



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ

ΠΜΣ ΣΤΗ ΒΙΟΟΙΚΟΝΟΜΙΑ

Βίο-ομοειδή: Μπορούν να πραγματοποιήσουν τις υποσχέσεις
τους ;

Αλέξανδρος Σπυρόπουλος

Πειραιάς, Ιούνιος 2021



UNIVERSITY OF PIRAEUS DEPARTMENT OF ECONOMICS

M.Sc. in Bioeconomics

Can Biosimilars live up to their promise ?

Alexandros Spyropoulos

Piraeus, Greece, June 2021

Αφιέρωσεις

Στην οικογένειά μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κ. Διομή Μαμμά, καθώς μου έδωσε την δυνατότητα να ασχοληθώ με ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον θέμα, το οποίο αφορά τα Βίο-ομοειδή φάρμακα. Την ευχαριστώ θερμά για τις ωφέλιμες παρατηρήσεις της, αλλά και για το ενδιαφέρον που επέδειξε για την ολοκλήρωση της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Ακόμα ευχαριστώ θερμά, το σύνολο των καθηγητών που με δίδαξαν στο ΠΜΣ Βιοοικονομίας του Πανεπιστημίου Πειραιά, καθώς ήταν εκείνοι οι όποιοι είχα ως πρότυπα και με ενέπνευσαν ως μεταπτυχιακό φοιτητή και αγάπησα έτσι την επιστήμη της Βιοοικονομίας.

Στην συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου αλλά και τους φίλους μου, οι όποιοι καθόλα την διάρκεια των σπουδών μου πίστεψαν σε έμενα και με στήριξαν σε κάθε δύσκολη στιγμή.

Τέλος, θα ήθελα να απευθύνω τις ευχαριστίες μου στην επιτροπή των καθηγητών που δεχτήκαν πρόθυμα να ακούσουν και να αξιολογήσουν την παρούσα διπλωματική εργασία.

Με εκτίμηση
Σπυρόπουλος Αλέξανδρος

Περίληψη

Τα βίο-ομοειδή αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων τα οποία έχουν ως σκοπό να υποκαταστήσουν τα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα. Τα φάρμακα αυτά (βίο-ομοειδή) μπορούν να ξεκινήσουν να παράγονται από την στιγμή που πάψει να βρίσκετε σε ισχύ η πατέντα η οποία προστάτευε τα αντίστοιχα βιολογικά φάρμακα.

Από την χρονική στιγμή όπου θα συμβεί αυτό οποιαδήποτε εταιρία η οποία δραστηριοποιείτε στον χώρο των φαρμάκων μπορεί να ξεκινήσει την άμεση παρασκευή των βίο-ομοειδών φαρμάκων χωρίς να δεσμεύεται νομικά να λάβει έγκριση από την εταιρία που η πατέντα της έληξε.

Ωστόσο είναι σύνηθες οι εταιρίες των οποίων τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας λήγουν να είναι οι ίδιες οι οποίες θα προχωρήσουν σε παραγωγή του αντίστοιχου βίο-ομοειδούς φαρμάκου. Ακόμα το κόστος παραγωγής της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων είναι ουσιαστικά μικρότερο.

Το γεγονός αυτό είναι δυνατόν να συμβεί καθώς δεν είναι απαραίτητο να δαπανηθούν οικονομικοί πόροι για έρευνα γεγονός το οποίο είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων.

Ακόμα παρουσιάζονται στοιχεία τα οποία αφορούν κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης με σκοπό να καταδείξουν το κατά πόσο είναι εφικτό να εξοικονομηθούν χρηματικοί πόροι από τα Εθνικά συστήματα υγείας και κατά συνέπεια να εξασφαλίσουν την βιωσιμότητά τους.

Επιπρόσθετα στοιχεία παρουσιάζονται και για τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής καθώς επίσης και από τα Ασιατικά κράτη ως πεδίο διερεύνησης έχει επιλεγεί η Ινδία.

Τέλος στην διπλωματική εργασία έχουν παρατεθεί γεγονότα τα οποία σχετίζονται άμεσα με τα βίο-ομοειδή φάρμακα και την πανδημία του SARS-CoV-2 (Covid-19)

Λέξεις κλειδιά: Φάρμακα, Βίο-ομοειδή, Βιολογικά, Βιωσιμότητα, Συστήματα υγείας, off patent φάρμακο, SARS-CoV-2

Abstract

Biosimilars are a class of drugs that are intended to be used as a substitute for the original biological drugs. These drugs (biosimilars) may begin to be produced as soon as the patent that protected the original biological drug is no longer valid. From this time point, any company that is active in the field of drugs, may start the immediate production of biosimilar drugs without legally committing to obtaining approval from the company whose patent has expired.

However, it is common for companies to produce the corresponding biosimilar drug. Also, the production cost of this class of drugs is substantially lower. This can happen as it is not necessary to spend financial resources on research which is necessary for the development of original biopharmaceuticals.

Data also presented concerning member states of the European Union in order to demonstrate whether it is possible to save money from the National Health System and thus ensure their sustainability.

Additional data are presented concerning the United States of America and the Asian countries. Concerning the Asian countries, India has been chosen as the field of research.

Finally, in this assignment are presented facts which directly concern the use of biosimilar drugs in the pandemic of Sars-Cov2 (Covid-19)

Keywords: Pharmaceuticals, Biosimilars, Biologics, Sustainability, Health care systems, off patent drugs, SARS-CoV-2

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	σελ. 4
Περίληψη	σελ. 5
Abstract	σελ. 6
Εισαγωγή	σελ. 9

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:Εισαγωγή στην έννοιας και την φύση των Βίο-ομοειδών φαρμάκων

1.1 Ορισμοί -Βίο-ομοειδών φαρμάκων	σελ. 12
1.2 Τι είναι τα βίο-ομοειδή	σελ. 12
1.3 Ανάπτυξη Βίο-ομοειδών	σελ. 13
1.4 Αξιολόγηση της βίο-ομοιότητας	σελ. 14
1.5 Διαφορά Βίο-ομοειδών και γενόσημων φαρμάκων	σελ. 18

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:Πορεία των Βίο-ομοειδών φαρμάκων στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης

2.1 Ευρωπαϊκή Ένωση	σελ. 20
2.2 Το νομικό πλαίσιο των Βίο-ομοειδών στην Ε.Ε	σελ. 24
2.3 Εξοικονόμηση κόστους από τα Βίο-ομοειδή	σελ. 26
2.4 Διεύρυνση των επιλογών των ενδιαφερόμενων μελών	σελ. 38
2.5 Ξεκλειδώνοντας τις δυνατότητες των Βίο-ομοειδών φαρμάκων	σελ. 41

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:Πορεία των Βίο-ομοειδών φαρμάκων στα κράτη μέλη στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

3.1 Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής Βιολογικών	σελ. 45
3.2 Εγκεκριμένα βίο-ομοειδή (FDA)	σελ. 46
3.3 Βίο-ομοειδή μια αγορά σε συνεχή εξέλιξη	σελ. 48
3.4 Εκτιμήσεις εξοικονόμησης κόστους	σελ. 49
3.5 Το μέλλον των Βίο-ομοειδών στις Η.Π.Α	σελ. 59

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:Πορεία και διαδικασία έγκρισης κλινικών μελετών Βίο-ομοειδών φαρμάκων στην Ινδία

4.1 Ινδία	σελ. 63
4.2 Βίο-ομοειδή ανάλυση SWOT	σελ. 64
4.3 Προαπαιτούμενα για διεξαγωγή κλινικών δοκιμών στην Ινδία	σελ. 66
4.4 Διαδικασία έγκρισης Βίο-ομοειδών	σελ. 67
4.5 Μελλοντικές προοπτικές Βίο-ομοειδών	σελ. 73
4.6 Σημαντικότερες Βίο-φαρμακευτικές εταιρίες στην Ινδία	σελ. 73

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:Βίο-ομοειδή κατά την περίοδο του Sars-CoV-2

5.1 Αντιμετώπιση του SARS-CoV-2 μέσω των Βίο-ομοειδών	σελ. 77
5.2 Επιπτώσεις της πανδημίας SARS-Cov2 στην αγορά των βίο-ομοειδών	σελ. 79

Κατάλογος Πινάκων

2.1 Εγκεκριμένα Βίο-ομοειδή στην Ε.Ε	σελ. 20
2.2 Περίληψη των μελετών που απεικονίζουν τα οφέλη των off-patent Βιολογικών και Βίο-ομοειδών φαρμάκων	σελ. 28
3.1 Κατάλογος εγκεκριμένων Βίο-ομοειδών στις Η.Π.Α	σελ. 46
3.2 Φάρμακα και διοικητικά έξοδα (ASP)	σελ. 51
3.3 Συγκριτική ανάλυση κόστους των επιλογών προφύλαξης για το σενάριο COSTMED	σελ. 52
3.4 Συγκριτική ανάλυση κόστους των επιλογών προφύλαξης για το σενάριο SELFADMIN	σελ. 54
3.5 Συγκριτική ανάλυση κόστους των επιλογών προφύλαξης για το σενάριο HPOSTART	σελ. 56
3.6 Συγκριτική ανάλυση κόστους των επιλογών προφύλαξης για το σενάριο HPOALL	σελ. 57
4.1 Βίο-ομοειδή εγκεκριμένα στην Ινδία	σελ. 69
4.2 Συμπράξεις φαρμακευτικών εταιριών της Ινδίας με εταιρίες του εξωτερικού	σελ. 74

Κατάλογος Σχημάτων

1.1 Διαδικασία ανάπτυξης Βίο-ομοειδών	(σελ. 15)
2.1 Επισκόπηση κατευθυντήριων γραμμών του EMA σχετιζόμενες με την ανάπτυξη και έγκριση των Βίο-ομοειδών	(σελ. 25)
2.2 Δυνητική εξοικονόμηση κόστους για τις Η.Π.Α και EU5 λόγω 8 Βίο-ομοειδών φαρμάκων κατά την περίοδο 2015-2020	(σελ. 27)
2.3 Αύξηση της χρήσης Βίο-ομοειδών στην Ε.Ε	(σελ. 39)
2.4 Η αύξηση του Filgrastim στην Αγγλία	(σελ. 40)
2.5 Μεταβολή των τιμών φαρμάκων μετά από την εισαγωγή Βίο-ομοειδών φαρμάκων στην αγορά	(σελ. 41)
2.6 Ξεκλειδώνοντας τις δυνατότητες των Βίο-ομοειδών φαρμάκων	(σελ. 43)
4.1 Μέγεθος αγοράς για Biologics & Biosimilars στην Ινδία	(σελ. 64)
5.1 Αριθμός εγκεκριμένων βίο-ομοειδών στις Η.Π.Α ανά έτος	(σελ. 80)

Εισαγωγή

Καθώς το ανθρώπινο προσδόκιμο ζωής αυξάνεται λόγω των σημαντικών προόδων που συντελούνται στην Ιατρική επιστήμη και την τεχνολογία τόσο μεγαλύτερη και συνεχώς αυξανόμενη θα είναι η αναγκαιότητα για τα Εθνικά Συστήματα Υγείας των κρατών να λειτουργούν εύρυθμα.

Σημαντικό παράδειγμα προς την κατεύθυνση αυτή αποτελούν τα κράτη του ΟΟΣΑ τα οποία έχουν θέσει ως προτεραιότητα την βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας τους. Ακόμα επιπλέον στόχος αποτελεί η μείωση των οικονομικών πόρων οι οποίοι δαπανούνται για την φαρμακευτική δαπάνη.

Με γνώμονα τους παραπάνω στόχους πολλά κράτη έστρεψαν το ενδιαφέρον τους σε λύσεις οι οποίες θα τους επιτρέπουν να επιτύχουν μεγαλύτερη εξοικονόμηση οικονομικών πόρων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μπορεί να αποτελέσει η υιοθέτηση πρωτότυπων φαρμάκων από αντίγραφα φάρμακα τα οποία ονομάζονται γενόσημα.

Αξίζει βέβαια να αναφέρουμε ότι τα αποτελέσματα τα οποία σημειώθηκαν από την απόφαση αυτή είναι παραπάνω από ενθαρρυντικά. Αναλογιζόμενοι ότι τα γενόσημα φάρμακα έχουν υιοθετηθεί από τις Η.Π.Α σε ποσοστό της τάξεως του 90% μόνο για την χρονιά του 2017 εξοικονομήθηκε το χρηματικό ποσό των 200 δισεκατομμυρίων δολαρίων.

Εμπνευσμένος από το παραπάνω παράδειγμα θέλησα να διερευνήσω το κατά πόσο θα μπορούν να υπάρχουν το ίδιο θετικά αποτελέσματα με το αν πάψουν να συνταγογραφούνται σε τόσο μεγάλη κλίματα τα βιολογικά φάρμακα και στρέψουμε το ενδιαφέρον μας περισσότερο στα βίο-ομοειδή φάρμακα.

Με βάση τον παραπάνω προβληματισμό προχώρησα στην συγγραφή της διπλωματικής μου εργασίας με σκοπό να μπορέσω να καταστήσω σαφές αν τα Εθνικά Συστήματα Υγείας μπορούν να εξοικονομήσουν οικονομικούς πόρους από την χρήση βίο-ομοειδών φαρμάκων και να κάνουν ένα βήμα προς την οικονομική βιωσιμότητα.

Κατά το πρώτο μέρος της διπλωματικής μου εργασίας γίνεται εκτενής αναφορά για το τι θεωρείται βιολογικό φάρμακο και τι θεωρείται βίο-ομοειδές φάρμακο. Ακόμα γίνεται αναφορά για το πως ορίζεται το βίο-ομοειδές φάρμακο από διαφορετικούς οργανισμούς κρατών.

Επιπλέον γίνεται αναφορά στον τρόπο με τον οποίο αναπτύσσονται τα βίο-ομοειδή φάρμακα αλλά γίνεται και εισαγωγή του όρου της βίο-ομοιότητας.

Στην συνέχεια προχώρησα στην διερεύνηση ορισμένων περιπτώσιολογικών μελετών (case studies). Η πρώτη περιπτώσιολογική μελέτη με την οποία ασχολήθηκα αφορούσε την Ευρωπαϊκή Ένωση όπου μέρος της αποτελεί και η Ελλάδα.

Στο κομμάτι αυτό γίνεται εκτενής αναφορά για τα βίο-ομοειδή φάρμακα τα οποία έχουν λάβει έγκριση κυκλοφορίας από τον EMA (European Medicines Agency) για τα κράτη μέλη που απαρτίζουν την Ε.Ε. Επιπλέον δίνετε ακόμα αναλυτικός πίνακας με τα φάρμακα αυτά καθώς και οι χρονολογίες που έλαβαν αδειοδότηση.

Επιπλέον γίνεται αναφορά για το νομικό πλαίσιο το οποίο ισχύει για τα βίο-ομοειδή φάρμακα με βάση το δίκαιο το οποίο διέπει τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ακόμα εκτενής αναφορά γίνεται για τους οικονομικούς πόρους τους οποίους μπορούν να εξοικονομηθούν από την υιοθέτηση βίο-ομοειδών φαρμάκων στην Ε.Ε συνοδευόμενα από πληθώρα παραδειγμάτων.

Στην συνέχεια το επόμενο case study αφορά τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής όπου δίνονται κάποια στοιχεία τα οποία αποτέλεσαν ορόσημο όπως το νομοσχέδιο Hatch-Waxman το οποίο ψηφίστηκε το 1984 και αφορούσε στα γενόσημα φάρμακα. Επιπρόσθετα γίνεται αναφορά και σε ένα μεταγενέστερο νομοσχέδιο το οποίο ψηφίστηκε το 2010 με ονομασία BPCIA (Biologics Price Competition and Innovation Act) και αφορούσε τα βίο-ομοειδή φάρμακα.

Επιπλέον γίνεται αναφορά των βίο-ομοειδών φαρμάκων τα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για της Η.Π.Α καθώς δίνετε επιπλέον και ο αντίστοιχος πίνακας. Ακόμα για την περιπτώσιολογική μελέτη αυτή έχει δοθεί έμφαση στα στοιχεία τα οποία καταδεικνύουν το χρηματικό μέγεθος το οποίο μπορεί να εξοικονομηθεί από το Εθνικό Σύστημα Υγείας των Η.Π.Α μέσω της υιοθέτησης των βίο-ομοειδών φαρμάκων.

Στο επόμενο case study μελετήθηκε η αγορά της Ινδίας δίνοντας ιδιαίτερο βάρος στον τρόπο με τον οποίο γίνονται οι κλινικές μελέτες προκειμένου να αναπτυχθεί ένα νέο βίο-ομοειδές φάρμακο. Ακόμα γίνεται αναφορά για τις φαρμακευτικές εταιρίες οι οποίες δραστηριοποιούνται στην Ινδία και παράγουν βίο-ομοειδή φάρμακα. Επιπλέον αναφέρονται συνεργασίες που μπορεί να έχουν οι εγχώριες φαρμακευτικές εταιρίες με εταιρίες του εξωτερικού.

Τέλος από την διπλωματική μου δεν θα μπορούσε να απουσιάζει και μια αναφορά για τον SARS-CoV-2 τις επιπτώσεις τις οποίες μπορεί να επέφερε για την αγορά των βίο-ομοειδών φαρμάκων αλλά ακόμα και το κατά πόσο τα βίο-ομοειδή φάρμακα μπορούν να συντελέσουν στην αντιμετώπιση της πανδημίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή στην έννοιας και την φύση των Βίο-ομοειδών φαρμάκων



1.1 Ορισμοί Βιολογικών-Βίο-ομοειδών φαρμάκων

Φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η δραστική ουσία δημιουργείται μέσω βιολογικών διαδικασιών και όχι μέσω χημικής σύνθεσης. Τα φάρμακα αυτά διαθέτουν^[1] μεγάλα μόρια (πρωτεΐνες) τα οποία παρουσιάζονται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Τα βιο-ομοειδή αποτελούν κατηγορία φαρμάκων τα οποία παρουσιάζονται με παραπάνω από έναν ορισμό. Ο FDA (Food and Drug Administration) όπου είναι οργανισμός των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής άλλα και ο EMA (European Medicines Agency) δίνουν ο καθένας τον δικό τους ορισμό.

Ορισμός του βίο-ομοειδούς σύμφωνα με τον EMA: Τα βιο-ομοειδή είναι δομικά εξαιρετικά παρόμοιες εκδόσεις ενός ήδη εγκεκριμένου^[2] βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος που αποτελεί το προϊόν αναφοράς με αποδεδειγμένη ομοιότητα ως προς τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, βάσει ενός ολοκληρωμένου ελέγχου συγκρισιμότητας.

Ορισμός του βίο-ομοειδούς σύμφωνα με τον FDA: Βιολογικό προϊόν εξαιρετικά παρόμοιο με το προϊόν^[3] αναφοράς με μικρές διαφορές σε κλινικά ανενεργά συστατικά αλλά χωρίς ουσιαστικές σημαντικές κλινικές διαφορές μεταξύ του βιολογικού προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς σε σχέση με την ισχύ την καθαρότητα και την ασφάλεια.

1.2 Τι είναι τα Βίο-ομοειδή

Τα βιο-ομοειδή ή βιοϊσοδύναμα θεωρούνται ως βιολογικά φάρμακα τα οποία παρουσιάζουν μεγάλες ομοιότητες με ένα βιολογικό φάρμακο το οποίο και έχει λάβει ήδη έγκριση από φορέα υγείας και το οποίο το χαρακτηρίζουμε ως το φάρμακο αναφοράς. Τα χαρακτηριστικά στα οποία παρουσιάζονται οι ομοιότητες περιλαμβάνουν την βιολογική δραστηριότητα τη δομή, την ασφάλεια αλλά και την ανοσογονικότητα. Ωστόσο ένα βιο-ομοειδές δεν μπορεί να χαρακτηριστεί βιολογικό φάρμακο γεγονός το οποίο οφείλεται στην φυσική μεταβλητότητα την οποία και παρουσιάζουν τα βιολογικά φάρμακα. Επίσης ένας ακόμα παράγοντας ο οποίος συμβάλει στο γεγονός ότι ένα βιοϊσοδύναμο φάρμακο δεν μπορεί να θεωρηθεί ως βιολογικό είναι η περισσότερο πολύπλοκη δομή των βιολογικών φαρμάκων η οποία και δεν

επιτρέπει την ακριβή αντιγραφή τους. Η Ε.Ε ενέκρινε την κυκλοφορία του πρώτου βιο-ομοειδούς το 2006 το οποίο και ήταν το Omnitrope. Το Omnitrope είναι φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών τα οποία

1. δεν αναπτύσσονται φυσιολογικά λόγω έλλειψης αυξητικής ορμόνης,
2. είναι κοντού αναστήματος λόγω χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας ή μιας γενετικής διαταραχής που ονομάζεται σύνδρομο Turner
3. πάσχουν από μια γενετική ανωμαλία που ονομάζεται σύνδρομο Prader-Willi.

Το Omnitrope χορηγείται για τη βελτίωση της ανάπτυξης και της σύστασης του σώματος (μειώνοντας το λίπος και αυξάνοντας τη μυϊκή μάζα). Η διάγνωση^[4] πρέπει να επιβεβαιώνεται με γενετικές εξετάσεις.

Το Omnitrope χρησιμοποιείται επίσης ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικους ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Η εν λόγω έλλειψη μπορεί να ξεκίνησε τόσο κατά την ενήλικη ζωή όσο και στην παιδική ηλικία, και πρέπει να επιβεβαιώνεται μέσω εξέτασης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Το Omnitrope περιέχει τη δραστική ουσία σωματοτροπίνη και είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοιο με ένα βιολογικό φάρμακο (το «φάρμακο αναφοράς») που είναι ήδη εγκεκριμένο στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ). Το φάρμακο αναφοράς για το Omnitrope είναι το Genotropin.

1.3 Ανάπτυξη Βίο-ομοειδών

Με στόχο να επιτευχθούν υψηλής ποιότητας βιο-ομοειδή φάρμακα τέσσερα είναι τα κύρια^[5] στάδια τα οποία απαιτούνται για την ανάπτυξη ενός βίο-ομοειδούς φαρμάκου (Σχήμα 1).

Το πρώτο από αυτά είναι το στάδιο της ανάπτυξης του προϊόντος αλλά και της συγκριτικής ανάλυσης. Ο στόχος της φάσης αυτής είναι να επιτευχθεί η δημιουργία κυττάρων τα οποία θα πρέπει να έχουν την ικανότητα να παράγουν την εξειδικευμένη πρωτεΐνη την οποία η εκάστοτε κλινική ομάδα ενδιαφέρεται να αναπαράγει αλλά και να εξερευνήσει το κατά ποσό είναι σταθερή. Το φάρμακο το οποίο θα προκύψει θα πρέπει να υπάρχουν τεκμήρια τα οποία και να αποδεικνύουν ότι είναι βιολογικά παρόμοιο με το αρχικό φάρμακο αναφοράς.

Το δεύτερο στάδιο της ανάπτυξης ενός νέου βίο-ομοειδούς προϊόντος ονομάζεται αναβάθμιση και επικύρωση διαδικασίας ανάπτυξης. Στο στάδιο αυτό είναι απαραίτητο να επιτευχθεί αύξηση της παραγωγής του προϊόντος αλλά και της τελειοποίησης των

αποδόσεων. Τέλος κατά την διάρκεια του σταδίου αυτού θα πρέπει να υιοθετηθούν καλές πρακτικές παρασκευής του προϊόντος.

Το τρίτο στάδιο αφορά στις κλινικές δοκιμές. Κατά την διάρκεια του σταδίου αυτού είναι απαραίτητο να ελεγχθεί η πλειοψηφία των βιο-ομοειδών που έχουν αναπτυχθεί έχοντας ως στόχο την εξακρίβωση της βιοϊσοδυναμίας με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς.

Το τέταρτο και τελευταίο στάδιο αφορά την εξέταση και την έγκριση του προϊόντος από τους υπευθύνους φορείς κάθε κράτους. Οι φορείς αυτοί θα κρίνουν αν το νέο φάρμακο^[6] θα πρέπει να κυκλοφορήσει ή όχι στο κράτος τους.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση ο αρμόδιος οργανισμός (EMA) έχει εκδώσει μια σειρά από πρωτόκολλα και οδηγίες που αφορούν τα βιο-ομοειδή καθώς τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται ευρέως στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Ο αντίστοιχος οργανισμός των ΗΠΑ (FDA) σε αντίθεση με τον αντίστοιχο της Ευρωπαϊκής Ένωσης δεν έχει προβεί σε αντίστοιχες κατευθυντήριες γραμμές καθώς η πρώτη νομοθετική πράξη που υπογράφηκε για την ένταξη των βιο-ομοειδών στο Αμερικανικό σύστημα υγείας ήταν στις 23 Μαρτίου του 2010 στο πλαίσιο που αφορούσε την καινοτομία και τον ανταγωνισμό.

Τέλος όσον αφορά στο χρονικό διάστημα για την αποπεράτωση των τεσσάρων σταδίων που πρέπει να ακολουθηθούν για την δημιουργία ενός νέου βιο-ομοειδούς φαρμάκου κυμαίνεται από πέντε έως και εννέα χρόνια και το χρηματικό κόστος μπορεί να κυμανθεί από 42 έως 135 εκατομμύρια δολάρια.

1.4 Αξιολόγηση της Βίο-ομοιότητας

Βιο-ομοιότητα: Χαρακτηρίζεται η αξιολόγηση από ομάδα επιστήμων σύγκρισης ενός βιο-ομοειδούς και ενός βιολογικού φαρμάκου (προϊόν αναφοράς) για να εξακριβωθεί^[7] το κατά πόσο τα δύο προϊόντα διαφέρουν σε επίπεδο κλινικών, μη κλινικών μελετών αλλά και σε ποιοτικό επίπεδο.



Σχήμα 1.1 Διαδικασία ανάπτυξης Βίο-ομοειδών (Πηγή: Mark McCamish και Gillian Woollett Worldwide experience with biosimilar development)

Για να μπορέσει να εξακριβωθεί το κατά πόσο υφίσταται βιο-ομοιότητα ανάμεσα στο βιο-ομοειδές και το φάρμακο αναφοράς θα πρέπει να ακολουθηθεί μια διαδικασία αξιολόγησης. Για να θεωρηθεί η αξιολόγηση αυτή ως επιτυχής θα πρέπει να διερευνηθούν οι παρακάτω παράγοντες.

Σύστημα έκφρασης: Οι θεραπευτικές πρωτεΐνες είναι δυνατόν να παραχθούν από μικροβιακά κύτταρα (προκαρυωτικά ή ευκαρυωτικά), κυτταρικές σειρές (θηλαστικών, φυτών εντόμων) ή ιστούς (φυτών ή ζώων). Ωστόσο είναι απαραίτητο να αναφερθεί ότι το βιο-ομοειδές θα πρέπει να εκφράζει την ίδια πρωτοταγή αλληλουχία αμινοξέων την οποία διαθέτει και το βιολογικό φάρμακο αναφοράς. Παρόλα ταύτα ορισμένες μικροδιαφορές είναι δυνατόν να υπάρχουν όμως οι διαφορές αυτές δεν θα πρέπει να μεταβάλλουν την απόδοση του προϊόντος το οποίο αναπτύσσεται.

Διαδικασία κατασκευής: Στο στάδιο αυτό είναι απαραίτητη η κατανόηση όλων των βημάτων που αφορούν την παραγωγική διαδικασία του προϊόντος το οποίο πρόκειται να παρασκευαστεί. Κατά την διάρκεια του σταδίου αυτού θα υπάρχουν δοκιμές χαρακτηρισμού, διαδικασίες στοιχείων ελέγχου αλλά και προδιαγραφές οι οποίες θα προκύπτουν από δεδομένα που θα αποκτηθούν κατά την διάρκεια της διαδικασίας. Η ανάπτυξη αλλά και η διαδικασία παραγωγής θα πρέπει να είναι συγκεκριμένη για το προϊόν το οποίο πρόκειται να αναπτυχθεί. Έτσι η υιοθέτηση βελτιστοποιημένων προσεγγίσεων στην φαρμακευτική ανάπτυξη, σε συνδυασμό με την διαχείριση του κινδύνου της ποιότητας θα συμβάλουν για την δημιουργία ενός προϊόντος με υψηλές προδιαγραφές.

Αξιολόγηση φυσικοχημικών ιδιοτήτων: Κατά την διάρκεια του σταδίου αυτού είναι απαραίτητο να γίνει φυσικοχημική αξιολόγηση ανάμεσα στο προϊόν αναφοράς και στο προϊόν το οποίο πρόκειται να αναπτυχθεί. Χαρακτηριστικά στα οποία πρέπει να υπάρξει σύγκριση είναι η πρωτοταγής, η δευτεροταγής, η τριτοταγής και η τεταρτοταγής δομή των πρωτεϊνικών προϊόντων, οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις και οι λειτουργικές δραστηριότητες. Ο στόχος του σταδίου αυτού είναι η μεγιστοποίηση της δυνατότητας ανίχνευσης και εντοπισμού διαφορών στα ποιοτικά χαρακτηριστικά μεταξύ του προτεινόμενου προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς

Λειτουργικές δραστηριότητες: Οι λειτουργικές δοκιμασίες στο στάδιο αυτό εξυπηρετούν πολλαπλούς σκοπούς για τον χαρακτηρισμό των πρωτεϊνικών προϊόντων. Οι δοκιμές αυτές λειτουργούν συμπληρωματικά των φυσικοχημικών αναλύσεων και αποτελούν ποιοτικό μέτρο της λειτουργίας του πρωτεϊνικού προϊόντος

Πρόσδεση υποδοχέα και ανοσοχημικές ιδιότητες: Σε περίπτωση που οι δεσμευτικές ή οι ανοσοχημικές ιδιότητες αποτελούν μέρος που αφορά την δραστικότητα η οποία να αποδίδεται στην πρωτεΐνη προϊόν τότε θα πρέπει να πραγματοποιούνται αναλυτικές δοκιμές ώστε να χαρακτηριστεί το προτεινόμενο προϊόν ως προς τις συγκεκριμένες ιδιότητες, (π.χ. στην περίπτωση που η πρόσδεση στον υποδοχέα είναι εγγενής ιδιότητα της πρωτεΐνης τότε είναι αναγκαίο η ιδιότητα αυτή να μετρηθεί και στη συνέχεια να χρησιμοποιηθεί σε συγκριτικές μελέτες).

Προσμίξεις: Κατά την διάρκεια του σταδίου αυτού είναι απαραίτητο να προσδιοριστούν και να ποσοτικοποιηθούν οι προσμίξεις στο προτεινόμενο βιο-ομοειδές και στο βιολογικό φάρμακο αναφοράς σε επίπεδο το οποίο είναι εφικτό. Στο στάδιο αυτό γίνεται αξιολόγηση κινδύνου όταν διαπιστώνονται διαφορές στις προσμίξεις ανάμεσα στο προϊόν το οποίο γίνεται παραγωγή σε σχέση με το προϊόν αναφοράς. Αν τα επίπεδα προσμίξεων στο προτεινόμενο βιο-ομοειδές και το φάρμακο αναφοράς είναι παρόμοια τότε δεν απαιτούνται φαρμακολογικές/τοξικολογικές μελέτες για τον χαρακτηρισμό πιθανών βιολογικών επιπτώσεων συγκεκριμένων προσμίξεων. Στην αντίθετη περίπτωση είναι απαραίτητες περαιτέρω φαρμακολογικές/τοξικολογικές μελέτες

Προϊόντα αναφοράς και πρότυπα αναφοράς: Σύμφωνα με μια φυσικοχημική και βιολογική αναφορά είναι απαραίτητο να υπάρχει μια βάση πληροφοριών που να αφορά το πρωτότυπο φάρμακο όπου θα μπορεί να βασιστεί και να δημιουργηθεί το προϊόν το οποίο πρόκειται να αναπτύξουμε(βίο-ομοειδές).

Τελικό φάρμακο: Οι μελέτες χαρακτηρισμού προϊόντος είναι απαραίτητες να καταρούνται σε μεταγενέστερο στάδιο το οποίο με τον τρόπο αυτό να είναι πιο βοηθητικό για τις αναλυτικές διαδικασίες οι οποίες χρησιμοποιούνται. Τα χαρακτηριστικά τα οποία μελετώνται θα πρέπει να είναι όμοια σε οποιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας. Για τους παραπάνω λόγους οι μελέτες αυτές διενεργούνται συνήθως σε ναρκωτικές ουσίες.

Σταθερότητα: Στο επίπεδο μιας φυσικοχημικής και λειτουργικής αξιολόγησης στα χαρακτηριστικά του βίο-ομοειδούς φαρμάκου που αναπτύσσετε και του φαρμάκου αναφοράς είναι ουσιαστικές οι μελέτες σταθερότητας στις οποίες περιλαμβάνονται έκθεση του προϊόντος σε υψηλή θερμοκρασία, ψύξη/απόψυξη, έκθεση στο φως και ανάδευση επιτάχυνσης και σταθερότητας του στρες αλλά ακόμα και μελέτες αναγκαστικής αποδόμησης καθώς είναι απαραίτητες για τον καθορισμό του προφίλ αποδόμησης ανάμεσα στο προϊόν αναφοράς και το βίο-ομοειδές.

Έπειτα από την ολοκλήρωση των παραπάνω διαδικασιών το βίο-ομοειδή παίρνει την τελική μορφή φαρμάκου. Στο στάδιο αυτό οι μελέτες χαρακτηρισμού προϊόντος είναι απαραίτητο^[8] να διενεργούνται με τις πιο αναλυτικές διαδικασίες. Τα χαρακτηριστικά τα οποία βρίσκονται υπό αξιολόγηση είναι απαραίτητο να είναι σταθερά σε οποιαδήποτε στάδιο επεξεργασίας.

Κλείνοντας ακρογωνιαίος λίθος για την εξακρίβωση της βίο-ομοιότητας ανάμεσα σε ένα βίο-ομοειδή και στο βιολογικό φάρμακο αναφοράς αποτελούν οι συγκριτικές φυσικοχημικές και λειτουργικές μελέτες οι οποίες αποδεικνύουν ότι τα δυο προϊόντα έχουν εξαιρετικές ομοιότητες. Οι παραπάνω μελέτες είναι εξέχουσας σημασίας για την αξιολόγησή του. βιοϊσοδύναμου.

1.5 Διαφορά Βίο-ομοειδών και γενόσημων φαρμάκων

Τα βιολογικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων και των βίο-ομοειδών παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές με τα μικρά χημικά φάρμακα και τα γενόσημα. Αρχικά ένας σημαντικός λόγος ο οποίος κάνει τις δυο κατηγορίες φαρμάκων^[9] να διαφέρουν είναι ο τρόπος και η μέθοδος που παρασκευάζονται.

Τα βιολογικά φάρμακα όπως και τα βίο-ομοειδή έχουν πολύ μεγάλο μέγεθος και είναι πολύ πιο σύνθετα στην δομή τους συγκριτικά με τα γενόσημα.

Ακόμα η παραγωγική διαδικασία η οποία ακολουθείται είναι πολύ πιο πολύπλοκη στην κατηγορία των βιολογικών φαρμάκων αντιπαραβάλλοντας την με τα γενόσημα φάρμακα^[10].

Επιπρόσθετα τα βιολογικά φάρμακα δεν είναι εφικτό να έχουν ένα τέλειο αντίγραφο αλλά και το ρυθμιστικό πλαίσιο ελέγχου που ακολουθείται στην παραγωγή των βιολογικών φαρμάκων είναι πολύ διαφορετικό έναντι των γενόσημων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Πορεία των Βίο-ομοειδών φαρμάκων στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης



2.1 Ευρωπαϊκή Ένωση

Τα βιολογικά φάρμακα και σε συνδυασμό με τα βίο-ομοειδή κατέχουν ένα εξέχοντα ρόλο στην Ιατρική επιστήμη σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή επικράτεια^[11]. Η εμφάνιση των βίο-ομοειδών στην Ε.Ε. (Ευρωπαϊκή Ένωση) φέρουν την υπόσχεση για βιώσιμες επιλογές αλλά ταυτόχρονα και μια ασφαλή λύση η οποία θα μπορούσε να είναι ένα σημαντικό βήμα προς την εξυγίανση των οικονομικών των συστημάτων υγείας των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Τα βίο-ομοειδή έχουν την δυνατότητα να εισχωρήσουν στην Ευρωπαϊκή αγορά και να ανταγωνιστούν μια σειρά από βιολογικά φάρμακα των οποίων οι πωλήσεις ξεπερνούν τα 40 δισεκατομμύρια ευρώ, εξοικονομώντας κεφάλαια που κυμαίνονται στα 50 δισεκατομμύρια ευρώ και σε ορίζοντα πενταετίας μπορούν να φτάσουν και τα 100 δισεκατομμύρια ευρώ.

Επιπλέον, μέσω των βίο-ομοειδών θα μπορεί να έχει πρόσβαση μεγαλύτερη μερίδα ασθενών που έχουν ανάγκη θεραπείας στους οποίους είναι απαραίτητη η χορήγηση βιολογικών φαρμάκων αλλά αδυνατούν να αποκτήσουν πρόσβαση σε αυτά. Επίσης τα βίο-ομοειδή μπορούν να βελτιώσουν την θετική έκβαση της νόσου των ασθενών καθώς οι γιατροί θα έχουν την δυνατότητα να διαλέξουν ανάμεσα σε περισσότερες από μια θεραπευτικές προσεγγίσεις. Παρόλα αυτά η υιοθέτηση των βίο-ομοειδών στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης δεν είναι ούτε εύκολη αλλά ούτε και εξασφαλισμένη και για τον λόγο αυτό τα Ευρωπαϊκά κράτη θα πρέπει να εργαστούν με γνώμονα να αντιστρέψουν την υπάρχουσα κατάσταση.

Ο πίνακας που ακολουθεί περιλαμβάνει το σύνολο των βίο-ομοειδών φαρμάκων τα οποία έχουν αξιολογηθεί από τον European Medicines Agency (EMA) και έχουν λάβει έγκριση από αυτόν (πίνακας 2.1). Ο λόγος που τα βίο-ομοειδή πρέπει να λάβουν πρώτα έγκριση από τον EMA πριν διοχετευτούν στις αγορές των Ευρωπαϊκών κρατών είναι για να έχει εξασφαλιστεί η ασφάλεια αλλά και η υψηλή ποιότητα με την οποία θα πρέπει τα βίο-ομοειδή φάρμακα να παρασκευάζονται περιφρουρώντας έτσι την ασφάλεια και την υγεία των ασθενών που πρόκειται να λάβουν αγωγή με τα φάρμακα αυτά.

Πίνακας 2.1 Εγκεκριμένα Βίο-ομοειδή στην Ε.Ε

Όνομασία προϊόντος	Δραστική ουσία	Ημερομηνία αδειοδότησης	Όνομα εταιρείας
Abasaglar (previously Abasria)	insulin glargine	9 Sep 2014	Eli Lilly/Boehringer Ingelheim
Abseamed	Epoetin alfa	27 Aug 2007	Medice Arzneimittel Putter
Accofil	filgrastim	17 Sep 2014	Accord Healthcare
Amgevita	adalimumab	21 Mar 2017	Amgen
Amsparity	adalimumab	13 Feb 2020	Pfizer
Aybintio	bevacizumab	19 Aug 2020	Samsung Bioepis
Bemfola	Follitropin alfa	26 Mar 2014	Finox Biotech
Benepali	etanercept	13 Jan 2016	Samsung Bioepis
Binocrit	Epoetin alfa	28 Aug 2007	Sandoz
Blitzima	rituximab	13 Jul 2017	Celtrion
Cegfila	pegfilgrastim	19 Dec 2019	Mundipharma Biologics
Epoetin alfa Hexal	Epoetin alfa	27 Aug 2007	Hexal
Equidacent	bevacizumab	24 Sep 2020	Centus Biotherapeutics
Erelzi	etanercept	23 Jun 2017	Sandoz
Filgrastim Hexal	filgrastim	6 Feb 2009	Hexal
Flixabi	infliximab	26 May 2016	Samsung Bioepis
Fulphila	pegfilgrastim	20 Nov 2018	Mylan
Grastofil	filgrastim	17 Oct 2013	Apotex
Grasustek	pegfilgrastim	20 Jun 2019	Juta Pharma (USV)
Halimatoz	adalimumab	26 Jul 2018	Sandoz
Hefiya	adalimumab	26 Jul 2018	Sandoz
Herzuma	trastuzumab	8 Feb 2018	Celtrion Healthcare

Hulio	adalimumab	16 sep 2018	Mylan/Fujifilm Kirin Biologics
Hyrimoz	adalimumab	26 Jul 2018	Sandoz
Idacio	adalimumab	24 Apr 2019	Fresenius Kabi
Imraldi	adalimumab	24 Aug 2017	Samsung Bioepis
Inflectra	infliximab	10 Sep 2013	Hospira
Inhixa	Enoxaparin sodium	15 Sep 2016	Techdow Europe
Insulin aspart Sanofi	Insulin aspart	25 Jun 2020	Sanofi-Aventis
Insulin lispro Sanofi	Insulin lispro	18 Jul 2017	Sanofi Aventis
Kanjinti	trastuzumab	16 May 2018	Amgen/Allergan
Kixelle	Insulin aspart	CHMP θετική γνώμη 10 Dec 2020	Mylan
Livogiva	teriparatide	27 Aug 2020	Theramex Ireland
Movymia	teriparatide	11 Jan 2017	Stada Arzneimittel
Mvasi	bevacizumab	15 Jan 2018	Amgen
Nepexto	etanercept	25 May 2020	Mylan
Nivestim	filgrastim	7 Jun 2010	Hospira (Pfizer)
Nyvepria	pegfilgrastim	18 Nov 2020	Pfizer
Ogivri	trastuzumab	12 Dec 2018	Biocon/Mylan
Omnitrope	somatropin	12 Apr 2006	Sandoz
Onbevzi	bevacizumab	CHMP θετική γνώμη 21 Nov 2020	Samsung Bioepis
Ontruzant	trastuzumab	15 Nov 2017	Samsung Bioepis
Ovaleap	Follitropin alfa	27 Sep 2013	Teva Pharma
Pelgraz	pegfilgrastim	20 Sep 2018	Accord Healthcare
Pelmeg	pegfilgrastim	20 Nov 2018	Cinfa Biotech/Mundipharma
Qutavina	teriparatide	27 Aug 2020	EuroGenerics Holdings
Ratiograstim	filgrastim	15 Sep 2008	Ratiopharm

Remsima	infliximab	10 Sep 2013	Celtrion
Retacrit	Epoetin zeta	18 Dec 2007	Hospira
Ritemvia	rituximab	13 Jul 2017	Celtrion
Rixathon	rituximab	15 Jul 2017	Sandoz
Riximyo	rituximab	15 Jun 2017	Sandoz
Ruxience	rituximab	1 Apr 2020	Pfizer
Semglee	Insulin glargine	28 Mar 2018	Mylan
Silapo	Epoetin alfa	18 Dec 2007	Stada Arzneimittel
Solymbic	adalimumab	22 Mar 2017	Amgen
Terrosa	teriparatide	4 Jan 2017	Gedeon Richter
Tevagrastim	filgrastim	15 Sep 2008	Teva Generics
Thorinane	Enoxaparin sodium	14 Sep 2016	Pharmathen
Trazimera	trastuzumab	26 Jul 2018	Pfizer
Truxima	rituximab	17 Feb 2017	Celtrion
Udenyca	pegfilgrastim	21 Sep 2018	ERA Consulting (Coherus Biosciences)
Yuflyma	adalimumab	CHMP θετική γνώμη 10 Dec 2020	Celtrion Healthcare
Zarzio	filgrastim	6 Feb 2009	Sandoz
Zercepac	trastuzumab	27 Jul 2020	Accord Healthcare
Zessly	infliximab	18 May 2018	Sandoz
Ziextenzo	pegfilgrastim	22 Nov 2018	Sandoz
Zirabev	bevacizumab	14 Feb 2019	Pfizer

Πηγή: Biosimilar Approvals Stall During SARS-COV-2 Pandemic, But the Pipeline Grows¹²

Η παραγωγή βίο-ομοειδών φαρμάκων στην Ε.Ε πραγματοποιείται αφού πρώτα έχει λήξει η πατέντα η οποία προστατεύει τα βιολογικά φάρμακα τα οποία αποτελούν φάρμακα αναφοράς για την παρασκευή των βίο-ομοειδών. Τα βίο-ομοειδή αποτελούν κατηγορία φαρμάκων τα

οποία διατίθενται σε χαμηλότερη τιμή συγκριτικά με τα βιολογικά φάρμακα. Αυτό οφείλεται στους κάτωθι δύο λόγους:

- i. Προκειμένου να λάβει έγκριση ένα βίο-ομοειδές φάρμακο απαιτούνται πιο σύντομες κλινικές δοκιμές
- ii. Η διαδικασία παραγωγής των βίο-ομοειδών φαρμάκων είναι πιο σύγχρονη και ταυτόχρονα πιο αποτελεσματική παραγωγής

2.2 Το νομικό πλαίσιο των Βίο-ομοειδών στην Ε.Ε

Η Ευρωπαϊκή Ένωση καθίσταται^[13] πρωτοπόρος στο πεδίο των βιολογικά παρόμοιων φαρμάκων. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι ότι ήταν η πρώτη ένωση κρατών η οποία εγκαθίδρυσε πρώτη νομοθετικό και πολιτικό πλαίσιο για την έγκριση των βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων.

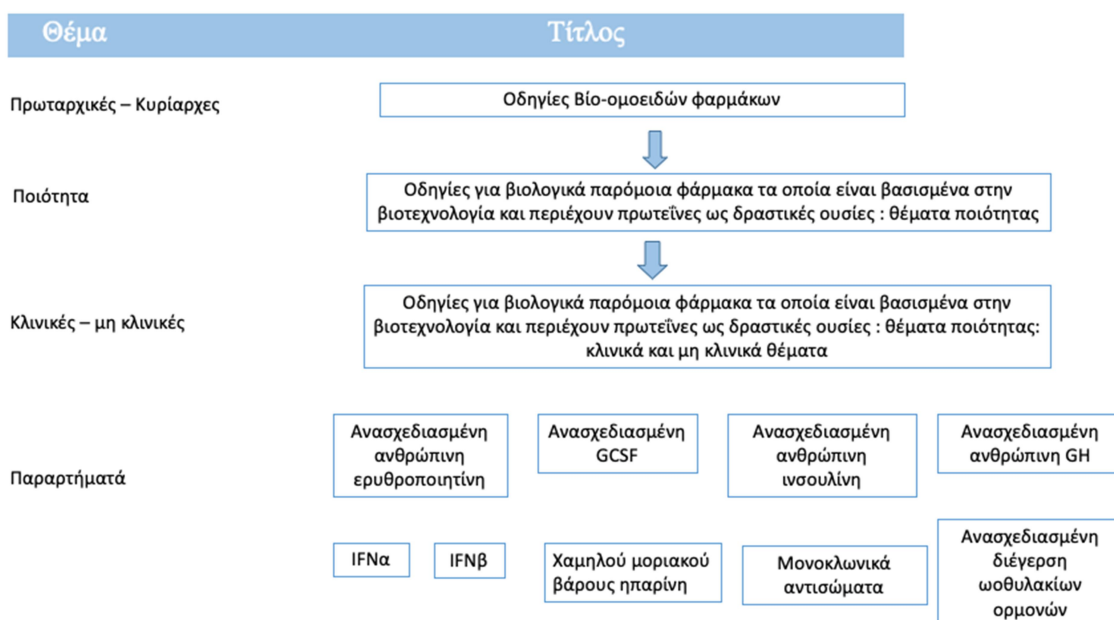
Σταθμός ορόσημο μπορεί να χαρακτηριστεί ένα έγγραφο το οποίο εκδόθηκε το 1998 και αφορούσε κατευθυντήριες γραμμές για την συγκρισιμότητα των βιοτεχνολογικών προϊόντων^[14]. Στην συνέχεια η έννοια ενός παρόμοιου βιολογικού φαρμάκου παρουσιάστηκε επίσημα για πρώτη φορά στην νομοθεσία της Ε.Ε ΤΟ 2001(Οδηγία 2001/83/EC μια οδηγία αποτελεί μια νομική πράξη της Ε.Ε)^[15].

Το επόμενο βήμα ήταν το 2003 το παράρτημα 1 να ενσωματωθεί και αυτό στην οδηγία με σκοπό να είναι σαφέστερη και με μεγαλύτερη ακρίβεια οι διαδικασίες για την άδεια κυκλοφορίας αλλά και την παραγωγή των βίο-ομοειδών φαρμάκων. Ακόμα είναι^[16] απαραίτητο να αναφερθεί ότι το παράρτημα 1 όριζε ότι εκτός από την χρήση φαρμακευτικών, βιολογικών και χημικών δεδομένων με σκοπό να αποδειχτεί η βιολογική ομοιότητα θα είναι απαραίτητο να αναφέρονται δεδομένα που να πιστοποιούν την βιοϊσοδυναμία και την βιοδιαθεσιμότητα.

Επιπρόσθετος ο τύπος και η ποσότητα των πρόσθετων δεδομένων που μπορεί να αφορούν τοξικολογικά αλλά και μη κλινικά κατάλληλα δεδομένα θα πρέπει να καθορίζονται κατά περίπτωση. Σημαντικό είναι να λαμβάνεται πάντα υπόψη το ειδικό χαρακτηριστικό κάθε μεμονωμένου φαρμακευτικού προϊόντος. Στην παραπάνω οδηγία υπήρξε ξανά αναθεώρηση το 2004. Η αναθεώρηση αυτή αφορούσε μια επιπλέον ρήτρα η οποία όριζε (έδινε την δυνατότητα) ότι θα μπορούσε να γίνει μια πλήρης ανάπτυξη ενός βίο-ομοειδούς φαρμάκου πριν την λήξη της πατέντας του πρωτότυπου βιολογικού φαρμάκου^[17].

Με τον καθορισμό του νομικού πλαισίου για τα βιοϊσοδύναμα, ο EMA, μαζί με την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), την Ομάδα Εργασίας Βιοτεχνολογίας και την Ομάδα Εργασίας για Παρόμοια Βιολογικά Φαρμακευτικά Προϊόντα εξέδωσαν συγκεκριμένες οδηγίες για την αντιμετώπιση όλων των πτυχών την ανάπτυξη, παραγωγή, δοκιμή και ρύθμιση βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων (Σχήμα 2.1). Ο EMA κυκλοφόρησε το 2005 γενικές κατευθυντήριες γραμμές για τα βίο-ομοειδή φάρμακα. Το 2006 ακλούθησαν κάποιες επιπρόσθετες οδηγίες οι οποίες αφορούσαν την ποιότητα των βίο-ομοειδών φαρμάκων αλλά και κλινικά και μη κλινικά ζητήματα τα οποία αφορούν την ανάπτυξη των βιολογικά παρόμοιων φαρμάκων^[18,19,20].

Σχήμα 2.1 Επισκόπηση κατευθυντήριων γραμμών του EMA σχετιζόμενες με την ανάπτυξη και έγκριση των Βίο-ομοειδών



Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440034/>

Συνομογραφίες: EMA, Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων; GCSF, παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων GH, αυξητική ορμόνη IFNα, ιντερφερόνη άλφα; IFNβ, ιντερφερόνη βήτα.

Σκοπός των κατευθυντήριων γραμμών οι οποίες εκδίδονται για την ανάπτυξη ενός βιολογικά παρόμοιου φαρμάκου είναι να διασφαλιστεί η ομοιότητα ανάμεσα στο βίο-ομοειδές φάρμακο που πρόκειται να αναπτυχθεί και στο φάρμακο αναφοράς. Ακόμα επιτακτική είναι η ανάγκη να έχει διασφαλιστεί εκ των προτέρων η ασφάλεια και η αποτελεσματικά του πρωτότυπου βιολογικού φαρμάκου. Επιπλέον είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι η ανάπτυξη και η αδειοδότηση για ένα βίο-ομοειδές φάρμακο διαφέρει συγκριτικά με τις διαδικασίες που ακολουθούνται για την αδειοδότηση και την ανάπτυξη μικρών μοριακών

φαρμάκων. Στην περίπτωση των μικρών μοριακών φαρμάκων στην πλειονότητα των περιπτώσεων απαιτούνται στοιχειά φαρμακολογικής βιοϊσοδυναμίας από ρυθμιστικούς φορείς.

2.3 Εξοικονόμηση κόστους από τα Βίο-ομοειδή

Μεταξύ των ετών 2018- 2020 τριάντα τέσσερις πατέντες οι οποίες αφορούσαν βιολογικά φάρμακα έληξαν στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης και ακόμα άλλες 15 αναμένεται να λήξουν επίσης στο χρονικό διάστημα των επομένων^[21,22] 5 ετών^[23]. Ακόμα πρέπει να αναφερθεί ότι 59 βίο-ομοειδή έχουν λάβει έγκριση κυκλοφορίας από τον EMA (όπως φαίνεται στον πίνακα 1) για τα κράτη της Ευρωπαϊκής Ένωσης όμως έξι από αυτές τις άδειες αποφασίστηκε να ανακληθούν. Επιπλέον είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι ακόμα έξι αιτήσεις βρίσκονται υπό αξιολόγηση και αναμένεται να αποφασιστεί αν πρόκειται να λάβουν άδεια κυκλοφορίας^[24].

Επιπλέον τα κράτη μέλη που απαρτίζουν την Ευρωπαϊκή Ένωση κάνουν προωθητικές ενέργειες ώστε να γίνουν τα βίο-ομοειδή ευρέως γνωστά στους πολίτες και με τον τρόπο αυτό να γίνει ευκολότερη η πρόσβαση τους στις Ευρωπαϊκές αγορές. Ο σημαντικότερος λόγος όπου τα κράτη προβαίνουν στις ενέργειες αυτές είναι ότι επιθυμούν να εκμεταλλευτούν τις χαμηλότερες τιμές των βίο-ομοειδών συγκριτικά με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς. Ένας σημαντικός λόγος που τα κράτη στρέφουν το ενδιαφέρον τους προς την λύση αυτή είναι οι αυξημένες οικονομικές πιέσεις που δέχονται τα Ευρωπαϊκά συστήματα υγείας.

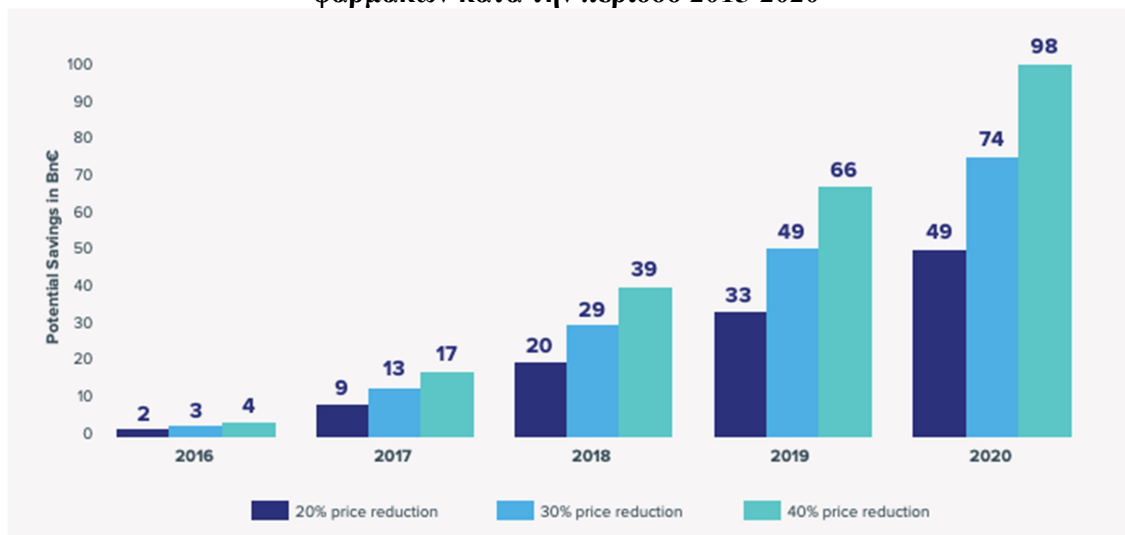
Τα έσοδα από τη διάθεση των βίο-ομοειδών είναι σημαντικά καθώς η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων διατίθεται στις αγορές με τιμή 15-45% μικρότερη έναντι των υψηλότερων τιμών διάθεσης των πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων^[25]. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το βίο-ομοειδές Humira του οποίου η τιμή στην Ευρωπαϊκή αγορά ήταν 80% χαμηλότερη σε σχέση με το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο^[26].

Ακόμα όμως πρέπει να αναφερθεί ότι οι τιμές με τις οποίες διατίθενται τα βίο-ομοειδή στα Κράτη μέλη της Ε.Ε μπορεί να διαφέρουν μεταξύ τους^[27]. Παρόλο που στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης παρατηρείται το φαινόμενο της διαφοροποίησης των τιμών των βίο-ομοειδών, η εξοικονόμηση χρημάτων από την υιοθέτηση των βίο-ομοειδών φαρμάκων είναι σημαντική λαμβάνοντας υπόψη ότι η πλειοψηφία των βιολογικών φαρμάκων στην Ε.Ε δεν

προστατεύονται πλέον από τις πατέντες τους με συνέπεια να μπορούν να παρασκευαστούν τα αντίστοιχα βίο-ομοειδή τα οποία θα έχουν μειωμένη τιμή της τάξεως του 50%. Ακόμα θα παρατηρηθεί^[28] μείωση της τιμής του πρωτότυπου βιολογικού φαρμάκου από την στιγμή που θα σταματήσει να προστατεύεται από την πατέντα του και ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι ότι θα πρέπει να ανταγωνιστεί την πολύ χαμηλότερη τιμή των βίο-ομοειδών. Επιπλέον είναι εφικτή μια μείωση 30% του κόστους θεραπείας ανά ημέρα για οκτώ θεραπείες με βιολογικά φάρμακα από τη στιγμή που θα πάψουν να προστατεύονται από τις πατέντες τους και έτσι ομόλογα βίο-ομοειδή φάρμακα θα έχουν την δυνατότητα να παρασκευαστούν και να χορηγηθούν έναντι του φαρμάκου αναφοράς.

Για τους παραπάνω λόγους υπολογίζονταν ότι μέχρι και το 2020 ότι θα είχαν εξοικονομηθεί 8-10 δισεκατομμύρια ευρώ. Ακόμα η επιπρόσθετη εξοικονόμηση οικονομικών κεφαλαίων που μπορεί να προκύψει αν αναλογιστούμε σε συνδυασμό την Ευρωπαϊκή με την Αμερικανική αγορά για την χρονική περίοδο 2015-2020 μπορεί να κυμανθεί από 49 έως 98 δισεκατομμύρια ευρώ (Σχήμα 2.2).

Σχήμα 2.2 Δυναμική εξοικονόμηση κόστους για τις Η.Π.Α και EU5 λόγω 8 Βίο-ομοειδών φαρμάκων κατά την περίοδο 2015-2020



Πηγή: IMS Health, MIDAS, IMS Health Market Prognosis; IMS Institute for Healthcare Informatics, Dec 2015

Το πραγματικό οικονομικό όφελος το οποίο θα υπάρξει τελικά θα εξαρτηθεί στο κατά πόσο θα σχεδιαστούν στρατηγικές που να προωθούν τα βίο-ομοειδή στους ενδιαφερόμενους που βρίσκονται στα συστήματα υγείας.

Στην συνέχεια θα αναφερθούμε σε κάποιες περιπτωσιολογικές μελέτες (case studies) που υποδεικνύουν την ενδεχόμενη εξοικονόμηση των χρημάτων που μπορεί να προκύψει από την στιγμή που τα συγκεκριμένα βίο-ομοειδή θα εισαχθούν στην Ε.Ε. (Πίνακας 2.2)

Πίνακας 2.2 Περίληψη των μελετών που απεικονίζουν τα οφέλη των off-patent Βιολογικών και Βίο-ομοειδών φαρμάκων

Έτος/χώρες	Πεδίο μελέτης σχετικά με τα οφέλη των Βίο-ομοειδών	Σχεδιασμός μελέτης	Αποτέλεσμα
Έτος: 2015 Περιβάλλον: χώρες της ΕΕ (G5)	Αξιολόγηση της οικονομικής επίδρασης εφόσον το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο (Neupogen®) αντικατασταθεί από το βιολογικά παρόμοιο (Zarzio®) filgrastim για την θεραπεία της εμπύρετης ουδετεροπενίας που προκαλείται από χημειοθεραπεία	Μελέτη προσομοίωσης σε υποθετική ομάδα 10.000 ασθενών / θεραπευτική αγωγή 14 ημερών	Εξοικονόμηση κόστους από 3,9 εκατομμύρια ευρώ έως την 4 ημέρα και 13 εκατομμύρια ευρώ έως την 14 ημέρα , υποθέτοντας 100% μετατροπή των ασθενών από το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο στο βίο-ομοειδές filgrastim. Άλλα σενάρια σε αυτή τη μελέτη έδειξαν παρόμοιο αποτέλεσμα
Έτος: 2017 Περιβάλλον: 28 Ευρωπαϊκές χώρες		Ανάλυση επιπτώσεων στον προϋπολογισμό (1-3 έτη)	Η εξοικονόμηση κόστους που υπολογίστηκε με βάση τα φάρμακα κυμάνθηκε από 90 εκατομμύρια έως 570 εκατομμύρια ευρώ. Η μελέτη διερεύνησε 3 σενάρια
Έτος: 2012 Περιβάλλον: χώρες της ΕΕ G5	Εκτίμηση της εξοικονόμηση κόστους μετατρέποντας το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο (Neupogen®) στο βιο-ομοειδές (Zarzio®) και το (Neulasta®) filgrastim για τη θεραπεία της εμπύρετης ουδετεροπενίας που προκαλείται από χημειοθεραπεία σε ασθενείς σε όλους τους τύπους	Μελέτη προσομοίωσης / θεραπευτικό σχήμα 14 ημερών	Η εξοικονόμηση κόστους που υπολογίστηκε για θεραπεία με Zarzio® έναντι του Neupogen® και Neulasta® ήταν 457,84 € και 78,50 €

	<p>όγκων. Το σωρευτικό κόστος των Neurogen® και Zarzio® συγκρίθηκε με το κόστος μιας εφάπαξ δόσης Neulasta®</p>		
<p>Έτος: 2015 Περιβάλλον: 5 Ευρωπαϊκές χώρες (Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιταλία, Ολλανδία και Βέλγιο)</p>	<p>Εκτίμηση της εξοικονόμησης κόστους αντικαθιστώντας το αρχικό infliximab (Remicade®) με το βίο-ομοειδές (Remsima®), υποθέτοντας ότι η έκπτωση του βιολογικά παρόμοιου φαρμάκου θα κυμανθεί μεταξύ 10% και 30% της αρχικής τιμής του πρωτότυπου φαρμάκου</p>	<p>Ανάλυση επιπτώσεων στον προϋπολογισμό (1 έτος)</p>	<p>Αθροιστική εξοικονόμηση κόστους μεταξύ 25,79 εκατομμυρίων ευρώ και 77,37 εκατομμυρίων ευρώ σε 6 ενδείξεις με άδεια χρήσης. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν αμφότεροι ασθενείς (50%) και ασθενείς με διακοπή (25%)</p>
<p>Έτος: 2014 Περιβάλλον: χώρες της ΕΕ (G5)</p>	<p>Εκτίμηση της εξοικονόμησης κόστους αντικαθιστώντας το πρωτότυπο (Eprex®) ESA με το βίο-ομοειδές (Binocrit®)</p>	<p>Μελέτη προσομοίωσης σε υποθετική ομάδα 100.000 ασθενών με καρκίνο με αναιμία που προκαλείται από χημειοθεραπεία</p>	<p>Η συνολική εκτιμώμενη εξοικονόμηση ήταν 110,5 εκατ. Ευρώ και 146,1 εκατ. Ευρώ σε 100% μετατροπή από το πρωτότυπο φάρμακο σε βίο-ομοειδές, σε σταθερά σενάρια δοσολογίας. Οι διαφορές στα σχήματα δοσολογίας και τα σενάρια θεραπείας δείχνουν παρόμοια εξοικονόμηση κόστους</p>
<p>Έτος: 2015 Περιβάλλον: Ηνωμένο Βασίλειο, νοσοκομείο εκμάθησης</p>	<p>Εκτίμηση της εξοικονόμησης κόστους εισάγοντας το βίο-ομοειδές infliximab για τη θεραπεία ασθενών με IBD</p>	<p>Μελέτη περίπτωσης (1 έτος)</p>	<p>Εξοικονόμηση κόστους περίπου 516.000 € σε 1 χρόνο</p>
<p>Έτος: 2017</p>	<p>Μελέτη παραγόντων που</p>	<p>Ανάλυση επιπτώσεων στον</p>	<p>Σε χρονικό ορίζοντα 5 ετών, ο</p>

<p>Περιβάλλον: χώρες της ΕΕ G5</p>	<p>επηρεάζουν την υιοθέτηση του βιο-ομοειδούς infliximab στη ρευματολογία και στο IBD σε 6 διαφορετικά σενάρια</p>	<p>προϋπολογισμό (5 έτη)</p>	<p>προϋπολογισμός για την ρευματολογία μειώθηκε στη Γερμανία, την Ιταλία, την Ισπανία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Ο προϋπολογισμός για το IBD μειώθηκε στην Ιταλία και την Ισπανία, αλλά αυξήθηκε στη Γερμανία και το Ηνωμένο Βασίλειο λόγω της διαθεσιμότητας ενός νέου βιολογικού φαρμάκου (vedolizumab). Οι εξοικονομήσεις αυξήθηκαν όταν οι εκπτώσεις βιο-ομοειδούς infliximab διαμορφώθηκαν στο 75% και όταν εισήχθησαν τα βιο-ομοειδή etanercept rituximab</p>
<p>Έτος: 2018 Περιβάλλον: Ισπανία, τριτοβάθμιο νοσοκομείο</p>	<p>Μελέτη εξοικονόμησης κόστους από την εισαγωγή νέων φαρμάκων, αντι-TNF-α (βιο-ομοειδή) και θεραπευτικής βελτιστοποίησης για τη θεραπεία ασθενών με σπονδυλοαρθρίτιδα</p>	<p>Αναδρομική μελέτη παρατήρησης (2009-2016)</p>	<p>Αθροιστική εξοικονόμηση κόστους 798.614 € το 2016. Προκλήθηκε ανταγωνισμός στις τιμές ανάμεσα στα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα, και στα βιο-ομοειδή. Οι εκπτώσεις ποικίλλουν για κάθε φάρμακο, φτάνοντας το μέγιστο 31,9% για το βιο-ομοειδές infliximab. Αυτός ο παράγοντας μείωσε αποτελεσματικά το ετήσιο κόστος ανά φάρμακο ανά ασθενή</p>
<p>Έτος: 2018</p>	<p>Αποτελεσματικότητα κόστους της</p>	<p>Μελέτη αποτελεσματικότητας-</p>	<p>Η χρήση της θεραπείας με βιο-</p>

Περιβάλλον: 9 Ευρωπαϊκές χώρες	βιολογικής θεραπείας σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα	κόστους (5 έτη)	ομοειδές infliximab ήταν πιο αποδοτική από άποψη κόστους, με το υψηλότερο επίπεδο κλινικών στοιχείων. Ο υπολογισμός της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας επαναλήφθηκε μειώνοντας την τιμή του infliximab κατά 30%, με αποτέλεσμα μείωση στο ICER στο εύρος 19-30%
Έτος: 2015 Περιβάλλον: χώρες της ΕΕ	Η αποτελεσματικότητα κόστους του πρωτότυπου βιολογικού φαρμάκου trastuzumab επανεξετάστηκε για μια πρωτοποριακή θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατικό καρκίνο του μαστού στην ΕΕ	Μελέτη αποτελεσματικότητας κόστους του βιολογικού trastuzumab	Παρατηρήθηκε 30% μείωση της τιμής του πρωτότυπου φαρμάκου trastuzumab αλλά και της πρόσληψης του βιο-ομοειδούς σε αυτήν την τιμή μπορεί να κάνει αυτή τη θεραπεία αποτελεσματική, μειώνοντας την τιμή ICER από 63.137 € σε 147.320 € με 29.520 € σε 68.880 €
Έτος: 2016 Οδηγίες της NICE	Ενημέρωση της κατευθυντήριας γραμμής θεραπείας στο Ηνωμένο Βασίλειο μετά την εισαγωγή του βίο-ομοειδούς infliximab	Κλινικές οδηγίες στο Ηνωμένο Βασίλειο	Οι ενήλικες ασθενείς με μη ακτινογραφική αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα μπορούν να λάβουν θεραπεία με infliximab. Νωρίτερα, αυτή η ένδειξη περιορίστηκε για τον αρχικό infliximab (Remicade®) λόγω του υψηλού κόστους
Έτος: 2014 Ρύθμιση: Οδηγίες της NICE	Ενημέρωση της κατευθυντήριας γραμμής θεραπείας για τη	Κλινικές οδηγίες στο Ηνωμένο	Η χρήση του βίο-ομοειδούς epoetin α για καρκινοπαθείς με

	θεραπεία της αναιμίας με ESA	Βασίλειο	αναιμία που προκαλείται από χημειοθεραπεία ήταν η πιο συμφέρουσα από οικονομική άποψη (£ 19.429 κερδήθηκαν ανά QALY)
Έτος: 2016 Έκθεση Ευρωπαϊκής Ένωσης, αναφορά ινστιτούτου IMS	Οι στρατηγικές υγειονομικές αρχές στο Ηνωμένο Βασίλειο επανεκτίμησαν τις υπάρχουσες οδηγίες σχετικά με τη χρήση φαρμάκων G-CSF	Οι κλινικές οδηγίες ενημερώθηκαν	Βελτίωση της αποτελεσματικότητας κόστους του βίο-ομοειδούς filgrastim έναντι εναλλακτικής θεραπείας. Το G-CSF μεταφέρθηκε σε θεραπεία καρκίνου πρώτης γραμμής
Έτος: 2015 Περιβάλλον: 5 Ευρωπαϊκές χώρες (Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιταλία, Ολλανδία και Βέλγιο)	Υπολογισμός του επιπλέον αριθμού ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με εξοικονόμηση κόστους που προκύπτει από τη χρήση του infliximab βίο-ομοειδούς (Remsima®) σε 6 ενδείξεις με άδεια χρήσης	Ανάλυση επιπτώσεων στον προϋπολογισμό (1 έτος)	Μέση εξοικονόμηση προϋπολογισμού 43,13 εκατ. Ευρώ, η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία 3900 επιπλέον ασθενών με βιο-ομοειδή, αυξάνοντας έτσι την πρόσβαση των ασθενών στη θεραπεία TNF-α
Έτος: 2017 28 Ευρωπαϊκές χώρες	Υπολογισμός επιπρόσθετου αριθμού ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και διάγνωση καρκίνου που θα μπορέσουν να λάβουν θεραπεία λόγω της εξοικονόμησης από το βίο-ομοειδές rituximab (CT-P10) κάτω από διαφορετικά σενάρια	Ανάλυση επιπτώσεων στον προϋπολογισμό (1-3 έτη)	Η εξοικονόμηση κόστους που σχετίζεται με τη λήψη του βίο-ομοειδούς rituximab θα επέτρεπε τη θεραπεία επιπλέον 7531-47.695 ασθενών, ανάλογα με το σενάριο

<p>Έτος: 2015 Περιβάλλον: χώρες της ΕΕ (G5)</p>	<p>Υπολογισμός του αριθμού των ασθενών με κακοήθεις όγκους που έχουν πρόσβαση σε θεραπευτικές καινοτομίες (θεραπείες rituximab και trastuzumab)</p>	<p>Μελέτη προσομοίωσης σε υποθετική ομάδα 10.000 ασθενών / θεραπευτική αγωγή 14 ημερών</p>	<p>Η συνολική μετατροπή των ασθενών από τον πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο σε βιομοειδές filgrastim μπορεί να αποφέρει εξοικονόμηση κόστους 3,9–13 εκατ. Ευρώ (4η ημέρα έως 14η ημέρα), η οποία θα μπορούσε να ανακατανεμηθεί για τη θεραπεία επιπλέον 347-1213 ασθενών με θεραπεία με rituximab ή επιπλέον 132– 461 ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θεραπεία με trastuzumab</p>
<p>Έτος: 2014 Περιβάλλον: χώρες της ΕΕ (G5)</p>	<p>Εκτίμηση του αριθμού των επιπλέον ασθενών που θα μπορούσαν να έχουν πρόσβαση σε θεραπευτικές καινοτομίες (rituximab για Β κυτταρικό NHL, bevacizumab για μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου και trastuzumab για μεταστατικό θετικό HER2 καρκίνο του μαστού) με εξοικονόμηση κόστους που αποκτήθηκε μετατρέποντας τη χρήση του παράγοντα προέλευσης με βιομοειδές ESA (Binocrit®) σε ασθενείς με αναιμία με καρκίνο</p>	<p>Μελέτη προσομοίωσης σε υποθετική ομάδα 100.000 ασθενών με καρκίνο με αναιμία που προκαλείται από χημειοθεραπεία</p>	<p>Η εκτιμώμενη εξοικονόμηση κόστους ύψους 146,1 εκατομμυρίων ευρώ θα μπορούσε να μεταφραστεί σε επιπλέον 12.913 θεραπείες rituximab, 5171 bevacizumab ή 4908 trastuzumab για ασθενείς με NHL κυττάρων Β, μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου και μεταστατικό καρκίνο του μαστού θετικού HER2, αντίστοιχα</p>
<p>Έτος: 2014</p>	<p>Αλλαγή στις απαιτήσεις</p>	<p>Αλλαγή στην οδηγία</p>	<p>Δεν είναι πλέον απαραίτητο για</p>

Περιβάλλον: Σουηδία, νότια περιοχή υγειονομικής περίθαλψης	συνταγογράφησης / συμφωνία για έναρξη βιολογικής θεραπείας για ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία	συνταγογράφησης	να εγκριθεί βιολογική θεραπεία για εμπύρετη ουδετεροπενία από 3 διαφορετικούς γιατρούς αλλά πλέον μπορεί να ξεκινήσει και ένας γιατρός θεραπεία με βιο-ομοειδές filgrastim
Έτος: 2018 Περιβάλλον: Βέλγιο, νοσοκομείο	Υπολογισμός της αύξησης του νοσηλευτικού προσωπικού με ανακατανομή πόρων ως αποτέλεσμα της εξοικονόμησης του κόστους που προέκυψε από τη χρήση του βίο-ομοειδούς infliximab	Μελέτη περίπτωσης (1 έτος)	Η εξοικονόμηση οικονομικών πόρων λόγω της μετάβασης από το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο σε αντίστοιχο βίο-ομοειδές φάρμακο (infliximab) για θεραπεία ασθενών με IBD θα διατεθεί για προσληφθεί νοσηλευτικό προσωπικό μερικής και πλήρους απασχόλησής για να φροντίζουν ασθενείς του νοσοκομείου
Έτος: 2018 Περιβάλλον: Ολλανδία, φαρμακείο νοσοκομείων και μονάδα ογκολογίας ημερήσιας φροντίδας	126 ασθενείς από 6 νοσοκομεία γίνεται σύγκριση του σχετιζόμενου κόστους μεταξύ των σκευασμάτων IV και SC του πρωτότυπου βιολογικού φαρμάκου trastuzumab (Herceptin®) και του rituximab (MabThera®)	Καινοτομία στη διαμόρφωση βιολογικών εκτός διπλώματος ευρεσιτεχνίας μεταξύ IV και SC	Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το συνολικό κόστος μιας χορήγησης SC trastuzumab ήταν 5% χαμηλότερο από αυτό του IV trastuzumab. Μία χορήγηση του SC rituximab ήταν 8% λιγότερο ακριβό από το IV rituximab, και τα δύο σε τιμές καταλόγου

Πηγή: Identifying Key Benefits in European Off-Patent Biologics and Biosimilar Markets: It is Not Only About Price

Rituximab (βιολογικό φάρμακο) vs CT-P10 (βιο-ομοειδές)

Η πρώτη περιπτωσιολογική μελέτη αφορά το βίο-ομοειδές CT-P10 το οποίο έχει λάβει αδειοδότηση από την Ευρωπαϊκή Ένωση^[29]. Το βιολογικό φάρμακο αναφοράς το οποίο είχε αποκλειστική κυκλοφορία στην Ε.Ε πριν λάβει την άδεια κυκλοφορίας του το CT-P10 είναι το rituximab ή διαφορετικά το RTX. Το CT-P10 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των ιδίων νόσων με το RTX ήτοι: ρευματοειδής αρθρίτιδα, λέμφωμα μη Hodgkin και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Η μελέτη περιελάμβανε τρία διαφορετικά σενάρια (α) **το βασικό σενάριο** για το οποίο θεωρήθηκε διείσδυση του CT-P10 στην αγορά για 1 έτος με μερίδιο αγοράς 30% και κόστος παραγωγής του στο 70% του κόστους παραγωγής του RTX, (β) **το δεύτερο σενάριο** για το οποίο θεωρήθηκε διείσδυση του CT-P10 στην αγορά για 2 έτη με μερίδιο αγοράς 50% και (γ) το τρίτο σενάριο για το οποίο θεωρήθηκε διείσδυση του CT-P10 στην αγορά για 3 έτη και μερίδιο αγοράς 30% για το πρώτο έτος, 40% για το δεύτερο έτος και 50% για το τρίτο έτος.

Τα βασικά συμπεράσματα που προέκυψαν από την παραπάνω έρευνα είναι τα ακόλουθα:

- I. Στο βασικό σενάριο προκύπτει ότι η εισαγωγή του CT-P10 προβλέπει εξοικονόμηση χρημάτων της τάξεως των 90,04 εκατομμυρίων ευρώ για την πρώτη χρονιά κυκλοφορίας του, γεγονός που θα δώσει την δυνατότητα σε 7531 επιπλέον ασθενείς να έχουν πρόσβαση σε θεραπεία με rituximab. Ο αριθμός των επιπλέον ασθενών ισοδυναμεί με αύξηση 6,4% του ποσοστού των ασθενών που θα έχουν πρόσβαση σε θεραπεία με rituximab
- II. Στο δεύτερο σενάριο προκύπτει ότι η εισαγωγή του CT-P10 προβλέπει εξοικονόμηση χρημάτων της τάξεως των 150,10 εκατομμυρίων ευρώ με τους επιπλέον ασθενείς που θα είναι σε θέση να λάβουν θεραπεία να ανέρχονται σε 12.551. Ο αριθμός των επιπλέον ασθενών ισοδυναμεί με αύξηση 10,7% του ποσοστού των ασθενών που θα έχουν πρόσβαση σε θεραπεία με rituximab
- III. Επιπλέον αν λάβουμε υπόψη έναν χρονικό ορίζοντα 3 ετών το εκτιμώμενο ποσό το οποίο αναμένετε να εξοικονομηθεί ανέρχεται σε 570 εκατομμύρια ευρώ δίνοντας την δυνατότητα σε 47.695 ασθενείς να έχουν πρόσβαση σε θεραπεία.

Το κύριο συμπέρασμα το οποίο προκύπτει από τη συγκεκριμένη έρευνα είναι ότι η εισαγωγή του CT-P10 μπορεί να εξοικονομήσει ένα σημαντικό χρηματικό ποσό από τα συστήματα υγείας των κρατών μελών της Ε.Ε προσφέροντας έτσι πρόσβαση στη θεραπεία rituximab σε

μεγαλύτερη μερίδα του πληθυσμού. Τα προαναφερθέντα έχουν σημαντικό θετικό στο όφελος υγείας (health gain: γενικός όρος για οποιαδήποτε μετρήσιμη βελτίωση στην υγεία ενός πληθυσμού π.χ. μείωση του καρκίνου ή της θνησιμότητας που σχετίζεται με καρδιακαγγειακές παθήσεις - που οφείλεται σε μια παρέμβαση στον τομέα υγείας) σε επίπεδο ασθενών και κοινωνίας.

Remicade (βιολογικό φάρμακο) vs Resima (βίο-ομοειδές)

Η δεύτερη περιπτώσιολογική μελέτη αφορά στο βίο-ομοειδές Resima ως προς το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο infliximab ή Remicade^[30]. Τα παραπάνω φάρμακα χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αγγειοπλαστικής σπονδυλίτιδας, νόσου του Crohn, η ελκώδους κολίτιδας και ψωρίασης. Στόχος της μελέτης είναι η πρόβλεψη των ποσών που θα εξοικονομηθούν από την εισαγωγή του Resima στα συστήματα υγείας πέντε Ευρωπαϊκών κρατών (Γερμανία, Αγγλία, Ιταλία, Βέλγιο και Ολλανδία) σε χρονικό ορίζοντα ενός έτους

Η μελέτη αυτή διεξήχθη με δεδομένο μόνο το κόστος αγοράς του πρωτότυπου βιολογικού φαρμάκου Remicade. Η τιμή διάθεσης του Resima δεν ήταν γνωστή την στιγμή διεξαγωγής της μελέτης και για τους σκοπούς της μελέτης θεωρήθηκε ότι η τιμή διάθεσης του Resima θα ήταν 10-30% χαμηλότερη σε σχέση με το πρωτότυπο φάρμακο. ότι θα διατεθεί με μειωμένη τιμή στην αγορά της τάξεως του 10-30%. Τα αποτελέσματα τα οποία πρόεκυψαν από την μελέτη αυτή είναι τα παρακάτω

- I. Η εξοικονόμηση κόστους που μπορεί να προκύψει από την εισαγωγή του Resima στην αγορά του Βελγίου ανέρχεται σε 2,89 εκατομμύρια ευρώ με το αντίστοιχο χρηματικό ποσοστό το οποίο εξοικονομείτε να ανέρχεται σε 10%.
- II. Αντίστοιχα η εξοικονόμηση του κόστους που μπορεί να προκύψει στην Γερμανία από την εισαγωγή του Resima αντιστοιχεί σε 33,80 εκατομμύρια ευρώ με το ποσοστό της χρηματικής εξοικονόμησης για το Γερμανικό σύστημα υγείας να ανέρχεται σε ποσοστό της τάξης του 30%.
- III. Η εισαγωγή του Resima στην αγορά του Βελγίου θα οδηγήσει σε επιπλέον 250 οι οποίοι θα έχουν πρόσβαση στην θεραπεία ενώ η εισαγωγή στην αγορά της Γερμανίας θα οδηγήσει σε επιπλέον 2602 ασθενείς οι οποίοι θα έχουν πρόσβαση στη συγκεκριμένη θεραπεία.
- IV. Η εισαγωγή του Resima στο σύνολο των πέντε κρατών που ελήφθησαν υπόψη στη μελέτη θα αποφέρει εξοικονόμηση χρημάτων μεταξύ 25.79 και 77,37 εκατομμυρίων ευρώ. Τα αντίστοιχα ποσά που θα εξοικονομηθούν υπολογίζονται μεταξύ του 10-30%

έχοντας ως αποτέλεσμα περισσότεροι Ευρωπαίοι πολίτες να έχουν πρόσβαση σε θεραπεία

Κλείνοντας την ανάλυση της μελέτης αυτής το συμπέρασμα το οποίο προκύπτει είναι ότι το βίο-ομοειδές Resima μπορεί να συντελέσει σημαντικό ρόλο στην εξοικονόμηση χρηματικών πόρων αλλά και περισσότεροι πολίτες των πέντε κρατών της Ε.Ε για τα οποία πραγματοποιήθηκε η μελέτη να έχουν πρόσβαση σε θεραπείες για τις οποίες έχει λάβει άδεια ότι είναι κατάλληλο το Resima

Neurogen (βιολογικό φάρμακο) vs Zarzio (βίο-ομοειδές)

Η επόμενη μελέτη αφορά το βιολογικό φάρμακο Neurogen και το αντίστοιχο βίο-ομοειδές το οποίο φέρει την ονομασία Zarzio^[31]. Τα δύο αυτά φάρμακα έχουν λάβει άδεια χορήγησης σε ασθενείς με καρκίνο. Στην συγκεκριμένη μελέτη πραγματοποιήθηκε ανάλυση κόστους των δαπανών ύν προκειμένου να μπορέσει ένας ασθενείς να πραγματοποιήσει ένα κύκλο χημειοθεραπειών από 1-14 ημέρες. Η μελέτη αυτή εστιάζεται σε πέντε Ευρωπαϊκά κράτη (Γαλλία, Ισπανία, Γερμάνια, Ιταλία και Ηνωμένο Βασίλειο). Τα συμπεράσματα που α προέκυψαν ήταν τα ακόλουθα

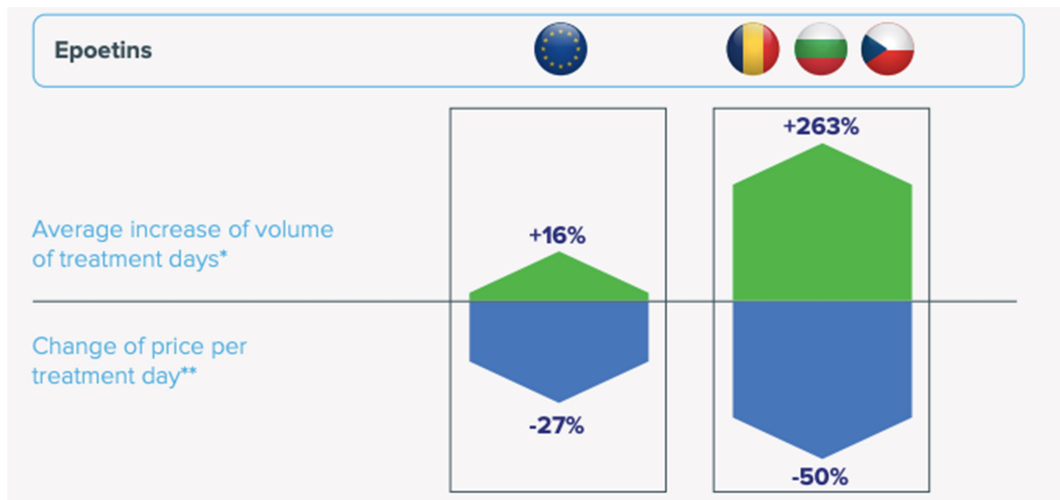
Το κόστος ημερήσιας θεραπείας με το Neurogen, το οποίο και αποτελεί το φάρμακο αναφοράς ανέρχεται σε 128,16 ευρώ και έως την δέκατη τέταρτη ημέρα θα απαιτούνταν 1794,30 ευρώ προκειμένου να ολοκληρωθεί ο κύκλος των χημειοθεραπειών. Η ημερήσια θεραπεία με το βίο-ομοειδές Zarzio κοστίζει 95,46 ευρώ και έως το τέλος της δέκατης τέταρτης ημέρας το πόσο που θα ήταν απαραίτητο θα έφτανε τα 1336,46 ευρώ. Είναι λοιπόν προφανές ότι η χορήγηση του Zarzio μειώνει το ημερήσιο κόστος θεραπείας κατά 32,70 ευρώ.

2.4 Διεύρυνση των επιλογών των ενδιαφερόμενων μελών

Η αύξηση της χρήσης των βίο-ομοειδών φαρμάκων από τα ενδιαφερόμενα μέλη (γιατροί, ασθενείς) αποτελεί θετική εξέλιξη καθώς το εύρος των επιλογών των ενδιαφερομένων μελών αυξάνεται. Όπως προαναφέρθηκε η στροφή στα βίο-ομοειδή φάρμακα οδηγεί σε σημαντική εξοικονόμηση πόρων τόσο από τους ασθενείς αλλά και από τα συστήματα υγείας που χρηματοδοτούν τις θεραπείες των ασθενών. Οι εξοικονομούμενοι πόροι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην αύξηση της διάρκειας θεραπείας του ασθενούς ή ακόμα και στην εφαρμογή εναλλακτικής θεραπείας. Ακόμα οι θεράποντες ιατροί βρίσκονται και αυτοί σε

πλεονεκτική θέση καθώς θα μπορούν να έχουν παραπάνω από μια επιλογές θεραπείας για τους ασθενείς τους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μπορεί να αποτελέσει για την Ευρωπαϊκή Ένωση η αύξηση της χρήσης της αυξητικής ορμόνης (HGH) της ερυθροποιητίνης (EPOs) και του παράγοντα διεύρυνσης κοκκιοκυττάρων (G-CSFs) των ανθρώπινων κυττάρων μετά από την κυκλοφορία των αντίστοιχων βίο-ομοειδών.

Στη Ρουμανία, Βουλγαρία και Τσέχικη Δημοκρατία αυξήθηκε πάνω από 250% η χορήγηση της ερυθροποιητίνης (EPOs) μετά από την αδειοδότηση και την κυκλοφορία του αντίστοιχου βίο-ομοειδούς φαρμάκου (Σχήμα 2.3).

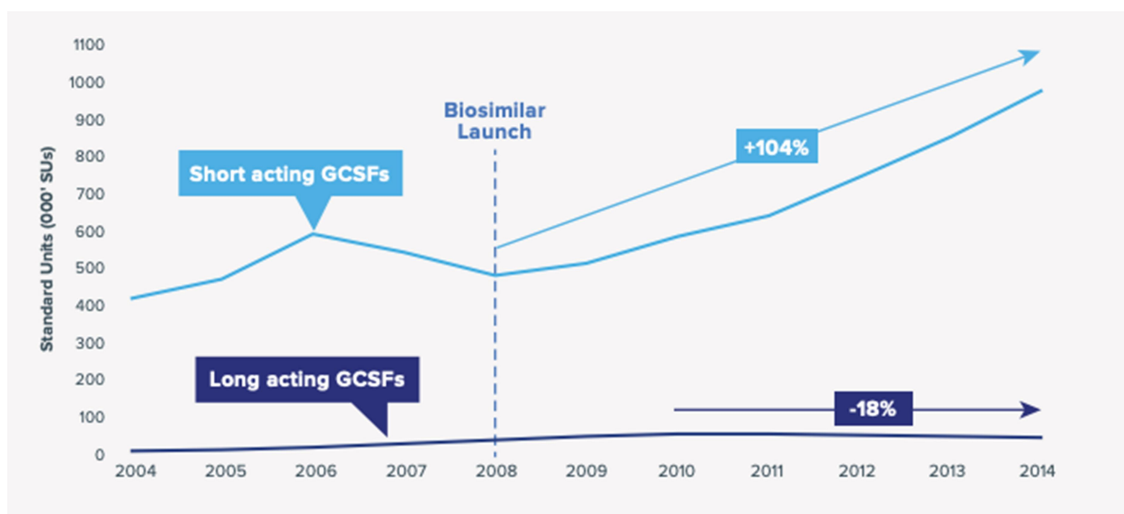


Σχήμα 2.3 Αύξηση της χρήσης Βίο-ομοειδών στην Ε.Ε (Πηγή: IMS Health, MIDAS, The Impact of Biosimilar Competition, Nov 2015)

Ακόμα ένα επιτυχημένο παράδειγμα και για να γίνουμε ποιο συγκεκριμένοι για το Ηνωμένο βασίλειο είναι η περίπτωση του Filgrastim (Neupogen). Το συγκεκριμένο φάρμακο απευθυνόταν σε ασθενείς με καρκίνο και το αντίστοιχο βίο-ομοειδές φάρμακο έλαβε άδεια κυκλοφορίας για πρώτη φορά στην Αγγλία το 2008. Η ενέργεια αυτή είχε ως αποτέλεσμα να αυξηθεί σημαντικά η κυκλοφορία και του πρωτότυπου βιολογικού φαρμάκου Filgrastim αλλά και του αντίστοιχου βιολογικά παρόμοιου φαρμάκου. Κατά την περίοδο του Ιανουαρίου 2009 και του Ιανουαρίου 2014 η κατανάλωση του Filgrastim αυξήθηκε κατά 104% (Σχήμα 2.4).

Το παραπάνω ποσοστό είναι πάρα πολύ σημαντικό και πρέπει να τονιστεί ότι για την διαμόρφωση του ποσοστού αυτού έχουν συμπεριληφθεί και ασθενείς που στην περίπτωση που δεν είχε δοθεί η άδεια να κυκλοφορήσει το βιολογικά παρόμοιο Filgrastim δεν θα μπορούσαν να λάβουν θεραπεία. Έτσι η είσοδος του βιολογικά παρόμοιου Filgrastim στην αγορά της Αγγλίας μπορεί να μας οδηγήσει εύκολα στο συμπέρασμα ότι και ο αριθμός των

ασθενών που πρόκειται να λάβουν θεραπεία θα αυξηθεί αλλά και η θεραπεία τους πρόκειται να κοστίσει σημαντικά λιγότερο.



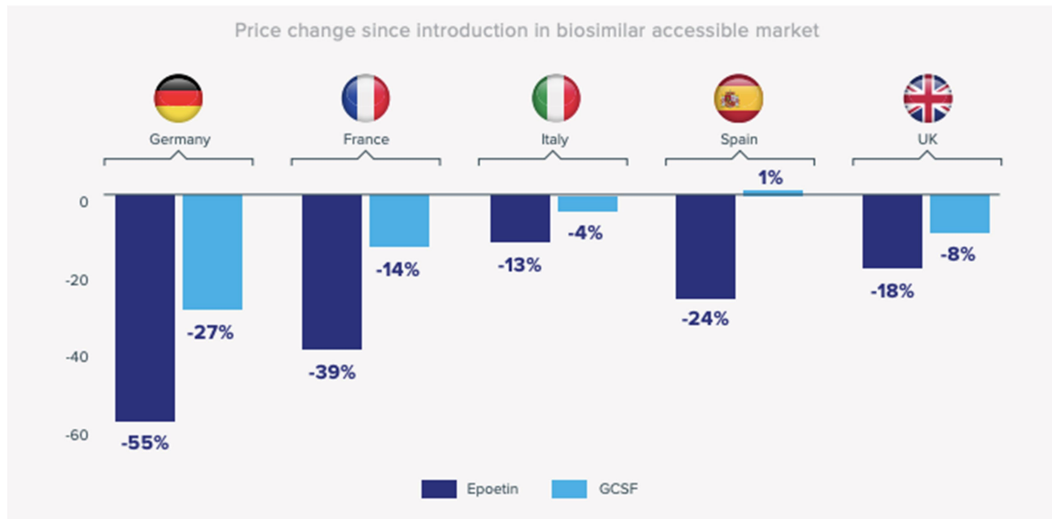
Σχήμα 2.4 Η αύξηση του Filgrastim στην Αγγλία (Πηγή: IMS Health, MIDAS; IMS Consulting Group, Nov 2015)

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης ακολουθούν διαφορετικές πολιτικές χάραξης που αφορούν την εισαγωγή των βίο-ομοειδών φαρμάκων στα συστήματα υγείας τους. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι δεν είναι έτοιμα όλα τα κράτη της Ε.Ε να αδράξουν την ευκαιρία και να επωφεληθούν από τα πλεονεκτήματα τα οποία προσφέρουν τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα.

Η διάφορα αυτή ανάμεσα στα κράτη μπορεί να γίνει εύκολα αντιληπτή από τις διαφορετικές τιμές οι οποίες διαμορφώνονται μετά την εισαγωγή των βίο-ομοειδών φαρμάκων σε διάφορα κράτη της Ε.Ε. Παρόλο που η παραπάνω διαπίστωση είναι γεγονός πρέπει να αναφερθεί ότι μετά την εισαγωγή των βιο-ομοειδών στην Ε.Ε υπήρξε μείωση στις τιμές των φαρμάκων λόγω του ανταγωνισμού που αναπτύχθηκε ανάμεσα στα πρωτότυπα φάρμακα και τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα.

- Χαρακτηριστικό παράδειγμα μπορεί να αποτελέσει το Epoetin όπου το 2015 η μείωση της τιμής του έφτασε το 39% στην Γαλλική αγορά σε αντίθεση με την Γερμανική αγορά που παρατηρήθηκε μείωση της τιμής κατά 55%. Ακόμα σε σκανδιναβικά κράτη όπως η Νορβηγία η Σουηδία και Φιλανδία παρατηρήθηκε μείωση στις τιμές που κυμάνθηκαν από 25-29%
- Στην περίπτωση του Filgrastim όταν έγινε εισαγωγή του αντίστοιχου βιολογικά παρόμοιου φαρμάκου η μείωση στις τιμές οι οποίες παρατηρήθηκαν ήταν οι ακόλουθες: για την αγορά της Γερμανίας η μείωση που παρατηρήθηκε ήταν στο 27%

έναντι της Γαλλίας που κυμάνθηκε στο 14% (Σχήμα 2.5). Αντίστοιχα στην Ιταλία η μείωση που παρατηρήθηκε διαμορφώθηκε στο 4% ενώ στην Αγγλία έφτασε το 8%.



Σχήμα 2.5 Μεταβολή των τιμών φαρμάκων μετά από την εισαγωγή Βίο-ομοειδών φαρμάκων στην αγορά (Πηγή: IMS Health, The Impact of Biosimilar Competition, Nov 2015)

2.5 Ξεκλειδώνοντας τις δυνατότητες των βίο-ομοειδών φαρμάκων

Όπως έχει παρατηρηθεί τα κράτη μέλη που απαρτίζουν την Ευρωπαϊκή Ένωση ακολουθούν διαφορετικές πολιτικές οι οποίες θέτουν ως στόχο τη προώθηση της χρήσης των βιολογικά παρόμοιων φαρμάκων. Παρόλα αυτά λόγω της ετερογένειας οι οποία υπάρχει ανάμεσα στα κράτη έχει ως αποτέλεσμα κάποια κράτη να προπορεύονται έναντι κάποιων άλλων κρατών τα οποία υστερούν ως προς το να κάνουν ευρέως γνωστά τα βιο-ομοειδή. Για να μπορέσει όμως το παραπάνω χάσμα να γεφυρωθεί και να υπάρξει σύγκλιση ανάμεσα στις πολιτικές που ακολουθούνε από τα κράτη θα πρέπει

- I. Να υπάρξει σωστή ενημέρωση αλλά και εκπαίδευση για τα θετικά στοιχεία τα οποία μπορούν να αποκοιμηθούν από την χρήση των βιολογικά παρόμοιων φαρμάκων
- II. Να δοθούν τα κατάλληλα κίνητρα και ταυτόχρονα να γίνουν οι απαραίτητες επενδύσεις για να γίνει μια ευρεία χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων

Έτσι για τους λόγους τούς οποίους έχουν προαναφερθεί θα πρέπει να υπάρξει η κατάλληλη ενημέρωση και εκπαίδευση των κυριότερων ενδιαφερόμενων μελών(γιατροί , ασθενείς).

Εκπαίδευση

Αρχικά οι γιατροί οι οποίοι είναι και τα αρμόδια άτομα τα οποία πρόκειται να συνταγογραφήσουν τα βιο-ομοειδή πρέπει να είναι πεπεισμένη ότι η συγκεκριμένη

κατηγορία φαρμάκων αποτελεί ασφαλή εναλλακτική επιλογή έναντι των βιολογικών φαρμάκων. Επιπλέον τα άτομα αυτά θα πρέπει να εκπαιδευτούν (Σχήμα 2.6) για να είναι σε θέση να κατανοήσουν τα ευρύτερα πλεονεκτήματα τα οποία θα προκύψουν για τα συστήματα υγείας αν γίνει εκτεταμένη χρήση των βιολογικά παρόμοιων φαρμάκων. Ακόμα οι γιατροί χιάζονται παραπάνω διασφαλίσεις πέρα της αδιάδοτης των φαρμάκων αυτών από τον EMA προκομμένου να συνταγογραφήσουν τα βιο-ομοειδή φάρμακα καθώς δεν είναι σίγουροι ότι οι εταιρίες οι οποίες κατασκευάζουν τα φάρμακα αυτά διαθέτουν την απαραίτητη τεχνογνωσία ώστε να υπάρξει ένα ποιοτικό αποτέλεσμα. Ωστόσο κάνεις δεν μπορεί να έχει την απαίτηση μεμονωμένα ο κάθε γιατρός να ενημερώνετε για τα οφέλη και τις δυνατότητες των βιο-ομοειδών φαρμάκων.



Σχήμα 2.6 Εκκλειδώνοντας τις δυνατότητες των Βιο-ομοειδών φαρμάκων (Πηγή: IMS Health, IMS Consulting Group, Jan 2016)

Όσο αφορά τους ασθενείς από την πλευρά τους μπορεί να είναι σε θέση να ακολουθήσουν κάποια νέα τεχνολογικά αγωγή χωρίς αρχικά να την έχουν κατανοήσει πλήρως και λιγοςτοί από αυτούς μπορεί να είναι ενήμεροι για τα νέα φάρμακα. Το κενό αυτό είναι απαραίτητο να καλυφτεί και να γίνει μια σωστή ενημέρωση για το πόσο αποτελεσματικά και ασφαλή είναι τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα. Αντίστοιχες ενημερώσεις είχαν πραγματοποιηθεί από πολλά συστήματα υγείας διαφορετικών κρατών για την περίπτωση των γενόσημων φαρμάκων.

Κίνητρα

Οι γιατροί θα πρέπει να κατανοήσουν τα πολλαπλά ωφέλη τα οποία είναι δυνατόν να προκύψουν από την ευρεία χρήση και συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων. Προωθώντας τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα σημαντικοί οικονομικοί πόροι μπορούν να εξοικονομηθούν και με τον τρόπο αυτό να έχουν την δυνατότητα μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών να λάβουν θεραπεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Πορεία των Βίο-ομοειδών φαρμάκων στα κράτη μέλη στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής



3.1 Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

Το υψηλό κόστος των φαρμακευτικών προϊόντων και ειδικότερα των βιολογικών φαρμάκων είναι ζήτημα μείζονος σημασίας. Το ζήτημα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς το Αμερικανικό υγειονομικό σύστημα επιβαρύνεται σημαντικά από το υψηλό κόστος με το οποίο διατίθενται τα βιολογικά φάρμακα^[32]. Μια σημαντική λύση η οποία έχει γίνει πρόταση ώστε να εξεταστεί με σκοπό να αντιμετωπιστεί το υψηλό κόστος των βιολογικών φαρμάκων είναι η εισαγωγή βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων (βίο-ομοειδή). Τα βίο-ομοειδή δεν είναι μόνο ότι είναι φάρμακα τα οποία είναι σχεδόν πανομοιότυπα με τα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα τα οποία έχουν πάψει πλέον να προστατεύονται από τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας τους αλλά ακόμα τα βίο-ομοειδή διαθέτουν ποιο ανταγωνιστική τιμή.

Ακόμα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής το 1984 ψηφίστηκε το νομοσχέδιο Hatch-Waxman^[33]. Το νομοσχέδιο αυτό είχε ως στόχο να διευκολύνει την εισαγωγή των γενόσημων (φάρμακα μικρών μορίων). Έτσι τα γενόσημα φάρμακα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής συνταγογραφούνται κατά 90% και έχουν κατακλίσει την αγορά. Οι συνέπειες οι οποίες προέκυψαν από το παραπάνω νομοσχέδιο ήταν να εξοικονομηθούν οικονομικοί πόροι οι οποίοι προσεγγίζουν το 1 τρισεκατομμύριο δολάρια για την περίοδο του 2002 έως το 2011.

Έτσι το Αμερικανικό Κογκρέσο σε συνέχεια του προαναφερόμενου νομοσχεδίου το 2010 συνέχισε σε ένα καινούριο νομοσχέδιο με ονομασία BPCIA (Biologics Price Competition and Innovation Act). Ο στόχος του νέου νομοσχεδίου είναι τα βίο-ομοειδή φάρμακα να κερδίσουν έδαφος στην αγορά των Ηνωμένων Πολιτών Αμερικής όπως ακριβώς έγινε και στην περίπτωση των γενόσημων φαρμάκων αλλά ένας επιπλέον στόχος είναι να λάβουν περισσότερα βίο-ομοειδή έγκριση από τον FDA.

Τα βίο-ομοειδή υπολογίζεται ότι έχουν δυνατότητα να μειώσουν το κόστος το οποίο προκύπτει από την χορήγηση των βιολογικών φαρμάκων^[34]. Το ποσό αυτό ανέρχεται σε 54 δισεκατομμύρια δολάρια για τα έτη από το 2017 έως και το 2026^[33] ή με μια διαφορετική προσέγγιση τα βίο-ομοειδή μπορούν να εξοικονομήσουν το 3% του συνολικού κόστους το οποίο πρόκειται να δαπανηθεί για την χορήγηση βιολογικών φαρμάκων για την ίδια χρονική περίοδο. Ακόμα στις Η.Π.Α την χρονική περίοδο από το 2015 έως και το 2016 το ποσοστό συνταγογράφησης φαρμάκων αυξήθηκε κατά 4,8% ποσοστό το οποίο μεταφράζεται οικονομικά σε 323 δισεκατομμύρια δολάρια.

Επιπλέον το γεγονός ότι αυξήθηκε η χορήγηση ειδικών φαρμάκων στα οποία συμπεριλαμβάνονται και τα βιολογικά φάρμακα είναι ένας σημαντικός παράγοντας αύξησης του κόστους.

Ακόμα είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η πρώτη αίτηση στον FDA για την αδειοδότηση βίο-ομοειδούς φαρμάκου στις Η.Π.Α έγινε το 2014^[35]. Το Μάιο του 2015 εγκρίθηκε από τον FDA το πρώτο βίο-ομοειδές φάρμακο το οποίο ήταν το filgrastim. Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται για την θεραπεία του χαμηλού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων λόγω χημειοθεραπείας.

3.2 Εγκεκριμένα Βίο-ομοειδή (FDA)

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3.1) γίνεται εκτενής αναφορά όλων των βιολογικά παρόμοιων φαρμάκων τα οποία έχουν κάνει αίτηση στον FDA και έχουν λάβει στην συνέχεια έγκριση κυκλοφορίας για την αγορά των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής. Οι χρονική περίοδος η οποία αναφέρεται ο πίνακας είναι από τον Μάρτιο του 2015 και φτάνει ως και το Δεκεμβρίου 2020.

Πίνακας 3.1 Κατάλογος εγκεκριμένων Βίο-ομοειδών στις Η.Π.Α

Βίο-ομοειδή	Προϊόν αναφοράς	Εταιρία	Έγκριση FDA
Zarxio	Neupogen	Sandoz Inc.	March 6, 2015
Inflectra	Remicade	Celltrion, Inc.	April 5, 2016
Erelzi	Enbrel	Sandoz Inc.	August 30, 2016
Amjevita	Humira	Amgen Inc.	September 23, 2016
Renflexis	Remicade	Samsung Bioepis Co., Ltd.	April 21, 2017
Cyltezo	Humira	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.	August 25, 2017
Mvasi	Avastin	Amgen Inc.	September 14, 2017
Ogivri	Herceptin	Mylan GmbH	December 1, 2017
Ixifi	Remicade	Pfizer Inc.	December 13, 2017

Retacrit	Epogen/Procrit	Hospira Inc.	May 15, 2018
Fulphila	Neulasta	Mylan N.V.	June 4, 2018
Nivestym	Neupogen	Pfizer Inc.	July 20, 2018
Hyrimoz	Humira	Sandoz Inc.	October 30, 2018
Udenyca	Neulasta	Coherus BioSciences, Inc.	November 2, 2018
Truxima	Rituxan	Celltrion, Inc.	November 28, 2018
Herzuma	Herceptin	Celltrion, Inc.	December 14, 2018
Ontruzant	Herceptin	Samsung Bioepis Co., Ltd.	January 18, 2019
Trazimera	Herceptin	Pfizer Inc.	March 11, 2019
Eticovo	Enbrel	Samsung Bioepis Co., Ltd.	April 25, 2019
Kanjinti	Herceptin	Amgen Inc.	June 13, 2019
Zirabev	Avastin	Pfizer Inc.	June 27, 2019
Ruxience	Rituxan	Pfizer Inc.	July 23, 2019
Hadlima	Humira	Samsung Bioepis Co., Ltd.	July 23, 2019
Ziextenzo	Neulasta	Sandoz Inc.	November 4, 2019
Abrilada	Humira	Pfizer Inc.	November 15, 2019
Avsola	Remicade	Amgen Inc.	December 6, 2019
Nyvepria	Neulasta	Pfizer Inc.	June 10, 2020
Hulio	Humira	Mylan Pharmaceuticals Inc.	July 6, 2020
Riabni	Rituxan	Amgen Inc.	December 17, 2020

Πηγή: How many biosimilars have been approved in the United States

3.3 Βίο-ομοειδή μια αγορά σε συνεχή εξέλιξη

Είναι γεγονός ότι η αδειοδότηση των βίο-ομοειδών από τον FDA αποτελεί σημείο αναφοράς για την Αμερικανική αγορά βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων καθώς η αγορά αυτή βρίσκεται ακόμα σε πρώιμο στάδιο^[34]. Οι κυριότεροι παράγοντες οι οποίοι πρόκειται να έχουν εξέλιξη στην αγορά αυτή τα επόμενα χρόνια αποτελείται από τον αριθμό των εταιριών οι οποίες κάνουν παραγωγή βίο-ομοειδών φαρμάκων, την ένταση που υπάρχει ανάμεσα στον ανταγωνισμό, το κατά πόσο από την στιγμή που τα φάρμακα αυτά διατεθούν στην αγορά οι γιατροί θα είναι πρόθυμοι να τα συνταγογραφήσουν καθώς ακόμα είναι αναμφίβολο αν τα άτομα που νοσούν θα είναι πρόθυμα να λάβουν φαρμακευτική θεραπεία από βιολογικά παρόμοια φάρμακα. Ακόμα το κατά πόσο είναι εφικτό να εξοικονομηθούν οικονομικοί πόροι από την χρήση βιολογικά παρόμοιων φαρμάκων θα συνεχίσει να εξελίσσεται τα επόμενα χρόνια. Μερικοί από τους ουσιαστικότερους παράγοντες οι οποίοι πρόκειται επίσης να εξελιχθούν τα επόμενα χρόνια είναι οι ακόλουθοι

- ❖ **Αβεβαιότητα που αφορά την πνευματική ιδιοκτησία:** Το νομοσχέδιο BPCIA^[36] εισήγαγε νέες διαδικασίες με σκοπό να επιλύονται οι διαφωνίες που μπορεί να προκύπτουν ανάμεσα στις φαρμακευτικές εταιρίες που κατέχουν τα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα και τα βίο-ομοειδή. Ωστόσο ορισμένοι από τους πρωτοπόρους κατασκευαστές βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων στις Η.Π.Α δεν ακλούθησαν την διαδικασία μέσω του νομοσχεδίου BPCIA το οποίο προβλέπει την ανταλλαγή πληροφοριών ανάμεσα στους κατασκευαστές των βιολογικά παρομοίων φαρμάκων και τον πρωτότυπων φαρμάκων αναφοράς. Ακόμα μια μερίδα επιχειρηματιών καθυστέρησαν να λάβουν την απόφαση και να εισέλθουν στην αγορά παρόλο που το βίο-ομοειδές που ήθελαν να παράγουν είχε λάβει την απαραίτητη έγκριση από τον FDA. Ο λόγος που παρατηρήθηκε το φαινόμενο αυτό ήταν ότι οι εταιρίες που θα προχωρούσαν σε παραγωγή βίο-ομοειδών φαρμάκων ήθελαν να αποφύγουν τυχόν δικαστικές διαμάχες με τις εταιρίες που έκαναν παραγωγή του πρωτότυπου βιολογικού φάρμακου. Έτσι ένα μέρος των ασαφειών που προέκυπταν σχετικά με το ποτέ θα μπορούσε να ξεκινήσει μια εταιρία να παράγει βίο-ομοειδή φάρμακα αποσαφηνίστηκε από το Αμερικανικό ανώτατο δικαστήριο στην διαμάχη ανάμεσα στην Sandoz Inc. και την Amgen Inc.
- ❖ **Εναλλαξιμότητα:** Οι κανονισμοί για τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα δίνουν την δυνατότητα στον FDA να ορίσει ορισμένα βίο-ομοειδή να είναι εναλλάξιμα με τα αντίστοιχα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα. Λόγω της παραπάνω συνθήκης τα φαρμακεία θα είχαν την δυνατότητα να μπορούσαν να διαλέξουν αν θα έδιναν το βιολογικό

φάρμακο ή το βιολογικά παρόμοιο φάρμακο χωρίς να είναι απαραίτητο χαρτί συνταγογράφησης που να υποδεικνύει την αλλαγή. Ωστόσο η πρακτική αυτή δεν είναι συνηθισμένη και ο FDA προσπαθεί να το αλλάξει αυτό μέσω κάποιων οδηγιών που έχει εκδώσει που αναφέρονται στο συγκεκριμένο θέμα^[37]. Στην περίπτωση που η εναλλαξιμότητα δεν ισχύσει οι γιατροί που θα πρέπει να συνταγογραφούν φάρμακα θα είναι πολύ περιορισμένοι στο βιολογικά παρόμοιο φάρμακο το οποίο θα πρέπει να επιλέξουν ή θα είναι αναγκασμένοι να διαλέγουν το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο. Με τον τρόπο αυτό θα είναι πολύ δύσκολο να υπάρξει η ανάπτυξη των βίο-ομοειδών φαρμάκων στις Η.Π.Α και κατά συνέπεια δεν θα καταφέρουν να έχουν την ανταγωνιστική τιμή στην οποία στοχεύουν. Έτσι σε ορισμένες πολίτες των Η.Π.Α έχουν ψηφίσει νομοθεσία η οποία ορίζει τότε ο φαρμακοποιός θα μπορεί να δίνει βίο-ομοειδές φάρμακο το οποίο να είναι εναλλάξιμο με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς^[38].

- ❖ **Ποσοστά πληρωμής:** Το εθνικό σύστημα υγείας της Αμερικής είναι επιφορτισμένο να πληρώνει φάρμακα τα οποία χορηγούνται σε γραφεία Ιατρών ή σε νοσοκομειακά Ιατρεία. Μεγάλη μερίδα των φαρμάκων τα οποία χορηγούνται είναι βιολογικά φάρμακα. Οι τιμές οι οποίες το Εθνικό σύστημα υγείας πληρώνει καθορίζονται από την μέση τιμή πώλησης των φαρμάκων τις καθαρές εκπτώσεις συν ένα επιπλέον ποσοστό. Σύμφωνα με την παραπάνω μέθοδο πληρωμής είναι πιθανό άτομα ή φορείς που θα παρέχουν τα φάρμακα να αντιμετωπίζουν κυρώσεις λόγω του ότι θα επιλέγουν το φάρμακο το οποίο θα διαθέτει την πιο προνομακική τιμή. Με σκοπό να αποφευχθεί η παραπάνω πρακτική το νομοσχέδιο BPCIA προβλέπει ότι η πληρωμή η οποία θα διαμορφώνεται για τα βίο-ομοειδή να καθορίζεται από ένα σταθερό ποσοστό το οποίο θα διαμορφώνεται με βάση την τιμή του ακριβότερου σε τιμή βιολογικού φάρμακου αναφοράς.

3.4 Εκτιμήσεις εξοικονόμησης κόστους

Πολλοί είναι οι λόγοι για τους οποίους θα έπρεπε να εξετάσουμε το ζήτημα που αφορά κατά πόσο είναι εφικτό αλλά και ποιο είναι το μέγεθος του χρηματικού ποσού το οποίο μπορεί να εξοικονομηθεί από την χρήση των βιολογικά παρόμοιων φαρμάκων^[34].

- I. Ο πρώτος και βασικότερος λόγος είναι ότι τα βιολογικά φάρμακα κατέχουν ένα μεγάλο μέρος της αγοράς των Η.Π.Α καθώς το ποσοστό με το οποίο συνταγογραφούνται δεν μπορεί να θεωρηθεί ευκαταφρόνητο.
- II. Ο δεύτερος λόγος είναι ότι μια μεγάλη μερίδα βιολογικών φαρμάκων θα σταματήσει να προστατεύεται από την πατέντα αποκλειστικότητας τους δίνοντας την ευκαιρία σε

άλλες εταιρίες να επιδιώξουν να κατασκευάσουν κάποιο αντίστοιχο βιολογικά παρόμοιο φάρμακο.

Το filgrastim το οποίο είναι το πρώτο βιολογικά παρόμοιο φάρμακο το οποίο έλαβε άδεια κυκλοφορίας στις Η.Π.Α από τον FDA μπορεί να αποτελέσει ένα εξαιρετικό παράδειγμα προς διερεύνηση προκειμένου να διαπιστωθεί η εξοικονόμηση κόστους που μπορεί να προκύψει από την υιοθέτηση των βίο-ομοειδών φαρμάκων^[39]. Έτσι είναι απαραίτητο να αναφέρουμε ότι υπάρχουν ασθενείς οι οποίοι ανάλογα με την μυελοτοξικότητα μιας χημειοθεραπευτικής αγωγής της οποίας μπορεί να λαμβάνουν ενδέχεται να εμφανίσουν εμπύρετη ουδετεροπενία.

Η επιπλοκή αυτή μπορεί να θέσει ακόμα και σε κίνδυνο την ζωή του ασθενή αν δεν λάβει την απαραίτητη θεραπεία^[40,41,42,43,44]. Η εμπύρετη ουδετεροπενία σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι τόσο σοβαρή που στην περίπτωση αυτή να είναι απαραίτητη η νοσηλεία του ασθενή σε νοσοκομειακή κλινική^[44]. Λόγω της παραπάνω επιπλοκής είναι πολύ πιθανό το σχήμα της χημειοθεραπείας που ακλουθείται να πρέπει να αλλάξει σε ένα άλλο σχήμα το οποίο να μην είναι τόσο μυελοτοξικό. Ακόμα είναι πιθανό κάποιος άλλος κύκλος θεραπείας να πρέπει να καθυστερήσει ή να μειωθεί η δόση του ή ακόμα και να διακοπεί γεγονός με το οποίο μειώνετε ουσιαστικά η σχετική ένταση της δόσης της χημειοθεραπείας^[45]. Με την σειρά της ωστόσο η παραπάνω δράση μπορεί να επιφέρει και κάποια ανεπιθύμητη αντίδραση όπου ο καρκίνος να μην ανταποκριθεί στην θεραπεύσει με αποτέλεσμα να επηρεαστούν αντίστοιχα και τα κλινικά ευρήματα^[45,46].

Η εμπύρετη ουδετεροπενία μπορεί να έχει σοβαρή επίδραση στην ποιότητα ζωής του εκάστοτε ασθενή καθώς σε πολλές περιπτώσεις ασθενείς εμφανίζουν άγχος και κατάθλιψη. Ακόμα μπορεί να εμφανιστεί επιβάρυνση των συμπτωμάτων τους και τέλος να υπάρξει μια γενικότερη εξασθένιση της λειτουργικής κατάστασης και δραστηριότητας του ασθενή^[47,48].

Οι ανασυνδυαστικοί παράγοντες διέγερσης κοκκιοκυττάρων όπως είναι το filgrastim (Neupogen, Amgen, Thousand Oaks, CA) και το pegfilgrastim είναι βιολογικοί αυξητικοί παράγοντες οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την παράγωγη των ουδετερόφιλων στον μυελό των οστών^[49]. Οι οδηγίες οι οποίες αναφέρονται στο filgrastin ορίζουν ότι η χορήγηση του είναι απαραίτητο να ξεκινάει μετά την ολοκλήρωση της μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας ή το αργότερο εντός 24 ωρών^[50]. Ακόμα είναι απαραίτητο να αναφέρουμε ότι το Pegfilgrastim περιλαμβάνει και μια υποδόρια ένεση η οποία χορηγείται μετά την ολοκλήρωση ενός κύκλου χημειοθεραπείας. Η ένεση θα πρέπει να χορηγείται και αυτή το αργότερο σε ένα εικοσιτετράωρο από την ολοκλήρωση του κύκλου της χημειοθεραπείας^[51].

Παρακάτω πρόκειται να γίνει παρουσίαση ανάλυσης κόστους (Πίνακας 3.2) απόδοσης για την προφύλαξη ενός ασθενή ο οποίος θα έχει ολοκληρώσει έναν κύκλο χημειοθεραπείας που θα διαρκέσει 1 με 14 ημέρες. Οι τιμές τις οποίες η έρευνα έχει λάβει υπόψη της είναι οι τιμές της μέσης τιμής μονάδας δόσης (ASP) και των κωδικών της τρέχουσας διαδικασίας ορολογίας (CPT). Για την υποδόρια ένεση που γίνεται με σκοπό την προφύλαξη η ανάλυση που παραθέτουμε έχει διεξάγει τέσσερα διαφορετικά σενάρια.

Πίνακας 3.2 Φάρμακα και διοικητικά έξοδα (ASP)

	Φαρμακευτική αγωγή	Διαχείριση	Συνδυασμένο κόστος
Filgrastim-sndz	\$217.90	\$42.31	\$260.21
Reference filgrastim	\$283.30	\$42.31	\$325.61
Pegfilgrastim	\$3,884.18	\$42.31	\$3,926.49
Pegfilgrastim- injector	\$3,884.18	\$25.44	\$3,909.62
Πηγή	ASP	CPT	ASP + CPT

*ASP=Average Selling Price (Μέση τιμή πώλησης)

*CPT=Current Procedural Terminology(Τρέχουσα διαδικαστική ορολογία)

Πηγή: Cost-efficiency analyses for the US of biosimilar filgrastim-sndz, reference filgrastim, pegfilgrastim, and pegfilgrastim with on-body injector in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia

Στο σενάριο αυτό (Πίνακας 3.3) οι υπολογισμοί γίνονται σε Αμερικανικά δολάρια. Ακόμα το μόνο το οποίο διερευνά το παρακάτω σενάριο είναι το κόστος καθαρά των φαρμάκων.

Πίνακας 3.3 Συγκριτική ανάλυση κόστους των επιλογών προφύλαξης για το σενάριο COSTMED

Ημέρα	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Αθροιστικό κόστος 1-14 ημέρες (\$)														
Filgrastim-sndz	218	436	654	872	1,090	1,307	1,525	1,743	1,961	2,179	2,397	2,615	2,833	3,051
Reference filgrastim	283	567	850	1,133	1,417	1,700	1,983	2,266	2,550	2,833	3,116	3,400	3,683	3,966
Pegfilgrastim/pegfilgrastim-injector	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884
Αθροιστική εξοικονόμηση (απώλεια) filgrastim-sndz έναντι filgrastim σε 14 ημέρες (\$)														
Filgrastim-sndz vs reference filgrastim	65	131	196	262	327	392	458	523	589	654	719	785	850	916
Διαφορά κόστους του pegfilgrastim και του pegfilgrastim-injector έναντι των τυπικών θεραπειών σε 14 ημέρες (\$)														

Filgrastim-sndz vs pegfilgrastim/pegfilgrastim-injector	3,666	3,448	3,230	3,013	2,795	2,577	2,359	2,141	1,923	1,705	1,487	1,269	1,051	834
Reference filgrastim vs pegfilgrastim/pegfilgrastim-injector	3,601	3,318	3,318	2,751	2,468	2,184	1,901	1,618	1,334	1,051	768	485	201	-82

Πηγή: Cost-efficiency analyses for the US of biosimilar filgrastim-sndz, reference filgrastim, pegfilgrastim, and pegfilgrastim with on-body injector in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia

Πίνακας 3.4 Συγκριτική ανάλυση κόστους των επιλογών προφύλαξης για το σενάριο SELFADMIN

Ημέρα	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Αθροιστικό κόστος 1-14 ημέρες (\$)														
Filgrastim-sndz	218	436	654	872	1,090	1,307	1,525	1,743	1,961	2,179	2,397	2,615	2,833	3,051
Reference filgrastim	283	567	850	1,133	1,417	1,700	1,983	2,266	2,550	2,833	3,116	3,400	3,683	3,966
Pegfilgrastim	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884	3,884
Pegfilgrastim-injector	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910
Αθροιστική εξοικονόμηση (απώλεια) filgrastim-sndz έναντι filgrastim σε 14 ημέρες (\$)														
Filgrastim-sndz vs reference filgrastim	65	131	196	262	327	392	458	523	589	654	719	758	850	916
Διαφορά κόστους του pegfilgrastim και του pegfilgrastim-injector έναντι των τυπικών θεραπειών σε 14 ημέρες (\$)														
Filgrastim-sndz vs pegfilgrastim	3,666	3,448	3,230	3,013	2,795	2,577	2,359	2,141	1,923	1,705	1,487	1,269	1,051	834
Filgrastim-sndz vs pegfilgrastim-injector	3,692	3,474	3,256	3,038	2,821	2,603	2,385	2,167	1,949	1,731	1,513	1,295	1,077	859
Reference filgrastim vs pegfilgrastim	3,601	3,318	3,034	2,751	2,468	2,184	1,901	1,618	1,334	1,051	768	485	201	-82
Reference filgrastim vs pegfilgrastim-injector	3,626	3,343	3,060	2,776	2,493	2,210	1,927	1,643	1,360	1,077	793	510	227	-57

Πηγή: Cost-efficiency analyses for the US of biosimilar filgrastim-sndz, reference filgrastim, pegfilgrastim, and pegfilgrastim with on-body injector in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia

Στο σενάριο SELFADMIN (Πίνακας 3.4) οι ασθενείς δεν είναι σε θέση να χορηγούν στον εαυτό τους την ένεση pegfilgrastim και η συσκευή έγχυσης πρέπει να τοποθετείται από γιατρό. Ως εκ τούτου προκύπτει η διαφορά κόστους με το pegfilgrastim. Όλα τα παραπάνω κόστη υπολογίζονται σε Αμερικανικά δολάρια. Ακόμα οι ασθενείς λαμβάνουν μόνοι τους τα φάρμακα τους στο σενάριο αυτό πλην του pegfilgrastim-injector το οποίο τοποθετείται από ιατρό.

Πίνακας 3.5 Συγκριτική ανάλυση κόστους των επιλογών προφύλαξης για το σενάριο HPOSTART

Οι υπολογισμοί για το σενάριο HPOSTART γίνεται σε Αμερικανικά δολάρια. Ακόμα ο οργανισμός παροχής υγειονομικής περίθαλψης (HPO) διαχειρίζεται πρώτα την ένεση filgrastim ή filgrastim-sndz και ο κάθε ασθενείς διαχειρίζεται τις επόμενες ενέσεις.

Ημέρα	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Αθροιστικό κόστος 1-14 ημέρες (\$)														
Filgrastim-sndz	260	478	696	914	1,132	1,350	1,568	1,786	2,003	2,221	2,439	2,657	2,875	3,093
Reference filgrastim	326	609	892	1,176	1,459	1,742	2,025	2,309	2,592	2,875	3,159	3,442	3,725	4,009
Pegfilgrastim	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926
Pegfilgrastim-injector	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910
Αθροιστική εξοικονόμηση (απώλεια) filgrastim-sndz έναντι filgrastim σε 14 ημέρες (\$)														
Filgrastim-sndz vs reference filgrastim	65	131	196	262	327	392	458	523	589	654	719	785	850	916
Διαφορά κόστους του pegfilgrastim και του pegfilgrastim-injector έναντι των τυπικών θεραπειών σε 14 ημέρες (\$)														
Filgrastim-sndz vs pegfilgrastim	3,666	3,448	3,230	3,013	2,795	2,577	2,359	2,141	1,923	1,705	1,487	1,269	1,051	834

Filgrastim-sndz vs pegfilgrastim-injector	3,649	3,432	3,214	2,996	2,778	2,560	2,342	2,124	1,906	1,688	1,470	1,253	1,035	817
Reference filgrastim vs pegfilgrastim	3,601	3,318	3,034	2,751	2,468	2,184	1,901	1,618	1,334	1,051	768	485	201	-82
Reference filgrastin vs pegfilgrastim-injector	3,548	3,301	3,017	2,734	2,451	2,168	1,884	1,601	1,318	1,034	751	468	184	-99

Πηγή: Cost-efficiency analyses for the US of biosimilar filgrastim-sndz, reference filgrastim, pegfilgrastim, and pegfilgrastim with on-body injector in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia

Πίνακας 3.6 Συγκριτική ανάλυση κόστους των επιλογών προφύλαξης για το σενάριο HPOALL

Ημέρα	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Αθροιστικό κόστος 1-14 ημέρες (\$)														
Filgrastim-sndz	260	520	781	1,041	1,301	1,561	1,821	2,082	2,342	2,602	2,862	3,123	3,383	3,643
Reference filgrastim	326	651	977	1,302	1,628	1,954	2,279	2,605	2,930	3,256	3,582	3,907	4,233	4,559
Pegfilgrastim	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926	3,926
Pegfilgrastim-injector	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910	3,910

Αθροιστική εξοικονόμηση (απώλεια) filgrastim-sndz έναντι filgrastim σε 14 ημέρες (\$)														
Filgrastim-sndz vs reference filgrastim	65	131	196	262	327	392	458	523	589	654	719	785	850	916
Διαφορά κόστους του pegfilgrastim και του pegfilgrastim-injector έναντι των τυπικών θεραπειών σε 14 ημέρες (\$)														
Filgrastim-sndz vs pegfilgrastim	3,666	3,406	3,146	2,886	2,625	2,365	2,105	1,845	1,585	1,324	1,064	804	544	284
Filgrastim-sndz vs pegfilgrastim-injector	3,649	3,389	3,129	2,869	2,609	2,348	2,088	1,828	1,568	1,308	1,047	787	527	267
Reference filgrastim vs pegfilgrastim	3,601	3,275	2,950	2,624	2,298	1,937	1,647	1,322	996	670	345	19	-306	-632
Reference filgrastim vs pegfilgrastim-injector	3,584	3,258	2,933	2,607	2,282	1,956	1,630	1,305	979	654	328	2	-323	-649

Πηγή: Cost-efficiency analyses for the US of biosimilar filgrastim-sndz, reference filgrastim, pegfilgrastim, and pegfilgrastim with on-body injector in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia

Όλοι οι παραπάνω υπολογισμοί (Πίνακας 3.6) στρογγυλοποιούνται στο πλησιέστερο δολάριο. Ακόμα το σενάριο HPOALL διαχειρίζεται όλες τις θεραπείες ο οργανισμός HPO.

3.5 Το μέλλον των Βίο-ομοειδών στις Η.Π.Α

Είναι αδιαμφισβήτητο ότι οι Η.Π.Α διαθέτουν λιγότερη εμπειρία με τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα έναντι της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Παρόλα αυτά όμως^[34] η Αμερική έχει όλες τις προδιαγραφές για να κάνει ουσιαστική πρόοδο στην υιοθέτηση των βίο-ομοειδών φαρμάκων. Ο κύριος λόγος που συμβαίνει αυτό είναι ότι στο σύστημα υγείας της Αμερικής γίνεται εκτεταμένη χορήγηση βιολογικών φαρμάκων. Το κατά ποσό όμως τα βίο-ομοειδή φάρμακα θα ανθίσουν στις Η.Π.Α στο μέλλον εξαρτάτε από πολλούς παράγοντες στους οποίους πρόκειται να γίνει αναφορά παρακάτω.

Πληρωμή: Οι πληρωμές των βιολογικών φαρμάκων στην πλειονότητα τους εξαρτώνται από το αν το συγκεκριμένο φάρμακο καλύπτεται από το σύστημα υγείας ή από κάποιο διαφορετικό (φαρμακευτικό) πρόγραμμα. Ωστόσο κάποιες ανησυχίες εντείνουν το ενδεχόμενο το σύστημα υγείας το οποίο για την φάση (δ) χρησιμοποιεί βιολογικά παρόμοια φάρμακα θα είχε την δυνατότητα να προωθήσει την χρήση των βιολογικών φαρμάκων αναφοράς συγκριτικά με τα λιγότερο ακριβά βίο-ομοειδή. Ακόμα αλλαγές στο ευρύτερο μοντέλο των πληρωμών μπορεί να αποτελέσει σημαντικό παράγοντα και να επηρεάσει τους γιατρούς να συνυπογραφούν τα βίο-ομοειδή.

Ανταγωνισμός τιμών και αλλαγή: Οι τιμές των φαρμάκων στην πλειονότητα των περιπτώσεων διαμορφώνονται μέσω διαπραγμάτευσης ανάμεσα στον φορέα που πρόκειται να διαθέσει τα φάρμακα και των εταιριών οι οποίες παράγουν τα φάρμακα. Η μεγαλύτερη μερίδα των φαρμακευτικών δείχνουν να είναι πρόθυμες να κάνουν πιο γενναίες εκπτώσεις στην περίπτωση που γνωρίζουν ότι ο φορέας που θα καλύψει τα φάρμακα μπορεί να τους εξασφαλίσει μεγάλες παραγγελίες. Ακόμα είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι στην περίπτωση των βιολογικά παρόμοιων φαρμάκων θα υπάρχουν επιπλέον δυσκολίες ώστε να υιοθετηθούν από την αγορά της Αμερικής. Ο βασικότερος λόγος είναι ο φόβος της υποκατάστασης των βιολογικών φαρμάκων από τα βίο-ομοειδή αναφορικά με την αρνητική επίδραση για την πορεία της υγείας των ασθενών^[52].

Ανταγωνισμός από φαρμακευτικές βιολογικών φαρμάκων: Πολλές από τις φαρμακευτικές εταιρίες που παράγουν βιολογικά φάρμακα πλέον αναπτύσσουν νέα βιολογικά φάρμακα επόμενης γενιάς. Τα νέα αυτά φάρμακα υπόσχονται καλύτερα αποτελέσματα για την πορεία της υγείας των ασθενών αλλά ακόμα δεν αντιμετωπίζουν τον φόβο του ανταγωνισμού από τα βίο-ομοειδή φάρμακα. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι ότι θα προστατεύονται από τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας τους. Τα βιολογικά φάρμακα νέας

γενιάς θα έρθουν σε ευθύ ανταγωνισμό με τα παλιότερα βιολογικά φάρμακα αλλά και με τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή με σκοπό να λάβουν ένα σημαντικό μερίδιο της Αμερικανικής αγοράς. Το κατά πόσο όμως τα βιολογικά φάρμακα νέας γενιάς υιοθετηθούν από τα συστήματα υγείας έναντι των βίο-ομοειδών πρόκειται να εξαρτηθεί από μια σειρά προϋποθέσεων. Αρχικά ένας σημαντικός λόγος θα είναι το κατά πόσο τα φάρμακα αυτά θα είναι ασφαλή. Ακόμα θα προσμετρήσει ιδιαίτερα κατά πόσο τα βιολογικά φάρμακα νέας γενιάς θα είναι αποτελεσματικά και τέλος το ύψος της τιμής που πρόκειται να διατεθούν στη αγορά. Οι εταιρίες που παράγουν βιο-ομοειδή και βιολογικά φάρμακα με σκοπό να αντισταθμίσουν τον ανταγωνισμό που μπορεί να προκύψει από την είσοδο των βιολογικών φαρμάκων νέας γενιάς στην αγορά μπορεί να αναπτύξουν νέες τεχνικές. Μια από αυτές τις τεχνικές μπορεί να είναι η υποστήριξη των ασθενών καθώς επίσης και η διαχείριση της θεραπείας των φαρμάκων τους.

Ονοματολογία: Σύμφωνα με οδηγίες οι οποίες έχουν εκδοθεί από τον FDA και αφορούν βιολογικά αλλά και βίο-ομοειδή που έχουν λάβει άδεια βάση περί του νόμου (Public Health Service Act) θα πρέπει να ονομάζονται με συγκεκριμένο τρόπο^[53]. Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να φέρουν ονομασία η οποία θα είναι ένας συνδυασμός του βασικού ονόματος του φαρμάκου με επιπλέον τέσσερα γράμματα που θα το συνοδεύουν. Τα επιπλέον τέσσερα γράμματα μπορεί να είναι οποιοσδήποτε χαρακτήρες χωρίς να έχουν κάποιο επιπρόσθετο νόημα. Ωστόσο δεν είναι ακόμα βέβαιος ο τρόπος με τον οποίο η ονοματολογία αυτή θα συμβάλει στο κατά πόσο τα βιο-ομοειδή θα γίνουν αποδεκτά και θα υιοθετηθούν από την Αμερικανική αγορά.

Εναλλαξιμότητα: Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι πιθανότητες^[34] να εξοικονομηθούν πόροι από την αγορά των βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν σημαντικά εφόσον υπάρξουν ορισμένες προϋποθέσεις. Η βασικότερη προϋπόθεση για να γίνει αυτό είναι ένα βίο-ομοειδές φάρμακο να χαρακτηριστεί από τον FDA ως εναλλάξιμο ενός πρωτότυπου βιολογικού φαρμάκου. Στην περίπτωση που θα συνέβαινε αυτό οι ασθενείς και οι γιατροί θα μπορούσαν να δουν αυτόματα ένα βιολογικά παρόμοιο φάρμακο ως το πλησιέστερο αντίγραφο ενός βιολογικού φαρμάκου αναφοράς. Ακόμα όμως πρέπει να αναφερθεί ότι όλα τα βίο-ομοειδή τα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Αμερική από τον FDA είναι εξαιρετικά παρόμοια με τα βιολογικά φάρμακα αναφορές εμφανίζοντας πολύ μικρές αποκλίσεις σε κλινικό επίπεδο, σε δραστηριότητα και ασφάλεια. Στην Αμερικανική αγορά κανένα από τα βίο-ομοειδή που έχουν κυκλοφορήσει δεν έχουν χαρακτηριστεί ως εναλλάξιμα. Για τον λόγο που μόλις αναφέρθηκε ο FDA κυκλοφόρησε

οδηγίες οι οποίες υποδεικνύουν πως κάποιο βίο-ομοειδές θα μπορούσε να λάβει και τον χαρακτηρισμό της εναλαξιμότητας από τον FDA.

Κεφάλαιο 4

**Πορεία και διαδικασία έγκρισης κλινικών μελετών Βίο-ομοειδών
φαρμάκων στην Ινδία**



4.1 Ινδία

Η Ινδία αποτελεί ένα κράτος το οποίο τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα ακμάζουν συγκριτικά με άλλα κράτη^[54]. Ο παραπάνω λόγος μπορεί να αποτελέσει και μια από τις πιο βασικές αιτίες όπου οι Ινδικές φαρμακευτικές εταιρίες έχουν εξελιχθεί σε παγκόσμιο ηγέτη στον χώρο των βίο-ομοειδών φαρμάκων. Η Ινδία υιοθέτησε και ενέκρινε πρώτη τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα σε σχέση με την Ευρωπαϊκή Ένωση και την Αμερική.

Το πρώτο βίο-ομοειδές που έλαβε αδειοδότηση από τις αρχές της Ινδίας αφορούσε την Ηπατίτιδα Β και η χρονιά που εγκρίθηκε ήταν το 2000. Σημαντικό είναι το γεγονός και πρέπει να αναφερθεί ότι εκείνη την περίοδο στην Ινδία δεν υπήρχαν διαθέσιμες οδηγίες για την ανάπτυξη των βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων^[55].

Από την περίοδο που εγκρίθηκε το πρώτο βίο-ομοειδές στην Ινδία ακλούθησαν αρκετά ακόμα παρόμοια βιολογικά φάρμακα τα οποία και αναπτύχτηκαν από διαφορετικές εταιρίες. Στις μέρες μας παραπάνω από 100 φαρμακευτικές εταιρίες της Ινδίας παρασκευάζουν και διαθέτουν στην αγορά βίο-ομοειδή φάρμακα. Τα βίο-ομοειδή φάρμακα αναφέρονται από τις ρυθμιστικές αρχές της Ινδίας ως παρόμοια βιολογικά φάρμακα.

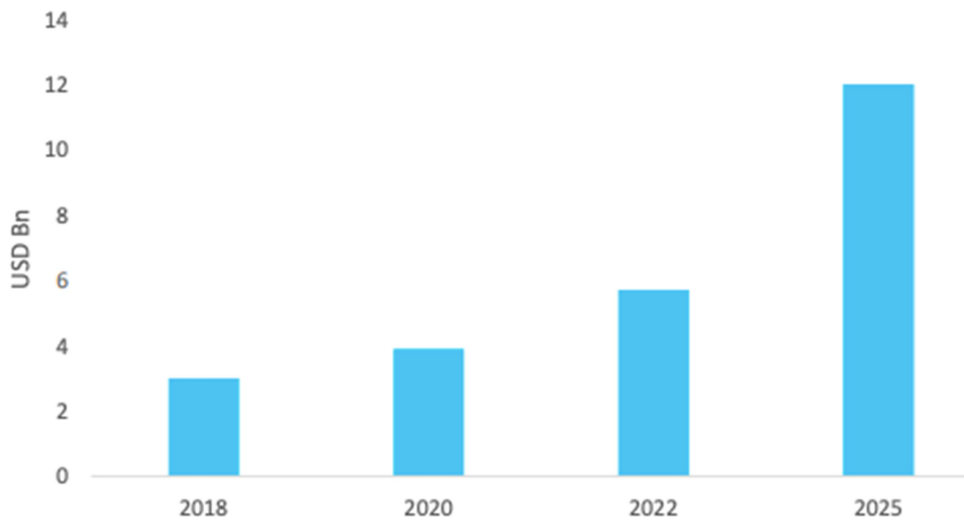
Ακόμα το τμήμα της βιοτεχνολογίας (DBT) σε συνεργασία με το Συμβούλιο Βιομηχανίας Βιοτεχνολογίας και Βοήθειας Έρευνας (BIRAC) έχουν στενή συνεργασία με την βιομηχανία αλλά και τα πανεπιστήμια^[56]. Στόχος της συνεργασίας αυτής είναι η προώθηση της έρευνας και της κατασκευής φαρμάκων που βασίζονται στην βιοτεχνολογία. Οι πρωτοβουλίες αυτές περιλαμβάνουν:

- Νέες πολιτικές οι οποίες θα διευκολύνουν την επιχειρηματική δραστηριότητα των εταιριών
- Αναθεωρημένες οδηγίες οι οποίες αφορούν τα παρόμοια βιολογικά φάρμακα και από εκδόθηκαν από το DBT και το Central Drugs Standard. Ο Οργανισμός Ελέγχου (CDSCO) στις 15 Αυγούστου 2016 απλοποίησε τους κανονισμούς για την ταχύτερη έγκριση βίο-ομοειδών και τις διαδικασίες cGMP οι οποίες εξασφαλίζουν την αποτελεσματικότητα και την ποιότητα
- Ανάπτυξη δεξιοτήτων και ανάπτυξη ικανοτήτων υποδομής που αφορούν την έρευνα για τα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα αλλά και τα βίο-ομοειδή
- Προώθηση της επιχειρηματικότητας και των νεοσύστατων επιχειρήσεων μέσω της Εθνικής Αποστολής Biopharma, και συνεργασίες με εθνικά ερευνητικά και ακαδημαϊκά ιδρύματα

Ο αριθμός των αδειοδοτήσεων στην Ινδία τα τελευταία 5 χρόνια αποτελεί μια ισχυρή ευκαιρία για τα βιολογικά αλλά και τα βίο-ομοειδή φάρμακα. Η Ένωση Επιχειρήσεων Βιοτεχνολογίας (ABLE) της Ινδίας υπολογίζει ότι το εύρος του οικονομικού αντίκτυπου από την ανάπτυξη των βιολογικών φαρμάκων εκτιμάται με ένα σύνθετο ρυθμό ανάπτυξης (CAGR) 22% όπου με τον ρυθμό αυτό η αγορά αναμένεται να προσεγγίσει τα 12 δισεκατομμύρια δολάρια έως το 2025 (Σχήμα 4.1) .

Επιπλέον οι συμβάσεις ερευνητικών υπηρεσιών για την έγκαιρη ανακάλυψη και κλινική ανάπτυξη βιολογικών αλλά και βίο-ομοειδών φαρμάκων υπολογίζετε σε 200 εκατομμύρια δολάρια και αυξάνεται με CAGR 40%

Σχήμα 4.1 Μέγεθος αγοράς για Biologics & Biosimilars στην Ινδία



Πηγή: ABLE

Σημείωση: Το μέγεθος της αγοράς περιλαμβάνει εισαγωγές και εξαγωγές από την Ινδία

4.2 Βίο-ομοειδή ανάλυση SWOT

Η βιομηχανία των βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων είναι ένας χώρος ο οποίος αναπτύσσεται ταχύτατα και υπόσχεται σημαντικό οικονομικό όφελος^[57]. Παρόλα αυτά όμως υπάρχουν μια σειρά από εμπόδια που δυσκολεύουν την επιτυχία και την εγκαθίδρυση των βίο-ομοειδών στην αγορά φαρμάκων και για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να υπάρχει μια άρτια ανεπτυγμένη στρατηγική για να μπορέσουν τα εμπόδια αυτά να ξεπεραστούν με επιτυχία.

Πλεονεκτήματα

- Χαμηλότερη τιμή με σχεδόν ίδια αποτελεσματικότητα σε σχέση με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς
- Τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας στην αγορά σε πολύ πιο σύντομο χρονικό διάστημα συγκριτικά με τα βιολογικά φάρμακα
- Το αρχικό κεφάλαιο για την επένδυση που απαιτείτε είναι πιο πιθανό να ανακτηθεί σε σχέση με τις πιθανότητες που θα υπήρχαν να ανακτηθούν οι οικονομικοί πόροι που θα έπρεπε να διατεθούν για την ανάπτυξη και την κυκλοφορία ενός πρωτοτύπου βιολογικού φαρμάκου (απαιτείτε έρευνα)
- Λόγο του αυξανόμενου κόστους για την υγειονομική περίθαλψη υπάρχει υψηλή ζήτηση από τους καταναλωτές για θεραπείες που διαθέτουν υψηλή ποιότητα αλλά με πιο προνομακή τιμή

Μειονεκτήματα

- Το κόστος το οποίο θα πρέπει να επωμιστούν οι καταναλωτές για την απόκτηση των παρόμοιων βιολογικών φαρμάκων θεωρείτε από τους ίδιους ότι ακόμα είναι υψηλό καθώς αναλογίζονται τις χαμηλές τιμές τις οποίες διαθέτουν τα γενόσημα φάρμακα σε σχέση με τα πρωτότυπα φάρμακα στα οποία βασίζονται
- Είναι απαραίτητη εκτεταμένη χρηματοδότηση λόγω των αναδιδόμενων αυστηρών κανονιστικών απαιτήσεων
- Οι πολίτες δεν είναι ενήμεροι για το κατά πόσο τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα είναι αξιόπιστα καθώς επίσης και το ίδιο ισχύει και για τις βιομηχανίες που παράγουν τα βιο-ομοειδή φάρμακα

Ευκαιρίες

- Μεγάλη και ταχέως αναπτυσσόμενη αγορά βιο-φαρμακευτικών προϊόντων
- Τα αναδυόμενα ρυθμιστικά πλαίσια παρέχουν δομημένες οδηγίες έγκρισης
- Υψηλών εσόδων βιο-φαρμακευτικά έργα τα οποία έχουν λιγότερα ισοδύναμα βιο-ομοειδή εγκεκριμένα/διαθέσιμα στο χαρτοφυλάκιό τους

Απειλές

- Μελλοντικοί κανονισμοί οι οποίοι θα αφορούν τα βιο-ομοειδή και ακόμα μπορεί να μην έχουν οριστεί

- Ιδιαίτερα στην αγορά των Η.Π.Α τα βιο-ομοειδη δεν είναι ιδιαίτερα δημοφιλή και δεν έχει εγκριθεί πληθώρα βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων
- Η αγορά θα χρειαστεί μεγάλα χρηματικά ποσά για να τα διοχετεύσει σε επενδύσεις για να συνεχίσει να υπάρχει ανάπτυξη και στο μέλλον

4.3 Προσ απαιτούμενα για διεξαγωγή κλινικών δοκίμων στην Ινδία

Για τα νέα φάρμακα τα οποία έχουν ανακαλυφθεί από την Ινδία οι κλινικές δοκιμές φάσης 1 οι οποίες απαιτούνται για τα φάρμακα αυτά μπορεί να έχουν διεξαχθεί είτε στην Ινδία είτε στο εξωτερικό^[58]. Ωστόσο για νέα φάρμακα τα οποία έχουν ανακαλυφθεί σε άλλες χώρες από την Ινδία δεν επιτρέπεται οι πρώτες μελέτες των φαρμάκων αυτών τα οποία πρόκειται να κυκλοφορήσουν στην αγορά της Ινδίας να διεξαχθούν απευθείας σε ανθρώπους.

Τα δεδομένα που προκύπτουν από την φάση 1 πρέπει να καταχωρούνται μαζί με αίτηση για διεξαγωγή δοκίμων για την φάση 2 και στην συνέχεια για δοκιμές της φάσης 3. Ακόμα είναι απαραίτητο η φάση 3 του φάρμακου να διεξαχθεί στην Ινδία πριν από την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για την αγορά της Ινδίας. Ακόμα είναι αναγκαίο να κατατεθεί έγγραφο για το ξεκίνημα διεξαγωγής κλινικών μελετών. Το έντυπο αυτό είναι η αίτηση 44 παράρτημα 1^[59]. Οι κλινικές μελέτες οι οποίες διεξάγονται μετά από την αίτηση 44 συνοδεύονται με επιπλέον έγγραφα τα οποία πραγματεύονται χημικά και φαρμακευτικά προϊόντα. Επιπλέον απαιτούνται πληροφορίες που αφορούν φαρμακολογία ζώων δεδομένα τοξικολογίας καθώς και κλινικά δεδομένα φαρμακολογίας. Ακόμα επιπρόσθετο πρωτόκολλο το οποίο αφορά την διεξαγωγή κλινικών δοκίμων και το οποίο πρέπει να κατατεθεί είναι η αίτηση με ονομασία Investigator's Brochure^[60]. Ακόμα κλινικές δοκιμές οι οποίες έχουν διεξαχθεί από ξένα κράτη θα πρέπει να αναφέρονται και αυτές. Επιπροσθέτως απαιτήσεις που μπορεί να σχετίζονται με τη χημεία και τις φαρμακευτικές πληροφορίες έχουν εξεταστεί ξεχωριστά όσο αφορά την ανάπτυξη βιολογικών φαρμάκων. Από την άλλη πλευρά πολλές από τις διαδικασίες για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών οι οποίες δεν αφορούν βιολογικά φάρμακα παραμένουν οι ίδιες και έγκειται στους κανονισμούς για τα φάρμακα και τα καλλυντικά του 1945. Ωστόσο από το γραφείο CDSCO έχει δημοσιευτεί μια λίστα ελέγχου που αφορά την διεξαγωγή των κλινικών μελετών φάσης 1,2 και 3. Ο χρόνος ο οποίος απαιτείται για την έγκριση διεξαγωγής κλινικών μελετών μπορεί να κυμαίνεται από 8 έως 12 εβδομάδες στην περίπτωση πάντα που πρόκειται να χορηγηθεί άμεση έγκριση. Στην περίπτωση που η κλινική μελέτη που θέλουμε να λάβουμε άδεια έγκρισης αφορά ένα νέο φάρμακο η αίτηση η οποία

έχει κατατεθεί παραπέμπεται στην επιτροπή IND. Από την στιγμή που η αίτηση κατατεθεί στην επιτροπή μπορεί να μεσολαβήσει χρονικό διάστημα από 12 έως 24 εβδομάδες προκειμένου η επιτροπή να εκφράσει κάποια γνώμη σχετικά με την εκάστοτε αίτηση.

Με βάση την γνώμη την οποία θα εκφράσει η επιτροπή IND το γραφείο DCGI μπορεί να προχωρήσει σε έγκριση της αίτησης. Η έγκριση είναι δυνατό να δοθεί με ή χωρίς αλλαγές στο πρωτόκολλο. Επιπλέον το γραφείο DCGI μπορεί να ζητήσει διευκρινίσεις που θα αφορούν την αίτηση ή ακόμα μπορεί να απορρίψει την αίτηση που έχει κατατεθεί εξ αρχής.

4.4 Διαδικασία έγκρισης Βίο-ομοειδών

Παρά το γεγονός ότι η Ινδία ήταν ένα από τα κράτη που υιοθέτησε την χρήση των βίο-ομοειδών φαρμάκων δεν υπήρχαν από την αρχή οδηγίες που να όριζαν τις διαδικασίες οι οποίες θα έπρεπε να ακολουθηθούν για να λάβει έγκριση ένα βιολογικά παρόμοιο φάρμακο.

Για την αντιμετώπιση του παραπάνω προβλήματος που αφορούσε την παραγωγή των παρόμοιων βιολογικών φαρμάκων ο Κεντρικός Οργανισμός Έλεγχου Φαρμάκων (CDSCO) σε συνδυασμό με το Τμήμα Βιοτεχνολογίας (DBT) ανέπτυξαν από κοινού κατευθυντήριες γραμμές οι οποίες αφορούσαν την παρασκευή των παρόμοιων βιολογικών φαρμάκων.

Οι κατευθυντήριες γραμμές οι οποίες ανακοινώθηκαν από τις αρχές της Ινδίας άρχισαν να έχουν ισχύ από το 2012 και υπήρξε αναθεώρηση των παραπάνω οδηγιών το 2016^[61,62]. Οι οδηγίες οι οποίες εκδόθηκαν είχαν να κάνουν με την ρύθμιση της διαδικασίας παραγωγής των βίο-ομοειδών φαρμάκων αλλά ακόμα αφορούσε και το κομμάτι της ποιότητας της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των παρόμοιων βιολογικών φαρμάκων.

Το τμήμα βιοτεχνολογίας διαμέσου της επιτροπής αναθεώρησης για την γενετική χειραγώγηση είναι εκείνη η οποία είναι υπεύθυνη για τον έλεγχο της ανάπτυξης και της προκλητικής αξιολόγησης των βιολογικών φαρμάκων.

Οι νόμοι και τα ρυθμιστικά πλαίσια τα οποία υπόκεινται τα βίο-ομοειδή φάρμακα στην Ινδία είναι τα παρακάτω

- I. Ο Νόμο για τα Ναρκωτικά και τα Καλλυντικά του (1940)
- II. Τους Κανόνες για τα Ναρκωτικά και τα Καλλυντικά, του (1945)
- III. Τους Κανόνες Κατασκευής, Χρήσης, Εισαγωγής, Εξαγωγής και Αποθήκευσης Επικίνδυνων Μικροοργανισμών/Γενετικά Μηχανικών Οργανισμών ή Κυττάρων, (1989)^[62]

Ο Κεντρικός Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκου(CDSCO) ήταν ο οργανισμός ο οποίος ήταν υπεύθυνος για ορισμένες μεταρρυθμίσεις οι οποίες έγιναν στις προηγούμενες κατευθυντήριες γραμμές που αφορούσαν τα βιολογικά φάρμακα όπου πάνω σε αυτά βασίζετε και η ανάπτυξη των βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων τα οποία πρόκειται να διατεθούν στην αγορά της Ινδίας.

Ακόμα ο Κεντρικός Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων της Ινδίας προσπαθεί να εναρμονίζετε με διεθνή πρότυπα και οι κατευθυντήριες γραμμές του να μην διαφέρουν από άλλους οργανισμούς κρατών όπως τον EMA και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Ινδίας που αναφέρονται στα βιολογικά φάρμακα ορίζουν ότι τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να αναπτύσσονται με διαδοχική προσέγγιση για να μπορεί να είναι πιο ευκρινής η ομοιότητα των μοριακών και των ποιοτικών χαρακτηριστικών ανάμεσα στο βιολογικό φάρμακο αναφοράς και το βιολογικό παρόμοιο φάρμακο.

Επιπλέον είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι μια ακόμα διαφορά ανάμεσα στις κατευθυντήριες γραμμές που εκδόθηκαν το 2012 και σε αυτές του 2016 είναι το μεγαλύτερο βάρος με το οποίο αντιμετωπίζονται οι μελέτες μετά την κυκλοφορία του παρόμοιου βιολογικού φαρμάκου.

Ο λόγος ο οποίος συμβαίνει αυτό είναι ότι ο CDSCO θέλει να αποτρέψει τυχόν παρενέργειες οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς αλλά και επιπλέον με τον τρόπο αυτό να ενισχύσει την ασφάλεια των βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων. Για τους παραπάνω λόγους ο Κεντρικός Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκου της Ινδίας θέσπισε για τις φαρμακευτικές εταιρίες οι οποίες παράγουν παρόμοια βιολογικά φάρμακα επιπλέον μια φάση IV που να διαθέτει το λιγότερο 200 ασθενείς σε χρονικό διάστημα δυο ετών από την έγκριση του φαρμάκου να διατεθεί στην αγορά^[62].

Ο αρμόδιος ο οποίος είναι υπεύθυνος για της κατευθυντήριες γραμμές πρόσθεσε επίσης μια νέα ενότητα σχετικά με τις μη συγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, σημειώνοντας ότι εάν ένα προϊόν βρέθηκε να είναι παρόμοιο «σε προ-κλινικό, in vitro χαρακτηρισμό έχοντας καθιερώσει μεθόδους PK (φαρμακοκινητικής) και έναν ο δείκτης PD (φαρμακοδυναμικής) που είναι υποκατάστατο της αποτελεσματικότητας, ο υπολειπόμενος κίνδυνος μειώνεται σημαντικά στη φάση I της μελέτης εάν αποδειχθεί ισοδυναμία τόσο για το PK όσο και για το PD. Η τρίτη φάση που αφορά (κλινικές δοκιμές) για την ανάπτυξη ενός φαρμάκου και για τα οποία δεν μπορεί να παραλειφτεί στην περίπτωση των παρόμοιων βιολογικών φαρμάκων η φάση αυτή είναι δυνατόν να μην λάβει χώρα. Ωστόσο όπου αυτό κρίνεται αναγκαίο πραγματοποιείται μια μελέτη με ένα σκέλος σε τουλάχιστον 100 αξιολογήσιμα θέματα.

Η μελέτη αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί με σκοπό να διερευνηθούν οι ποιο ευαίσθητες ενδείξεις για να αντιμετωπιστεί κάποια ενδεχόμενη αβεβαιότητα η οποία μπορεί να έχει παραμείνει για το βίο-ομοειδές φάρμακο το οποίο αναπτύσσετε. Ακόμα ο Κεντρικός Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων εξέδωσε επιπλέον πληροφορίες σχετικά με το πότε μπορεί να σταματήσει μια επιβεβαιωτική κλινική μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, σημειώνοντας: Στην περίπτωση όπου οι μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας αρθούν τότε μόνο στο ενδεχόμενο αυτό όλες οι ενδείξεις οι οποίες έχουν εγκριθεί για το προϊόν αναφοράς μπορούν να χορηγηθούν αφού έχουν προκύψει ικανοποιητικά αποτελέσματα PK και PD.

Σε όποιες περιπτώσεις η φάση III δεν πραγματοποιείτε αυτό θα πρέπει να καταγράφετε στις μελέτες PK και PD. Ακόμα απαραίτητο είναι να πραγματοποιηθεί μελέτη IV μετά από την έγκριση και την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά της Ινδίας όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω.

Οι φαρμακευτικές εταιρίες οι οποίες δραστηριοποιούνται στην Ινδία κάνουν πολλά βήματα μπροστά στο μάρκετινγκ και την γραμμή παράγωγης για να μπορέσουν να αξιοποιήσουν την μεγάλη ευκαιρία που τους δίνετε μέσα από την παραγωγή παρόμοιων βιολογικών φαρμάκων. Τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα τα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για την αγορά της Ινδίας είναι κυρίως μονοκλωνικά αντισώματα, εμβόλια, ινσουλίνη και ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες.

Ακόμα σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι το Ινδικό κράτος έχει αναδειχθεί στον δεύτερο μεγαλύτερο προμηθευτή εμβολίων στον κόσμο. Το CDSCO έχει προχωρήσει σε έγκριση παρόμοιων βιολογικών φαρμάκων και τα περισσότερα από αυτά θα παρατεθούν στον παρακάτω (πίνακας 4.1)

Πίνακας 4.1 Βίο-ομοειδή εγκεκριμένα στην Ινδία

Ονομασία προϊόντος	Δραστική ουσία	Ημερομηνία έγκρισης	Εταιρία
AbcixiRel	abciximab	23 Apr 2013	Reliance Life Sciences
Acellbia	rituximab	20 Jun 2017	Biocad
Actorise	Darbepoetin alfa	6 Jan 2014	Cipla/Hetero
Adfrar	adalimumab	11 Jan 2016	Torrent

			Pharmaceuticals
Basalog	Insulin glargine	2009	Biocon
Bevacirel	bevacizumab	10 Jun 2016	Reliance Life Sciences (Lupin)
Biovac-B	Hepatitis B vaccine	2000	Wockhardt
CanMab	trastuzumab	23 Oct 2013	Biocon
Ceriton	Epoetin alfa	NR	Ranbaxy
Choriorel	Chorionic gonadotrophin hormone r-hCG	22 Jun 2011	Reliance Life Sciences
Cizumab	bevacizumab	27 Jun 2016	Hetero
Cresp	Darbepoetin alfa	23 Mar 2010	Dr. Reddys Laboratories
Darbatitor	Darbepoetin alfa	2014	Torrent Pharmaceuticals
Emgrast	filgrastim	16 Mar 2010	Gennova Biopharmaceuticals (Emcure)
Epofer	Epoetin alfa	NR	Emcure
Eprofit/Erykine	Epoetin alfa	Aug 2005	Intas Pharmaceuticals
Eporec	erythropoietin	9 Aug 2011	Bioviz Technologies
Epotin	Epoetin alfa	NR	Claris Lifesciences
Erypro	Epoetin alfa	NR	Biocon
Etacept	etanercept	Apr 2013	Cipla
Exemptia	adalimumab	25 Sep 2014	Zydus Cadila

Fegrast	filgrastim	NR	Claris Lifesciences
Filgrastim	filgrastim	22 Oct 2013	Cadila Pharmaceutical
Filgrastim	filgrastim	5 Mar 2013	Lupin
Filgrastim	filgrastim	3 Jun 2013	USV
Folisurge	Follitropin alfa (follicle stimulating hormone)	14 May 2013	Intas Pharmaceuticals
FostiRel	Follitropin beta (follicle stimulating hormone)	30 Apr 2010	Reliance Life Sciences
Glaritus	Insulin glargine	Mar 2009	Wockhardt
Grafeel	filgrastim	NR	Dr. Reddys Laboratories
Infimab	infliximab	15 Sep 2014	Epirus Biopharmaceuticals
Insugen	Human insulin	NR	Biocon
Insulin	insulin	9 Aug 2011	Gland Pharma
Intacept	etanercept	Mar 2015	Intas Pharmaceuticals
Intalfa	Interferon alfa-2b	Apr 2007	Intas Pharmaceuticals
Krabeva	bevacizumab	23 Nov 2017	Biocon
Maball	rituximab	3 Feb 2015	Hetero Group
MabTas	rituximab	26 Feb 2013	Intas Pharmaceuticals
Molgramostim	Recombinant human	14 May 2013	Zenotech

	granulocyte macrophage colony stimulating factor (molgramostim)		Laboratories
Mirel	Reteplase (tissue plasminogen activator)	2009	Reliance Life Sciences
Myokinase	streptokinase	NR	Biocon
Neukine	filgrastim	Jul 2004	Intas Pharmaceuticals
Neupeg	pegfilgrastim	Aug 2007	Intas Pharmaceuticals
Nufil	filgrastim	NR	Biocon
Pegex	pegfilgrastim	29 Jan 2010	Gennova Biopharmaceuticals (Emcure)
Peg- filgrastim	pegfilgrastim	3 Sep 2013	Lupin
Peg-grafeel	pegfilgrastim	10 May 2011	Dr. Reddys Laboratories
Peg-interferon alfa 2b	Pegylated recombinant human interferon alfa 2b	25 Apr 2013	Intas Pharmaceuticals

Πηγή: Similar biologics' approved and marketed in India

4.5 Μελλοντικές προοπτικές Βίο-ομοειδών

Είναι αδιαμφισβήτητο το γεγονός ότι μέσα στα επόμενα έτη πολλά από τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας τα οποία προστατεύουν τα βιολογικά φάρμακα θα πάψουν να είναι σε ισχύ. Για τον λόγο αυτό πολλές φαρμακευτικές εταιρίες θα έχουν την δυνατότητα να

δραστηριοποιηθούν στον χώρο των βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων με σκοπό να αναπτύξουν κάποιο βίο-ομοειδές και να το διαθέσουν στην αγορά.

Ακόμα η αγορά των βίο-ομοειδών φαρμάκων αναμένετε να αναπτυχτεί τα επόμενοι έτη κατά 10 δισεκατομμύρια δολάρια γεγονός το οποίο μπορεί να αποτελέσει σημαντικό κίνητρο ούτως ή άλλως πολλές εταιρίες να ενδιαφερθούν και να επενδύσουν κεφάλαια σε αυτήν την δυναμικά αυξανόμενη αγορά^[63].

Επιπρόσθετος παράλο που η αγορά των βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων στις Ηνωμένες Πολίτες Αμερικής η Ινδία αποτελεί μια υπολογίσιμη δύναμη στον χώρο της παράγωγης αλλά και της χρήσης των βιολογικών παρόμοιων φάρμακων. Το μέγεθος της αγοράς της Ινδίας για το έτος 2015 υπολογίστηκε περίπου σε 300 εκατομμύρια δολάρια. Οι πωλήσεις σε εγχώριο επίπεδο υπολογίστηκαν σε 250 εκατομμύρια δολάρια και το ποσοστό αυτό αυξάνετε ανά έτος κατά 14%. Οι εξαγωγές είτε βιολογικών είτε παρόμοιων βιολογιών φαρμάκων υπολογίστηκε για το ίδιο έτος σε 51 εκατομμύρια δολάρια^[64].

Οι φαρμακευτικές εταιρίες της Ινδίας έχουν την δυνατότητα να αναδειχτούν σε παγκόσμιο ηγέτη στην αγορά των βιολογιών φαρμάκων και την αγορά των βίο-ομοειδών φαρμάκων. Ακόμα με βάση την έκθεση ASSOCHAM-Sathguru η οποία και κυκλοφόρησε το 2016 τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα παρουσιάζουν μια παγκόσμια ευκαιρία της τάξεως των 240 δισεκατομμυρίων δολαρίων για τις φαρμακευτικές εταιρίες που δραστηριοποιούνται στην Ινδία. Επιπλέον η εγχώρια αγορά της Ινδίας για τα βίο-ομοειδή φάρμακα αναμένετε να προσεγγίσει τα 40 δισεκατομμύρια δολάρια έως το 2030^[65].

Ακόμα η έκθεση για την υγειονομική περιθάλψη του Ινστιτούτου Ιατρικών Επιστημών προβλέπει επίσης μια παρόμοια ευκαιρία για ινδικές βίο-φαρμακευτικές εταιρίες που συνδέονται με την κατασκευή και την εμπορία βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων.

4.6 Σημαντικότερες Βίο-φαρμακευτικές εταιρίες στην Ινδία

Οι φαρμακευτικές εταιρίες οι οποίες δραστηριοποιούνται^[57] στην Ινδία χαίρουν χαμηλότερου κόστους για την λειτουργία των εγκαταστάσεων τους αλλά και του κόστους ανάπτυξης των φαρμακευτικών τους προϊόντων σε σχέση με τις αντίστοιχες εταιρίες που οι δραστηριότητες τους βρίσκονται στο εξωτερικό.

Ακόμα στο παρελθόν οι Ινδικές φαρμακευτικές εταιρίες ανέπτυξαν συνεργασίες με μεγάλες φαρμακευτικές εταιρίες του εξωτερικού. Σκοπός τους ήταν να γίνουν από κοινού κλινικές μελέτες για την ανάπτυξη γενόσημων φαρμάκων.

Ο πίνακας (Πίνακας 4.2) ο οποίος πρόκειται να ακολουθήσει αφορά τις μεγαλύτερες φαρμακευτικές εταιρίες της Ινδίας οι οποίες έχουν συνάψει συνεργασία με φαρμακευτικές εταιρίες του εξωτερικού.

Πίνακας 4.2 Συμπράξεις φαρμακευτικών εταιριών της Ινδίας με εταιρίες του εξωτερικού

	Ανάπτυξη προϊόντων	Βιομηχανία Παραγωγή	Κλινικές δοκιμές	Συνεργασία	Σχόλια
	Μέσο	Υψηλό	Μέσο		Δυνατότητες καθοδηγούμενες από στρατηγικές συμμαχίες με παγκόσμιους ηγέτες
	Υψηλό	Πολύ Υψηλό	Χαμηλό		Η πρώτη φαρμακευτική εταιρία που λαμβάνει πιστοποίηση από την Ε.Ε για καλές πρακτικές (EU-GMP)
	Υψηλό	Πολύ Υψηλό	Μέσο		Συνεργασία με την GSK για την κατασκευή και marketing
	Υψηλό	Πολύ Υψηλό	Χαμηλό		Έχει πολλαπλή cGMP πιστοποίηση στην Ινδία και επιπλέον στο έξτρα εργοστάσιο της Ιρλανδίας
	Χαμηλό	Χαμηλό	Χαμηλό		Συνεργασία με την εταιρία ThromboGenics για την ανάπτυξη προϊόντων. Αξιολόγηση για συνεργασία marketing στην Ευρώπη
	Πολύ Χαμηλό	Χαμηλό	Πολύ Χαμηλό		Πέντε βιομηχανικές εγκαταστάσεις στην Ινδία. Συνδυασμός δυνάμεων στον χώρο των βίο-ομοειδών

	Χαμηλό	Μέσο	Χαμηλό		Εξαγορά 40% των μετοχών της Goa-based Mab Pharm και το 25% της Bio Mabs στην Κίνα
	Χαμηλό	Μέσο	Χαμηλό		Θυγατρική Shantha West στο San Diego έχει αναπτύξει 4 MABs
	Χαμηλό	Χαμηλό	Χαμηλό		Ranbaxy κατέχει το 45% των εργαστηρίων Zenotech για ανάπτυξη βίο-ομοειδών φαρμάκων
	Μέσο	Μέσο	Χαμηλό	N/A	Εγκαινίασε μεγάλο Βιοτεχνολογικό πάρκο στην Aurangabad με τα πρότυπα του EMA και του FDA

Πηγή: IBEF Formula of success Emerging trends in Biosimilars in India

Κεφάλαιο 5

Βίο-ομοειδή κατά την περίοδο του Sars-CoV-2



5.1 Αντιμετώπιση του SARS-CoV-2 μέσω των Βίο-ομοειδών

Η πανδημία του 2019 προκλήθηκε από τον ιό SARS-CoV-2 καθώς παρουσιάστηκαν κρούσματα του ιού σχεδόν σε κάθε γωνιά του πλανήτη^[66]. Για τον λόγο αυτό αποτελεί θέμα υψίστης προτεραιότητας η εύρεση αποτελεσματικής θεραπείας για την αντιμετώπιση του ιού. Καθώς τα κρούσματα της πανδημίας έφτασαν^[67] τα 25 εκατομμύρια στα τέλη του καλοκαιριού του 2020 πολλές φαρμακευτικές εταιρίες οι οποίες παρασκευάζουν βίο-ομοειδή έστρεψαν το ενδιαφέρον τους στην έρευνα προκειμένου να υπάρξουν αποτελεσματικές θεραπείες που να αντιμετωπίζουν τον SARS-CoV-2. Επιπλέον βιολογικά παρόμοια φάρμακα αξιολογούνται μέσω κλινικών μελετών ενώ σε κάποιες άλλες κλινικές μελέτες στο επίκεντρο των αξιολογήσεων βρίσκονται βιολογικά φάρμακα. Ακόμα άλλες κλινικές μελέτες πραγματοποιούνται νέες θεραπείες αντισωμάτων οι οποίες βασίζονται σε βίο-ομοειδή φάρμακα. Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα τα οποία έχουν παρατεθεί τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα δείχνουν να είναι ένα ιδιαίτερα υποσχόμενο μέσο αντιμετώπισης και ελέγχου της πανδημίας.

Υποψήφιες θεραπείες για την αντιμετώπιση του ιού αποτελούν η interferon^[68,69], remdesivir, tocilizumab και dexamethasone οι οποίες έχουν διερευνηθεί μέσω κλινικών μελετών^[70,71].

Στις περισσότερες πανδημίες όπως και στην περίπτωση του SARS-CoV-2, τα κύτταρα τα οποία έχουν μολυνθεί βασίζονται στην ανταπόκριση του ανοσοβιολογικού συστήματος. Στόχος του ανοσοβιολογικού συστήματος είναι να περιορίσει την εξάπλωση του ιού σε επιπλέον υγιή κύτταρα. Ακόμα τα μολυσμένα κύτταρα παράγουν κιτοκίνες οι οποίες είναι οι ιντερφερόνες βήτα. Επιπλέον λόγω του ότι η ιντερφερόνη αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για τον SARS-CoV^[72] πραγματοποιήθηκαν κλινικές δοκιμές με την ιντερφερόνη βήτα παγκοσμίως. Σύμφωνα με στοιχεία που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της ιντερφερόνης βήτα-1α έναντι του SARS-CoV-2 κλινικές δοκιμές με το Recigen (ιντερφερόνη βήτα-1α) πραγματοποιήθηκαν σε πολλά κέντρα ερευνών στο Ιράν.

Σύμφωνα με την πρώτη κλινική μελέτη η οποία δημοσιεύτηκε από τον Payandemher^[73] η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Recigen αξιολογήθηκε με βάση ένα δείγμα 20 ατόμων τα οποία ήταν επιβεβαιωμένα κρούσματα του SARS-CoV-2. Τα άτομα αυτά ακολούθησαν θεραπεία με βάση το φάρμακο το οποίο εξέταζε η κλινική μελέτη σε συνδυασμό με το καθιερωμένο πρωτόκολλο αντιμετώπισης του SARS-CoV-2 στην

αντίστοιχη περιοχή. Σύμφωνα με τα στοιχεία τα οποία προέκυψαν η μέση διάρκεια νοσηλείας των ασθενών δεν ξεπερνούσε τις 3-6 μέρες.

Επιπλέον οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην κλινική μελέτη ανέφεραν ότι διέθεταν καλή κατάσταση υγείας μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο. Ακόμα μετά το εξιτήριο των ασθενών δεν υπήρξε περιστατικό το οποίο να ξανά νόσησε και να χρειάστηκε νοσηλεία και ακόμα δεν καταγράφηκε κανένας θάνατος. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα του ReciGen που αφορά την βελτίωση της υγείας των ασθενών και της μείωσης του χρόνου νοσηλείας τους.

Η επόμενη κλινική μελέτη που αφορούσε το ReciGen δημοσιεύτηκε από τον Davoudi-Monfared^[74]. Η μελέτη αυτή αποτελούνταν από δήγμα 92 ασθενών με SARS-CoV-2 όπου οι 42 από αυτούς έλαβαν θεραπεία με το φάρμακο το οποίο διεξάγετε η κλινική μελέτη ενώ οι υπόλοιποι 39 έλαβαν την συνήθη θεραπεία με βάση τα πρωτόκολλα που ακολουθούνται. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τα οποία προέκυψαν από την κλινική μελέτη υπέδειξαν ότι μειώθηκαν οι ημέρες νοσηλείας για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ιντερφερόνη βητα-1α. Επιπλέον είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι μειώθηκαν τα ποσοστά θνησιμότητας των ατόμων που νόσησαν.

Η επόμενη και τελευταία κλινική μελέτη που θα αναφερθούμε για το ReciGen δημοσιεύτηκε από τον Dastan. Στην κλινική μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 20 ασθενείς οι οποίοι ήταν επιβεβαιωμένα κρούσματα SARS-CoV-2. Τα άτομα αυτά έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με τα πρωτόκολλα τα οποία ακολουθούνται αλλά επιπλέον τους χορηγήθηκε και ReciGen. Μαζί με τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης πραγματοποιήθηκαν επιπλέον και αξονική τομογραφία στους πνεύμονες των ασθενών και επιπλέον ακτινογραφία θώρακος. Στόχος των ενεργειών που μόλις αναφέρθηκαν είναι να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα του ReciGen στους ασθενείς τους οποίους χορηγήθηκε και επιπλέον κατά πόσο βελτιώθηκε η υγεία τους. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι δεν υπήρξε κανένας θάνατος και καμία σοβαρή παρενέργεια από την χορήγηση του φαρμάκου.

Ακόμα ένα βιολογικό παρόμοιο φάρμακο το οποίο είναι υποσχόμενο έναντι του SARS-CoV-2 είναι μια εκδοχή του tocilizumab^[75]. Το φάρμακο αναφοράς στο οποίο βασίστηκε το tocilizumab είναι το Roche's Actemra. Το φάρμακο αυτό θεωρείτε θεραπεία δεύτερης γραμμής η οποία χορηγείτε σε άτομα που έχουν ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ωστόσο πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το φάρμακο αυτό μπορεί να είναι ένα μέσο για την αντιμετώπιση του SARS-CoV-2. Κλείνοντας η Mycenax εταιρία η οποία έχει έδρα στην Ταιβάν σε δηλώσεις της ανέφερε ότι η εταιρία θα προχωρήσει σε πωλήσεις του tocilizumab (LusiNEX)

στην Ουγγαρία. Το LusiNEX αποτελεί φάρμακο το οποίο έχει δοκιμαστεί σε κλινικές δοκιμές φάσης 1 και αναπτύσσεται από το 2013.

5.2 Επιπτώσεις της πανδημίας SARS-CoV2 στην αγορά των βίο-ομοειδών

Την περίοδο την οποία διανύουμε τον τελευταίο ένα χρόνο μπορεί να την χαρακτηρίσει μόνο μια λέξη και αυτή δεν είναι άλλη από SARS-CoV-2. Την περίοδο αυτή της πανδημίας ήταν φυσικό επακόλουθο να επηρεαστεί και η αγορά των βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων. Η μείωση η οποία παρουσιάζεται οφείλεται σχεδόν κατά αποκλειστικότητα στην πανδημία του SARS-CoV-2 και των μέτρων αντιμετώπισης τα οποία επακολούθησαν όπως

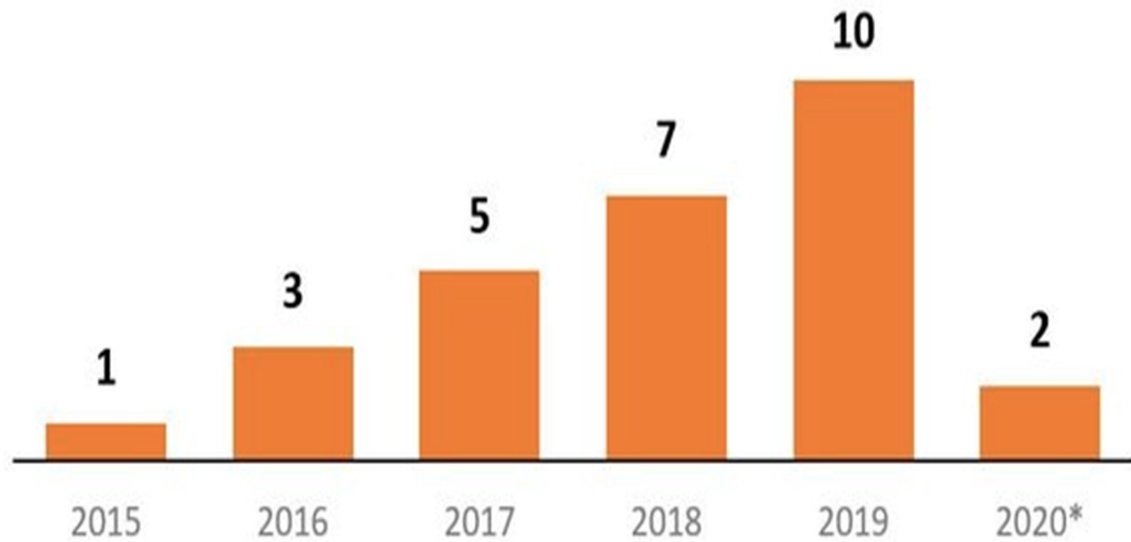
- ❖ Κοινωνικά μέτρα αποστάσεων των πολιτών μεταξύ τους
- ❖ Εργασία εξ αποστάσεως
- ❖ Κλείσιμο των βιομηχανιών
- ❖ Κλείσιμο διάφορων εμπορικών δραστηριοτήτων που οδήγησαν σε προκλήσεις που αφορούσαν την εμπορική λειτουργία

Είναι γεγονός ότι ολόκληρη η αλυσίδα ανατροφοδότησης έχει διαταραχθεί μετά από την εμφάνιση του SARS-CoV-2 έχοντας ως συνέπεια αρνητική επίδραση σε ολόκληρη την αγορά.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει κατά πόσο επηρεάστηκε η αγορά των βίο-ομοειδών στις Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής και αυτό ακριβώς πρόκειται να εξετάσουμε παρακάτω.

Την χρονιά του 2018 ο FDA ενέκρινε 7 νέα βιολογικά παρόμοια φάρμακα και την επόμενη χρονιά 2019 προχώρησε την έγκριση επιπλέον 10 φαρμάκων φτάνοντας μέχρι εκείνη την χρονική περίοδο τον συνολικό αριθμό των 26 εγκεκριμένων βίο-ομοειδών φαρμάκων^[76]. Την χρονιά την οποία ακολούθησε λόγω της πανδημίας του SARS-CoV-2 υπήρξε μια σημαντική μείωση στον αριθμό των βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων των οποίων έλαβαν έγκριση από τον FDA. Έτσι ως επακόλουθο της Πανδημίας έως τον Ιούλιο του 2020 εγκρίθηκαν μόνο 2 επιπλέον βίο-ομοειδή φάρμακα διαμορφώνοντας τον συνολικό αριθμό των εγκεκριμένων βιολογικών παρόμοιων φαρμάκων σε 28 (Σχήμα 5.1).

Σχήμα 5.1 Αριθμός εγκεκριμένων βίο-ομοειδών στις Η.Π.Α ανά έτος



*2020 Ο συνολικός αριθμός βίο-ομοειδών που έχουν εγκριθεί περιλαμβάνουν όλα τα φάρμακα που έλαβαν έγκριση έως και τον Ιανουάριο του 2020
Πηγή: The US biosimilars market in 2020

Ακόμα είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι οι μεγαλύτερες φαρμακευτικές^[77] εταιρίες οι οποίες παγκοσμίως εμπορεύονται βίο-ομοειδή ορμόνες είναι οι ακόλουθες. Η Teva Pharmaceutical, Gedeon Richter, Intas Pharmaceuticals, Biocon, Mylan, Sanofi, Sandoz (Novartis), LG Life Sciences, Ferring Pharmaceuticals and GC Pharma.

Η παγκόσμια αγορά βίο-ομοειδών ορμονών αναμένεται να παρουσιάσει κάποια μείωση από 2.05 δισεκατομμύρια δολάρια το 2019 σε 1.94 δισεκατομμύρια δολάρια για το 2020. Ο σύνθετος ρυθμός ανάπτυξης (CAGR) υπολογίζεται να διαμορφωθεί σε -3.22%.

Παρόλο την αρνητική επίδραση την οποία έχει ο ιός στην αγορά των ορμονών αναμένεται ανάκαμψη της αγοράς η οποία θα προσεγγίζει τα 2.62 δισεκατομμύρια δολάρια έως το 2023 και αύξηση του CAGR η οποία θα αντιστοιχεί σε 13,85%.

Επιπλέον η παγκόσμια αγορά του Pegfilgrastim^[78] αναμένεται να παρουσιάσει μια σημαντική μείωση από 534.43 εκατομμύρια δολάρια το 2019 σε 453.11 εκατομμύρια δολάρια το 2020 με το σύνθετος ρυθμός ανάπτυξης (CAGR) να διαμορφώνεται σε -15.22%. Ο σπουδαιότερος λόγος ο οποίος οδήγησε στην μείωση αυτή ήταν το ξέσπασμα της πανδημίας του SARS-CoV-2.

Ακόμα ολόκληρη η αλυσίδα ανατροφοδότησης έχει επηρεαστεί σε παγκόσμιο επίπεδο όμως παρόλο την κρίση που διανύουμε αναμένετε να υπάρξει σύντομα ανάκαμψη της αγοράς. Το 2023 υπολογίζεται ότι ο σύνθετος ρυθμός ανάπτυξης θα προσεγγίσει το 36.75% ποσοστό το οποίο μεταφράζεται σε 1,158.72 εκατομμύρια δολάρια.

Επιπροσθέτως η παγκόσμια αγορά των βίο-ομοειδών μονοκλωνικών αντισωμάτων αναμένετε να παρουσιάσει μια μείωση από 3.21 δισεκατομμύρια δολάρια τα οποία ήταν το 2019 σε 3.04 δισεκατομμύρια δολάρια το 2020^[79]. Με βάση τα νούμερα που μόλις παρατέθηκαν ο σύνθετος ρυθμός ανάπτυξης (CAGR) αναμένετε να διαμορφωθεί σε -5.18%.

Ωστόσο αναμένετε ανάκαμψη της αγοράς και με ορίζοντα έως το 2023 αναμένετε η αγορά αυτή να προσεγγίσει τα 7.18 δισεκατομμύρια δολάρια με τον αντίστοιχο σύνθετο ρυθμό ανάπτυξης να φτάνει το 33.13%

Ακόμα η παγκόσμια αγορά Interleukinis^[80] αναμένονταν να αναπτυχθεί από 0.83 δισεκατομμύρια δολάρια το 2019 σε 1.6 δισεκατομμύρια δολάρια το 2020 και με σύνθετο ρυθμό ανάπτυξης (GAGR) να διαμορφώνετε στο 93%. Παρόλα αυτά παρατηρήθηκε χαμηλός ρυθμός ανάπτυξης ο οποίος οφείλετε κατά κύριο λόγο στην παγκόσμια εμφάνιση του SARS-CoV-2 και των περιοριστικών μέτρων που εφαρμόστηκαν για την αντιμετώπιση του. Επιπλέον η παγκόσμια αλυσίδα ανατροφοδότησης του Interleukinis έχει επηρεαστεί αρνητικά.

Ωστόσο αναμένετε σημαντική ανάκαμψη της αγοράς καθώς υπολογίζετε ότι μέχρι το 2023 οι πωλήσεις του συγκεκριμένου βιολογικού παρόμοιου φαρμάκου θα προσεγγίσει τα 5.81 δισεκατομμύρια δολάρια. Ο σύνθετος ρυθμός ανάπτυξης (CAGR) υπολογίζετε στο 53.64%. Το βίο-ομοειδές Interleukinis παρασκευάζετε με σκοπό να χορηγηθεί σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν αυτοάνοσα νοσήματα και σε ορισμένες μορφές καρκίνου. Η ιντερλευκίνη αποτελεί μια ουσία η οποία προέρχεται από τα λευκά αιμοσφαίρια.

Τέλος η παγκόσμια αγορά των βιολογικών^[81] και παρόμοιων βιολογικών φαρμάκων που χορηγούνται από το στόμα (peros) αναμένεται να αναπτυχθεί από 3.53 δισεκατομμύρια δολάρια το 2020 σε 4.1 δισεκατομμύρια δολάρια το 2021 και με σύνθετο ρυθμό ανάπτυξης (CAGR) να προσεγγίσει το 16.1%. Η ανάπτυξη αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι οι φαρμακευτικές εταιρίες που εμπορεύονται τα φάρμακα αυτά συνεχίζουν την επαγγελματική τους δραστηριότητα προσαρμοζόμενοι στους νέους κανόνες που οφείλουν να εφαρμόσουν λόγω SARS-CoV-2.

Η αγορά στην οποία αναφερόμαστε αναμένεται μέχρι το 2025 να έχει προσεγγίσει τα 8.69 δισεκατομμύρια δολάρια και ο σύνθετος ρυθμός ανάπτυξης της να φτάνει το 21%

Τα βιολογικά και βίο-ομοειδή φάρμακα αυτά παράγονται με σκοπό να αντιμετωπίσουν χρόνιες ασθένειες όπως ο ζαχαρώδης διαβήτης η αρθρίτιδα και ο καρκίνος.

Συμπεράσματα

Το κεντρικό ερώτημα το οποίο πραγματεύεται και επιδιώκει να απαντήσει η παρούσα διπλωματική εργασία είναι το εξής: κατά ποσό τα βίο-ομοειδή φάρμακα μπορούν να ανταποκριθούν στις προσδοκίες τις οποίες δημιουργούν. Δηλαδή αν είναι σε θέση να εξοικονομήσουν χρηματικούς πόρους από τα Εθνικά Συστήματα Υγείας και κατά συνέπεια να τα καταστήσουν βιώσιμα.

Η απάντηση στο παραπάνω ερώτημα είναι θετική καθώς πιστεύω ότι η υιοθέτηση των βίο-ομοειδών φαρμάκων μπορεί να είναι ένα σημαντικό μέσο για την εξοικονόμηση χρηματικών πόρων. Η λόγοι οι οποίοι με οδήγησαν προς το συμπέρασμα αυτό ήταν αρκετοί και όσο αναζητούσα περεταίρω πληροφορίες για την συγγραφή των επιμέρους κεφαλαίων της διπλωματικής μου εργασίας συνέχιζαν να αυξάνονται όλο και περισσότερο.

Αρχικά από το κεφάλαιο το οποίο πραγματεύεται την πορεία των βίο-ομοειδών φαρμάκων στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης προκύπτει ότι: η εισχώρηση των βίο-ομοειδών φαρμάκων στις Ευρωπαϊκές αγορές μπορούν να ανταγωνιστούν άμεσα τα βιολογικά φάρμακα των οποίων οι πωλήσεις κυμαίνονται σε 40 δισεκατομμύρια ευρώ. Η εξοικονόμηση χρημάτων που μπορεί να προκύψει από την χρήση βίο-ομοειδών φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση φτάνει τα 40 δισεκατομμύρια ευρώ με δυνατότητα να προσεγγίσουν ακόμα και το ποσό των 100 δισεκατομμυρίων ευρώ.

Το οικονομικό αυτό αποτέλεσμα προκύπτει αν αναλογιστούμε ότι κατά την περίοδο του 2018-2020 έπαψαν να προστατεύονται στα Ευρωπαϊκά κράτη από τις πατέντες τους τριάντα τέσσερα βιολογικά φάρμακα. Επιπλέον ακόμα δεκαπέντε πατέντες βιολογικών φαρμάκων πρόκειται να λήξουν τα επόμενα πέντε χρόνια.

Από την χρονική στιγμή που τα βιολογικά φάρμακα πάψουν να προστατεύονται από τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας τους μπορεί να ξεκινήσει αυτόματα η παραγωγή των βίο-ομοειδών φαρμάκων. Τα βίο-ομοειδή φάρμακα διατίθενται στην αγορά με χαμηλότερη τιμή της τάξεως του 15-45% έναντι των πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων. Το γεγονός αυτό παρουσιάζεται καθώς για την ανάπτυξη τους δεν είναι αναγκαίο να σπαταληθούν οικονομικοί πόροι στην έρευνα.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα μπορεί να αποτελέσει το βίο-ομοειδές Humira το οποίο κυκλοφόρησε στην Ευρωπαϊκή αγορά με μειωμένη τιμή της τάξεως του 80% έναντι της τιμής του πρωτοτύπου βιολογικού φαρμάκου αναφοράς. Επιπροσθέτως είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι από την στιγμή που τα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα πάψουν να

προστατεύονται από τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας τους τότε αυτόματα η τιμή πώλησης τους αναπροσαρμόζετε και διατίθενται στην αγορά με μειωμένη τιμή.

Ωστόσο αυτό το οποίο πρέπει να καταστήσω σαφές είναι ότι η εξοικονόμηση των χρηματικών πόρων τους οποίους μπορούν να εξασφαλίσουν τα βίο-ομοειδή φάρμακα δεν είναι το μοναδικό πλεονέκτημα το οποίο μπορούμε να αποκομίσουμε.

Επιπλέον πλεονεκτήματα είναι ότι με την υιοθέτηση των βίο-ομοειδών φαρμάκων θα έχουν την δυνατότητα να λαμβάνουν θεραπεία μεγαλύτερη μερίδα ασθενών οι οποίοι πριν δεν θα είχαν την δυνατότητα αυτή λόγω του αυξημένου κόστους του οποίου φέρουν τα βιολογικά φάρμακα.

Επιπλέον μέσο της υιοθέτησης των βίο-ομοειδών φαρμάκων οι ασθενείς αναμένεται να έχουν καλύτερη έκβαση στην πορεία της νόσου τους λόγω του ότι οι Ιατροί θα έχουν μεγαλύτερη παλέτα επιλογών για το ποια φαρμακευτική αγωγή πρόκειται να επιλέξουν για τους ασθενείς τους. Οι παραπάνω λόγοι καθιστούν την χρήση των βίο-ομοειδών φαρμάκων αναγκαία καθώς τα κίνητρα που προκύπτουν δεν άπτονται μόνο στο οικονομικό όφελος το οποίο μπορούν να αποκομίσουν τα συστήματα υγείας αλλά επιπλέον θετικοί παράγοντες οι οποίοι προκύπτουν αφορούν την ποιότητα ζωής και υγείας των πολιτών.

Στην συνέχεια στο κεφάλαιο κατά το οποίο μελετάται η πορεία των βίο-ομοειδών φαρμάκων στις Η.Π.Α προκύπτει ότι: Τα βίο-ομοειδή φάρμακα είναι σε θέση να εξοικονομήσουν σημαντικούς οικονομικούς πόρους για τα Εθνικό Σύστημα Υγείας της Αμερικής καθώς αναμένετε ανάμεσα στην χρονική περίοδο 2017-2026 να έχουν εξοικονομηθεί 54 δισεκατομμύρια δολάρια μέσα από την χρήση των βίο-ομοειδών φαρμάκων.

Σταθμός ορόσημο ο οποίος συντελεί προς την επίτευξη του στόχου αυτού είναι το νομοσχέδιο BPCIA (Biologics Price Competition and Innovation Act) το οποίο ψηφίστηκε το 2010 με στόχο την υιοθέτηση και περαιτέρω προώθηση των βίο-ομοειδών φαρμάκων.

Επιπρόσθετα σύμφωνα με τα στοιχεία τα οποία αντλούμε άμεσα από το κεφάλαιο το οποίο πραγματεύεται την πορεία των βίο-ομοειδών φαρμάκων στην Ινδία προκύπτει ότι μέχρι το 2025 θα έχουν εξοικονομηθεί 12 δισεκατομμύρια δολάρια αλλά ακόμα από την ανάπτυξη νέων βιολογικών και βίο-ομοειδών φαρμάκων θα έχουν επιπλέον έσοδα άλλα 200 εκατομμύρια δολάρια.

Ακόμα από το κεφάλαιο το οποίο πραγματεύεται την πορεία των βίο-ομοειδών φαρμάκων κατά την περίοδο του SARS-CoV-2 προκύπτει ότι υπήρξε μείωση των πωλήσεων των βίο-ομοειδών φαρμάκων κατά την περίοδο της πανδημίας. Αξίζει ωστόσο να αναφερθεί πως προβλέπεται ότι θα υπάρξει άμεση ανάκαμψη των πωλήσεων στα επίπεδα στα οποία κυμαίνονταν τα βίο-ομοειδή φάρμακα πριν από την πανδημία.

Επιπλέον πρέπει να αναφερθεί ότι η πανδημία δεν επηρέασε τα βίο-ομοειδή φάρμακα μόνο στα ποσοστά των πωλήσεων τους. Ένα σημαντικό κομμάτι στο οποίο επηρεάστηκαν τα βίο-ομοειδή ήταν ότι μειώθηκε το ποσοστό το οποίο τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα λάμβαναν άδεια κυκλοφορίας για την αγορά συγκριτικά με τα δεδομένα προ πανδημίας κατά την οποία τα ποσοστά των βίο-ομοειδών φαρμάκων που λάμβαναν έγκριση ήταν σαφώς μεγαλύτερο.

Ωστόσο αν και η αγορά των βίο-ομοειδών φαρμάκων έχει επηρεαστεί αρνητικά από την εμφάνιση της πανδημίας αυτό δεν σημαίνει ότι και τα βίο-ομοειδή φάρμακα είχαν αρνητική επίδραση ως προς την αντιμετώπιση της πανδημίας. Αντίθετα μπορούμε να συμπεράνουμε μέσω κλινικών μελετών ότι τα βίο-ομοειδή θα μπορούσαν να είναι ένα μετρό το οποίο να συντελέσει στην αντιμετώπιση της πανδημίας.

Ανακεφαλαιώνοντας πληθώρα δεδομένων τα οποία έχουν παρατεθεί στην διπλωματική εργασία επιβεβαιώνουν θετικά το αρχικό ερώτημα το οποίο τίθεται ακόμα και από τον τίτλο της εργασίας και δεν είναι άλλο από το αν τα βίο-ομοειδή φάρμακα μπορούν να εξοικονομήσουν οικονομικούς πόρους από τα Εθνικά Συστήματα Υγείας.

Κλείνοντας θεωρώ την η υιοθέτηση των φαρμάκων αυτόν ως μονόδρομο καθώς τα θετικά τα οποία προκύπτουν από την χρήση τους δεν περιορίζονται μόνο στο οικονομικό όφελος αλλά πολλά θετικά μπορούν να προκύψουν και για την ποιότητα ζωής των πολιτών.

Βιβλιογραφία

1. McCamish M & Woollett G. mAbs 2011;3:209–217
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3092622/>
2. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview#biosimilar-development-and-approval-in-the-eu-section>
3. Leah Christl, Ph.D. FDA’s Overview of the Regulatory Guidance for the Development and Approval of Biosimilar Products in the US
<https://www.fda.gov/files/drugs/published/FDA%E2%80%99s-Overview-of-the-Regulatory-Guidance-for-the-Development-and-Approval-of-Biosimilar-Products-in-the-US.pdf>
4. EMA/118541/2018
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/omnitrope-epar-summary-public_el.pdf
5. Gal R. Biosimilar development is progressing, but bigger challenges are ahead. 9th EGA International Symposium on Biosimilar Medicines; 2011 Apr 14; London, UK.
6. GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. EMA and FDA to collaborate on biosimilars. [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International; [cited 2011 July 5]. Available from: www.gabionline.net/Biosimilars/News/EMA-and-FDA-to-collaborate-on-biosimilars
7. 23 October 2014 CHMP/437/04 Rev 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
8. Guidance for Industry Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product
<https://www.fda.gov/media/135612/download>
9. European Commission. What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products. A Consensus Information Paper 18/12/2014
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2638545/>
11. March 2016 Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines The Role of Functioning Competitive Markets
<https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>
12. Rothwell, Figg, Ernst & Manbeck, PC Biosimilar Approvals Stall During COVID-19 Pandemic, But the Pipeline Grows

<https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=edf89510-1661-494e-89bf-f71aafb845b0>

13. Martin Schiestl, Markus Zabransky, and Fritz Sörgel Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440034/>

14. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003966.pdf

15. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2001/83/ec-european-parliament-council-6-november-2001-community-code-relating-medicinal-products-human-use_en.pdf

16. COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use

https://www.legislation.gov.uk/eudr/2003/63/pdfs/eudr_20030063_adopted_en.pdf

17. DIRECTIVE 2004/27/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_en.pdf

18. 23 October 2014 CHMP/437/04 Rev 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf

19. 22 May 2014 EMA/CHMP/BWP/247713/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf

20. 18 December 2014 EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf

21. <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2017-update.html>

22. Binita Dutta, Isabelle Huys, Arnold G. Vulto & Steven Simoens Identifying Key Benefits in European Off-Patent Biologics and Biosimilar Markets: It is Not Only About Price!

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40259-019-00395-w>

23. Derbyshire M. Patent expiry dates for biologicals: 2018 update. *GaBi J.* 2019;8(1):24–31.

<http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2018-update.html>

24. Aydin H. Harston on May 7, 2019 How the U.S. Compares to Europe on Biosimilar Approvals and Products In the Pipeline <https://www.biosimilarsip.com/2019/05/07/how-the-u-s-compares-to-europe-on-biosimilar-approvals-and-products-in-the-pipeline-4/>

25. [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(18\)31000-3/fulltext?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301518310003%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(18)31000-3/fulltext?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301518310003%3Fshowall%3Dtrue)

26. Reuters. Humira biosimilars available at up to 80 percent discount in Europe: AbbVie. *Business News.* 2018

27. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0190147>

28. Published: 07 June 2019 Fernando de Mora Biosimilars: A Value Proposition <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00360-7>.

29. Published: 10 April 2017 László Gulácsi Valentin Brodszky, Petra Baji, Fanni Rencz & Márta Péntek The Rituximab Biosimilar CT-P10 in Rheumatology and Cancer: A Budget Impact Analysis in 28 European Countries <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-017-0522-y>

30. Abraham I, Han L, Sun D, MacDonald K, Aapro M. Cost savings from anemia management with biosimilar epoetin alfa and increased access to targeted antineoplastic treatment: a simulation for the EU G5 countries. *Future Oncol.* 2014;10(9):1599–609.

31. Matti Aapro, Paul Cornes, Ivo Abraham Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155211407367>

32. Mike Z. Zhai, Ameet Sarpatwari, JD, PhD, and Aaron S. Kesselheim, MD, JD, MPH

33. Erwin A. Blackstone, PhD; Joseph P. Fuhr, Jr, PhD Vol 6, No 8 1 September/October 2013

34. Published online 2018 Mar 30. Andrew W. Mulcahy, Jakub P. Hlavka, and Spencer R. Case Biosimilar Cost Savings in the United States Initial Experience and Future Potential

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6075809/#fn1>

35. Published 2016 Lisa A. Raedler, PhD, RPh Zarxio (Filgrastim-sndz): First Biosimilar Approved in the United States <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013845/>

36. <https://www.fda.gov/media/78946/download>

37. FDA, “Considerations in Demonstrating Interchangeability with a Reference Product: Guidance for Industry,” Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, draft guidance, January 2017a.

38. Richard Cauchi, “State Laws and Legislation Related to Biologic Medications and Substitution of Biosimilars,” web page, National Conference of State Legislatures, August 1, 2017.

39. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2017.1358173>

40. Lalami Y, Paesmans M, Aoun M, et al. A prospective randomized evaluation of G-CSF or G-CSF plus oral antibiotics in chemotherapy-treated patients at high risk of developing febrile neutropenia. *Support Care Canc* 2004;12:725-7-30

41. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005;10:427-37

42. Kuderer N, Dale D, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor or febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:3158-67

43. Paessens B, von Schilling C, Berger K, et al. Health resource consumption and costs attributable to chemotherapy-induced toxicity in German routine hospital care in lymphoproliferative disorder and NSCLC patients. *Ann Oncol* 2011;22:2310-19

44. Weycker D, Barron R, Kartashov A, et al. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20:190-8

45. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2013;24:2475-84

46. Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;77:221-40
47. Wingard JR, Elmongy M. Strategies for minimizing complications of neutropenia: Prophylactic myeloid growth factors or antibiotics. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;72:144-54
48. Calhoun E, Chang CH, Welshman E, et al. The impact of chemotherapy delays on quality of life in patients with cancer. *J Support Oncol* 2004;2;64-5
49. Raposo CG, Marin AP, Barón MG. Colony-stimulating factors: clinical evidence for treatment and prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Clin Translat Oncol* 2006;8:729-34
50. NEUPOGEN® (filgrastim) Prescribing Information. Amgen, Thousand Oaks, CA; June 2016.
51. NEULASTA® (pegfilgrastim) Prescribing Information. Amgen, Thousand Oaks, CA; December 2016.
52. Elaine Nguyen, Erin R. Weeda, Diana M. Sobieraj, Brahim K. Bookhart, Catherine Pak Piech, and Craig I. Coleman, “Impact of Non-Medical Switching on Clinical and Economic Outcomes, Resource Utilization and Medication-Taking Behavior: A Systematic Literature Review,” *Current Medical Research and Opinion*, Vol. 32, No. 7, March 8, 2016, pp. 1281–1290. As of September 28, 2017
53. FDA, “Nonproprietary Naming of Biological Products: Guidance for Industry,” Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, January 2017b. As of September 28, 2017
54. Published 2019 Jan-Mar Bikash R. Meher, Sakthi Balan, Rashmi R. Mohanty, Monalisa Jena, and Smita Das Biosimilars in India; Current Status and Future Perspectives <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394151/>
55. Rushvi P, Charmy K, Nirav C, Narendra C. Biosimilars: an emerging market opportunities in India. *Pharmaceut Reg Affairs*. 2016;5:165.
56. November 21- 23, 2019 India: The emerging hub for biologics and biosimilars https://birac.nic.in/webcontent/Knowledge_Paper_Clarivate_ABLE_BIO_2019.pdf
57. <https://www.ibef.org/download/Biosimilars-in-India-30312.pdf>
58. RAJU KAMARAJ, MANOHARAN MANJU BIOSIMILAR CURRENT STATUS IN INDIA Vol 10, Issue 1, 2017
59. https://cdsco.gov.in/opencms/export/sites/CDSCO_WEB/Pdf-documents/New-Drugs/Checklist/Update_Checklist_10July2018.pdf

60. <https://cds toolkit.thsti.in/investigators-brochure-ib/>
61. Brennan Z India Releases New Biosimilars Guidance, Regulatory Focus.
62. GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICS: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India. 2016.
63. Misra M. Biosimilars: current perspectives and future implications. Indian J Pharmacol. 2012;44:12–4.
64. Llano A, Fisher M, McKay G. Biosimilar insulin: the current landscape. Pract Diabetes. 2017;34:51–4.
65. October 2016 Biosimilars How can we realize the \$ 240 billion opportunity
<https://www.sathguru.com/Publication/download/Biosimilars-WhitePaper-report.pdf>
66. Published 2021 Efficacy and safety of interferon beta-1a (ReciGen) in COVID-19
<https://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Efficacy-and-safety-of-interferon-beta-1a-ReciGen-in-COVID-19>
67. September 1, 2020 Skylar Jeremias Biosimilar Developers and the Battle Against COVID-19
<https://www.centerforbiosimilars.com/view/biosimilar-developers-and-the-battle-against-covid19>
68. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, et al. TN. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2021;9(2):196-206
69. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020;383(19):1813-26.
70. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med. 2021;384(1):20-30
71. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384:693-704.
72. Hensley LE, Fritz LE, Jahrling PB, et al. Interferon- β 1a and SARS coronavirus replication. Emerg Infect Dis. 2004;10(2):317-9.

73. Payandemehr P, Azhdarzadeh M, Bahrami-Motlagh H, et al. Interferon beta-1a as a candidate for COVID-19 treatment; an open-label single-arm clinical trial. *Front Emerg Med.* 2020;4(2S):e51.
74. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(9):e01061-20.
75. May 5, 2020 Skylar Jeremias Gedeon Richter Buys Mycenax's Tocilizumab Biosimilar <https://www.centerforbiosimilars.com/view/gedeon-richter-buys-mycenaxs-tocilizumab-biosimilar>
76. 27/11/2020 The US biosimilars market in 2020 <https://gabionline.net/Reports/The-US-biosimilars-market-in-2020>
77. https://www.reportlinker.com/p05998724/Rituximab-Biosimilars-Global-Market-Report-30-COVID-19-Growth-and-Change.html?utm_source=GNW
78. https://www.reportlinker.com/p05998723/Pegfilgrastim-Biosimilars-Global-Market-Report-30-COVID-19-Growth-and-Change.html?utm_source=GNW
79. https://www.reportlinker.com/p05995085/Biosimilar-Monoclonal-Antibodies-Global-Market-Report-30-COVID-19-Growth-and-Change.html?utm_source=GNW
80. https://www.reportlinker.com/p05999217/Biosimilar-Interleukins-Global-Market-Report-30-COVID-19-Growth-and-Change.html?utm_source=GNW
81. https://www.reportlinker.com/p06065185/Oral-Biologics-Biosimilar-Drugs-Global-Market-Report-COVID-19-Growth-And-Change-to.html?utm_source=GNW