολογητή
- 3) γραμματέα

Ι) δηλώνω με την παρούσα ότι ο ίδιος και οι συγγενείς μου έως δεύτερο βαθμό
 συγγένειας εξ αίματος ή εξ αγχιστείας

δεν έχω/έχουμε (κατά τη χρονική στιγμή της υπογραφής της παρούσας)

και δεν είχα/είχαμε δύο έτη πριν το διορισμό

έχω/έχουμε (κατά τη χρονική στιγμή της υπογραφής της παρούσας)

ή/και είχα/είχαμε δύο έτη πριν το διορισμό

τα κάτωθι άμεσα οικονομικά συμφέροντα με επιχείρηση που είναι Κάτοχος Άδειας
 Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ή παραγωγός φαρμάκων ή επιχείρηση χονδρικής πώλησης
 φαρμάκων :

α) σχέση εξαρτημένης εργασίας ή έργου ή παροχής ανεξαρτήτων υπηρεσιών

β) σχέση παροχής συμβουλών

γ) οικονομικά δικαιώματα επί των ως άνω επιχειρήσεων (π.χ. κατοχή κεφαλαίου,
 μετοχών και μεριδίων, ομολόγων, δικαιωμάτων προαίρεσης αγοράς μετοχών,
 αποζημιώσεις, δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας, κτλ.)

δ) ιδιότητα μέλους Διοικητικού Συμβουλίου ή νομίμου εκπροσώπου των ως άνω
 επιχειρήσεων

II) Επίσης, δηλώνω με την παρούσα ότι ο ίδιος ή/και οι συγγενείς μου έως δεύτερο βαθμό
 συγγένειας εξ αίματος ή εξ αγχιστείας

δεν έχω/έχουμε (κατά τη χρονική στιγμή της υπογραφής της παρούσας)
 και δεν είχα/είχαμε δύο έτη πριν το διορισμό

έχω/έχουμε (κατά τη χρονική στιγμή της υπογραφής της παρούσας)
 ή/και είχα/είχαμε δύο έτη πριν το διορισμό

άλλα συμφέροντα, σχετιζόμενα με τον ΚΑΚ

..... (επωνυμία, διεύθυνση) του οποίου η αίτηση με αριθ.
 πρωτ. εξετάζεται κατά τη συνεδρίαση της Επιτροπής
 Αξιολόγησης της.....(ημερομηνία) και συγκεκριμένα:

Ως άλλα συμφέροντα νοούνται ενδεικτικά, αλλά όχι περιοριστικά, η συμμετοχή –υπό οποιαδήποτε ιδιότητα- σε κλινικές δοκιμές ή κλινικές μελέτες που έχει διενεργήσει ο ΚΑΚ, η συμμετοχή –υπό οποιαδήποτε ιδιότητα- σε μη εμπορικές κλινικές μελέτες αναφορικά με φάρμακο του ΚΑΚ, η έκφραση γνώμης σχετικά με την ολοκλήρωση ενός ερευνητικού έργου, αναφορικά με την κλινική ή/και την οικονομική αποτελεσματικότητα φαρμάκου του ΚΑΚ, η συμμετοχή σε advisory boards, η κατοχή θέσης σε δημόσιο οργανισμό/δημόσια υπηρεσία/ ευρωπαϊκούς οργανισμούς/ άλλες επιτροπές από την οποία υπάρχει οικονομική ή άλλα αλληλεπίδραση με τον ΚΑΚ).

Η παρούσα δήλωσή μου είναι αληθής και ακριβής και συναινώ στην τήρηση του συγκεκριμένου εγγράφου στα αρχεία (φυσικά και ηλεκτρονικά) της Επιτροπής Αξιολόγησης, καθώς και στη δημοσιοποίηση της δήλωσής μου στον επίσημο ιστότοπο της Επιτροπής Αξιολόγησης και του Υπουργείου Υγείας.

Τόπος

Ημερομηνία

Υπογραφή

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΔΗΛΩΣΗ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

(Άρθρου 253 παρ. 1, ν. 4512/2018)

Ο/Η υπογράφων/ουσα
 του..... κάτοικος
 οδός....., κάτοχος του υπ'
 αριθμ. Α.Δ.Τ. ως συμμετέχων/ουσα στην Επιτροπή Αξιολόγησης και
 Αποζημίωσης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης, καθώς και στις συνεδριάσεις της, υπό
 την ιδιότητα του

- 4) μέλους της Επιτροπής
- 5) εξωτερικού εμπειρογνώμονα – αξιολογητή
- 6) γραμματέα
- 7) τακτικού μέλους της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση που έχει διορίσει η Ελλάδα στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency)
- 8) εκπροσώπου της ΗΔΙΚΑ ΑΕ
- 9) Άλλο.....

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

• Αναλαμβάνω να τηρώ απόλυτη εχεμύθεια για όλες τις εμπιστευτικές πληροφορίες, δηλαδή όλες τις πληροφορίες, γεγονότα, δεδομένα και κάθε άλλο θέμα για τα οποία αποκτώ γνώση κατά την άσκηση των καθηκόντων μου ή/και κατά την παρουσία μου στις συνεδριάσεις της Επιτροπής Αξιολόγησης.

Επίσης, αναλαμβάνω να τηρώ απόλυτη εχεμύθεια για όλα τα εμπιστευτικά έγγραφα, δηλαδή για όλα τα έγγραφα και σχέδια εγγράφων (επίσημα ή ανεπίσημα) και τις πληροφορίες που εμπεριέχονται σε αυτά, των οποίων λαμβάνω γνώση άμεσα ή έμμεσα κατά την άσκηση των καθηκόντων μου ή/και κατά την παρουσία μου στις συνεδριάσεις της Επιτροπής Αξιολόγησης.

Σε περίπτωση αμφιβολίας, όλες οι πληροφορίες που περιέρχονται σε γνώση μου θεωρούνται άκρως εμπιστευτικές. Η εμπιστευτικότητα της κάθε πληροφορίας δεν επηρεάζεται από το εάν αυτή περιήλθε σε γνώση μου προφορικά, εγγράφως, ηλεκτρονικά ή με οποιονδήποτε άλλο τρόπο.

• Δεσμεύομαι να μην αποκαλύψω (ή εξουσιοδοτήσω οποιοδήποτε άλλο πρόσωπο να αποκαλύψει) με οποιονδήποτε τρόπο σε οποιονδήποτε τρίτο οποιαδήποτε εμπιστευτική πληροφορία ή έγγραφο και να μην χρησιμοποιήσω (ή εξουσιοδοτήσω οποιοδήποτε άλλο πρόσωπο να χρησιμοποιήσει) οποιαδήποτε εμπιστευτική πληροφορία ή έγγραφο, για σκοπούς πέραν αυτών που έχουν σχέση με την λειτουργία της Επιτροπής Αξιολόγησης.

• Οι ως άνω δεσμεύσεις μου δεν περιορίζονται χρονικά, αλλά δεν ισχύουν για έγγραφα ή πληροφορίες που μπορώ άμεσα να αποδείξω ότι ήταν γνωστά σε εμένα πριν από την ανάληψη αυτής της υποχρέωσης ή που έγιναν δημοσίως γνωστά, χωρίς παραβίαση των ως δεσμεύσεων.

• Η παρούσα δήλωσή μου είναι ακριβής και συναινώ στην τήρηση του συγκεκριμένου εγγράφου στα αρχεία (φυσικά και ηλεκτρονικά) της Επιτροπής Αξιολόγησης, καθώς και στη δημοσιοποίηση της δήλωσής μου στον επίσημο ιστότοπο της Επιτροπής Αξιολόγησης και του Υπουργείου Υγείας.

Τόπος

Ημερομηνία

Υπογραφή

ΑΡΘΡΟ 18
ΕΝΑΡΞΗ ΙΣΧΥΟΣ

Η παρούσα ισχύει από τη δημοσίευσή της στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.
Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 5 Ιουλίου 2018

Ο Υπουργός

ΑΝΔΡΕΑΣ ΞΑΝΘΟΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

Το Εθνικό Τυπογραφείο αποτελεί δημόσια υπηρεσία υπαγόμενη στο Υπουργείο Διοικητικής Ανασυγκρότησης και έχει την ευθύνη τόσο για τη σύνταξη, διαχείριση, εκτύπωση και κυκλοφορία των Φύλλων της Εφημερίδας της Κυβερνήσεως (ΦΕΚ), όσο και για την κάλυψη των εκτυπωτικών - εκδοτικών αναγκών του δημοσίου και του ευρύτερου δημόσιου τομέα (ν. 3469/2006/Α' 131 και π.δ. 29/2018/Α' 58).

1. ΦΥΛΛΟ ΤΗΣ ΕΦΗΜΕΡΙΔΑΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ (ΦΕΚ)

- Τα **ΦΕΚ σε ηλεκτρονική μορφή** διατίθενται δωρεάν στο **www.et.gr**, την επίσημη ιστοσελίδα του Εθνικού Τυπογραφείου. Όσα ΦΕΚ δεν έχουν ψηφιοποιηθεί και καταχωριστεί στην ανωτέρω ιστοσελίδα, ψηφιοποιούνται και αποστέλλονται επίσης δωρεάν με την υποβολή αίτησης, για την οποία αρκεί η συμπλήρωση των αναγκαίων στοιχείων σε ειδική φόρμα στον ιστότοπο **www.et.gr**.

- Τα **ΦΕΚ σε έντυπη μορφή** διατίθενται σε μεμονωμένα φύλλα είτε απευθείας από το Τμήμα Πωλήσεων και Συνδρομητών, είτε ταχυδρομικά με την αποστολή αιτήματος παραγγελίας μέσω των ΚΕΠ, είτε με ετήσια συνδρομή μέσω του Τμήματος Πωλήσεων και Συνδρομητών. Το κόστος ενός ασπρόμαυρου ΦΕΚ από 1 έως 16 σελίδες είναι 1,00 €, αλλά για κάθε επιπλέον οκτασέλιδο (ή μέρος αυτού) προσαυξάνεται κατά 0,20 €. Το κόστος ενός έγχρωμου ΦΕΚ από 1 έως 16 σελίδες είναι 1,50 €, αλλά για κάθε επιπλέον οκτασέλιδο (ή μέρος αυτού) προσαυξάνεται κατά 0,30 €. Το τεύχος Α.Σ.Ε.Π. διατίθεται δωρεάν.

• Τρόποι αποστολής κειμένων προς δημοσίευση:

A. Τα κείμενα προς δημοσίευση στο ΦΕΚ, από τις υπηρεσίες και τους φορείς του δημοσίου, αποστέλλονται ηλεκτρονικά στη διεύθυνση **webmaster.et@et.gr** με χρήση προηγμένης ψηφιακής υπογραφής και χρονοσήμανσης.

B. Κατ' εξαίρεση, όσοι πολίτες δεν διαθέτουν προηγμένη ψηφιακή υπογραφή μπορούν είτε να αποστέλλουν ταχυδρομικά, είτε να καταθέτουν με εκπρόσωπό τους κείμενα προς δημοσίευση εκτυπωμένα σε χαρτί στο Τμήμα Παραλαβής και Καταχώρισης Δημοσιευμάτων.

- Πληροφορίες, σχετικά με την αποστολή/κατάθεση εγγράφων προς δημοσίευση, την ημερήσια κυκλοφορία των Φ.Ε.Κ., με την πώληση των τευχών και με τους ισχύοντες τιμοκαταλόγους για όλες τις υπηρεσίες μας, περιλαμβάνονται στον ιστότοπο (**www.et.gr**). Επίσης μέσω του ιστότοπου δίδονται πληροφορίες σχετικά με την πορεία δημοσίευσης των εγγράφων, με βάση τον Κωδικό Αριθμό Δημοσιεύματος (ΚΑΔ). Πρόκειται για τον αριθμό που εκδίδει το Εθνικό Τυπογραφείο για όλα τα κείμενα που πληρούν τις προϋποθέσεις δημοσίευσης.

2. ΕΚΤΥΠΩΤΙΚΕΣ - ΕΚΔΟΤΙΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ ΤΟΥ ΔΗΜΟΣΙΟΥ

Το Εθνικό Τυπογραφείο ανταποκρινόμενο σε αιτήματα υπηρεσιών και φορέων του δημοσίου αναλαμβάνει να σχεδιάσει και να εκτυπώσει έντυπα, φυλλάδια, βιβλία, αφίσες, μπλοκ, μηχανογραφικά έντυπα, φακέλους για κάθε χρήση, κ.ά.

Επίσης σχεδιάζει ψηφιακές εκδόσεις, λογότυπα και παράγει οπτικοακουστικό υλικό.

Ταχυδρομική Διεύθυνση: Καποδιστρίου 34, τ.κ. 10432, Αθήνα	Ιστότοπος: www.et.gr
ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ: 210 5279000 - fax: 210 5279054	Πληροφορίες σχετικά με την λειτουργία του ιστότοπου: helpdesk.et@et.gr
ΕΞΥΠΗΡΕΤΗΣΗ ΚΟΙΝΟΥ	Αποστολή ψηφιακά υπογεγραμμένων εγγράφων προς δημοσίευση στο ΦΕΚ: webmaster.et@et.gr
Πωλήσεις - Συνδρομές: (Ισόγειο, τηλ. 210 5279178 - 180)	Πληροφορίες για γενικό πρωτόκολλο και αλληλογραφία: grammateia@et.gr
Πληροφορίες: (Ισόγειο, Γρ. 3 και τηλεφ. κέντρο 210 5279000)	
Παραλαβή Δημ. Ύλης: (Ισόγειο, τηλ. 210 5279167, 210 5279139)	
Ωράριο για το κοινό: Δευτέρα ως Παρασκευή: 8:00 - 13:30	

Πείτε μας τη γνώμη σας,

για να βελτιώσουμε τις υπηρεσίες μας, συμπληρώνοντας την ειδική φόρμα στον ιστότοπό μας.

