
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΤΑΞΥ FDA ΚΑΙ EMA

Μπαρτζώκα Αντιγόνη

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

Πειραιάς, 2022

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΤΑΞΥ FDA ΚΑΙ EMA

Μπαρτζώκα Αντιγόνη, Α.Μ.: ΟΔΥ/1933

Επιβλέπων: Ψυλλάκη Μαρία / Καθηγήτρια / Πανεπιστήμιο Πειραιώς

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

Πειραιάς, 2022

UNIVERSITY of PIRAEUS



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Economics and Management

COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN FDA AND EMA

Bartzoka Antigoni

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

Piraeus, Greece, 2022

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι το έργο που εκπονήθηκε και παρουσιάζεται στην υποβαλλόμενη διπλωματική εργασία, έχει γραφτεί από εμένα αποκλειστικά στο σύνολό της. Δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού προγράμματος ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, ούτε είναι εργασία ή τμήμα εργασίας ακαδημαϊκού ή επαγγελματικού χαρακτήρα.

Δηλώνω επίσης ότι αναφέρονται καταλλήλως στο σύνολό τους οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου.»

Στην οικογένειά μου

Συγκριτική Ανάλυση μεταξύ FDA και EMA

Σημαντικοί Όροι: FDA: Food and Drug Administration, EMA: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων

Περίληψη

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) και ο FDA έχουν κοινούς στόχους, μεταξύ των οποίων η προστασία της δημόσιας υγείας, η αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών προϊόντων, η συνεργασία με εξωτερικούς εμπειρογνώμονες, η παροχή πληροφοριών σχετικά με τη νομοθεσία και την υγεία και η ενίσχυση της ανάπτυξης προϊόντων. Ωστόσο, οι εν λόγω οργανισμοί διαφέρουν ως προς τη διάρθρωση, στους χρόνους εξέτασης των φαρμάκων και την αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου. Συμπερασματικά, είναι σημαντικό να διαμορφωθεί μια δικλείδα ασφαλείας για τους αποδέκτες του δικαιώματος στην υγεία, που είναι πολίτες (Adashi et al., 2022). Η διαχείριση των προβλημάτων υγείας πρέπει να πραγματοποιείται με τον ίδιο τρόπο σε όλα τα κράτη. Ουσιαστικά, τα κράτη μέλη πρέπει να επικοινωνούν μεταξύ τους για να αναπτύξουν τα σχέδια δράσης τους για την επίτευξη του υψηλότερου επιπέδου υγειονομικής περίθαλψης (Adashi et al., 2022). Έτσι, οι πολίτες θα έχουν εμπιστοσύνη στη δύναμη της έννομης τάξης και στα φαρμακευτικά υλικά που παράγει.

Comparative Analysis Between FDA and EMA

Keywords: FDA: Food and Drug Administration, EMA: European Medicines Agency

Abstract

The European Medicines Agency (EMA) and the FDA have common objectives, including protecting public health, evaluating the safety and efficacy of therapeutic products, working with external experts, providing information on legislation and health and supporting product development. However, these organizations differ in terms of structure, review times for medicinal products and benefit-risk assessment. In conclusion, it is important to establish a safety net for the beneficiaries of the right to health, who are citizens (Adashi et al., 2022). The management of health problems should be carried out in the same way in all states. Essentially, member states should communicate with each other to develop their action plans to achieve the highest level of healthcare (Adashi et al., 2022). In this way, citizens will have confidence in the power of the legal system and the pharmaceutical materials it produces.

Περιεχόμενα

Περίληψη	xi
Abstract	xiii
Κατάλογος Πινάκων	xvii
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	1
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (EMA)	1
1.1. Ιστορικό δημιουργίας του EMA.....	1
1.2. Ρυθμιστικός ρόλος του EMA	5
1.3. Βασικές εργασίες του EMA	5
1.4. Πρόσφατη Αναδιάρθρωση του EMA	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	13
ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (FDA)	13
2.1. Ιστορικό διαμόρφωσης του FDA	13
2.2. Αποστολή του FDA	17
2.3. Προϊόντα αρμοδιότητας FDA.....	18
2.4. Διάρθρωση του FDA	20
2.5. Αναδιοργάνωση FDA.....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	27
Συγκριτική Ανάλυση Μεταξύ FDA και EMA.....	27
3.1. Χρονικό Πλαίσιο και Κλινικά Στοιχεία για την Έγκριση Νέων Φαρμάκων.....	27
3.1.1. Χρόνοι Επανεξέτασης Φαρμάκων.....	28
3.1.2. Διαφορές στα Αποδεικτικά Στοιχεία.....	29
3.1.3. Αποφάσεις για Νέες Εφαρμογές Μάρκετινγκ Φαρμάκων	30
3.2. Σύγκριση Αποφάσεων Έγκρισης Γενόσημων Φαρμάκων	33
3.3. Προώθηση Δομημένης Λήψης Αποφάσεων Ελέγχου Φαρμάκων.....	38
3.3.1. Ρυθμιστικά Πλαίσια Αξιολόγησης Οφέλους-Κινδύνου	41
3.3.2. Ποιοτική, Ημιποσοτική και Πλήρως Ποσοτική Αξιολόγηση Οφέλους-Κινδύνου.....	43
3.3.3. MCDA για ρυθμιστικές συστάσεις οφέλους-κινδύνου	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	49
Swot Ανάλυση μεταξύ FDA και EMA.....	49
4.1. Swot Ανάλυση.....	49
4.2. Αποτέλεσμα Swot Ανάλυσης των FDA και EMA	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	51

Συμπεράσματα.....	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	55

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1. SWOT ανάλυση για την περίπτωση του FDA.	48
Πίνακας 2. SWOT ανάλυση για την περίπτωση του EMA.	49

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (EMA)

1.1. Ιστορικό δημιουργίας του EMA

Είναι γεγονός πως η ρύθμιση των ζητημάτων που κινούνται γύρω από τον θεματικό άξονα της παραγωγής, διαχείρισης και διάθεσης φαρμάκων έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των αρμόδιων φορέων τόσο σε εθνικό, όσο και σε Ευρωπαϊκό επίπεδο (Regnstrom et al., 2010). Πιο αναλυτικά, σε Ευρωπαϊκή κλίμακα, οι πρώτοι κανόνες δικαίου αναφορικά με το πεδίο των φαρμάκων εισήχθησαν το έτος 1965 (Hofer et al., 2015). Αφορμή για την νομοθετική αυτή κίνηση ήταν οι δυσμενείς συνέπειες που είχε για την αγορά η κυκλοφορία της ουσίας με την ονομασία “θαλιδομίδη”. Η Ευρωπαϊκή Ένωση, λοιπόν, στο πλαίσιο της κανονιστικής αρμοδιότητάς της εξέδωσε Οδηγία (65/65/ΕΟΚ), σύμφωνα με την οποία θεσπίστηκαν οι προϋποθέσεις που είναι επιβεβλημένο να τηρούνται σε όλα τα στάδια της κυκλοφορίας μιας φαρμακευτικής ουσίας, από την παραγωγική διαδικασία μέχρι την απόκτηση της από τους πολίτες των κρατών μελών της Ένωσης. Με βάση την εν λόγω Οδηγία, διαμορφώθηκαν τα τρία κριτήρια που είναι δυνατόν να εξασφαλίσουν την άδεια κυκλοφορίας των φαρμάκων στους συναλλακτικούς κύκλους (Regnstrom et al., 2010). Ειδικότερα, το θεραπευτικό όφελος, η ασφάλεια και τέλος, η αποτελεσματικότητα αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες που εξασφαλίζουν τη νόμιμη κυκλοφορία φαρμακευτικών ουσιών στην αγορά (Davis et al., 2017). Επιπλέον με τον ίδιο τρόπο, εξισορροπείται η πιθανή πρόκληση βλάβης της υγείας με την επιδιωκόμενη ωφέλεια των θεραπευτικών ιδιοτήτων της ουσίας που καταναλώνεται (Hofer et al., 2015). Δεν είναι τυχαία, άλλωστε, η παρόμοια χάραξη πολιτικής που έχει ακολουθήσει ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Evaluation Medicines Agency, EMA), η οποία εδράστηκε στα τρία προαναφερθέντα κριτήρια.

Προχωρώντας ένα βήμα παρακάτω, εξίσου σημαντική θεωρήθηκε η συμβολή της Επιτροπής Φαρμακευτικών Προϊόντων στη διαμόρφωση της φαρμακευτικής νομοθεσίας. Η συγκεκριμένη Επιτροπή ή συνεκδοχικά η CPMP (Committee for Proprietary Medicinal

Products), προέβη στη δημιουργία της διαδικασίας της “αμοιβαίας αναγνώρισης” το έτος 1975. Με γνώμονα την αύξηση των κερδών των Ευρωπαϊκών κρατών, προτάθηκε η καθιέρωση μιας ταχείας διαδικασίας, η οποία θα είχε ως αντικείμενο την αγορά φαρμάκων και άλλων παρεμφερών ευεργετικών για την υγεία ουσιών (Davis et al., 2017). Με άλλα λόγια, μολονότι οι αρμόδιοι κρατικοί φορείς ήταν επιφορτισμένοι με το καθήκον έγκρισης ή απόρριψης των αιτήσεων που σχετίζονταν με φαρμακευτικά ζητήματα, προτάθηκε η δημιουργία μιας ενιαίας αρχής η οποία θα ήταν ίδια για όλα τα κράτη μέλη (Hofer et al., 2015). Η ευθύνη, δηλαδή, μετατέθηκε από τα θεσμικά όργανα κάθε κράτους σε μια συλλογική οντότητα, της οποίας οι αποφάσεις είχαν ακτινοβολία σε όλα τα κράτη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Permanand & Vos 2010).

Ακολούθως, η έναρξη των εργασιών του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων τοποθετείται χρονικά το έτος 1995. Όπως γίνεται αντιληπτό, η δράση των παρεμφερών οργανώσεων που υπήρχαν μέχρι τότε ήταν πλέον άνευ σημασίας (Hofer et al., 2015). Η συμβολή του στη διατήρηση της Ευρωπαϊκής συνοχής κρίνεται πρωταρχικής σημασίας, διότι ο ΕΜΕΑ είχε την ευθύνη να αποφαινεται σχετικά με το ποια από τις προτεινόμενες ουσίες πληροί τα κριτήρια που θέτει ο νόμος και άρα, είναι πρόσφορη και κατάλληλη για διάθεση στο ευρύ κοινό. Το σύνολο των ενεργειών αυτών είναι δυνατόν να εμφανιστεί είτε σε κεντρικό, είτε σε αποκεντρωμένο επίπεδο. Η διαδικασία παροχής έγκρισης που πραγματοποιείται σε κεντρικό επίπεδο είναι συνυφασμένη με τα βήματα που θέτει ο νόμος και ως εκ τούτου, δεν χωρεί απόκλιση (Davis et al., 2017). Στις περιπτώσεις αυτές, θεωρείται επιβεβλημένη η συνδρομή της αρμόδιας Επιτροπής, η οποία επεξεργάζεται την αίτηση που κατατίθεται και εκδίδει γνώμη σχετικά με αυτήν. Ενδεικτικά θα μπορούσαν να αναφερθούν οι ακόλουθες Επιτροπές, οι οποίες διαδραματίζουν εξέχοντα ρόλο σε όλο το φάσμα των σταδίων μέχρι την τελική απόκτηση ενός φαρμάκου. Για παράδειγμα, έχει θεσμοθετηθεί η δράση της Παιδιατρικής Επιτροπής (Pediatric Committee, PDCO), της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Human Medicinal Products, CHMP), της Επιτροπής φαρμάκων φυτικής προέλευσης (Herbal Medicinal Products Committee, HMPC) όπως επίσης και της Επιτροπής για τα ορφανά προϊόντα φαρμάκων (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP). Ανάλογα με το

είδος των φαρμάκων για τα οποία υποβάλλεται αίτηση, η αρμόδια Επιτροπή, όπως προαναφέρθηκε, προβαίνει στην έκδοση σχετικής γνώμης. Εν συνεχεία, λαμβάνει χώρα η απαραίτητη επεξεργασία της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (Standing Committee). Αξίζει να αναφερθεί σε αυτό το σημείο πως η Standing Committee αποτελεί τον διάλογο επικοινωνίας μεταξύ όλων των κρατών μελών της Ένωσης (Davis et al., 2017). Τελική προϋπόθεση για την ολοκλήρωση της διαδικασίας είναι η απόφαση στην οποία καταλήγει η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία περιβάλλεται με ισχύ νόμου και δημοσιεύεται με μέριμνα των οργάνων της ίδιας της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Δεν πρέπει να λησμονεί κανείς, φυσικά, ότι η απόφαση περί κυκλοφορίας ενός φαρμάκου στην αγορά διέρχεται από πολλές φάσεις (Davis et al., 2017). Η πιστή προσήλωση στις προϋποθέσεις νομιμότητας αυτών των σταδίων, αποδεικνύουν τη σοβαρότητα με την οποία εξετάζει η Ένωση τα ζητήματα φαρμακευτικής διαχείρισης, τα οποία εντάσσονται στη γενικότερη προστασία του δικαιώματος στην υγεία. Πιο συγκεκριμένα, οι αιτήσεις που κατατίθενται είναι αναγκαίο να περάσουν από δύο στάδια ελέγχου (Davis et al., 2017). Ο έλεγχος πραγματοποιείται από τα όργανα των Φαρμακευτικών Οργανώσεων, τα οποία λαμβάνουν τον ρόλο “εισηγητή”. Το δεύτερο στάδιο ελέγχου παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με το δικαιοδοτικό έργο του EMEA, στην έκταση κατά την οποία παρέχεται η λεγόμενη “αμοιβαία αναγνώριση”. Σύμφωνα με αυτή, με την παροχή συγκατάθεσης για τη διάθεση ενός φαρμάκου σε ένα κράτος μέλος, δεν χρειάζονται επιπρόσθετες εγκρίσεις για την κυκλοφορία της ίδιας φαρμακευτικής ουσίας σε οποιοδήποτε άλλο κράτος μέλος της Ένωσης. Το σύνολο αυτών των ενεργειών αφορά κυρίως τα συμβατικά προϊόντα. Επιπλέον, δίνεται το δικαίωμα στους κυβερνητικούς φορείς του κράτους να εκφράσουν την αντίθεσή τους σχετικά με την κυκλοφορία ενός φαρμάκου (Hofer et al., 2015). Παρά τις στενές οικονομικές και πολιτικές σχέσεις ανάμεσα στα Ευρωπαϊκά κράτη, είναι αποδεκτή η επιθυμία του κατασκευαστή φαρμάκων να διαθέσει τα προϊόντα αποκλειστικά σε μία εθνική αρχή. Σε τέτοια περίπτωση, ακολουθείται η προβλεπόμενη διαδικασία στο έδαφος της χώρας, η οποία στερείται των αναγκαίων φαρμακευτικών προμηθειών. Επομένως, όταν δεν εμπλέκεται το σύνολο της

Ευρωπαϊκής κοινότητας, η παρουσία της δικαστικής εξουσίας και κατ' επέκταση της Επιτροπής του EMA αντιμετωπίζονται ως περιττές (Davis et al., 2017).

Πέρα από το δικαιοδοτικό του έργο, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων επιτελεί βοηθητικό ρόλο σχετικά με την παραγωγή καινοτόμων ουσιών στον κλάδο της Φαρμακευτικής (Davis et al., 2017). Πιο αναλυτικά, αναλαμβάνει συμβουλευτικό και επιβοηθητικό ρόλο με στόχο αφενός την εισαγωγή νέων φαρμάκων και αφετέρου, την προώθηση των ήδη υπαρχόντων στην Ευρωπαϊκή αγορά. Φυσικά, ασκεί διαρκή εποπτικό έλεγχο στις φαρμακευτικές ουσίες που είναι ήδη διαθέσιμες στην αγορά, έτσι ώστε να είναι δυνατή η έγκαιρη επέμβαση σε περίπτωση εμφάνισης παρενεργειών (Regnstrom et al., 2010). Με άλλα λόγια, τάσσεται στον αγώνα για την υπεράσπιση της λεγόμενης “φαρμακοεπαγρύπνησης”. Αρωγός στην εκπλήρωση του σκοπού του EMA, παρουσιάζεται η βάση δεδομένων “Eudravigilance”. Η τελευταία, αποτελεί έναν συνδυασμό χρήσιμων πληροφοριών που εισάγει το κάθε κράτος μέλος. Οι εν λόγω πληροφορίες συγκεντρώνονται σε μία βάση δεδομένων και αφορούν στο περιεχόμενο των αιτήσεων αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων, καθώς και στις διαδικασίες εξέτασης των προϋποθέσεων που πληρούν τα κριτήρια διάθεσης στην αγορά (Hofer et al., 2015). Επίσης, κρατείται το ιστορικό των κλινικών δοκιμών που έχουν διενεργηθεί σε Ευρωπαϊκή κλίμακα σε διαφορετική βάση δεδομένων. Επιπλέον, ο EMA διενεργεί επισταμένο έλεγχο των παραγωγικών μονάδων φαρμάκων χρησιμοποιώντας τα εκάστοτε κρατικά όργανα ή τα άτομα που απασχολούνται με σύμβαση εξαρτημένης εργασίας στον EMA (Davis et al., 2017). Είναι αναγκαίο να σημειωθεί ότι η ενεργή συμμετοχή των εθνικών Οργανισμών Φαρμάκων στις δραστηριότητες του EMA, υπάγεται στις υποχρεώσεις που απορρέουν από την συμμετοχή στην πολιτική οντότητα της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Permanand & Vos 2010). Το φάσμα των δράσεων ελέγχου είναι δυνατόν να αποδοθεί με τον όρο “hub and spoke”, σύμφωνα με το οποίο καθίσταται πιο γρήγορη η ανάλυση των κριτηρίων που απαιτούνται για την έγκριση μιας φαρμακευτικής ουσίας (Flynn et al., 2022).

1.2.Ρυθμιστικός ρόλος του EMA

Ο κύριος άξονας γύρω από τον οποίο περιστρέφεται η δράση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων είναι η επίβλεψη των προϊόντων που βρίσκονται στο στάδιο παραγωγής. Με τον τρόπο αυτό προστατεύεται τόσο το δικαίωμα της πρόσβασης στην ιατρική περίθαλψη, όσο και η διαφύλαξη του δημοσίου συμφέροντος (EMA Annual Report 2013).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων δημιουργήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση για την συνεχή άσκηση ελέγχου των διαθέσιμων πόρων κάθε κράτους, οι οποίοι μπορούν να αποτελέσουν την πρώτη ύλη για τη δημιουργία φαρμακευτικών ουσιών (Hofer et al., 2015). Επιπροσθέτως, ο EMA φροντίζει για την αδιάκοπη εξέταση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται από την πλειοψηφία των πολιτών, ενώ παράλληλα αφουγκράζεται τις ανάγκες της κοινωνίας για τη δημιουργία νέων ή τη βελτίωση των ήδη υπαρχόντων φαρμάκων (Regnstrom et al., 2010). Πρωταρχικός στόχος του Οργανισμού είναι η εξασφάλιση της καλής ποιότητας κατάστασης των ουσιών, η οποία είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με το βαθμό ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που αυτά παρέχουν (Hofer et al., 2015). Δεν πρέπει να λησμονείται, φυσικά, πως ο διενεργούμενος έλεγχος δεν ανταποκρίνεται αποκλειστικά στην κατασκευή φαρμάκων που προορίζεται για ανθρώπινη χρήση. Εντούτοις, καλύπτει και τα ζητήματα εκείνα που συνδέονται με τον κτηνιατρικό κλάδο. Εν κατακλείδι, οι νομοθετικές διατάξεις της Ένωσης ρυθμίζουν κάθε πτυχή που σχετίζεται με το φαρμακευτικό δίκαιο (Davis et al., 2017).

1.3.Βασικές εργασίες του EMA

Είναι γνωστό πως ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων εμπίπτει στην κατηγορία των συλλογικοτήτων που διακρίνονται για την οργάνωσή τους με αποκεντρωμένη μορφή. Η καταστατική έδρα του εν λόγω Οργανισμού βρίσκεται στο Λονδίνο (Butlen-Ducuing et al., 2016). Εκκινώντας από την αυξημένη σημασία που αποδίδεται στην απόλαυση από όλους τους ανθρώπους του δικαιώματος της υγείας, γίνεται αντιληπτή η εξέχουσα θέση που λαμβάνει ο Οργανισμός στη διεθνή κοινότητα (Hofer et al., 2015). Σε κάθε περίπτωση, οι υπόλοιποι ζωντανοί οργανισμοί δεν εκφεύγουν του πλαισίου ενδιαφέροντός του, διότι ελέγχονται εξίσου

οι ουσίες που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία των ζώων. Ως ακρογωνιαίος λίθος για τη διάθεση ενός φαρμάκου στην Ευρωπαϊκή αγορά, είναι η παροχή συγκατάθεσης από την αρμόδια Επιτροπή. Σε πρώτη φάση, ωστόσο, ο ίδιος ο EMA προβαίνει στην απαραίτητη εξέταση των αιτήσεων που υποβάλλονται (Davis et al., 2017). Με άλλα λόγια, ο Οργανισμός είναι ο πρωταγωνιστής της “κεντρικής διαδικασίας” (Davis et al., 2017). Υπό αυτό το πρίσμα, οι φαρμακευτικές εταιρίες απευθύνονται το πρώτον στον EMA, καταθέτοντας όλα τα αναγκαία δικαιολογητικά για την παροχή έγκρισης. Είναι χαρακτηριστικό πως ο EMA είναι ο πλέον αρμόδιος φορέας για την πρώτη αξιολόγηση πάσης φύσεως φαρμάκων (Hofer et al., 2015). Για παράδειγμα, εκτιμά τις πιθανές θετικές και αρνητικές συνέπειες από τη διαμόρφωση ουσιών που συνδράμουν στη διαχείριση χρόνιων ασθενειών (λ.χ. διαβήτη, καρκίνος, HIV/AIDS, νευροεκφυλιστικές παθήσεις). Επιπλέον, στο πεδίο των καθηκόντων του εντάσσεται η λήψη απόφασης για τα λεγόμενα “ορφανά” φάρμακα αλλά και η εξαγωγή συμπερασμάτων για ουσίες που προορίζονται να βελτιώσουν την παραγωγικότητα των ζωικών οργανισμών (Davis et al., 2017).

Εκτός από τις καθαρά αξιολογικές αρμοδιότητες, ο EMA μεριμνά για τη διασφάλιση της ορθής διοικητικής οργάνωσης φορέων που εμπλέκονται στη δράση του. Πιο συγκεκριμένα, είναι ενδεικτικό ότι η ακτινοβολία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Υγείας τελεί σε αρμονική συνεργασία με την Οργάνωση Υγείας που αναλαμβάνει καθήκοντα παγκόσμιας κλίμακας (Hofer et al., 2015). Επιπλέον, ο EMA δραστηριοποιείται ενεργά στην παγκόσμια τάξη πραγμάτων, αφού είναι παρών στις εργασίες των τριμερών Διεθνών Διασκέψεων International Conference on Harmonisation (ICH) όπως επίσης και της VICH, η οποία συνήφθη μεταξύ των ΗΠΑ, της Ιαπωνίας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Davis et al., 2017). Ακολούθως, ο EMA αποτελείται κατά προσέγγιση από 40 εκπροσώπους της κυβερνητικής εξουσίας, σε σύνολο 30 Ευρωπαϊκών κρατών και του ΕΟΧ-ΕΖΕΣ. Συνολικά, το έμπνηχο δυναμικό που απασχολείται στον EMA ξεπερνά τους 4.000 εργαζομένους (Butlen-Ducuing et al., 2016).

Εν συνεχεία, ο κατάλογος των βασικών αρμοδιοτήτων, στις οποίες καλείται να ανταποκριθεί ο EMA, είναι δυνατόν να παρουσιαστούν ως εξής. Χρήσιμο εργαλείο για την εξαγωγή συμπερασμάτων ήταν η μελέτη των στοιχείων που συμπεριλήφθηκαν στην αναφορά για τη

δράση του Οργανισμού και ειδικότερα, στην αναφορά που έλαβε χώρα το έτος 2013 (EMA Annual Report, 2013). Αρχικά, ο EMA συνεργάζεται τόσο με τα κεντρικά όργανα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, όσο και με τους ίδιους τους εκπροσώπους των κρατών μελών (Brown et al., 2019). Επομένως, στα καθήκοντα του EMA υπάγονται (EMA Annual Report, 2013):

- Η συμβουλευτική ή γνωμοδοτική αρμοδιότητα, διότι μεριμνά για τον εμπλουτισμό του γνωστικού υποβάθρου των εμπλεκόμενων με την φαρμακευτική φορέων. Φροντίζει, δηλαδή, για την παροχή χρήσιμων πληροφοριών που μπορούν να βελτιώσουν τις συνθήκες πρόσβασης και παροχής της δημόσιας ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης.
- Η εξασφάλιση τήρησης μιας νόμιμης διαδικασίας παραγωγής και διάθεσης φαρμάκων. Απώτερη επιδίωξη αυτής της δράσης είναι η ενίσχυση της προώθησης νέων φαρμακευτικών ουσιών στους συναλλακτικούς κύκλους, τα οποία θα πληρούν τα κριτήρια της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της ποιότητας.
- Η θέσπιση πρόσφορων και κατάλληλων μεθόδων για την αδιάκοπη αξιολόγηση των φαρμάκων, προκειμένου να διασφαλιστεί πως δεν τίθεται σε κίνδυνο η υγεία των πολιτών (λ.χ. λόγω παρενεργειών).
- Η παροχή της απαραίτητης ώθησης προκειμένου οι υπεύθυνοι των παραγωγικών μονάδων να οδηγούνται στη δημιουργία νέων φαρμάκων ή την ποιοτική εξέλιξη αυτών που ήδη διατίθενται στην αγορά.
- Η καθιέρωση των επιτρεπόμενων ορίων της χρήσης φαρμάκων για κτηνιατρικούς σκοπούς, η υπέρβαση των οποίων θα έχει ως αποτέλεσμα την ανάκληση της κυκλοφορίας τους.
- Η ανάπτυξη επικοινωνίας μεταξύ των εκπροσώπων διαφορετικών βαθμίδων της υγείας, με σκοπό να αναδεικνύονται τα υπάρχοντα προβλήματα και να προτείνονται πιθανές λύσεις.
- Η θέση σε κυκλοφορία εγγράφων που περιέχουν ωφέλιμα δεδομένα αναφορικά με τις συνέπειες χρήσης μιας φαρμακευτικής ουσίας.

- Η ενασχόληση με τη διαρκή εξέλιξη των μεθόδων εξέτασης της καταλληλότητας των φαρμάκων και κατά συνέπεια, η κατάστρωση κοινής νομικής αντιμετώπισης των ζητημάτων από το σύνολο των Ευρωπαϊκών κρατών (EMA, Annual Report 2013).

Επιπροσθέτως, χωρίς αμφιβολία, η ραγδαία ανάπτυξη της τεχνολογίας έχει συμβάλλει ουσιαδώς στη δημιουργία καινοτόμων μορφών παραγωγής φαρμάκων. Μία βασική κατηγορία είναι η βιο-ομοειδής παραγωγική διαδικασία, η οποία φυσικά δεν μπορούσε να ξεφύγει από την εποπτεία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (Hofer et al., 2015). Η βιο-ομοειδής παραγωγή, όπως επίσης και η διαδικασία δημιουργίας των γενόσημων φαρμακευτικών προϊόντων, είναι γνωστές για την υψηλή φαρμακευτική δαπάνη που συνεπάγονται. Προς επίρρωση της προαναφερθείσας διαπίστωσης, το εν λόγω πόρισμα περιλαμβάνεται σε σχετική έρευνα. Σύμφωνα με αυτή, αναφέρεται πως η εφαρμογή των Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs), έχει ως αποτέλεσμα μεγάλη οικονομική δαπάνη. Αυτό αιτιολογείται από το γεγονός πως τα ασφαλιστικά ταμεία παρέχουν πλήρη αποζημίωση κάθε φορά που πρόκειται για περίπτωση χορήγησης των συγκεκριμένων φαρμάκων (Davis et al., 2017). Με άλλα λόγια, τα ESAs είναι μέρος της ευρύτερης κατηγορίας των βιο-ομοειδών προϊόντων, τα οποία χρησιμοποιούνται κυρίως για την απόκρουση της αναιμίας που εμφανίζεται μετά τη διαρκή χορήγηση χημειοθεραπειών (Butlen-Ducuing et al., 2016). Συμπερασματικά, η χρήση βιο-ομοειδών φαρμακευτικών ουσιών θεωρείται συμφέρουσα από οικονομική άποψη, εάν συγκριθεί με τη χρήση των πρωτότυπων βιολογικών ουσιών. Έτσι, ο προσανατολισμός της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης ενδείκνυται να είναι τέτοιας μορφής, ώστε να ισορροπεί τόσο το συμφέρον των ασφαλιστικών ταμείων, όσο και το δικαίωμα προστασίας της υγείας (Nikolaidi, Hatzikou et al. 2013).

1.4.Πρόσφατη Αναδιάρθρωση του EMA

Δυσάρεστη διαπίστωση αποτελεί το γεγονός της ολοένα και συχνότερης διάπραξης ιατρικών σφαλμάτων κατά τη διαδικασία της απόλαυσης του δικαιώματος πρόσβασης στην ιατροφαρμακευτική περίθαλψη. Όπως συνάγεται από δεδομένα πρόσφατων ερευνών, το 1/10 των περιστατικών μη ορθής παροχής ιατρικής περίθαλψης λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια

της παραμονής ενός ατόμου σε νοσοκομειακό χώρο (Hofer et al., 2015). Ωστόσο, δεν λείπουν οι περιπτώσεις εμφάνισης αντίστοιχων φαινομένων σε κάθε στάδιο παροχής ιατρικής βοήθειας, ανεξάρτητα μάλιστα από τον τόπο στον οποίο προσφέρεται (λ.χ. κατ'οίκον παροχή φροντίδας). Στο σύνολο των Ευρωπαϊκών κρατών, ο θάνατος εκατομμυρίων φυσικών προσώπων συνδέεται αιτιωδώς με την παροχή λανθασμένης ιατρικής φροντίδας. Οι βλάβες της υγείας που προκαλούνται ενδέχεται να είναι μόνιμου (λ.χ. θάνατος) ή πρόσκαιρου χαρακτήρα (λ.χ. λοίμωξη) (Davis et al., 2017). Πέρα από την αυτονόητη επίδραση ενός ιατρικού λάθους στην κατάσταση της υγείας του παθόντος, τόσο οι συγγενείς όσο και το σύστημα υγείας θίγεται άμεσα ή έμμεσα από αυτή την πραγματικότητα (Butlen-Ducuing et al., 2016). Έχει, επίσης, παρατηρηθεί πως μεγάλο μέρος των λαθών που λαμβάνουν χώρα μπορούσαν να αποτραπούν με τη χρήση άκρας επιμέλειας και προσοχής (Thomas & Petersen 2003; European Commission 2006).

Οι αρμόδιοι φορείς της Ευρωπαϊκής Επιτροπής προχώρησαν στην υιοθέτηση κάθε πιθανής μεθόδου που θεωρείται ικανή να εξαλείψει φαινόμενα που ενδέχεται να βλάψουν την υγεία των πολιτών (Hofer et al., 2015). Για παράδειγμα, μέσα από την συχνή επικοινωνία μεταξύ των κρατών, διαμορφώνεται ένα ευρύ φάσμα τρόπων που έχουν τη δυνατότητα να εξασφαλίσουν στο έπακρο την ποιοτική παροχή ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης. Μετά τη διενέργεια σχετικών ερευνών, αναδείχθηκε η εμβέλεια του προβλήματος. Ποσοστιαία, περίπου το 8-12% των πολιτών που λαμβάνουν ιατρική φροντίδα, έρχονται αντιμέτωποι με ξαφνικές επιδεινώσεις της κατάστασής τους, οι οποίες οφείλονται κατά κύριο λόγο στις ανεπαρκείς συνθήκες παραμονής στις νοσοκομειακές εγκαταστάσεις και ειδικότερα (Hofer et al., 2015):

- στην προσβολή από λοιμώξεις κάθε είδους, οι οποίες προκαλούνται αιτιωδώς από σφάλματα σχετικά με την ιατροφαρμακευτική φροντίδα (η εν λόγω κατηγορία καταλαμβάνει κατά προσέγγιση το ¼ των συνολικών περιστατικών)
- στην λανθασμένη επιλογή φαρμακευτικών φαρμάκων
- στην ύπαρξη λαθών χειρουργικής φύσης
- στην κακή λειτουργία του ιατρικού εξοπλισμού

- στην ιατρική διάγνωση που δεν ανταποκρίνεται στα πραγματικά δεδομένα
- στην αποχή από τη διεξαγωγή των απαραίτητων εργαστηριακών εξετάσεων (Ευρωπαϊκή Επιτροπή Ασφάλειας των ασθενών 2014).

Η εποπτεία των φαρμακευτικών ουσιών ξεκινά από την παραγωγική διαδικασία αυτών και εκτείνεται μέχρι και το στάδιο που έπεται της κυκλοφορίας στην αγορά. Ειδικότερα, λαμβάνεται ειδική μέριμνα για την τήρηση της ορθολογικής χρήσης κάθε ουσίας που συνδέεται με την παροχή ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης (Flynn et al., 2022). Επιπροσθέτως, η ρύθμιση αυτού του ζητήματος σχετίζεται με την ελαχιστοποίηση των περιστατικών ιατρικών σφαλμάτων και κατά συνέπεια, της ελάττωσης των χρηματικών ποσών που απαιτούνται είτε για την παραμονή στις νοσοκομειακές εγκαταστάσεις, είτε για την αποζημίωση που δίνεται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

Έτσι, η θεμελίωση της αδιάκοπης εξέτασης των φαρμάκων θεσπίστηκε με τις νομοθετικές ρυθμίσεις της Ένωσης. Από την μία πλευρά, στο επίπεδο Οδηγιών, επικράτησε η ιδέα της φαρμακοεπαγρύπνησης (Davis et al., 2017). Από την άλλη πλευρά, με την έκδοση Κανονισμών, τα Ευρωπαϊκά όργανα έθεσαν ως στόχο και την εδραίωση της υλικοεπαγρύπνησης. Οι πολίτες, οφείλουν να ενημερώνονται συνεχώς για τις ευεργετικές ιδιότητες και τις συνέπειες μιας ενδεχόμενης αλόγιστης κατανάλωσης φαρμάκων. Φυσικά, βαρύνουσα σημασία αποδίδεται στην μετεγκριτική εποπτεία. Πιο συγκεκριμένα, η έγκριση μιας ουσίας θεωρείται ότι συνεπάγεται θετικά αποτελέσματα για τον πληθυσμό στόχο (target population), ενώ αναφέρονται (Flynn et al., 2022):

- όλες οι πραγματικές ή πιθανές απειλές της υγείας των ατόμων που προκαλεί το εν λόγω φάρμακο δεν έχουν εντοπιστεί κατά τη διαδικασία της αρχικής έγκρισης
- το ενδεχόμενο μικρότερων πληθυσμιακών ομάδων που δεν έχουν αποτελέσει αντικείμενο ερευνών και άρα, ενδέχεται οι αρνητικές συνέπειες να είναι μεγαλύτερης έκτασης από ό,τι για τον target population
- οι καταγραφές Ανεπιθύμητων Ενεργειών αποτελούν την κύρια πηγή πληροφόρησης για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης

Με αυτόν τον τρόπο, διασφαλίζεται πως πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις για την νόμιμη κυκλοφορία ενός φαρμάκου. Επιπλέον, εφαρμόζεται στην πράξη η διαδικασία της φαρμακοεπαγρύπνησης, η οποία ενδέχεται να διενεργείται κάθε φορά από τον υπεύθυνο παραγωγής της κάθε ουσίας (Hofer et al., 2015). Η φαρμακοεπαγρύπνηση, λοιπόν, είναι επιβεβλημένο να αποτελεί συνάρτηση τόσο των γενικών και αφηρημένων απειλών της υγείας, όσο και της παροχής των αναγκαίων πληροφοριών αναφορικά με τις συνέπειες κατανάλωσης ενός φαρμάκου.

Εν συνεχεία, η εκπλήρωση των καθηκόντων του EMA πραγματοποιείται μέσα από την παράλληλη λειτουργία 4 διαφορετικών τμημάτων: η στήριξη της Έρευνας και της Τεχνολογίας, η Αξιολόγηση, η Διαχείριση και Υποστήριξη των Επιχειρήσεων, η διενέργεια Επιθεωρήσεων και Φαρμακοεπαγρύπνησης). Οι προαναφερθείσες Επιτροπές έχουν ως στόχο την εξέταση κάθε σταδίου κυκλοφορίας των ουσιών. Ακόμη, δίνει χρήσιμες πληροφορίες στον τομέα της επιστημονικής έρευνας, ενώ τέλος διερευνά τους τρόπους με τους οποίους η πλειοψηφία των πολιτών μπορούν να ενημερώνονται αποτελεσματικότερα σχετικά με κάθε ζήτημα φαρμακευτικής χροιάς (www.ema.europa.eu).

Εξίσου σημαντική θεωρείται η συμβολή της τεχνολογίας στην επίτευξη των τιθέμενων στόχων (Flynn et al., 2022). Ειδικότερα, τόσο οι μηχανογραφικές όσο και οι πληροφοριακές υπηρεσίες τίθενται στη διάθεση των αρμόδιων Οργανισμών, προκειμένου να συνθέτουν τις πληροφορίες που συγκεντρώνονται καθώς και να προβαίνουν σε ανάλυση των πορισμάτων που εξάγονται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

(FDA)

2.1. Ιστορικό διαμόρφωσης του FDA

Αδιαμφισβήτητα, η ρύθμιση των ζητημάτων που σχετίζονται με την ακώλυτη πρόσβαση των πολιτών σε όλες τις παροχές υγείας αποτελεί ένα καίριο ζήτημα που διατρέχει κάθε πτυχή του καθημερινού βίου (Xu, 2021). Το Υπουργείο Εξωτερικών των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, πέρα από τη χάραξη πολιτικής στον διεθνή τομέα, έχει μεριμνήσει για τη δημιουργία της Υπηρεσίας Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών (Human and Health Services, HHS). Στα πλαίσια της τελευταίας, ιδρύθηκε ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων ή συνεκδοχικά FDA (Xu, 2021). Ο εν λόγω Οργανισμός είναι επιφορτισμένος με το καθήκον αξιολόγησης των φαρμακευτικών ουσιών που παράγονται. Με άλλα λόγια, ασκεί εποπτικό έλεγχο, διασφαλίζοντας ότι τα φάρμακα που τίθενται σε κυκλοφορία πληρούν τα κριτήρια της ποιότητας, της αποτελεσματικότητας και τέλος, της ασφάλειας (Xu, 2021). Είναι, άλλωστε, γνωστό ότι μεγάλο μέρος των οικονομικών εσόδων των Αμερικανών πολιτών διατίθεται για την παροχή φαρμακευτικών ουσιών. Επιπλέον, ο FDA, εξετάζει λεπτομερώς και άλλα είδη προϊόντων που βρίσκονται στις πρώτες προτιμήσεις των πολιτών (λ.χ. τρόφιμα, καλλυντικά, προϊόντα καπνού) (Xu, 2021). Υπάρχουν αρκετές άλλες υπηρεσίες εντός του HHS που κάνουν εργασίες που διασταυρώνονται με αυτές του FDA, όπως τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention - CDC), Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας και την Αρχή Βιοϊατρικής Προηγμένης Έρευνας και Ανάπτυξης.

Με γνώμονα ότι οι προαναφερθείσες κατηγορίες ενδέχεται να επηρεάσουν την κατάσταση υγείας ενός ατόμου, γίνεται αντιληπτό πως ο FDA εξασφαλίζει ότι τα προϊόντα που θα διατεθούν στους συναλλακτικούς κύκλους είναι ευνοϊκά ή, εναλλακτικά δεν επηρεάζουν αρνητικά την υγεία των προσώπων (Xu, 2021). Προς επίρρωση των όσων ελέγχθηκαν, εύκολα

διαπιστώνει κανείς πως ο βασικός στόχος του Αμερικανικού Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων είναι η με κάθε τρόπο προστασία του δικαιώματος στην υγεία (Adashi et al., 2022). Αρωγοί στην εκπλήρωση αυτού του σκοπού παρουσιάζονται οι χιλιάδες μισθωτοί που απασχολούνται μόνιμα στον συγκεκριμένο φορέα, τα ερευνητικά κέντρα που δημιουργήθηκαν υπό την αιγίδα του FDA και τέλος, τα κέντρα πώλησης των προϊόντων του εν λόγω Οργανισμού (7 στον αριθμό) (Adashi et al., 2022). Σε πρακτικό επίπεδο, για την συνολική ενημέρωση των Αμερικανών, ο FDA τοποθετεί στις συσκευασίες τροφίμων τις απαραίτητες ενδείξεις, έτσι ώστε ο μέσος καταναλωτής να είναι σε θέση να αντιληφθεί εάν η αγορά ενός προϊόντος είναι ευνοϊκή ή δυσμενής για τη υγεία του. Επιπλέον, δίνει στη δημοσιότητα δεδομένα σχετικά με τη παραγωγική διαδικασία των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων προϊόντων και φαρμακευτικών ουσιών, για την άρση οποιασδήποτε αμφιβολίας σχετικά με την σύστασή τους (Adashi et al., 2022). Ο FDA, τάσσεται υπέρ της έρευνας, δίνοντας μια σειρά κινήτρων προκειμένου να δημιουργούνται συνεχώς νέα φάρμακα, η ανάπτυξη των οποίων βασίζεται στην τεχνολογική ανάπτυξη και αποτελεί το εφελκυστικό για την περεταίρω εξέλιξή τους (FDA Strategic Priorities 2011).

Προχωρώντας ένα βήμα παρακάτω, αξίζει να σημειωθεί ότι ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων είναι η αρχαιότερη συλλογικότητα στην ιστορία των ΗΠΑ, η οποία φροντίζει για την εξασφάλιση της υγείας των πολιτών. Όχι μόνο επιτελεί επιστημονικό έργο, αλλά ταυτόχρονα εκδίδει αποφάσεις οι οποίες κρίνονται δεσμευτικές για το κοινωνικό σύνολο, με δεδομένο ότι αποβλέπουν στην προστασία της δημόσιας υγείας (Adashi et al., 2022). Πιο συγκεκριμένα, οι αρμοδιότητες του FDA αφορούν σε μια σειρά προϊόντων όπως: φαρμακευτικές ουσίες για ανθρώπινο ή κτηνιατρικό σκοπό, ιατροτεχνολογικά προϊόντα, καλλυντικά, ζωοτροφή, φυτικές θεραπευτικές ουσίες, ποσότητα ακτινοβολίας προϊόντων κατά την επαγγελματική τους χρήση και τέλος, την πλειοψηφία των τροφίμων. Η μορφή του Οργανισμού όπως τον γνωρίζουμε στον σύγχρονο κόσμο οφείλεται στην ψήφιση νομοθετικών διατάξεων με πεδίο τα τρόφιμα και τα φάρμακα, που πραγματοποιήθηκε το έτος 1906 (Food and Drugs Act). Σε πρότερο στάδιο, βρισκόταν στην υπηρεσία του Υπουργείου Γεωργίας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής. Είναι ενδεικτικό της ταχύρρυθμης εξέλιξής του, το

γεγονός ότι το έτος 2006, ο FDA είχε στο έμφυχο δυναμικό του περισσότερους από 10.000 εργαζόμενους συναφών με τον τομέα των φαρμάκων και των τροφίμων επαγγελματιών (λ.χ. μικροβιολόγοι, κτηνίατροι, χημικοί κ.α.). Ταυτόχρονα, ο προϋπολογισμός του ξεπερνούσε κατά προσέγγιση το 1,5 δισ. δολάρια (FDA's Origin 2009; U.S. Food and Drug Administration-Brochure 2013).

Δεν πρέπει να λησμονεί κανείς, φυσικά, πως η προσπάθεια διατήρησης της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης σε ένα ικανοποιητικό επίπεδο δεν αποτελεί εύκολο εγχείρημα (Xu, 2021). Αναφορικά με τις ΗΠΑ, διαπιστώνεται ότι η συμβολή των χημειοθεραπευτικών μεθόδων είναι ακόμα αμφιλεγόμενη. Από την μία πλευρά, έχει συνδράμει στη βελτίωση των δημόσιων δομών υγείας. Από την άλλη πλευρά, η επίτευξη αυτού του επιπέδου επέφερε και αρκετές αρνητικές συνέπειες, διότι μεγάλη μερίδα Αμερικανών πολιτών αντιμετώπισε είτε σοβαρές σωματικές κακώσεις, είτε τον θάνατο (FDA's Origin 2009; U.S. Food and Drug Administration-Brochure 2013).

Ακολούθως, ανατρέχοντας στο πρόσφατο παρελθόν των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, το έτος 1820 αποτέλεσε το έναυσμα για την ανοδική πορεία του φαρμακευτικού κλάδου. Ειδικότερα, τότε δόθηκε στη δημοσιότητα από την Φαρμακοποιία των ΗΠΑ ένα έγγραφο στο οποίο περιλήφθηκαν όλες οι πρότυπες συνταγές φαρμάκων. Η κίνηση αυτή προήλθε από την εμφάνιση φαινομένων αλλοίωσης των φαρμακευτικών ουσιών στην πράξη, η οποία αντιμετωπίστηκε έγκαιρα από την εν λόγω συλλογικότητα (Adashi et al., 2022). Με το πέρασμα των ετών έχει επικρατήσει η άποψη πως η συγκεκριμένη καταγραφή εντάσσεται στην κατηγορία των δημοσιεύσεων που απολαμβάνουν πλήρους νομιμότητας και εγκυρότητας, δεδομένου ότι δημιουργήθηκε από δραστηριοποιούμενους στον ιδιωτικό τομέα (Swann, 2008).

Αξίζει σε αυτό το σημείο να σημειωθεί πως το έτος 2006 αποτελεί ορόσημο, διότι απέχει μία χιλιετία από το έτος καθιέρωσης της προστασίας της δημόσιας υγείας. Ως εκ τούτου, αποτελεί κοινή διαπίστωση ότι η ψήφιση του νόμου με τον οποίο τέθηκε στο προσκήνιο διαφύλαξη της υγείας των καταναλωτών αποτελεί την απόρροια της Προοδευτικής Εποχής. Πιο αναλυτικά, ο

Πρόεδρος των ΗΠΑ Θεόδωρος Ρούσβελτ υιοθέτησε το έτος 1906 μια σειρά νομοθετικών διατάξεων οι οποίες προέβλεπαν ότι τρόφιμα που δεν πληρούσαν τα κριτήρια της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας και της ποιότητας δεν μπορούσαν να τεθούν στην αγορά προς κατανάλωση. Οι ρυθμίσεις αυτές ήταν το αποτέλεσμα σκληρής δουλειάς 25 ετών (Xu, 2021). Το περιεχόμενο των κανόνων δικαίου που τέθηκαν διαμορφώθηκε από την συνεργασία επιφανών επαγγελματιών που πολλούς κλάδους. Για παράδειγμα, σημαντική ήταν η συμβολή πολιτικών, επαγγελματιών υγείας, ακτιβιστικών οργανώσεων και κρατικών αξιωματούχων. Ανάμεσα στη δράση πληθώρας προσώπων ξεχώρισε η συμμετοχή του Harvey Wiley. Ο τελευταίος, υπηρέτησε ως επικεφαλής Χημικός του Προεδρείου της Χημείας στο Υπουργείο Γεωργίας των ΗΠΑ. Μάλιστα, δεν είναι λίγοι εκείνοι που αποδίδουν τη δημιουργία του FDA σε αυτόν (FDA centennial website, 2006).

Έτσι, οι εορτασμοί για την συμβολική χρονιά του 2006 έλαβαν πολλές μορφές. Είτε με τη διεξαγωγή διαλέξεων και εκδηλώσεων, είτε με τη δημοσίευση αφιερωμάτων, αποδόθηκε φόρος τιμής στην σύσταση του εν λόγω Οργανισμού, διότι θεωρήθηκε κομβικό κομμάτι της εξέλιξης της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης (FDA centennial website, 2006). Μάλιστα, η διαπίστωση αυτή καταγράφεται σε πληθώρα δημοσίων εγγράφων της εποχής, οι οποίες αποδίδουν φόρο τιμής σε όσους συνεργάστηκαν για τη διαμόρφωση του συγκεκριμένου νόμου (FDA centennial website, 2006).

Η διαδικασία αναθεώρησης του FDA διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του προϊόντος. Τα φάρμακα συνήθως περνούν από μια διαδικασία αναθεώρησης δώδεκα βημάτων από το Κέντρο Αξιολόγησης και Έρευνας Φαρμάκων του οργανισμού, με φάσεις που περιλαμβάνουν δοκιμές σε ζώα, κλινικές δοκιμές και επιθεωρήσεις εγκαταστάσεων (Xu, 2021). Σύμφωνα με τις Τροποποιήσεις Kefauver-Harris το 1962, οι οποίες συντάχθηκαν ως απάντηση σε σοβαρές παρενέργειες του φαρμάκου θαλιδομίδη, οι φαρμακοποιοί (ή οι χορηγοί) πρέπει να αποδείξουν ότι τα προϊόντα τους δεν είναι μόνο ασφαλή, αλλά και αποτελεσματικά. Αν και ο οργανισμός παρέχει πληροφορίες για κλινικές δοκιμές και εξετάζει τα ευρήματά τους, οι δοκιμές

διεξάγονται από τους χορηγούς φαρμάκων σε διάφορα περιβάλλοντα, όπως νοσοκομεία και πανεπιστήμια (Xu, 2021).

Έρευνες δείχνουν ότι αυτό που ο FDA χρειάζεται είναι ένας καινοτόμος σχεδιασμός των βημάτων που εμπλέκονται στην παραγωγή τροφίμων ή φαρμακευτικών προϊόντων (Adashi et al., 2022). Για να επιτευχθεί αυτό, χρησιμοποιούνται διάφορα κριτήρια, όπως το ύψος του κινδύνου που αναλαμβάνεται, το ποσοστό επιτυχίας των εργασιών που εκτελούνται και η αρμονική συνεργασία μεταξύ ιδιωτικού και δημόσιου τομέα.

2.2.Αποστολή του FDA

Είναι γεγονός, ότι ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων επικεντρώνει τις δραστηριότητές του στην προάσπιση του δικαιώματος της υγείας των Αμερικανών πολιτών. Συνεκδοχικά, θέτει το νομικό πλαίσιο το οποίο προβλέπει τα κριτήρια που είναι επιβεβλημένο να τηρούνται προκειμένου η κυκλοφορία ενός προϊόντος να είναι σύμφωνη με τους κανόνες δικαίου (Anderson et al., 2015). Ελέγχει, μεταξύ άλλων, εάν τα προς διάθεση προϊόντα πληρούν τις προϋποθέσεις της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας και της ποιότητας. Οι αρμοδιότητες ελέγχου δεν εξαντλούνται αποκλειστικά στις ουσίες που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (λ.χ. καλλυντικά, φάρμακα, τρόφιμα, ιατροτεχνολογικός εξοπλισμός), αλλά και στα προϊόντα που αφορούν στη διατήρηση της καλής κατάστασης των ζωικών οργανισμών (FDA About FDA 2013).

Εν συνεχεία, στα πλαίσια του ίδιου Οργανισμού, λαμβάνονται μέτρα για την υποστήριξη της δημόσιας υγείας. Ειδικότερα, δίνονται τα απαραίτητα κίνητρα προκειμένου να χρησιμοποιούνται στο έπακρο οι νέες τεχνολογίες και εν κατακλείδι, να εφαρμόζονται ταχύτερα οι μέθοδοι που εξελίσσουν ποιοτικά τις φαρμακευτικές ουσίες (Anderson et al., 2015). Ακόμη, φροντίζει να θωρακίσει τα πρόσωπα με τις απαραίτητες πληροφορίες, προκειμένου να έχουν τη δυνατότητα να κρίνουν εάν η χρήση ενός προϊόντος είναι ευμενής ή δυσμενής για την υγεία. Χρήσιμη θεωρείται η συμβολή του FDA στο πεδίο του καπνού. Πιο

αναλυτικά, ο ποιοτικός έλεγχος ασκείται σε κάθε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας, μέχρι και τη διάθεση στην αγορά (Anderson et al., 2015). Ειδική μέριμνα λαμβάνεται για την απόκτηση καπνιστικών ειδών από άτομα κάτω των 18 ετών, η οποία περιβάλλεται με ειδικό νομοθετικό πλαίσιο (FDA About FDA, 2013).

Ακολούθως, η προάσπιση της εγκυρότητας των παρεχόμενων από το κράτος ή από ιδιωτικούς παράγοντες φαρμάκων, ενισχύει την εμπιστοσύνη των κοινωνιών στην ισχύ της έννομης τάξης (Anderson et al., 2015). Ως εκ τούτου, μειώνονται σημαντικά τα φαινόμενα τρομοκρατικής δράσης, τα οποία συχνά σχετίζονται με την εξαπόλυση απειλών κατά της δημόσιας υγείας.

2.3. Προϊόντα αρμοδιότητας FDA

Αρχικά, ο FDA είναι επιφορτισμένος με το καθήκον εξέτασης μεγάλης γκάμας προϊόντων (Bobo et al., 2016). Ειδικότερα, ο Οργανισμός προβαίνει σε αξιολόγηση της πλειοψηφίας των τροφίμων, εξαιρουμένων των πουλερικών και του κρέατος που υπάγονται στο Υπουργείο Γεωργίας. Επίσης, ακολουθεί τις αναγκαίες διαδικασίες αξιολόγησης για ιατροτεχνολογικό εξοπλισμό, φαρμακευτικές ουσίες, εμβόλια, ιστούς για μεταμόσχευση, ακτινολογικά προϊόντα, καλλυντικά (Bobo et al., 2016). Άμεσα συνυφασμένη με την υγεία των ανθρώπινων οργανισμών είναι, φυσικά, η διατήρηση της υγείας των ζώων. Επομένως, ο FDA αξιολογεί ποιοτικά τις ζωοτροφές και τα φάρμακα που χορηγούνται στα ζώα.

Η δράση, λοιπόν, του FDA εκτείνεται και σε άλλους τομείς, οι οποίοι όμως συνδέονται άρρηκτα με το δικαίωμα στην υγεία. Πρώτον, προτάσσεται ο σεβασμός στη δημόσια ασφάλεια, δεδομένου ότι τα καταστήματα υγειονομικού ενδιαφέροντος λειτουργούν με ορισμένους κανόνες, οι οποίοι ως απώτερο σκοπό θέτουν την απρόσκοπτη ανάπτυξη του δικαιώματος στην προσωπικότητα και την απόλαυση του δικαιώματος στην υγεία (Bobo et al., 2016). Επιπροσθέτως, ο ομοσπονδιακός αυτός Οργανισμός προχωρά σε εκτίμηση των συνθηκών πώλησης τροφίμων σε επίπεδο λιανικής. Τέλος, το ρυθμιστικό του πεδίο επεκτείνεται και στην κατηγορία των φυτοφαρμάκων. Αυτό αιτιολογείται από το γεγονός ότι ενδείκνυται να τηρούνται ορισμένα επίπεδα ποσότητας φυτοφάρμακου, όταν μάλιστα ο καρπός του φυτού στο οποίο χορηγείται πρόκειται να καταναλωθεί από τα άτομα.

Το πεδίο δράσης του FDA αφορά στην άσκηση ελέγχου στις ακόλουθες κατηγορίες. Αρχικά, ο Οργανισμός επικεντρώνεται στην τοποθέτηση ειδικών σημάτων στα τρόφιμα, έτσι ώστε ο μέσος καταναλωτής να είναι σε θέση να αντιληφθεί εάν το προϊόν που επιθυμεί να αγοράσει θα επιφέρει θετικές ή αρνητικές συνέπειες για την κατάσταση της υγείας του (Bobo et al., 2016). Η ίδια διαδικασία ακολουθείται και στην περίπτωση των συμπληρωμάτων διατροφής. Εξαιρέση από την προαναφερθείσα ρύθμιση συνιστά η διαχείριση των πουλερικών αλλά και των προϊόντων κρέατος, η οποία υπάγεται στο Υπουργείο Γεωργίας (Bobo et al., 2016). Ακόμη, ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων έχει την ευθύνη εποπτείας της κατανάλωσης θηραμάτων, όπως λ.χ. ελαφιού. Δεν ξεφεύγει του πεδίου δράσης του η αξιολόγηση του πόσιμου νερού καθώς και οι ουσίες που περιέχονται στις τροφές που προορίζονται για τη διατροφή των βρεφών (Bobo et al., 2016). Σχετικά με τις φαρμακευτικές ουσίες που καλύπτουν ανθρώπινες ανάγκες, ο FDA έχει την αρμοδιότητα να διασφαλίζει ότι τα φάρμακα που βρίσκονται στην παραγωγική διαδικασία ή είναι ήδη προσβάσιμα στην αγορά πληρούν τα κριτήρια της ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (Zhong et al., 2018). Δεν πρέπει να παραλειφθεί η αναφορά στην εκτίμηση της καλής κατάστασης των εμβολίων και των προϊόντων αίματος (Zhong et al., 2018). Με άλλα λόγια, οι αρμόδιοι υπάλληλοι του Αμερικανικού Οργανισμού μεριμνούν για την παροχή αδειών για τη δημιουργία και τη διάθεση των εμβολίων στο ευρύ κοινό (Di Prima et al., 2016). Επίσης, τίθεται το νομοθετικό πλαίσιο διεξαγωγής ερευνών που στόχο έχουν τη βελτίωση των εμβολίων και άλλων προϊόντων που αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης (Patridge et al., 2016). Είναι πρόδηλο, ωστόσο, πως χωρίς την σύμπραξη των τεχνολογικών επιτευγμάτων το υψηλότερο επίπεδο απόλαυσης του δικαιώματος στην υγεία δεν θα ήταν εφικτό. Με βάση αυτήν την σκέψη, ο FDA εντοπίζει τις αρνητικές και τις θετικές πτυχές της χρήσης ιατρικών μηχανημάτων (Di Prima et al., 2016). Ειδικότερα, ο Οργανισμός δίνει την προβλεπόμενη αδειοδότηση κάθε φορά που πληρούνται οι προϋποθέσεις που τίθενται στο νόμο. Επίσης, καθορίζονται τα υποδείγματα δημιουργίας φαρμακευτικών ουσιών, τα οποία είναι επιβεβλημένο να ακολουθούνται πιστά στην παραγωγική διαδικασία (Di Prima et al., 2016). Και στο μετελεγκτικό στάδιο, ασκείται εποπτεία για την συνεχή αξιολόγηση των φαρμάκων

και τροφίμων, έτσι ώστε να υπάρξει η έγκαιρη επέμβαση των αρμόδιων φορέων εάν προκύψει πρόβλημα (Bobo et al., 2016). Η εκτίμηση των βλαπτικών αποτελεσμάτων που συνεπάγεται η χρήση συσκευών που εκπέμπουν ακτινοβολία εντάσσεται στα καθήκοντα του FDA. Πιο συγκεκριμένα, το κέντρο βάρους των ερευνών εντοπίζεται στον εξοπλισμό που απαιτείται για τη διενέργεια μαστογραφίας, αλλά και σε κάθε άλλη συσκευή (λ.χ. θεραπεία υπερήχων, λαμπτήρες για ηλιοθεραπεία) που έχει ως αποτέλεσμα την εκπομπή ακτινοβολίας. Οι ενέργειες του Οργανισμού αφορούν επίσης στην τοποθέτηση σημάτων καταλληλότητας σε παρασκευάσματα που προορίζονται για τον εξωτερικό καλλωπισμό των ανθρώπων. Η απόφαση περί καταλληλότητας των κτηνιατρικών προϊόντων και των τροφών των ζωικών οργανισμών, αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της ευθύνης του FDA. Τέλος, ο FDA κρίνεται ως πλέον αρμόδιος φορέας για την εκτίμηση των προϊόντων καπνού (FDA About FDA 2013).

2.4.Διάρθρωση του FDA

Είναι γνωστό ότι ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής υπάγεται στη δικαιοδοσία του Υπουργείου Υγείας και Ανθρωπίνων υπηρεσιών των ΗΠΑ. Σε οργανωτικό επίπεδο, με καθήκον εσωτερικής διαχείρισης επιφορτίζεται το Γραφείο του Επιτρόπου (Wackhaure et al., 2019). Το έργο του Επιτρόπου, επιπλέον, επικουρείται από τέσσερις διευθύνσεις που αναφέρονται σε τέσσερα διαφορετικά πεδία δραστηριοτήτων. Ειδικότερα, λειτουργεί η διεύθυνση που αναφέρεται στα ιατρικά προϊόντα που καλύπτουν όλο το φάσμα της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης (Wackhaure et al., 2019). Επιπλέον, εξέχοντα ρόλο επιτελούν οι διευθύνσεις που συνδέονται με τη ρύθμιση ζητημάτων που αφορούν τα καπνιστικά προϊόντα και τα τρόφιμα. Τέλος, αξιοσημείωτη είναι η άσκηση εποπτείας στις Διεθνείς Ρυθμιστικές Επιχειρήσεις και την Πολιτική καθώς και στα εσωτερικά εργατικά ζητήματα που προκύπτουν σε επίπεδο των παραγωγικών μονάδων.

Η σοβαρότητα της ανάληψης της θέσης του Επιτρόπου γίνεται προφανής, εάν αναλογιστεί κανείς το γεγονός πως ο Πρόεδρος των ΗΠΑ έχει την αρμοδιότητα για την επιλογή του προσώπου που θα εκπροσωπεί εσωτερικά και εξωτερικά τον Οργανισμό (Wackhaure et al., 2019). Το σύνολο των Γερουσιαστών του Αμερικανικού Κογκρέσου, μάλιστα, εκφράζει την

επιβεβαίωση ή την απόρριψη του προσώπου που έχει επιλεγεί για την στελέχωση του FDA (Voet, 2020). Η χρονική διάρκεια της θητείας του ορίζεται με βάση τη βούληση του Αμερικανού Προέδρου. Με άλλα λόγια, δεν υπάρχει κάποιο αυστηρό χρονικό πλαίσιο το οποίο είναι ενδεδειγμένο να τηρηθεί (Wackhaure et al., 2019). Η χάραξη της πολιτικής του Οργανισμού πραγματοποιείται με μέριμνα του Γραφείου του Επιτρόπου (Office of Commissioner, OC). Ο OC, δηλαδή, εξασφαλίζει την αποδοτική εκπλήρωση των καθηκόντων του FDA και την έγκαιρη παρέμβασή του κάθε φορά που παρουσιάζεται ανάγκη προς τούτο (Voet, 2020). Επιπλέον, οι δικαιοδοτικές υποχρεώσεις του Επιτρόπου μοιράζονται σε έξι επιμέρους διευθύνσεις, η κάθε μία από τις οποίες ασχολείται με διαφορετικό τομέα. Κύριοι πυλώνες δράσης είναι οι διεθνείς σχέσεις, η θέσπιση κατευθυντήριων αρχών και η διαμόρφωση στρατηγικής (EduNeering Holdings 2009).

Εν συνεχεία, πρωταρχικής σημασίας για την πραγματοποίηση των δραστηριοτήτων του Αμερικανικού Οργανισμού θεωρείται η συμβολή του Γραφείου Ρυθμιστικών Θεμάτων (Office of Regulatory Affairs, ORA) (Voet, 2020). Πιο αναλυτικά, επικεφαλής του εν λόγω Γραφείου ήταν ο Αναπληρωτής Επίτροπος των Κανονιστικών Υποθέσεων (Associate Commissioner for Regulatory Affairs, ACRA). Από την μία πλευρά, η διαχείριση των ρυθμιστικών θεμάτων επικεντρώνεται στην ενδυνάμωση της δημόσιας υγείας. Αυτό είναι δυνατόν να επιτευχθεί με την πληροφοριακή θωράκιση των καταναλωτών, προκειμένου να έχουν τη δυνατότητα να αντιλαμβάνονται τι περιέχεται στα τρόφιμα ή τα φάρμακα που διατίθενται στους συναλλακτικούς κύκλους (Wackhaure et al., 2019). Επιπροσθέτως, το Γραφείο μεριμνά για την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη συμπόρευση των παραγόμενων προϊόντων με τα αντίστοιχα πρότυπα που έχουν τεθεί από τους αρμόδιους Οργανισμούς. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται η πιθανότητα κυκλοφορίας ελαττωματικών αγαθών, τα οποία ενδέχεται να πλήξουν την κατάσταση της υγείας των ατόμων (EduNeering Holdings 2009).

Προχωρώντας ένα βήμα παρακάτω το Office of Regulatory Affairs (ORA) ή εναλλακτικά, το Γραφείο των Ρυθμιστικών Υποθέσεων μεταθέτει το κέντρο ενδιαφέροντός του στα βιομηχανικά και παραγωγικά κέντρα που ελέγχονται από τον FDA. Ως εκ τούτου, προέχει η οργάνωση ζητημάτων που σχετίζονται με την συμμόρφωση των παραγόμενων φαρμάκων και

τροφίμων με τα υποδείγματα που έχουν τεθεί από τους σχετικούς διεθνείς και παγκόσμιους Οργανισμούς. Επιπλέον, το συγκεκριμένο Γραφείο σχετίζεται με την κατάσταση σχεδίου δράσης για την εξάλειψη πιθανών μελλοντικών κινδύνων (Wackhaure et al., 2019). Η διοίκηση του Γραφείου τελεί σε αρμονική συνύπαρξη με πολιτειακούς παράγοντες, προκειμένου ο καθορισμός των δράσεων να περιβάλλεται απευθείας με νομοθετική ισχύ. Ακόμη, παρέχεται ο αναγκαίος προσανατολισμός στο πεδίο της βιομηχανικής παραγωγής και στις λοιπές ρυθμιστικές αρχές. Τέλος, ασκείται εποπτικός έλεγχος στα αγαθά που εισάγονται από τον FDA, επί τη βάση μιας σειράς θεσπισμένων ενεργειών (EduNeering Holdings 2009; FDA About FDA 2013).

Πιο συγκεκριμένα, οι διευθύνσεις του Αμερικανικού Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων είναι επτά στον αριθμό και καλύπτουν τους παρακάτω τομείς:

- CBER = Center for Biologics Evaluation and Research [Κέντρο για την αξιολόγηση βιολογικών παραγόντων και Έρευνας]
- CVM = Center for Veterinary Medicine [Κέντρο για Κτηνιατρική]
- CFSAN = Center for Food Safety and Applied Nutrition [Κέντρο για την ασφάλεια των Τροφίμων και την εφαρμοσμένη Διατροφή]
- CTP = Center for Tobacco Products [Κέντρο για τα Προϊόντα Καπνού]
- CDRH = Center for Devices and Radiological Health [Κέντρο για Ιατροτεχνολογικά προϊόντα και Ακτινολογική υγεία]
- CDER = Center for Drug Evaluation and Research [Κέντρο για την αξιολόγηση Φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και Έρευνας]
- NCTR = National Center for Toxicological Research [Εθνικό Κέντρο Τοξικολογικών Ερευνών] (FDA About FDA 2013; FDA About the FDA Organization Charts 2014).

Το τελευταίο χρονικό διάστημα, το Γραφείο Διεθνών Ρυθμιστικών Υποθέσεων και Πολιτικής του FDA, ενέταξε στη δικαιοδοσία του το Γραφείο των Ρυθμιστικών Υποθέσεων του FDA. Καινοτομία θεωρήθηκε, επίσης, η δημιουργία του Γραφείου Ιατρικών Προϊόντων και Καπνού.

Στην αρμοδιότητα του τελευταίου, εμπίπτουν θέματα που σχετίζονται με φαρμακευτικές ουσίες παραγόμενες από βιολογικά ή συμβατικά προϊόντα, καθώς και η αξιολόγηση καπνιστικών προϊόντων αλλά και προϊόντα ειδικών ιατρικών προγραμμάτων (Voet, 2020). Επιπλέον, το Γραφείο των Τροφίμων και των Κτηνιατρικών Φαρμάκων είχε καθήκον οργάνωσης τόσο του κέντρου για την ασφάλεια των τροφίμων όσο και του κέντρου για τις φαρμακευτικές ουσίες που προορίζονται για φαρμακευτική χρήση (FDA, About the FDA Organization Charts 2014).

Χωρίς αμφιβολία, ο FDA αποτέλεσε την πρώτη φαρμακευτικού ενδιαφέροντος Οργάνωση στην ιστορία των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής. Ο Ομοσπονδιακός Οργανισμός τάσσεται στον αγώνα για την προάσπιση του δικαιώματος της των ατόμων. Εξασφαλίζει, μεταξύ άλλων, ότι τα προϊόντα κάθε είδους (λ.χ. καλλυντικά, κτηνιατρικά φάρμακα, τρόφιμα, εμβόλια κ.α.) πληρούν στο έπακρο τα κριτήρια της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας και της συμμόρφωσης με τα τιθέμενα φαρμακευτικά πρότυπα (Wackhaure et al., 2019). Ο FDA εξασφαλίζει την ακώλυτη πρόσβαση των πολιτών όχι απλά στις υπηρεσίες ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, αλλά στην κατάκτηση της πλήρους σωματικής και ψυχικής υγείας (Voet, 2020). Επομένως, ο FDA δίνει τα απαραίτητα εφόδια στις βιομηχανίες φαρμακευτικών και ιατρικών προϊόντων για τη συνεχή βελτίωση των ουσιών που θέτουν σε κυκλοφορία. Επίσης, επιτελεί συμβουλευτικό ή γνωμοδοτικό ρόλο κάθε φορά που γίνεται επεξεργασία μιας καινούριας μορφής παραγωγής φαρμακευτικών ουσιών και πάσης φύσεως ιατρικού εξοπλισμού (Voet, 2020).

2.5.Αναδιοργάνωση FDA

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής διαθέτει στην φαρέτρα του διάφορα εργαλεία, προκειμένου να διασφαλίσει ότι όλοι οι πολίτες ανεξαιρέτως θα έχουν τη δυνατότητα πρόσβασης στις υπηρεσίες ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης και κατ' επέκταση της απόλαυσης του δικαιώματος στην υγεία (Ciociola et al., 2014). Η δράση του καλύπτει όλο το φάσμα των προϊόντων που περιέχουν ουσίες που ενδέχεται να βλάψουν ανθρώπινους ή ζωικούς οργανισμούς. Επομένως, ο FDA, διασφαλίζει

ότι οι Αμερικανοί πολίτες έχουν πρόσβαση σε υπηρεσίες δεδομένων για την εξαγωγή πληροφοριών που σχετίζονται με την σύσταση των φαρμάκων και των τροφίμων (Brown & Wobst, 2021). Επιπλέον, καθορίζει τα νομοθετικά πλαίσια εντός των οποίων πραγματοποιείται η παραγωγή καπνιστικών ειδών. Είναι, με άλλα λόγια, η κινητήριος δύναμη δημιουργίας νέων φαρμάκων και τροφίμων που εξυπηρετούν αποδοτικότερα τις ανάγκες των ανθρώπων και τελούν σε συνάρτηση με τα υποδείγματα που έχουν διαμορφωθεί από την πρακτική πολλών ετών (Bijwaard et al., 2015). Μέσα από αυτή τη διαδικασία, προλαμβάνεται η οποιαδήποτε πιθανότητα εμφάνισης τρομοκρατικών φαινομένων (Ciociola et al., 2014). Ως επιστέγασμα των προαναφερθέντων, καθολική προτροπή συνιστά η συντονισμένη δράση των εμπλεκόμενων φορέων προκειμένου το δικαίωμα στην υγεία να διατηρείται αναλλοίωτο για το σύνολο των πολιτών. Αυτή είναι και η κατευθυντήρια αρχή που επιτελεί ο FDA, με κύριο αρωγό την ορθολογική χρήση των επιστημονικών και τεχνολογικών πορισμάτων.

Ακολούθως, σύμφωνα με τα όσα ειπώθηκαν από την Επίτροπο του Αμερικανικού Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων στο πλαίσιο της συμμετοχής της στο Βρετανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Προϊόντων Υγειονομικής Περίθαλψης (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) τον Μάρτιο του έτους 2014, η ενοποίηση της παγκόσμιας τάξης πραγμάτων σε όλους τους τομείς (λ.χ. πολιτικό) έχει καταλυτική επίδραση στο οικονομικό πεδίο (Brown & Wobst, 2021). Ως εκ τούτου, ανακύπτει η ανάγκη εξισορρόπησης των οικονομικών συμφερόντων και της διατήρησης του δικαιώματος στην υγεία σε τέτοιο επίπεδο, ώστε να μην καθίσταται έρμαιο των εκάστοτε πολιτικών και οικονομικών επιδιώξεων. Η εν λόγω επιδίωξη τοποθετείται χρονικά σε μία περίοδο που τόσο τα τεχνολογικά όσο και τα επιστημονικά επιτεύγματα γνωρίζουν μεγάλη άνθηση (Ciociola et al., 2014). Επίσης, οι παραγόμενες φαρμακευτικές ουσίες εμφανίζονται ολοένα και πιο πολύπλοκες, με στόχο να ανταποκριθούν στις αυξανόμενες ανάγκες των ατόμων. Στον σύγχρονο κόσμο εφαρμόζονται αυστηρά πλαίσια ελέγχου για την παραγωγή και την κυκλοφορία φαρμακευτικών ουσιών και φαρμάκων. Ακόμη, εκφράζεται η αναγκαιότητα για αξιολόγηση των παροχών των ασφαλιστικών ταμείων, έτσι ώστε να μειωθεί σημαντικά η φαρμακευτική δαπάνη (Bijwaard et al., 2015).

Οι προαναφερθείσες θεμελιώδεις αρχές καταγράφηκαν στα πλαίσια της Κατεύθυνσης για την Παγκόσμια Ασφάλεια και την Ποιότητα των Προϊόντων ή εναλλακτικά Pathway to Global Products and Safety (U.S. Food and Drug Administration 2011). Στην εν λόγω έκθεση διατυπώθηκε η επιδίωξη της επέκτασης της ακτινοβολίας του FDA, πέρα από την Αμερικανική Ήπειρο, σε όλο τον κόσμο (Brown & Wobst, 2021). Η ανάγκη προσαρμογής στα σύγχρονα δεδομένα είναι δυνατόν να επιτευχθεί μέσω της συνεχούς ανανέωσης του νομοθετικού πλαισίου που ρυθμίζει όλα τα στάδια από την παραγωγή μέχρι την τελική διάθεση των φαρμάκων (Ciociola et al., 2014). Με αφετηρία την παραδοχή ότι η υγεία αποτελεί το ύψιστο αγαθό, το οποίο αποτελεί έκφραση της ελεύθερης ανάπτυξης της προσωπικότητας των πολιτών, διαπιστώνεται ότι η νομοθετική προσέγγιση των εν λόγω ζητημάτων είναι επιβεβλημένο να γίνει με τον ίδιο τρόπο σε παγκόσμια κλίμακα (Hamburg 2014).

Η συμπίεση, λοιπόν, του FDA με τις συνεχώς μεταβαλλόμενες συνθήκες του σύγχρονου κόσμου ανέδειξε την ανάγκη για μετατροπή του τρόπου λειτουργίας του (Bijwaard et al., 2015). Ειδικότερα, προτάθηκε η διαμόρφωση ενός νέου διευθυντικού κέντρου του Ομοσπονδιακού Οργανισμού, εκτός των συνόρων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (Ciociola et al., 2014). Το κέντρο αυτό θα είχε την αρμοδιότητα άσκησης ελέγχου στα διεθνή παραγωγικά κέντρα. Επιπλέον, θα επικεντρωνόταν στην εποπτεία των ασχολούμενων με τον τομέα της επιστημονικού κλάδου, τόσο σε διεθνές όσο και σε Αμερικανικό επίπεδο (Hamburg 2014).

Η πεμπουσία της δράσης του Οργανισμού εντοπίζεται στην οργάνωση των διαθέσιμων ανθρώπινων και οικονομικών πόρων. Αυτό που απαιτείται είναι ένας εξ ολοκλήρου καινοτόμος σχεδιασμός των βημάτων που ακολουθούνται για την παραγωγή τροφίμων ή φαρμάκων (Ciociola et al., 2014). Προς την εκπλήρωση αυτού του σκοπού χρησιμοποιούνται διάφορα κριτήρια, όπως το μέγεθος του κινδύνου που αναλαμβάνεται, το ποσοστό της επιτυχίας των εργασιών που διεκπεραιώνονται καθώς και η αρμονική συνεργασία ιδιωτικού και δημόσιου τομέα. Τα κράτη μέλη κρίνεται επιβεβλημένο να επικοινωνούν μεταξύ τους, με στόχο να καταστρώνουν το σχέδιο δράσης τους για την επίτευξη του υψηλότερου επιπέδου ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης (Brown & Wobst, 2021). Απαραίτητη προϋπόθεση

θεωρείται η παραγωγή προϊόντων που στην πράξη είναι αποτελεσματικά, ασφαλή και ποιοτικά (Hamburg 2014).

Εν κατακλείδι, αυτό που προέχει είναι η διαμόρφωση μιας δικλείδας ασφαλείας για τους αποδέκτες του δικαιώματος στην υγεία, που δεν είναι άλλοι από τους πολίτες (Ciociola et al., 2014). Η διαχείριση ζητημάτων υγειονομικού ενδιαφέροντος απαιτείται να πραγματοποιείται με τον ίδιο τρόπο σε όλα τα κράτη. Ως εκ τούτου, οι κοινωνοί θα έχουν εμπιστοσύνη στην ισχύ της έννομης τάξης και στις φαρμακευτικές ουσίες που παράγονται από αυτήν (Bijwaard et al., 2015). Ευχάριστη διαπίστωση αποτελεί το γεγονός της δημιουργίας του Διεθνούς Συντονισμού των Ιατρικών Ρυθμιστικών Αρχών (International Coalition of Medical Regulatory Authorities, ICMRA), που αποτελεί το κεντρικό φορέα οργάνωσης των παγκοσμίων θεμάτων υγειονομικού ενδιαφέροντος (Hamburg 2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Συγκριτική Ανάλυση Μεταξύ FDA και EMA

3.1.Χρονικό Πλαίσιο και Κλινικά Στοιχεία για την Έγκριση Νέων Φαρμάκων

Στην ίδια κατεύθυνση, η μελέτη των Jorppi et al., (2020) συνέκρινε την διαδικασία έγκρισης μεταξύ των δύο ρυθμιστικών οργανισμών. Οι ρυθμιστικοί οργανισμοί αντιμετωπίζουν συνεχή πίεση για να επιταχύνουν την ανάπτυξη, την αναθεώρηση και την έγκριση φαρμάκων για σοβαρές ασθένειες. Τόσο ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) όσο και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) υποστηρίζουν την κλινική ανάπτυξη φαρμάκων και την επιτάχυνση των διαδικασιών επανεξέτασης και έγκρισης (Jorppi et al., 2020). Τα προγράμματα αυτά προορίζονται να ανταποκριθούν στις προσδοκίες των παρασκευαστών φαρμάκων και των ασθενών, οι πρώτοι είναι πρόθυμοι να λανσάρουν γρήγορα νέα φάρμακα για να μεγιστοποιήσουν την απόδοση της επένδυσης και οι δεύτεροι να έχουν πρόσβαση σε δυναμικά καινοτόμες θεραπείες το συντομότερο δυνατό (Jorppi et al., 2020). Τα επιταχυνόμενα προγράμματα που εφαρμόζονται από τον FDA παρέχουν μικρότερους συνολικούς χρόνους επανεξέτασης από τους τυπικούς και αντιπροσωπεύουν την αναφερόμενη ταχύτερη διαδικασία από ό, τι στον EMA (Rawson et al. 2018). Η προηγούμενη αίτηση και οι μικρότεροι χρόνοι επανεξέτασης στο FDA σε σύγκριση με τον EMA μπορεί να προσφέρουν στον ευρωπαϊκό οργανισμό τη δυνατότητα να αξιολογήσει τα ίδια φάρμακα με βάση πιο ολοκληρωμένες πληροφορίες (Jorppi et al., 2020). Για να το ελεγχθεί αυτό, αξιολογήθηκαν πρώτα οι καθυστερήσεις στις ημερομηνίες αίτησης των νέων φαρμάκων - δηλαδή των νέων χημικών μορίων και των αρχικών βιολογικών παραγόντων - που αδειοδοτήθηκαν τόσο από τον FDA όσο και από τον EMA και συγκρίθηκαν οι χρόνοι αναθεώρησής τους (Jorppi et al., 2020). Στη συνέχεια, διερευνήθηκαν οι διαφορές στα διαθέσιμα στοιχεία κατά τη στιγμή της έγκρισης από τον EMA φαρμάκων που έχουν ήδη αδειοδοτηθεί από τον FDA μέσω ταχείων προγραμμάτων (Jorppi et al., 2020).

Στη μελέτη αυτή εντοπίστηκαν τα φάρμακα που εγκρίθηκαν από τον FDA από τον Ιανουάριο του 2015 έως τον Δεκέμβριο του 2017 χρησιμοποιώντας 3 αναφορές που δημοσιεύθηκαν από

τον οργανισμό (FDA, 2018). Συγκρίθηκαν: η ημερομηνία έγκρισης, πληροφορίες σχετικά με το είδος της διαδικασίας χορήγησης άδειας και πληροφορίες σχετικά με τα αποδεικτικά στοιχεία που υποβλήθηκαν στην αίτηση για άδεια κυκλοφορίας (Marketing Authorization-MA) από τη βάση δεδομένων Drugs@Fda (Drugs@FDA 2018). Οι χρόνοι επανεξέτασης στις ΗΠΑ υπολογίστηκαν ως ο αριθμός των ημερών που πέρασαν από την ημέρα της αίτησης για ερευνητικό νέο φάρμακο έως την πρώτη έγκριση του FDA (Zimmer, 2014). Οι ημερομηνίες της έρευνας για την εφαρμογή του νέου φαρμάκου ελήφθησαν από έγγραφα του FDA και την αντίστοιχη διοικητική αλληλογραφία. Ταξινομήθηκαν οι αιτήσεις είτε ως ταχείες είτε ως μη ταχείες διαδικασίες.

Έτσι, αποδείχθηκε ότι την περίοδο 2015-2017 ο FDA χορήγησε άδεια για 113 νέα φάρμακα, 55 μέσω της μη ταχείας διαδικασίας και 58 μέσω ενός ή περισσότερων εσπευσμένων προγραμμάτων (Kashoki et al., 2020). Από αυτούς, τα 66 είχαν αδειοδοτηθεί στην ΕΕ έως το πρώτο τρίμηνο του 2018. Μόνο 6 εγκρίθηκαν πριν από το 2015 (trabectedin το 2007; sugammadex το 2008; insulin degludec, lixisenatide και defibrotide το 2013; και daclatasvir το 2014) (Kashoki et al., 2020). Από τα 58 φάρμακα που εγκρίθηκαν από τον FDA σε ένα ή περισσότερα επιταχυνόμενα προγράμματα, τα 32 έφτασαν στην αγορά της ΕΕ έως τον Μάρτιο του 2018 (Kashoki et al., 2020). Από τα 47 φάρμακα (113-66) που έχουν εγκριθεί από τον FDA αλλά όχι ακόμη από τον EMA μέχρι τον Μάρτιο του 2018, όλα εκτός από 3— η benznidazole (νόσος Chagas), seconidazole (βακτηριακή κολπίτιδα) και plecetanide (χρόνια ιδιοπαθής δυσκοιλιότητα) εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του EMA και ως εκ τούτου θα αξιολογηθούν (ή έχουν ήδη αξιολογηθεί) από τον ευρωπαϊκό οργανισμό (Kashoki et al., 2020).

3.1.1. Χρόνοι Επανεξέτασης Φαρμάκων

Ο μέσος χρόνος αναθεώρησης για τα 66 φάρμακα που εγκρίθηκαν και από τους δύο οργανισμούς ήταν μεγαλύτερος στον EMA από ό, τι στον FDA (Kashoki et al., 2020). Η καθυστέρηση αυτή περιλαμβάνει τις 60 ημέρες που είναι η μέση περίοδος που χρειάστηκε η Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας βάσει της θετικής γνώμης της CHMP (Kashoki et al., 2020). Ο μέσος χρόνος επανεξέτασης ήταν επίσης μικρότερος για τα

φάρμακα που υποβλήθηκαν σε ταχέα προγράμματα του FDA από ό, τι για τα ίδια φάρμακα που εγκρίθηκαν από τον EMA, τα οποία υποβλήθηκαν όλα στην τυπική διαδικασία, δηλαδή χωρίς επιταχυνόμενη αξιολόγηση. Η διάμεση καθυστέρηση υποβολής των αιτήσεων στον EMA σε σύγκριση με τον FDA ήταν 7 ημέρες (IQR -21 έως 57) και για τα 66 φάρμακα που εγκρίθηκαν και από τους δύο οργανισμούς και 7,5 ημέρες (IQR -9 έως 64) για όσους έχουν λάβει άδεια από τον FDA μέσω επιταχυνόμενων προγραμμάτων (Kashoki et al., 2020).

3.1.2. Διαφορές στα Αποδεικτικά Στοιχεία

Για τα 32 φάρμακα που εγκρίθηκαν από τον FDA μέσω ταχέων προγραμμάτων και επίσης αδειοδοτήθηκαν από τον EMA εξετάστηκαν οι βασικές δοκιμές στους φακέλους που υποβλήθηκαν και στους δύο οργανισμούς (Polak et al., 2020). Εντοπίστηκαν μόνο διαφορές στα στοιχεία που υποστηρίζουν τις αιτήσεις για 7 φάρμακα: τον συνδυασμό anibactam + ceftazidime; ribociclib; tipiracil + trifluridine; nusinersen; atezolizumab; venetoclax; Και ο συνδυασμός sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir. Για την anibactam + ceftazidime υποβλήθηκαν μεγαλύτερες μελέτες στον EMA, ο οποίος επίσης ενέκρινε περισσότερες ενδείξεις σε σχέση με τον FDA: ενδοκοιλιακή λοίμωξη, ουρολοίμωξη, νοσοκομειακή πνευμονία, Gram-αρνητικές λοιμώξεις, αντί μόνο ενδοκοιλιακής λοίμωξης και ουρολοίμωξης (Polak et al., 2020). Για το ribociclib παρουσιάστηκαν στον EMA πιο οριστικά και ακριβή δεδομένα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, τα οποία, ωστόσο, δεν οδήγησαν σε καμία ρυθμιστική δράση. Για την tipiracil + trifluridine υποβλήθηκαν στον EMA δεδομένα παρακολούθησης μεγαλύτερης διάρκειας, υποδεικνύοντας υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, αλλά καμία ουσιαστική μεταβολή στη μέση συνολική επιβίωση (1,8 μήνες στο τέλος της πρώτης παρακολούθησης [FDA] έναντι 2 μηνών στο τέλος της δεύτερης παρακολούθησης [EMA]) (Polak et al., 2020). Αν και ο φάκελος του EMA για το nusinersen περιελάμβανε πιο ώριμα δεδομένα από τη βασική δοκιμή που παρουσιάστηκε στον FDA και δεδομένα από μια συνεχιζόμενη δοκιμή φάσης III σε ασθενείς που ξεκίνησαν αργότερα, δεν εγκρίθηκαν πρόσθετες ενδείξεις και δεν αναφέρθηκαν πρόσθετες πληροφορίες εκτός από ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε οσφυϊκή παρακέντηση (Polak et al., 2020). Η Atezolizumab εγκρίθηκε από τον EMA για το

ουροθηλιακό καρκίνωμα και τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Για την πρώτη ένδειξη, ο φάκελος του EMA περιελάμβανε τα ενδιάμεσα αποτελέσματα μιας δοκιμής φάσης III που δεν υποβλήθηκε στον FDA. Η ένδειξη για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα αδειοδοτήθηκε μόνο από τον FDA μετά την έγκριση για ουροθηλιακό καρκίνωμα. Ο ευρωπαϊκός οργανισμός ανέφερε κίνδυνο συνδρόμου λύσης όγκου, αλλά επέκτεινε την ένδειξη του venetoclax σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία με διαγραφή 17p ή μεταλλάξεις TP53 με βάση μια υποστηρικτική μελέτη που ο FDA δεν είχε εξετάσει. Για το sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir ο EMA θεώρησε επίσης ως πιλοτικές δοκιμές 2 μελέτες στον υγιή πληθυσμό (Polak et al., 2020). Αν και η πιλοτική δοκιμή POLARIS 2 απέτυχε να επιτύχει τον στόχο της (κατωτερότητα έναντι διπλής θεραπείας), η ένδειξη δεν περιορίστηκε στη θεραπεία συγκεκριμένων ασθενών όπως στις ΗΠΑ. Ο EMA σημείωσε επίσης την επανεμφάνιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος παρά τη χρήση αυτού του συνδυασμού (Polak et al., 2020).

3.1.3. Αποφάσεις για Νέες Εφαρμογές Μάρκετινγκ Φαρμάκων

Στη μελέτη των Kashoki et al., (2017), μελετήθηκε η διαδικασία έγκρισης νέων φαρμάκων από τους 2 οργανισμούς κατά το χρονικό διάστημα 2014-2016. Η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη προσπάθεια να συγκριθούν οι αποφάσεις έγκρισης του EMA και του FDA που σχετίζονται με τις εφαρμογές μάρκετινγκ και τους λόγους για τυχόν διαφορές. Μια προηγούμενη αξιολόγηση των ρυθμιστικών αποτελεσμάτων του FDA μεταξύ Ιανουαρίου 2006 -Οκτωβρίου 2008 διαπίστωσε ότι ο EMA και ο FDA είχαν παρόμοια ποσοστά έγκρισης (67% και 64%, αντίστοιχα) και το 64% των αιτήσεων εγκρίθηκαν και από τους δύο οργανισμούς (Jenkins, 2008). Ωστόσο, μια άλλη μελέτη νέων αιτήσεων μεταξύ 1995 και 2007 πρότεινε ότι παρά τα παρόμοια ποσοστά συνολικής έγκρισης, πολλές από τις αιτήσεις που εγκρίθηκαν από τον FDA δεν εγκρίθηκαν από τον EMA και αντίστροφα (Huckle, 2008). Στην ομάδα των αποφάσεων των οργανισμών από το 2014 έως το 2016, διαπιστώθηκε υψηλή συμφωνία (91%) στις αρχικές αποφάσεις των οργανισμών σχετικά με την έγκριση κυκλοφορίας (Kashoki et al., 2017). Η συμφωνία αυξήθηκε σε 98% μετά την εξέταση των εκ νέου υποβληθεισών ή επανεξετασθεισών αιτήσεων, παρόλο που οι οργανισμοί δεν επανεξετάζουν τις περισσότερες

αιτήσεις ούτε προσπαθούν συγκεκριμένα να καταλήξουν στις ίδιες αποφάσεις. Σε αυτή την μελέτη ο EMA είχε υψηλότερο ποσοστό έγκρισης φαρμάκων πρώτου κύκλου σε σχέση με τον FDA. Οι αρχικές αποφάσεις για μη έγκριση από τον FDA (13% FDA έναντι 3% EMA) αντανακλούσαν μια ποικιλία παραγόντων, που οδηγούνται από διαφορετικά συμπεράσματα του οργανισμού σχετικά με την αποτελεσματικότητα, γεγονός που δεν προκαλεί έκπληξη καθώς αναμένεται κάποια διαφορά στην κρίση από ανεξάρτητες αξιολογήσεις (Kashoki et al., 2017). Η επίδραση των διαφορών στα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα ήταν πιο ορατή στους τύπους έγκρισης (7 προϊόντα) και στις εγκεκριμένες ενδείξεις (12 προϊόντα) (Kashoki et al., 2017). Οι διαφορές στα κλινικά δεδομένα που υποβλήθηκαν για την υποστήριξη μιας αίτησης ήταν η δεύτερη πιο κοινή αιτία των αποκλιόντων αποτελεσμάτων του FDA και του EMA. Παρόλο που η μελέτη αυτή δεν επικεντρώθηκε στις συγκρίσεις του χρόνου έως την υποβολή ή την έγκριση από τον οργανισμό μιας αίτησης, τονίζεται ότι ορισμένες περιπτώσεις ανομοιοτήτων στα κλινικά δεδομένα σχετίζονταν με τον διαφορετικό χρόνο υποβολής και τη διαθεσιμότητα των δεδομένων (Kashoki et al., 2017). Για παράδειγμα, για τις αιτήσεις που υποβλήθηκαν πρώτα στο FDA, δεν ήταν ασυνήθιστο τα δεδομένα στις υποβολές του EMA να είναι πιο ώριμα, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμών που βρίσκονταν σε εξέλιξη κατά τη στιγμή της υποβολής στο FDA, συχνά επειδή είχαν πλέον ολοκληρωθεί. Αυτό εξήγησε επίσης πολλές περιπτώσεις διαφορών μεταξύ των οργανισμών όσον αφορά τον τύπο της έγκρισης κυκλοφορίας και την εγκεκριμένη ένδειξη (Kashoki et al., 2017). Παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη ομοιότητα στα βασικά ζητήματα επιστημονικής ερμηνείας δεδομένων που τέθηκαν από τον FDA και τον EMA κατά τη διάρκεια ανασκοπήσεων των ίδιων αιτήσεων. Συγκεκριμένα, οι περισσότερες από τις εγκρίσεις δεύτερου κύκλου του FDA (δηλαδή, εγκρίσεις μετά την εκ νέου υποβολή των αιτήσεων) βασίστηκαν στην υποβολή από τον χορηγό των ίδιων πρόσθετων δεδομένων που είχε λάβει ο EMA κατά την αρχική του εξέταση είτε από την αρχή είτε μετά από αίτημα (Kashoki et al., 2017). Δεν συγκρίθηκε ο χρόνος του οργανισμού από την πρώτη υποβολή έως την έγκριση των αιτήσεων για να αξιολογηθεί ο αντίκτυπος αυτών των διαφορών στις διαδικασίες. Οι μόνοι θεραπευτικοί τομείς που ξεχώρισαν όσον αφορά την απόκλιση των αποτελεσμάτων συνολικά ήταν η ογκολογία και

η αιματολογία. Σε αυτές τις περιοχές οι υποβολές στον EMA ήταν συχνά μεταγενέστερες από ό, τι στον FDA και, όπως σημειώθηκε παραπάνω, συχνά περιελάμβαναν πρόσθετες κλινικές δοκιμές ή πιο ώριμα δεδομένα από την ίδια κλινική δοκιμή από ό, τι υποβλήθηκαν στον FDA (Kashoki et al., 2017). Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο EMA ήταν πιο πιθανό από τον FDA να χορηγήσει τυπική έγκριση (ενώ ο FDA εξέδωσε επιταχυνόμενη έγκριση) ή μια ευρύτερη ένδειξη. Εκτός από την πλειοψηφία των προϊόντων στην μελέτη αυτή, οι διαφορές των αποτελεσμάτων στην ογκολογία / αιματολογία μπορεί να έχει επηρεαστεί από παράγοντες που σχετίζονται με το χρονοδιάγραμμά της κάθε μελέτης/ αίτησης, συμπεριλαμβανομένης της αυξανόμενης χρήσης εργαλείων ταχείας ανάπτυξης και πρόσβασης, που χαρακτηρίζονται από τον νόμο περί ασφάλειας και καινοτομίας του FDA, ο οποίος, μεταξύ άλλων, καθιέρωσε τον χαρακτηρισμό Breakthrough Therapy του FDA το 2012, αρκετά χρόνια πριν από τη θέσπιση του προγράμματος «Φάρμακα προτεραιότητας» (PRIME) του EMA το 2016 (EMA 2015). Κατά την αξιολόγηση των διαφορών στις ενδείξεις, παρατηρήθηκαν θέματα διακύμανσης στις προσεγγίσεις του EMA και του FDA (Hennrich & Korpa, 2019). Για παράδειγμα, μεταξύ των προϊόντων για τα οποία οι υποστηρικτικές δοκιμές έδειξαν αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που είχαν αποτύχει στη θεραπεία πρώτης γραμμής, οι εγκεκριμένες ενδείξεις του FDA περιορίζονταν συνήθως στον πληθυσμό που μελετήθηκε (αποτυχίες θεραπείας ή υποτροπές), ενώ ο EMA στις ενδείξεις του περιλαμβάνει επίσης ασθενείς για τους οποίους η θεραπεία πρώτης γραμμής δεν ήταν κατάλληλη. Άλλες παραλλαγές περιελάμβαναν περιγραφές διαγνωστικών κριτηρίων ή φαρμακογονιδιωματικών χαρακτηριστικών (π.χ. γονότυπος του ιού της ηπατίτιδας C) για την περιγραφή του συνιστώμενου πληθυσμού ασθενών, αρκετά για να κάνουν μια αξιοσημείωτη διαφορά στον πληθυσμό-στόχο (Kashoki et al., 2017). Δεδομένου ότι οι ενδείξεις ενδέχεται να επηρεάσουν την κλινική πρακτική και την επιστροφή των εξόδων για φάρμακα, τα οποία έχουν και τα δύο περιφερειακές διακυμάνσεις, υπάρχει περιθώριο για περαιτέρω εξέταση και συζήτηση σχετικά με τη σημασία ορισμένων από τις διαφορές που παρατηρήθηκαν (Hennrich & Korpa, 2019). Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να εξεταστούν εντός των περιορισμών της μελέτης. Η ανάλυση κάλυψε μια σύντομη χρονική περίοδο και τα αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν επικρατούσες θεραπευτικές περιοχές όπως η

ογκολογία. Αυτός ο τομέας έχει υποστεί μια έκρηξη νέων ερευνών και παραγόντων που επηρεάζουν τις αποφάσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, όπως ο εντοπισμός νέων υποπληθυσμών θεραπείας και η εξέταση αποδεκτών τελικών σημείων στις κλινικές δοκιμές, επιπλέον της ήδη αναφερθείσας έμφασης στη χρήση οδών ταχείας ανάπτυξης (Hennrich & Korka, 2019). Η μελέτη επίσης δεν περιελάμβανε προϊόντα αίματος, εμβόλια ή βιολογικά φάρμακα, μια απόφαση που ελήφθη απλώς και μόνο επειδή οι περισσότερες προηγούμενες συγκρίσεις τα έχουν επίσης αποκλείσει, αλλά έναν τομέα που θα μπορούσε να είναι ενδιαφέρον για μελλοντική διερεύνηση. Μερικοί μπορεί να θεωρήσουν ότι περιορίζει τον προσδιορισμό των λόγων διαφωνίας των οργανισμών αφού βασίστηκε αποκλειστικά σε πληροφορίες από γραπτές κριτικές του EMA και του FDA (Hennrich & Korka, 2019). Δεν συμπεριλήφθηκαν άλλα έγγραφα ως κύριες πηγές πληροφοριών, όπως τα πρακτικά συνεδριάσεων του FDA ή της Επιστημονικής Συμβουλευτικής Επιτροπής του EMA, ούτε λήφθηκαν συστηματικά συνεντεύξεις από το προσωπικό του οργανισμού. Ωστόσο, οι Ευρωπαϊκές Δημόσιες Εκθέσεις Αξιολόγησης του EMA (European Public Assessment Reports-EPARs) και οι αναθεωρήσεις του FDA είναι επίσημα αρχεία που τεκμηριώνουν το σκεπτικό των οργανισμών για ρυθμιστικές αποφάσεις και βρέθηκαν πλήρεις και ενημερωτικές (Hennrich & Korka, 2019). Η ανάγνωσή τους αποκάλυψε εντυπωσιακά παρόμοια στοιχεία στον τρόπο με τον οποίο οι οργανισμοί προσέγγισαν τις ίδιες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων υποθέσεων, ερωτήσεων και συναφών προβληματισμών. Δεν αξιολογήθηκε εάν οι εμπειρογνώμονες των δύο οργανισμών συναντήθηκαν για να συζητήσουν αναπτυξιακά προγράμματα ή αιτήσεις υπό εξέταση (Hennrich & Korka, 2019). Αυτό θα ήταν το πιο κατατοπιστικό αν συγκρίνονταν τα ομοια αποτελέσματα, σε μια πιο περίπλοκη διερεύνηση. Τέτοιες συζητήσεις κατά τη διάρκεια του 2014 -2016 δεν ήταν ο κανόνας, εκτός ίσως από κάποιες αναθεωρήσεις εφαρμογών ογκολογίας (Hennrich & Korka, 2019).

3.2. Σύγκριση Αποφάσεων Έγκρισης Γενόσημων Φαρμάκων

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA) και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency-EMA) έχουν συνεχή συνεργασία σε επιστημονικά, τεχνικά και ρυθμιστικά θέματα. Πρόσφατα, ο FDA συνέκρινε

τις ρυθμιστικές αποφάσεις του σχετικά με τις εφαρμογές κυκλοφορίας των γενόσημων φαρμάκων με εκείνες του EMA κατά την χρονική περίοδο 2017-2020. Με βάση τα δεδομένα αυτής της μελέτης σύγκρισης, ο FDA επικεντρώθηκε στη συλλογή πληροφοριών για γενόσημα φάρμακα που εξετάστηκαν μέσω της κεντρικής διαδικασίας έγκρισης κυκλοφορίας του EMA (Hwang et al., 2020). Η απόφαση του EMA για αυτές τις αιτήσεις αναθεωρήθηκε και συγκρίθηκε με τις αποφάσεις του FDA για το ίδιο φαρμακευτικό προϊόν που υποβλήθηκε στον FDA από τον ίδιο αιτούντα. Υπήρξε συμφωνία 95% με το αποτέλεσμα της επανεξέτασης των αιτήσεων για αιτήσεις κυκλοφορίας που υποβλήθηκαν τόσο στον FDA όσο και στον EMA (Hwang et al., 2020). Αξίζει να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή δεν αξιολόγησε την ομοιότητα των δεδομένων που υποβλήθηκαν στις εν λόγω αιτήσεις. Αυτή η προκαταρκτική εξέταση των δεδομένων καταδεικνύει υψηλό ποσοστό συμφωνίας μεταξύ του FDA και του EMA, υποδηλώνοντας ότι είναι εύλογα ευθυγραμμισμένα όσον αφορά τις αποφάσεις σχετικά με τις εγκρίσεις κυκλοφορίας γενόσημων φαρμάκων (Hwang et al., 2020). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο FDA έλαβε μεγαλύτερο αριθμό αιτήσεων για κάθε κατηγορία φαρμάκων σε σύγκριση με τον EMA. Ο αριθμός των αιτήσεων γενόσημων φαρμάκων που περιλαμβάνονται σε αυτή τη μελέτη σύγκρισης είναι περιορισμένος και, ως εκ τούτου, θεωρείται προκαταρκτική αξιολόγηση. Ορισμένες πρόσθετες ερωτήσεις που πρέπει να διερευνηθούν στο μέλλον μπορεί να είναι η περαιτέρω κατανόηση, είναι για παράδειγμα:

- Οι εταιρείες υποβάλλουν παρόμοιο υποστηρικτικό υλικό στον FDA και τον EMA
- Χρησιμοποιούν και οι δύο οργανισμοί τα ίδια ή παρόμοια κριτήρια αξιολόγησης κατά την εξέταση του υποστηρικτικού υλικού
- Πόσο παρόμοιες είναι οι επιθεωρήσεις του FDA και του EMA στις τοποθεσίες όπου διεξάγονται μελέτες βιοϊσοδυναμίας;

Στις ΗΠΑ, υπάρχει μια διαδικασία για εγκρίσεις γενόσημων φαρμάκων. Αφού μια φαρμακευτική εταιρεία υποβάλει μια συντομευμένη αίτηση νέου φαρμάκου (Abbreviated New Drug Application-ANDA), ο FDA διεξάγει αυστηρή ανασκόπηση των υλικών και των δεδομένων που υποβάλλονται για να διασφαλίσει ότι το γενόσημο φαρμακευτικό προϊόν

αποδίδει με τον ίδιο τρόπο και μπορεί να αντικαταστήσει το φάρμακο αναφοράς (Hwang et al., 2020). Στην ΕΕ, η διαδικασία επιτρέπει στους αιτούντες πολλές οδούς, επιτρέποντας σε μια φαρμακευτική εταιρεία τέσσερις μεθόδους για την έγκριση ενός γενόσημου φαρμάκου: εθνικές, αμοιβαίας αναγνώρισης, αποκεντρωμένες και κεντρικές διαδικασίες εξουσιοδότησης. Σύμφωνα με την ετήσια έκθεση του EMA για το 2019, το 90 % των φαρμάκων, κυρίως γενόσημων φαρμάκων, που εισήλθαν στην αγορά της ΕΕ εγκρίθηκαν μέσω της εθνικής, αμοιβαίας ή αποκεντρωμένης διαδικασίας. Σε αυτή τη μελέτη των εφαρμογών γενόσημων φαρμάκων, στόχος ήταν να συγκριθούν οι αποφάσεις του FDA και του EMA σε διάστημα τεσσάρων ετών, 2017-2020, ως παράθυρο στον αντίκτυπο των δραστηριοτήτων των οργανισμών στην τεχνική συνεργασία. Εξετάστηκαν αιτήσεις για τις οποίες οι δύο οργανισμοί είχαν διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά την έγκριση, αξιολογώντας τους επιστημονικούς και κανονιστικούς λόγους στους οποίους οφείλονται οι εν λόγω διαφορές. Οι πληροφορίες σχετικά με τις άδειες κυκλοφορίας του EMA κατά την περίοδο 2017-2020 και ο κατάλογος των εγκεκριμένων και μη εγκεκριμένων γενόσημων φαρμάκων που υποβλήθηκαν στον EMA εξήχθησαν από το παράρτημα 10 των ετήσιων εκθέσεων που δημοσιεύθηκαν από τον EMA και από τις μηνιαίες εκθέσεις της (Committee for Medicinal Products for Human Use-CHMP) (Hwang et al., 2020). Οι πληροφορίες για την έγκριση των γενόσημων φαρμάκων και των υποβολών ANDA στις ΗΠΑ εξήχθησαν από τη βάση δεδομένων του (Document Archiving, Reporting and Regulatory Tracking System-DARRTS) του FDA. Η βάση δεδομένων του FDA δεν είναι διαθέσιμη στο κοινό. Εντοπίστηκαν αιτήσεις γενόσημων φαρμάκων που ελήφθησαν από τον EMA για περίοδο 4 ετών (2017-2020) και συγκρίθηκε ο αριθμός των εγκεκριμένων αιτήσεων φαρμάκων από τον EMA και τον FDA (τα έτη έγκρισης δεν περιορίστηκαν στο 2017-2020). Ο EMA, κατά τη χρονική περίοδο 2017-2020, ενέκρινε 61 αιτήσεις φαρμάκων και, για την ίδια περίοδο, ο FDA ενέκρινε 3.243 αιτήσεις γενόσημων φαρμάκων (Angelis & Phillips, 2021). Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται τα φάρμακα που έλαβαν έγκριση ανά χρόνο από τους δύο οργανισμούς.

Έτος	Αιτήσεις έγκρισης φαρμάκων από EMA	Αιτήσεις έγκρισης φαρμάκων από FDA
2017	22	843
2018	9	810
2019	15	836
2020	15	754
Ολικό	61	3243

Συγκρίνοντας τα μοναδικά γενόσημα φάρμακα που υποβλήθηκαν προς έγκριση, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα διαπίστωσαν ότι υπήρχαν 42 μοναδικά προϊόντα αναφοράς για 61 εγκρίσεις αιτήσεων (Angelis & Phillips, 2021). Για παράδειγμα, εάν ένα προϊόν υποβλήθηκε από τρεις διαφορετικούς αιτούντες, απαριθμήθηκε ως ένα μοναδικό γενόσημο φάρμακο. Συγκρίνοντας αυτά τα μοναδικά φαρμακευτικά προϊόντα, η FDA ενέκρινε τελικά 31 (Angelis & Phillips, 2021). Τα 11 φάρμακα που απέμειναν είτε δεν εγκρίθηκαν από το FDA επειδή εξακολουθούσαν να αξιολογούνται, έλαβαν πλήρη επιστολή απάντησης ή εγκρίθηκαν με επιφυλάξεις. Η μελέτη εντόπισε περαιτέρω μοναδικές αιτήσεις γενόσημων φαρμάκων που υποβλήθηκαν από τον ίδιο αιτούντα στον FDA και τον EMA, συγκρίνοντας το αποτέλεσμα της ρυθμιστικής απόφασης. Η μελέτη έδειξε ότι 17 φάρμακα εγκρίθηκαν τόσο από τον FDA όσο και από τον EMA (Angelis & Phillips, 2021). Τέσσερα φάρμακα εγκρίθηκαν από τον EMA, ενώ ο FDA ήταν ακόμα στη διαδικασία αναθεώρησης. Αντιστρόφως, ο EMA δεν ενέκρινε εφαρμογές για το erlotinib (ο αιτών απέσυρε την αίτηση το 2020) και τις αιτήσεις γενόσημων φαρμάκων με βάση την ουσία fingolimod, οι οποίες εγκρίθηκαν και οι δύο από τον FDA. Μόνο ένα φάρμακο δεν εγκρίθηκε και από τους δύο ρυθμιστικούς οργανισμούς λόγω παρόμοιων ανησυχιών σχετικά με την ποιότητα και τις διαδικασίες παρασκευής (Angelis & Phillips, 2021). Η προκαταρκτική εξέταση των δεδομένων υποστηρίζει τις ομοιότητες στη διαδικασία έγκρισης μεταξύ του FDA και του EMA για μια εταιρεία που υποβάλλει το ίδιο

φάρμακο. Ωστόσο, υπάρχουν μερικές διαφορές όπως: διαφορά στο χρόνο κατά την υποβολή των αιτήσεων, διαφορετικό υποστηρικτικό υλικό, διαφορετικά κριτήρια αναθεώρησης που χρησιμοποιούνται από τους ρυθμιστικούς οργανισμούς και διαφορά στις νομοθετικές απαιτήσεις και τους νόμους περί διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας (Angelis & Phillips, 2021). Η εις βάθος διερεύνηση αυτών των διαφορών θα μπορούσε να παράσχει μια βαθύτερη κατανόηση της διαδικασίας έγκρισης και της σκοπιμότητας της σύγκλισης των προτύπων για την ανάπτυξη γενόσημων φαρμάκων. Επιπλέον, αν και εκτός του πεδίου εφαρμογής αυτής της ανασκόπησης δεδομένων, διαπιστώθηκε ότι ο FDA και ο EMA σπάνια ενέκριναν φάρμακα το ίδιο έτος. Σε 4 χρόνια, μόνο πέντε φάρμακα εγκρίθηκαν το ίδιο έτος και από τους δύο Οργανισμούς (Angelis & Phillips, 2021). Σε πολλές περιπτώσεις, η διαφορά στο χρονοδιάγραμμα έγκρισης ξεπέρασε αρκετά χρόνια. Ο FDA ενέκρινε τα tacrolimus, anagrelide, paclitaxel tacrolimus, γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα 8, 12 και 17 ετών, αντίστοιχα, πριν από τον EMA. Αυτή η διαφορά στα έτη έγκρισης φαίνεται να καθοδηγείται κυρίως από μερικούς παράγοντες όπως: όταν ο FDA και ο EMA έλαβαν τις αιτήσεις, υπήρχαν διαφορές στους νόμους της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) και των ΗΠΑ για τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας, τα καταστατικά αποκλειστικότητας και τις διαδικασίες αναθεώρησης των οργανισμών (Angelis & Phillips, 2021).

Στις αποφάσεις έγκρισης των οργανισμών από το 2017 έως το 2020 που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη, διαπιστώθηκε μεγάλη συμφωνία στις τελικές αποφάσεις των οργανισμών για τις αιτήσεις που υποβλήθηκαν από τον ίδιο αιτούντα. Με βάση την ανασκόπηση των δεδομένων της χρονικής περιόδου 2017-2020, η ανάλυση διαπίστωσε ότι η κεντρική διαδικασία έγκρισης γενόσημων φαρμάκων στον EMA ήταν παρόμοια με τον FDA, ωστόσο τα ευρήματα της μελέτης θα πρέπει να αξιολογηθούν εντός του πεδίου των περιορισμών της (Angelis & Phillips, 2021). Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι θα πρέπει να διεξαχθεί περαιτέρω επανεξέταση και ανάλυση για τη συγκέντρωση περισσότερων συγκριτικών πληροφοριών για τις εγκρίσεις γενόσημων φαρμάκων μεταξύ του FDA και του EMA (Angelis & Phillips, 2021).

3.3. Προώθηση Δομημένης Λήψης Αποφάσεων Ελέγχου Φαρμάκων

Οι ρυθμιστικές αρχές φαρμάκων αποφασίζουν εάν ένα νέο ιατρικό προϊόν μπορεί να λάβει άδεια κυκλοφορίας αξιολογώντας την ισορροπία οφέλους-κινδύνου του φαρμάκου, δηλαδή «εξισορροπώντας τα επιθυμητά αποτελέσματα ή "οφέλη" ενός φαρμάκου έναντι των ανεπιθύμητων επιδράσεων ή των "κινδύνων" του» (Paglialunga et al., 2017). Αυτό είναι συχνά ένα δύσκολο και περίπλοκο έργο, δεδομένου του εκτεταμένου σώματος αποδεικτικών στοιχείων που υποβάλλονται από τον αιτούντα μιας νέας αίτησης φαρμάκου (NDA) ή μιας αίτησης αδειοδότησης βιολογικών φαρμάκων (Biologics Licensing Application-BLA), όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Μια σειρά από πρόσθετες εκτιμήσεις που υπερβαίνουν τις τυπικές μετρήσεις των οφελών και των κινδύνων ενός φαρμάκου μπορούν να περιπλέξουν περαιτέρω τη διαδικασία αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας της πάθησης, της κλινικής ανάγκης με βάση τη διαθεσιμότητα των τρεχουσών θεραπειών, της αβεβαιότητας σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο τα διαθέσιμα δεδομένα κλινικών δοκιμών θα μπορούσαν να μεταφραστούν σε ευρύτερη χρήση μετά την έγκριση και της πιθανής ανάγκης για εργαλεία διαχείρισης κινδύνου (FDA, 2018). Οι αναφορές σχετικά με τις επιπτώσεις των συνταγογραφούμενων φαρμάκων και τους συμβιβασμούς τους είναι απαραίτητες για την κατανόηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου τους (Angelis & Phillips, 2021). Παρόλο που οι κλινικές δοκιμές παρέχουν επιστημονικά αντικειμενικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την ποιότητα, οι ρυθμιστικές αρχές κάνουν υποκειμενικές κρίσεις σχετικά με το ποια στοιχεία αφορούν την προβλεπόμενη ανθρώπινη χρήση του φαρμάκου, πώς να αξιολογήσουν τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, πόσο κλινικά σχετικά είναι τα στοιχεία, πόσο σχετικά σημαντικά είναι τα στοιχεία και άλλα ζητήματα (Paglialunga et al., 2017). Εν ολίγοις, η ισορροπία οφέλους-κινδύνου ενός φαρμάκου εξαρτάται τόσο από τα αντικειμενικά κλινικά δεδομένα όσο και από την υποκειμενική του ερμηνεία. Το πλαίσιο οφέλους-κινδύνου (Benefit-Risk Framework-BRF) του FDA είναι μια σημαντική πρόοδος στο ρυθμιστικό τοπίο των φαρμάκων (Paglialunga et al., 2017). Ο FDA έχει δεσμευτεί νομικά για τη σταδιακή εφαρμογή των κανόνων για χρήση στο πλαίσιο της διαδικασίας κανονιστικής

αναθεώρησης και τεκμηρίωσης των NDAs και BLAs σύμφωνα με τον νόμο περί τελών χρήσης συνταγογραφούμενων φαρμάκων (PDUFA) V το 2012 και τον PDUFA VI το 2017. Ο στόχος του BRF του FDA είναι να «βελτιώσει τη σαφήνεια και τη συνέπεια στην επικοινωνία του σκεπτικού πίσω από τις ρυθμιστικές αποφάσεις για τα φάρμακα», βοηθώντας τους χορηγούς φαρμάκων να κατανοήσουν καλύτερα τους παράγοντες που συμβάλλουν στις αποφάσεις, αλλά και διασφαλίζοντας ότι οι αξιολογήσεις του FDA είναι εύκολα κατανοητές (FDA, 2018). Αν και στο σχέδιο εφαρμογής PDUFA VI, ο FDA δηλώνει ότι θα συνεχίσει να διερευνά «πιο δομημένες ή ποσοτικές προσεγγίσεις, μεθόδους και εργαλεία ανάλυσης αποφάσεων», περιορίζει επίσης τη χρήση τους εντός του τρέχοντος, καθαρά ποιοτικού πλαισίου, χωρίς να αφήνει περιθώρια για πιθανή επέκταση σε μια πλήρως ποσοτική μέθοδο (Paglialunga et al., 2017). Αντιθέτως, οι ευρωπαϊκές ρυθμιστικές αρχές και οι ερευνητές διερευνούν έναν ρόλο για την ποσοτικοποίηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου στο πλαίσιο των διαδικασιών έγκρισης, μέσω «ρητών» προσεγγίσεων λήψης αποφάσεων που περιλαμβάνουν σαφώς καθορισμένα κριτήρια αξιολόγησης, τη σχετική σημασία τους και δεδομένα σχετικά με την απόδοση των προϊόντων (Eichler et al., 2009). Συνολικά, σε αντίθεση με την ποσοτική ανάλυση αποφάσεων, οι ποιοτικές προσεγγίσεις δεν επιτρέπουν τον ποσοτικό προσδιορισμό των τιμών, των αβεβαιοτήτων και των συμβιβασμών (Eichler et al. 2009). Με βάση τη γνωστική ψυχολογία, τη συμπεριφορική θεωρία και τη βιβλιογραφία της επιστήμης των αποφάσεων, η περιορισμένη ικανότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου να συγκεντρώνει πολλαπλά κομμάτια πληροφοριών μπορεί να αποφευχθεί με την ανάθεση αυτής της εργασίας σε ποσοτικά μοντέλα, ώστε οι υπολογιστές να μπορούν να συνδυάσουν τις πληροφορίες (Angelis & Phillips, 2021).

Οι αριθμοί μπορούν να συνδυαστούν με τρόπους που είναι αδύνατοι με τις λέξεις. Μια τέτοια ποσοτική προσέγγιση θα μπορούσε να επιτρέψει στο BRF του FDA να υποστηρίξει την αξιολόγηση των αποδεικτικών στοιχείων, των αποτελεσμάτων των αποφάσεων και της αξίας που είναι ζωτικής σημασίας για τη λήψη αποφάσεων για τους γιατρούς και τους ασθενείς (Paglialunga et al., 2017). Θα μπορούσε επίσης να διευκολύνει τη λήψη κανονιστικών αποφάσεων και την επικοινωνία σε πολύπλοκα πλαίσια αποφάσεων όπου πολλές ευνοϊκές και

δυσμενείς επιπτώσεις άνισης σχετικής κλινικής σημασίας καθιστούν δύσκολη την επίτευξη συμφωνίας σχετικά με τη συνολική ισορροπία οφέλους-ασφάλειας, ή σε περιπτώσεις που περιβάλλονται από διαφωνίες σχετικά με την ερμηνεία των αποδεικτικών στοιχείων· για παράδειγμα, όταν χρησιμοποιούνται υποκατάστατα μέτρα ως βάση του κλινικού οφέλους αντί των πραγματικών κλινικών αποτελεσμάτων (Svensson et al., 2013), συμπεριλαμβανομένης της περίπτωσης των φαρμάκων προηγμένων θεραπειών (ATMPs) (EMA, 2020). Ένα πραγματικό παράδειγμα του τρόπου με τον οποίο μια προσέγγιση ποσοτικής ανάλυσης αποφάσεων διευκόλυνε ένα κανονιστικό πλαίσιο λήψης αποφάσεων που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές ευνοϊκές και δυσμενείς επιπτώσεις υπό εξέταση περιγράφεται στο σχετικό τμήμα της περιπτωσιολογικής μελέτης κατωτέρω, για την επανεξέταση του φαρμάκου έναντι του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου, το belimumab's (Benlysta) από τον EMA. Ένα παράδειγμα προβληματικού πλαισίου αποφάσεων που θα μπορούσε να διευκολυνθεί από την ποσοτική μοντελοποίηση θα ήταν η αναθεώρηση του FDA του eteplirsen (Exondys 51), που χαρακτηρίζεται από έντονη διαφωνία σχετικά με την ερμηνεία των αποδεικτικών στοιχείων μεταξύ των εμπειρογνομόνων και του προσωπικού του FDA (Kesselheim et al., 2016). Τέλος, μια πρόσφατη περίπτωση ATMP που σχετίζεται με αβεβαιότητα στο κλινικό όφελος λόγω της χρήσης υποκατάστατου τελικού σημείου θα ήταν το voretigene neparvonac (Luxturna) για το οποίο τα τρέχοντα στοιχεία απέτυχαν να υποστηρίξουν ένα θεραπευτικό όφελος για τους περισσότερους ασθενείς, με μεγάλη ετερογένεια στο ποσοστό ανταπόκρισης και πιθανή μικρότερη διάρκεια οφελών από την αναμενόμενη (Darrow et al., 2019) . Επιπλέον, ορισμένες συνεχιζόμενες δραστηριότητες του FDA αντιπροσωπεύουν πρόσθετες ευκαιρίες για ποσοτικές μεθόδους ανάλυσης αποφάσεων που θα χρησιμοποιηθούν για την ερμηνεία και τη συγκέντρωση αποδεικτικών στοιχείων, ενισχύοντας περαιτέρω τη βάση για τη χρήση τους (Kesselheim et al., 2016). Μια τέτοια προσέγγιση θα μπορούσε να επιτρέψει τη διερεύνηση των προτεραιοτήτων και των προτιμήσεων των ασθενών σχετικά με τις αποφάσεις, συμπεριλαμβανομένης της συμβολής στην αντιμετώπιση των αντιπαραθέσεων σχετικά με την ενσωμάτωση της υποκειμενικής εμπειρίας των ασθενών στη διαδικασία αναθεώρησης (Carpenter et al., 2011). Μια άλλη πρωτοβουλία ως μέρος του PDUFA VI θα ήταν το πιλοτικό

πρόγραμμα ανάπτυξης φαρμάκων με βάση το μοντέλο (MIDD), το οποίο περιλαμβάνει μια ποικιλία ποσοτικών μεθόδων για την εξισορρόπηση των κινδύνων και των οφελών των φαρμάκων που αναπτύσσονται για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των κλινικών μελετών και της κανονιστικής επιτυχίας, τα αποτελέσματα των οποίων θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν (Carpenter et al., 2011). Τέλος, σύμφωνα με τον νόμο cures act, τα πραγματικά στοιχεία διαδραματίζουν αυξανόμενο ρόλο στις αποφάσεις για την υγειονομική περίθαλψη, μεταξύ άλλων για την παρακολούθηση της ασφάλειας μετά τη διάθεση στην αγορά, για ρυθμιστικές αποφάσεις και για την υποστήριξη καινοτόμων σχεδίων κλινικών δοκιμών, τα οποία θα μπορούσαν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την ενημέρωση κενών στα δεδομένα (Paglialunga et al., 2017).

3.3.1. Ρυθμιστικά Πλαίσια Αξιολόγησης Οφέλους-Κινδύνου

Οι προηγούμενες συνεντεύξεις με περισσότερους από 50 εμπειρογνώμονες σε θέματα φαρμάκων σε έξι ευρωπαϊκούς ρυθμιστικούς οργανισμούς αποκάλυψαν σημαντικές διαφορές απόψεων σχετικά με την έννοια των οφελών και των κινδύνων (Philips et al., 2016). Εκτός από τις ασυμβίβαστες έννοιες, πολλοί ερωτηθέντες απέτυχαν να διακρίνουν μεταξύ του μεγέθους ενός αποτελέσματος και της αβεβαιότητας της εμπειρίας του αποτελέσματος. Αυτοί οι ορισμοί έχουν εκπονηθεί για τις ρυθμιστικές αρχές του EMA, οι οποίες τους χρησιμοποιούν για να περιγράψουν την ισορροπία οφέλους-κινδύνου ενός νέου συνταγογραφούμενου φαρμάκου (Philips et al., 2016). Εν συντομία, κάθε ασθενής που ωφελείται από τη λήψη ενός φαρμάκου είναι ένα ευνοϊκό αποτέλεσμα, το οποίο περιλαμβάνει τη μείωση ή την εξάλειψη ενός ανεπιθύμητου συμπτώματος (Philips et al., 2016). Οποιοσδήποτε παρενέργειες που αποδίδονται στο φάρμακο που λαμβάνεται είναι δυσμενείς επιδράσεις. Η αβεβαιότητα συνοδεύει και τα δύο είδη επιπτώσεων. Και τα τέσσερα σημεία συμβάλλουν στην ισορροπία οφέλους-κινδύνου. Ανεξάρτητα από το πώς μετρώνται οι επιδράσεις και η αβεβαιότητα ενός φαρμάκου, καθώς πρέπει να είναι στη λήψη ρυθμιστικών αποφάσεων για την έγκριση ή κλινικών αποφάσεων για τη συνταγογράφηση, απαιτούνται κρίσεις για την ερμηνεία των αποδεικτικών στοιχείων για την κλινική του σημασία (Philips et al., 2016). Οι μετρήσεις απόδοσης ενός φαρμάκου και του δείκτη σύγκρισής του μπορεί να δείξουν μια στατιστικά

σημαντική διαφορά, αλλά αυτή η διαφορά θα μπορούσε να είναι κλινικά αδύναμη ή ασήμαντη. Έτσι, τόσο τα αντικειμενικά μέτρα όσο και οι υποκειμενικές κρίσεις κλινικής αξίας που συνδέονται με τα αποδεικτικά στοιχεία, όταν εξετάζονται παράλληλα με την αβεβαιότητα σχετικά με τις επιπτώσεις, καθορίζουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου (Philips et al., 2016). Η τρέχουσα πρακτική ενσωματώνεται στο BRF του FDA και στα έγγραφα καθοδήγησης 80 ημερών του EMA (EMA, 2015). Το BRF του FDA είναι «μια δομημένη, ποιοτική προσέγγιση που επικεντρώνεται στον εντοπισμό και τη σαφή επικοινωνία βασικών ζητημάτων, αποδεικτικών στοιχείων και αβεβαιοτήτων στην αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου του FDA και στον τρόπο με τον οποίο αυτές οι εκτιμήσεις ενημερώνουν τις ρυθμιστικές αποφάσεις». Αποτελείται από δύο βασικά στοιχεία: α) το τμήμα «Διαστάσεις οφέλους-κινδύνου», που περιγράφει τα κρίσιμα στοιχεία που λαμβάνονται υπόψη στο BRF (ανάλυση των τρεχουσών θεραπευτικών επιλογών της κατάστασης, όφελος, κίνδυνος και διαχείριση κινδύνου), μαζί με δηλώσεις «αποδεικτικών στοιχείων και αβεβαιοτήτων» και «συμπερασμάτων και λόγων», και β) την ολοκληρωμένη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου, συνδυάζοντας όλες τις διαστάσεις σε μια συνολική ανάλυση και παρέχοντας μια εξήγηση ή αιτιολόγηση της κανονιστικής σύστασης/απόφασης (Philips et al., 2016). Αντιθέτως, από το 2015 ο EMA ζητεί την κατάρτιση ενός διευρυμένου πίνακα επιπτώσεων (Effects Table-ET) για τις αρχικές εφαρμογές νέων δραστικών ουσιών και τις σημαντικές επεκτάσεις των αιτήσεων ένδειξης, ουσιαστικά έναν πίνακα των επιδόσεων του φαρμάκου σε όλες τις επιδράσεις που είναι σημαντικές για τους σκοπούς της αδειοδότησης. Σκοπός του ET είναι η «βελτίωση της συνέπειας, της διαφάνειας και της κοινοποίησης της εκτίμησης οφέλους-κινδύνου». Αυτό επιτυγχάνεται συνοψίζοντας μόνο τις ευνοϊκές και δυσμενείς επιδράσεις που μετρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές για την εναλλακτική(-ές) ουσία(-ές) φαρμάκου και το (τα) συγκριτικό(-ά) μέσο(-α) που ελήφθησαν υπόψη από τη ρυθμιστική αρχή, μαζί με περιγραφές των αβεβαιοτήτων τους. Αυτό παρέχει την πραγματική βάση για συζητήσεις και αξιολογικές κρίσεις από τις ρυθμιστικές αρχές σχετικά με την κλινική σημασία των δεδομένων και την ερμηνεία τους, οδηγώντας στην κρίση της συνολικής ισορροπίας οφέλους-κινδύνου (EMA, 2018).

Πιο συγκεκριμένα, το ET περιέχει τις ακόλουθες πληροφορίες: ονόματα και ορισμούς κάθε επίπτωσης που σχετίζεται με τη συνολική αξιολόγηση, τη μονάδα μέτρησης για κάθε επίπτωση, δεδομένα που συνοψίζουν για όλες τις επιπτώσεις τα βασικά αποτελέσματα της παρέμβασης δοκιμής και των δεικτών σύγκρισης, δήλωση σχετικά με την ισχύ των αποδεικτικών στοιχείων και τυχόν σημαντικές αβεβαιότητες ή περιορισμούς για κάθε επίπτωση, με αναφορές που προσδιορίζουν το σχετικό μέρος του κειμένου ή συγκεκριμένες πηγές δεδομένων (Philips et al., 2016).

3.3.2. Ποιοτική, Ημιποσοτική και Πλήρως Ποσοτική Αξιολόγηση Οφέλους-Κινδύνου

Για πλαίσια αποφάσεων στα οποία η ισορροπία οφέλους-κινδύνου ενός φαρμάκου είναι απλή, το τρέχον ποιοτικό BRF του FDA πιθανότατα εξυπηρετεί τις ανάγκες των αξιολογητών. Ωστόσο, για πιο σύνθετες αποφάσεις που συνεπάγονται μεγαλύτερη αβεβαιότητα σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου, οι ποσοτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούν ανάλυση αποφάσεων μπορούν να παρέχουν χρήσιμες συμπληρωματικές πληροφορίες (Morales et al., 2013). Ένα σχετικό προηγούμενο παράδειγμα μιας ποσοτικής προσέγγισης οφέλους-κινδύνου είναι η ανάλυση κινδύνου που διεξήχθη από το Κέντρο Αξιολόγησης και Έρευνας Βιολογικών Προϊόντων του FDA (Center for Biologics Evaluation and Research-CBER) για την ανασκόπηση ενός κιτ δοκιμής HIV οικιακής χρήσης, το οποίο εφάρμοσε κατανομές πιθανοτήτων και αναλύσεις ευαισθησίας για να μοντελοποιήσει την αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων (FDA, 2012). Ένα άλλο παράδειγμα θα ήταν η ανάλυση αποφάσεων που διεξήχθη από το Κέντρο Συσκευών και Ακτινολογικής Υγείας (Center for Devices and Radiological Health-CDRH) του FDA για τη στάθμιση των οφελών και των κινδύνων των ανακτήσιμων φίλτρων σε ασθενείς χωρίς πνευμονική εμβολή (Morales et al., 2013). Τέσσερις θεμελιώδεις συνιστώσες μοιράζονται για κάθε εκτίμηση οφέλους-κινδύνου: ο καθορισμός των στόχων και των κριτηρίων, ο προσδιορισμός εναλλακτικών λύσεων και επιλογών, η συλλογή δεδομένων και αποδεικτικών στοιχείων και η πρόκληση συνεπειών και προτιμήσεων. Η συνεκτίμηση μόνο αυτών των στοιχείων αντικατοπτρίζει μια καθαρά ποιοτική προσέγγιση. Η προσέγγιση γίνεται ημιποσοτική εάν ποσοτικοποιηθούν οι υπηρεσίες κοινής

ωφέλειας ή οι αξίες, η αβεβαιότητα και οι συμβιβασμοί. Ο συνδυασμός όλων αυτών των συνιστωσών χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο συνάθροισης ως αλγόριθμο ορίζει μια πλήρως ποσοτική προσέγγιση. Για απλούστερες περιπτώσεις, που παρουσιάζουν μόνο ένα ή δύο ευνοϊκά αποτελέσματα και των οποίων οι δυσμενείς επιπτώσεις είναι ήσσονος σημασίας, οι ποιοτικές προσεγγίσεις μπορεί να είναι επαρκείς. Με περισσότερα αποτελέσματα, μια ημι-ποσοτική προσέγγιση, συνοδευόμενη από ένα ET θα διασφαλίσει ότι λαμβάνονται υπόψη όλα τα αποτελέσματα (Morales et al., 2013). Για περισσότερες επιπτώσεις, και όταν υπάρχει διαφωνία μεταξύ των αξιολογητών, οι αναλύσεις ευαισθησίας σε ένα πλήρως ποσοτικό μοντέλο μπορούν συχνά να παρέχουν συμφωνία σχετικά με την απόφαση χωρίς να απαιτείται συναίνεση σχετικά με τις λεπτομέρειες. Όσον αφορά τους πόρους που απαιτούνται για ένα πλήρως ποσοτικό μοντέλο πολλαπλών κριτηρίων, οι μελέτες σκοπιμότητας του EMA για πέντε φάρμακα που εξετάζονταν προς έγκριση από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Medicinal Products for Human Use-CHMP) την περίοδο 2010-2011, διεξήχθησαν με τη συμμετοχή 4-6 εμπειρογνομόνων (συμπεριλαμβανομένου του εισηγητή ή του συνεισηγητή) εντός περιόδου έξι ωρών (EMA, 2011). Στην πολυκριτηριακή ανάλυση αποφάσεων (multi-criteria decision analysis-MCDA), οι «αλγόριθμοι» απλώς συγκεντρώνουν τα στοιχεία για να δώσουν μια συνολική ισορροπία οφέλους-ασφάλειας, δηλαδή «παραδίδοντας» τα δεδομένα σε άλλη μορφή, γεγονός που συχνά διεγείρει νέες γνώσεις σχετικά με την ισορροπία οφέλους-ασφάλειας (Morales et al. 2013). Επιπλέον, καθώς το μοντέλο διερευνάται για να φανεί αν επιτεύχθηκε το συνολικό αποτέλεσμα, η διαδικασία βοηθά τους συμμετέχοντες να καθοδηγήσουν τις προτιμήσεις αξίας τους. Όλα αυτά επιτυγχάνονται πιο εύκολα με αριθμούς παρά μόνο με λέξεις, και παρέχουν στην ομάδα επαρκή σαφήνεια για να ληφθεί μια τεκμηριωμένη απόφαση. Το μοντέλο συγκεντρώνει μόνο τα δεδομένα, δεν αντικαθιστά την ανθρώπινη κρίση, ούτε υπαγορεύει τη «σωστή» λύση. Το MCDA είναι μια μεθοδολογία για τη στάθμιση των επιλογών με μεμονωμένα, συχνά αντικρουόμενα κριτήρια, και τον συνδυασμό τους σε μία συνολική αξιολόγηση, λαμβάνοντας υπόψη τόσο την αξία των αποτελεσμάτων όσο και την αβεβαιότητά τους. Ο Χάουαρντ Ράιφα, ο ιδρυτής της ανάλυσης αποφάσεων, περιέγραψε το πνεύμα της διαδικασίας ως «διαίρει και

βασίλειου: αποσυνθέτει ένα πολύπλοκο πρόβλημα σε απλούστερα προβλήματα, βάζει τη σκέψη κάποιου κατευθείαν σε αυτά τα απλούστερα προβλήματα, επικολλά αυτές τις αναλύσεις μαζί με λογική και καταλήγει με ένα πρόγραμμα δράσης για το σύνθετο πρόβλημα». Η λογική αυτή είναι ο αλγόριθμος για το συνδυασμό των στοιχείων του μοντέλου. Στις δεκαετίες του 1960 και του '70, τα κείμενα και οι εφαρμογές ανάλυσης αποφάσεων επικεντρώθηκαν σε προβλήματα που αφορούσαν την αβεβαιότητα (DAG 1976), αλλά οι επεκτάσεις της θεωρίας των αποφάσεων διεύρυναν την αρχή ώστε να συμπεριλάβει αποφάσεις με πολλαπλούς, συχνά αντικρουόμενους, στόχους (Keeney et al. 1993). Το MCDA περιλαμβάνει πλέον τόσο την αβεβαιότητα όσο και την αξία/ όφελος. Η χρήση MCDA για τη μοντελοποίηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων θα περιλαμβάνει την αναπαράσταση αβεβαιοτήτων ως πιθανότητες και τιμές που ορίζονται ως αριθμητικά μέτρα του βαθμού στον οποίο τα αποτελέσματα πραγματοποιούν τους σχετικούς στόχους τους. Ο αλγόριθμος για το συνδυασμό αυτών των δύο είναι να πολλαπλασιαστεί η αξία/ όφελος με την πιθανότητα, όπως θα κρίνατε την εύλογη αξία μιας πιθανότητας 50-50 να κερδίσετε \$ 1,000, να είναι \$ 500 (Morales et al. 2013).

3.3.3. MCDA για ρυθμιστικές συστάσεις οφέλους-κινδύνου

Το κύριο χαρακτηριστικό του MCDA είναι ότι παρέχει έναν τρόπο μετατροπής του αντικειμενικού μέτρου της απόδοσης/οφέλους ενός φαρμάκου σε μια κοινή μέτρηση της τιμής για όλες τις επιπτώσεις του έναντι ενός ή περισσότερων δεικτών σύγκρισης (Angelis & Phillips, 2021). Αυτό επιτυγχάνεται με τον καθορισμό εύλογων διαστημάτων των δεδομένων επιπτώσεων και τη λήψη τεκμηριωμένων κρίσεων σχετικά με την κλινική σημασία αυτών των διαστημάτων. Με όλες τις επιδράσεις να μετατρέπονται σε μια κοινή μέτρηση της τιμής προτίμησης και τις σταθμίσεις να αξιολογούνται σχετικά με την κλινική σημασία των σειρών δεδομένων, καθίσταται δυνατή η προσθήκη οφελών στην ασφάλεια, παρέχοντας έτσι έναν συνολικό αριθμό δεικτών προστιθέμενης κλινικής αξίας για ένα φάρμακο (Kaza et al., 2019). Αυτή η ρητή διαδικασία και τα αποτελέσματά της βελτιώνουν τη «σαφήνεια και τη συνέπεια στην κοινοποίηση του σκεπτικού πίσω από τις ρυθμιστικές αποφάσεις για τα φάρμακα» που αποτελούν τους στόχους του BRF με τους ακόλουθους τρόπους: (i) η

απαρίθμηση των ευνοϊκών και δυσμενών επιπτώσεων καθιστά σαφές ποια οφέλη και κριτήρια κινδύνου εξετάστηκαν από τη ρυθμιστική αρχή, (ii) ο κατάλογος των επιπτώσεων παρέχει καθοδήγηση στις φαρμακευτικές εταιρείες σχετικά με το τι έχει σημασία (και, ίσως το πιο σημαντικό, δεν έχει σημασία) για τις ρυθμιστικές αρχές και διασφαλίζει τη συνέπεια για τη ρυθμιστική αρχή στην αντιμετώπιση νέων φαρμάκων για την ίδια ιατρική κατάσταση, (iii) οι σταθμίσεις καθιστούν σαφή την έκταση της στάσης κινδύνου από τους αξιολογητές, γεγονός που συμβάλλει στη μείωση της μεροληψίας στο μοντέλο, και (iv) το MCDA χρησιμοποιεί έναν αλγόριθμο για το συνδυασμό των στοιχείων που συνθέτουν το προφίλ οφέλους-ασφάλειας, που ξεπερνά την εγγενή προκατάληψη της εστίασης σε έναν μόνο ή μικρό αριθμό επιπτώσεων (Angelis & Phillips, 2021). Η ευρωπαϊκή εμπειρία με τον EMA σχετικά με τη χρήση ποσοτικής ανάλυσης αποφάσεων μετά το έργο στάθμισης οφέλους-κινδύνου και τα έργα IMI-PROTECT έχει καταδείξει τις προοπτικές χρήσης αυτών των μεθόδων για την αξιολόγηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων και τη διευκόλυνση των κανονιστικών αποφάσεων. Σήμερα, μολονότι ο EMA δεν διεξάγει ούτε επιβάλλει απαίτηση για ποσοτικές αναλυτικές μεθόδους λήψης αποφάσεων, αποδέχεται την υποβολή τέτοιων αποδεικτικών στοιχείων και διενεργεί την επανεξέταση των σχετικών μελετών. Ωστόσο, το πιο απτό στοιχείο είναι ότι ο EMA ενθαρρύνει τη χρήση ποσοτικών πλαισίων μέσω της πλήρους εφαρμογής του πίνακα επιπτώσεων, ο οποίος αποτελεί θεμελιώδες καθήκον για τη συλλογή δεδομένων, τη σύνθεση και την ανάλυση των αποδεικτικών στοιχείων ως μέρος των μεθόδων ποσοτικής ανάλυσης αποφάσεων (Kaza et al., 2019). Η περαιτέρω επεξεργασία των στοιχείων BRF του FDA θα μπορούσε να ωφεληθεί από τη διαδικασία PrOACT-URL οκτώ βημάτων ακολουθώντας την ευρωπαϊκή εμπειρία, είτε υιοθετώντας την πλήρως, είτε εν μέρει, είτε απλώς χρησιμοποιώντας μια παρόμοια προσέγγιση. Για παράδειγμα, όσον αφορά τη μερική έγκριση, η ενσωμάτωση ενός ET σε δημόσια έγγραφα μετά την αξιολόγηση ενός νέου φαρμάκου θα βελτιώνει τη διαφάνεια της ρυθμιστικής απόφασης, όπως και για τον EMA (Phillips et al., 2013). Πράγματι, η αρχή της κατασκευής του πίνακα έχει αποδειχθεί ότι αποσαφηνίζει τη σκέψη των ρυθμιστικών αρχών. Σε περίπτωση πλήρους έγκρισης, η κανονιστική διαδικασία θα μπορούσε να βελτιωθεί περαιτέρω με τη συστηματική

γνωστοποίηση του χρησιμοποιούμενου μοντέλου, όπως η στάθμιση των ευνοϊκών και δυσμενών επιπτώσεων που στήριξε την απόφαση (Kaza et al., 2019). Ενώ οι κρίσεις και οι απόψεις μπορεί να διαφέρουν με την πάροδο του χρόνου και τις γεωγραφικές περιοχές, αυτό θα δημιουργούσε μια σημαντική ευκαιρία για διαφανή διάλογο και αξιολόγηση της κλινικής συνάφειας. Εκτός από την αξιολόγηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου φαρμάκου για κανονιστική έγκριση, η ποσοτική ανάλυση αποφάσεων θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί για άλλες ρυθμιστικές αποφάσεις, όπως ο κατάλληλος χρόνος έγκρισης ενός εμβολίου για μια πανδημία. Ένα παράδειγμα θα ήταν μια εφαρμογή ποσοτικής μοντελοποίησης σχετικά με τον αντίκτυπο κινδύνου-οφέλους των εμβολίων κατά της γρίπης H1N1, ώστε να τεκμηριωθεί η απόφαση μεταξύ της έγκρισης βάσει περιορισμένων δεδομένων ή της αναμονής για τη διάθεση περισσότερων δεδομένων (Phillips et al., 2013). Τα ευρήματα έδειξαν ότι τα ποσοτικά μοντέλα θα μπορούσαν να είναι χρήσιμα για τις ρυθμιστικές αρχές για τέτοια ζητήματα δημόσιας υγείας που χαρακτηρίζονται από σημαντική αβεβαιότητα, καθιστώντας τα έτσι άμεσα σχετικά με την τρέχουσα κατάσταση της πανδημίας Covid-19.

Αν πρόκειται να κατασκευαστεί ένα ποσοτικό μοντέλο, ποιος πρέπει να το κάνει; Ένας ενδιαφέρων παραλληλισμός παρέχεται από αυτό που απαιτούν ο FDA και ο EMA για την υποβολή ενός νέου προϊόντος: στατιστικά δεδομένα που σχετίζονται με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και, ενδεχομένως, των δευτερευόντων τελικών σημείων (Kaza et al., 2019). Οι στατιστικολόγοι κάθε οργανισμού είναι διαθέσιμοι να σχολιάσουν τον πειραματικό σχεδιασμό και τις στατιστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση των δεδομένων (Phillips et al., 2013). Ίσως θα έπρεπε να υπάρχει η ίδια δυνατότητα για τη μοντελοποίηση MCDA, με κάθε αιτούντα να παρέχει το μοντέλο MCDA και τη ρυθμιστική αρχή να επικρίνει το υποβληθέν μοντέλο MCDA εάν δεν κατασκευάζει το δικό του μοντέλο από τα υποβληθέντα δεδομένα (Angelis & Phillips, 2021). Και στις δύο περιπτώσεις, η ρυθμιστική αρχή θα μπορούσε στη συνέχεια να διερευνήσει τις διαφορές απόψεων, τις αξιολογικές κρίσεις και τις αξιολογήσεις αντιστάθμισης, διεξάγοντας αναλύσεις ευαισθησίας. Τελικά, οι οργανισμοί θα πρέπει να καταστούν ικανοί να ερμηνεύουν τα μοντέλα

MCDA για την εγκυρότητά τους, καθώς έχουν μάθει να εντοπίζουν ορθές στατιστικές πρακτικές (Angelis & Phillips, 2021).

Ενώ ο FDA μόλις άρχισε να εφαρμόζει ένα ποιοτικό πλαίσιο αποφάσεων, ο EMA δοκιμάζει ποσοτικά πλαίσια για περίπου μια δεκαετία και τώρα θα λάβει υπόψη οποιοδήποτε ποσοτικό μοντέλο της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου στις ρυθμιστικές υποβολές αιτήσεων για άδεια κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων (Kaza et al., 2019). Εάν ο FDA αποφασίσει να κινηθεί προς ένα πιο ποσοτικό πλαίσιο με βάση τη βιβλιογραφία της επιστήμης των αποφάσεων και την προηγούμενη ευρωπαϊκή εμπειρία των μεθοδολογιών οφέλους-κινδύνου στη λήψη ρυθμιστικών αποφάσεων για τα φάρμακα, είναι προφανές ότι οι προσεγγίσεις δομημένης ανάλυσης αποφάσεων όπως το MCDA θα μπορούσαν να καλύψουν όλα τα απαραίτητα χαρακτηριστικά μιας σταθερής και ισχυρής αξιολόγησης οφέλους-κινδύνου. Άλλες συνεχιζόμενες πρωτοβουλίες του FDA που σχετίζονται με την ενσωμάτωση των προτιμήσεων των ασθενών, το πιλοτικό πρόγραμμα MIDD και το RWE, θα λειτουργούσαν ως περαιτέρω ευκαιρίες για τη χρήση ενός ποσοτικού πλαισίου, καθώς θα μπορούσε να εδραιώσει τα αποτελέσματά τους και να ενισχύσει τη λήψη ρυθμιστικών αποφάσεων για τα φάρμακα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Swot Ανάλυση μεταξύ FDA και EMA

4.1. Swot Ανάλυση

Η ανάλυση SWOT είναι ένα ισχυρό εργαλείο για την ανάπτυξη στρατηγικών και την ανάλυση οργανισμών και επιχειρήσεων. Η SWOT ανάλυση βασίζεται σε ένα απλό πλαίσιο που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της θέσης μιας επιχείρησης ή ενός οργανισμού σε μια ανταγωνιστική αγορά, ενώ τα αποτελέσματά της είναι ικανά να οδηγήσουν την εταιρεία στη χάραξη αποτελεσματικών και σοφών επιχειρηματικών στρατηγικών. Το SWOT αποτελεί ένα ακρωνύμιο των λέξεων «Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats» (Δυνατά σημεία, Αδυναμίες, Ευκαιρίες, Απειλές). Η SWOT ανάλυση μπορεί να βοηθήσει έναν οργανισμό να εντοπίσει τα βασικά δυνατά και αδύνατα σημεία του, ενώ παράλληλα μπορεί να βοηθήσει τον οργανισμό να εντοπίσει ευκαιρίες και απειλές που πρέπει να ληφθούν υπόψη για να διασφαλιστεί η μακροπρόθεσμη επιβίωση του ή η βέλτιστη αποτελεσματικότητά του.

4.2. Αποτέλεσμα Swot Ανάλυσης των FDA και EMA

Η ανάλυση που παρουσιάστηκε στα προηγούμενα κεφάλαια μας οδηγεί στη δημιουργία των παρακάτω πινάκων. Ο πρώτος πίνακας αφορά τη SWOT Ανάλυση για την περίπτωση του FAD ενώ ο δεύτερος πίνακας αφορά τη SWOT Ανάλυση για την περίπτωση του EMA.

Πίνακας 1. SWOT ανάλυση για την περίπτωση του FDA.

Δυνατά σημεία (Strengths)	Αδύνατα Σημεία
<ul style="list-style-type: none">• Ο FDA είναι ένας κεντρικός οργανισμός που επιβλέπει τη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων σε μία μόνο χώρα• Οι εφαρμογές αξιολόγησης φαρμάκων και η διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων παρακολουθούνται από το ίδιο οργανισμό• Ταχύτερες διαδικασίες έγκρισης φαρμάκων από τον EMA	<ul style="list-style-type: none">• Οι κλινικές έρευνες νέων φαρμάκων στις Ηνωμένες Πολιτείες συγκρίνουν το φάρμακο με ένα εικονικό φάρμακο (λιγότερο ασφαλές σύστημα σε σχέση με τον EMA)

<ul style="list-style-type: none"> • Περισσότερες εγκρίσεις φαρμάκων από τον EMA • Περισσότερες εγκρίσεις φαρμάκων για σπάνιες νόσους από τον EMA 	
Απειλές <ul style="list-style-type: none"> • Υπερβολικός παράγοντας ανησυχίας για την ασφάλεια σε βάρος των φαρμακευτικών εταιριών 	Ευκαιρίες <ul style="list-style-type: none"> • Συνεργασία μεταξύ των οργανισμών για έγκριση φαρμάκων σπάνιων νόσων

Πίνακας 2. SWOT ανάλυση για την περίπτωση του EMA.

Δυνατά Σημεία <ul style="list-style-type: none"> • Βασίζεται στον προϋπολογισμό πολλών κρατών • Η αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου βασίζεται όλο και περισσότερο σε συγκρίσεις μεταξύ των νέων και των υπαρχόντων φαρμάκων 	Αδύνατα Σημεία <ul style="list-style-type: none"> • Ο EME είναι ένας φορέας αναθεώρησης που διαχειρίζεται τη διαδικασία σε πολλά ευρωπαϊκά έθνη. • Η αξιολόγηση φαρμάκων στον EMA είναι πιο αργή σε σχέση με την αντίστοιχη του FDA. Διενεργείται από τις εθνικές υπηρεσίες των κρατών μελών.
Απειλές <ul style="list-style-type: none"> • Ο EMA φαίνεται να δείχνει μεγαλύτερο ενδιαφέρον για τη διατήρηση των εμπορικών συμφερόντων εις βάρος της ασφάλειας των ασθενών 	Ευκαιρίες <ul style="list-style-type: none"> • Συνεργασία μεταξύ των οργανισμών για έγκριση φαρμάκων σπάνιων νόσων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Συμπεράσματα

Η συγκριτική ανάλυση έδειξε ότι παρόλο που οι εταιρείες αιτούνται έγκρισης σχεδόν ταυτόχρονα στον FDA και τον EMA, τις περισσότερες φορές νέα φάρμακα επιτρέπονται στην ευρωπαϊκή αγορά μόνο μετά την έγκρισή τους στις ΗΠΑ (Downing et al. 2017) Μόνο 66 από τα 113 νέα θεραπευτικά μέσα που εγκρίθηκαν από τον FDA από το 2015 έως το 2017 είχαν αδειοδοτηθεί στην ΕΕ μέχρι το πρώτο τρίμηνο του 2018 και μόνο 6 από αυτά είχαν εγκριθεί από τον EMA πριν από το 2015. Ενδεχομένως, η προηγούμενη διαθεσιμότητα νέων φαρμάκων στις ΗΠΑ σημαίνει ότι οι υψηλότερες τιμές μπορούν να καθοριστούν σε μια ελεύθερη αγορά απλώς και μόνο για να δημιουργήσουν επιπλέον κέρδος και να τα παρουσιάσουν ως σημείο αναφοράς για τους ευρωπαίους αξιολογητές και επαγγελματίες της τεχνολογίας υγείας. Επιβεβαιώθηκε επίσης ότι ο FDA παρείχε ταχύτερες αναθεωρήσεις των εφαρμογών που αφορούσαν νέα φάρμακα από τον EMA. Τα ευρήματα αυτά για το συνολικό δείγμα είναι συγκρίσιμα με εκείνα που αναφέρθηκαν προηγουμένως από τις πιο πρόσφατες μελέτες (Downing et al. 2017), οι οποίες έδειξαν μια μέση διαφορά 66 και 67 ημερών. Λαμβανομένης υπόψη της μέσης τιμής των 60 επιπλέον ημερών που απαιτούνται για την απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής μετά τη θετική γνώμη της CHMP, τα στοιχεία αυτά συνάδουν με τη μέση διαφορά των 121 ημερών που διαπιστώθηκε στο δείγμα. Η μεγαλύτερη χρήση επιταχυνόμενων προγραμμάτων από τον FDA, (Boucaud-Maitre et al. 2017) συνέβαλε σε αυτή τη διαφορά, καθώς οι χρόνοι αναθεώρησης ήταν ακόμη μικρότεροι για τα 32 φάρμακα που εγκρίθηκαν από τον FDA μέσω ταχέων προγραμμάτων και στη συνέχεια εγκρίθηκαν από τον EMA μετά την τυπική διαδικασία. Ο χρόνος που μεσολάβησε μεταξύ της θετικής γνώμης της CHMP και της έγκρισης που χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή αντιστοιχεί στο ήμισυ της διαφοράς μεταξύ των χρόνων επανεξέτασης στους 2 οργανισμούς.

Μερικές φορές οι Ευρωπαίοι ασθενείς δεν μπορούν να επωφεληθούν από αποτελεσματικές θεραπείες που είναι ήδη διαθέσιμες στις ΗΠΑ εδώ και μήνες. Ωστόσο, σύμφωνα με τα πορίσματα της μελέτης, η μικρή διαφορά στους χρόνους επανεξέτασης της ΕΕ σε σύγκριση με

τις ΗΠΑ μπορεί να ευθύνεται μόνο εν μέρει για τέτοιες καθυστερήσεις, οι οποίες είναι πιθανότερο να οφείλονται κυρίως στη μακρά διαδικασία έγκρισης νέων φαρμάκων και στη διαπραγμάτευση των τιμών σε εθνικό επίπεδο. Ακόμη, η καθυστέρηση επιτρέπει να είναι διαθέσιμες πληρέστερες πληροφορίες σχετικά με το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των νέων φαρμάκων. Σε αντίθεση με άλλες μελέτες,(Downing et al. 2017) η ανάλυση αυτή επικεντρώθηκε στις διαφορές στις πληροφορίες που υποβλήθηκαν στους 2 οργανισμούς και υποβλήθηκαν σε ταχείες διαδικασίες του FDA. Ωστόσο, φαίνεται ότι σε σύγκριση με τα αποδεικτικά στοιχεία που υποβλήθηκαν στον FDA, μέχρι τη στιγμή της έγκρισης του EMA υπήρχαν λίγα και σχετικά ελάχιστα πρόσθετα στοιχεία πληροφοριών σχετικά με μια μειονότητα φαρμάκων. Οι νέες πληροφορίες περιελάμβαναν δεδομένα που οδήγησαν σε πρόσθετες ενδείξεις , ενδιάμεσα δεδομένα από 1 επιβεβαιωτική δοκιμή (atezolizumab), καλύτερα δεδομένα αποτελεσματικότητας (ridociclib και nusinersen), μακρύτερα δεδομένα παρακολούθησης αν και χωρίς ενδείξεις καλύτερης αποτελεσματικότητας (tipiracil+trifluridine). Ο EMA χορήγησε επίσης μια ευρύτερη ένδειξη από τον FDA σε έναν τριπλό συνδυασμό κατά του HCV παρά το γεγονός ότι δεν μπορούσε να αποδειχθεί ως μη κατώτερο σε διπλή θεραπεία σε συγκεκριμένους ασθενείς. Όσον αφορά την ασφάλεια, ο EMA παρατήρησε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με tipiracil+trifluridine και σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nusinersen που υποβλήθηκαν σε οσφυϊκή παρακέντηση. Υπήρξε κίνδυνος συνδρόμου λύσης όγκου σε ασθενείς που έλαβαν venetoclax και της επανεμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος παρά τη χρήση του sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir σε ασθενείς με HCV λοίμωξη. Τα ευρήματα δείχνουν ότι η διαδικασία έγκρισης του EMA επωφελείται από πρόσθετες πληροφορίες μόνο για μια μειονότητα φαρμάκων. Τα δεδομένα αυτά συνάδουν με τα αποτελέσματα της σύγκρισης των αιτήσεων μάρκετινγκ που αξιολογήθηκαν τόσο από τον EMA όσο και από τον FDA μεταξύ 2014 και 2016. Η μελέτη αυτή έδειξε μεγάλη συμφωνία στις τελικές αποφάσεις σχετικά με τις εγκρίσεις κυκλοφορίας (91% όταν ελήφθησαν υπόψη μόνο οι αρχικές αποφάσεις, έως και 98% συμπεριλαμβανομένης της εκ νέου υποβολής και επανεξέτασης). Αν και αυτή η μελέτη δεν

επικεντρώθηκε σε συγκρίσεις των χρόνων με την υποβολή και την έγκριση μιας αίτησης, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι ο κύριος λόγος για (σπάνιες) ασυμφωνίες ήταν οι διαφορές στα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, ακολουθούμενες από διαφορές στα κλινικά δεδομένα που υποβλήθηκαν. Συμπερασματικά, επιβεβαιώθηκε ότι:

i) η πλειονότητα των νέων φαρμάκων που εγκρίθηκαν τόσο από τον FDA όσο και από τον EMA εγκρίθηκαν για πρώτη φορά στις ΗΠΑ· ii) η διοικητική διαδικασία έγκρισης από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή αποτελεί μη αμελητέο στοιχείο της καθυστερημένης πρόσβασης νέων φαρμάκων στην ευρωπαϊκή αγορά· (iii) λαμβάνοντας υπόψη ότι η ταχύτητα της συνήθους διαδικασίας αναθεώρησης του EMA δεν προκαλεί σημαντική καθυστέρηση στην πρόσβαση σε νέα φάρμακα στην ΕΕ, δεν φαίνεται να υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω επιταχυνόμενα προγράμματα· και, τέλος, (iv) μόνο σε λίγες περιπτώσεις οι αιτούντες υποβάλλουν πρόσθετα —γενικά ελάχιστα— αποδεικτικά στοιχεία στην ευρωπαϊκή ρυθμιστική αρχή.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adashi, E. Y., Rajan, R. S., O'Mahony, D. P., & Cohen, I. G. (2022). The next two decades of mifepristone at FDA: History as destiny. *Contraception*.
- Alqahtani S, Seoane -Vazquez E, Rodriguez -Monguio R, Egual T. Priority review drugs approved by the FDA and the EMA: time for international regulatory harmonization of pharmaceuticals? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2015; 24: 709 -715
- Anderson, M., Cassell, G. H., Freire, M. C., Goldman, L., Honig, P. K., Kushner, F., ... & Sigal, E. (2015). Mission possible: how FDA can move at the speed of science.
- Angelis, A., & Phillips, L. D. (2021). Advancing structured decision-making in drug regulation at the FDA and EMA. *British journal of clinical pharmacology*, 87(2), 395-405.
- Bijwaard, K., Dickey, J. S., Kelm, K., & Težak, Ž. (2015). The first FDA marketing authorizations of next-generation sequencing technology and tests: challenges, solutions and impact for future assays. *Expert review of molecular diagnostics*, 15(1), 33-40.
- Bobo, D., Robinson, K. J., Islam, J., Thurecht, K. J., & Corrie, S. R. (2016). Nanoparticle-based medicines: a review of FDA-approved materials and clinical trials to date. *Pharmaceutical research*, 33(10), 2373-2387.
- Braverman, J. (2010). Health Economics. Chapter 15. National Health Insurance. P. Press, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
- Brown, D. G., & Wobst, H. J. (2021). A decade of FDA-approved drugs (2010–2019): Trends and future directions. *Journal of medicinal chemistry*, 64(5), 2312-2338.
- Brown, J. P., Wing, K., Evans, S. J., Bhaskaran, K., Smeeth, L., & Douglas, I. J. (2019). Use of real-world evidence in postmarketing medicines regulation in the European Union: a systematic assessment of European Medicines Agency referrals 2013–2017. *BMJ open*, 9(10), e028133.

- Butlen-Ducuing, F., Petavy, F., Guizzaro, L., Zienowicz, M., Haas, M., Alteri, E., ... & Corruble, E. (2016). Regulatory watch: Challenges in drug development for central nervous system disorders: a European Medicines Agency perspective. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(12), 813-815.
- Carpenter D, Kesselheim AS, Joffe S. Reputation and Precedent in the Bevacizumab Decision. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(2).
- Ciociola, A. A., Cohen, L. B., Kulkarni, P., Kefalas, C., Buchman, A., Burke, C., ... & FDA-Related Matters Committee of the American College of Gastroenterology. (2014). How drugs are developed and approved by the FDA: current process and future directions. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ ACG*, 109(5), 620-623.
- Contiades, X., C. Golna, et al. (2007). "Pharmaceutical regulation in Greece at the crossroad of change: Economic, political and constitutional considerations for a new regulatory paradigm." *Health Policy* 82(1): 116-129 Link: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851006001916>
- Creese, A., N. Gasman, et al. (2004). THE WORLD MEDICINES SITUATION 2004 (2nd edition) The World Medicines Situation. W. H. Organization. Geneva, World Health Organization.
- Darrow JJ. Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug Discovery Today*. 2019;24(4):949.
- Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., & Aggarwal, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *bmj*, 359.
- Decision Analysis Group. Readings in Decision Analysis. 2nd ed: Stanford Research International; 1976.

- Di Prima, M., Coburn, J., Hwang, D., Kelly, J., Khairuzzaman, A., & Ricles, L. (2016). Additively manufactured medical products—the FDA perspective. *3D printing in medicine*, 2(1), 1-6.
- Dodsworth, N. and S. Hubby (2011). "Joint EMA-FDA GCP Inspections: A Comparison between the FDA and European Inspection Process." Global Forum: 10-14 Link: http://premier-research.com/images/uploads/Joint_EMAFDA_GCP_Inspections_A_Comparison.pdf.
- Downing NS, Zhang AD, Ross JS. Regulatory review of new therapeutic agents-FDA versus EMA, 2011–2015. *New Engl J Med*. 2017; 376(14):1386-1387.
- Downing, N. S., J. A. Aminawung, et al. (2012). "Regulatory review of novel therapeutics--comparison of three regulatory agencies." *N Engl J Med* 366(24): 2284-93 Link.
- Drugs@FDA Glossary of Terms | FDA – A Reference Listed Drug (RLD) is an approved drug product to which new generic versions are compared to show they are bioequivalent.
- Dunne, S., B. Shannon, et al. (2013). "A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study." *BMC Pharmacology and Toxicology* 14(1): 1-19 Link: <http://www.biomedcentral.com/2050-6511/14/1>.
- EduNeering Holdings. (2009, 7/6/2009). "A tour of FDA." 2013, from http://www.uleduneering.com/fileadmin/user/MultiMedia/FDA_demo_new/Definition.htm. EMA and FDA (2011). Report on the Pilot EMA-FDA GCP Initiative. September 2009 – March 2011. E. M. A. a. U. S. F. a. D. Administration. London, European Medicines Agency. EMA Annual Report (2013). Annual report 2012. E. M. Agency. London, European Medicines Agency: 52.
- Eichler HG, Abadie E, Raine JM, Salmonson T. Safe drugs and the cost of good intentions. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1378-1380.
- EMA. Advanced therapy medicinal products: Overview. In: <http5s://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advancedtherapy-medicinal-products-overview>; 2020.

EMA. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/generic-hybrid-medicines>.

EMA. Benefit-risk methodology project. Work package 3 report: Field tests. 2011;EMA/227124/2011:29. Accessed 26 July 2016.

EMA. Rappporteur day 80 critical assessment report. (EMA/90842/2015). 2015.

Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority Medicines (PRIME) EMA/CHMP/57760/2015, Rev. 1). Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/enhancedearly-dialogue-facilitate-accelerated-assessment-priority-medicines-prime_en.pdf

European Commission (2006). Medical Errors. D. G. S. a. c. b. D. G. P. a. Communication, Special Eurobarometer 241 / Wave 64.1 & 64.3 – TNS Opinion & Social.

European Commission. (2012, 26 September 2012). "Safer, more effective and innovative medical devices." 2014, from http://ec.europa.eu/health/medicaldevices/files/revision_docs/pr_20120926_en.pdf.

European Medicines Agency - EU MS. (2014). "National competent authorities (human)." 2014, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000155.jsp&mid=WC0b01ac0580036d63.

European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP):<https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>

FDA About FDA. (2013, 09/19/2013). "What we do? Background. Overviews on FDA History. ." 2013, from <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>. FDA About the FDA Organization Charts. (2014, 04/11/2014). "About the FDA Organization Charts." 2014, from <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/default.htm>. FDA Approvals by month. (2014, May 2014). "Approvals by month." 2014, from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Reports.NewOriginalNDA>.

FDA Basics. (2013, 05/06/2013). "What does FDA regulate?" 2013, from <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194879.htm>.

FDA BCPI Act. (2011, 03/10/2011). "Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009." 2014, from <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/ucm215089.htm>.

FDA centennial website. (2006). "A History of the FDA and Drug Regulation in the United States." 2013, from <http://www.fda.gov/centennial/history/history.html>.

FDA Drug Safety Communications. (2014, 05/16/2014). "Drug Safety Communications." 2014, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm>.

FDA Generic Competition and Drug Prices. (2010, 03/01/2010). "Generic Competition and Drug Prices." 2014, from <http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm129385.htm>.

FDA. Agenda Item: FDA Risk Analysis of the OraQuick In-Home HIV Test Based on Clinical Trial Performances, available in FDA Center for Biologics Evaluations and Research. Paper presented at: 102nd Meeting of The Blood Product Advisory Committee (BPAC)2012.

FDA. Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision- Making, Draft PDUFA VI Implementation Plan (FY 2018 -2022). 2018.

FDA. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on FDA's efforts to enhance the patient perspective and experience in drug development and review. 2018.

FDA-CDER (2006). "The History Of Drug Regulation In the United States (Centennial Edition 2006)." F. a. D. A. C. f. D. E. a. Research, U.S. Department of Health and Human Services Link:
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/PromotingSafeandEffectiveDrugsfor100Years/UCM114469.pdf>.

FDA's Origin. (2009, 06/18/2009). "FDA's Origin & Function. FDA's History." 2013, from <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/ucm124403.htm>.

- Flynn, R., Plueschke, K., Quinten, C., Strassmann, V., Duijnhoven, R. G., Gordillo-Marañón, M., ... & Kurz, X. (2022). Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018–2019: What was the Contribution of Real-World Evidence?. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *111*(1), 90-97
- Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research advancing health through innovation 2017 new drug therapy approvals. <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ReportsBudgets/UCM591976.pdf>. Accessed 16 November, 2018
- Henrich, U., & Kopka, K. (2019). Lutathera®: the first FDA-and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy. *Pharmaceuticals*, *12*(3), 114.
- Hofer, M. P., Jakobsson, C., Zafiroopoulos, N., Vamvakas, S., Vetter, T., Regnstrom, J., & Hemmings, R. J. (2015). Impact of scientific advice from the European Medicines Agency. *Nature Reviews Drug Discovery*, *14*(5), 302-304.
- Huckle, P. Are today's regulatory submissions flawed? An industry viewpoint. Workshop Report: Predictable Outcomes – Why do Potential Winners Fail? CMR International Institute for Regulatory Science. 2008
- Hwang, T. J., Ross, J. S., Vokinger, K. N., & Kesselheim, A. S. (2020). Association between FDA and EMA expedited approval programs and therapeutic value of new medicines: retrospective cohort study. *bmj*, *371*.
- ICH (2018) ICH – harmonization for better health. [20.04.2018]; Available from: <http://www.ich.org/home.html>
- Jenkins, JK. 2008. 'New Drug Review: 2008 Update.' FDA/CMS Summit, Washington DC
- Joppi, R., Bertele, V., Vannini, T., Garattini, S., & Banzi, R. (2020). Food and Drug Administration vs European Medicines Agency: Review times and clinical evidence on

- novel drugs at the time of approval. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(1), 170-174.
- Kashoki, M., Hanaizi, Z., Yordanova, S., Veselý, R., Bouygues, C., Llinares, J., & Kweder, S. L. (2020). A comparison of EMA and FDA decisions for new drug marketing applications 2014–2016: concordance, discordance, and why. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 107(1), 195-202.
- Kaza, M., Karaźniewicz-Łada, M., Kosicka, K., Siemiątkowska, A., & Rudzki, P. J. (2019). Bioanalytical method validation: new FDA guidance vs. EMA guideline. Better or worse?. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 165, 381-385.
- Keeney R, Raiffa H. Decisions with multiple objectives: preferences and value tradeoffs. Cambridge: Cambridge University Press; 1993.
- Kesselheim AS, Avorn J. Approving a Problematic Muscular Dystrophy Drug: Implications for FDA Policy. *JAMA*. 2016;316(22):2357-2358.
- Morales JP, Li X, Irony TZ, Ibrahim NG, Moynahan M, Cavanaugh KJ. Decision analysis of retrievable inferior vena cava filters in patients without pulmonary embolism. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2013;1(4):376-384.
- Paglialunga, S., Offman, E., Ichhpurani, N., Marbury, T. C., & Morimoto, B. H. (2017). Update and trends on pharmacokinetic studies in patients with impaired renal function: practical insight into application of the FDA and EMA guidelines. *Expert review of clinical pharmacology*, 10(3), 273-283.
- Patridge, E., Gareiss, P., Kinch, M. S., & Hoyer, D. (2016). An analysis of FDA-approved drugs: natural products and their derivatives. *Drug discovery today*, 21(2), 204-207.
- Phillips LD, Fasolo B, Zafiropoulos N, et al. Modelling the risk–benefit impact of H1N1 influenza vaccines. *The European Journal of Public Health*. 2013;23(4):674- 678.
- Polak, T. B., van Rosmalen, J., & Uyl–de Groot, C. A. (2020). Expanded Access as a source of real-world data: An overview of FDA and EMA approvals. *British journal of clinical pharmacology*, 86(9), 1819-1826.

- Rawson NSB. Canadian, European and United States new drug approval times now relatively similar. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018; 96:121-126
- Regnstrom, J., Koenig, F., Aronsson, B., Reimer, T., Svendsen, K., Tsigkos, S., ... & Vamvakas, S. (2010). Factors associated with success of market authorisation applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency. *European journal of clinical pharmacology*, 66(1), 39-48.
- Sacks LV, Shamsuddin HH, Yasinskaya Y et al. Scientific and regulatory reasons for delay and denial of FDA approval of initial applications for new drugs, 2000 -2012. *JAMA.* 2014 Jan 22 -29;311(4):378 -84.
- Shulman, S. R., & Kuettel, A. (2005). Drug development and the public health mission: Collaborative challenges at the FDA, NIH, and Academic Medical Centers. *Buff. L. Rev.*, 53, 663.
- Svensson S, Menkes DB, Lexchin J. Surrogate outcomes in clinical trials: A cautionary tale. *JAMA Internal Medicine.* 2013;173(8):611-612.
- Voet, M. A. (2020). *The generic challenge: understanding patents, FDA and pharmaceutical life-cycle management.* BrownWalker Press.
- Wakchaure, P., Velayutham, R., & Roy, K. K. (2019). Structure investigation, enrichment analysis and structure-based repurposing of FDA-approved drugs as inhibitors of BET-BRD4. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 37(12), 3048-3057.
- Xu, B. (2021, August). Report on History of FDA and NMPA and Traditional and Future Methods of Treating Cancer. In *2021 the 3rd International Conference on Intelligent Medicine and Health* (pp. 109-114).
- Zhong, H., Chan, G., Hu, Y., Hu, H., & Ouyang, D. (2018). A comprehensive map of FDA-approved pharmaceutical products. *Pharmaceutics*, 10(4), 263.

Zimmer, D. (2014). New US FDA draft guidance on bioanalytical method validation versus current FDA and EMA guidelines: chromatographic methods and ISR. *Bioanalysis*, 6(1), 13-19.