

# ΑΡΧΕΙΑ ΕΛ.Ε.Φ.Ι.

(Ελληνική Εταιρεία  
Φαρμακευτικής Ιατρικής)

## eJOURNAL

### Editor in chief

Β. Μπαρούτσου

### Συντακτική Επιτροπή

Ε. Αλαβέρα

Ε. Ανθοπούλου

Ι. Αθανασιάδης

Κ. Σταυρινός

Χ. Ελευθερίου

### ΔΙΑΒΑΣΤΕ ΣΕ ΑΥΤΟ ΤΟ ΤΕΥΧΟΣ:

Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

σελ. 2

Φόρμα καταγραφής στοιχείων  
κλινικών μελετών

σελ. 5

Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας  
(HTA) στην Περίπτωση της Σπάνιας  
Νόσου Μεγαλακρίας

σελ. 7

Assessment of control of Type 2  
Diabetes Mellitus and cardiovascu-  
lar as well as stroke risk of patients  
per different treatment strategy in  
primary care setting in Greece

σελ.13

Σύγκριση των τριών κυρίαρχων  
παγκοσμίων συστημάτων  
Φαρμακοεπαγρύπνησης (Ευρώπη,  
Αμερική και Ιαπωνία).  
Είναι εναρμονισμένα ή όχι;

σελ.29



«Προφίλ» 2015  
Μαριλένα Ζαμπούρα

**Α**γαπητοί φίλοι και μέλη της ΕΛΕΦΙ,

Στο παρόν τεύχος παρουσιάζουμε πρόσφατες επιστημονικές εξελίξεις που σχετίζονται με την Φαρμακευτική Ιατρική, προτείνοντάς σας επιλεγμένα άρθρα από την διεθνή βιβλιογραφία.

Επιπλέον δημοσιεύουμε άρθρο σύγκρισης των συστημάτων Φαρμακοεπαγρύπνησης, δεδομένα μη παρεμβατικής κλινικής μελέτης για τη ρύθμιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στην Ελλάδα, επισκόπηση για την αξιολόγηση τεχνολογίας Υγείας για την σπάνια νόσο της μεγαλακρίας και ενημέρωση γύρω από την πρωτοβουλία της ΕΛΕΦΙ για την τρέχουσα εγκριτική πορεία των Κλινικών Μελετών στην Ελλάδα.

Τα ζητήματα γύρω από την έρευνα, την αξιολόγηση της καινοτομίας και την κλινική πράξη βρίσκονται σταθερά στο ενδιαφέρον μας και ευελπιστούμε ότι ανταποκρίνονται στις αναζητήσεις των μελών και φίλων της ΕΛΕΦΙ.

Αναμένουμε πάντα τις απόψεις σας και σας προσκαλούμε να τις διατυπώσετε με άρθρα σχολιασμού στο περιοδικό.

Με το τέλος της καλοκαιρινής περιόδου, επανερχόμαστε με τις εκδηλώσεις -συζητήσεις μας για τις οποίες θα έχετε σύντομα νέα μας!

Καλό φθινόπωρο

Εκ μέρους του Δ.Σ. ΕΛΕΦΙ  
Βαρβάρα Μπαρούτσου



Ελληνική Εταιρεία Φαρμακευτικής Ιατρικής (ΕΛ.Ε.Φ.Ι.)\*  
Μέλος της Διεθνούς Ομοσπονδίας Συλλόγων Φαρμακευτικής Ιατρικής (IFAPP)

Μαιάνδρου 23, Αθήνα 11528  
Τηλ.: 2107211845, 2107243161 (Ιατρική Εταιρεία Αθηνών)  
Fax: 2107226100  
email [president@elefi.gr](mailto:president@elefi.gr)

\* Στην ΕΛ.Ε.Φ.Ι. συμμετέχουν ως μέλη ιατροί, φαρμακοποιοί ή πτυχιούχοι βιολογικών επιστημών, οι οποίοι ασχολούνται με κλινικές μελέτες (έρευνα), φαρμακοεπαγρύπνηση, εγκρίσεις φαρμάκων και με άλλους τομείς της Φαρμακευτικής Ιατρικής.

# Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Βαρβάρα Μπαρούτσου

Επέλεξα τα προτεινόμενα άρθρα ως ενδιαφέροντα αλλά και αντιπροσωπευτικά των τάσεων στην διεθνή βιβλιογραφία του τομέα μας.

Ελπίζω να ανταποκρίνονται στις αναζητήσεις σας και θα αναμένω τον σχολιασμό σας σχετικά με τα θέματα αυτά, είτε σαν γράμματα ή άρθρα στο περιοδικό.

Καλή περιήγηση και ανάγνωση !

## 1. Patient Safety is not a Luxury

Source: <http://www.thelancet.com/action/doSearch?searchType=quick&searchText=Patient+safety+is+not+a+luxury&occurrences=articleTitle&journalCode=&searchScope=fullSite>

Vol. 387, March 2016

The fundamental tenet of medicine, first do no harm, seems obvious for the provision of high quality health care. Yet in the UK alone, on average, one incident of patient harm is reported every 35 seconds. Since the publication of the US Institute of Medicine report *To Err is Human* in 1999, improving reporting of harm and implementing measures to improve patient safety have been prioritised by health-care providers worldwide. However, statistics such as those reported in the UK clearly show that more needs to be done. On March 8–10, 2016, health-care professionals, researchers, and policy makers gathered in London for the

Looking forward, *Patient Safety 2030* provides a toolbox that highlights six areas with high potential to improve patient safety over the next 15 years. Of note, leadership at all levels, including from patients, is needed to strengthen safety in health systems and to foster a culture of safety. Education and training, in particular translating knowledge into practice, is essential for administrators and health-care providers alike. Digital health solutions are approached cautiously in the report, but rigorous evaluation of their effectiveness should be included in the toolbox. The almost ubiquitous use of smartphones and



## 2. Drug Regulation and Pricing — Can Regulators Influence Affordability

Source: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1601294#t=article>

PERSPECTIVE

DRUG REGULATION AND PRICING

### Drug Regulation and Pricing — Can Regulators Influence Affordability?

Hans-Georg Eichler, M.D., Hugo Hurts, M.Sc., Karl Broich, M.D., and Guido Rasi, M.D.

Public debate in the 1990s over drugs' clinical toxicity has given way to concerns about their financial toxicity. Although drug regulators aren't supposed to be concerned with pricing, they've been drawn into an acrimonious debate over the cost of medicines.

evidence standards to ensure that approved drugs have favorable benefit–risk profiles. Regulators have, for example, developed rigorous standards for the generation and analysis of clinical trial data and for acceptable trial end points and study designs. Regulatory requirements have undoubt-

matically drop. Even pharmaceutical executives admit that this assumption is naive; companies tend to charge whatever the market will bear. Any belief in a correlation between R&D costs and market price was dispelled during the recent debate over the price of the new hepatitis C drug

### 3. Good Clinical Practice Training: Identifying Key Elements and Strategies for Increasing Training Efficiency

Source: <http://dj.sagepub.com/content/early/2016/03/09/2168479016635220.abstract>

Jaime Arango, EdD<sup>1</sup>, Tina Chuck, MPH<sup>2</sup>, Susan S. Ellenberg, PhD<sup>3</sup>, Bridget Foltz, MS<sup>4</sup>, Colleen Gorman, MPH, MBA<sup>5</sup>, Heidi Hinrichs, MS<sup>6</sup>, Susan McHale, MS<sup>7</sup>, Kunal Merchant, PhD<sup>8,\*</sup>, Jonathan Seltzer, MD, MBA<sup>9</sup>, Stephanie Shapley, MBA<sup>10</sup>, and Gretchen Wild, MBA, MHA<sup>6</sup>

#### Abstract

Good Clinical Practice (GCP) is an international standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses, and reporting of clinical trials. The goal of GCP is to ensure the protection of the rights, integrity, and confidentiality of clinical trial participants and to ensure the credibility and accuracy of data and reported results. In the United States, trial sponsors generally require investigators to complete GCP training prior to participating in each clinical trial to foster GCP and as a method to meet regulatory expectations (ie, sponsor's responsibility to select qualified investigators per 21 CFR 312.50 and 312.53(a) for drugs and biologics and 21 CFR 812.40 and 812.43(a) for medical devices). This training requirement is often extended to investigative site

### 4. Transparency and the European Medicines Agency

Source: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1409464#t=article>

Sergio Bonini, M.D., Hans-Georg Eichler, M.D., Noël Wathion, Pharm., and Guido Rasi, M.D.

Transparency, whether in politics, finance, or science, is a fundamental value of our society. In health care, decisions about medicines made by governments,

products. It represents the first step in implementing the principle of allowing the widest possible access to data while respecting the privacy of personal data

Although the access policy is generally considered successful, some aspects of it were not universally welcomed. In 2013, three cases were brought to the General

### 5. Pragmatic Clinical trials

Source: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1510059#t=article>

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

#### REVIEW ARTICLE

#### THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

Jeffrey M. Drazen, M.D., David P. Harrington, Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., James H. Ware, Ph.D., and Janet Woodcock, M.D., *Editors*

## Pragmatic Trials

Ian Ford, Ph.D., and John Norrie, M.Sc.

From the Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow, Glasgow (I.F.), and the Centre for Healthcare Randomised Trials, Health Services Research Unit, University of Aberdeen, Aberdeen

PRAGMATISM IN CLINICAL TRIALS AROSE FROM CONCERNS THAT MANY trials did not adequately inform practice because they were optimized to determine efficacy.<sup>1</sup> Because such trials were performed with relatively small samples at sites with experienced investigators and highly selected participants,

## 6. Cost effectiveness and Clinical Guidelines

Source: [http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(16\)30445-4/abstract](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(16)30445-4/abstract)

< Previous Article

[July–August, 2016](#) Volume 19, Issue 5, Pages 512–515

Next Article >

### Cost-Effectiveness and Clinical Practice Guidelines: Have We Reached a Tipping Point?—An Overview

[Louis P. Garrison Jr., PhD](#)  

Department of Pharmacy, University of Washington, Seattle, WA, USA

#### Abstract

Given recent developments in the United States, where professional clinical societies have attempted to define "value" and consider it in their deliberations about appropriate care, this thematic article describes those recent specialty society efforts in the United States in cardiology and oncology and the multispecialty efforts in the United Kingdom for over 10 years. Despite our high levels of health spending, and our field's long and consistent approach to the basic tools of cost-effectiveness analysis (CEA), US private and public payers are not routinely or explicitly using CEAs in their reimbursement decisions. This is a puzzle that raises the following question: Why does the United States have so many skilled pharmacoeconomic practitioners and produce so many CEAs given this apparent lack of interest and trust? There are multiple reasons, but the

Source: [http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(16\)30447-8/fulltext](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(16)30447-8/fulltext)

< Previous Article

[July–August, 2016](#) Volume 19, Issue 5, Pages 525–530

Next Article >

### Clinical Guidelines: A NICE Way to Introduce Cost-Effectiveness Considerations?

[Michael Drummond, PhD](#)  

Centre for Health Economics, University of York, Heslington, York, UK

**Abstract**

Full Text

References

#### Abstract

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in the United Kingdom initiated its clinical guidelines program in 2001 and more than 200 guidelines have been produced to date. As with most of NICE's other programs, the clinical guidelines program also must take into account the relative costs and benefits of interventions when deciding whether to recommend them. The three main advantages of the program are that 1) it represents an important collaboration with the medical profession, thereby increasing the likelihood of recommendations being adopted; 2) the guidelines provide an opportunity to review all aspects of the clinical pathway, rather than focusing on only the adoption of a new technology; and 3) the guidelines offer the potential to discuss disinvestment as well as new investment. All the guidelines contain a

# Φόρμα καταγραφής στοιχείων κλινικών μελετών

Αγαπητοί συνάδελφοι

Μετά την ολοκλήρωση του 2ου Συνεδρίου της ΕΛΕΦΙ τον Μάρτιο, το Διοικητικό Συμβούλιο αποφάσισε να προχωρήσει σε στοχευμένες δράσεις προκειμένου να υποστηρίξει ενεργά την αντιμετώπιση των θεμάτων που αναδείχθηκαν. Με τον τρόπο αυτό το Συνέδριο εκτός από επιτυχημένη επιστημονική εκδήλωση, μπορεί να αποτελέσει και έναυσμα για δραστηριοποίηση που θα έχει τα επιθυμητά για όλους μας, θετικά και ουσιαστικά αποτελέσματα.

Μία από τις ενέργειες που αποφασίστηκαν ήταν η συλλογή στοιχείων, από τα μέλη της Εταιρείας μας που εργάζονται στον τομέα των κλινικών μελετών, όσον αφορά σε δυσκολίες που αντιμετώπισαν στις διαδικασίες έγκρισης/διεξαγωγής των διαφόρων προγραμμάτων. Για το σκοπό αυτό το ΔΣ ανέθεσε σε ομάδα από στελέχη του χώρου με εμπειρία στο αντικείμενο να οργανώσουν σχετική έρευνα.

Στα πλαίσια αυτά προετοιμάστηκε το αντίστοιχο έντυπο συλλογής στοιχείων, το οποίο έχει τη δυνατότητα να καταγράφει με συστηματικό τρόπο τα διάφορα ζητήματα τα οποία παρουσιάζονται κατά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών. Τα ζητήματα αυτά θα παρουσιαστούν με συγκεντρωτικό τρόπο στις κάθε φορά αρμόδιες αρχές προκειμένου να γίνουν οι αναγκαίες διορθωτικές ενέργειες. Παράλληλα όμως δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση ώστε να είναι εύκολη και γρήγορη η συμπλήρωση του εντύπου, λαμβάνοντας υπόψη το μεγάλο φόρτο εργασίας που καλούμαστε να διεκπεραιώσουμε καθημερινά.

Όπως μπορείτε να δείτε από το υπόδειγμα του εντύπου που ακολουθεί αυτού του σημειώματος (βλ. επόμενη σελ.), περιλαμβάνει κυρίως επιλογές και μπορεί να συμπληρωθεί σε λίγα μόλις λεπτά χωρίς να παραλείπονται ουσιαστικές πληροφορίες.

Είμαι σήμερα στην ευχάριστη θέση να σας ανακοινώσω ότι το έντυπο αναρτήθηκε στην ιστοσελίδα της ΕΛΕΦΙ και είναι πλέον έτοιμο να δεχθεί στοιχεία. [<http://elefi.gr/component/content/article/58-congresses-c/2nd-elefi-congress-c/306-form.html>]. Στην κατεύθυνση αυτή προτρέπω θερμά όλους τους συναδέλφους που εργάζονται στον τομέα των κλινικών μελετών να επισκεφθούν την ιστοσελίδα μας και να στείλουν τα σχετικά στοιχεία εντός των επόμενων τριών μηνών.

Κλείνοντας θα ήθελα να τονίσω ότι η διαχείριση όλων των σχετικών μεμονωμένων εντύπων και των αντίστοιχων στοιχείων θα γίνει με απόλυτα εμπιστευτικό και αξιόπιστο τρόπο. Τα στοιχεία θα δημοσιοποιηθούν συγκεντρωτικά και είμαι βέβαιη ότι θα αποτελέσουν πολύτιμο εργαλείο για την επιτυχή επίτευξη των προσπαθειών μας και τελικά για τη βελτίωση της καθημερινότητας των συναδέλφων που εργάζονται εντατικά σε αυτό τον τομέα.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς

Η Πρόεδρος  
Κ. Παπαθωμά

## ΦΟΡΜΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΕΩΝ (από το ΦΕΚ 390 και άλλων) ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

*Παρακαλούμε επιλέξτε την κατηγορία στην οποία υπάγεται το πρόβλημα που αντιμετωπίσατε και ακολούθως μπορείτε να παραθέσετε μια σύντομη περιγραφή.*

### Κατηγορία 1 : ΦΕΚ & Έγγραφα

- Απαιτούμενα δικαιολογητικά για την κατάθεση στο Επιστημονικό Συμβούλιο (ΕΣ) του Νοσοκομείου όχι σύμφωνα με το ΦΕΚ 390.
- Αίτημα για αλλαγές στη Σύμβαση Διεξαγωγής Κλινικής Μελέτης/μη τήρηση του προτύπου.

### Κατηγορία 2 : Καθυστερήσεις/εκτίμηση χρόνου (χρονοδιαγράμματα)

- Καθυστέρηση στο ΕΣ. Διάστημα καθυστέρησης:  ▾
- Μη έγκαιρη υπογραφή σύμβασης από Διοικητή/ΔΣ. Διάστημα καθυστέρησης:  ▾
- Καθυστέρηση στον Φορέα Οικονομικής Διαχείρισης. Διάστημα καθυστέρησης:  ▾

### Κατηγορία 3 : Αμοιβές, πληρωμές, κοστολόγηση, τιμολόγηση

- Αποκλίσεις από τα θεσμοθετημένα ποσοστά παρακράτησης στις αμοιβές.
- Κοστολόγηση εξετάσεων μη σύμφωνη με το ισχύον σχετικό ΦΕΚ.
- Μη έκδοση τιμολογίων.
- Προβλήματα στην απόδοση των προβλεπόμενων αμοιβών των ερευνητών.
- Άλλο, προσδιορίστε: \_\_\_\_\_.

### **Σύντομη Περιγραφή:**

**Αντιμετωπίσατε το πρόβλημα :**

Στο Νοσοκομείο:

 ▾

Η μελέτη ήταν :  ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ

ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ

Στον Φορέα Διαχείρισης

 ▾

Στοιχεία Αναφέροντος:.....

# Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας (HTA) στην Περίπτωση της Σπάνιας Νόσου Μεγαλακρίας

Χρήστος Ελευθερίου,  
M.Sc., Ph.D., μέλος Δ.Σ. ΕΛΕΦΙ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεγαλακρία είναι μια σπάνια χρόνια νόσος οφειλόμενη σε όγκο της υπόφυσης ο οποίος υπερπαράγει αυξητική ορμόνη (GH). Λόγω του ευρέως φάσματος συννοσηροτήτων επιβαρύνει σημαντικά σε κλινικό και οικονομικό επίπεδο τους ασθενείς και το σύστημα υπηρεσιών υγείας.

Παράγοντες μεγέθυνσης των κοινωνικοοικονομικών επιπτώσεων της μεγαλακρίας αποτελούν η καθυστερημένη διάγνωση και η μη ικανοποιητική ρύθμιση των ασθενών, επιφέροντες αυξημένη νοσηρότητα, θνησιμότητα και υψηλό κόστος.

Η φαρμακευτική θεραπεία εμφανίζεται να έχει τη μεγαλύτερη συμμετοχή στο συνολικό ιατρικό κόστος. Η Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας (HTA) μπορεί να βοηθήσει στην υιοθέτηση οικονομικά αποδοτικών επιλογών ως προς την αντιμετώπιση της μεγαλακρίας.

## Η ΝΟΣΟΣ

Οι σπάνιες νόσοι, αναφέρονται επίσης και ως ορφανές, επηρεάζουν ένα μικρό ποσοστό του πληθυσμού. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση στις σπάνιες νόσους κατατάσσονται απειλητικές για τη ζωή ή χρόνιες φθοροποιές νόσοι με επιπολασμό μικρότερο από 1 στα 2.000 άτομα (1). Η μεγαλακρία κατατάσσεται ως σπάνια νόσος (2, 3) με επιπολασμό περίπου 60 ασθενείς ανά εκατομύριο πληθυσμού (4).

Η μεγαλακρία είναι συνήθως αποτέλεσμα καλοήθων όγκων (αδενωμάτων) που αναπτύσσονται στην υπόφυση (Εικόνα 1).

Η μεγαλακρία προκαλείται από την παρατεταμένη υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης (GH) από τους όγκους στην υπόφυση η οποία ελάγει στη συνέχεια υπερέκκριση του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα-I (IGF-I) από το ήπαρ. Αυτό το αίτιο οδηγεί σε συστηματικές επιπλοκές και βλάβες των ιστών με αποτέλεσμα σωματική παραμόρφωση κυρίως του προσώπου και των άκρων, αλλά και υπερπλασία εσωτερικών οργάνων (5). Ένα ποσοστό περίπου 70% των όγκων που υπερεκκρίνουν GH είναι διηθητικά μακροαδενώματα (4).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της μεγαλακρίας ποικίλουν από επιπλοκές στο μυοσκελετικό σύστημα όπως αρθροπάθεια (75% των ασθενών), καρδιαγγειακές επιπλοκές (60%), αναπνευστικές επιπλοκές, καρκίνο παχέος εντέρου, νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές, ενδοκρινικές διαταραχές, παθήσεις δέρματος (4-7).

Εξαιτίας των επιπλοκών, τα ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς με μεγαλακρία είναι 1-3 φορές υψηλότερα από εκείνα στο γενικό πληθυσμό, ενώ το προσδόκιμο ζωής των ασθενών μειώνεται κατά 10 έτη (8, 9).

Οι ασθενείς με ενεργό μεγαλακρία εμφανίζουν σημαντικά υποβαθμισμένη ποιότητα ζωής σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (10). Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) στη μεγαλακρία είναι παρόμοια με εκείνης ασθενών με HIV, υποδεέστερη εκείνης ασθενών με αρθρίτιδα, χρόνια πνευμονική νόσο ή διαβήτη (11).

Η διάγνωση της μεγαλακρίας καθυστερεί περίπου κατά 10 έτη μετά την εκτιμώμενη έναρξη των συμπτωμάτων, όταν έχουν ήδη συντελεστεί βλαβερές επιπτώσεις της νόσου, εξαιτίας της δυσκολίας συσχέτισης των συμπτωμάτων με τη νόσο από τους μη εξειδικευμένους γιατρούς (4, 6).

Τα επίπεδα θεραπευτικών δράσεων στη μεγαλακρία περιλαμβάνουν:

1. Χειρουργική εκτομή
2. Ακτινοθεραπεία
3. Φαρμακολογικό έλεγχο της παραγωγής GH στην υπόφυση: αγωνιστές ντοπαμίνης - cabergoline, ανάλογα σωματοστατινης (SSA) - octreotide, lanreotide.
4. Φαρμακολογικό έλεγχο υποδοχέων GH στους ιστούς: pegvisomant.

Ως επιτυχία θεραπείας θεωρείται η μείωση των επιπέδων GH κάτω από τα 2,5 μg/l και φυσιολογικός IGF-I ανάλογα με το φύλο και την ηλικία (12). Οι μη ρυθμισμένοι ασθενείς υφίστανται σημαντικά αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα λόγω πολλαπλών συνοδών νοσημάτων (8). Μία ανάλυση των καταγραφών πραγματικού πεδίου (Real-World Evidence) σε παγκόσμιο επίπεδο έδειξε ότι περίπου 50% των ασθενών με μεγαλακρία ευρίσκονται με μη ελεγχόμενη νόσο (13).

### **ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ (ΗΤΑ)**

Για την αξιολόγηση της αποδοτικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι δυνητικές επιπτώσεις της νόσου και η επίδραση των θεραπευτικών παρεμβάσεων στην υγεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών σε σχέση με τις οικονομικές μεταβολές που αφορούν στον ασθενή, την οικογένειά του, την κοινωνία, το σύστημα υγείας και συνολικά την οικονομία.

Τα οικονομικά μεγέθη και συμπεράσματα αξιολόγησης δεν μπορούν να μεταφέρονται αυτούσια προς εφαρμογή από μία χώρα σε άλλη διότι υπάρ-

χουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των χωρών, των συστημάτων υγείας, των διαδικασιών, και των κόστων των θεραπειών (14). Κάθε χώρα χρειάζεται να αξιολογεί τα δεδομένα της Υγείας και της Τεχνολογίας Υγείας στο δικό της περιβάλλον.

Επειδή η μεγαλακρία είναι μία σπάνια νόσος, μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι σχετικά μικρή η οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας όπως και η ανάγκη οικονομικής αξιολόγησης των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Όμως, επειδή η μεγαλακρία διαρκεί εφ' όρου ζωής των ασθενών, επιφέρει ποικίλες συννοσηρότητες, αυξάνει τη νοσηρότητα και θνησιμότητα και επιδεινώνει τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητας ζωής (HRQoL) των ασθενών, συνδέεται με σημαντικό οικονομικό φορτίο και ανάλογη επιβάρυνση των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης.

Η ανάλυση του συνολικού κόστους της μεγαλακρίας, θα πρέπει να αποτιμήσει το σύνολο των παραμέτρων οι οποίες αντιπροσωπεύουν αξία και επηρεάζονται από τη νόσο και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις (Πίνακας 1):

<b>Πίνακας 1. Παράμετροι συνολικού κόστους νόσου μεγαλακρίας</b>
<b>A. Άμεσο κόστος στο σύστημα Υγείας</b>
Καθυστέρηση διάγνωσης Ιατρικό κόστος - παροχή πρωτοβάθμιας, νοσοκομειακής και φαρμακευτικής θεραπείας και κόστος διαγνωστικών εξετάσεων (για την πρωτογενή νόσο και τις συννοσηρότητες)
<b>B. Άμεσο κόστος στον ασθενή</b>
Συμμετοχή στο ιατρικό κόστος πρωτοβάθμιας, νοσοκομειακής και φαρμακευτικής θεραπείας κατά το ποσό που δεν καλύπτεται από την κοινωνική ασφάλιση (για την πρωτογενή νόσο και τις συννοσηρότητες)
<b>Γ. Έμμεσο κόστος στον ασθενή</b>
Απουσία από την εργασία Μείωση παραγωγικότητας στην εργασία (λόγω νόσου, συννοσηροτήτων) Ανεργία σε περίπτωση απώλειας εργασίας λόγω της νόσου Ανεργία λόγω ανικανότητας εργασίας λόγω της νόσου Βοήθεια από τρίτους για συγκεκριμένες εργασίες
<b>Δ. Έμμεσο κόστος στην οικονομία</b>
Απώλεια παραγωγής λόγω της απουσίας από την εργασία και θνησιμότητας Μείωση παραγωγικότητας στην εργασία (λόγω νόσου, συννοσηροτήτων)
<b>E. Αόρατο-ανθρώπινο κόστος στον ασθενή</b>
Νοσηρότητα λόγω της νόσου και των συννοσηροτήτων Θνησιμότητα Βαθμός αναπηρίας Μείωση Ποιότητας ζωής σχετιζόμενης με την υγεία (Περιορισμός σωματικής ευεξίας - φυσικής λειτουργικότητας, Περιορισμός ψυχικής ευεξίας - συναισθηματικής υγείας, Περιορισμός κοινωνικής λειτουργικότητας) Μείωση ικανότητας εργασίας Ικανοποίηση /δυσανεξία από την παροχή υπηρεσιών υγείας
<b>ΣΤ. Αόρατο-ανθρώπινο κόστος άμεσου οικογενειακού περιβάλλοντος</b>
Χρόνος παροχής φροντίδας στον ασθενή για αντιμετώπιση των επιπτώσεων της νόσου Συναισθηματικό φορτίο



Παρατίθεται συγκεντρωτικός πίνακας των επιπτώσεων της μεγαλακρικής νόσου και των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε διάφορα επίπεδα (κλινικό, σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητας ζωής – HRQoL, οικονομικό) όπου η Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας (HTA) μπορεί να αποτυπώσει, να προτεραιοποιήσει και να υποδείξει επιλογές (με προεξάρχουσα προοπτική το όφελος του Συστήματος Υγείας) (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Επιπτώσεις της μεγαλακρικής νόσου και των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε κλινικό, HRQoL και οικονομικό επίπεδο όπου υπεισέρχεται η Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας (HTA)						
	ΦΑΣΗ	ΣΥΝΘΗΚΕΣ / ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ	ΧΡΟΝΙΚΟΣ ΟΡΙΖΟΝΤΑΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ	ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΑΞΙΑΣ	ΠΑΡΑ ΜΕΤΡΟΙ ΚΟΣΤΟΥΣ
Π Ο Ρ Ε Ι Α  Ν Ο Σ Υ	ΠΡΙΝ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	Καθυστέρηση διάγνωσης	-Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις	-Θνησιμότητα -Νοσηρότητα / Συννοσηρότητες -HRQoL	-Σύστημα Υγείας -Ασθενής -Οικονομία -Οικογένεια	-Άμεσο -Έμμεσο -Αόρατο
	ΔΙΑΓΝΩΣΗ	-Μικροαδένωμα -Μακροαδένωμα			-Σύστημα Υγείας -Ασθενής	-Άμεσο -Έμμεσο
		Προχειρουργική χρήση SSA	-Αποτελεσματικότητα -Ασφάλεια -Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις	-Θνησιμότητα -Νοσηρότητα / Συννοσηρότητες -HRQoL	-Σύστημα Υγείας -Ασθενής	-Άμεσο -Έμμεσο -Αόρατο
	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	-Χειρουργική επέμβαση -Ακτινοθεραπεία -Φαρμακευτική θεραπεία	-Αποτελεσματικότητα -Ασφάλεια -Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις	-Θνησιμότητα -Νοσηρότητα / Συννοσηρότητες -HRQoL	-Σύστημα Υγείας -Ασθενής -Οικονομία -Οικογένεια	-Άμεσο -Έμμεσο -Αόρατο
	ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΔΕΥΤΕΡΗΣ / ΤΡΙΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	-Φαρμακευτική θεραπεία -Άλλη θεραπεία	-Αποτελεσματικότητα -Ασφάλεια -Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις	-Θνησιμότητα -Νοσηρότητα / Συννοσηρότητες -HRQoL	-Σύστημα Υγείας -Ασθενής -Οικονομία -Οικογένεια	-Άμεσο -Έμμεσο -Αόρατο

Τα δεδομένα των οικονομικών αναλύσεων δείχνουν ότι η μεγαλακρία επιβαρύνει σημαντικά τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης (15). Το μέσο ετήσιο άμεσο ιατρικό κόστος για την αντιμετώπιση της μεγαλακρίας υπολογίστηκε στην Ισπανία, σε 9.700 ευρώ ανά ασθενή (16). Η ετήσια άμεση ιατρική δαπάνη για θεραπεία της μεγαλακρίας στον Καναδά (πληθυσμός 35 εκατ) βρέθηκε ότι αντιστοιχεί σε 10 εκατ ευρώ (17).

Το συνολικό δια βίου του ασθενούς ιατρικό κόστος της μεγαλακρίας μειώνεται όσο η χειρουργική επέμβαση εφαρμόζεται νωρίτερα στην θεραπευτική στρατηγική (14). Η χρήση ακτινοθεραπείας έχει δραστικά μειωθεί επειδή συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (4, 6).

Η δαπάνη για φαρμακευτική θεραπεία, ιδίως με SSA, αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος της θεραπευτικής δαπάνης για τη μεγαλακρία. Στην Ελλάδα, το άμεσο φαρμακευτικό κόστος διαχείρισης της μεγαλακρίας υπολογίζεται σε 23 εκατ. ευρώ για χρονικό ορίζοντα 5 ετών (18).

Λόγω της διαχείρισης των συννοσηροτήτων, όπως η καρδιοπάθεια, ο διαβήτης, οι αρθροπάθειες και η υπέρταση, το οικονομικό φορτίο της μεγαλακρίας είναι στην πραγματικότητα πολύ υψηλότερο από το άμεσο ιατρικό κόστος ελέγχου της νόσου (19). Στις ΗΠΑ με ανάλυση στοιχείων από 2 μεγάλες βάσεις δεδομένων προγραμμάτων υγείας περισσότερων από 2.000 μεγαλακρικών ασθενών βρέθηκε ότι με συνυπολογισμό των συννοσηροτήτων το μέσο ετήσιο ιατρικό κόστος ανά ασθενή αντιστοιχεί σε 22.800 ευρώ (20). Στον Καναδά το μέσο συνολικό ιατρικό κόστος ανά ασθενή δια βίου αντιστοιχεί σε 700.000 ευρώ (19).

Η μέση ίδια (out of pocket) συμμετοχή των ασθενών στο ιατρικό κόστος υπολογίστηκε στις ΗΠΑ, ότι αντιστοιχεί στα 1.700 ευρώ ανά ασθενή ανά έτος (20).

Στο οικονομικό φορτίο της νόσου (Burden of Disease) εκτός από το άμεσο ια-

τρικό κόστος πρέπει να συνυπολογιστεί και το έμμεσο κόστος για τον ασθενή, την οικογένειά του και την οικονομία, το οποίο προκύπτει από την απώλεια παραγωγής και παραγωγικότητας λόγω της ασθένειας.

Στις ΗΠΑ, σε έρευνα με 106 μεγαλακρικούς ασθενείς υπολογίστηκε το σύνολο του έμμεσου κόστους που αφορά σε κόστος απουσίας από την εργασία, απώλειας της θέσης εργασίας, ανεργίας λόγω ανικανότητας και αδυναμίας εκτέλεσης εργασιών, ότι αντιστοιχεί κατά μέσο όρο σε 23.000 ευρώ ανά ασθενή ανά έτος, τρεις φορές υψηλότερο από το αντίστοιχο κόστος για τους καρκινοπαθείς (20).

Επίσης στις ΗΠΑ, εκτιμήθηκε η οικονομική επιβάρυνση για τα μέλη οικογενειών μεγαλακρικών ασθενών. Η μέση ετήσια απώλεια εισοδήματος λόγω απουσίας από την εργασία για παροχή φροντίδας στον ασθενή αντιστοιχεί σε 470 ευρώ (20).

Η αξιολόγηση θεραπευτικών επιλογών με την τεχνολογία υγείας (HTA) γίνεται με κύριο κριτήριο τις παραμέτρους οικονομικής αποδοτικότητας, όπως η σχέση κόστους ως προς την αποτελεσματικότητα (cost-effectiveness), εκφρασμένης σε Κερδισμένα Έτη Ζωής (LYGs), και η σχέση κόστους ως προς τη χρησιμότητα (cost-utility), εκφρασμένης σε Ποιοτικά Σταθμισμένα Έτη Ζωής (QALYs). Στην περίπτωση των διαφόρων θεραπευτικών επιλογών για τη μεγαλακρία, οι ανωτέρω παράμετροι δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς (6).

Στον Καναδά, το μέσο ετήσιο κόστος φαρμακευτικής θεραπείας της μεγαλακρίας αντιστοιχεί 5.700 ευρώ και λαμβάνοντας υπόψη τη μείωση της θνησιμότητας, η σχέση κόστους ως προς την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής θεραπείας υπολογίστηκε σε 22.000 ευρώ ανά κερδισμένο έτος ζωής (21). Με αυτή τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας η φαρμακευτική αντιμετώπιση της μεγαλακρίας σε επιμένουσα νόσο μετά το χειρουργείο κρίθηκε οικονομικά αποδοτική.

Με στόχο τη μείωση της επίπτωσης των θεραπευτικών επιλογών στον προϋπολογισμό των συστημάτων Υγείας (budget impact), έχουν διερευνηθεί ορισμένες επιλογές στη φαρμακευτική θεραπεία και στη διαχείριση των υγειονομικών πόρων, όπως στη περίπτωση των αναλόγων σωματοστατίνης η προεγχειρητική χρήση, η επέκταση του μεσοδιαστήματος μεταξύ των δόσεων (extended duration), η αυτοχορήγηση προγεμισμένης ένεσης από τους ίδιους τους ασθενείς (self-administration), η αποφυγή συμβάντων απόφραξης ένεσης (clogging) (22-24).

Η προεγχειρητική χρήση αναλόγων σωματοστατίνης μελετήθηκε σε μεγαλακρικούς ασθενείς με μακροαδενώματα, και επιβεβαιώθηκε η αύξηση της συνολικής αποτελεσματικότητας, του προσδόκιμου ζωής, όπως και της φαρμακοοικονομικής σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας (25). Σε αυτά τα περιστατικά, ο Ο Ριακός Δείκτης Κόστους Αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio – ICER) αμέσως μετά την χειρουργική επέμβαση αντιστοιχεί σε 17.000 ευρώ ανά ασθενή, ενώ για τα επόμενα έτη και δια βίου του ασθενούς παραμένει σε πολύ χαμηλά επίπεδα (με αρνητικό πρόσημο) (26).

Στην Ελλάδα, μελετήσαμε την μείωση κόστους και επίπτωσης στον προϋπολογισμό υγείας, χωρίς μεταβολή της αποτελεσματικότητας, με διαφοροποίηση επιλογών φαρμακευτικής θεραπείας μετά τη χειρουργική επέμβαση. Δείχθηκε ότι είναι δυνατή η μείωση του συνολικού κόστους θεραπείας ανά ασθενή κατά 30.000 ευρώ. Σε ρεαλιστικό εναλλακτικό σενάριο για 5ετή περίοδο, υπολογίστηκε μείωση του συνολικού κόστους κατά 780.000 ευρώ (3%) (18).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις της μεγαλακρίας είναι σημαντικές. Η

νόσος επιφέρει υψηλή οικονομική επιβάρυνση (άμεσο και έμμεσο κόστος) στους ασθενείς και το σύστημα υπηρεσιών υγείας. Στη δαπάνη για ιατρικές υπηρεσίες πρέπει να συνυπολογίζεται η σημαντική δαπάνη για διαχείριση των συννοσηροτήτων. Η θνησιμότητα, νοσηρότητα και το συνολικό κόστος μειώνονται σε ρυθμισμένους ασθενείς.

Η καθυστερημένη διάγνωση της μεγαλακρίας συμβάλει σε υψηλά κόστη της παρατεταμένης προδιαγνωστικής φάσης και της εξέλιξης χρόνιων επιπλοκών με μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης. Η σμίκρυνση του διαστήματος από την έναρξη μέχρι τη διάγνωση/θεραπεία της νόσου μπορεί να επιτευχθεί με τη δράση προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου και την επιμόρφωση των οικογενειακών γιατρών για πρόωμη διάγνωση της νόσου.

Η φαρμακευτική θεραπεία εμφανίζεται να έχει τη μεγαλύτερη συμμετοχή στο συνολικό ιατρικό κόστος, με τα ανάλογα σωματοστατίνης SSA να είναι τα πλέον χρησιμοποιούμενα. Το συνολικό δια βίου ασθενούς ιατρικό κόστος της μεγαλακρίας μειώνεται όσο η χειρουργική επέμβαση εφαρμόζεται νωρίτερα και όσο υψηλότερο είναι το ποσοστό χειρουργικής επιτυχίας. Η αξιολόγηση των χειρουργικών κέντρων μπορεί να συντελέσει σε βελτιστοποίηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας και μείωση των συνολικών δαπανών. Η προεγχειρητική φαρμακευτική θεραπεία με SSA σε ασθενείς με μακροαδένωμα σε κέντρα που δεν παρουσιάζουν βέλτιστα χειρουργικά αποτελέσματα, δικαιολογείται από την άποψη της οικονομικής αξιολόγησης.

Η λήψη ορθολογικών και τεκμηριωμένων αποφάσεων στη διαχείριση της μεγαλακρίας όπως και κάθε άλλης νόσου χρειάζεται την ύπαρξη τοπικά προσαρμοσμένων μελετών οικονομικής αξιολόγησης και την ύπαρξη ενός φορέα Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας με στόχο την υιοθέτηση οικονομικά αποδοτικών επιλογών με γνώμονα τη βελτιστοποίηση της παροχής αξίας για τους ασθενείς.

## Βιβλιογραφία

1. Orpanet -EU, 2015a. [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf) (Retrieved 01/11/2015).
2. European Commission, 2015. Useful Information on Rare Diseases from an EU Perspective. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_information/documents/ev20040705\\_rd05\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_information/documents/ev20040705_rd05_en.pdf) (Retrieved 01/11/2015).
3. GARD -US, 2011. <https://rarediseases.info.nih.gov/gard/5725/acromegaly/resources/1> (Retrieved 01/11/2015).
4. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006, 355, 2558-73.
5. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews* 2004, 25(1), 102-152.
6. Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary* 2011, 14(3), 284-294.
7. Szcześniak D, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Rymaszewska J. The Quality of Life and Psychological, Social and Cognitive Functioning of Patients with Acromegaly. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University* 2015, 24(1), 167-172
8. Holdaway I, Rajasoorya C. Epidemiology of Acromegaly. *Pituitary* 1999, 2, 29-41.
9. Moore D, Meads C, Roberts L, Song F. The effectiveness and cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly. University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology 2002, 81. ISBN No: 07044 23707
10. Webb S, Badia X. Quality of Life in Growth Hormone Deficiency and Acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2007, 36(1), 221-232.
11. Stephens J, Gao X, Pulgar S, Sheppard M. PDB54 Assessing The Burden Of Acromegaly: A Review Of Health-Related Quality Of Life And Economics. *Value in Health* 2009, 12(7), A411 abstract.
12. Melmed S, Vance M, Barkan A, Bengtsson B et al. Current Status and Future Opportunities for Controlling Acromegaly.

- Pituitary 2002, 5(3), 185-196.
13. Nellesen D, Truong H, Oh D, Neary M and Ludlam W. Systematic Review of Real-World Evidence on Treatment of Acromegaly. Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo, June 21–24, 2014 – Chicago.
  14. Biermasz N, Roelfsema F, Pereira A, Romijn J. Cost-effectiveness of lanreotide Autogel in treatment algorithms of acromegaly. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2009, 9(3), 223-34.
  15. Badia X, Forsythe A, Roset M, Rondena R, Ferone D. Burden of acromegaly– A retrospective chart audit. *Value in Health* 2013, 16(3), A167 abstract.
  16. Roset M, Merino-Montero S, Luque-Ramírez M, Webb S et al. Cost of Clinical Management of Acromegaly in Spain. *Clinical Drug Investigation* 2012, 32(4), 235-245
  17. Wilson LS, Shin JL, Ezzat S. Longitudinal assessment of economic burden and clinical outcomes in acromegaly. *Endocrine Practice* 2001, 7(3), 170-180.
  18. Kousoulakou H, Panayiotou-Pazaitou K, Pantazi E, Tsentidis C, Tzanela M, Vryonidou A, Markussis V, Eleftheriou C, Geitona M. Economic Evaluation of Lanreotide Autogel in the Management of Acromegaly in Greece. *Value in Health* 2014, 17(7), A348–A349 abstract.
  19. Knutzen R, Ezzat S. The cost of medical care for the acromegalic patient. *Neuroendocrinology* 2006, 83(3-4), 139-144.
  20. Liu S, Xu Y, Sisco J, Begelman S, Shi L. Economic Burden and poor quality of life Associated With Acromegaly in the United States. *Value in Health* 2015, 18(3), pA59.
  21. Wilson L, Shin J, Ezzat S. ED2: Cost-Effectiveness of Acromegaly Treatments. *Value in Health* 1999, 2(5), p369 abstract.
  22. Orlewska E. Somatuline Autogel® (lanreotide) in the treatment of Acromegaly *Farmakoekonomika* 2010, 14(2), 1-19 (Polish).
  23. Roze S, Kurth H, Maury le Breton A. PCN54 Injection Of Long-Acting Somatostatin Analogs: A Cost Consequence Analysis In France, Germany, The United Kingdom And The United States. *Value in Health* 2011, 14(3), A164 abstract.
  24. Marty R, Roze S, Kurth H. Decision-tree model for health economic comparison of two long-acting somatostatin receptor ligand devices in France, Germany, and the UK. *Medical Devices: Evidence and Research* 2012, 5, 39–44.
  25. Duan L, Huang M, Yan H, Zhang Y, Gu F. Cost-effectiveness analysis of two therapeutic schemes in the treatment of acromegaly: a retrospective study of 168 cases. *Journal of Endocrinological Investigation* 2015, 38(7), 717-723.
  26. Margusino-Framiñán L, Pertega-Diaz S, Pena-Bello L, Sangiao-Alvarellos S, Outeiriño-Blanco E, Pita-Gutierrez F, Pita-Fernandez S, Cordido F. Cost-effectiveness analysis of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analogue on surgical outcome. *European Journal of Internal Medicine*. Available online 20 August 2015, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620515002459>.

# Assessment of control of Type 2 Diabetes Mellitus and cardiovascular as well as stroke risk of patients per different treatment strategy in primary care setting in Greece

**George Dimitriadis**

Professor of Internal Medicine,  
Second Department of Internal  
Medicine, National and  
Kapodistrian University of Athens,  
Attikon University Hospital,  
Athens, Greece

**Nikolaos Tentolouris**

Associate Professor of Internal  
Medicine and Diabetes, Athens  
University Medical School, Athens,  
Greece

**Bodossakis Merkouris**

Greek Association of General  
Practitioners (ELEGEIA), Greece

**Kostas Milios**

Sanofi, Medical Department,  
Athens, Greece

and ARROW

Investigators\*

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To assess the control of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and the 10-year cardiovascular (CV) and stroke risk of patients per different treatment strategy (lifestyle modification, oral antidiabetic drugs-OADs, OADs + insulin therapy, or insulin therapy alone), in primary care setting in Greece.

**DESIGN:** 380 patients with T2DM with or without antidiabetic treatment, inadequately controlled (HbA<sub>1c</sub> > 7% at baseline), age of 18 years or older with informed consent were followed up for 12 months. The glycemic profile, the percentage and the time to achieve HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%, the blood pressure and the lipid profile per treatment strategy were measured at 6 and 12 months. The 10-year CV and stroke risk were calculated at baseline and after 12 months using UKPDS score tool.

**RESULTS:** Glycemic and lipid profiles of all groups of T2DM patients were improved. A mean overall fall of HbA<sub>1c</sub> from 8.1% at baseline to 7.3% at 12 months was observed for all patients, the mean time for achieving HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% was 10.3 months and 44.6% (95% CI : 39 %-50.2 %) of patients overall achieved HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% at 12 months. Furthermore there was a highly significant decrease in 10-year CV risk and a non statistical decrease in 10-year stroke risk from baseline to 12 months.

\*ARROW Investigators

### Study Co-Ordinators

**George Dimitriadis**

Professor of Internal Medicine, Second Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon University Hospital, Athens, Greece

**Nikolaos Tentolouris**

Associate Professor of Internal Medicine and Diabetes, Athens University Medical School, Athens, Greece

### Study Investigators

- Dr. **Andreou Martha**, H.C. of Avdira, Xanthi, Greece
- Dr. **Eleftheroudis Ioannis**, H.C. of Paleochora, Chalkidiki, Greece
- Dr. **Ellinas Dimitrios**, H.C. of Prinos, Thassos, Greece
- Dr. **Filandras Athanassios**, H.C. of Goura, Korinthia, Greece
- Dr. **Gikas Aristofanis**, H.C. of Kalivia, Attiki, Greece
- Dr. **Gioulos Nikolaos**, H.C. of Agios Nikolaos, Messinia, Greece
- Dr. **Kamilaki Meropi**, H.C. of Agia Varvara, Crete, Greece
- Dr. **Kolokotroni Athanassia**, H.C. of Echinis, Xanthi, Greece
- Dr. **Marinos Emmanouil**, H.C. of Sappes, Komotini, Greece
- Dr. **Mpatikas Antonios**, H.C. of Perama, Rethimno, Greece
- Dr. **Mpelos George**, H.C. of Koropi, Attiki, Greece
- Dr. **Nastas Pavlos**, H.C. of Thesprotiko, Preveza, Greece
- Dr. **Nikitakis Grigorios**, H.C. of Vamos, Chania, Greece
- Dr. **Papaioannou Christodoulos**, H.C. of Derviziana, Ioannina, Greece
- Dr. **Teissen – Nanou Agni**, H.C. of Parga, Preveza, Greece
- Dr. **Theodorou Ageliki**, H.C. of Loutraki, Korinthia, Greece
- Dr. **Tsimplostefanaki Irini**, H.C. of Agia Varvara, Crete, Greece
- Dr. **Tzortzi Maria**, H.C. of Messini, Messinia, Greece
- Dr. **Vorvilas Ioannis**, H.C. of Agros – Agios Athanasios, Corfu, Greece
- Dr. **Vratsistas Filippos**, H.C. of Mouzaki, Karditsa, Greece
- Dr. **Xerra – Gratsia Patrissia**, H.C. of Prossotsani, Drama, Greece

## Authors details:

### Abstract word count:

264 words

### Manuscript word count:

3176 words

**Funding:** The study and the editorial support were funded by Sanofi, Greece

### Conflicts of Interest:

- Prof **George Dimitriadis** has received research support and/or consulting honoraria from Boehringer, Elli Lilly, Novartis, Novo Nordisk and Sanofi.
- Associate Prof **Nikolaos Tentolouris** has received research support and/or consulting honoraria from Astra-Zeneca, Boehringer, Elli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, and Trigocare.
- **Bodossakis Merkouris** declares no conflict of interest.
- **Kostas Milios** is an employee of Sanofi working as Medical Science Liaison

**CONCLUSIONS:** Different treatment strategies to achieve glycaemic control with interventions to achieve lipid profile control can be considered as a useful therapeutic approach for T2DM patients, accompanied by a decreased 10-year CV and stroke risk.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus, glycaemic and lipid control, cardiovascular and stroke risk **Abbreviations:** T2DM, type 2 diabetes mellitus; OADs, oral antidiabetic drugs; cardiovascular, CV

## INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) is the most important cause of mortality in people with diabetes.<sup>1,2</sup> Patients with diabetes have a two to four fold increased risk of CVD incidents compared with non-diabetics.<sup>3</sup> Up to 75% of patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) will die from cardiovascular complications.<sup>4</sup> Furthermore, they show a worse prognosis after a major cardiovascular (CV) event; this could be due to a greater severity of vascular lesions or to concurrent myocardial dysfunction.<sup>5</sup>

Although the mechanisms linking diabetes and CVD are poorly understood, it was initially believed that the toxic effects of high glucose levels on small and large vessels was the predominant mechanism through which the diseases are linked and that by lowering glucose levels, CVD event rates would be diminished. Indeed, lowering blood glucose through lifestyle modification improves many cardio- metabolic intermediate risk factors, but targeting lowering of blood glucose does not appear to affect CVD event rate.<sup>6</sup>

Prospective randomized trials such as the UKPDS, the ACCORD, the ADVANCE and the VADT, failed to show that intensive glucose control, aiming for a glycated haemoglobin (HbA1c) < 7%, significantly reduces CV events.<sup>7,8,9,10</sup> The ACCORD trial even suggested that under certain circumstances, intensive glucose control is associated with an increased risk for CV and all-cause mortality. In contrast, a 10-year post randomization follow-up study of the tight glucose intervention arm of the UKPDS showed that intensive glucose control was associated with a significant reduction in the risk of myocardial infarction (MI), diabetes-related deaths and all-cause mortality suggesting that early strict glucose control generates a legacy effect that is eventually translated into protection from CV events.<sup>11</sup>

Meta-analyses of the above randomized trials have also shown that intensive glucose control is associated with a reduced risk of MI, without a clear benefit on other CV diseases such as stroke. Furthermore, these analyses have also shown that intensive glucose control is associated with increased rates of severe hypoglycaemia but not increased rates of CV or all-cause mortality.<sup>12</sup>

Recent guidelines published by Hellenic Diabetes Association-EDE and in accordance with ADA/ EASD and ESC/EAS guidelines support the glycemic goal of HbA1c <7.0% and recommend that appropriate T2DM management requires addressing multiple comorbidities for patients with or at high risk for coronary artery disease-CAD, with aggressive goals for lipid and blood pressure reduction and effective interventions to revert dyslipidaemia, hyper coagulation and hypertension (Low Density Lipoprotein-LDL <100 mg/dl in the absence of CVD or LDL <70 mg/dl in the presence of CVD and blood pressure (BP) goal of 140/85 mmHg.<sup>13,14,15,16</sup>

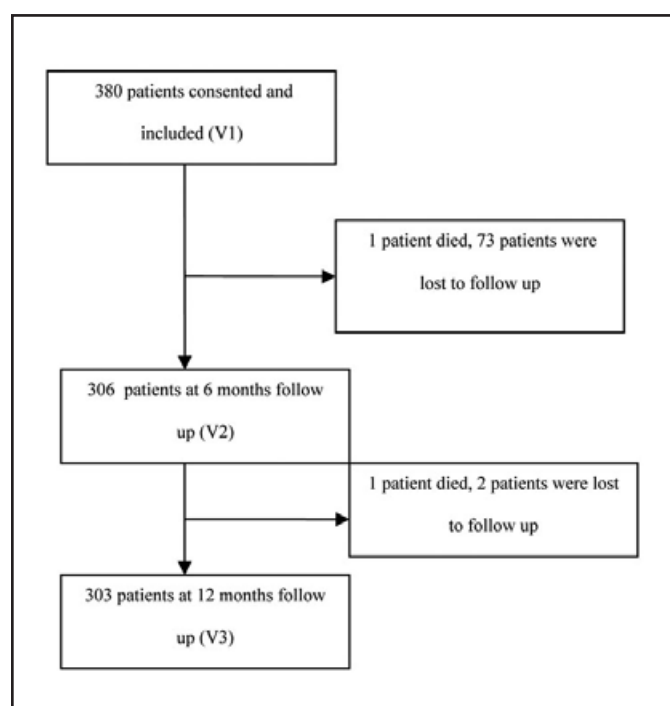
In order to assess the control of T2DM and 10-year cardiovascular and stroke risk of patients per different treatment strategy (lifestyle modification, oral antidiabetic drugs-OADs, OADs + insulin therapy, or insulin therapy alone), in primary care setting in Greece, we conducted a 12±2 months multicenter, national, non-interventional prospective study (ARROW) in district and semi-urban primary care units.

## SUBJECTS AND METHODS

### Study design

This multicentre, 12±2 month, non-interventional cohort study was designed to collect data of T2DM patients, including their demographic characteristics, clinical profiles, therapeutic strategies and outcomes. The data were collected prospectively at 3 visits: baseline, at 6±1 months and at 12±1 months. It was conducted in 21 primary care sites in Greece between March 2011 and May 2014. The site selection was performed following a feasibility questionnaire from an external vendor to 95 sites in primary care setting. These primary care units were dispersed in the entire Greek geographical territory, indicating a degree of representativeness on a countrywide basis. 60 primary care unit sites replied to the feasibility process. Out of the 60 centres, there were 36 cancellations for various reasons (bureaucratic, personal, withdraws etc) with the final list including 24 centres. Out of 24 centres, 21 centres eventually participated in the study. Each centre had to recruit a maximum of 20 consecutive patients. The study protocol was approved by hospitals scientific committees and by National Organization of Medicines and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. This study was conducted under the auspices of Hellenic Association of General Medicine-ELEGEIA.

**Figure 1.** Study Flow chart



accordance with the Declaration of Helsinki. This study was conducted under the auspices of Hellenic Association of General Medicine-ELEGEIA.

### Study population

Patients with T2DM with or without antidiabetic treatment, inadequately controlled (HbA<sub>1c</sub> > 7% at baseline), age of 18 years or older with informed consent, for whom the physicians decided to initiate a new treatment strategy prior to the recruitment, were eligible for the study. Exclusion criteria included patients less than 18 years, pregnant or lactating women or patients who, due to geographic, social or other conditions, would not be followed up throughout the study.

A total of 380 patients were consented and included in the baseline visit (Visit 1), 303 patients (79.73%) completed the study and 77 patients (20.26%) were dropped out and did not complete the study, with the main reason lost to follow up (Figure 1).

### Objectives and safety measurements

The primary objective was to assess the percentage of T2DM patients achieving HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% per different treatment strategy (lifestyle modification, OADs, OADs + insulin therapy, or insulin therapy alone) at 6 and 12 months.

The secondary objectives were to determine the time to meet primary endpoint per treatment strategy, the change from baseline concerning the glycaemic profile (HbA<sub>1c</sub>, FPG), body weight, waist circumference, blood pressure and lipid profile (HDL, TG, LDL, tChol) per treatment strategy at 6 and 12 months and finally to estimate the 10-year CV and stroke risk at baseline and after 12 months using UKPDS score tool.

Spontaneous reporting of adverse events by the Investigators was applied for the study. Documented symptomatic hypoglycaemia was defined as an event during which typical symptoms of hypoglycaemia (such as palpitations, tremor, hunger, sweating or confusion) were accompanied by a measured plasma glucose concentration ≤ 70 mg/dl (3.9 mmol/l).<sup>17</sup> Severe hypoglycaemia was defined as symptomatic hypoglycaemia where the assistance of another person

and/or an injection of glucagon were necessary to treat the hypoglycaemia, accompanied by a measured plasma glucose concentration  $\leq 40$  mg/dl (2.2 mmol/l).<sup>17</sup>

### Sample Population Size

The sample size estimation was based on the clinical variable of HbA<sub>1c</sub> improvement and thus the expected percentage of patients who succeeded in achieving target HbA<sub>1c</sub> <7% at the end of the study. The expected proportion of patients with HbA<sub>1c</sub><7%, is approximately 35% according to literature data.<sup>18</sup>

Initially 1079 patients from 95 sites were planned to be recruited. Assuming that HbA<sub>1c</sub> target will be reached by 35% of patients, enrolment of 1079 patients would provide a precision of 2.85% in the calculation of the 2-sided 95% CI. However, only 380 patients were finally included due to the fact that only 21 centres accepted to participate in the study. That is the reason the study did not achieve its sample size target.

### Statistical Analysis

For the implementation of the statistical analysis, descriptive statistics were used. Statistical measures used were frequencies and distribution percentages for discrete variables and descriptive measures (mean, median, maximum, minimum, standard deviation) for continuous variables. Statistical tests among discrete variables were implemented by using the Chi-Square statistical test. For statistical tests of discrete variables with two categories each (2x2 tables) the Fisher Exact Test was used. Also, the statistical Students T-test was used for the comparison of values of continuous variables between two categories of discrete variables and the statistical Anova F-Test for the comparison among more than two categories of discrete variables. For comparison of values over time the paired t-test was used as well as the non-parametric Wilcoxon test for comparison among two value categories with a small number of observations (<30). All statistical analyses were implemented at a significance level of  $\alpha=0.05$  by using the statistical package SPSS version 16.0. For the calculation of the time curve regarding goal achievement the Kaplan Meier method was used and for the comparative check of the curves between treatment categories, the log rank statistical test was used. In order to study the treatment effect on HbA<sub>1c</sub>≤7%, a multivariate analysis was set using as a covariate the baseline glycosylated haemoglobin measurements with adjustment for potential confounders of diabetes diagnosis and diabetic complications, either on 6 or 12 months

## RESULTS

### Baseline characteristics

Baseline population characteristics, glycaemic and lipid profile, blood pressure and heart rate values, diabetic complications, comorbidities and family history of the population are presented in Table 1 (next pages). Out of 380 patients participating in the study, 46.1% were men and 53.9% were women. The mean patient age was 67.3 years. The mean time of diabetes diagnosis was 10.1 years. Concerning diabetic complications, 5.8% of patients had chronic renal failure, 5.0% had microalbuminuria, 3.7% had proteinuria, 8.4% had retinopathy, 11.8% had neuropathy and 26.1% had macrovascular complications. Concerning comorbidities, 79.7% of patients had hypertension (significantly higher percentage of women (85.4%) versus men (73.1%),  $p<0.01$  and among ages >65 years old (85.5%) versus ages <65 years old



**Table 1**

*Baseline population characteristics, glycaemic and lipid profile, blood pressure and heart rate, diabetic complications, comorbidities and family history of the study population*

Variable	-	-
<b>Gender</b>	n	%
Men	175	46.1
Women	205	53.9
<b>Age</b>	n	%
<65 years old	138	36.3
65+ years old	242	63.7
<b>Mean height</b>	n	cm
Men	175	170
Women	205	158
<b>Mean weight</b>	n	kg
Men	175	88.5
Women	205	80.7
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	n	%
Normal	34	8.9
Overweight	104	27.4
Obese	242	63.7
<b>Waist circumference</b>	n	cm
Men	175	109.8
Women	204	105.3
<b>Mean time until diabetes diagnosis</b>	n	%
< 10 years	201	52.9
10+ years	179	47.1
<b>Blood tests</b>	-	p
FBG (mg/dl)	170.4	-
HbA1c%	8.1 %	-
<65 years old	8.3 %	<0.01
65+ years old	8.0 %	
Presence of chronic renal failure	8.7 %	=0.02
Presence of macroalbuminuria	9.0 %	<0.01
Presence of retinopathy	8.6 %	<0.01
<b>Total cholesterol (mg/dl)</b>	198	-
<b>HDL(mg/dl)</b>	46.7	-
<b>LDL(mg/dl)</b>	119.1	-
<b>Triglycerides (mg/dl)</b>	165.8	-

## ASSESSMENT OF CONTROL OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR AS WELL AS STROKE RISK OF PATIENTS PER DIFFERENT TREATMENT STRATEGY IN PRIMARY CARE SETTING IN GREECE

Physical examination	n	
Mean Systolic blood pressure mmHg	379	140.7
Mean Diastolic blood pressure mmHg	379	81.5
Mean heart rate beats/min	379	76.3
Diabetic complications	n	%
Chronic renal failure	22	5.8
Microalbuminuria	19	5.0
Macroalbuminuria	14	3.7
Retinopathy	32	8.4
Neuropathy	45	11.8
Macrovascular complications	99	26.1
Comorbidities	%	p
<b>Arterial hypertension</b>	79.7	-
Men	73.1	<0.01
Women	85.4	
<65 years old	69.6	<0.001
65+ years old	85.5	
<b>Heart failure</b>	4.5	-
<b>Atrial fibrillation</b>	4.5	-
<65 years old	0.7	<0.001
65+ years old	6.6	
Family history	%	p
<b>First degree relatives with cardiovascular</b>	32.6	-
Men <65 years old	25.8	-
Women <65 years old	23.4	-
Men ≥65 years old	37.3	-
Women ≥65 years old	28.0	-
<b>First degree relatives with hypertension</b>	62.4	-
Men	52.6	<0.001
Women	70.7	
<65 years old	71.0	=0.01
65+ years old	57.4	
<b>First degree relatives with diabetes</b>	58.9	-
<65 years old	69.6	<0.01
65+ years old	52.9	

ASSESSMENT OF CONTROL OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR AS WELL AS STROKE RISK OF PATIENTS PER DIFFERENT TREATMENT STRATEGY IN PRIMARY CARE SETTING IN GREECE

(69.6%),  $p < 0.001$ ), 4.5% had heart failure and 4.5% had atrial fibrillation. Concerning the family history, 32.6% of patients had first-degree relatives with cardiovascular disease, 62.4% had hypertension and 58.9% had diabetes.

### Antidiabetic treatment at baseline

At baseline, 3.4% of patients ( $n=13$ ) did not receive any antidiabetic treatment. 72.9% of patients ( $n=277$ ) received OADs treatment mainly metformin ( $n=250$ , 90.4%) and fixed combination of metformin and DPP-4 ( $n=208$ , 75.2%). 5.8% of patients ( $n=22$ ) received insulin therapy of whom ( $n=17$ , 76.7%) received basal insulin, ( $n=5$ , 21.1%) received biphasic insulin and ( $n=7$ , 31.1%) fast acting insulin. 30.4% of patients ( $n=5$ ) on basal insulin and 15.8% on biphasic insulin ( $n=1$ ) were co-administered rapid acting insulin. 17.9% of patients ( $n=68$ ) received a combination of OADs and insulin treatment.

There was a significant correlation of the type of treatment with the mean time until diabetes diagnosis as well as with diabetic complications while no significant correlation was found with comorbidities. The disease was much more advanced in patients receiving insulin as presented in Table 2.

**Table 2**

*Treatment Strategy by mean time until diabetes diagnosis, diabetic complications and comorbidities (at baseline).*

	Combination therapy	OADs only	Insulin only	None (n=13)	p
<b>Mean time until diabetes diagnosis</b>					
<10 years	22.1 %	61.7 %	9.1 %	100.0	<0.001
10+ years	77.9 %	38.3 %	90.9 %	0.0 %	
<b>Diabetic complications*</b>					
Chronic renal failure	11.8 %	2.9 %	22.7 %	7.7 %	<0.001
Microalbuminuria	13.2 %	3.2 %	4.5 %	0.0 %	<0.01
Macroalbuminuria	8.8 %	2.2 %	9.1 %	0.0 %	=0.03
Retinopathy	20.6 %	4.3 %	27.3 %	0.0 %	<0.001
Neuropathy	20.6 %	8.3 %	36.4 %	0.0 %	<0.001
Macrovascular complications	32.4 %	23.1 %	54.5 %	7.7 %	<0.01
<b>Comorbidities*</b>					
Arterial hypertension	79.4 %	80.9 %	81.8 %	53.8 %	n.s.
Heart failure	10.3 %	3.6 %	0.0 %	0.0 %	n.s.
Atrial fibrillation	8.8 %	4.0 %	0.0 %	0.0 %	n.s.

\*percentage of existence within each treatment group

### Changes of antidiabetic treatment at 6 and 12 months-

**Table 3**

*Time series of treatment strategies*

Overall, 48.8% of patients changed their treatment at 6 months while 28.4% of patients changed their treatment at 12 months. As presented in Table 3,

Treatment	Baseline n/%	6 months n/%	12 months n/%
Combination	n=68/17.9%	n=55/26.1%	n=55/28.1%
OADS only	n=277/72.9%	n=221/66.7%	n=218/64.0%
Insulin only	n=22/5.8%	n=20/6.3%	n=20/7.3%
None	n=13/3.4%	n=10/1.0%	n=10/0.7%

the main change was the progressive increase of combination treatments from 17.9% at baseline to 26.1% at 6 months and 28.1% at 12 months, with a decrease of OADs treatment and patients with no treatments.

**Table 4**

% of T2DM patients achieving HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% per treatment at 6 months.

			Treatment				Total
			Combination	OADs	Insulin	None	
HbA <sub>1c</sub> ≤ 7%	No	n	43	138	13	4	198
		%	78.2%	62.7%	65.0%	40.0%	64,9%
	Yes	n	12	82	7	6	107
		%	21.8%	37.3%	35.0%	60.0%	35,1%

(p=0.06)

### Other co-administered treatments

Other co-administered treatments at baseline were ACE inhibitors (71.1%), statins (61.6%), antiplatelet agents (40%), diuretics (37.9%), calcium channel blockers (35.0%), beta inhibitors (25.5%), nitrates (6.6%) and fibrates (3.7%). Throughout the study, no significant changes were observed in co-administered treatments. Finally, 99.2% of patients were given instructions for diet and exercise from their doctor at baseline.

### Primary objective:

**Estimation of percentage of T2DM patients achieving HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% per treatment strategy (lifestyle modification, oral antidiabetic drugs-OADs, OADs + insulin therapy, insulin therapy) at 6 and 12 months**

At 6 months, overall 35.1% of patients achieved HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%. More specifically 37.3% of patients (82 out of 220) on OADs treatment, 35% of patients (7 out of 20) on insulin, 21.8% of patients (12 out of 55) on a combination of OADs and insulin treatments and 60% of patients (6 out of 10) without an antidiabetic treatment achieved HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% (Table 4).

At 12 months, overall 44.6 % (95% CI: 39 %-50.2 %) of patients achieved HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%. More specifically 49.5% of patients (108 out of 218) on OADs treatment, 35% of patients (7 out of 20) on insulin, 23.6% of patients (13 out of 55) on a combination of OADs and insulin treatments and 70% of patients (7 out of 10) without a treatment achieved HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% (Table 5).

There was a statistically significant correlation between achieving the goal of HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% at 6 and 12 months and patient compliance regarding exercise and diet.

With the use of multivariate analysis, the differences between treatments in the HbA<sub>1c</sub> change were not sufficient after adjustment for potential confounders of diabetes diagnosis and diabetic complications either on 6 or 12 months.

**Table 5**

% of T2DM patients achieving HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% per treatment at 12 months.

			Treatment				Total
			Combination	OADs	Insulin	None	
HbA <sub>1c</sub> ≤ 7%	No	n	42	110	13	3	168
		%	76.4%	50.5%	65.0%	30.0%	55,4%
	Yes	n	13	108	7	7	135
		%	23.6%	49.5%	35.0%	70.0%	44,6%

**Secondary objectives:****1. Time to meet HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% per treatment strategy**

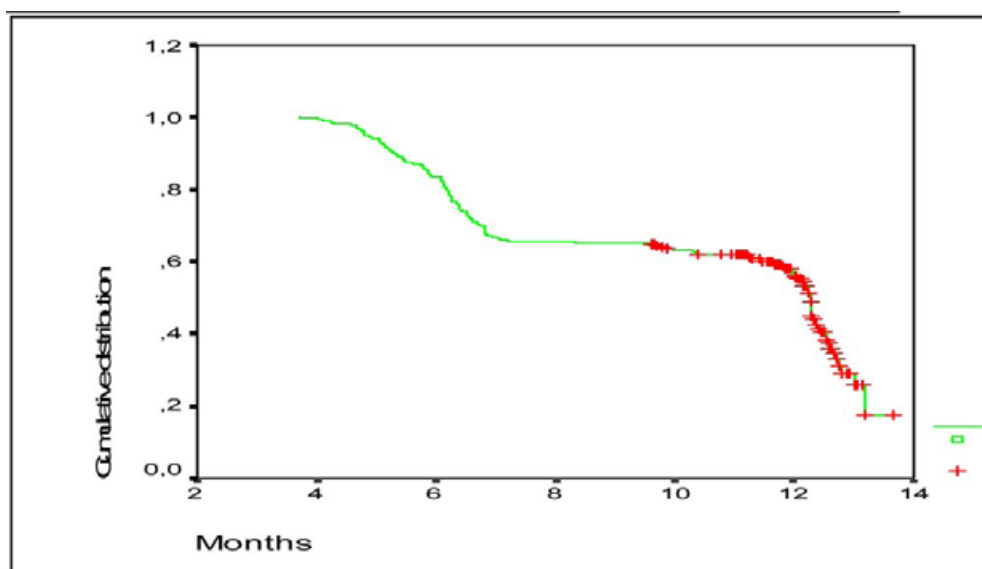
Based on Table 6, patients not receiving antidiabetic treatment displayed 8.5 months on average to meet HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%, followed by patients on insulin only (9.9 months on average), next followed by patients on OADs only (10.1 months on average) and finally by patients on a combination treatment of OADs and insulin displaying the longest time (11.3 months on average). With the use of Kaplan Meier analysis the mean time for achieving HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% was 10.3 months (95% CI : 9.9-10.7) with a median of 12.3 months (95% CI : 12.1-12.4) (Figure 2).

**Table 6**

Mean times to meet primary endpoint of HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% per treatment strategy.

Treatment	Mean time until HbA <sub>1c</sub> ≤ 7%	Confidence interval 95%
Combination (n=13)	11.3	10.6-12.1
OADs only (n=108)	10.1	9.7-10.5
Insulin only (n=7)	9.9	8.4-11.4
None (n=7)	8.5	6.5-10.5

(p=0.01)

**Figure 2**

Kaplan Meier curve for the achievement of primary endpoint of HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% for all patients

**2. Efficacy of treatment and changes from baseline in glycaemic profile (HbA<sub>1c</sub>, FPG), body weight, waist circumference, blood pressure and lipid profile (HDL, TG, LDL, tChol) per treatment strategy at 6 and 12 months**

There was a statistically significant decrease of HbA<sub>1c</sub> and FPG for all patients and per treatment strategies between the baseline and the 6-months period (p < 0.001) as well as the 12-months period (p < 0.001) as presented in Table 7 (next page). Regarding the change from baseline of body weight, there was no statistically significant change at 6-months period, while there was statistically significant decrease at 12-months period for patients on OADs treatment (p < 0.001). Regarding the change from baseline of waist circumference, there was a statistically significant decrease for all patients at six and twelve months (p < 0.001). There was a statistically significant decrease in patients receiving only OADs treatment (p < 0.001) whereas there was no statistically significant change in the other treatment strategies.

Regarding the change from baseline of systolic blood pressure, there was a statistically significant decrease for all patients at six and twelve months

## ASSESSMENT OF CONTROL OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR AS WELL AS STROKE RISK OF PATIENTS PER DIFFERENT TREATMENT STRATEGY IN PRIMARY CARE SETTING IN GREECE

**Table 7**

Time series of mean HbA1c%, FPG (mg/dl), body weight (kg), waist circumference-WS (cm) values and Treatment strategies.

Treatment	Baseline (mean) n/HbA1c (%)	6 months (mean) n/HbA1c (%)	12 months (mean) n/HbA1c (%)	p1	p2
Combination	(n=68)/8.4%	(n=55)/7.9%	(n=55)/7.7%	<0.001	<0.001
OADS only	(n=277)/8.0%	(n=221)/7.4%	(n=218)/7.1%	<0.001	<0.001
Insulin only	(n=22)/8.4%	(n=20)/7.8%	(n=20)/7.5%	<0.01	<0.01
None	(n=13)/8.0%	(n=10)/6.9%	(n=10)/6.8%	<0.01	<0.01
Total	(n=380)/8.1%	(n=306)/7.5%	(n=303)/7.3%	<0.001	<0.001
Treatment	Baseline (mean) n/FPG (mg/dl)	6 months (mean) n/FPG (mg/dl)	12 months (mean) n/FPG (mg/dl)	p1	p2
Combination	(n=68)/174.4	(n=55)/150.8	(n=55)/148.6	0.04	0.02
OADS only	(n=277)/169.7	(n=221)/151.8	(n=218)/139.0	<0.001	<0.001
Insulin only	(n=22)/177.0	(n=20)/147.1	(n=20)/152.0	0.03	0.05
None	(n=13)/151.8	(n=10)/136.8	(n=10)/133.4	0.01	0.01
Total	(n=380)/170.4	(n=306)/150.8	(n=303)/141.4	<0.001	<0.001
Treatment	Baseline (mean) n/weight (kg)	6 months (mean) n/weight (kg)	12 months (mean) n/weight (kg)	p1	p2
Combination	(n=68)/83.4	(n=55)/82.6	(n=55)/82.6	NS	NS
OADS only	(n=277)/84.1	(n=221)/83.5	(n=218)/82.0	NS	<0.001
Insulin only	(n=22)/84.7	(n=20)/83.4	(n=20)/82.6	NS	NS
None	(n=13)/92.7	(n=10)/93.1	(n=10)/93.5	NS	NS
Total	(n=380)/84.3	(n=306)/83.6	(n=303)/82.5	NS	0.02
Treatment	Baseline (mean) n/WS (cm)	6 months (mean) n/WS (cm)	12 months (mean) n/WS (cm)	p1	p2
Combination	(n=68)/106.3	(n=55)/106.0	(n=55)/105.5	NS	NS
OADS only	(n=277)/107.5	(n=221)/106.0	(n=218)/105.2	<0.001	<0.001
Insulin only	(n=22)/106.2	(n=20)/105.5	(n=20)/104.3	NS	NS
None	(n=13)/113.7	(n=10)/110.0	(n=10)/111.6	NS	NS
Total	(n=380)/107.4	(n=306)/106.1	(n=303)/105.4	<0.001	<0.001

p1: comparison baseline to 6 months

p2: comparison baseline to 12 months

**Table 8**

Time series of mean systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure (mm hg) and Treatment strategies.

Treatment	Baseline (mean) n/SBP (mm hg)	6 months (mean) n/SBP (mm hg)	12 months (mean) n/SBP(mm hg)	p1	p2
Combination	(n=68)/138.8	(n=55)/135	(n=55)/134.9	0.04	0.03
OADS only	(n=277)/140.7	(n=221)/135.1	(n=218)/134.3	<0.001	<0.001
Insulin only	(n=22)/146.4	(n=20)/137.0	(n=20)/136.8	<0.01	0.02
None	(n=13)/141.5	(n=10)/132.3	(n=10)/134.8	NS	NS
Total	(n=380)/140.7	(n=306)/135.1	(n=303)/134.6	<0.001	<0.001
Treatment	Baseline (mean) n/DBP	6 months (mean) n/DBP	12 months (mean) n/DBP	p1	p2
Combination	(n=68)/81.7	(n=55)/79.8	(n=55)/79.7	NS	NS
OADS only	(n=277)/81.3	(n=221)/79.6	(n=218)/79.4	NS	<0.01
Insulin only	(n=22)/82.4	(n=20)/78.6	(n=20)/80.2	0.03	NS
None	(n=13)/83.5	(n=10)/81.7	(n=10)/82.8	NS	NS
Total	(n=380)/81.5	(n=306)/79.7	(n=303)/79.6	<0.01	<0.01

p1: comparison baseline to 6 months

p2: comparison baseline to 12 months

( $p < 0.001$ ) as presented in Table 8. This decrease was measured in all treatment strategies, with more significant decreases in the case of OADs treatment only. There was a statistically significant decrease of diastolic blood pressure for all patients at six and twelve months ( $p < 0.01$ ).

There was a statistically significant decrease of tChol for all patients at six and twelve months ( $p < 0.001$ ) as presented in Table 9 (next page). The decrease was statistically significant in the case of OADs treatment ( $p < 0.001$ ). Regarding the change from baseline of HDL, there was a statistically significant increase of HDL for all patients at 6-months period ( $p = 0.02$ ). This increase was statistically significant in the case of OADs treatment ( $p = 0.02$ ) or insulin treatment ( $p = 0.03$ ). In addition, a statistically significant decrease of LDL for all patients at 6-months ( $p = 0.02$ ) was observed which was more

significant at 12-months ( $p < 0.001$ ). The decrease was statistically significant in the case of OADs treatment strategy ( $p < 0.001$ ). Regarding the change from baseline of triglycerides, there was a significant decrease for all patients at 6-months period as well as 12-month period ( $p < 0.01$ ). The decrease was statistically significant in the case of OADs treatment ( $p < 0.01$ ).

### **3. Estimation of 10- year CV and stroke risk at baseline and after 12 months of follow-up using UKPDS Risk Calculator Score Tool**

The UKPDS Risk Calculator was provided to investigators to measure CV and stroke risk for enrolled patients based on current age, sex, ethnicity, smoking status, presence or absence of atrial fibrillation and levels of HbA1c, systolic blood pressure, total cholesterol and HDL cholesterol.<sup>19</sup> At baseline, the 10-year CV risk was estimated to be 31.5% while the 10-year stroke risk was estimated to be 24.2% in a total of 378 patients (99.5%). At 12 months, the 10-year CV risk was statistically significant reduced to 26.4% ( $p < 0.001$ ) while the 10-year stroke risk was reduced to 23.7% ( $p = 0.48$ ) in a total of 303 patients. There was no statistically significant difference in the change of the risk compared to the initial treatment strategy ( $p = 0.10$ ).

## ASSESSMENT OF CONTROL OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR AS WELL AS STROKE RISK OF PATIENTS PER DIFFERENT TREATMENT STRATEGY IN PRIMARY CARE SETTING IN GREECE

**Table 9**

Time series of mean tChol (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl) and triglycerides (mg/dl) values and Treatment strategies.

Treatment	Baseline (mean) n/tChol (mg/dl)	6 months (mean) n/tChol (mg/dl)	12 months (mean) n/tChol (mg/dl)	p1	p2
Combination	(n=68)/194.9	(n=55)/183.2	(n=55)/189.3	NS	NS
OADS only	(n=277)/197.7	(n=221)/187.1	(n=218)/185.6	<0.001	<0.001
Insulin only	(n=22)/196.0	(n=20)/178.8	(n=20)/172.1	NS	NS
None	(n=13)/225.5	(n=10)/207.4	(n=10)/205.4	NS	NS
Total	(n=380)/198.0	(n=306)/186.5	(n=303)/186.1	<0.001	<0.001
Treatment	Baseline (mean) n/HDL (mg/dl)	6 months (mean) n/HDL (mg/dl)	12 months (mean) n/HDL (mg/dl)	p1	p2
Combination	(n=68)/47.5	(n=55)/48.8	(n=55)/46.6	NS	NS
OADS only	(n=277)/46.4	(n=221)/47.7	(n=218)/47.5	0.02	NS
Insulin only	(n=22)/45.0	(n=20)/47.4	(n=20)/45.9	0.03	NS
None	(n=13)/51.4	(n=10)/48.5	(n=10)/50.9	NS	NS
Total	(n=380)/46.7	(n=306)/47.9	(n=303)/47.4	0.02	NS
Treatment	Baseline (mean) n/LDL (mg/dl)	6 months (mean) n/LDL(mg/dl)	12 months (mean) n/LDL(mg/dl)	p1	p2
Combination	(n=68)/119.7	(n=55)/104.8	(n=55)/113.0	0.02	NS
OADS only	(n=277)/118.0	(n=221)/114.5	(n=218)/109.1	NS	<0.001
Insulin only	(n=22)/120.0	(n=20)/105.8	(n=20)/98.0	NS	NS
None	(n=13)/137.9	(n=10)/135.3	(n=10)/138.2	NS	NS
Total	(n=380)/119.1	(n=306)/112.8	(n=303)/110.0	0.02	<0.001
Treatment	Baseline (mean) n/TGs	6 months (mean) n/TGs	12 months (mean) n/TGs	p1	p2
Combination	(n=68)/147.9	(n=55)/148.4	(n=55)/148.8	NS	NS
OADS only	(n=277)/170.0	(n=221)/147.6	(n=218)/151.8	<0.01	<0.01
Insulin only	(n=22)/159.3	(n=20)/140.5	(n=20)/138.6	NS	NS
None	(n=13)/183.2	(n=10)/156.2	(n=10)/116.3	NS	<0.01
Total	(n=380)/165.8	(n=306)/147.5	(n=303)/149.2	<0.01	<0.01

p1: comparison baseline to 6 months

p2: comparison baseline to 12 months



ASSESSMENT OF CONTROL OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR AS WELL AS STROKE RISK OF PATIENTS PER DIFFERENT TREATMENT STRATEGY IN PRIMARY CARE SETTING IN GREECE

**Table 10**

*Incidents per treatment strategy between visits at 6 and 12 months.*

At 6 months	Combination (n=55)	OADs only (n=221)	Insulin only (n=20)	None (n=10)	p
Coronary disease	1.8 %	0.5 %	5.0 %	0.0 %	n.s.
Heart failure	3.6 %	0.5 %	0.0 %	0.0 %	n.s.
Left ventric. hypertrophy	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	-
Peripheral arterial disease	1.8 %	0.5 %	0.0 %	0.0 %	n.s.
Myocardial infarction	0.0 %	0.5 %	0.0 %	0.0 %	n.s.
Stroke	3.6 %	0.0 %	5.0 %	0.0 %	=0.02
Atrial fibrillation	3.6 %	1.4 %	0.0 %	0.0 %	n.s.
Microalbuminuria	5.5 %	2.3 %	10.0 %	0.0 %	n.s.
Macroalbuminuria	1.8 %	0.9 %	10.0 %	0.0 %	=0.02
Other	10.9 %	5.0 %	0.0 %	10.0 %	n.s.
At 12 months	Combination (n=55)	OADs only (n=218)	Insulin only (n=20)	None (n=10)	p
Coronary disease	2.6 %	0.5 %	10.5 %	0.0 %	=0.01
Heart failure	1.3 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	n.s.
Left ventric. hypertrophy	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	-
Peripheral arterial disease	2.6 %	0.0 %	5.3 %	0.0 %	n.s.
Myocardial infarction	1.3 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	n.s.
Stroke	0.0 %	0.0 %	5.3 %	0.0 %	<0.01
Atrial fibrillation	2.6 %	1.0 %	0.0 %	0.0 %	n.s.
Microalbuminuria	6.5 %	2.5 %	21.1 %	0.0 %	<0.01
Macroalbuminuria	2.6 %	1.5 %	10.5 %	0.0 %	=0.1
Other	3.9 %	4.5 %	5.3 %	0.0 %	n.s.

### Safety results

#### *Incidents between visits per treatment strategy at 6 and 12 months*

The incidents of the intervening periods between visits per treatment strategy at 6 and 12 months are recorded in Table 10.

#### *Hypoglycaemic episodes*

The number of documented symptomatic and serious hypoglycaemic episodes per treatment strategy at 6 and 12 months are described in Table 11 (next page). At 6 months, 15.7% of 306 patients were recorded to have documented symptomatic hypoglycaemic episodes (2.8

**Table 11**

Number of documented symptomatic and severe hypoglycemic episodes per treatment strategy at 6 and 12 months.

6 months	Combination (n=55)	OADs only (n=221)	Insulin only (n=20)	None (n=10)
<b>Symptomatic hypoglycemic incidents</b>				
No episode	70.9 %	89.6 %	55.0 %	100.0 %
1 episode	9.1 %	6.3 %	15.0 %	0.0 %
2 episodes	5.5 %	1.8 %	10.0 %	0.0 %
3 episodes	5.5 %	0.9 %	5.0 %	0.0 %
4 episodes	3.6 %	0.0 %	5.0 %	0.0 %
5 episodes	5.4 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %
6+ episodes	0.0 %	1.4 %	10.0 %	0.0 %
Mean* (p=n.s.)	2.7	2.6	3.4	0.0
Mean** (p<0.001)	0.8	0.3	1.6	0.0
<b>Severe hypoglycemic incidents</b>				
No episode	98.2 %	99.1 %	95.0 %	100.0 %
1 episode	0.0 %	0.9 %	5.0 %	0.0 %
2+ episodes	1.8 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %
Mean* (p=n.s.)	4.0	1.0	1.0	0.0
Mean** (p=n.s.)	0.1	0.0	0.1	0.0
12 months	Combination (n=55)	OADs only (n=218)	Insulin only (n=20)	None (n=10)
<b>Symptomatic hypoglycemic incidents</b>				
No episode	70.1 %	93.5 %	73.7 %	66.7 %
1 episode	10.4 %	2.0 %	15.8 %	0.0 %
2 episodes	5.2 %	3.0 %	5.3 %	33.3 %
3 episodes	2.6 %	0.5 %	0.0 %	0.0 %
4 episodes	3.9 %	0.5 %	0.0 %	0.0 %
5 episodes	0.0 %	0.5 %	0.0 %	0.0 %
6+ episodes	7.8 %	0.0 %	5.2 %	0.0 %
Mean* (p=n.s.)	4.0	2.2	2.2	2.0
Mean** (p<0.001)	1.2	0.1	0.6	0.7
<b>Severe hypoglycemic incidents</b>				
No episode	98.7 %	99.0 %	94.7 %	100.0 %
1 episode	1.3 %	0.0 %	5.3 %	0.0 %
2+ episodes	0.0 %	1.0 %	0.0 %	0.0 %
Mean* (p=n.s.)	1.0	2.5	1.0	0.0
Mean** (p=n.s.)	0.0	0.0	0.1	0.0

\*Out of those having hypoglycemic incidents

\*\*Out of all patients

episodes on average) (115 episodes in total) and 1.3% were recorded to have documented severe hypoglycaemic incidents (1.8 incidents on average) (5 episodes in total). At 12 months, 14.5% of 303 patients were recorded to have (during the last 6 months) documented symptomatic hypoglycaemic incidents (3.2 incidents on average) (118 episodes in total) and 1.3% were recorded to have documented severe hypoglycaemic incidents (1.8 incidents on average) (6 episodes in total).

## DISCUSSION

The results of this 12-month non-interventional study, conducted in primary care units in Greece, showed an improved glycaemic and lipid profile in T2DM patients per different treatment strategies (lifestyle modification, OADs, OADs + insulin, insulin therapy). A mean overall fall in HbA1c from 8.1% at baseline to 7.3% at 12 months for all patients was observed, the mean time for achieving HbA1c $\leq$ 7% was 10.3 months and 44.6% of patients overall achieved HbA1c $\leq$ 7% at 12 months. The multivariate analysis suggests that there were no significant differences in Hb1Ac change between therapeutic strategies after adjustment for baseline characteristics either on 6 or 12 months. These were accompanied by a decrease in blood pressure.

Finally, there was a statistically significant reduction of 10-year CV risk and a non statistical reduction of 10-year stroke risk for patients from baseline to 12 months using UKPDS scoring tool.

Therefore, different treatment strategies (lifestyle modification, OADs, OADs + insulin, insulin therapy) to achieve glycaemic control with interventions to achieve lipid profile control can be considered crucial for optimization of clinical outcomes in patients with T2DM as shown in previous studies.<sup>20</sup> However, in real world it seems that there is a suboptimal management of lipid goals of diabetes patients despite high use of evidence based therapies.<sup>21</sup>

Primary care health professionals dealing with T2DM may find these data useful to enhance control of comorbidities for the benefit of their diabetic patients. The results of this non-interventional study can be a good cause and give a good motivation for systematic educational programs for T2DM management among primary care units and health centres organised by official state bodies and the implementation of National Plan of Action for the Prevention and Treatment Diabetes Mellitus and its complications.<sup>22</sup>

The results of the present study have several limitations, first the total number of patients recruited was rather small, second patients were already on treatment when included so the magnitude of treatment effect cannot be assessed and third treatments were not decided at random, therefore causal relationship between treatments and outcomes cannot be established.

This non-interventional study aimed to extend our understanding of the management of T2DM patients and CV risk in primary care units in Greece and whether the various guidelines are applied in real life setting.

In summary, the results of the present non-interventional study, suggest that different treatment strategies (lifestyle modification, OADs, OADs + insulin, insulin therapy) to achieve glycaemic control with interventions to achieve lipid profile control can be considered as a useful therapeutic approach for patients with T2DM. Beyond glycaemic profile control improvement, there was a benefit in lipid profile control and a statistically significant decrease in 10-year CV risk for patients from baseline to 12 months using UKPDS scoring tool. This may lead to improvements in the management and a reduction in the burden of this chronic disease.

## Authors' contributions

- GD was study co-ordinator and provided editorial support for the manuscript.
- NT was study co-ordinator and provided editorial support for the manuscript.
- BM provided editorial support for the manuscript.
- KM was study-sponsor coordinator.
- All other study investigators conducted the study and collected the data.

## Acknowledgments

Editorial support was provided

- by Professor George Dimitriadis, Second Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon University Hospital, Athens, Greece,
- by Ass. Professor Nikolaos Tentolouris, Internal Medicine and Diabetes, Athens University Medical School, Athens, Greece
- and Dr Bodossakis Merkouris, President of Greek Association of General Practitioners (ELEGEIA)

## References

1. Wilson PW. Diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S89-S100.
2. Juutilainen A, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 2901-2907.
3. Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, Yoshida N, et al. Fluctuations in HbA1c are associated with a higher incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation* 2012; 3 (2): 148-155.
4. Bonow RO and Gheorghiadu M. The diabetes epidemic: a national and global crisis. *Am J Med* 2004; 116: 2S-10S.
5. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Adalsteinsso JE. Post-prandial glucose and diabetic complications: systemic review of non-interventional studies. *Acta Diabetol* 2012; 49: 307-314.
6. Koivula R, Tornberg AB, Franks PW. Exercise and Diabetes-Related Cardiovascular Disease: Systematic Review of Published Evidence from Non-interventional Studies and Clinical Trials. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 372-380.
7. UKPDS 33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
8. Gerstein HC, Friedewald W.T, Buse J.B, Bigger J.T, Byington R.P, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
9. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al., ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
11. Holman RR, Paul S.K, Bethel M.A, Matthews D.R, Neil H.A.W. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
12. MacIsaac R, Jerums G, Intensive Glucose Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *Heart, Lung and Circulation* 2011; 20: 647-654.
13. <http://www.ede.gr/wp-content/uploads/2012/odigies.pdf>
14. Inzucchi SE, Bergenstal R.M, Buse J.B, Diamant M, et al., Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care* 2012; 35 (6): 1364-1379.
15. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* (2011) 32, 1769-1818.
16. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013; 31 (7): 1281-1357.
17. ADA Workgroup. Defining and Reporting Hypoglycaemia in Diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycaemia. *Diabetes Care* 2005, 28: 1245-1249.
18. Koro C.E, Bowlin S.J, Bourgeois N, Fedder D.O. Glycemic Control From 1988 to 2000 Among U.S. Adults Diagnosed With Type 2 Diabetes, A preliminary report , *Diabetes Care* 27:17-20, 2004.
19. <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/>
20. Linong J, Hu D, Pan C, Weng J, et al. Primacy of the 3B Approach to Control Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Patients. *The American Journal of Medicine* 2013, 126: 11-22.
21. DeGuzman P, Akosah KO, Simpson AG, Barbieri, KE, Megginson GC, et al. Sub-optimal achievement of guideline-derived lipid goals in management of diabetes patients with atherosclerotic cardiovascular disease, despite high use of evidence-based therapies. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2012, 9: 138-145.
22. <http://www.hndc.gr>

# Σύγκριση των τριών κυρίαρχων παγκοσμίων συστημάτων Φαρμακοεπαγρύπνησης (Ευρώπη, Αμερική και Ιαπωνία).

## Είναι εναρμονισμένα ή όχι;

**Τράντζα Σοφία**

MSc, MSc Pharmacovigilance,  
Pharmacovigilance Manager,  
Creative Pharma Services S.A

**Κρανίου Γεώργιος**

PhD, Medical affairs Manager,  
Creative Pharma Services S.A

**Τσαπόγα Δήμητρα**

Head of Clinical Operations,  
Creative Pharma Services S.A.

**Μητροπούλου Μαρία**

Vice President and CEO, Creative  
Pharma Services S.A.

### Περίληψη:

Η εναρμόνιση για τις δραστηριότητες που σχετίζονται με την Φαρμακοεπαγρύπνηση έχει υιοθετηθεί από τις τρεις περιοχές (Ευρώπη, Αμερική και Ιαπωνία) με τήρηση των κατευθυντήριων γραμμών της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση (ICH). Αλλά το ερώτημα παραμένει ίδιο: Έχουν υιοθετηθεί μόνο θεωρητικά; Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από την βιβλιογραφική αναζήτηση αποκαλύπτουν πως κάθε περιοχή έχει υιοθετήσει τις δικές της κατευθυντήριες γραμμές, κάποιες ομοιότητες υπάρχουν αλλά οι διαφορές παραμένουν ουσιαστικές. Για τις δραστηριότητες που σχετίζονται με την Φαρμακοεπαγρύπνηση, όπως η αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ADR), τα χρονοδιαγράμματα υποβολής των Επικαιροποιημένων Εκθέσεων Ασφαλείας (PSUR), τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου (RMP) και η Επικοινωνία για θέματα ασφαλείας, οι ομοιότητες υπάρχουν, αλλά η συχνότητα υποβολής παραμένει μια σημαντική διαφορά ανάμεσα στις τρεις περιοχές. Τελικά, η υιοθέτηση των κατευθυντήριων γραμμών της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση (ICH) ακόμα παραμένει, αλλά η πραγματική εφαρμογή της εναρμόνισης μένει να υλοποιηθεί.

**Λέξεις κλειδιά:** εναρμόνιση, φαρμακοεπαγρύπνηση, αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών, αναφορά επικαιροποιημένων εκθέσεων ασφαλείας, συστήματα διαχείρισης κινδύνου, επικοινωνία για θέματα ασφαλείας

ENG

### A comparison of the three major worldwide pharmacovigilance systems (EU, USA and Japan). Do they remain harmonized?

#### Abstract:

Harmonization for pharmacovigilance activities has been adopted by the three regions (Europe, USA and Japan) abiding to ICH Guidelines. But the question remains the same: Is it adopted only theoretically? Bibliography results reveal that each region has its own Guidelines adopted, some similarities exist but the differences still remain substantial. For pharmacovigilance activities like Adverse Reaction (ADR) reporting, Periodic Safety Update Report (PSUR) submission timelines, Risk Management Plan (RMP) and Safety communication similarities exist, but the frequency of submission remains a major difference among the three regions. At the end, the adoption of ICH Guidelines still exists, but the actual implementation of harmonization remains to be realized.

**Keywords:** harmonization, pharmacovigilance, ADR reporting, PSUR reporting, Risk Management Plan (RMP), safety communication

## I. Εισαγωγή

Ο όρος «harmonize» (εναρμονίζω) ορίζεται, σύμφωνα με το λεξικό της Merriam Webster, ως «bring to a state free of conflicts, inconsistencies, or differences».<sup>1</sup> Σε τι επίπεδο όμως ο ορισμός αυτός, βρίσκει εφαρμογή, στην πληρότητά του στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης, διεθνώς; Η Διεθνής Διάσκεψη για την Εναρμόνιση (ICH) εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες με σκοπό μεταξύ άλλων να δώσει την ευκαιρία και στις τρεις συμμετέχουσες επικράτειες (Ευρώπη, Αμερική και Ιαπωνία), που ακολουθούν το εν λόγω πλαίσιο κανόνων, να εναρμονίσουν τις τεχνικές απαιτήσεις που αφορούν κάποιες διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης σε σχέση με τα φαρμακευτικά προϊόντα.<sup>2</sup> Για μια σειρά από αιτίες και παρά το γεγονός ότι καθίσταται πλέον κοινή παραδοχή η ανάγκη για διεθνοποίηση της «αποτελεσματικής φαρμακοεπαγρύπνησης», το ερώτημα παραμένει: Ποιο είναι το τρέχον επίπεδο εναρμόνισης και ποια διαφαίνεται να είναι η πορεία εξέλιξής του;

Σκοπός του άρθρου αυτού είναι να παρατεθούν οι τρέχουσες ομοιότητες καθώς και οι υπαρκτές διαφορές στις θεμελιώδεις παραμέτρους της φαρμακοεπαγρύπνησης όπως η αναφορά των Ανεπιθύμητων Ενεργειών (Adverse Drug Reactions- ADRs), τα απαιτούμενα χρονοδιαγράμματα υποβολής των Επικαιροποιημένων Εκθέσεων Ασφαλείας (Periodic Safety Update Reports- PSURs), τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου (Risk Management Plans- RMPs) και η ροή διάχυσης της πληροφορίας για θέματα ασφαλείας μεταξύ των τριών ηπείρων (Ευρώπη, Αμερική και Ιαπωνία) επιχειρώντας να αναδειχθούν τα πεδία προς βελτίωση της διαδικασίας έτσι ώστε να καταστεί μελλοντικά εφικτή η πλήρης εναρμόνισή τους.

## Σύγκριση των τριών συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης

### II.1. Αναφορά των Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ADR reporting)

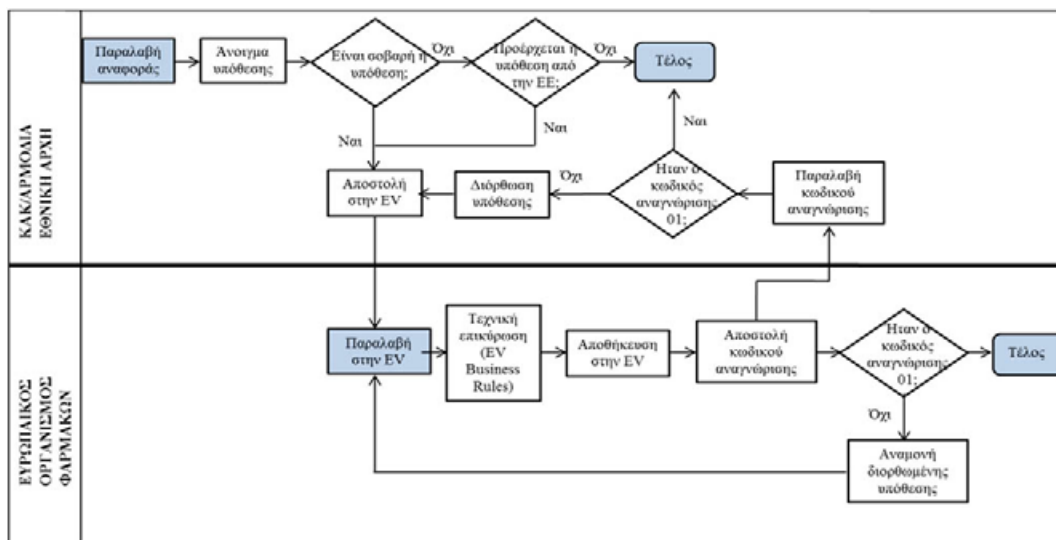
Ο ορισμός της Ανεπιθύμητης Ενέργειας (AE) είναι η ανταπόκριση του οργανισμού σε ένα φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα που μπορεί να είναι επιβλαβής και ακούσια.<sup>3</sup> Οι περιστάσεις στις οποίες το προϊόν αυτό μπορεί να προκαλέσει ή υπάρχει υποψία ότι έχει προκαλέσει αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια είναι πολλές: χορήγηση σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας του, εκτός των όρων της άδειας κυκλοφορίας του (υπερβολική δόση, χρήση εκτός ένδειξης της θεραπείας, ιατρικό σφάλμα κ.λπ.) ή και κατά την διάρκεια της επαγγελματικής έκθεσης.<sup>3</sup>

#### II.1.1 Ευρώπη

Η νομική βάση των αναφορών των ΑΕ στην Ευρώπη, που περιλαμβάνει 28 κράτη μέλη και 3 μέλη στην ευρύτερη οικονομική περιοχή της Ευρώπης (Νορβηγία, Λιχτενστάιν και Ισλανδία), είναι ο Κανονισμός 520/2012 και η GVP Ενότητα VI.<sup>3</sup> Η αναφορά των ΑΕ στην Ευρώπη πραγματοποιείται ηλεκτρονικά μέσω της βάσης δεδομένων EudraVigilance από κάθε Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) που έχει στην διάθεσή του ένα ειδικευμένο βάσει νομοθετικών απαιτήσεων άτομο, υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση (QPPV), ο οποίος φέρει κατάλληλη εκπαίδευση έτσι ώστε να διενεργεί μια τέτοια ενέργεια.<sup>4</sup> Κατά την διάρκεια των τελευταίων 2 ετών περίπου (2014), οι ασθενείς είναι επίσης σε θέση να αναφέρουν τις ΑΕ απευθείας μέσω διαδικτύου (<http://www.adrreports.eu>), σε ένα ιστότοπο που φιλοξενείται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων με στόχο την ενίσχυση της αναφοράς των ΑΕ από τους ασθενείς.<sup>5</sup> Όπως είναι ήδη γνωστό, προαπαιτούμενα για την

εγκυρότητα κάθε αναφερόμενης ΑΕ αποτελούν τα 4 ακόλουθα και σε συσχέτιση στοιχεία: ένα άτομο που θα αναφέρει την ΑΕ, ένας ασθενής, τουλάχιστον μία ύποπτη παρενέργεια και ένα ύποπτο φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα.<sup>3</sup>

Όσον αφορά τα χρονοδιαγράμματα στα οποία θα πρέπει να πραγματοποιείται η αναφορά των ΑΕ, αυτά διαφοροποιούνται σύμφωνα με το χαρακτηρισμό τους σε σοβαρές ή μη. Εφόσον η ΑΕ κριθεί σοβαρή (θάνατος, νοσηλεία σε νοσοκομείο, απειλητικό συμβάν για τη ζωή, αναπηρία ή ανικανότητα, συγγενή ανωμαλία / διαμαρτία διαπλάσεως), κριτήρια σύμφωνα με την GVP Ενότητα VI, θα πρέπει να αναφερθεί στην Ευdραvigilance εντός 15 ημερολογιακών ημερών από την ημέρα γνώσης της ΑΕ (ημέρα 0). Στην αντίθετη περίπτωση όπου η ΑΕ δεν κατηγοριοποιείται σε σοβαρή, τότε η αναφορά της θα πρέπει να γίνεται εντός 90 ημερών από την ημέρα γνώσης της ΑΕ.<sup>6</sup> Το πλήρες σύστημα υποβολής εκθέσεων ADR της Ευρώπης φαίνεται στο Σχήμα 1:<sup>3</sup>



**Σχήμα 1**

Πλήρες διάγραμμα ροής των ενεργειών για την υποβολή εκθέσεων ΑΕ στην Ευρώπη (GVPVI, 2012).

### Π.1.2 Αμερική

Το σύστημα αναφοράς ΑΕ του Food and Drug Administration (FDA) βασίζεται στον Title 21 of Code of Federal Regulation (CFR), παράγραφοι 310.305, 314.80, 314.98, 1271.350 καθώς και στην ενότητα 760 του Food Drug and Cosmetic Act (FDCA).<sup>7</sup> Όλες οι σοβαρές και απροσδόκητες ΑΕ φαρμάκων και μη βιολογικών εμβολίων αναφέρονται χρησιμοποιώντας το Έντυπο 3500Α του FDA, το οποίο πρέπει να αποστέλλεται στην ηλεκτρονική βάση FDA Adverse Event Reporting Systems (FAERS). Για τα εμβόλια, η αναφορά γίνεται σε διαφορετική βάση δεδομένων Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).<sup>7</sup>

**Σοβαρά και απροσδόκητα συμβάντα που προέρχονται εκτός Αμερικής πρέπει να δηλώνονται είτε μέσω της φόρμας CIOMS I ή μέσω του Εντύπου 3500Α, ακόμη και για τις αναφορές που αφορούν σε εμβόλια. Όλα τα δεδομένα μπορούν να υποβάλλονται είτε σε ηλεκτρονική είτε σε έντυπη μορφή. Από το 2000, ο FDA έχει αποδεχθεί την ηλεκτρονική υποβολή των εκθέσεων ασφάλειας σε μορφή xml.<sup>7</sup> Το έντυπο με το οποίο υποβάλλονται οι ΑΕ πρέπει να περιέχει τα 4 ακόλουθα και σε συσχέτιση στοιχεία: άτομο που κάνει την αναφορά, ασθενής, ΑΕ και ύποπτο σκεύασμα.<sup>7</sup>**

Σύμφωνα με το ισχύον σύστημα, οι αναφορές των σοβαρών και απροσδόκητων ΑΕ πρέπει να αποστέλλονται στην FAERS εντός 15 ημερολογιακών ημερών από την ημέρα γνώσης της ΑΕ. Η παραπάνω έκθεση αναφοράς θεωρείται ως μια 15-day Alert Report.<sup>7</sup> Σε αυτή την 15-day Alert Report συμπε-

ριλαμβάνονται επίσης αναφορές ΑΕ που προέρχονται από την βιβλιογραφία αλλά και αναφορές από κλινικές μελέτες, οι οποίες έχουν διεξαχθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.<sup>7</sup> Σημαντική παρατήρηση αποτελεί το ότι οι ΑΕ θα πρέπει να αναφέρονται ανεξάρτητα με τη συσχέτισή τους ή μη με το ύποπτο φάρμακο, ακόμη και αν προέρχονται ύστερα από απόσυρση του φαρμάκου, κατάχρηση ουσιών ή υπερδοσολογία, τυχαία ή σκόπιμη.<sup>8</sup>

### II.1.3 Ιαπωνία

Το σύστημα υποβολής ΑΕ στην Ιαπωνία εμπίπτει στο Νόμο περί Φαρμακευτικών Προϊόντων (άρθρο 77- (4) -2-1).<sup>9</sup> Όλες οι ΑΕ, προερχόμενες εντός και εκτός Ιαπωνίας, πρέπει να αναφέρονται ηλεκτρονικά στην ιστοσελίδα του Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA).<sup>9</sup> Στην Ιαπωνία, για να κατηγοριοποιηθεί μια ΑΕ και να καθοριστεί το χρονικό πλαίσιο αναφοράς της θα πρέπει να εξεταστούν παράμετροι όπως η χώρα προέλευσης, η σοβαρότητα, η ένταση και το αν εμπίπτει στην κατηγορία αναμενόμενης ή μη.<sup>10</sup>

Στην Ιαπωνία ορίζονται 2 χρονοδιαγράμματα για την υποβολή αναφορών ΑΕ σύμφωνα με την κατάταξή της βάσει των κριτηρίων που προαναφέρθηκαν. Οι περιπτώσεις όπου πρέπει να αναφέρονται εντός 15 ημερών από την ημέρα γνώσης τους είναι:

1. εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες σχετίζονται με το ύποπτο φάρμακο και έχουν αναφερθεί στην Ιαπωνία και στο εξωτερικό,
2. περιπτώσεις όπου η εμφάνιση της ΑΕ, η συχνότητά της και/ ή οι συνθήκες έναρξης της ΑΕ ήταν απροσδόκητες με βάση τις εγκεκριμένες προφυλάξεις στο Φύλλο Οδηγιών του ασθενούς του φαρμάκου,
3. περιπτώσεις που έχουν προκύψει από λοιμώξεις και έχουν αναγνωριστεί ως προηγούμενες σοβαρές περιπτώσεις,
4. γνωστοί θάνατοι,
5. αλλαγές στην εμφάνιση των τάσεων σε σοβαρές ΑΕ που θα οδηγούσαν ή θα αύξαναν τους κινδύνους για την δημόσια υγεία,
6. ενέργειες που θεωρείται ότι προκαλούνται από τις ΑΕ των φαρμάκων με νέες δραστικές ουσίες εντός 2 ετών από την ημερομηνία της έγκρισής τους καθώς και περιπτώσεις που προκύπτουν από φάρμακα που μόλις έχουν κυκλοφορήσει στην αγορά.<sup>9</sup>

Οι περιπτώσεις που εμπίπτουν στο χρονοδιάγραμμα αναφοράς εντός 30 ημερών από την αρχική ημέρα γνώσης περιλαμβάνουν:

1. αναφορές ερευνών όταν το φάρμακο χρησιμοποιείται εκτός της εγκεκριμένης ένδειξης που αναγράφεται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) (off label use),
2. κάθε περίπτωση που αφορά σε αναπηρία ή κληρονομική ασθένεια που αποδίδεται σε μια γνωστή παρενέργεια που συνέβη στην Ιαπωνία.<sup>9</sup>

### II.2. Επικαιροποιημένες εκθέσεις ασφαλείας (PSURs)

Οι επικαιροποιημένες περιοδικές εκθέσεις για την ασφάλεια (PSURs) θεωρούνται, σύμφωνα με τον ορισμό του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA), έγγραφα που παρέχουν μια αξιολόγηση ως προς το προφίλ κινδύνου-οφέλους του φαρμάκου, οι οποίες υποβάλλονται σε καθορισμένα και τακτά χρονικά διαστήματα από τους ΚΑΚ.<sup>11</sup> Η ICH έχει προβεί στην έκδοση της σχετικής κατευθυντήριας οδηγίας E2C, σύμφωνα με την οποία η υποβολή PSUR οφείλει να γίνεται βάσει κοινού προτύπου και για τις τρεις ηπείρους (Ιαπωνία, Αμερική και Ευρώπη).<sup>12</sup>



### Π.2.1 Ευρώπη

Η αναφορά των PSUR στην Ευρώπη και οι βασικές απαιτήσεις προβλέπονται μέσω του Κανονισμού 726/2004 καθώς και της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.<sup>11</sup> Το περιεχόμενο και η μορφή των επικαιροποιημένων εκθέσεων στην Ευρώπη περιγράφονται στην Έκθεση Περιοδικής Αξιολόγησης Κινδύνου (PBRER) που συμπεριλαμβάνεται στην κατευθυντήρια οδηγία E2C (R2).<sup>11</sup> Η υποβολή μιας PSUR πραγματοποιείται ηλεκτρονικά στη βάση δεδομένων Eudragivigilance (PSUR repository).<sup>6</sup> Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας γενοσήμων, καθιερωμένης ιατρικής χρήσης φαρμάκων, ομοιοπαθητικών σκευασμάτων και παραδοσιακών φυτικών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να υποβάλουν PSUR μόνο αν και εφόσον η υποχρέωση αυτή περιγράφεται στην άδεια κυκλοφορίας τους ή αν ζητηθεί από την αντίστοιχη αρμόδια αρχή.<sup>6</sup>

Η συχνότητα υποβολής των PSUR στην Ευρώπη φαίνεται στον Πίνακα Ι:

#### Πίνακας 1

Συχνότητα υποβολής PSUR στην Ευρώπη.

Άδεια κυκλοφορίας μετά Ιούλιο 2012		Συχνότητα υποβολής των PSUR
Ένδειξη στην άδεια κυκλοφορίας		Ακολουθείται η αναγραφόμενη απαίτηση στην άδεια κυκλοφορίας
Μη ένδειξη στην άδεια κυκλοφορίας	Όταν το προϊόν δεν κυκλοφορεί ακόμα στην αγορά	Κάθε 6 μήνες μέχρι την εγκεκριμένη κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά
	Όταν το προϊόν κυκλοφορεί στην αγορά	Κάθε 6 μήνες για τα πρώτα 2 χρόνια
		1 φορά το χρόνο για τα επόμενα 2 χρόνια
Κάθε 3 χρόνια μετά		
<b>Προϊόντα τα οποία εμπεριέχονται στα MP ArtALTE. 10(1), 10a, 14, 16a of Dir. 2001/83/EC</b>		<b>Συχνότητα υποβολής PSUR</b>
Όταν συμπεριλαμβάνεται στη EURDlist		Ακολουθεί την συχνότητα της EURD list
Όταν δεν συμπεριλαμβάνεται στη EURDlist		Δεν χρειάζεται
Κατόπιν αιτήματος		Αμέσως

### Π.2.2 Αμερική

Η αναφορά των PSUR στην Αμερική γίνεται με βάση τον Title 21 των παραγράφων 600.80 και 314.80 του CFR. Οι περιοδικές εκθέσεις πρέπει να υποβάλλονται ηλεκτρονικά και σε έντυπη μορφή και πρέπει να περιλαμβάνουν μια σύντομη περίληψη καθώς και αναλύσεις των ΑΕ που έχουν ήδη αναφερθεί, τις ΑΕ που δεν έχουν αναφερθεί (μέσω της 15-day Alert Report μέσω του Εντύπου 3500 A) και δεν συμπεριλαμβάνονται στο χρονικό διάστημα που καλύπτει η PSUR καθώς και περιγραφή τυχόν σχετικών ενεργειών, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν από την τελευταία αναφορά. Ανεπιθύμητες Ενέργειες που προέρχονται εκτός Αμερικής αναφέρονται μέσω του Εντύπου 3500 A ή της φόρμας CIOMS I.<sup>7</sup> Επίσης πριν την υποβολή Έκθεσης Περιοδικής Αξιολόγησης (PBRER), που περιγράφεται στην κατευθυντήρια οδηγία E2C (R2), όλοι οι ΚΑΚ είναι υποχρεωμένοι να κάνουν αίτηση στον FDA για την κατάθεση του παραπάνω εγγράφου.<sup>13</sup>

Όσον αφορά στη συχνότητα, οι περιοδικές εκθέσεις ασφαλείας θα πρέπει να υποβάλλονται κάθε 3 μήνες για τα πρώτα 3 χρόνια μετά από την έγκριση της αίτησης και 1 φορά το χρόνο μετά το πέρας των 3 χρόνων.<sup>7</sup>

### Π.2.3 Ιαπωνία

Η Ιαπωνία ενώ έχει αποδεχθεί την κατευθυντήρια οδηγία E2C του ICH, το

άρθρο που είναι σε ισχύ είναι το άρθρο 63 του Κανονισμού Επιβολής Νόμου.<sup>9</sup> Για φάρμακα που διατίθενται στην αγορά οποιασδήποτε ξένης χώρας, το περιεχόμενο των PSUR πρέπει να περιλαμβάνει όλες τις ΑΕ που αναφέρθηκαν στην ξένη χώρα και κάθε ρυθμιστική πράξη που συνέβη.<sup>9</sup> Παράλληλα, όταν οι περιοδικές εκθέσεις ασφαλείας υποβάλλονται από ξένους ΚΑΚ, το περιεχόμενό τους θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται μέσα στις επικαιροποιημένες εκθέσεις των Ιαπωνικών ΚΑΚ ή πρέπει να επισυνάπτεται μαζί με τις εκθέσεις ασφαλείας που κατατίθενται τοπικά μαζί με άλλες πληροφορίες στο τμήμα «Μέτρα για την μελλοντική ασφάλεια σχεδιασμένα βάσει των Αποτελεσμάτων Επιτήρησης». <sup>9</sup> Οι περιοδικές εκθέσεις ασφαλείας υποβάλλονται ηλεκτρονικά για τα φάρμακα που συνταγογραφούνται καθώς για και αυτά που βρίσκονται στην περίοδο επανεξέτασης.<sup>9</sup>

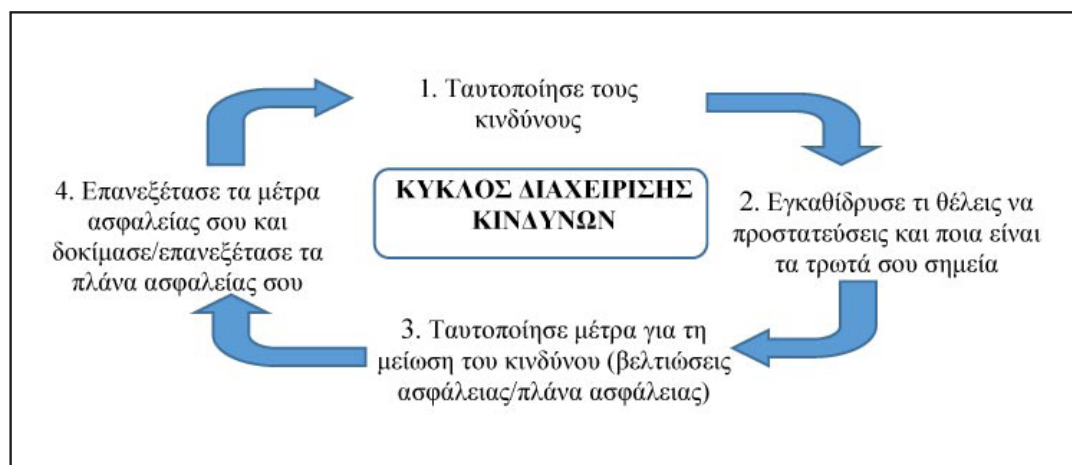
Όσον αφορά στη συχνότητα της υποβολής, όλες οι εκθέσεις ασφαλείας υποβάλλονται κάθε 6 μήνες για τα πρώτα 2 έτη από την ημερομηνία βάσης (χρόνος έγκρισης), ακολουθώντας συνεχόμενες υποβολές μια φορά το χρόνο κατά την υπόλοιπη περίοδο της επανεξέτασης.<sup>9</sup>

### II.3. Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (RMP)

Η παράμετρος συγκρότησης του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (RMP) για κάθε σκεύασμα εισήχθη στην φαρμακοεπαγρύπνηση, με σκοπό την όσο το δυνατόν πιο πρώιμη αναγνώριση και διαχείριση θεμάτων ασφαλείας του σκευάσματος καθώς και τον καλύτερο χαρακτηρισμό της φύσης των κινδύνων που απορρέουν από την χρήση του. Το RMP περιγράφει τα μέτρα που λαμβάνονται ως προς την πρόληψη ή έστω την ελαχιστοποίηση των δυνητικών κινδύνων που προκύπτουν βάσει της περιοδικής αξιολόγησης του προφίλ ασφαλείας του.<sup>7</sup> Αξίζει να τονιστεί πως η εφαρμογή των μέτρων αυτών αποτελεί νομική υποχρέωση κάθε ΚΑΚ. Οι αρχές του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου φαίνονται στο Σχήμα 2.<sup>14</sup> Αν και η ενιαία εφαρμογή του περιγράφεται μέσω της κατευθυντήριας οδηγίας ICH E2E (2004), η τρέχουσα εφαρμογή του στις τρεις προαναφερθείσες ηπείρους φαίνεται πως ακόμα εμφανίζει διαφορές.<sup>15</sup>

#### Σχήμα 2

Αρχές Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (RMP) (GVPV, 2012).



#### II.3.1 Ευρώπη

Η νομική βάση του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου για την Ευρώπη είναι η οδηγία 2001/83/ΕΚ και ο Κανονισμός 726/2004. Σύμφωνα με το προαναφερθέν κανονιστικό πλαίσιο, Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου υποβάλλεται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Όταν υπάρχει μια σημαντική αλλαγή στην άδεια κυκλοφορίας λόγω:
  1. Νέας μορφής δοσολογίας.
  2. Νέας οδού χορήγησης.

3. Παιδιατρικού πληθυσμού.
  4. Άλλων σημαντικών αλλαγών στην ένδειξη.
  5. Νέας διαδικασίας κατασκευής της βιοτεχνολογικής προέλευσης του προϊόντος.<sup>14</sup>
- Όταν υπάρχει ανησυχία για τη σχέση οφέλους-κινδύνου του προϊόντος και η Αρμόδια Αρχή ζητήσει την κατάθεση Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου.<sup>14</sup>
  - Τη στιγμή που η άδεια κυκλοφορίας ανανεώνεται, εφόσον το προϊόν έχει υπάρχων Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου τότε πρέπει επίσης να ανανεωθεί.

Τέλος, Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου θα πρέπει να υποβάλλεται μόνο εάν υπάρχει μια σημαντική αλλαγή στην αναλογία κινδύνου-οφέλους του φαρμάκου.<sup>14</sup>

### Π.3.2 Αμερική

Στην Αμερική ο FDA ενδέχεται να ζητήσει από τους ΚΑΚ, βάσει το προφίλ κάθε φαρμάκου, την εφαρμογή Σχεδίου Αξιολόγησης και Στρατηγιών Μετριασμού των Κινδύνων (Risk Evaluation and Mitigation Strategies-REMS).<sup>7</sup> Τα παραπάνω Σχέδια Αξιολόγησης ακολουθούν την μορφή, το περιεχόμενο και τις νομικές απαιτήσεις που αναφέρονται στην Οδηγία για την Βιομηχανία, οδηγία που εγκρίθηκε από τον FDA τον Σεπτέμβριο του 2009.<sup>7</sup> Τα REMS είναι ειδικά προγράμματα διαχείρισης κινδύνου που υποβάλλονται κατόπιν αιτήματος του Γενικού Γραμματέα (The Secretary).<sup>7</sup> Αυτό το αίτημα γίνεται διότι έχει κριθεί ότι τα οφέλη του φαρμάκου υπερτερούν των κινδύνων ενός αιτούντος που κατέχει μια άδεια για ένα νέο προϊόν (New Drug Application-NDA) ή για ένα βιολογικό προϊόν (Biologics License Application- BLA). Τα REMS πρέπει να υποβάλλονται εντός 120 ημερών από την ειδοποίηση του FDA για την υποβολή ή εντός του χρόνου που ορίζει ο FDA για λόγους δημόσιας υγείας.<sup>7</sup>

### Π.3.3 Ιαπωνία

Το Υπουργείο Υγείας, Εργασίας και Πρόνοιας (MHLW) της Ιαπωνίας έχει εκδώσει αντίστοιχες οδηγίες με τίτλο «Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου Προσανατολισμού» PFSB/SD No 0411-1 και PFSB /ELD No 0411-2 με ημερομηνία 11 Απριλίου 2012.<sup>16</sup> Η τελευταία ανανέωση αυτών των οδηγιών πραγματοποιήθηκε την 4η Μαρτίου 2013.<sup>16</sup> Σύμφωνα με την τελευταία ανανέωση, όλοι οι ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλουν στην ιστοσελίδα του PMDA το Japan-RMP (J-RMP) όταν μια αίτηση για ένα νέο φάρμακο ή για ένα βιοϊσοδύναμο προϊόν έχει υποβληθεί κατά τη διάρκεια του Απριλίου του 2013 και έκτοτε. Σχέδια Διαχείρισης Κινδύνων πρέπει να έχουν υποβληθεί στον PMDA από τον εκάστοτε ΚΑΚ, χωρίς γνωστή περιοδικότητα, διότι από τον Απρίλιο του 2013 νέα θέματα για την ασφάλεια μπορεί να έχουν προκύψει.<sup>16</sup> Η υποβολή πρέπει να γίνεται είτε μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου (email) είτε ηλεκτρονικά σε μορφή PDF.<sup>16</sup>

## Π.4 Επικοινωνία πληροφοριών για θέματα ασφαλείας

Η συλλογή, επεξεργασία και διάχυση προς όλα τα εμπλεκόμενα μέρη των πληροφοριών που αφορούν σε θέματα ασφαλείας διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης. Οι φαρμακευτικές εταιρείες αποτελούν τους βασικούς φορείς για την επικοινωνία των πληροφοριών ασφαλείας, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, προς τις αρμόδιες Ρυθμιστικές Αρχές κάθε ηπείρου και την μετέπειτα διάχυση/ανταλλαγή των πληροφοριών αυτών προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας καθώς και τους ασθενείς.<sup>17</sup>

### II.4.1 Ευρώπη

Στην Ευρώπη, η εν λόγω ανταλλαγή πληροφοριών για την ασφάλεια από τους ΚΑΚ ή την αρμόδια αρχή γίνεται μέσω ενός εγγράφου με τίτλο «Γράμμα απευθείας επικοινωνίας σε επαγγελματίες υγείας» (Dear Health Care Provider Letter-DHCP).<sup>18</sup> Το συγκεκριμένο έγγραφο για την ασφάλεια αποστέλλεται απευθείας στους επαγγελματίες υγείας με στόχο την ενημέρωσή τους για την ανάληψη απαιτούμενων ενεργειών ή την αντίστοιχη προσαρμογή των πρακτικών τους που αφορά στο σχετιζόμενο φάρμακο.<sup>18</sup> Στην Ευρώπη, άλλα επιτρεπόμενα μέσα πληροφόρησης αναφορικά με την ασφάλεια φαρμάκων περιλαμβάνουν έγγραφα σε εκλαϊκευμένη γλώσσα (υπό τη μορφή ερωτήσεων και απαντήσεων), ενημέρωση μέσω δελτίων τύπου εκ μέρους των Αρμόδιων Αρχών, δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά και επαγγελματικά περιοδικά, αναρτήσεις σε ιστοσελίδες όπως η ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, ενημερωτικά φυλλάδια και ενημερωτικά δελτία καθώς και η ενδοεπικοινωνία μεταξύ των αρμόδιων αρχών.<sup>18</sup>

### II.4.2 Αμερική

Στην Αμερική, το έγγραφο REMS, που χρησιμοποιείται ως σχέδιο κινδύνου, αποτελεί το εργαλείο για την επικοινωνία θεμάτων ασφαλείας φαρμάκων προς τους καταναλωτές και τους επαγγελματίες υγείας.<sup>19</sup> Το παραπάνω έγγραφο περιέχει επεξηγήσεις σχετικά με θέματα ασφαλείας, στοιχεία για την διασφάλιση της ασφαλούς χρήσης (Elements to Assure Safe Use- ETASU) από το γενικό πληθυσμό, Φύλλο Οδηγιών Χρήσης του Ασθενούς και «Γράμματα απευθείας επικοινωνίας σε επαγγελματίες υγείας» (DHCP).<sup>2</sup>

### II.4.3 Ιαπωνία

Η επικοινωνία αντίστοιχων πληροφοριών για θέματα ασφαλείας στην Ιαπωνία γίνεται μέσω των φαρμακευτικών εταιρειών που μεταδίδουν πληροφορίες στο κοινό μέσω των επαγγελματιών υγείας, των εταιρικών ιστοσελίδων και φυλλαδίων με εκπαιδευτικό σκοπό για τους ασθενείς.<sup>17</sup> Διαφημίσεις, οι οποίες μεταδίδουν πληροφορίες απευθείας στους καταναλωτές δεν επιτρέπονται ενώ δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά υπόκεινται σε αυστηρές ρυθμίσεις.<sup>17</sup> Παράλληλα, σε ότι αφορά στα συνταγογραφούμενα φάρμακα, η επικοινωνία πληροφοριών για θέματα ασφαλείας προς τον καταναλωτή γίνεται μέσω της χρήσης ενός φύλλου ιατρικών πληροφοριών καταναλωτή (CMI) με κατάλληλα προσαρμοσμένη φωτογραφία του φαρμάκου.<sup>17</sup>

## III.1. Συζήτηση

Μετά την προηγηθείσα παράθεση των διαδικασιών φαρμακοεπαγρύπνησης που ισχύουν σε κάθε μία από τις τρεις συμμετέχουσες στη Διεθνή Διάσκεψη για την Εναρμόνιση επικράτειες και την εξέτασή τους όσον αφορά στις διαδικασίες αναφοράς των ΑΕ, θα μπορούσε κανείς να υποστηρίξει την μερική επίτευξη της εναρμόνισης τους ενώ ορισμένες διαφορές παραμένουν. Χαρακτηριστικό είναι ότι και οι τρεις ήπειροι διαθέτουν διαδικτυακές βάσεις για την ηλεκτρονική υποβολή των ΑΕ με την Αμερική και την Ευρώπη να απαιτούν τέσσερα βασικά και σε συσχέτιση στοιχεία για να θεωρηθεί έγκυρη μια υπό αναφορά ΑΕ (άτομο που κάνει την αναφορά, ασθενής, ΑΕ και ύποπτο φάρμακο). Εν αντιθέσει, στην Ιαπωνία η εγκυρότητα μιας ΑΕ εξαρτάται από την περιοχή στην οποία συνέβη η ΑΕ και από το αν η ΑΕ κατηγοριοποιείται σε αναμενόμενη ή όχι. Σε ότι αφορά στα χρονοδιαγράμματα των αναφορών, οι ομοιότητες καθώς και οι διαφορές των τριών ηπειρών συνοψίζονται στον Πίνακα II.

**Πίνακας 2**

*Χρονικά διαστήματα αναφοράς ΑΕ στις τρεις ηπείρους (Ευρώπη, Αμερική και Ιαπωνία).*

	<b>Σοβαρή ΑΕ</b>	<b>Μη Σοβαρή ΑΕ</b>
<b>Ευρώπη</b>	15 ημέρες (από την ημέρα που έγινε γνωστή)	90 ημέρες (από την ημέρα που έγινε γνωστή) <sup>1</sup>
<b>Αμερική</b>	15 ημέρες (από την ημέρα που έγινε γνωστή) <sup>2</sup>	15 ημέρες (από την ημέρα που έγινε γνωστή) <sup>2</sup>
<b>Ιαπωνία</b>	15 ημέρες (από την ημέρα που έγινε γνωστή)	30 ημέρες (από την ημέρα που έγινε γνωστή) <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Δεν ισχύει για όλα τα κράτη μέλη.  
<sup>2</sup> Συμπεριλαμβάνεται 15-day Alert Report.  
<sup>3</sup> Συμπεριλαμβάνει μόνο off label use φάρμακα.

Σύμφωνα με τον παραπάνω Πίνακα, καθίσταται σαφής η εναρμόνιση του πλαισίου και των τριών ηπείρων ως προς τα χρονοδιαγράμματα αναφοράς των σοβαρών ΑΕ οι οποίες πρέπει να δηλώνονται εντός διαστήματος 15 ημερολογιακών ημερών από την ημέρα που έγιναν γνωστές και στις τρεις επικράτειες. Επιπρόσθετα των ανωτέρω, η Αμερική περιλαμβάνει ως απαραίτητη ενέργεια και μια 15-day Alert Report που δίνεται με στόχο να υπάρχει ολοκληρωμένος 15ήμερος κατάλογος ΑΕ. Αντίθετα όταν πρόκειται για τις μη σοβαρές ΑΕ, το διάστημα αναφοράς στην Ευρώπη καθορίζεται σε 90 ημέρες από την στιγμή της επίγνωσής τους, ενώ ορισμένα εκ των κρατών μελών της δηλώνουν τις μη σοβαρές ΑΕ που συμβαίνουν στην περιοχή τους στη βάση δεδομένων της Eudravigilance. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η Αυστρία (κυρίως για μη σοβαρές ΑΕ σχετιζόμενες με εμβόλια), η Γερμανία (για μη σοβαρές ΑΕ για εμβόλια και για άλλα προϊόντα ύστερα από αίτημα της Ρυθμιστικής Αρχής της χώρας), η Δανία, η Κροατία, η Πολωνία, η Ρουμανία και η Ιταλία (με εξαίρεση τις μη σοβαρές ΑΕ που προέρχονται από την βιβλιογραφία). Πιθανή διεύρυνση για όλα τα κράτη μέλη για την δήλωση μη σοβαρών ΑΕ αναμένεται να συμβεί το 2017. Η Αμερική διατηρεί το διάστημα των 15 ημερών τόσο για τις σοβαρές όσο και για τις μη σοβαρές ΑΕ μαζί με την 15-day Alert Report ενώ στην Ιαπωνία το διάστημα αντιστοιχεί σε 30 ημέρες κυρίως για τα εκτός ένδειξης χρήσης (off label use) φάρμακα. Η πιθανή διεύρυνση της βάσης δεδομένων της Eudravigilance για την δήλωση των μη σοβαρών ΑΕ το 2017, ύστερα από την πλήρη εφαρμογή του καινούριου Ευρωπαϊκού Νόμου, ίσως αποτελέσει τελικά ένα εναρκτήριο βήμα προς την περαιτέρω εναρμόνιση των χρονικών διαστημάτων αναφοράς μεταξύ των τριών ηπείρων και σε αυτή την περίπτωση, δεδομένου ότι τα παραπάνω χρονικά διαστήματα αναφοράς των μη σοβαρών ΑΕ αποτελούν σημαντική διαφορά στην εφαρμογή της διαδικασίας αυτής.

Αναφορικά με το πλαίσιο υποβολής των PSUR, τα διαστήματα υποβολής των παραπάνω εγγράφων παραμένουν διαφορετικά παρά την υιοθέτηση της σχετικής οδηγίας ICH E2C και από τις τρεις επικράτειες. Επίσης, παρόλο που η Αμερική έχει αποδεχθεί τον καινούριο τύπο περιοδικών εκθέσεων (Periodic Benefit Risk Evaluation Report-PBRER), χρειάζεται να υποβληθεί αίτηση για την κατάθεση της καινούριας έκθεσης αφού πρωτίστως δοθεί πράσινο φως από τον FDA.

Σχετικά με τα Σχέδια Διαχείρισης Κινδύνου RMP, τόσο η Ευρώπη όσο και η Ιαπωνία έχουν εναρμονιστεί σε ότι αφορά στο περιεχόμενο και την υποβολή των παραπάνω εγγράφων, με την Ιαπωνία να παρουσιάζει ως προς τη δομή του εγγράφου κάποιες μικρές διαφορές (τύπος J-RMP), αλλά κυρίως με την Αμερική να παραμένει η περιοχή στην οποία κατατίθεται διαφορετικού τύ-

που Σχέδιο Κινδύνου (REMS).

Τέλος, όσον αφορά στα εργαλεία και τις μεθόδους επικοινωνίας των δεδομένων ασφαλείας, οι τρέχουσες πρακτικές παραμένουν κοινές, ωστόσο θα μπορούσε κανείς να αναφέρει ότι οι διαφορές στα χαρακτηριστικά κάθε έθνους, δηλαδή οι διαφοροποιήσεις στον πολιτισμό/κουλτούρα και στην συμπεριφορά (οι χαρακτηριστικές ενέργειες ενός ατόμου, ο τρόπος αντίδρασής του σε συγκεκριμένα εξωτερικά ή εσωτερικά ερεθίσματα), αλλά και οι διαφορές στην εφαρμογή των παραπάνω μεθόδων, επηρεάζουν τους τομείς και τα μέσα επικοινωνίας.

## IV.1. Συμπέρασμα

Ως διαφαίνεται μέσω του άρθρου, οι κοινά αποδεκτές Αρχές κατά ICH και από τις 3 επικράτειες εφαρμόζονται πρακτικά μέσω τριών διαδικασιών/νομικών πλαισίων φαρμακοεπαγρύπνησης με τις επί μέρους διαφορές που περιεγράφηκαν νωρίτερα σε ότι αφορά στις υπό εξέταση παραμέτρους: διαστήματα αναφοράς των ΑΕ, στην δομή βασικών εγγράφων όπως είναι το RMP ή REMS αλλά και στην εφαρμογή των μεθόδων επικοινωνία.

Εδώ τίθεται λοιπόν το εξής καίριο ερώτημα που θα καθορίσει σημαντικά την πορεία των περαιτέρω ενεργειών που απαιτούνται προς την περαιτέρω εναρμόνιση των διαδικασιών. Ποιες είναι οι αιτίες?

Επιχειρώντας να εντοπίσει κανείς πιθανές γενεσιουργές αιτίες του φαινομένου παρατηρεί σίγουρα ότι οι προαναφερθείσες διαδικασίες δεν σχεδιάστηκαν ab ovo. Αντιθέτως, κάθε μία εξ' αυτών έπρεπε να αποτελέσει τη συνέχεια προϋπάρχοντος νομοθετικού πλαισίου και στην περίπτωση της Ευρώπης συγκερασμό και εναρμόνιση ακόμα πιο κατακερματισμένων νομοθετικών πλαισίων. Ως εκ τούτου, το επίπεδο καθώς και το χρονικό πλαίσιο εφαρμογής των κανόνων αναμένεται να παρουσιάζει διαφοροποιήσεις μεταξύ των 3 υπό εξέταση επικρατειών.

Επιπρόσθετα, οι διαφορές στην διαδικασία νομοθέτησης καθώς και χάραξης πολιτικών μεταξύ των επικρατειών δεν μπορεί να μην συνυπολογιστούν στις αιτίες του φαινομένου. Διαφορές όπως στην κουλτούρα τόσο σε πολιτικό όσο και σε νομοθετικό επίπεδο, για παράδειγμα αριθμός και είδος νομοθετικών σωμάτων, προϋπόθεση ή όχι δημόσιας διαβούλευσης, αριθμός, είδος και ανεξαρτησία κρατικών και άλλων φορέων όπου καλούνται να σχεδιάσουν και να εφαρμόσουν την πολιτική μπορεί να αλλάξει σημαντικά αυτό που γενικά ορίζει ένα σύστημα αρχών, άρα και τον τρόπο λειτουργίας και αντανάκλαστικών του στην αλλαγή.

Για παράδειγμα, η Αμερική διαθέτει πολύπλοκους μηχανισμούς σε ότι αφορά στην έγκριση και/ή στην αλλαγή του νομοθετικού της πλαισίου με αποτέλεσμα να απαιτείται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για την αναπροσαρμογή τους με στόχο την εναρμόνιση της διαδικασίας, αν πρακτικά επιτευχθεί ποτέ.

Τέλος, αυτό που συνοψίζεται στην έννοια του «lobbing» είναι κάτι το οποίο διαφέρει πάρα πολύ στις τρεις αυτές νομοθετικές επικράτειες τόσο σε επίπεδο όσο και σε ποιοτικά χαρακτηριστικά. Οι κύριοι εμπλεκόμενοι φορείς που επηρεάζουν τη διαδικασία όπως η Φαρμακοβιομηχανία, οι Ρυθμιστικές Αρχές, οι Ιατρικοί Σύλλογοι, οι Σύλλογοι Ασθενών καθώς και η Ακαδημαϊκή κοινότητα παρουσιάζουν διαφορετικό βαθμό αυτοσυνειδησίας αλλά και διαφορετικό βαθμό ισχύος σε κάθε μία από τις τρεις επικράτειες με αποτέλεσμα να διαφοροποιούνται σε πολύ μεγάλο βαθμό οι συνέργειες που αναπτύσσονται μεταξύ τους σε επίπεδο επικράτειας.

Στη βάση αυτή και με γνώμονα τον ιστορικό χαρακτήρα της δομής ως έχει καθώς και το τετελεσμένο ή μη των προαναφερθέντων αιτιών, αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει το εναρκτήριο πεδίο για μια συνολική συζήτηση μεταξύ των τριών ηπείρων με σκοπό την επίτευξη μιας «πραγματικής» εναρμόνισης.

Συμπερασματικά, θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί ότι με τα μέχρι τώρα δεδομένα ο βαθμός της εναρμόνισης ικανοποιούσε σε γενικό βαθμό την λειτουργία των τριών επικρατειών σε επίπεδο φαρμακοεπαγρύπνησης για αυτό και δεν υπήρχαν ανάλογες συλλογικές ενέργειες όσο αφορά στην εξομάλυνση των παραπάνω διαφορών αλλά και των βαθύτερων αιτιών που προκαλούσαν τις παραπάνω διαφορές. Στο χρονικό διάστημα που έπεται, οι αλλαγές που έχουν ήδη ανακοινωθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για το 2017 σχετικά με την δήλωση ακόμη και των μη σοβαρών ΑΕ στη βάση δεδομένων της Eudravigilance, ίσως αποτελέσουν την ώθηση για την περαιτέρω υιοθέτηση κοινών γραμμών και από τις υπόλοιπες ηπείρους αλλά και ενός γενικότερου κλίματος συζήτησης μεταξύ των τριών ηπείρων με κοινό στόχο την πληρέστερη εναρμόνιση στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης.

Το αν αυτό και σε ποιο επίπεδο εφαρμοστεί μέσω συμβατικών ή εξωσυμβατικών πιο ολιστικών προσεγγίσεων μένει να καθοριστεί την επόμενη περίοδο με τη συμβολή όλων των εμπλεκόμενων μερών (stake holders).

Σε κάθε περίπτωση, η προσέγγιση στην εξέλιξη της ασφάλειας ενός φαρμάκου θα πρέπει να είναι πιο διεπιστημονική με την γόνιμη αξιοποίηση της εμπειρογνωμοσύνης από όλους τους σχετικούς κλάδους αλλά και πιο πολυπαραγοντική, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες που έχουν να κάνουν με την διαφορετικότητα κάθε λαού σε θέματα συμπεριφοράς, τρόπου έκφρασης αλλά και εφαρμογής νομοθετικών πλαισίων. Αυτό που όμως παραμένει ή θα πρέπει να παραμένει αδιαπραγμάτευτα κοινός στόχος μέσω της εφαρμογής της διαδικασίας υπό οποιοδήποτε μορφή και αν πάρει, είναι η διασφάλιση της συνεχούς επιτήρησης της ασφάλειας των φαρμάκων (παρακολούθησης, εκτίμησης και βελτιστοποίησης του προφίλ οφέλους/κινδύνου των φαρμάκων) και η λήψη των αναγκαίων μέτρων για την προάσπιση της δημόσιας υγείας. Σε ποιο βαθμό μπορεί να επιτευχθεί αυτό σε ευρύτερο πλαίσιο εναρμόνισης, το μέλλον θα το δείξει!

## V. References

1. Merriam Webster, 2015, <http://www.merriam-webster.com/thesaurus/harmonize>.
2. Grant.H.Castle, Brial Kelly, 2008, 'Global Harmonization is not at all global: Divergent approaches in Drug Safety, Volume 63, Food and Drug Law Journal.
3. European Medicines Agency, 2012, 'Guideline on Good Pharmacovigilance Practices Module VI: Management and reporting of adverse reactions to medicinal products'.
4. European Commission, 2012, Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012, Official Journal of the European Union 2012; L 159/5.
5. European Medicines Agency, European database of suspected adverse drug reports, 2014. <http://www.adrreports.eu>
6. European Commission, 2010, 'Article 107a of Directive 2010/84/EU amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use', 348/74.
7. Sheikholeslab Amir Saeed, 2013 'Comparison of EU-Pharmacovigilance System Master File (PSMF) with US System', University of Bonn.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΤΡΙΩΝ ΚΥΡΙΑΡΧΩΝ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ  
(ΕΥΡΩΠΗ, ΑΜΕΡΙΚΗ ΚΑΙ ΙΑΠΩΝΙΑ)

8. U.S. Food and Drug Administration, 2013, 'Code of Federal Regulations (CFR) Title 21 310.80'.
9. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, 2012, 'Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan'.
10. Pharmaceutical and Medical Devices Agency, 2014. <http://www.pmda.go.jp/english/>
11. European Medicines Agency, 2013, 'Guideline on Good Pharmacovigilance Practices Module VII: Periodic safety update report'.
12. International Conference on Harmonization, 2012, 'Guideline E2C: Periodic Benefit Risk Evaluation Report', Step 4 Version.
13. U.S. Food and Drug Administration, 2012, 'Code of Federal Regulations (CFR) Title 21 600.90 (a)'.
14. European Medicines Agency, 2012, 'Guideline on Good Pharmacovigilance Practices Module V: Risk Management Systems'.
15. International Office on Harmonization, 2004, 'Guideline E2E: Pharmacovigilance Planning' Step 4 Version.
16. Ministry of Health, Labor and Welfare, 2013, 'Publication of Risk Management Plan'.
17. Hisashi Urishara, Gen Kobashi, Hideaki Masuda, Setsuko Taneichi, Michiko Yamamoto, Takeo Nakayama, Koji Kawakami, Tsutomu Matsuda, Kaori Ohta and Hiroki Sugimori, 2014, 'Pharmaceutical company perspectives on current safety risk communications in Japan', SpringerlinkPlus.
18. European Medicines Agency, 2013, 'Guideline on Good Pharmacovigilance Practices Module XV: Safety communication'.
19. U.S. Food and Drug Administration, 2005, 'Guidance for Industry: E2E-Pharmacovigilance planning'.
20. U.S. Food and Drug Administration, 2014, 'A Brief Overview of Risk Evaluation & Mitigation Strategies (REMS)'.
21. Ralph Edwards and Cecilia Birielli, 1994, 'Harmonization in Pharmacovigilance', Drug Safety, 10(2): 93-102.
22. Brewer Timothy and Graham A. Colditz, 1999, 'Post marketing surveillance and Adverse Drug Reactions: Current Perspectives and Future Trends', Jama 281 (9): 824-829.
23. Tomomi Kimura, Yasuyuki Matsuhita, Yea-Huei Kao Yang, Nam- Kyong Choi and Byung- Joo Park, 2011, 'Pharmacovigilance systems and databases in Korea, Japan, and Taiwan', Pharmacoepidemiology and Drug Safety 20:1237-1245.
24. Robert Sharrar and Gretchen S. Dieck, 2013, 'Monitoring drug safety in the post marketing environment', Therapeutic Advances in Drug Safety 4 (5): 211-219.
25. Gabriel Dominica, 2011, 'New European Legislation on pharmacovigilance', Pharmaceutical Policy and Law 13:7-27.
26. Hans C. Ebers, Aukje K, Mantel- Teewise, Ellen H.M. Moors, Huub Schellekens and Hubert G. Leufkens, 2011, 'Today's Challenges in Pharmacovigilance: What we learn from Epoetins?', Drug Safety 34 (4).




# ΑΡΧΕΙΑ

## ΕΛ.Ε.Φ.Ι.

( Ελληνική Εταιρεία  
Φαρμακευτικής Ιατρικής )

### eJOURNAL



**Τεύχος 11<sup>ο</sup>**  
**Οκτώβριος 2016**

4μηνιαίο ηλεκτρονικό περι-  
οδικό της Ελληνικής Εται-  
ρείας Φαρμακευτικής Ιατρι-  
κής (ΕΛ. Ε.Φ.Ι.).  
[www.elefi.gr](http://www.elefi.gr)

Δωρεάν μη κερδοσκοπική  
επιστημονική έκδοση. Δεν  
επιτρέπεται η αναδημοσί-  
ευση των κειμένων χωρίς  
την άδεια των συγγραφέων  
και της ΕΛΕΦΙ. Τα κείμε-  
να απηχούν τις απόψεις των  
συγγραφέων.

Σχεδιασμός:  
Γιάννα Νικίς,  
[ynikis@otenet.gr](mailto:ynikis@otenet.gr) /  
6973236595