
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ»**

**‘Η Διείσδυση των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων στα Συστήματα
Υγείας: Ευκαιρίες και Προκλήσεις’**

Στούμπου Ευγενία

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

Πειραιάς, 2019

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ»**

**‘Η Διείσδυση των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων στα Συστήματα
Υγείας: Ευκαιρίες και Προκλήσεις’**

Στούμπου Ευγενία, Α.Μ.: ΟΔΥ/1744

Επιβλέπων: Βοζίκης Αθανάσιος /Αναπληρωτής Καθηγητής / 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, 2019

UNIVERSITY of PIRAEUS



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Economics and Management

**‘The Penetration of Biosimilars into Health Systems:
Opportunities and Challenges’**

Stoumpou Evgenia

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, 2019

Στη μνήμη του πατέρα και της θείας μου.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το Πανεπιστήμιο Πειραιώς και τους καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος για τις γνώσεις που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον επιβλέπων καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας κ.Αθανάσιο Βοζίκη, ο οποίος με καθοδήγησε και μου παρείχε τις πολύτιμες συμβουλές του για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην οικογένειά μου και στο σύντροφό μου που με στηρίζουν καθημερινά και με ενθαρρύνουν να πετύχω τους στόχους και τα όνειρά μου. Τέλος, ένα ξεχωριστό ευχαριστώ στη φίλη και συνάδελφό μου Ζαχαρούλα Μολυβιάτη, η οποία ήταν πάντοτε δίπλα μου κατά τη φοίτησή μας στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα.

‘Η Διείδυση των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων στα Συστήματα Υγείας: Ευκαιρίες και Προκλήσεις’

Σημαντικοί όροι: βιο-ομοειδή φάρμακα, βιολογικά φάρμακα, γενόσημα, βιοϊσοδυναμία, ανταλλαξιμότητα, αλλαγή θεραπείας, αδαλιμουμάμπη, πολιτική βιωσιμότητας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τη σύγχρονη εποχή, ένα από τα βασικότερα βιοτεχνολογικά εργαλεία στην αντιμετώπιση χρόνιων ασθενειών αποτελούν τα βιολογικά φάρμακα. Σοβαρές ασθένειες, όπως ο καρκίνος και τα αυτοάνοσα νοσήματα, είναι πλέον διαχειρίσιμες λόγω της δράσης των βιολογικών παραγόντων. Τα βιολογικά φάρμακα είναι προϊόντα ζωντανών οργανισμών και μετά τη λήξη της πατέντα τους, είναι δυνατή η παραγωγή ανάλογων βιολογικών μορίων από άλλη βιομηχανία. Τα βιολογικά αυτά μόρια ονομάζονται βιο-ομοειδή.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να παρουσιάσει αναλυτικά τους μηχανισμούς ανάπτυξης βιο-ομοειδών φαρμάκων, τα ρυθμιστικά πλαίσια παραγωγής και έγκρισής τους καθώς και τις συνέπειες που επιφέρει η είσοδός τους στα συστήματα υγείας. Επιπρόσθετα, βασικά ζητήματα προς ανάλυση αποτελούν η σύγκριση των βιο-ομοειδών φαρμάκων με τα γενόσημα, τα κρίσιμα θέματα της ασφάλειας και της ανταλλαξιμότητας και η παράθεση οικονομικών στοιχείων κατά τα τελευταία χρόνια κυκλοφορίας τους στις αγορές της Ευρώπης.

Η μεθοδολογία της εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση κατά την οποία αξιοποιούνται πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα και η υπάρχουσα επιστημονική γνώση. Τα συμπεράσματα που προκύπτουν κατηγοριοποιούνται με ανάλυση SWOT ώστε να αναδειχθούν τα οφέλη και οι προκλήσεις από τη διείδυση των βιο-ομοειδών στα συστήματα υγείας. Βασικός στόχος είναι η εξοικονόμηση των κρατικών πόρων και η μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης με την συνεισφορά όλων των εμπλεκόμενων φορέων. Τέλος, βάσει αυτής της προσέγγισης παρατίθενται προτάσεις για τη

δημιουργία ενός πλαισίου πολιτικής βιωσιμότητας για την αγορά των βιο-ομοειδών
φαρμάκων.

'The Penetration of Biosimilars into Health Systems: Opportunities and Challenges'

Keywords: biosimilars, biologics, generics, biosimilarity, interchangeability, switching, adalimumab, sustainability policy

ABSTRACT

Nowadays, one of the major biotechnological tools in the treatment of chronic diseases is the biologic drugs (also known as 'biologics'). Serious diseases, such as cancer and autoimmune diseases, are now manageable due to the mechanisms of biologics. These products are made from living organisms, and when their patent expires, another industry may produce a similar biological molecule. These biological molecules are called biosimilars.

The purpose of this study is to present the mechanisms of biosimilars' development, the regulatory framework of their production and authorization, as well as the consequences of their entry into health systems. In addition, the main issues that are analyzed are the comparison of biosimilars with generics, the critical issues of safety and exchangeability and the presentation of economic data over the last years of circulation in European markets.

This study is based on bibliography of recent research data. The conclusions are categorized by SWOT analysis to highlight the benefits and challenges of biosimilars penetration into health systems. The main purpose is to reduce government's budget and pharmaceutical costs with the contribution of all stakeholders. Finally, this approach sets out proposals for the creation of a policy framework for the viability of the biosimilars' market.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	xi
ABSTRACT	xiii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	xvii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ	xviii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ	
1.1 Ορισμός Βιολογικών Φαρμάκων	3
1.2 Χαρακτηριστικά των Βιολογικών Φαρμάκων	4
1.3 Μεθοδολογία Παραγωγής Βιολογικών Φαρμάκων	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ	
2.1 Ιστορική Αναδρομή και Χαρακτηριστικά των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων....	11
2.2 Ορισμοί των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων	13
2.3 Τα Βιο-ομοειδή Φάρμακα στην Ελλάδα Βάσει Ορισμού ΕΟΦ.....	15
2.4 Νομοθεσία για τη Χρήση Βιο-ομοειδών Φαρμάκων στην Ελλάδα.....	16
2.5 Πίνακες Έγκρισης Βιο-ομοειδών Φαρμάκων	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ & ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	
3.1 Κοινά Στοιχεία και Διαφορές Μεταξύ των Βιο-ομοειδών και Γενόσημων Φαρμάκων	21
3.2 Συγκριτική Ανάλυση στα Δύο (2) Είδη Φαρμάκων.....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	
4.1 Από την Παραγωγή στην Έγκριση Κυκλοφορίας των Βιο-ομοειδών	27
4.2 Διαδικασία Σύγκρισης Ποιότητας στα Βιο-ομοειδή Προϊόντα	30
4.3 Αναλυτικές Μέθοδοι Παρασκευής στα Βιο-ομοειδή Προϊόντα	31
4.4 Κλινική Προσέγγιση στα Βιο-ομοειδή Προϊόντα	32
4.5 Ρυθμιστικά Πλαίσια Ανάπτυξης Βιο-ομοειδών	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ & ΑΝΤΑΛΛΑΞΙΜΟΤΗΤΑΣ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ	
5.1 Ασφάλεια Βιο-ομοειδών Φαρμάκων και Ανοσογονικότητα	37
5.2 Επέκταση Ενδείξεων και Διεθνής Κοινή Ονομασία.....	38
5.3 Ασφάλεια Βιο-ομοειδών Φαρμάκων και Φαρμακοεπαγρύπνηση	39

5.4	Η Περίπτωση Ανταλλαξιμότητας (Interchangeability) - Κατευθυντήριες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκου (European Medicines Agency-EMA)	43
5.5	Η Επίσημη τοποθέτηση της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας (ERE) ..	44
5.6	Η Περίπτωση Ανταλλαξιμότητας (Interchangeability) - Κατευθυντήριες του Αμερικάνικου Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA)	45
5.7	Η Αλλαγή Θεραπείας (Switching)	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΕΥΚΑΙΡΙΕΣ & ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ		
6.1	Οι Παρασκευαστές Πρωτότυπων Βιολογικών Φαρμάκων	49
6.2	Οι Φαρμακευτικές Εταιρείες Παραγωγής Βιο-ομοειδών Φαρμάκων	51
6.3	Η Αύξηση της Πρόσβασης των Ασθενών σε Ποιοτικές Θεραπείες	53
6.4	Η Στάση των Επαγγελματιών Υγείας	55
6.5	Ρυθμιστικό Πλαίσιο και Κρατικές Πολιτικές	57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Η ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ		
7.1	Η Φαρμακευτική Αγορά των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων	61
7.2	Η Κυκλοφορία του Βιο-ομοειδούς Φαρμάκου Humira στην Ευρώπη	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΔΑΠΑΝΗ & ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗΣ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ		
8.1	Φαρμακευτική δαπάνη	71
8.2	Το ‘Πλαίσιο Πολιτικής Αειφορίας’	73
8.3	Προτάσεις Ανάπτυξης Πλαισίου Πολιτικής Βιωσιμότητας για τη Χρήση των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ		
9.1	SWOT Analysis για την Αξιολόγηση των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων	79
9.2	Προτάσεις για Πολιτική Ενσωμάτωσης Βιο-ομοειδών στα Συστήματα Υγείας	83
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		85

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

- 2.5.1:** Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency – EMA)
Κατάλογος εγκεκριμένων βιο-ομοειδών φαρμάκων **18**
- 2.5.2:** Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug
Administration-FDA) - Κατάλογος εγκεκριμένων βιο-ομοειδών φαρμάκων **19**
- 7.1.1:** Κυκλοφορίες Βιο-ομοειδών Φαρμάκων στην Ε.Ε. για το 2018 ανά Εταιρεία
Παρασκευής και Διακίνησης, Συστατικών και Ημερομηνία Λήψης Αδείας **65**
- 7.2.1:** Έγκριση Ενδείξεων για τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα των Sandoz,
Amgen, Biogen, Mylan και Boehringer Ingelheim **68**
- 9.1.1:** SWOT ανάλυση για την Αξιολόγηση Βιο-ομοειδών Φαρμάκων **80-81**

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

- 6.2.1.:** Τα ποσοστά μείωσης των τιμών ανά κόστος ημερήσιας θεραπείας μεταξύ βιο-ομοειδούς/προϊόντος αναφοράς και συνολικής αγοράς, ανά θεραπευτική κατηγορία **52**
- 6.2.2:** Η κατανομή του μεριδίου αγοράς των βιο-ομοειδών ερυθροποιητίνης (EPO) σε χώρες της Ευρώπης κατά το έτος 2017 **53**
- 7.2.1:** Αποτύπωση Κατανάλωσης του Φαρμάκου Humira Ανά Χώρα για το 2018 **66**
- 7.2.2:** Οι άδειες κυκλοφορίας, σύμφωνα με τον EMA, για τα βιο-ομοειδή αδαλιμουμάμπης ανά φαρμακευτική εταιρεία **67**
- 7.2.3:** Η αγορά της Αγγλίας διαχωρισμένη σε 11 περιφέρειες και τα ποσοστά πρόσβασης των βιο-ομοειδών του Humira σε αυτές. Τα βιο-ομοειδή των εταιρειών Biogen, Amgen, Sandoz, Mylan **69**
- 7.2.4:** Η κατανομή της αγοράς μεταξύ των βιο-ομοειδών του Humira σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης **70**
- 8.1.1:** Μείωση των τιμών (βιολογικών φαρμάκων αναφοράς και βιο-ομοειδών) σε Ευρωπαϊκά κράτη μετά την είσοδο των βιο-ομοειδών στην αγορά. **72**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τη σύγχρονη εποχή, η επιστήμη της βιοτεχνολογίας αποτελεί το μέλλον της ιατρικής και του φαρμάκου. Προσφέρει σημαντικά εφόδια στην αντιμετώπιση χρόνιων ασθενειών όπως ο καρκίνος, αυτοάνοσες διαταραχές όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η ψωρίαση αλλά και ανίατες αιματολογικές ασθένειες. Η συμβολή της στην έρευνα και την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών, δίνει ελπίδα σε εκατομμύρια ασθενείς παγκοσμίως. Η βιοτεχνολογία χρησιμοποιεί τα εργαλεία και τα όπλα του ίδιου του ανθρώπινου σώματος, για να καταπολεμήσει τις ασθένειες (Prugnaud J., Trouvin H., 2011).

Τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, που προέρχονται από τη βιοτεχνολογία έχουν εντυπωσιακό ιστορικό στην αντιμετώπιση πολυάριθμων σοβαρών ασθενειών και η αγορά τους αναπτύσσεται ταχύτερα από ό,τι όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό. Η ινσουλίνη που παράγεται με τη χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA ήταν η πρώτη εγκεκριμένη θεραπευτική πρωτεΐνη. Εισήχθη στην αμερικανική αγορά τον Οκτώβριο του 1982 και στη συνέχεια απέκτησε επίσης την άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη. Από τότε εκατοντάδες βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν εγκριθεί στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) και ο αριθμός των αιτήσεων χορήγησης άδειας κυκλοφορίας εξακολουθεί να αυξάνεται (Leintz, 2015).

Ωστόσο, η έρευνα και ανάπτυξη σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από τη βιοτεχνολογία είναι δαπανηρή, συμπεριλαμβανομένου του σημαντικού έργου που πρέπει να επενδυθεί για τον καθορισμό και τη διατήρηση μιας καλά ελεγχόμενης διαδικασίας παρασκευής. Επομένως, συχνά πρέπει να καταβάλλονται υψηλά κόστη για τη θεραπεία ασθενών, γεγονός που αποτελεί επιβάρυνση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και, ως εκ τούτου, μπορεί να περιορίσει την πρόσβαση των ασθενών στα φάρμακα αυτά.

Παρόλο που τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι εξαιρετικά αποτελεσματικές θεραπείες, το υψηλό κόστος και η μακροχρόνια χρήση τους δημιουργεί προβληματισμούς. Σύμφωνα με την ετήσια αναφορά της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Φαρμακευτικών Βιομηχανιών και Ενώσεων (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations - E.F.P.I.A.), οι σημερινοί Ευρωπαίοι

πολίτες εκτιμάται ότι θα ζήσουν έως και 30 χρόνια περισσότερο από ότι πριν από έναν αιώνα, ως αποτέλεσμα της βιοφαρμακευτικής έρευνας και των καινοτόμων φαρμάκων που έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν τη θνησιμότητα και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών (EFPIA, 2016). Ωστόσο, η γήρανση του πληθυσμού και ο αυξανόμενος αριθμός ασθενών με χρόνιες παθήσεις οδηγούν στην αυξημένη ζήτηση βιολογικών φαρμάκων και στην επακόλουθη αύξηση των δαπανών υγείας.

Καθώς τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα χάνουν την προστασία των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας τους, σε συνδυασμό με την αυξημένη ζήτηση έχουν οδηγήσει τη φαρμακευτική βιομηχανία στην ανάπτυξη παρόμοιων βιολογικών προϊόντων, των βιο-ομοειδών. Τα βιο-ομοειδή είναι βιολογικά φάρμακα, υψηλής ομοιότητας με τα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα, των οποίων έληξε η πατέντα και θα αποκαλούνται στο εξής «φάρμακα αναφοράς». Συνεπώς, πολλά βιο-ομοειδή καθίστανται διαθέσιμα σε ολόκληρη την Ευρώπη και οι παρασκευαστές επιδιώκουν να επενδύσουν περισσότερο στα φάρμακα αυτά (IQVIA, 2018).

Έτσι, αναμένεται να δημιουργήσουν ανταγωνισμό για τις βιολογικές θεραπείες μειώνοντας το κόστος και αυξάνοντας την πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμα φάρμακα. Ωστόσο, ορισμένες πολιτικές και μηχανισμοί αγοραστικής συμπεριφοράς περιορίζουν τη συμμετοχή ανταγωνιστικών προϊόντων σε συγκεκριμένες αγορές, εφαρμόζουν αυξανόμενη πίεση στις τιμές ή ωθούν τους γιατρούς να αλλάξουν τη χρήση των προϊόντων των ασθενών. Αυτή η τρέχουσα δυναμική έχει εγείρει ερωτήματα σχετικά με τη βιωσιμότητα της αγοράς βιο-ομοειδών σε μακροπρόθεσμη βάση (IQVIA, 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

1.1 Ορισμός Βιολογικών Φαρμάκων

Τα βιολογικά φάρμακα ονομάζονται επίσης "βιοφαρμακευτικά προϊόντα" ή βιολογικοί παράγοντες και αποτελούνται από πρωτεΐνες όπως, ορμόνες (αυξητικές ορμόνες, ινσουλίνες, ερυθροποιητίνες), ένζυμα που παράγονται φυσιολογικά στο ανθρώπινο σώμα ή μονοκλωνικά αντισώματα, αλλά και προϊόντα αίματος, ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως οροί και εμβόλια, αλλεργιογόνα και προϊόντα προηγμένης τεχνολογίας, όπως γονιδιακά και κυτταροθεραπευτικά προϊόντα. Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και τα βιολογικά λειτουργούν αλληλοεπιδρώντας με το σώμα για να παράγουν ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η διαφορά τους με τα υπόλοιπα φάρμακα έγκειται στο γεγονός ότι οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάνουν αυτό μπορεί να διαφέρουν από προϊόν σε προϊόν και σε όλες τις ενδείξεις. Τα βιοφαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να προσαρμοστούν ανάλογα με τον επιθυμητό στόχο (European Commission, 2013).

Ο ορισμός ενός βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος, εμπεριέχεται στην Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/83 / ΕΚ. Η οδηγία αυτή συμφωνεί με τις κανονιστικές απαιτήσεις και τα κριτήρια που εφαρμόζονται σε αυτές τις κατηγορίες φαρμάκων όταν αξιολογούνται για την αίτηση άδειας κυκλοφορίας από την αντίστοιχη φαρμακευτική επιχείρηση που παράγονται.

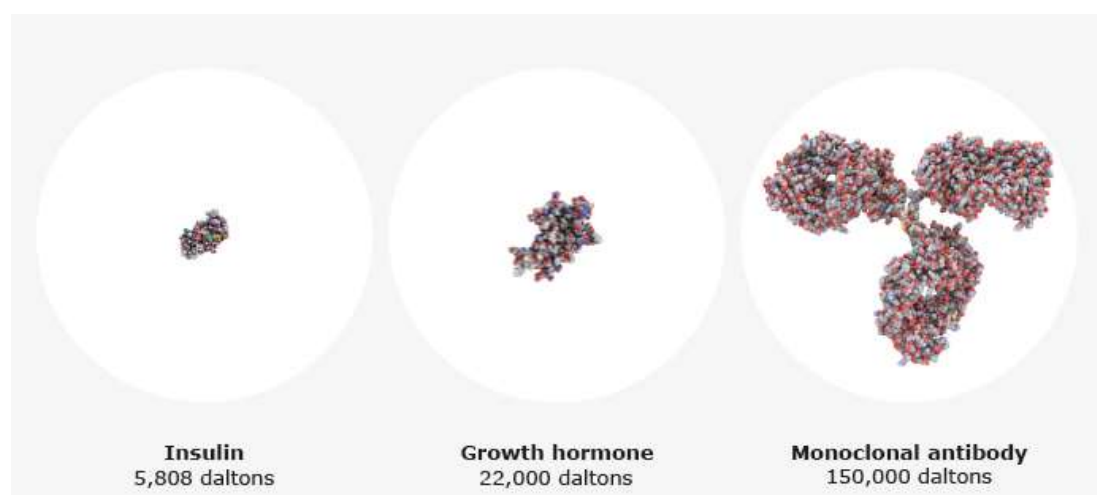
Ορίζεται λοιπόν πως ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν, προέρχεται από ζωντανούς οργανισμούς, όπως ζωντανά κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί με τη χρήση βιοτεχνολογικών μεθόδων. Η δραστική ουσία των βιολογικών φαρμάκων παράγεται ή εξάγεται από μια βιολογική πηγή και χρειάζεται για τον χαρακτηρισμό της και τον προσδιορισμό της ποιότητάς της, ένας συνδυασμός φυσικοχημικών-βιολογικών δοκιμών, σε συνδυασμό με την γνώση της παραγωγικής διαδικασίας και του ελέγχου της (Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/83 / ΕΚ).

1.2 Χαρακτηριστικά των Βιολογικών Φαρμάκων

Τα βιολογικά φάρμακα περιέχουν δραστικές ουσίες βιολογικής προέλευσης, όπως ζώντα κύτταρα ή οργανισμούς. Είναι ένα φαρμακευτικό εργαλείο καλά καθιερωμένο στην κλινική πρακτική και σε πολλές περιπτώσεις είναι απαραίτητα για τη θεραπεία σοβαρών και χρόνιων παθήσεων όπως ο διαβήτης, οι αυτοάνοσες ασθένειες και οι καρκίνοι.

Τα περισσότερα βιολογικά φάρμακα στην τρέχουσα κλινική χρήση περιέχουν δραστικές ουσίες κατασκευασμένες από πρωτεΐνες. Αυτά μπορεί να διαφέρουν σε μέγεθος και δομική πολυπλοκότητα, από απλές πρωτεΐνες όπως η ινσουλίνη ή η αυξητική ορμόνη σε πιο πολύπλοκες, όπως παράγοντες πήξης ή μονοκλωνικά αντισώματα (EMA, 2017).

Εικόνα 1.2.1: Παραδείγματα Βιολογικών Φαρμάκων που έχουν εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση



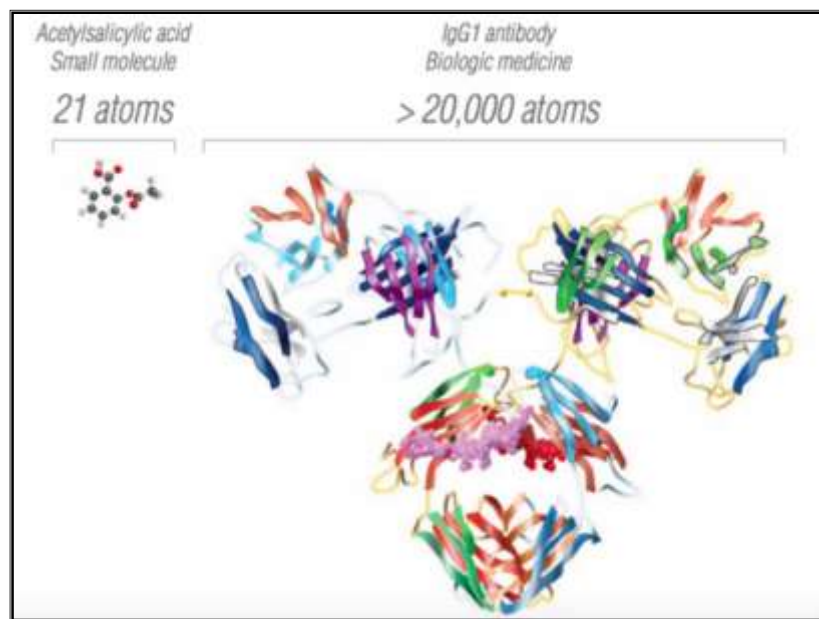
Πηγή: European Medicines Agency, 2017. ‘Biosimilars in the EU- Information guide for healthcare professionals’

Τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα διαθέτουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά τόσο λόγω του κανονιστικού πλαισίου που ακολουθούν κατά την παραγωγική τους διαδικασία όσο και της φυσικής τους προέλευσης. Συγκεκριμένα, ακολουθούν αυστηρά πρότυπα παραγωγής που υπακούουν στη νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ). Η νομοθεσία της ΕΕ επιβάλλει αυστηρές απαιτήσεις για την παρασκευή όλων των φαρμάκων:

- Οι παρασκευαστές της ΕΕ είναι υποχρεωμένοι να διαθέτουν άδεια παρασκευαστή και είναι νομικά υποχρεωμένοι να συμμορφώνονται με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική (ΟΠΠ ή Good Manufacturing Practice - GMP) και τα συμφωνημένα πρότυπα για την απόκτηση ενός φαρμάκου με αποδεδειγμένη ποιότητα.
- Οι εθνικές ρυθμιστικές αρχές στην ΕΕ επιθεωρούν τακτικά τους χώρους παρασκευής για συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής.
- Εάν κάποια στάδια παρασκευής πραγματοποιούνται εκτός της ΕΕ, τότε οι παραγωγοί εκτός ΕΕ, οι εισαγωγείς και οι χονδρέμποροι υποχρεούνται να ακολουθούν τις ίδιες ακριβώς αυστηρές απαιτήσεις και ελέγχονται τακτικά.

Όσον αφορά τα βιολογικά φάρμακα, ορισμένες από τις απαιτήσεις της ΟΠΠ έχουν προσαρμοστεί ώστε να λαμβάνουν υπόψη την ιδιαίτερη φύση τους (π.χ. χρήση κατάλληλων ασηπτικών τεχνικών, συνθήκες ψύξης και άλλες συνθήκες αποθήκευσης, σταθερότητα, μεταφορά κ.λπ.) (EMA, 2017).

Εικόνα 1.2.2: Η μοριακή δομή του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ασπιρίνη), ενός κοινού χημικού φαρμάκου σε σύγκριση με αυτή ενός μονοκλωνικού αντισώματος IgG1, που ανήκει στην κατηγορία των βιολογικών φαρμάκων.



Πηγή: Amgen, 2015

Σε σύγκριση με τις μικρές χημικές ουσίες, τα βιολογικά φάρμακα αποτελούνται από μεγάλες και συχνά πολύπλοκες μοριακές δομές. Λεπτομερείς αναλυτικές μέθοδοι (π.χ. χαρτογράφηση πεπτιδίων, φασματομετρία μάζας και μελέτες μηχανισμών σε ζωντανά κύτταρα) χρησιμοποιούνται για τη μελέτη των φυσικοχημικών και λειτουργικών τους ιδιοτήτων όπως η μοριακή δομή, οι τροποποιήσεις πρωτεϊνών και η βιολογική δραστηριότητα. Η πολύπλοκη τρισδιάστατη δομή των βιολογικών προϊόντων είναι πιο εύθραυστη από αυτήν των μικρών μορίων και η λειτουργία ενός βιολογικού μορίου εξαρτάται από τη δομή του. Συνεπώς, ακόμη και μικρές αλλαγές θα μπορούσαν να προκαλέσουν μεγάλες διαφορές στην κλινική αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα (Schellekens, 2009).

Τα βιολογικά φάρμακα παράγονται από ζωντανούς οργανισμούς, που από τη φύση τους παρουσιάζουν μεταβλητότητα. Έτσι, η ενεργή ουσία μεταξύ των τελικών βιολογικών φαρμάκων εμπεριέχει μικρό βαθμό ετερογένειας. Αυτή η μικρή μεταβλητότητα πρέπει να εμπίπτει εντός του αποδεκτού εύρους ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα. Αυτό επιτυγχάνεται με την προσαρμογή της διαδικασίας παρασκευής κατά τέτοιο τρόπο ώστε να εξασφαλιστεί ότι η δραστική ουσία βρίσκεται στα επιθυμητά εύρη προδιαγραφών.

Βαθμός μικρής μεταβλητότητας μπορεί να υπάρχει μέσα στην ίδια παρτίδα ή μεταξύ των παρτίδων του ίδιου βιολογικού φαρμάκου, ιδιαίτερα όταν οι διαδικασίες παραγωγής τροποποιούνται κατά τη διάρκεια της εμπορικής ζωής του φαρμάκου (π.χ. αύξηση της κλίμακας παραγωγής). Αυστηροί έλεγχοι εφαρμόζονται πάντοτε ώστε να διασφαλιστεί ότι, παρά τη διακύμανση αυτή, οι διαφορές δεν επηρεάζουν την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα. Στην πράξη, η μεταβλητότητα (εντός μιας παρτίδας ή μιας παρτίδας προς παρτίδα) είναι πολύ χαμηλή όταν χρησιμοποιείται η ίδια διαδικασία παρασκευής.

Ιδιαίτερα σημαντικό χαρακτηριστικό των βιολογικών φαρμάκων αποτελεί η πιθανή ανοσογονικότητα. Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει ξένες πρωτεΐνες και να αντιδρά εναντίον τους. Τα βιολογικά φάρμακα συνήθως δεν προκαλούν ή προκαλούν περιορισμένη ανοσοαπόκριση (π.χ. παροδική εμφάνιση αντισωμάτων). Ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανοσολογικής φύσης (π.χ., αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ή αντιδράσεις σχετικές της θέσης της ένεσης)

συνήθως δεν είναι σοβαρές. Σπάνια, ωστόσο, μια ανοσοαντίδραση κατά ενός βιολογικού φαρμάκου μπορεί να είναι σοβαρή και απειλητική για τη ζωή.

Επιπροσθέτως, αντισώματα που κατευθύνονται κατά του βιολογικού φαρμάκου («αντισώματα κατά του φαρμάκου» ή ‘anti-drug antibodies’ - ADAs) θα μπορούσαν να εξουδετερώσουν τη δραστηριότητα του φαρμάκου και να μειώσουν την αποτελεσματικότητά του. Έτσι, η πιθανή ανοσογονικότητα πρέπει να αξιολογείται πάντοτε για όλα τα βιολογικά φάρμακα (EMA, 2017).

1.3 Μεθοδολογία Παραγωγής Βιολογικών Φαρμάκων

Η ταξινόμηση μιας ουσίας ως βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν οδηγεί, για κανονιστικούς σκοπούς, στη θέσπιση απαιτητικών κριτηρίων αξιολόγησης αυτών, λόγω της πολυπλοκότητας τους και των διαδικασιών παραγωγής τους που καθιστούν την τελική τους ποιότητα πιο δύσκολη με σκοπό την ευρεία κυκλοφορία τους στην φαρμακευτική και ιατρική αγορά (Prugnaud, Trouvin, 2011). Μεταξύ των δραστικών ουσιών βιολογικής προέλευσης, υπάρχει μια συγκεκριμένη κατηγορία προϊόντων που είναι γνωστή ως «γενετικά τροποποιημένη» όπως περιγράφεται λεπτομερώς στον Ευρωπαϊκό Κανονισμό 2309/93, Παράρτημα I, Μέρος A, και αναφέρεται σε φάρμακα που αναπτύχθηκαν με μία από τις ακόλουθες βιοτεχνολογικές μεθόδους (Prugnaud, Trouvin, 2011):

- ✓ Τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA
- ✓ Ελεγχόμενη έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν βιολογικά δραστικές πρωτεΐνες προκαρυωτικών και ευκαρυωτικών στοιχείων, συμπεριλαμβανομένων μετασχηματισμένων κυττάρων θηλαστικών
- ✓ Μέθοδοι υβριδισμού και μονοκλωνικού αντισώματος

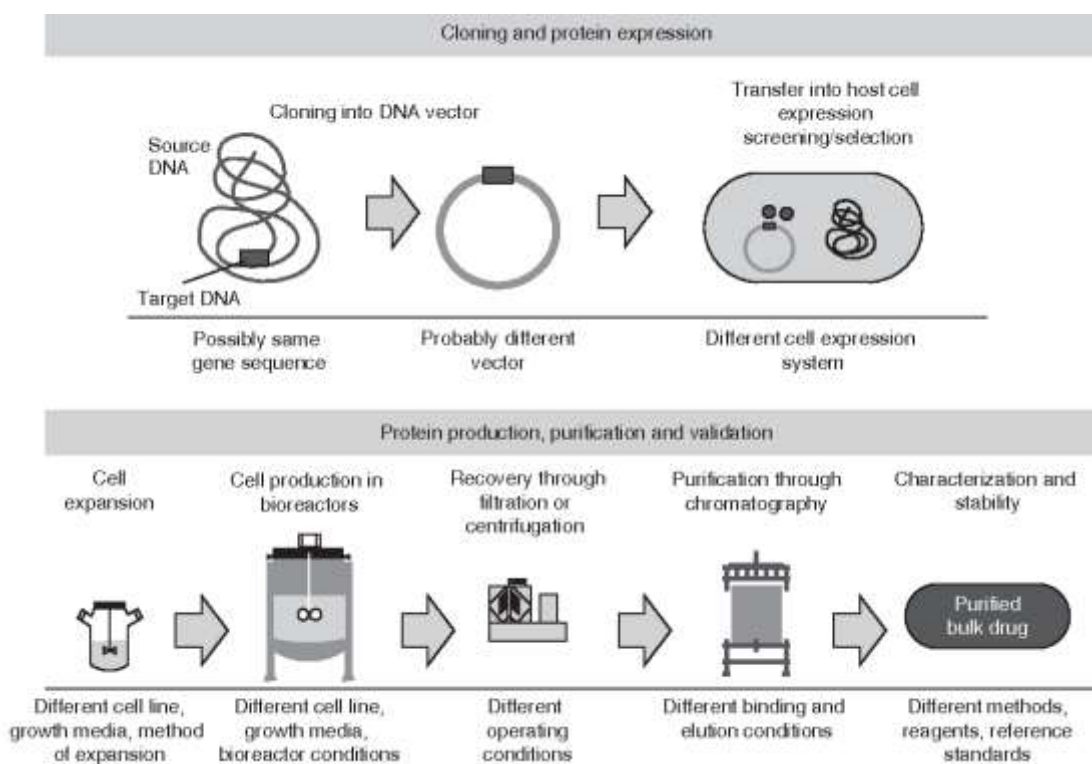
Στο πλαίσιο των βιολογικών φαρμάκων, τα προϊόντα γενετικής μηχανικής αντιπροσωπεύονται κυρίως από πρωτεΐνες γνωστές ως «ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες», επειδή εκφράζονται και παράγονται από βιολογικά συστήματα όπως βακτήρια, ζύμες, ανθρώπινα ή ζωικά κύτταρα, κύτταρα εντόμων ή φυτών, διαγονιδιακά φυτά ή ζώα που έχουν τροποποιηθεί γενετικά, με εισαγωγή συγκεκριμένων γενετικών αλληλουχιών που κωδικοποιούν μια θεραπευτικά ενδιαφέρουσα πρωτεΐνη (Ernst & Young, 2018).

Μια δραστική ουσία που είναι γνωστή ως «βιολογική» είναι από τη φύση της πολύπλοκη. Κατά συνέπεια η παραγωγή της κάνει χρήση πολύπλοκων διαδικασιών, χρησιμοποιώντας ζωντανά υλικά και αντιδραστήρια με στάδια ζύμωσης / καλλιέργεια κυττάρων ακολουθούμενα από εκχύλιση / καθαρισμό από ένα πολύπλοκο πλέγμα που αποτελείται από τον επιλεγμένο μεταβολισμό του συστήματος έκφρασης. Στην εργασία περιγράφεται η διαδικασία παραγωγής μιας ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης, προκειμένου να απεικονιστούν τα κρίσιμα σημεία που καθορίζουν την τελική ποιότητα της παραγόμενης πρωτεΐνης (Prugnaud, Trouvin, 2011).

Κρίνεται σκόπιμο να σημειωθεί συνοπτικά ότι, σε μια διαδικασία παραγωγής που ονομάζεται «βιοτεχνολογική», υπάρχει ένα κυτταρικό σύστημα που εξασφαλίζει την έκφραση πρωτεΐνης θεραπευτικού ενδιαφέροντος. Αυτό το κυτταρικό σύστημα (βακτήρια, κύτταρα ζύμης, έντομα, φυτά ή θηλαστικά) υφίσταται γενετική τροποποίηση, η οποία συνίσταται στην εισαγωγή ενός ξένου στοιχείου στο γονιδίωμα του κυττάρου-ξενιστή, ο οποίος αναφέρεται στην κωδικοποίηση των γονιδίων για την πρωτεΐνη που μελετάμε.

Με αυτό τον τρόπο η παραχθείσα πρωτεΐνη (ακολουθώντας την γενετική αλληλουχία που έχει εισαχθεί στο σύστημα του κυττάρου-ξενιστή και μετά την μετα-μεταφραστική ωρίμανση που μπορεί να διεξάγει στο σύστημα του ξενιστή), θα συλλεχθεί στο μέσο καλλιέργειας για να καθαριστεί μέχρι να προκύψει ένα πρωτεϊνικό διάλυμα σε βαθμό καθαρότητας κοντά στο 100%. Αυτή είναι η καθαρισμένη πρωτεΐνη που θα μετασχηματιστεί (σχηματιστεί) στην τελική φαρμακευτική μορφή (πιο συχνά ενέσιμη). Έτσι, για να παραχθεί μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη και να αποκτηθεί ένα βιοτεχνολογικό φαρμακευτικό προϊόν, χρειάζεται να εντοπιστούν διάφορα βήματα. Κάθε βήμα έχει αντίκτυπο στην ευρωστία της παραγωγικής διαδικασίας και τελικά στην ποιότητα της πρωτεΐνης που μας ενδιαφέρει (Kos, et al., 2018).

Εικόνα 1.3.1: Η διαδικασία παραγωγής μιας ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης από το στάδιο της κλωνοποίησης του επιθυμητού γονιδίου σε κύτταρο ξενιστή έως τον καθαρισμό της μέσω χρωματογραφίας.



Πηγή: George Dranitsaris, Eitan Amir, Kristine Dorward 'Biosimilars of Biological Drug Therapies', Published in Drugs 2011.

Σύμφωνα με την Εικόνα 1.3.1 τα βήματα παραγωγής της ενδιαφερόμενης ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης συνοψίζονται ως εξής:

- ✓ Ανάπτυξη του κυτταρικού συστήματος που εκφράζει το διαγονίδιο που έχει εισαχθεί στο γονιδίωμα του.
- ✓ Εφαρμογή της καλλιέργειας του γενετικά τροποποιημένου κυττάρου.
- ✓ "Συλλογή" / συγκομιδή από το σύστημα παραγωγής.
- ✓ Καθαρισμός της πρωτεΐνης με διαφορετικά χημικά ή βιολογικά στάδια προκειμένου να αποκτήσουν δραστική ουσία με δηλωμένο και επικυρωμένο επίπεδο καθαρότητας.
- ✓ Φαρμακευτική συνταγοποίηση για την απόκτηση του φαρμακευτικού προϊόντος στην τελική του μορφή.

Τέλος, είναι απαραίτητο να αναφερθεί πως τα γονίδια είναι τμήματα DNA που φέρουν ένα μήνυμα που τελικά οδηγεί στην παραγωγή πρωτεϊνών. Είναι παρόντα σε όλα τα γονιδιώματα των ζωντανών όντων και είναι αλληλουχίες νουκλεοτιδίων (A, T, G και C). Κάθε αλληλουχία των γονιδίων αυτών είναι ειδική μιας πρωτεΐνης. Οι μηχανές των κυττάρων μεταγράφουν τα γονίδια (DNA) σε mRNA τα οποία με τη σειρά τους μεταφράζονται σε πρωτεΐνες (Moots et al., 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

2.1 Ιστορική Αναδρομή και Χαρακτηριστικά των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων

Τα παραδοσιακά φαρμακευτικά προϊόντα είναι ανόργανες ενώσεις μικρού μορίου που δημιουργούνται μέσω μιας σειράς χημικών διεργασιών. Καθώς οι εκδοχές αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων μπορούν να χαρακτηριστούν πλήρως με αναλυτικές τεχνικές, άλλες εταιρείες παραγωγής φαρμάκων, μπορούν να σχεδιάσουν αξιόπιστα και να παράγουν μόρια δραστικού συστατικού τα οποία είναι δομικά πανομοιότυπα - αλλιώς γνωστά ως γενόσημα (Kos, et al., 2018). Οι κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας, δεν απαιτούνται για την έγκριση κανονιστικών φαρμάκων μικρών μορίων, δεδομένου ότι μπορούν να βασίζονται σε προηγούμενη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των καινοτόμων φαρμάκων και σχετικά φθηνές φαρμακοκινητικές εκτιμήσεις της βιοϊσοδυναμίας τους (Ernst & Young, 2018).

Αντίθετα, οι βιολογικές ουσίες, που μερικές φορές αναφέρονται ως βιοτεχνολογικά προϊόντα ή φάρμακα μεγάλου μορίου, είναι τυπικά πρωτεΐνες και αντισώματα που προέρχονται από γενετικώς τροποποιημένες ζώντες πηγές όπως βακτήρια, ζύμες ή κύτταρα θηλαστικών. Δεδομένου ότι οι κυτταρικές σειρές σε μια δεδομένη πηγή είναι μοναδικές και παράγουν φάρμακα μέσω πολύπλοκων βιολογικών συστημάτων και μεθόδων παραγωγής, τα βιοφαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται από άλλες εταιρείες, δεν είναι ταυτόσημες μοριακές αντιγραφές (KPMG, 2015). Έτσι, δημιουργήθηκαν τα βιο-ομοειδή φάρμακα για προϊόντα που είναι παρόμοια, αλλά όχι ταυτόσημα με αναφορές βιολογικών παραγόντων. Τα βιο-ομοειδή φάρμακα απαιτούν εκτεταμένες (και δαπανηρές) ρυθμιστικές μελέτες και διαφορετικές αξιολογήσεις από εκείνες που απαιτούνται για τα γενόσημα φάρμακα (KPMG, 2015).

Δεδομένου ότι οι βιολογικοί παράγοντες συγκαταλέγονται στις φαρμακευτικές θεραπείες υψηλότερου κόστους στην αγορά σήμερα, τα βιο-ομοειδή φάρμακα προσφέρουν τη δυνατότητα για εναλλακτικές λύσεις χαμηλότερου κόστους. Όπως φαίνεται στις αναδυόμενες αγορές, τα βιο-ομοειδή φάρμακα προσφέρουν ήδη πιο προσιτές τιμές, οι οποίες δεν είναι μόνο ελκυστικές αλλά απαραίτητες σε οικονομίες όπου οι δαπανηρές θεραπείες δεν είναι εφικτές. Τα βιο-ομοειδή φάρμακα προσφέρουν

θεραπείες στη διάθεση των ασθενών σε χώρες όπου οι ασθενείς διαφορετικά θα μπορούσαν να μην έχουν πρόσβαση σε προηγμένες θεραπείες φαρμάκων.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), ο Κανονισμός για τον ανταγωνισμό και την Καινοτομία στα βιολογικά προϊόντα (Biologics Price Competition and Innovation Act) του 2009 (BPCIA), επιτρέπει τη βιολογική ανάπτυξη και συμβάλλει με τον τρόπο αυτό στην επίτευξη του στόχου της Προσιτής Φροντίδας για τη μείωση του κόστους στο υγειονομικό σύστημα των Η.Π.Α. Τα βιο-ομοειδή φάρμακα πρωτοεμφανίστηκαν το 2006, όταν ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency-EMA) εξέδωσε οδηγία σχετικά με τη βιοϊσοδυναμική θεραπευτική αγωγή, ανοίγοντας το δρόμο για την κυκλοφορία 19 βιο-ομοειδών προϊόντων που κυκλοφορούν στην ευρωπαϊκή αγορά (Remuzat, Dorey, Cristeau, et al., 2017).

Η πρόοδος των βιο-ομοειδών προϊόντων στην Ευρώπη, ήταν αργή αλλά σταθερή και υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι ο ρυθμός αρχίζει να επιταχύνεται. Η αποδοχή και η ζήτηση μεταξύ των ιατρών και του κοινού, αυξάνονται. Ωστόσο προέκυψαν αρκετές προκλήσεις, συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγής των πρώτων βιολογικών ουσιών μονοκλωνικού αντισώματος (Monoclonal antibodies - mAb) στο βιο-ομοειδές φάρμακο Infliximab που κυκλοφορεί στην αγορά από την Celltrion και την Hospira. Αυτές οι ισχυρές ουσίες θεωρήθηκαν ιδανικές για τα βιο-ομοειδή φάρμακα λόγω της υψηλής τιμής τους, αλλά η ανάπτυξή τους καθυστέρησε εξαιτίας του μεγάλου μεγέθους και της πολυπλοκότητάς τους (Prugnaud, Trouvin, 2011).

Αν και είναι βραδύτερη από την αναμενόμενη, η απορρόφηση των βιο-ομοειδών στην Ευρώπη, αρχίζει τώρα να δίνει περισσότερες υποσχέσεις. Οι παγκόσμιες πωλήσεις βιο-ομοειδών φαρμάκων το 2013 ανήλθαν σε μόλις 1,3 δισεκατομμύρια δολάρια, αλλά μέχρι το 2020 η διεύθυνση βιο-ομοειδών προϊόντων αναμένεται να έχει αποφέρει από 11 δις δολάρια σε 33 δισεκατομμύρια δολάρια εξοικονόμηση σε ολόκληρη την ΕΕ (Azevedo, Hassett, Fonseca, et al., 2016).

2.2 Ορισμοί των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων

Ορισμός Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency-EMA)

Τα βιο-ομοειδή είναι δομικά εξαιρετικά παρόμοιες εκδόσεις ενός ήδη εγκεκριμένου βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος (του προϊόντος αναφοράς) με αποδεδειγμένη ομοιότητα ως προς τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, βάσει ενός ολοκληρωμένου ελέγχου συγκρισιμότητας.

Ο ορισμός για τα βιο-ομοειδή προϊόντα, αναφέρει πως όταν ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν παρόμοιο με ένα φάρμακο αναφοράς δεν πληρεί τις προϋποθέσεις που ορίζονται στον γενικό ορισμό, ιδίως λόγω των διαφορών που συνδέονται με την πρώτη ύλη ή των διαφορών μεταξύ των μεθόδων παρασκευής του προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς, τότε πρέπει να παρέχονται κλινικές μελέτες που να σχετίζονται με αυτές τις συνθήκες. (Ευρωπαϊκή κατευθυντήρια γραμμή 2004/27 άρθρο 10).

Ορισμός Αμερικάνικου Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA)

Ένα βιο-ομοειδές φάρμακο είναι ένα βιολογικό προϊόν που είναι εξαιρετικά παρόμοιο και δεν έχει κλινικά σημαντικές διαφορές από ένα υπάρχον προϊόν αναφοράς εγκεκριμένο από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων-FDA. Κλινικά σημαντικές διαφορές σημαίνει πως ένας παρασκευαστής είναι υποχρεωτικό να αποδείξει ότι το προτεινόμενο βιολογικά ανάλογο προϊόν δεν έχει κλινικά σημαντικές διαφορές από το προϊόν αναφοράς όσον αφορά την ασφάλεια, την καθαρότητα και τη δραστηριότητα (ασφάλεια και αποτελεσματικότητα). Αυτό αποδεικνύεται γενικά με μελέτες φαρμακοκινητικής (έκθεσης) και φαρμακοδυναμικής (απόκρισης), με αξιολόγηση κλινικής ανοσογονικότητας και εφόσον απαιτείται, με πρόσθετες κλινικές μελέτες (FDA, 2012).

Ορισμός Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization – WHO)

Βιο-ομοειδές φάρμακο είναι: ‘Ένα βιοθεραπευτικό προϊόν το οποίο είναι παρόμοιο όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα με ένα ήδη εγκεκριμένο βιοθεραπευτικό προϊόν αναφοράς’ (WHO, 2010).

Η ανάπτυξη προτεινόμενων βιοϊσοδύναμων προϊόντων, έχει αυξηθεί καθώς τα φάρμακα αναφοράς χάνουν την αποκλειστικότητα των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, με την αναμενόμενη επίδραση της αύξησης της πρόσβασης των ασθενών μέσω του μειωμένου κόστους.

Μια βασική ερώτηση για τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης που προκύπτει για τα συνταγογραφούμενα βιολογικά αντίστοιχα φάρμακα, είναι αν το βιοϊσοδύναμο προϊόν αντικαταστήσει άμεσα το προϊόν αναφοράς που χρησιμοποιείται σήμερα από τον ασθενή. Όταν ο επαγγελματίας υγείας εξετάζει αυτό το γεγονός, πρέπει να λαμβάνει υπόψη του όχι μόνο την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των βιο-ομοειδών προϊόντων, αλλά και οποιεσδήποτε πιθανές επιδράσεις της αλλαγής ασθενών από την παραπομπή στο βιολογικά αντίστοιχο προϊόν.

Τέτοιες επιδράσεις μπορούν να εντοπιστούν από κλινικές και πραγματικές μελέτες αλλαγής. Ο βασικός στόχος είναι να αποδειχθεί μηδενική απώλεια αποτελεσματικότητας ή αύξηση του κινδύνου ασφάλειας κατά τη μετάβαση των ασθενών μεταξύ των δύο ενώσεων. Ωστόσο, οι ρυθμιστικές αρχές γενικά δεν απαιτούν εναλλακτικές μελέτες προκειμένου να εγκρίνουν μια βιοϊσοδυναμία, με αποτέλεσμα να μην πραγματοποιούνται μελέτες καταγραφής που να αξιολογούν πάντοτε τα αποτελέσματα της αλλαγής ασθενών μεταξύ θεραπειών (EMA, 2017).

Η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration, US FDA) αποτελεί εξαίρεση απαιτώντας μια ενιαία αξιολόγηση μετάβασης για να αποδείξει ότι ένα βιο-ομοειδές προϊόν μπορεί να αλλάξει με ένα προϊόν αναφοράς. Επιπλέον, απαιτεί μελέτη στην οποία να αποδεικνύεται η εναλλαξιμότητα, η περίπτωση δηλαδή που δύο προϊόντα μπορεί να είναι ανταλλάξιμα χωρίς σημαντικό κίνδυνο για ανεπιθύμητες επιπτώσεις στην υγεία (Kos, et al., 2018). Όταν οι αλλαγές δεδομένων δεν είναι διαθέσιμες για την ενημέρωση των κλινικών

αποφάσεων, μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ικανότητα του επαγγελματία υγείας να προσφέρει τη βέλτιστη θεραπεία.

2.3 Τα Βιο-ομοειδή Φάρμακα στην Ελλάδα Βάσει Ορισμού ΕΟΦ

Ο ΕΟΦ προς ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας εγκρίνει τα βιο-ομοειδή προϊόντα, όπως αυτά έχουν ήδη εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) (βλέπε Πίνακα 2.5.1). Αξίζει να σημειωθεί ότι σύμφωνα με το Κανονιστικό Πλαίσιο που ισχύει σήμερα, δεν συστήνεται η ανταλλαξιμότητα των βιολογικών προϊόντων μεταξύ τους είτε πρόκειται για πρωτότυπα είτε για βιο-ομοειδή, διότι (ΕΟΦ, 2019):

- Ένα φαρμακευτικό βιο-ομοειδές προϊόν είναι «παρόμοιο» με ένα βιολογικό φάρμακο που έχει άδεια κυκλοφορίας. Η δραστική ουσία του βιο-ομοειδούς προϊόντος είναι «παρόμοια» με εκείνη του βιολογικού προϊόντος αναφοράς. Το βιο-ομοειδές και το βιολογικό προϊόν αναφοράς χρησιμοποιούνται κατά κανόνα στην ίδια δόση και για την αντιμετώπιση της ίδιας νόσου.
- Τα βιο-ομοειδή προϊόντα δεν είναι γενόσημα. Το κλασικό παράδειγμα της βιοϊσοδυναμίας δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε προϊόντα βιολογικής προέλευσης.

Οι απόψεις του EMA και FDA συγκλίνουν στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν προτάσεις που να συνιστούν αυτόματες αντικαταστάσεις (interchangeability) πρωτοτύπων από βιο-ομοειδή, είτε βιο-ομοειδών από άλλα βιο-ομοειδή. Κάτι τέτοιο θα απαιτούσε τον συνδυασμό κλινικής εμπειρίας και επαρκών κλινικών δεδομένων. Για την αξιολόγηση και τη χρήση βιο-ομοειδών, έχουν ληφθεί υπόψη οι ισχύουσες Κατευθυντήριες Γραμμές και Οδηγίες καθώς και διεθνής βιβλιογραφία (ΕΟΦ, 2019). Στις περιπτώσεις που δημιουργηθεί πρόβλημα και υπάρχει ανάγκη για τη χρησιμοποίηση ενός βιο-ομοειδούς ή άλλου πρωτοτύπου, εξετάζεται κατά περίπτωση.

Εκτιμάται ότι στην παρούσα φάση ο ορθολογισμός των φαρμακευτικών δαπανών βιολογικών προϊόντων και αντίστοιχων πρωτοτύπων και βιο-ομοειδών θα μπορούσε να επιτευχθεί με (ΕΟΦ, 2019):

- ✓ Την συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών και των βιολογικών προϊόντων αναφοράς αυστηρά με βάση τις εγκεκριμένες ενδείξεις και το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα όπως ορίζονται από τις άδειες κυκλοφορίας αυτών και,
- ✓ Την ανάπτυξη και εφαρμογή κατάλληλης φαρμακο-οικονομικής προσέγγισης που θα συμπεριλαμβάνει μελέτες διερεύνησης του κόστους θεραπείας και συλλογή δεδομένων ασφάλεια.

2.4 Νομοθεσία για τη Χρήση Βιο-ομοειδών Φαρμάκων στην Ελλάδα

Σύμφωνα με την ΚΥΑ-32535/2019 και το Άρθρο 12 για τους «Κανόνες τιμολόγησης και ανατιμολόγησης βιο-ομοειδών φαρμάκων», σημειώνονται τα εξής (ΚΥΑ-32535/2019, Άρθρο 12, 2019)

1. Για να λάβει τιμή για πρώτη φορά ένα φάρμακο που εγκρίνεται σύμφωνα με τις διατάξεις της παρ. 4 του άρθρου 11 της Δ.ΥΓ3α/Γ.Π. 32221/2013 κοινής υπουργικής απόφασης, απαιτείται να έχει λάβει τιμή, η συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή, περιεκτικότητα και συσκευασία (εννεαψηφίος κωδικός Ε.Ο.Φ.), σε τουλάχιστον τρία (3) κράτη-μέλη της Ευρωζώνης.

2. Η ανώτατη καθαρή τιμή παραγωγού (ex-factory) του ως άνω φαρμάκου ορίζεται ως ο μέσος όρος (ΜΟ) των δύο (2) χαμηλότερων διαφορετικών τιμών στα κράτη μέλη της Ευρωζώνης του ίδιου φαρμάκου, ως προς τη δραστική ουσία, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα και τη συσκευασία (εννεαψηφίος κωδικός Ε.Ο.Φ.). Στην περίπτωση που οι τιμές που ανευρίσκονται είναι ίδιες σε όλες τις χώρες της Ευρωζώνης που έχει βρεθεί τιμή, το φάρμακο λαμβάνει την τιμή αυτή, εφόσον πληρούνται η προϋπόθεση της παρ. 1. Σε κάθε περίπτωση η λιανική τιμή δεν μπορεί να είναι χαμηλότερη του Κόστους Ημερήσιας Θεραπείας (ΚΗΘ) που ορίζεται σε 0,20 ευρώ.

3. Κατά την ανατιμολόγηση φαρμάκου η ανώτατη καθαρή τιμή παραγωγού (ex-factory) ορίζεται ομοίως με τους κανόνες και τη μεθοδολογία που εφαρμόζονται κατά την πρώτη τιμολόγησή του. Στην περίπτωση που υφίσταται διαθέσιμη τιμή σε ένα μόνο κράτος μέλος της Ευρωζώνης για τον εννιαψηφίο κωδικό του φαρμάκου γίνεται αναγωγή σε διαφορετική συσκευασία ή/και περιεκτικότητα και επιλέγεται ο μέσος όρος των δύο αυτών τιμών. Στην περίπτωση που δεν υφίστανται επίσημες διαθέσιμες τιμές στα κράτη-μέλη της Ευρωζώνης για τον εννιαψηφίο κωδικό του φαρμάκου, επιτρέπεται η αναγωγή σε διαφορετική συσκευασία ή/και περιεκτικότητα.

4. Για τις διαφορετικές συσκευασίες ή περιεκτικότητες φαρμάκου ίδιας φαρμακοτεχνικής μορφής ανευρίσκεται η τιμή με τη διαδικασία των προηγούμενων παραγράφων και η τιμή με την αναγωγή σε ήδη τιμολογημένα φάρμακα, λαμβάνοντας υπόψη τη χαμηλότερη τιμή μονάδας, και επιλέγεται η χαμηλότερη τιμή μεταξύ αυτών, με κατώτατο όριο τη χαμηλότερη τιμή της Ευρωζώνης.

5. Η τιμή του ως άνω φαρμάκου μειώνεται σε κάθε ανατιμολόγηση σε ποσοστό έως 10% επί της τιμής του αμέσως προηγούμενου δελτίου τιμών, εφόσον η τιμή του στο αμέσως προηγούμενο δελτίο τιμών, είναι υψηλότερη του μέσου όρου των δύο χαμηλότερων διαφορετικών τιμών των κρατών - μελών της Ευρωζώνης, και με μόνο κατώτατο όριο τον μέσο όρο των δύο χαμηλότερων διαφορετικών τιμών των κρατών - μελών της Ευρωζώνης. Σε κάθε περίπτωση η λιανική τιμή δεν μπορεί να είναι χαμηλότερη από την προκύπτουσα τιμή με βάση το Κόστος Ημερήσιας Θεραπείας (ΚΗΘ) που ορίζεται σε 0,20 ευρώ.

6. Η τιμή του ως άνω φαρμάκου αυξάνεται σε κάθε ανατιμολόγηση σε ποσοστό έως 10% επί της τιμής του αμέσως προηγούμενου δελτίου τιμών, εφόσον η τιμή του στο αμέσως προηγούμενο δελτίο τιμών είναι χαμηλότερη από τη χαμηλότερη τιμή των κρατών - μελών της Ευρωζώνης, και με ανώτατο όριο τη χαμηλότερη τιμή των κρατών - μελών της Ευρωζώνης.

2.5 Πίνακες Έγκρισης Βιο-ομοειδών Φαρμάκων

Πίνακας 2.5.1: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency – EMA) Κατάλογος εγκεκριμένων βιο-ομοειδών φαρμάκων (ενημερώθηκε στις 6 Μαΐου 2019).

Biosimilar Proprietary Name	Drug Product	Owner	Status [†]	Authorization Date
Abasaglar (previously Abasria)	Insulin Glargine	Eli Lilly Regional Operations GmbH	Authorized	9/9/2014
Abseamed	Epoetin Alfa	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. Kg	Authorized	8/28/2007
Accofil	Filgrastim	Accord Healthcare Ltd	Authorized	9/18/2014
Alpheon	Recombinant Human Interferon Alfa-2a	Biopartners GmbH	Refused	-
Amgevita	Adalimumab	Amgen Europe	Authorized	3/22/2017
Bemfola	Follitropin Alfa	Gedeon Richter Plc.	Authorized	3/27/2014
Benepali	Etanercept	Samsung Bioepis Uk Limited (Sbuk)	Authorized	1/14/2016
Binocrit	Epoetin Alfa	Sandoz GmbH	Authorized	8/28/2007
Biograstim	Filgrastim	Abz-Pharma GmbH	Withdrawn	9/15/2008
Blitzima	Rituximab	Celltrion	Authorized	7/13/2017
Cyltezo	Adalimumab	Boehringer Ingelheim International GmbH	Authorized	11/10/2017
			Withdrawn	1/15/2019
Epoetin Alfa Hexal	Epoetin Alfa	Hexal Ag	Authorized	8/28/2007
Erelzi	Etanercept	Sandoz GmbH	Authorized	6/23/2017
Filgrastim Hexal	Filgrastim	Hexal Ag	Authorized	6/2/2009
Filgrastim ratiopharm	Filgrastim	Ratiopharm GmbH	Withdrawn	9/15/2008
Flixabi	Infliximab	Samsung Bioepis Uk Limited (SBUK)	Authorized	5/26/2016
Fulphila	Pegfilgrastim	Mylan S.A.S.	Authorized	11/20/2018
Grastofil	Filgrastim	Apotex Europe Bv	Authorized	10/18/2013
Halimatoz	Adalimumab	Sandoz GmbH	Authorized	7/26/2018
Hefiya	Adalimumab	Sandoz GmbH	Authorized	7/26/2018
Herzuma	Trastuzumab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Authorized	2/9/2018
Hulio	Adalimumab	Mylan S.A.S.	Authorized	9/19/2018
Hyrimoz	Adalimumab	Sandoz GmbH	Authorized	7/26/2018
Idacio	Adalimumab	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Authorized	4/2/2019
Imraldi	Adalimumab	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	Authorized	8/24/2017

Πηγή: EMA, 2019

Inflectra	Infliximab	Hospira Uk Limited	Authorized	9/10/2013
Inhixa	Enoxaparin Sodium	Techdow Europe Ab	Authorized	9/15/2016
Kanjinti	Trastuzumab	Amgen/Allergan	Authorized	5/16/2018
Kromeya	Adalimumab	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Authorized	4/2/2019
Lusduna	Insulin Glargine	Merck Sharp & Dohme Limited	Authorized	4/1/2017
			Withdrawn	10/29/2018
Movymia	Teriparatide	Stada Arzneimittel Ag	Authorized	1/11/2017
Mvasi	Bevacizumab	Amgen Europe B.V.	Authorized	1/15/2018
Nlvestim	Filgrastim	Hospira Uk Ltd	Authorized	6/8/2010
Ogivri	Trastuzumab	Mylan S.A.S.	Authorized	12/12/2018
Omnitrope	Somatropin	Sandoz GmbH	Authorized	4/12/2006
Ontruzant	Trastuzumab	Samsung Bioepis Co., Ltd.	Authorized	11/17/2017
Ovaleap	Follitropin Alfa	Teva Pharma B.V.	Authorized	9/27/2013
Pelgraz	Pegfilgrastim	Accord Healthcare Limited	Authorized	9/25/2018
Pelmeg	Pegfilgrastim	Cinfa Biotech S.L.	Authorized	11/20/2018
Ratiograstim	Filgrastim	Ratiopharm GmbH	Authorized	9/15/2008
Remsima	Infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Authorized	9/10/2013
Retacrit	Epoetin Zeta	Hospira Uk Limited	Authorized	12/18/2007
Ritemvia	Rituximab	Celltrion	Authorized	7/13/2017
Rituzena (previously Tuxella)	Rituximab	Celltrion	Authorized	7/13/2017
			Withdrawn	April 12, 2019
Rixathon	Rituximab	Sandoz GmbH	Authorized	6/15/2017
Riximyo	Rituximab	Sandoz GmbH	Authorized	6/15/2017
Semglee	Insulin glargine	Mylan S.A.S.	Authorized	3/27/2018
Silapo	Epoetin Zeta	Stada Arzneimittel Ag	Authorized	12/18/2007
Solumarv	Insulin Human	Marvel Lifesciences Ltd	Refused	-
Solymbic	Adalimumab	Amgen Europe	Authorized	3/22/2017
Terrosa	Teriparatide	Gedeon Richter Plc.	Authorized	1/4/2017
Tevagrastim	Filgrastim	Teva GmbH	Authorized	9/15/2008
Thorinane	Enoxaparin Sodium	Pharmathen S.A.	Authorized	9/15/2016
Trazlmera	Trastuzumab	Pfizer	Authorized	7/26/2018
Truxima	Rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Authorized	2/17/2017
Udenyca	Pegfilgrastim	Coherus	Authorized	9/25/2018
Valtropin	Somatropin	Biopartners GmbH	Withdrawn	4/24/2006
Zarzio	Filgrastim	Sandoz GmbH	Authorized	2/6/2009
Zessly	Infliximab	Sandoz GmbH	Authorized	5/18/2018
Zlextenzo	Pegfilgrastim	Sandoz GmbH	Authorized	11/22/2018
Zirabev	Bevacizumab	Pfizer	Authorized	2/14/2019

Πηγή: EMA, 2019

Πίνακας 2.5.2: Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA) - Κατάλογος εγκεκριμένων βιο-ομοειδών φαρμάκων.

No.	Drug Product	Company	Reference Product and Sponsor	Marketing Status	FDA Approval Date
19	Eticovo™ (etanercept-γkro)	Samsung Bioepis	Amgen Enbrel® (etanercept)	Not available	4/25/2019
18	Trazimera™ (trastuzumab-qyyp)	Pfizer	Roche/Genentech Herceptin®	Not available	3/11/2019
17	Ontruzant™ (trastuzumab-dttb)	Samsung Bioepis	Roche/Genentech Herceptin®	Not Available	1/18/2019
16	Herzuma™ (trastuzumab-pkrb)	Celltrion and Teva	Roche/Genentech Herceptin®	Not Available	12/14/2018
15	Truxima™ (rituximab-abbs)	Celltrion and Teva	Biogen and Genentech Rituxan®	Not Available	11/28/2018
14	Udenyca™ (pegfilgrastim-cbqv)	Coherus BioSciences	Amgen Neulasta®	Launched January 2019	11/2/2018
13	Hyrimoz™ (adalimumab-adaz)	Sandoz	AbbVie Humira®	Not Available	10/30/2018
12	Nivestym™ (filgrastim-aafi)	Pfizer	Amgen Neupogen®	Launched October 2018	7/20/2018
11	Fulphila™ (pegfilgrastim-jmdb)	Mylan/Biocon	Amgen Neulasta®	Launched July 2018	6/4/2018
10	Retacrit® (epoetin alfa-epbx)	Pfizer	Janssen Procrit®	Launched November 2018	5/15/2018
9	Ixifi® (infliximab-qbtx)	Pfizer	Janssen Remicade®	Not Available	12/13/2017
8	Ogivri® (trastuzumab-dkst)	Mylan/Biocon	Roche/Genentech Herceptin®	Not Available	12/01/2017
7	Mvasi™ (bevacizumab-awwb)	Amgen Allergan	Genentech/Roche Avastin®	Not available	9/14/2017
6	Cyltezo™ (adalimumab-adbm)	Boehringer Ingelheim International GmbH	AbbVie Humira®	Not available	8/25/2017
5	Renflexis® (infliximab-abda)	Samsung Bioepis	Janssen Remicade®	Launched July 2017	4/21/2017
4	Amjevita® (adalimumab-atto)	Amgen	AbbVie Humira®	Delayed to Jan. 31, 2023	9/23/2016
3	Erelzi® (etanercept-szsz)	Sandoz	Amgen Enbrel® (etanercept)	Not Available	8/30/2016
2	Inflectra® (infliximab-dyyb)	Celltrion/Pfizer	Janssen Remicade®	Launched Nov. 2016	4/05/2016
1	Zarxio® (filgrastim-sndz)	Sandoz	Amgen Neupogen®	Launched Sept. 2015	03/06/2015

Πηγή: FDA, 2019

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ & ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

3.1 Κοινά Στοιχεία και Διαφορές Μεταξύ των Βιο-ομοειδών και Γενόσημων Φαρμάκων

Ένα από τα κύρια προβλήματα που αντιμετωπίζουν τα βιο-ομοειδή φάρμακα είναι ότι αρκετοί γιατροί και ασθενείς εξακολουθούν να μην μπορούν να τα διαφοροποιήσουν από τα γενόσημα φάρμακα, καθώς τείνουν να πιστεύουν ότι και τα δύο είναι απλά αντίγραφα του αρχικού ή του φαρμάκου αναφοράς (Kos, et al., 2018). Στην πραγματικότητα, σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποίησε η εταιρεία συμβούλων PwC, το 67% των καταναλωτών δεν είναι σίγουροι για την γνώση τους πάνω στα βιολογικά φάρμακα και το 16% επέλεξε μια λανθασμένη απάντηση στο ερώτημα σχετικά με το ποιο είναι βιοϊσοδύναμο με το φάρμακο αναφοράς (PwC Health Research Institute, 2015).

Παρόλο που και τα βιο-ομοειδή και τα γενόσημα φάρμακα έχουν την ίδια εμπορική βάση, που σημαίνει ότι διατίθενται στο εμπόριο όταν έχει λήξει το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας του αρχικού φαρμάκου, είναι δύο τελείως διαφορετικά προϊόντα όσον αφορά τη δομή, την ανάπτυξη και την εξουσιοδότησή τους. Ωστόσο υπάρχουν κύριες διαφορές μεταξύ των βιο-ομοειδών και των γενόσημων φαρμάκων (Ernst & Young, 2018).

Τα γενόσημα φάρμακα είναι απλά μόρια που χαρακτηρίζονται εύκολα και έχουν μια μικρή, καλά καθορισμένη δομή (περίπου 180 dalton κατά μέσο όρο) εν αντιθέσει με τα βιο-ομοειδή φάρμακα τα οποία είναι πολύ περίπλοκα μόρια με πολλές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις. Μπορούν να ξεπεράσουν τα 150.000 dalton μεγέθους στην περίπτωση των μονοκλωνικών αντισωμάτων και απαιτούν πολλή αναλυτική εργασία για τον δομικό και λειτουργικό χαρακτηρισμό τους.

Επιπλέον, τα γενόσημα φάρμακα είναι πολύ σταθερά μόρια, καθιστώντας τα εύκολα στην αποθήκευση. Σε αντίθεση με τα γενόσημα, όπως και πολλά βιολογικά μόρια, τα βιο-ομοειδή φάρμακα είναι πολύ ευαίσθητα στις συνθήκες αποθήκευσης και χειρισμού, επομένως πρέπει να αποθηκεύονται υπό κατάλληλες συνθήκες από την στιγμή που αναπτύσσονται. Μια άλλη διαφορά μεταξύ των δύο προϊόντων, είναι ότι τα

γενόσημα φάρμακα δεν έχουν ουσιαστικά κανένα ανοσογόνο δυναμικό, πράγμα που σημαίνει ότι δεν μπορούν να δημιουργήσουν ανοσοαπόκριση, ενώ τα βιο-ομοειδή φάρμακα, όπως τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς, θα μπορούσαν να είναι ανοσογόνα (Remuzat, Dorey, Cristeau, et al., 2017).

Δεδομένης της απλότητας των γενόσημων φαρμάκων και της μη ανάγκης για άλλες πολύπλοκες τροποποιήσεις, είναι εύκολο να παραχθούν ακριβή αντίγραφα αυτών, γεγονός που καθιστά τη διαδικασία παρασκευής εύκολη και προβλέψιμη. Από την άλλη πλευρά, τόσο τα βιο-ομοειδή φάρμακα όσο και τα φάρμακα αναφοράς τους, δεν συντίθενται μέσω μιας απλής χημικής αντίδρασης όπως τα γενόσημα φάρμακα. Απαιτούν μια περίπλοκη βιοτεχνολογική διαδικασία σε ένα κυτταρικό περιβάλλον όπως οποιαδήποτε πρωτεΐνη από το σώμα. Ως ζωντανά κύτταρα, κάθε διαδικασία παραγωγής είναι εγγενώς μεταβλητή, γι 'αυτό λαμβάνονται παρόμοια και όχι ίδια μόρια, παρά τη διαδικασία που ελέγχεται.

Τέλος, τα γενόσημα φάρμακα απαιτούν μια επένδυση περίπου 2-3 εκατομμυρίων δολαρίων για την ανάπτυξή τους. Ωστόσο, λόγω της πολυπλοκότητάς τους, τα βιο-ομοειδή φάρμακα απαιτούν επένδυση ύψους περίπου 3 δισεκατομμυρίων δολαρίων (Jacobs, Singh, Sewell, et al., 2016). Επιπλέον, παρόλο που ένα γενόσημο φάρμακο μπορεί να φτάσει στην αγορά εντός μιας εκτιμώμενης περιόδου 2 έως 3 ετών, τα βιο-ομοειδή φάρμακα χρειάζονται μεταξύ 7 και 8 ετών για να διατεθεί στο εμπόριο. Όλος ο χρόνος που απαιτείται για την ανάπτυξη στα βιο-ομοειδή φάρμακα, οφείλεται στις πολυάριθμες μελέτες που είναι απαραίτητες για την έγκρισή τους, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακοκινητικών μελετών (Jacobs, Singh, Sewell, et al., 2016).

Για πιο περίπλοκα βιο-ομοειδή φάρμακα όπως μονοκλωνικά αντισώματα, απαιτούνται μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για να ελεγχθεί η ομοιότητά τους με το φάρμακο αναφοράς. Οι προκλινικές μελέτες δεν απαιτούνται για τα γενόσημα φάρμακα. Απαιτούνται μόνο μελέτες βιοϊσοδυναμίας σε υγιείς εθελοντές. Μόλις κυκλοφορήσουν στην αγορά, τα γενόσημα φάρμακα απαιτούν μια τυπική διαδικασία φαρμακοεπαγρύπνησης. Για τα βιο-ομοειδή φάρμακα όμως, πρέπει να διεξαχθούν μελέτες φάσης IV προκειμένου να δοκιμαστεί η ασφάλειά τους και να δημιουργηθεί ένα σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση, 2012)

3.2 Συγκριτική Ανάλυση στα Δύο (2) Είδη Φαρμάκων

Η έρευνα και η ανάπτυξη χαρακτηρίζουν τη φαρμακευτική βιομηχανία και η ροή νέων φαρμάκων προστατεύεται με διπλώματα ευρεσιτεχνίας για την αποζημίωση αυτής της επένδυσης. Μόλις λήξει το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, ο ανταγωνισμός στις τιμές είναι πιθανός, δεδομένου ότι οποιοσδήποτε παρασκευαστής μπορεί να αντιγράψει το αρχικό προϊόν. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί τη θέση στη φαρμακευτική αγορά για τα γενόσημα και βιο-ομοειδή φάρμακα, δηλαδή τα φάρμακα εκτός του διπλώματος ευρεσιτεχνίας που πωλούνται σε χαμηλότερες τιμές από ό, τι οι δημιουργοί τους (Felix, Johansson, Colliatie, et al., 2014).

Παρόλο που τα γενόσημα φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε ολόκληρο τον κόσμο εδώ και δεκαετίες, δεν συμβαίνει το ίδιο ακόμα και για τα πιο πρόσφατα βιο-ομοειδή φάρμακα, εκ των οποίων περιορισμένος αριθμός έχει εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) μέχρι σήμερα.

Ένα γενόσημο φάρμακο είναι ένα χημικά παραγόμενο φάρμακο που έχει αναπτυχθεί, ώστε να είναι ισοδύναμο με ένα αρχικό που έχει ήδη εγκριθεί. Μόνο τα ανενεργά συστατικά (ή τα «έκδοχα») μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των γενικών και των γενόσημων συστατικών. Η έννοια της βιοϊσοδυναμίας είναι θεμελιώδης για τα γενόσημα φάρμακα. Αυτές οι μικρές και όχι πολύ περίπλοκες χημικές οντότητες είναι σχετικά εύκολο να συντεθούν και να έχουν προβλέψιμες επιδόσεις στον άνθρωπο, αφού είναι ακριβή αντίγραφα των αρχικών (Andersson K, Bergstrom G, Petzold et al., 2007).

Ένα βιο-ομοειδές προϊόν αναπτύσσεται για να είναι παρόμοιο με ένα πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο του οποίου το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας έχει λήξει. Το δραστικό συστατικό ενός βιο-ομοειδούς και του προϊόντος αναφοράς του είναι ουσιαστικά η ίδια βιολογική ουσία, αν και μπορεί να υπάρχουν μικρές διαφορές λόγω της πολύπλοκης φύσης και των μεθόδων παραγωγής της (Kos, et al., 2018). Σύμφωνα με τον EMA, ούτε ένα «κατώτερο» ούτε ένα «ανώτερο» προϊόν θα πρέπει να εγκρίνονται ως βιολογικά όμοιο με ένα πρωτότυπο φάρμακο, λόγω των δυνατοτήτων διαφορετικής βιολογικής δραστηριότητας ή / και ασφάλειας στη χορήγησή του στον ασθενή. Μια απόφαση σχετικά με την βιολογική δράση του φαρμάκου στον ασθενή, χρειάζεται μια εκτεταμένη σύγκριση απόψεων με σκοπό να οριοθετηθεί και να

εξασφαλιστεί το όποιο μεγάλο ποσοστό ομοιότητας στα φυσικοχημικά και βιολογικά χαρακτηριστικά, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Στην πράξη, ο τύπος και η ποσότητα των κλινικών δεδομένων που απαιτούνται για κάθε βιοϊσοδύναμο προϊόν μπορεί να ποικίλει ευρέως, ανάλογα με (1) την πολυπλοκότητα της δραστικής ουσίας και το πόσο καλά μπορεί να χαρακτηριστεί, (2) τη διαθεσιμότητα ενός αποδεκτού υποκατάστατου τελικού σημείου για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας (3) τον τύπο και τη σοβαρότητα των προβλημάτων ασφάλειας που αντιμετωπίζει το προϊόν αναφοράς, (4) τη δυνατότητα εξάπλωσης των δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε άλλες ενδείξεις του προϊόντος αναφοράς που δεν έχουν μελετηθεί για το βιοϊσοδύναμο (Remuzat, Dorey, Cristeau, et al., 2017).

Τα περισσότερα φάρμακα γενικής χρήσης και τα λίγα βιο-ομοειδή φάρμακα που έχουν εγκριθεί μέχρι τώρα, έχουν συνταγογραφηθεί σύμφωνα με το πλαίσιο του συστήματος υγείας της εκάστοτε χώρας. Τα πρώτα συνταγογραφούνται κυρίως στην πρωτοβάθμια φροντίδα από γενικούς ιατρούς, οι οποίοι είναι αυτοαπασχολούμενοι ανεξάρτητοι επαγγελματίες στις περισσότερες χώρες της Δυτικής Ευρώπης. Τα βιο-ομοειδή χρησιμοποιούνται περισσότερο από ειδικούς, ιδίως από νοσοκομειακούς γιατρούς (Moots et al., 2017). Έτσι, τα κανάλια διανομής τους μπορεί να διαφέρουν σημαντικά. Τα φάρμακα γενικής χρήσης διανέμονται κατά κύριο λόγο από τα φαρμακεία της κοινότητας σε όλες τις χώρες, ενώ τα βιο-ομοειδή χρησιμοποιούνται συνήθως για πρώτη φορά στα νοσοκομεία, επομένως η επιρροή των φαρμακοποιών της κοινότητας εξακολουθεί να είναι περιορισμένη συνολικά.

Σημαντικό ζήτημα για τα γενόσημα φάρμακα μακροπρόθεσμα σε παγκόσμιο επίπεδο, είναι οι αντιλήψεις των ασθενών σχετικά με την ασφάλεια και την ποιότητα των προϊόντων που διατίθενται στο εμπόριο, επηρεασμένα κυρίως από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας. Οι φαρμακευτικές εταιρείες έχουν μερικές φορές προφανές ενδιαφέρον για τη διάκριση των γενόσημων φαρμάκων και την υπονόμηση της αξιοπιστίας τους μεταξύ των συνταγογράφων, οι οποίοι με τη σειρά τους διστάζουν να ευνοήσουν τη διαδεδομένη συνταγή χωρίς οικονομικά κίνητρα από τις υγειονομικές αρχές για να αντισταθμίσουν την απώλεια επιρροής τους.

Σε γενικές γραμμές, οι φαρμακοποιοί, φαίνεται να ενδιαφέρονται περισσότερο για τα γενόσημα φάρμακα, το ενδιαφέρον τους εξαρτάται κυρίως από το αν τα εμπορικά κίνητρα που προσφέρονται από τον παραγωγό του φαρμάκου γενικά αντισταθμίζουν τα χαμηλότερα περιθώρια (από τους αρχικούς) κέρδους και τον επιπλέον χρόνο που απαιτείται για την ενημέρωση των ασθενών.

Τα βιο-ομοειδή φάρμακα εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν σημαντικούς φραγμούς όταν ανταγωνίζονται για μερίδιο αγοράς με μάρκες παρασκευαστών πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων. Οι φαρμακοποιοί φαίνονται προσεκτικοί όσον αφορά την υποστήριξη της διάδοσής τους, πιθανώς επειδή εξακολουθούν να μην είναι βέβαιοι πώς να ερμηνεύουν την έννοια της ομοιότητας και να φοβούνται την ανοσογονικότητα.

Ένα άλλο μεγάλο εμπόδιο φαίνεται να είναι η επέκταση σε άλλες ενδείξεις για τα βιο-ομοειδή φάρμακα όταν ο αρχικός σχεδιασμός έχει πολλαπλές ενδείξεις (π.χ. epoetin και infliximab) και η ομοιότητα έχει αποδειχθεί με κλινικές δοκιμές μόνο για μία φορά κατά την έγκριση. Η αρχή του «παρόμοιου αλλά όχι πανομοιότυπου» και η παραδοσιακή χρήση κλινικών δοκιμών για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του φαρμάκου, μπορεί να οδηγήσει σε υποψία στους διάφορους ιατρικούς συμβούλους που εμπλέκονται στη συνταγογράφηση τους, ειδικά σε αυτή την περίοδο της πρωτοφανούς οικονομικής κρίσης (Kos, et al., 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

4.1 Από την Παραγωγή στην Έγκριση Κυκλοφορίας των Βιο-ομοειδών

Όλα τα φάρμακα που παράγονται με τη χρήση βιοτεχνολογικών μεθόδων και αυτά που δημιουργούνται για ειδικές ενδείξεις (π.χ. για καρκίνο, νευροεκφυλισμό και αυτοάνοσες ασθένειες) πρέπει να εγκρίνονται στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) μέσω του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA), μέσω της αποκαλούμενης «κεντρικής διαδικασίας». Σχεδόν όλα τα βιο-ομοειδή που έχουν εγκριθεί για χρήση στην ΕΕ έχουν πρώτα εγκριθεί κεντρικά, καθώς χρησιμοποιούν τη βιοτεχνολογία για την παραγωγή τους. Ορισμένα βιο-ομοειδή φάρμακα μπορούν να εγκριθούν σε εθνικό επίπεδο, όπως για παράδειγμα μερικές χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες που προέρχονται από τον βλεννογόνο του εντέρου του χοίρου.

Όταν μια εταιρεία υποβάλλει αίτηση για άδεια κυκλοφορίας ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου στον EMA, τα δεδομένα αξιολογούνται από τις επιστημονικές επιτροπές του EMA για τα ανθρώπινα φάρμακα και την ασφάλεια ('Committee for Medicinal Products for Human Use' - CHMP και 'Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee' - PRAC), καθώς και από ειδικούς της ΕΕ για τα βιολογικά φάρμακα (Biologics Working Party) και ειδικούς στα βιο-ομοειδή (Biosimilar Working Party). Η επανεξέταση από τον EMA καταλήγει σε μία επιστημονική γνώματευση, η οποία στη συνέχεια αποστέλλεται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, από την οποία τελικά αποδίδεται η άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου στην ΕΕ (EMA, 2017).

Τα φάρμακα εγκρίνονται μόλις οι μελέτες σχετικά με τη φαρμακευτική τους ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αποδεικνύουν ότι τα οφέλη του φαρμάκου υπερτερούν των κινδύνων («θετική ισορροπία οφέλους-κινδύνου»). Για κάθε βιολογικό φάρμακο με νέα δραστική ουσία, η θετική ισορροπία οφέλους-κινδύνου καθορίζεται κυρίως από την απόδειξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μέσω βασικών δοκιμών στον άνθρωπο, η οποία υποστηρίζεται από δεδομένα που αφορούν την φαρμακευτική ποιότητα και όχι από κλινικά δεδομένα.

Από την άλλη πλευρά όσον αφορά τα βιο-ομοειδή, η θετική ισορροπία οφέλους-κινδύνου βασίζεται στην επίδειξη της βιοϊσοδυναμίας, κατά την οποία η δραστική ουσία είναι πολύ παρόμοια με εκείνη του φαρμάκου αναφοράς. Η βιοϊσοδυναμία ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου σε σχέση με το φάρμακο αναφοράς του επιτυγχάνεται μέσω περιεκτικών μελετών συγκρισιμότητας μεταξύ τους που βασίζονται σε ατόφια δεδομένα φαρμακευτικής ποιότητας. Δίνοντας λοιπόν μεγάλη ομοιότητα με το φάρμακο αναφοράς, η βιοϊσοδυναμία μπορεί σε μεγάλο βαθμό να βασίζεται στην εμπειρία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που έχει αποκτηθεί με το φάρμακο αναφοράς (EMA, 2017).

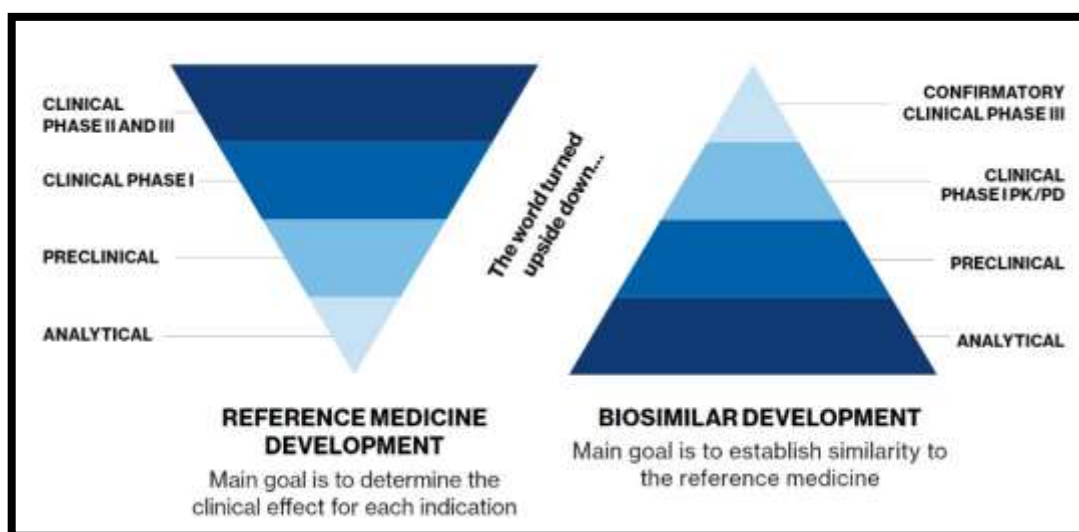
Οι αναλυτικές, προκλινικές και κλινικές φαρμακοκινητικές / φαρμακοδυναμικές μελέτες (Pharmacokinetics / Pharmacodynamics Studies - PK / PD) καταδεικνύουν ότι η δραστική ουσία στο βιοϊσοδύναμο φάρμακο ταιριάζει με το φάρμακο αναφοράς. Η τελική επιβεβαίωση της βιοϊσοδυναμίας απαιτεί κλινική μελέτη φάσης III για την επιβεβαίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας σε ευαίσθητη ένδειξη. Αυτό διαφέρει από την ανάπτυξη των φαρμάκων αναφοράς που έχω σαν βασικό στόχο την απόδειξη κλινικού αποτελέσματος. Και οι δύο προσεγγίσεις παρέχουν το ίδιο επίπεδο εμπιστοσύνης όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του βιολογικού φαρμάκου (McCamish, M και Woollett, G., 2012).

Τα τέσσερα στάδια ανάπτυξης ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου παρατίθενται παρακάτω :

1. Αναλυτικές μελέτες: Εκτεταμένος φυσικοχημικός χαρακτηρισμός για τον προσδιορισμό της ομοιότητας του βιο-ομοειδούς με το μόριο αναφοράς π.χ. από την άποψη της μοριακής δομής.
2. Προκλινικές - Λειτουργικές μελέτες: Για την επιβεβαίωση της βιολογικής λειτουργίας, π.χ. του τρόπου δράσης του βιο-ομοειδούς.
3. Κλινικές μελέτες PK / PD: Κλινικής Φάσης I σε ανθρώπους για τον προσδιορισμό της βιοϊσοδυναμίας, δηλαδή ότι το βιο-ομοειδές και το φάρμακο αναφοράς θα λειτουργούν στο σώμα με τον ίδιο τρόπο.
4. Μελέτες Κλινικής Φάσης III: Επιβεβαιωτική μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που διεξάγεται σε ευαίσθητο πληθυσμό ασθενών για να επιβεβαιωθεί ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του βιο-ομοειδούς

ταιριάζει αντίστοιχα με του φαρμάκου αναφοράς (McCamish, M και Woollett, G., 2012).

Εικόνα 4.1.1: Σύγκριση μεταξύ βιολογικών φαρμάκων αναφοράς και βιο-ομοειδών ως προς τα στάδια που απαιτούνται κατά την παραγωγή τους. Στα φάρμακα αναφοράς βασικός στόχος είναι η απόδειξη κλινικού αποτελέσματος για κάθε ένδειξη, ενώ αντιθέτως στα βιο-ομοειδή η απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας με το προϊόν αναφοράς



Διαδικτυακή πηγή: <https://www.sandoz.com/our-work/biopharmaceuticals/development-biosimilars> (ημερομηνία επίσκεψης: 15/9/2019)

Ένα βιοϊσοδύναμο προϊόν για να είναι εγκεκριμένο για χρήση, πρέπει να ταιριάζει με το φάρμακο αναφοράς από την άποψη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς αποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές. Αυτό επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας προηγμένες αναλυτικές, προκλινικές και κλινικές μελέτες. Τα βιο-ομοειδή φάρμακα εγκρίνονται μέσω αυστηρών κανονιστικών οδών από τις ίδιες ρυθμιστικές αρχές, όπως ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ή η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) που εγκρίνει τα φάρμακα αναφοράς. Κατασκευάζονται με τα ίδια πρότυπα ποιότητας που χρησιμοποιούνται για τα φάρμακα αναφοράς (EMA, 2017). Συνεπώς, η βιοϊσοδυναμία ορίζεται από τη διαδικασία παρασκευής των βιο-ομοειδών φαρμάκων, η οποία είναι ειδική για τη δραστική ουσία και το τελικό προϊόν (όπως για το φάρμακο αναφοράς). Αυτές οι διαδικασίες πρέπει να αναπτυχθούν και να βελτιστοποιηθούν σύμφωνα με τις

τρέχουσες ρυθμιστικές συστάσεις, καλύπτοντας πτυχές του συστήματος μοριακής έκφρασης των κυττάρων παραγωγής, καλλιέργειας, καθαρισμού, προστασίας από ιούς, έκδοχα σκευάσματος, αλληλεπιδράσεις με πρωτογενή υλικά συσκευασίας, καθώς και τις πιθανές συνέπειές τους με τα χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος. Εκτός αυτού, κάθε φάρμακο ορίζεται από τη μοριακή σύνθεσή του, η οποία καθορίζεται από τη διαδικασία παρασκευής του και τις σχετικές πρακτικές ελέγχου αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τους ασθενείς. Για τους λόγους που προαναφέρθηκαν, τα βιο-ομοειδή προϊόντα εκ παρασκευής, ορίζονται από (KPMG, 2015):

- ✓ Το ίδιο το μόριο, συμπεριλαμβανομένων παραλλαγών προϊόντων.
- ✓ Την παραγωγική διαδικασία που μπορεί να επηρεαστεί από σχετικά μοριακά χαρακτηριστικά και γενετικές παραλλαγές.

Η εταιρεία που αναπτύσσει τα βιο-ομοειδή προϊόντα, είναι απαραίτητο να κατέχει όλα αυτά τα ζητήματα, όσον αφορά την αναπαραγωγικότητα και την ευρωστία των σχετικών διαδικασιών. Συνιστάται η απόκτηση κλινικών δεδομένων στην άσκηση συγκρισιμότητας με το βιοϊσοδύναμο προϊόν που παρασκευάζεται σύμφωνα με την τελική διαδικασία παρασκευής που θα χρησιμοποιηθεί για παρτίδες που θα διατεθούν στο εμπόριο διότι διαφορετικά θα απαιτηθούν περαιτέρω μελέτες (Felix, Johansson, Colliatie, et al., 2014).

4.2 Διαδικασία Σύγκρισης Ποιότητας στα Βιο-ομοειδή Προϊόντα

Τα ζητήματα ποιότητας είναι ουσιαστικής σημασίας για τη μελέτη στο βιολογικό στάδιο των φαρμάκων και οι πιθανές επιπτώσεις τους στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, πρέπει πάντοτε να αξιολογούνται. Προτείνεται μια προσέγγιση βήμα προς βήμα προκειμένου να αναλυθεί και να δικαιολογηθεί οποιαδήποτε διαφορά στις ιδιότητες ποιότητας μεταξύ βιο-ομοειδών και αναφοράς. Δεν απαιτείται να είναι τα χαρακτηριστικά ποιότητας ταυτόσημα καθώς μικρές διαρθρωτικές διαφορές μπορεί να υπάρχουν για τη δραστική ουσία, λόγω μεταβλητότητας μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων ή διαφορών στο προφίλ των γενετικών παραλλαγών (Azevedo, Hassett, Fonseca, et al., 2016). Αυτά μπορεί να είναι αποδεκτά αλλά πρέπει να δικαιολογούνται, ιδίως όσον αφορά τον πιθανό αντίκτυπό τους στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος (Felix, Johansson, Colliatie, et al., 2014).

4.3 Αναλυτικές Μέθοδοι Παρασκευής στα Βιο-ομοειδή Προϊόντα

Οι αναλυτικές μέθοδοι στα βιο-ομοειδή προϊόντα, επιλέγονται ανάλογα με την πολυπλοκότητα του προϊόντος και πρέπει να είναι σε θέση να ανιχνεύουν διαφορές μεταξύ βιοϊσοδύναμων προϊόντων και αναφοράς.

Η σύγκριση γίνεται με επικυρωμένες αναλυτικές μεθόδους που εκτιμούν τη σύνθεση, τις φυσικές ιδιότητες, τη μοριακή δομή, τις διάφορες μορφές που σχετίζονται με μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις (από κάθε διαφορετική μετα-μεταφραστική τροποποίηση μπορεί να προκύψει διαφορετικό προϊόν) και τις βιολογικές δραστηριότητες των βιο-ομοειδών φαρμάκων. Απαιτούνται αρκετές βιολογικές δοκιμές οι οποίες χρησιμοποιούν πλήθος προσεγγίσεων για να συγκρίνουν τη βιολογική αντοχή και την βιολογική δραστηριότητα σε σχέση με τα προϊόντα αναφοράς (Felix, Johansson, Colliatie, et al., 2014).

Τα προϊόντα και οι προσμείξεις που προέρχονται από βιολογικά φάρμακα πρέπει να ταυτοποιούνται και να συγκρίνονται με τα στοιχεία αναφοράς τους που χρησιμοποιούν τρέχουσες διαθέσιμες τεχνικές. Μελέτες στρες χρησιμοποιούνται για να επιδείξουν συγκεκριμένες αποικοδομήσεις (π.χ οξείδωση, διμερισμό) και επιταχυνόμενες μελέτες σταθερότητας οδηγούν σε ένα τέτοιο φαρμακευτικό προφίλ που να μπορεί να συγκρίνει τη σταθερότητα μεταξύ ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου και ενός φαρμάκου αναφοράς (Felix, Johansson, Colliatie, et al., 2014).

Οι προσμείξεις που σχετίζονται με τη διαδικασία παρασκευής (πρωτεΐνες και DNA του κυττάρου ξενιστή, αντιδραστήρια καθαρισμού) είναι ειδικές και εξαρτώνται από τη διαδικασία παρασκευής κάθε προϊόντος. Εξαιτίας αυτού, η άσκηση συγκρισιμότητας δεν μπορεί να εφαρμοστεί με απόλυτο τρόπο στα βιο-ομοειδή προϊόντα. Ωστόσο, το βιολογικό προϊόν, ως προϊόν αναφοράς, πρέπει να πληρεί το ίδιο επίπεδο απαιτήσεων που περιγράφεται στις συστάσεις για την ποιότητα των προϊόντων που προέρχονται από βιοτεχνολογικές μεθόδους.

Επίσης, η πτυχή της ποιότητας σε μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας στα βιο-ομοειδή προϊόντα, είναι απαραίτητη. Ο φάκελος ποιότητας στα βιο-ομοειδή προϊόντα, πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα:

- ✓ Χαρακτηρισμός και προ κληνικές μελέτες, σχετικά με τη δραστική ουσία και την τελική επεξεργασία στο προϊόν
- ✓ Μια άσκηση συγκρισιμότητας για την αξιολόγηση της ποιότητας και της ομοιότητας των βιολογικών ιδιοτήτων μεταξύ βιο-ομοειδούς και προϊόντος αναφοράς.

Εάν τα δεδομένα σχετικά με την ποιότητα του βιο-ομοειδούς φαρμάκου είναι κρίσιμα, πρέπει να συμπληρωθούν με δεδομένα που προέρχονται από μη κλινικές και κλινικές συγκριτικές μελέτες, πιο περιορισμένες από εκείνες που απαιτούνται για την ανάπτυξη ενός ολοκαίνουργιου φαρμάκου.

4.4 Κλινική Προσέγγιση στα Βιο-ομοειδή Προϊόντα

Η διερεύνηση της κλινικής συμβατότητας πραγματοποιείται βήμα προς βήμα. Γενικά, αρχίζει με μελέτες φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής σε υγιείς εθελοντές. Αυτές οι μελέτες ακολουθούνται από συγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας διεξάγονται για να αποδειχθεί η θεραπευτική ισοδυναμία μεταξύ των δύο φαρμάκων (βιο-ομοειδές και αναφοράς) σε έναν πληθυσμό ασθενών που έχουν επιλεγεί για τις πιο ευαίσθητες στην εξεταζόμενη φαρμακευτική ουσία επιδράσεις (Moots et al., 2017).

Ωστόσο, ακόμη και αν η αποτελεσματικότητα καταδεικνύεται μέσω μιας δοκιμασίας θεραπευτικής ισοδυναμίας, μια βιολογική ουσία μπορεί να διαφέρει από αυτή του φαρμάκου αναφοράς της εάν υπάρχουν διαφορές ως προς τα χαρακτηριστικά της ποιότητας που δεν είναι εμφανή ή είναι δύσκολο να αποδειχθούν αναλυτικά. Διαφορές τέτοιου τύπου μπορεί να έχουν απρόβλεπτες κλινικές συνέπειες και πρέπει να αξιολογείται συνεχώς με μία βιοϊσομετρική κλινική ανοχή πριν και μετά την άδεια κυκλοφορίας του. Κατά την αξιολόγηση της κλινικής ανοχής, χρειάζεται να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην ανοσογονικότητα, διότι οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν αντισώματα έναντι οποιασδήποτε ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης και αυτά τα αντισώματα θα μπορούσαν να έχουν κλινικές συνέπειες (KPMG, 2015).

Το ανοσογόνο δυναμικό ενός βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος διαφέρει μεταξύ των προϊόντων και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως η φύση και η δομή της δραστικής ουσίας, τα έκδοχα του φαρμάκου, η διαδικασία παρασκευής, η

οδός χορήγησης και ο πληθυσμός στόχος. Οι διαφορές αυτές, μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο την «in vivo» συμπεριφορά του προϊόντος, με συνέπεια ανεπιθύμητες ενδείξεις (Remuzat, Dorey, Cristeau, et al., 2017).

Η αξιολόγηση ενός βιοϊσοδύναμου αντιγονικού προφίλ σε ασθενείς είναι πολύπλοκη λόγω της δύσκολης μέτρησης του επιπέδου των αντισωμάτων (μη διαθεσιμότητα ανοσολογικών ορών, απουσία κατάλληλων προτύπων, παρεμβολή ενδογενών πρωτεϊνών, όρια αναλυτικών μεθόδων κλπ.). Ομοίως, η απλή σύγκριση των προϊόντων της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας, αν και ενδιαφέρουσα σε θεωρητικό επίπεδο, δεν είναι αρκετή και μπορεί να είναι πηγή εσφαλμένης ερμηνείας (Jacobs, Singh, Sewell, et al., 2016).

Συγκεντρωτικά, η απόφαση για την τοποθέτηση ενός βιο-ομοειδούς προϊόντος στην αγορά, γίνεται εάν η αποτελεσματικότητά του είναι παρόμοια και το ανοσογονικό προφίλ του είναι τουλάχιστον συγκρίσιμο ή βελτιωμένο σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς. Η απόφαση αυτή λαμβάνεται με περιορισμένα δεδομένα. Το πρόγραμμα συγκρισιμότητας μπορεί να αποκαλύψει σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα ανοσογόνα προφίλ, αλλά είναι πιθανόν ανίκανο να ανιχνεύσει μικρές διαφορές και σπάνια γεγονότα. Για το λόγο αυτό, οι κλινικές δοκιμές που συμπληρώνονται από ένα πρόγραμμα φαρμακοεπαγρύπνησης, είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση της ασφάλειας των ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών σε ασθενείς. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες και απαιτούν παρακολούθηση κατά τη διάρκεια ολόκληρης της ζωής του φαρμάκου, ιδιαίτερα για τα βιο-ομοειδή προϊόντα (Felix, Johansson, Colliatie, et al., 2014).

4.5 Ρυθμιστικά Πλαίσια Ανάπτυξης Βιο-ομοειδών

Ευρώπη: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA) / η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission) είναι η πρώτη σημαντική ρυθμιστική αρχή για την εφαρμογή πλαισίου για την άδεια κυκλοφορίας βιο-ομοειδών και έχει μία από τις πιο λεπτομερείς και αυστηρές κατευθυντήριες γραμμές για την ανάπτυξη βιοσφαιριδίων.

- Οι κατευθυντήριες γραμμές σκιαγραφούν μια προσέγγιση για τη σύγκριση του προτεινόμενου βιο-ομοειδούς με το αρχικό βιολογικό, που καλύπτει την ποιότητα, τη συνέπεια, τη διαδικασία παρασκευής, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.
- Οι κατευθυντήριες γραμμές για τα βιολογικά φάρμακα, όπως η ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη, παρέχονται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP), εκθέτοντας τις απαιτήσεις και τις μελέτες που απαιτούνται για να αποδειχθεί η συγκρισιμότητα.
- Οι οδηγίες του EMA / CHMP θεωρούνται ευρέως το χρυσό πρότυπο, με χώρες όπως η Αυστραλία, ο Καναδάς, η Ιαπωνία, η Κορέα και η Νότια Αφρική να τις χρησιμοποιούν ως βάση για τους δικούς τους κανονισμούς (EMA, 2017)

Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ): Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA)

Τον Φεβρουάριο του 2012, η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) εξέδωσε τρία σχέδια έγγραφα καθοδήγησης σχετικά με την ανάπτυξη βιο-ομοειδών προϊόντων για να βοηθήσει την βιομηχανία να αναπτύξει τέτοια προϊόντα στις Ηνωμένες Πολιτείες. Συγκεκριμένα, ο FDA συνιστά μια σταδιακή προσέγγιση για να αποδείξει τη βιοϊσοδυναμία μεταξύ ενός προτεινόμενου φαρμάκου και του αρχικού βιολογικού. Ο στόχος είναι να αποδειχθεί ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την ασφάλεια, την ισχύ και την καθαρότητα.

Για την ανάπτυξη ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος είναι απαραίτητα:

- Δομική ανάλυση: Χρήση τελευταίας τεχνολογίας για την περιγραφή, για παράδειγμα, πρωτοταγών δομών, μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων και σκόπιμων χημικών τροποποιήσεων.
- Λειτουργικοί προσδιορισμοί: Κατάλληλες μελέτες που να περιλαμβάνουν βιοδοκιμασίες, βιολογικές δοκιμασίες, δοκιμασίες δέσμευσης και κινητικής ενζύμων. Ο FDA συνιστά ότι οι τυχόν λειτουργικές δοκιμασίες που εκτελούνται θα

πρέπει να είναι συγκρίσιμες « έτσι ώστε να μπορούν να αποδείξουν ομοιότητα ή να αποκαλύψουν διαφορές ».

- Στοιχεία για τα ζώα: Μελέτες τοξικότητας, φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μετρήσεις και μελέτες ανοσογονικότητας.
- Κλινικές μελέτες στον άνθρωπο: Συμπεριλαμβάνονται φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μετρήσεις, αποτελέσματα ανοσογονικότητας και δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Οι μελέτες πρέπει να αποδεικνύουν ότι το προτεινόμενο προϊόν δεν έχει μειωθεί ή αυξηθεί ως προς την ενεργότητά του σε σχέση με το προϊόν αναφοράς (FDA, 2012).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ & ΑΝΤΑΛΛΑΞΙΜΟΤΗΤΑΣ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ

5.1 Ασφάλεια Βιο-ομοειδών Φαρμάκων και Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα μελετάται πάντα στα βιολογικά φάρμακα. Αυτό οφείλεται στην εγγενή ικανότητα πρωτεϊνών και άλλων βιολογικών φαρμάκων να προκαλέσουν ανεπιθύμητη ανοσοαπόκριση, η οποία σε σπάνιες περιπτώσεις θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση (π.χ. αναφυλαξία ή καθυστερημένη υπερευαισθησία) ή μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Η ανοσογονικότητα δεν αποτελεί πρόβλημα ασφαλείας. Οι σοβαρές αντιδράσεις που οφείλονται σε αυξημένη ανοσοαπόκριση είναι πολύ σπάνιες και συνήθως μια ανοσοαπόκριση έναντι ενός βιολογικού φαρμάκου δεν συσχετίζεται με κλινικές συνέπειες (π.χ. αντισώματα κατά του φαρμάκου θα μπορούσαν να είναι μεταβατικά).

Επίσης, η φύση των ανοσολογικών αντιδράσεων εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και η ανοσογονικότητα μπορεί να επηρεάζεται από τα χαρακτηριστικά του προϊόντος (π.χ. μεταβολές στη δομή της πρωτεΐνης μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια ακατάλληλης αποθήκευσης ή μεταφοράς ή πρωτεΐνες θα μπορούσαν να σχηματίσουν συσσωματώματα), αλλά και από παράγοντες σχετιζόμενους με τη θεραπεία (για παράδειγμα, ο κίνδυνος μπορεί να ποικίλει ανάλογα με την υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση ή με συνεχή έναντι διαλείπουσα θεραπευτική αγωγή) και ασθενών- ή παράγοντες σχετιζόμενους με τη νόσο (π.χ. ηλικία, γενετική και ανοσοποιητική κατάσταση ή συνακόλουθες θεραπείες) (EMA, 2017).

Πολλά βιολογικά φάρμακα προορίζονται για μακροχρόνια αντιμετώπιση χρόνιων παθήσεων και συνεπώς, με την πάροδο του χρόνου, ο ασθενής μπορεί να λαμβάνει βιολογικά φάρμακα με μικρές αλλαγές. Η εμπειρία δείχνει ότι μια επιβλαβής ανοσολογική απάντηση είναι απίθανη μετά από μια αλλαγή στην παραγωγική διαδικασία ενός βιολογικού φαρμάκου, καθώς οι μελέτες συγκρισιμότητας αποδεικνύουν ότι η παρτίδα από τη νέα διαδικασία είναι της ίδιας ποιότητας. Επίσης,

δεν αναμένεται επιβλαβής ανοσογονικότητα μετά την εναλλαγή μεταξύ πολύ ομοίων βιολογικών φαρμάκων (Kurki P, Aerts L, Wolff-Holz E, et al, 2017).

Σε γενικές γραμμές, για την έγκριση των βιο-ομοειδών απαιτούνται δεδομένα ανοσογονικότητας που εξαρτώνται από:

1. Τον τύπο του βιολογικού φαρμάκου και την προβλεπόμενη χρήση του.
2. Τα χαρακτηριστικά των προϊόντων: Η μεγάλη πλειοψηφία των μελετών ανοσογονικότητας επικεντρώνεται στο πώς οι διαφορές σε επίπεδο προϊόντος μπορεί να επηρεάσουν μια ανοσοαπόκριση. Αυτές περιλαμβάνουν τη μελέτη αλλαγών στη δομή ή της μικρής μεταβλητότητας της πρωτεΐνης ή πώς θα μπορούσε να προκύψει συσσωμάτωση πρωτεΐνης λόγω συστατικών που προέρχονται από τη σύνθεση ή τη συσκευασία.
3. Προηγούμενες γνώσεις ανοσογονικότητας: Για τα βιολογικά φάρμακα με χαμηλό προφίλ ανοσογονικότητας (π.χ. φιλγραστίμη) οι ασθενείς συνήθως εξετάζονται για αντισώματα συχνά στην αρχή και στο τέλος της κλινικής μελέτης με μικρότερη περίοδο παρακολούθησης και μέτρα τακτικής φαρμακοεπαγρύπνησης για τη διαχείριση οποιασδήποτε πιθανό ρίσκο. Σε περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν κλινικά συναφείς ανοσολογικές αποκρίσεις (π.χ. εποετίνες), η δοκιμή ανοσογονικότητας είναι πιο συχνή, υπάρχει μεγαλύτερη παρακολούθηση από τον ασθενή με εντατική κλινική παρακολούθηση και ενδέχεται να απαιτούνται ειδικές μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (EMA, 2017).

5.2 Επέκταση Ενδείξεων και Διεθνής Κοινή Ονομασία

Επέκταση Ενδείξεων (Extrapolation):

Πρόκειται για την επέκταση της χρήσης του βιο-ομοειδούς σε όλες τις εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις του φαρμάκου αναφοράς (EMA, 2017). Η επέκταση των δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μία ένδειξη στην άλλη μπορεί να εξεταστεί εάν η βιοϊσοδυναμία με το προϊόν αναφοράς έχει αποδειχθεί από ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα συγκρισιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας και της ανοσογονικότητας σε μια βασική ένδειξη που είναι κατάλληλη για τον εντοπισμό

πιθανών κλινικά σημαντικών διαφορών και υπάρχει επαρκής επιστημονική αιτιολόγηση για την επέκταση.

Η επέκταση είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των βιο-ομοειδών. Εκτός από τη διευκόλυνση της διαδικασίας έγκρισης, καθιστά δυνατή την αποφυγή των μελετών που είναι περιττές για την έγκριση των κανονισμών και την κατανομή των πόρων σε περιοχές όπου οι μελέτες μπορεί να είναι πιο πολύτιμες. Η επέκταση μπορεί επίσης να μειώσει το κόστος ανάπτυξης, καθιστώντας έτσι πολύτιμα φάρμακα δυνητικά πιο προσιτά στους ασθενείς (EMA, 2017).

Διεθνής κοινή ονομασία (International non-proprietary name – INN):

Είναι μία διεθνής ονομασία, η οποία προσδιορίζει μία φαρμακευτική ουσία ή ένα ενεργό φαρμακευτικό συστατικό, με ένα μοναδικό όνομα που αναγνωρίζεται παγκοσμίως και είναι δημόσια ιδιοκτησία. Ο στόχος του διεθνούς ονοματολογικού συστήματος INN είναι να παράσχει στους επαγγελματίες υγείας ένα μοναδικό και καθολικά διαθέσιμο όνομα για την ταυτοποίηση κάθε φαρμακευτικής ουσίας. Η διεθνής ονοματολογία με τη μορφή INN είναι σημαντική για την αναγνώριση, τη συνταγογράφηση και τη χορήγηση φαρμάκων στους ασθενείς, καθώς και για την επικοινωνία και ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των επαγγελματιών υγείας (WHO, 2017).

5.3 Ασφάλεια Βιο-ομοειδών Φαρμάκων και Φαρμακοεπαγρύπνηση

Η φαρμακοεπαγρύπνηση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην παρακολούθηση των προφίλ ασφαλείας των φαρμάκων που βρίσκονται σε κλινική χρήση. Οι πληροφορίες που συλλέγονται από συνήθεις πρακτικές φαρμακοεπαγρύπνησης επιτρέπουν την έγκαιρη πραγματοποίηση μέτρων επικοινωνίας και ελαχιστοποίησης κινδύνου όταν εντοπίζονται νέα σήματα ασφαλείας για μια δεδομένη ένδειξη ή προϊόν και οι πληροφορίες αυτές μπορούν επίσης να προκαλέσουν διορθωτικές ενέργειες εάν παρατηρηθούν αλλαγές στο προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια ο κύκλος ζωής του προϊόντος (Giezen, Mantel-Teeuwisse, Leufkens, 2009). Στην εποχή των βιολογικών παραγόντων, η συνήθης φαρμακοεπαγρύπνηση καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική για την εξασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης αυτών των προϊόντων,

καθώς ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις, όπως οι αντιδράσεις που προκαλούνται από ανοσοποίηση, μπορούν να ανιχνευθούν μόνο μετά την εμπορία των προϊόντων. Επιπλέον, τα βιολογικά φάρμακα παρουσιάζουν φυσικοχημικές διαφορές (δομικές και λειτουργικές) λόγω διαφορών στη διαδικασία παραγωγής τους, το περιβάλλον τους ή τις συνθήκες χρήσης σε σχέση με τα φάρμακα μικρού μορίου (Casadevall, Edwards, Felix, et al., 2013).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ορίζει ένα βιο-ομοειδές ως «βιολογικό φάρμακο πολύ παρόμοιο με ένα άλλο βιολογικό φάρμακο που έχει ήδη εγκριθεί στην ΕΕ» 4. Παρόλο που τα εγκεκριμένα βιο-ομοειδή αναμένεται να έχουν ισοδύναμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τα προϊόντα αναφοράς τους και το σύστημα παρακολούθησης της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) δεν έχει εντοπίσει νέες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλειά τους, υπάρχει το ενδεχόμενο να διαφέρουν ως προς την ασφάλειά τους μετά την κυκλοφορία, όπως συμβαίνει με όλα τα βιολογικά φάρμακα (Casadevall, Edwards, Felix, et al., 2013). Εκτός από την ενθάρρυνση υποβολής εκθέσεων σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, η πρόκληση με τη φαρμακοεπαγρύπνηση για τους βιολογικούς παράγοντες είναι να διασφαλιστεί ότι τα συλλεγόμενα δεδομένα είναι ακριβή για το εμπορικό σήμα και την παρτίδα του προϊόντος που χρησιμοποιείται, ώστε να μπορούν να αντληθούν ουσιαστικά συμπεράσματα από αυτά τα αναφερόμενα δεδομένα για όλα τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων και των βιο-ομοειδών (Giezen, Mantel-Teeuwisse, Leufkens, 2009).

Τα βιολογικά φάρμακα (βιο-ομοειδή και αναφοράς) είναι μεγάλες πρωτεϊνικές δομές, συχνά εκατοντάδες φορές μεγαλύτερες από τα φάρμακα μικρού μορίου. Οι βιολογικοί παράγοντες είναι επίσης δομικά πολύπλοκοι, με πολλαπλές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις όπως η γλυκοζυλίωση που μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλειά τους. Ακόμη, δομικές μεταβολές πραγματοποιούνται και κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής ενός βιολογικού φαρμάκου και έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Παρόλο που το γεγονός αυτό είναι εξαιρετικά σπάνιο, όλα τα βιολογικά φάρμακα απαιτούν παρακολούθηση ως προς την ασφάλειά τους καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους (EMA, 2017).

Η φαρμακοεπαγρύπνηση των βιολογικών παραγόντων και των βιο-ομοειδών τους περιπλέκεται περαιτέρω από την πιθανότητα καθυστερημένων ανοσολογικών αντιδράσεων όπου μπορεί να υπάρξει χρονική υστέρηση μεταξύ της χορήγησης του φαρμάκου και της εμφάνισης μιας σοβαρής αντίδρασης (π.χ. εξουδετερωτικό αντίσωμα φαρμάκου) (Casadevall N, 2009) . Το γεγονός αυτό, μπορεί να παρεμποδίσει την σωστή αναφορά δυνητικών ανεπιθύμητων ενεργειών για ένα συγκεκριμένο προϊόν ειδικά όταν ένας ασθενής έχει αλλάξει αγωγή με τη χρήση εναλλάξιμων φαρμακευτικών προϊόντων. Ουσιαστικά, οι διαφορές στις διαδικασίες παραγωγής μεταξύ ενός βιοϊσοδύναμου προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς του μπορούν να οδηγήσουν σε μικρές δομικές διαφορές. Τέτοιες διαφορές αναμένονται και επιτρέπονται εφόσον δεν επηρεάζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Εντούτοις, είναι πιθανό οι διαφορές αυτές να οδηγήσουν σε σπάνια ή καθυστερημένα γεγονότα ασφαλείας, όπως τα γεγονότα που σχετίζονται με την ανοσογονικότητα, τα οποία ενδέχεται να μην εντοπίζονται στις κλινικές δοκιμές καταχώρησης και συνεπώς να μην ανιχνεύονται παρά μόνο μετά την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου και την μεγαλύτερη έκθεση του ασθενούς σε αυτό (Casadevall, Edwards, Felix, et al., 2013).

Αναγνωρίζοντας ότι τα βιο-ομοειδή φάρμακα απαιτούν ανιχνευσιμότητα δυνητικά ανεπιθύμητων ενεργειών και δεδομένου ότι δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται ως γενόσημα φάρμακα, η Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) θέσπισε νέα νομοθεσία το 2010 όσον αφορά τη φαρμακοεπαγρύπνηση των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων. Το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης εξέδωσαν μια οδηγία που υπογραμμίζει την απαίτηση «να προσδιορίζεται σαφώς κάθε βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν που συνταγογραφείται, διανέμεται ή πωλείται σε κάθε κράτος-μέλος και αποτελεί αντικείμενο έκθεσης για πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, λαμβάνοντας υπόψη της ονομασίας του φαρμάκου και του αριθμού παρτίδας» (European Union, 2015). Η νομοθεσία περιγράφει επίσης τις αρμοδιότητες κάθε κράτους μέλους και περιλαμβάνει τη λειτουργία ενός συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης χρήσιμου για την παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Περαιτέρω προσαρμογές έγιναν στο νομοθετικό πλαίσιο του 2010 για τη βελτίωση της υγείας και της ασφάλειας των ασθενών με την ενίσχυση των μέτρων για την παρακολούθηση της ασφάλειας και τη διεξαγωγή επανεξετάσεων σε ευρωπαϊκό επίπεδο (EMA, 2017).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) είναι υπεύθυνος για τα μέτρα της συνεχούς επίβλεψης της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των εγκεκριμένων φαρμάκων ώστε να εξασφαλιστεί ότι τα οφέλη τους υπερτερούν των κινδύνων τους. Στις κατευθυντήριες γραμμές για τις ορθές πρακτικές φαρμακοεπαγρύπνησης, το EMA διακρίνει τα βιολογικά φάρμακα από τα χημικά, επισημαίνοντας την πολυπλοκότητά τους και τον τρόπο με τον οποίο οι αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής τους μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος. Είναι σημαντικό το γεγονός ότι ο EMA επισημαίνει ότι η ιχνηλασιμότητα (η δυνατότητα παρακολούθησης της διακίνησης ενός προϊόντος κατά τις φάσεις της παραγωγής, επεξεργασίας και διανομής του) αποτελεί βασική προϋπόθεση για τα βιολογικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων τόσο των προϊόντων αναφοράς όσο και των βιο-ομοειδών, λόγω της μεγαλύτερης εγγενούς μεταβλητότητας των χαρακτηριστικών τους (EMA, 2016).

Σε μια άλλη προσπάθεια βελτίωσης της φαρμακοεπαγρύπνησης στην ΕΕ, οι ετικέτες όλων των νέων βιολογικών, συμπεριλαμβανομένων των βιο-ομοειδών φαρμάκων, θα πρέπει να έχουν τυποποιημένη επεξηγηματική πρόταση και «μαύρο τρίγωνο» (▼), γεγονός που υποδηλώνει ότι υπόκειται σε πρόσθετη παρακολούθηση. Τα μεμονωμένα κράτη μέλη έλαβαν επίσης μέτρα για τη βελτίωση της φαρμακοεπαγρύπνησης, συμπεριλαμβανομένης της ευαισθητοποίησης μέσω κοινωνικών μέσων και άλλων εκστρατειών, τη βελτίωση της επικοινωνίας και της εκπαίδευσης των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και τη βελτίωση των ηλεκτρονικών συστημάτων για την υποβολή εκθέσεων σχετικά με τις δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Kaeding M, Schmälder J, Klika C, 2017).

Τέλος, διάφορες ομάδες εντός του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) υπάρχουν για τη συλλογή, την παρακολούθηση, την αξιολόγηση και την αντίδραση στα ζητήματα ασφάλειας σε ολόκληρη την. Στο πλαίσιο της νέας νομοθεσίας της ΕΕ για τη φαρμακοεπαγρύπνηση δημιουργήθηκε η Επιτροπή Αξιολόγησης Κινδύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) η οποία είναι αρμόδια σε περίπτωση που προκύψει ζήτημα ασφάλειας για κάποιο φάρμακο το οποίο έχει λάβει άδεια σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη. Στην περίπτωση αυτή, λαμβάνονται τα ίδια ρυθμιστικά μέτρα σε ολόκληρη την ΕΕ, ενώ η ίδια καθοδήγηση παρέχεται σε ασθενείς και επαγγελματίες του τομέα υγείας. Όλες οι

πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται από ασθενείς και επαγγελματίες του τομέα υγείας πρέπει να καταχωρούνται στη βάση EudraVigilance, το ηλεκτρονικό πληροφοριακό σύστημα της ΕΕ υπό τη διαχείριση του EMA, το οποίο συλλέγει, διαχειρίζεται και αναλύει αναφορές πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων. Αυτά τα δεδομένα παρακολουθούνται συνεχώς από τον EMA και από τα κράτη μέλη για την άντληση τυχόν νέων πληροφοριών σχετικών με την ασφάλεια (EMA, 2017).

5.4 Η Περίπτωση Ανταλλαξιμότητας (Interchangeability) - Κατευθυντήριες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκου (European Medicines Agency-EMA)

Στο πλαίσιο των βιο-ομοειδών και των φαρμάκων αναφοράς, είναι σημαντικό για τους επαγγελματίες της υγειονομικής περίθαλψης να γνωρίζουν την ορολογία που αναφέρεται στις πρακτικές της ανταλλαξιμότητας και της αυτόματης υποκατάστασης στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ). Η ανταλλαξιμότητα αναφέρεται στη δυνατότητα αλλαγής ενός φαρμάκου με ένα άλλο φάρμακο αναμένοντας το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα. Αυτό θα μπορούσε να σημαίνει την αντικατάσταση ενός προϊόντος αναφοράς με ένα βιο-ομοειδές (ή αντιστρόφως) ή την αντικατάσταση ενός βιο-ομοειδούς με άλλο.

Η αντικατάσταση μπορεί να γίνει με δύο τρόπους:

α) Αλλαγή θεραπείας (Switching) είναι όταν ο συνταγογράφος (θεράπων ιατρός) αποφασίζει να αλλάξει ένα φάρμακο με ένα άλλο θέλοντας είτε να βελτιώσει τη θεραπεία είτε να μειώσει το κόστος για τον ασθενή.

β) Αυτόματη υποκατάσταση (Automatic Substitution) είναι η πρακτική η οποία εφαρμόζεται στο σημείο διανομής και ο φαρμακοποιός έχει την πιστοποίηση να κάνει την αλλαγή χωρίς τη συγκατάθεση του συνταγογράφου (Kurki P, Aerts L, Wolff-Holz E, et al., 2017).

Όταν ο EMA διεξάγει επιστημονική εξέταση για ένα βιο-ομοειδές, οι αξιολογήσεις δεν περιλαμβάνουν συστάσεις σχετικά με το αν το φάρμακο αυτό είναι εναλλάξιμο με το φάρμακο αναφοράς του και κατά συνέπεια με το αν το φάρμακο αναφοράς μπορεί να αντικατασταθεί με το βιοϊσοδύναμο. Η απόφαση σχετικά με το εάν θα επιτρέπεται η εναλλακτική χρήση και η αντικατάσταση του βιολογικού

φαρμάκου αναφοράς με το βιοϊσοδύναμό του λαμβάνεται κάθε φορά σε εθνικό επίπεδο.

Στην ΕΕ, οι πρακτικές συνταγογράφησης και οι συμβουλές προς τους συνταγογράφους εμπίπτουν στην αρμοδιότητα των κρατών μελών, τα οποία διαθέτουν το απαραίτητο νομικό πλαίσιο και εκδίδουν κανονισμούς και κατευθυντήριες γραμμές. Όπως και για οποιοδήποτε φάρμακο, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να επιλέξουν προσεκτικά κατά τη συνταγογράφηση, λαμβάνοντας υπόψη το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς (EMA,2017).

5.5 Η Επίσημη τοποθέτηση της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας (ΕΡΕ)

Η θέση της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας (ΕΡΕ, 2015) για το ζήτημα της ανταλλαξιμότητας και της αυτόματης υποκατάστασης μετά την έναρξη βιολογικής θεραπείας συνοψίζεται ως εξής: « Η πρακτική της ανταλλαξιμότητας (interchangeability) μεταξύ του πρωτότυπου μορίου και των βιο-ομοειδών είναι δόκιμη μόνο για λόγους κόστους με την απαραίτητη προϋπόθεση ότι υπάρχουν επαρκή δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη διαδοχική (sequential) χορήγηση και ότι αποφασίζεται από το θεράποντα ιατρό μετά από ενημέρωση και συναίνεση του ασθενούς για την αλλαγή ». Επίσης, η τοποθέτηση αυτή συνοδεύεται από επιπλέον κανονισμούς που παρατίθενται ως εξής:

- Η πιθανή αλλαγή μεταξύ του πρωτότυπου φαρμάκου και του βιοομοειδούς πρέπει να γίνεται μετά από τουλάχιστον 6μηνη χρήση, για να διασφαλίζεται η επαρκής και ολοκληρωμένη αξιολόγηση της ασφάλειας, αποτελεσματικότητας και ανοσογονικότητας.
- Αλλαγές μεταξύ βιο-ομοειδών και πρωτότυπου μορίου, πρέπει να συνοδεύονται με καταγραφή της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ειδικά αρχεία καταγραφής βιολογικών θεραπειών (registries) και να στηρίζονται στις τρέχουσες εθνικές οδηγίες για τη χρήση των βιολογικών θεραπειών.
- Η αυτόματη υποκατάσταση (substitution) δεν είναι αποδεκτή. Αν τα βιοομοειδή έχουν το ίδιο INN (International Nonproprietary Name), όπως το πρωτότυπο μόριο, η συνταγογράφηση πρέπει να γίνεται με την εμπορική ονομασία, για να γίνεται εφικτή η ιχνηλασιμότητα σε περίπτωση μη επαρκούς αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών.

5.6 Η Περίπτωση Ανταλλαξιμότητας (Interchangeability) - Κατευθυντήριες του Αμερικάνικου Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA)

Σε αντίθεση με τον EMA, ο οποίος δεν ρυθμίζει την ανταλλαξιμότητα, την αλλαγή θεραπείας και την αυτόματη υποκατάσταση ενός φαρμάκου αναφοράς από το βιο-ομοειδές του (αυτό υπάγεται στην νομοθεσία κάθε κράτους μέλους της ΕΕ), ο FDA από τη στιγμή που εγκρίνει ένα βιο-ομοειδές φάρμακο το καθιστά ανταλλάξιμο και ικανό να αντικαταστήσει το φάρμακο αναφοράς του (Lepage-Nefkens I, 2013).

Για να αποκτηθεί η ιδιότητα της ανταλλαξιμότητας, ο ομοσπονδιακός νόμος στις ΗΠΑ, απαιτεί από τους παρασκευαστές να αποδείξουν ότι το προϊόν τους «*αναμένεται να παράγει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα με το προϊόν αναφοράς σε οποιοδήποτε συγκεκριμένο ασθενή*» και εάν το προϊόν χορηγείται περισσότερες από μία φορές σε ένα άτομο, - *ότι ο κίνδυνος όσον αφορά την ασφάλεια ή τη μειωμένη αποτελεσματικότητα εναλλαγής ή αλλαγής μεταξύ της χρήσης του βιολογικού προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς δεν υπερβαίνει τον κίνδυνο χρήσης του προϊόντος αναφοράς χωρίς τέτοια εναλλαγή*» (Smeeding et al., 2019).

Οι νόμοι αυτοί απαιτούν γενικά ότι (1) τα βιο-ομοειδή φάρμακα έχουν πρώτα εγκριθεί από τον FDA (2) οι συνταγογράφοι ιατροί επιτρέπεται να εμποδίζουν την αντικατάσταση γράφοντας εναλλακτικές χορηγήσεις φαρμάκων στις συνταγές, (3) το φαρμακείο διανομής πρέπει να ενημερώνει τόσο τους συνταγογράφους όσο και τους ασθενείς ώστε να επιτρέπεται η υποκατάσταση για τα βιο-ομοειδή φάρμακα, και (4) πρέπει να διατηρούνται αρχεία από φαρμακεία και συνταγογράφους (Smeeding et al., 2019).

Ορισμένα κράτη έχουν επίσης συμπεριλάβει διατάξεις για να εξασφαλίσουν ότι οι φαρμακοποιοί που κάνουν συμμορφούμενες υποκαταστάσεις για τα βιο-ομοειδή φάρμακα, έχουν το ελεύθερο να το πράξουν. Επίσης, οι φαρμακοποιοί πρέπει να εξηγούν το κόστος / την τιμή τόσο του προϊόντος αναφοράς όσο και της εναλλάξιμης βιοϊσοδύναμης επιλογής προς τους ασθενείς. Η πιθανότητα υποκατάστασης μπορεί να οδηγήσει στην εναλλαγή μεταξύ προϊόντων αναφοράς και βιο-ομοειδών, ιδιαίτερα για ασθενείς με μακρά πορεία θεραπείας.

5.7 Η Αλλαγή Θεραπείας (Switching)

Η αλλαγή θεραπείας περιγράφει την απόφαση ενός ιατρού να αλλάξει ένα προϊόν που λαμβάνει ένας ασθενής με ένα άλλο. Με την εισαγωγή των βιο-ομοειδών, οι γιατροί μπορούν να ενθαρρύνουν τους ασθενείς να αλλάξουν την θεραπεία τους από ένα πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο (προϊόν αναφοράς) σε οποιοδήποτε από τα βιο-ομοειδή του (ή αντίστροφα), προκειμένου να μειώσουν το κόστος.

Οι εκτιμήσεις των ιατρών πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τα μοναδικά χαρακτηριστικά των βιολογικών φαρμάκων, τα οποία είναι ικανά να θεραπεύσουν ασθενείς με εξαιρετικά σύνθετες ασθένειες. Οι τρεις Ευρωπαϊκοί οργανισμοί:

- i. Ευρωπαϊκές Βιοφαρμακευτικές επιχειρήσεις - European Biopharmaceutical Enterprises (EBE)
- ii. Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Φαρμακευτικών Βιομηχανιών και Ενώσεων - European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)
- iii. Διεθνής Ομοσπονδία Ενώσεων και Παρασκευαστών Φαρμακευτικών Προϊόντων - International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA): εκπροσωπεί φαρμακευτικές εταιρείες και ενώσεις που προάγουν την έρευνα σε ολόκληρο τον κόσμο

Υπογραμμίζουν τον κεντρικό ρόλο του ιατρού - μαζί με τον ασθενή - στη διαδικασία λήψης αποφάσεων όσον αφορά την παροχή της κατάλληλης θεραπείας τόσο για ασθενείς που ξεκινούν μία θεραπεία με βιολογικό φάρμακο (πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς ή 'naïve') όσο και για ασθενείς που σταθερά λαμβάνουν κάποιο βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν.

Σύμφωνα με την επίσημη τοποθέτηση των τριών εκπροσώπων της Ευρωπαϊκής Φαρμακευτικής Βιομηχανίας που προαναφέρθηκαν, ο συνταγογράφος ιατρός πρέπει πάντοτε να διατηρεί την επιλογή να προσδιορίσει ποιο βιολογικό προϊόν πρέπει να χορηγηθεί. Οι αποφάσεις για τη θεραπεία πρέπει να λαμβάνονται πρώτα με βάση την κλινική κρίση και στη συνέχεια με τη συνολική προσφορά της αξίας που προσφέρουν τα μεμονωμένα φάρμακα. Ο θεράπων ιατρός, σε συνεννόηση με τον ασθενή, είναι αυτός που οφείλει να αποφασίσει για το αν θα αλλάξει τους ασθενείς από ένα βιολογικό

προϊόν σε άλλο. Σε περίπτωση αλλαγής, είναι απαραίτητη η επαρκής κλινική παρακολούθηση των ασθενών και η κατάλληλη ενημέρωσή τους ανά πάσα στιγμή (EBE, 2017).

Η πολύπλοκη φύση των βιολογικών μορίων, τα οποία χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από πολύπλευρες, χρόνιες παθήσεις, σημαίνει ότι οποιαδήποτε απόφαση αλλαγής πρέπει να γίνεται κατά περίπτωση και πρέπει να είναι ειδική για τον ασθενή, τη νόσο και το προϊόν. Είναι ζωτικής σημασίας για έναν ιατρό να εξισορροπεί το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων με το επίπεδο κινδύνου ή αβεβαιότητας σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση.

Υπάρχουν δύο σενάρια στα οποία η εναλλαγή από ένα προϊόν αναφοράς σε ένα βιο-ομοειδές δεν συνιστάται:

1. Όταν η αρχική επιλογή θεραπείας, π.χ. το προϊόν αναφοράς ή το βιο-ομοειδές, χάνει την αποτελεσματικότητά του ή όταν υπάρχουν προβλήματα ανεκτικότητας, δεν συνιστάται η μετάβαση σε ένα παρόμοιο προϊόν εντός της ίδιας ομάδας σχετικών προϊόντων. Αυτό συμβαίνει επειδή όλα αυτά τα προϊόντα αναμένεται να έχουν παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ τους με συνέπεια να μην υπάρχει κλινικό όφελος για τον ασθενή.

2. Εάν ο ιατρός αισθάνεται ότι κατά την αλλαγή θεραπείας είναι πιθανό να θέσει σε κίνδυνο μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές για τον ασθενή (π.χ. με μια εναλλακτική βιολογική θεραπεία), τότε δεν συνιστάται αλλαγή, αν και λίγα είναι γνωστά για τις συνέπειες της πολλαπλής έκθεσης στην ίδια ομάδα συναφών προϊόντων και τις συνέπειές της στην ανοσογονικότητα των μελλοντικών θεραπειών με βιολογικά φάρμακα (EBE, 2017).

Συμπερασματικά, ο ιατρός είναι σε θέση να εκτιμήσει τον ασθενή, την ασθένεια, το προϊόν και να αποφασίζει εάν και πώς θα αλλάξει το βιολογικό προϊόν που λαμβάνει ένας ασθενής για ένα άλλο. Ως εκ τούτου, ο ιατρός πρέπει να διατηρήσει την αυτονομία λήψης αποφάσεων και να έχει απεριόριστη επιλογή προϊόντων για να συνταγογραφήσει. Όταν οι συνταγογράφοι σκέφτονται να αλλάξουν τη θεραπεία, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη το ιστορικό του ασθενούς και να καταγραφούν

καταλλήλως οι αλλαγές στο φάκελο του ασθενούς, καθώς και η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδων των προϊόντων που έχουν συνταγογραφηθεί και διανεμηθεί.

Η αποτελεσματική φαρμακοεπαγρύπνηση (PV) για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι πάντα σημαντική, ειδικά όταν υπάρχουν πολλές επιλογές θεραπείας διαθέσιμες. Η ιχνηλασιμότητα του προϊόντος είναι κρίσιμη για τα βιολογικά φάρμακα ακόμη περισσότερο από τα υπόλοιπα λόγω των πιθανών ανοσολογικών τους επιδράσεων καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου συνταγογράφησης, χορήγησης, καταγραφής και αναφοράς αυτών των φαρμάκων. Για να επιτευχθεί αυτό, απαιτούνται μέτρα για τον προσδιορισμό του προϊόντος με βάση το εμπορικό σήμα και τον αριθμό παρτίδας τόσο στην πολιτική όσο και στην πράξη. Ωστόσο, μεγάλο μέρος αυτής της προσπάθειας βασίζεται στην αποτελεσματικότητα του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης καθώς και στις πρακτικές υποβολής εκθέσεων σχετικά με την ασφάλεια μεταξύ όχι μόνο των ρυθμιστικών αρχών και των παρασκευαστών αλλά και των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης, των ασθενών και του ευρύτερου κοινού (EBE, 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΕΥΚΑΙΡΙΕΣ & ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

6.1 Οι Παρασκευαστές Πρωτότυπων Βιολογικών Φαρμάκων

Αποτελεί γεγονός πως τα εμπόδια στην ανάπτυξη μιας ενεργούς αγοράς βιο-ομοειδών φαρμάκων στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ, είναι πολλά και δεν υφίστανται σε μεμονωμένη βάση. Τα εμπόδια και οι φραγμοί της ομαλούς διείσδυσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην αγορά πρόερχονται από κάθε εμπλεκόμενο φορέα ξεχωριστά. Ειδικότερα, από i) τους ίδιους τους παρασκευαστές πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων, ii) από τους παρασκευαστές των βιο-ομοειδών φαρμάκων, iii) από την έλλειψη εκπαίδευσης, είτε των επαγγελματιών, είτε των πολιτών-ασθενών ως προς την χρήση των φαρμάκων αυτών και iv) από τις κρατικές και κυβερνητικές πολιτικές (Brill, Robinson, 2018). Όμως οι ίδιοι εμπλεκόμενοι φορείς, αν ξεπεράσουν τις προκλήσεις που περικλύει ο κλάδος τους μεμονωμένα, μπορούν να επωφεληθούν από την ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην αγορά και να θέσουν τα θεμέλια για μια νέα προσέγγιση στις θεραπείες με βιολογικό παράγοντα (Moorkens, 2016).

Ως προς την πρώτη κατηγορία, ένας παρασκευαστής πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων, μπορεί να διατηρήσει το μερίδιο αγοράς χρησιμοποιώντας κάποιες σχετικές εκπτώσεις στην πώληση των φαρμάκων, με σκοπό να ενθαρρύνει τους πληρωτές (οργανισμούς υγείας, φαρμακοποιούς και άλλους χρήστες) να κατέχουν και εκείνοι σχετικά μερίδια αγοράς και να εμποδίζουν την είσοδο άλλων ανταγωνιστών τους, στην εκάστοτε φαρμακευτική αγορά (Brill, Robinson, 2018). Αυτό, με τη σειρά του, αποτρέπει τους παρασκευαστές των βιο-ομοειδών φαρμάκων, από την όποια επένδυση σε κάποια βιοϊσοδυναμική ανάπτυξη άλλων φαρμάκων και είσοδο τους στην αγορά.

Σε σχετικό άρθρο του 2017, στο περιοδικό του Αμερικανικού Ιατρικού Συλλόγου (The Journal of the American Medical Association - JAMA) αναφέρθηκε πως οι παρασκευαστές γνωστών βιολογικών φαρμάκων, χρησιμοποιούν επιθετικές στρατηγικές ακύρωσης της έκπτωσης προς τους πελάτες τους, αν ο εκάστοτε πληρωτής του συγκεκριμένου φαρμάκου, προσπαθήσει να μετακινήσει μερικούς ασθενείς σε ένα

βιο-ομοειδές φάρμακο (Hakim, Ross, 2017). Μια τέτοια προσέγγιση, διαφορετική από την τυπική συμπεριφορά των φαρμάκων μικρής μοριακής δύναμης, μπορεί να περιορίσει το πλεονέκτημα τιμολόγησης ενός νέου βιο-ομοειδούς ή γενόσημου προϊόντος που εισέρχεται στην αγορά (Brill, Robinson, 2018).

Στην περίπτωση του βιο-ομοειδούς φαρμάκου Inflectra για παράδειγμα, η Pfizer που κατέχει την κυκλοφορία του, κατέθεσε αγωγή εναντίον της Johnson & Johnson (J&J), υποστηρίζοντας ότι όταν αυτή εισήγαγε το ανταγωνιστικό βιο-ομοειδές προϊόν Inflectra (infliximab-dyyb) το 2016, η J&J χρησιμοποίησε ακατάλληλες τακτικές αποκλεισμού για να διατηρήσει την κυριαρχία του δικού της φαρμακευτικού προϊόντος, υπερλαμβάνομένης της παρακράτησης εκπτώσεων από τους ασφαλιστικούς φορείς που αποζημιώνονται για το Inflectra (Pfizer, 2017). Τον Αύγουστο του 2018, ο δικαστής του περιφερειακού δικαστηρίου σε πολιτεία των ΗΠΑ, αρνήθηκε να παραχωρήσει την αίτηση της J&J να απορρίψει την αγωγή.

Εκτός από την επιθετική στρατηγική των εκπτώσεων, οι παρασκευαστές προϊόντων αναφοράς συνήθως χρησιμοποιούν στρατηγικές διαχείρισης του κύκλου ζωής των βιολογικών φαρμάκων όπως αυτές που χρησιμοποιούνται στην αγορά μικρών μορίων για να διατηρήσουν το μερίδιο της αγοράς (Carrier και Minniti, 2018). Συγκεκριμένα, οι παρασκευαστές βιολογικών πρωτότυπων φαρμάκων αρχίζουν να χρησιμοποιούν "patent thickets", δηλαδή να λαμβάνουν όσο το δυνατόν περισσότερα διπλώματα ευρεσιτεχνίας για το προϊόν αναφοράς μετά την κυκλοφορία του στην αγορά με σκοπό την αποτροπή των ανταγωνιστών (Cohen et al., 2016).

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί πως σε αρκετές Ευρωπαϊκές φαρμακευτικές αγορές η μείωση των τιμών των πρωτότυπων βιολογικών παραγόντων, επηρεάζει την ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών τους και θέτει τις αγορές σε διαδικασία αθέμιτου ανταγωνισμού. Ο ασθενής θα επιλέξει το πρωτότυπο φάρμακο σε αυτή την περίπτωση καθώς είναι ήδη γνώστης της αποτελεσματικότητάς του με συνέπεια την αδυναμία εισόδου των βιο-ομοειδών στην φαρμακευτική αγορά και την κατάληψη του μεγαλύτερου μεριδίου αγοράς από πρωτότυπους βιολογικούς παράγοντες (IQVIA, 2018).

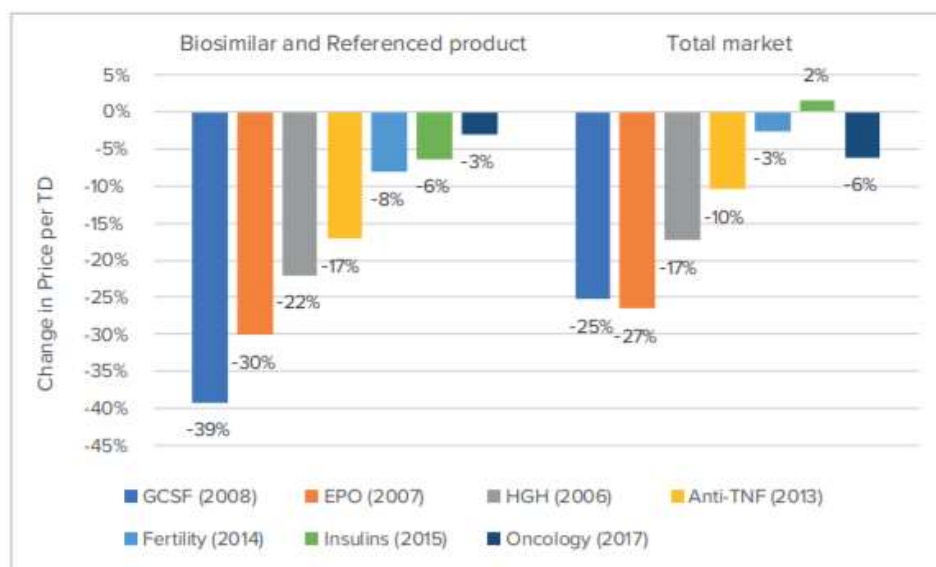
6.2 Οι Φαρμακευτικές Εταιρείες Παραγωγής Βιο-ομοειδών Φαρμάκων

Από την πλευρά των εταιρειών που δραστηριοποιούνται στην παραγωγή βιο-ομοειδών φαρμάκων δεν είναι μειωμένης σημαντικότητας τα εμπόδια που εμφανίζονται. Αρχικά, το κόστος για την ανάπτυξη αυτών των φαρμάκων είναι ιδιαίτερα υψηλό καθώς εκτιμάται ότι χρειάζονται 100-200 εκατομμύρια δολάρια για την παραγωγή ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου. Επίσης, το αυστηρό ρυθμιστικό πλαίσιο που ισχύει για την έγκριση και την κυκλοφορία αυτών των φαρμάκων σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος έρευνας και ανάπτυξης αποτελούν τροχοπέδη στην επένδυση των φαρμακευτικών εταιρειών για τα βιο-ομοειδή φάρμακα. Η αγορά των βιο-ομοειδών φαρμάκων είναι αβέβαιη γεγονός που σημαίνει πως για κάθε βιολογικό προϊόν αναφοράς μπορεί να υπάρχουν πολλά βοϊσοδύναμα με συνέπεια να δημιουργείται σύγχυση στην αντίληψη ασθενών και ιατρών ως προς την ορθολογική χρήση τους (Brill, Robinson, 2018).

Το σκεπτικό πίσω από την εισαγωγή των βιο-ομοειδών στην αγορά είναι η αύξηση του ανταγωνισμού στις τιμές, αποτέλεσμα της οποίας είναι συχνά η μείωση των τιμών. Ο αυξημένος ανταγωνισμός που απορρέει από την είσοδο τους στην αγορά επηρεάζει όχι μόνο την τιμή των βιο-ομοειδών που αντιστοιχούν σε ένα προϊόν αναφοράς, αλλά και την τιμή ολόκληρης της κατηγορίας προϊόντων. Μπορεί να έχει σχεδόν εξίσου μεγάλη επίπτωση στη συνολική τιμή της αγοράς, όπως στην τιμή του βιο-ομοειδούς / προϊόντος αναφοράς. Η μεταβολή της τιμής εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το χρονικό διάστημα που έχουν διατεθεί στην αγορά τα βιο-ομοειδή. Οι εκάστοτε χώρες ενδέχεται επίσης να έχουν υψηλές μειώσεις των τιμών, μέσω της μη δημοσιευμένης έκπτωσης (IQVIA, 2018).

Η συσχέτιση του μεριδίου της αγοράς που καταλαμβάνουν τα βιοομοειδή και η συνολική μείωση των τιμών δεν μπορεί να επιτευχθεί επαρκώς καθώς σε μία χώρα μπορεί να υπάρχει πτώση των τιμών και το μερίδιο αγοράς τους να είναι μικρό. Η μείωση των τιμών μπορεί να επιτευχθεί μέσω παρεμβάσεων ρύθμισης των τιμών και / ή εμπορικών αποφάσεων των παρασκευαστών. Ακόμη και αν το βιο-ομοειδές προϊόν δεν καταλήξει να είναι το προϊόν που πωλείται, είναι πιθανό ένα ουσιαστικό βήμα για τη δημιουργία ενός πιο ανταγωνιστικού περιβάλλοντος, το οποίο οδηγεί σε χαμηλότερες τιμές (IQVIA, 2018).

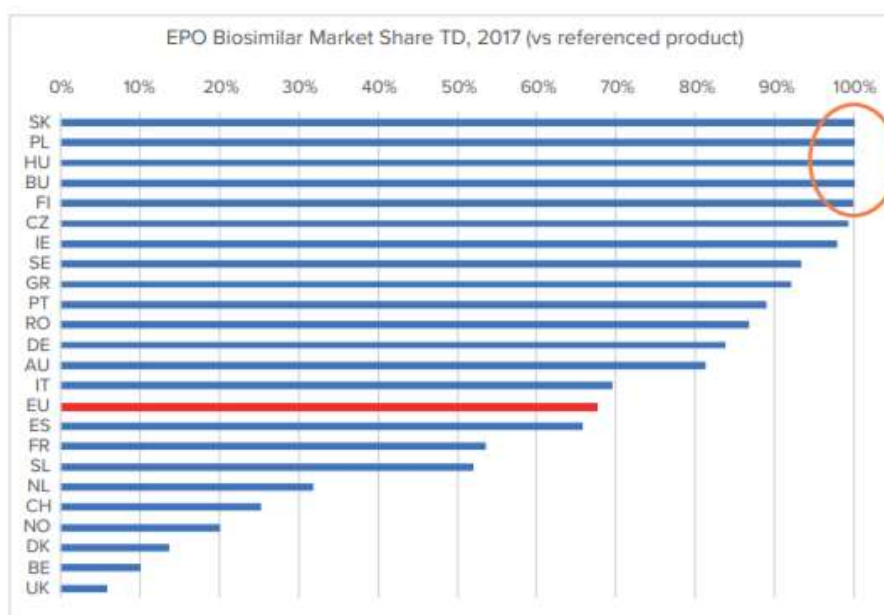
Διάγραμμα 6.2.1.: Τα ποσοστά μείωσης των τιμών ανά κόστος ημερήσιας θεραπείας μεταξύ βιο-ομοειδούς/προϊόντος αναφοράς και συνολικής αγοράς, ανά θεραπευτική κατηγορία (αναφέρεται το έτος της πρώτης κυκλοφορίας βιο-ομοειδούς σε κάθε θεραπευτική κατηγορία)



Πηγή: IQVIA, 2018

Από την άλλη πλευρά, η επένδυση σε βιο-ομοειδή φάρμακα από τις φαρμακευτικές εταιρείες μπορεί να τις εδραιώσει στον κλάδο καθώς σε ορισμένες χώρες, τα βιο-ομοειδή καταλαμβάνουν πλήρως την αγορά (βιοϊσοδύναμων και προϊόντων αναφοράς). Σε θεραπευτικές κατηγορίες όπου τα βιο-ομοειδή κυκλοφορούν στην ευρωπαϊκή αγορά εδώ και χρόνια, υπάρχουν πολλά παραδείγματα όπου το αναφερόμενο προϊόν δεν είναι πλέον διαθέσιμο και τα βιοϊσοδύναμά τους έχουν 100% μερίδιο αγοράς (μεταξύ βιο-ομοειδών και αναφερόμενων προϊόντων). Πρέπει να σημειωθεί, πως το γεγονός αυτό δεν αναφέρεται στη συνολική αγορά. Αυτές είναι συχνά χώρες με χαμηλό κατά κεφαλήν ΑΕΠ στην Ευρώπη, όπου το κίνητρο για τη μετάβαση σε βιο-ομοειδή είναι υψηλό (IQVIA, 2018).

Διάγραμμα 6.2.2: Η κατανομή του μεριδίου αγοράς των βιο-ομοειδών ερυθροποιητίνης (EPO) σε χώρες της Ευρώπης κατά το έτος 2017



Πηγή: IQVIA, 2018

6.3 Η Αύξηση της Πρόσβασης των Ασθενών σε Ποιοτικές Θεραπείες

Μία ακόμη πρόκληση που έχουν να αντιμετωπίσουν τα βιο-ομοειδή φάρμακα κατά την ενσωμάτωσή τους στην φαρμακευτική αγορά, αφορά την αποδοχή / χρήση τους από τους ασθενείς. Το ζήτημα αυτό περιλαμβάνει κατά πόσο υπάρχει επαρκής πληροφόρηση των ασθενών γύρω από αυτή την κατηγορία φαρμάκων και πώς η καθοδήγηση του γιατρού είτε με αλλαγή θεραπείας (switching) είτε με έναρξη νέας μπορεί να ενισχύσει τη θέση των βιο-ομοειδών στις προτιμήσεις των ασθενών. Είναι γεγονός πως η είσοδος τους στην αγορά έχει αυξήσει την πρόσβαση σε θεραπείες για τη ζωή, καθιστώντας τες πιο προσιτές για τους ασθενείς. Η τιμή είναι σημαντική κινητήριος δύναμη, δεδομένου του υψηλού κόστους των πρωτότυπων βιολογικών παραγόντων. Όπως συμβαίνει με την αποδοχή από τον κλινικό ιατρό, η αποδοχή από τον ασθενή εξαρτάται από τη διασφάλιση ότι τα βιο-ομοειδή είναι τόσο ασφαλή και αποτελεσματικά όσο τα προϊόντα αναφοράς (Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EI, et al., 2011).

Ασθενείς πιστοί στη μάρκα αναφοράς δεν έχουν το ίδιο επίπεδο εμπιστοσύνης στα βιοϊσοδύναμα φαρμακευτικά προϊόντα ενώ ταυτόχρονα δεν διαθέτουν την ικανότητα κατανόησης αναπτυσσόμενων εννοιών, όπως τα εναλλάξιμα βιο-ομοειδή. Επιπλέον, επειδή τα φάρμακα αυτά δεν αντικαθίστανται τόσο εύκολα όπως τα γενόσημα, η αντίληψη ενός ασθενούς μπορεί να είναι ότι τα βιο-ομοειδή είναι κατώτερα από τα αντίστοιχα προϊόντα αναφοράς τους. Έτσι λοιπόν, αυτή η στάση των ασθενών καθιστά τον θεράπων ιατρό υπεύθυνο για την πλήρη καθοδήγησή τους ως προς τη θεραπευτική προσέγγιση που θα ακολουθηθεί με συνέπεια να ενισχύεται η σχέση εκπροσώπησης που ήδη υπάρχει στα σύγχρονα Συστήματα Υγείας (Rompras S, Goss T, Amanuel S, et al., 2015).

Στον αντίλογο, ασθενείς που ξεπερνούν το ζήτημα της επαρκούς πληροφόρησης και της ανασφάλειας απέναντι στην ποιότητα και την αποτελεσματικότητα των βιο-ομοειδών, επωφελούνται από την χρήση νέων θεραπειών. Πιο αναλυτικά, τα βιο-ομοειδή τυπικά κυκλοφορούν σε μειωμένες τιμές σε σχέση με τα προϊόντα αναφοράς τους, προκαλώντας γενικά μείωση του κόστους των βιολογικών θεραπειών συνολικά. Αυτό οδηγεί σε εξοικονόμηση των πόρων των Εθνικών Συστημάτων Υγείας ενώ ταυτόχρονα χωρίς να μειώνεται η ποιότητα των θεραπειών ενισχύεται η πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμα φάρμακα (Tsuruta, 2015).

Για παράδειγμα, τα μικροοικονομικά στοιχεία που δημοσίευσε το La Princesa, δημόσιο νοσοκομείο στη Μαδρίτη (Ισπανία), δείχνει ότι δύο χρόνια μετά την κυκλοφορία ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου ινφλιξιμάμπης, το κόστος θεραπείας για έναν ασθενή με τη νόσο του Crohn μειώθηκε κατά 61%. Από μια μακροοικονομική προοπτική, προβλέπεται εξοικονόμηση 15 δισ. ευρώ σε ολόκληρη την Ευρώπη από το 2015 έως το 2020 (Mora F., 2019).

Ο σημαντικότερος αντίκτυπος μιας τέτοιας σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας είναι η δυνατότητα για ανακατανομή του προϋπολογισμού της υγειονομικής περίθαλψης, επιτρέποντας την αυξημένη πρόσβαση των ασθενών σε βιολογικές θεραπείες. Οι ασθενείς σε χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, καθώς και σε χώρες με πιο εδραιωμένα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης όπως η Νορβηγία, η Δανία, το Ηνωμένο Βασίλειο, η Γαλλία, η Γερμανία, η Σουηδία και η Ισπανία,

επωφελήθηκαν από αυτή την άποψη (IMS, 2016). Επιπλέον, τα ανακατανεμημένα κεφάλαια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη βελτίωση των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης, την απόκτηση τεχνολογικών αναβαθμίσεων ή καινοτόμων φαρμάκων ή την έναρξη βιολογικής θεραπείας σε προηγούμενα στάδια μιας συγκεκριμένης νόσου. Το τελευταίο μπορεί πιθανώς να ισχύει για ασθενείς με μικρότερη σοβαρότητα της ασθένειας, μεταβάλλοντας πιθανώς μακροπρόθεσμα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Η δημιουργία μητρώων ασθενών για την συγκέντρωση περισσότερων δεδομένων μέσω μεγαλύτερης πρόσβασης θα βοηθήσει στην εκτίμηση των διαρκών αποτελεσμάτων των βιο-ομοειδών στην πρόοδο της νόσου (GFK, 2014).

6.4 Η Στάση των Επαγγελματιών Υγείας

Οι επαγγελματίες Υγείας, τόσο γιατροί όσο και φαρμακοποιοί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην φαρμακευτική αγορά. Η εκπαίδευση, τα συνταγογραφικά κριτήρια και η αξιολόγηση των βιο-ομοειδών από τους επαγγελματίες Υγείας αναλύθηκαν εκτενώς σε πρόσφατη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση των Leonard, Wascovich, Oskouei et al., 2019 στο περιοδικό 'Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy'. Η μελέτη τους στηρίχθηκε σε ηλεκτρονική αναζήτηση βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας βάσεις δεδομένων περιοδικών, συμπεριλαμβανομένων των PubMed, Embase και Cochrane Library κατά την περίοδο 1η Ιανουαρίου 2014 έως τις 5 Μαρτίου 2018. Οι έρευνες που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη αφορούσαν άρθρα και δημοσιεύσεις που σχετίζονται με τις γνώσεις, τις τάσεις και τις συνταγογραφικές προτιμήσεις για βιο-ομοειδή φάρμακα των Αμερικανών ή Ευρωπαίων ιατρών ή / και φαρμακοποιών.

Από την παραπάνω ανασκόπηση προέκυψαν σημαντικά αποτελέσματα σχετικά με τη σχέση των επαγγελματιών Υγείας και των βιο-ομοειδών φαρμάκων. Αρχικά, η συνταγογράφηση διαφέρει από χώρα σε χώρα και μεταξύ των ιατρικών ειδικοτήτων ενώ ταυτόχρονα φαίνεται πως ο χρόνος και η εμπειρία θα καθορίσουν την πορεία αυτών των φαρμάκων. Η ανασκόπηση αυτή αναγνώρισε επίσης τα κενά στην επιστημονική κατάρτιση και κατανόηση μεταξύ των κλινικών ιατρών. Η πλειονότητα των ερωτηθέντων ιατρών δήλωσε ότι έχει ελλιπή ή βασική γνώση των βιοϊσοδύναμων φαρμάκων, ενώ η εξοικείωση στα βιο-ομοειδή φάρμακα φάνηκε υψηλότερη στους νοσοκομειακούς ιατρούς έναντι των ιδιωτών. Οι φαρμακοποιοί, κατά μέσο όρο,

δήλωσαν ότι έχουν υψηλότερο επίπεδο γνώσεων σχετικά με την βιοϊσοδυναμία των βιολογικά όμοιων φαρμακευτικών προϊόντων, από τους γιατρούς.

Εντυπωσιακή ήταν η στάση των Αμερικανών ιατρών σύμφωνα με τις μελέτες Cohen et al. (2016) και Gibofsky et al. (2017), όπου περισσότεροι από το 50% των Αμερικανών ιατρών αγνοούσαν τις πιο πρόσφατες εγκρίσεις βιο-ομοειδών, γεγονός που πιθανότατα συμβάλλει στη μείωση της συνταγογράφησης βιοϊσοδύναμων προϊόντων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ).

Ένα ακόμη στοιχείο που προκύπτει είναι πως τόσο οι Αμερικανοί όσο και οι Ευρωπαίοι κλινικοί ιατροί φάνηκαν να μην αναγνωρίζουν την ύπαρξη των βιο-ομοειδών ως εναλλακτικές, ασφαλείς και αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς τους. Οι περισσότεροι ιατροί αντιλαμβάνονται τα βιολογικά όμοια φάρμακα ως θεραπευτικές επιλογές δεύτερης ή τρίτης γραμμής σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη βιολογική θεραπεία (Leonard, Wascovich, Oskouei et al., 2019).

Εν συνεχεία, διαπιστώθηκε πως το ζήτημα της ασφάλειας (ιδιαίτερα η ανοσογονικότητα) και της αποτελεσματικότητας αποθαρρύνει τους ιατρούς να αλλάξουν θεραπεία σε ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε αρχική θεραπεία με βιολογικό παράγοντα. Επιπλέον, η έλλειψη δεδομένων μακροπρόθεσμης ανεκτικότητας και η έλλειψη συνολικά στοιχείων για χρήση βιο-ομοειδών σε επιπλέον ενδείξεις προκαλούν μεγάλη ανησυχία, περιορίζοντας τη συνταγογράφηση και τη πρόσληψη βιο-ομοειδών φαρμάκων.

Η επιστημονική κατάρτιση των ιατρών και το επίπεδο της γνώσης τους σχετικά με τα βιο-ομοειδή αξιολογήθηκε από την συστηματική βιβλιογραφική μελέτη των Leonard, Wascovich, Oskouei et al., 2019 και προέκυψαν τα εξής δεδομένα. Πρώτον, η αυτοδιδασκαλία και η εκμάθηση μέσω κατευθυντήριων γραμμών ή / και επιστημονικών περιοδικών ήταν οι πιο κοινές μέθοδοι μάθησης, ενώ έπονται οι συζητήσεις μεταξύ συναδέλφων και τελευταία η συνεχής εκπαίδευση και ενημέρωση με διαφημιστικά υλικά φαρμακευτικών εταιρειών.

Όμως, ανεξάρτητα από τη μέθοδο, η ανασκόπηση μας υποδεικνύει την έντονη ανάγκη για κλινική κατευθυνόμενη εκπαίδευση για την ενίσχυση της εξοικείωσης με

τα βιο-ομοειδή, για την ενίσχυση της κατανόησης και της αποδοχής των βιολογικών ιδιοτήτων και την προώθηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων ως ασφαλών και αποτελεσματικών θεραπευτικών επιλογών για τους ασθενείς. Τέλος, είναι αναγκαίο να ξεπεραστεί το εμπόδιο της ελλιπούς εκπαίδευσης που αφορά τα ζητήματα της ανοσογοτικότητας, της εναλλαξιμότητας και της επέκτασης ενδείξεων των βιο-ομοειδών που φαίνεται να απασχολούν περισσότερο τους επαγγελματίες Υγείας και να τους καθιστούν συντηρητικούς στη συνταγογράφηση βιολογικά όμοιων φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε μια λειτουργούσα ανταγωνιστική αγορά, οι γιατροί και οι ασθενείς τους μπορούν να επωφεληθούν από τη βελτιωμένη επιλογή των βιο-ομοειδών που προσφέρεται. Αυτή η βελτιωμένη επιλογή επιτρέπει στους γιατρούς να προσφέρουν στους ασθενείς τους τις καλύτερες διαθέσιμες θεραπείες και να το πράττουν με βιώσιμο τρόπο. Βιωσιμότητα σημαίνει πως οι ιατροί:

- Είναι σε θέση να παρέχουν με συνέπεια την καλύτερη υγειονομική περίθαλψη για τους ασθενείς. Με τη συνταγογράφηση βιοϊσοδύναμων φαρμάκων, οι γιατροί μπορούν να βοηθήσουν να διασφαλιστεί ότι περισσότεροι ασθενείς μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με τα ίδια φάρμακα για τα οποία έχει επενδυθεί κεφάλαιο και γνώση.

- Διατηρούν την ελευθερία τους να συνταγογραφούν. Η ‘εξουσία’ συνταγογράφησης είναι άμεσα συνυφασμένη με τους γιατρούς και όχι με τους πληρωτές ή τους πολιτικούς. Οι γιατροί που εκπαιδεύονται σχετικά με τα οφέλη από τα βιολογικά προϊόντα είναι καλύτερα σε θέση να αποφασίσουν για τις καλύτερες επιλογές θεραπείας για τους ασθενείς τους (IMS, 2016).

6.5 Ρυθμιστικό Πλαίσιο και Κρατικές Πολιτικές

Ρυθμιστικό Πλαίσιο

Οι χρήσεις των βιο-ομοειδών φαρμάκων θεωρούνται ως εναλλακτικές λύσεις εξοικονόμησης κόστους για βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα υψηλού κόστους, για τη θεραπεία διαφόρων ιατρικών καταστάσεων. Η επιτυχής υιοθέτηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην αγορά και η επακόλουθη εξοικονόμηση κόστους, εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως ο αριθμός και η χρονική στιγμή των νεοεισερχομένων φαρμάκων στην αγορά, η κατανόηση και αποδοχή από τους ασθενείς

και τους παρόχους έναντι των πρωτότυπων φαρμάκων, το κόστος χρήσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων, οι πολιτικές τιμολόγησης, η κάλυψη πληρωμών καθώς και πολιτικές γύρω από την ανταλλαξιμότητα και την υποκατάσταση των πρωτότυπων φαρμάκων (Brill, Robinson, 2018).

Ένα σπουδαίο κεφάλαιο στην απορρόφηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στις φαρμακευτικές αγορές αποτελεί το ρυθμιστικό πλαίσιο αυτών των προϊόντων και οι νομοθεσίες των εκάστοτε χωρών. Συγκεκριμένα, το ζήτημα της ανταλλαξιμότητας των βιο-ομοειδών όπως αναλύθηκε και στο Κεφάλαιο 5 της παρούσας εργασίας, αποτελεί βασικό παράγοντα για την εγκαθίδρυση των φαρμάκων αυτών στην αγορά. Τα περισσότερα φάρμακα γενικής χρήσης θεωρούνται εναλλάξιμα όταν εγκριθούν και οι φαρμακοποιοί επιτρέπεται να αλλάζουν επώνυμα φάρμακα για γενόσημα φάρμακα στο σημείο αγοράς, σύμφωνα με τους κρατικούς νόμους. Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο με τα βιο-ομοειδή που για να γίνει αυτόματη υποκατάσταση από τους φαρμακοποιούς απαιτείται μια πληθώρα στοιχείων που καθιστούν τα φάρμακα αυτά εναλλάξιμα αλλά και η σαφής έγκριση από τον θεράπων ιατρό.

Σύμφωνα με τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA) η ετικέτα της εναλλαξιμότητας μεταξύ ενός βιο-ομοειδούς και ενός φαρμάκου αναφοράς δίδεται έπειτα από μία μελέτη που να περιλαμβάνει τρεις ή περισσότερες εναλλαγές μεταξύ του βιοϊσομετρικού προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς που έχει χορηγηθεί από τις ΗΠΑ, το οποίο να αποδεικνύει ότι το βιοϊσομετρικό προϊόν παράγει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα για όλες τις ενδείξεις χρήσης του προϊόντος αναφοράς (FDA, 2017). Παρόλο που οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) δεν περιλαμβάνουν ειδικές απαιτήσεις για εναλλαξιμότητα και τα περισσότερα βιο-ομοειδή εγκρίνονται κεντρικά από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency – EMA), μόνο μεμονωμένα κράτη μέλη εφαρμόζουν πολιτικές υποκατάστασης.

Σε σχεδόν όλες τις χώρες, επιτρέπεται η αλλαγή θεραπείας από το γιατρό ενώ μερικές χώρες (π.χ. Γερμανία, Νορβηγία, Γαλλία και Αυστραλία) ενθαρρύνουν τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και επιτρέπουν τη μετάβαση ασθενών που έχουν ήδη υποβληθεί σε θεραπεία με πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο. Σε πολλές αμερικανικές πολιτείες, επιτρέπεται

αυτόματη υποκατάσταση για χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων που θεωρούνται εναλλάξιμα από τον FDA, εξαιρούνται οι περιπτώσεις που ο γιατρός την απαγορεύει (Brill, Robinson, 2018).

Μια άλλη θεώρηση για την επιτυχή υιοθέτηση των βιο-ομοειδών περιλαμβάνει κριτήρια ονομασίας και παρακολούθηση της ασφάλειας ή φαρμακοεπαγρύπνηση. Ο FDA έχει εκδώσει μια οδηγία που εξετάζει τη χρήση διακριτών ονομάτων προσθέτοντας ένα μοναδικό επίθεμα τεσσάρων γραμμάτων στη διεθνή μη ιδιοκατανεμημένη ονομασία (INN) για κάθε βιοϊσοδύναμο προϊόν για να αποφευχθεί τυχαία αντικατάσταση από φαρμακοποιό με βάση την έλλειψη εξειδίκευσης του ονόματος του προϊόντος, ιδίως όταν τα προϊόντα δεν έχουν εγκριθεί ως εναλλάξιμα (FDA, 2017). Επιπλέον, οι διακριτές ονομασίες είναι σημαντικές από την άποψη της φαρμακοεπαγρύπνησης, προκειμένου να διασφαλιστεί η κατάλληλη απόδοση των ανεπιθύμητων ενεργειών στον σωστό παρασκευαστή.

Όπως και με οποιοδήποτε βιολογικό παράγοντα, υπάρχουν επίσης ανησυχίες για την ανοσογονικότητα. Δεδομένου ότι τα βιο-ομοειδή παρασκευάζονται αναγκαστικά κατά τρόπο ελαφρώς διαφορετικό από το προϊόν αναφοράς τους, υπάρχει ανησυχία ότι η αλλαγή των ασθενών από βιολογικό σε βιολογικά όμοιο ή αντίστροφα θα μπορούσε να οδηγήσει σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Για να αξιολογηθεί αυτή η πιθανότητα, μερικές κλινικές δοκιμές έχουν συμπεριλάβει την αλλαγή προϊόντος, αν και η αξιολόγηση της ανοσογονικότητας εξαρτάται συχνά από το μόριο και τις μελετώμενες ενδείξεις (Rifkin, Peck, 2017).

Κρατικές Πολιτικές

Οι παρασκευαστές των βιο-ομοειδών φαρμάκων, είναι ελεύθεροι να καθορίσουν την τιμή στις ΗΠΑ, τη Γερμανία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Μια πολιτική ελεύθερης τιμολόγησης χωρίς να υπερβαίνει την τιμή του προϊόντος αναφοράς, πραγματοποιείται στη Νορβηγία. Η τιμή αναφοράς φαρμάκου χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της τιμής αποζημίωσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων στις ΗΠΑ. Οι προσφορές σε εθνικό, περιφερειακό ή νοσοκομειακό επίπεδο χρησιμοποιούνται για την περαιτέρω μείωση του κόστους των βιο-ομοειδών φαρμάκων στη Γερμανία, το Ηνωμένο Βασίλειο, τη Γαλλία, τη Νορβηγία και τις Κάτω Χώρες. Η Φινλανδία και η

Γαλλία έχουν υποχρεωτική μείωση τιμών για τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων (Dylst P, 2014).

Οι φαρμακοποιοί ενθαρρύνονται επίσης να διαθέσουν τα βιο-ομοειδή φάρμακα χαμηλού κόστους μέσω συστήματος μείωσης των περιθωρίων κέρδους σε επίπεδο φαρμακείου λιανικής, προσφέροντας μεγαλύτερα ποσοστά αύξησης των φθηνότερων φαρμάκων (Γαλλία και Νορβηγία) ή επιτρέποντάς τους να διατηρήσουν τη διαφορά μεταξύ στο κόστος του χορηγούμενου φαρμάκου και την τιμή αποζημίωσης (Αυστραλία) (GFK, 2014).

Ορισμένες χώρες (π.χ. το Ηνωμένο Βασίλειο, η Γερμανία, η Γαλλία, οι Κάτω Χώρες, και Νορβηγία) μπορούν να απαγορεύσουν ή να περιορίσουν (μέσω διακανονισμών προσαύξησης των τιμών ή συμφωνιών επιστροφής clawback) εκπτώσεις παρασκευαστών που προσφέρονται σε μεμονωμένα φαρμακεία λιανικής, δεδομένου ότι οι παρασκευαστές των βιο-ομοειδών φαρμάκων, συχνά δεν μπορούν να ταιριάζουν με τις εκπτώσεις που προσφέρονται από τον παρασκευαστή του φαρμάκου αναφοράς. Στη Γερμανία, οι ασθενείς πρέπει να πληρώσουν τη διαφορά μεταξύ της τιμής λιανικής πώλησης και της τιμής επιστροφής σε ένα πρωτότυπο φάρμακο, η οποία δίνει στον ασθενή κίνητρο να επιλέξει το φθηνότερο φάρμακο.

Συμφωνίες κατανομής κερδών για την ενθάρρυνση των ιατρών να συνταγογραφήσουν τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων πραγματοποιούνται στο Ηνωμένο Βασίλειο και τη Γερμανία. Οι κλινικές στο Ηνωμένο Βασίλειο και τη Γερμανία, έχουν περιορισμένους προϋπολογισμούς για τα φαρμακευτικά προϊόντα, ενθαρρύνοντάς τους να συνταγογραφούν τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων χαμηλού κόστους. Οι γιατροί στη Γερμανία μπορούν να τιμωρηθούν για υπέρβαση αυτών των προϋπολογισμών. Παρέχονται θετικές διευκολύνσεις παροχής κινήτρων σε ιατρούς του Ηνωμένου Βασιλείου που υιοθετούν φάρμακα καλύτερης αξίας, συμπεριλαμβανομένων των βιο-ομοειδών. Ορισμένες πολιτικές αποζημίωσης δίνουν στον ιατρό έμμεσο κίνητρο να συνταγογραφήσει τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων (GFK, 2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Η ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ

7.1 Η Φαρμακευτική Αγορά των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων

Η παγκόσμια φαρμακευτική αγορά είναι έτοιμη να συμβάλλει στην ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στα συστήματα υγείας. Συγκεντρωτικά, τα πρόσφατα στοιχεία για την παγκόσμια, για την ευρωπαϊκή και την ελληνική φαρμακευτική αγορά δομούνται ως εξής:

Παγκόσμια Φαρμακευτική Αγορά: Η παγκόσμια φαρμακευτική αγορά ανέρχεται σε περίπου 1,2 τρισεκατομμύρια δολάρια και αυξάνεται κατά 3% ετησίως. Η παγκόσμια αγορά βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων αυξάνεται ταχύτερα κατά 11% CAGR (συντελεστής ετήσιας αύξησης), που κατευθύνεται κυρίως από τις ΗΠΑ και έχει φθάσει στο ~25% της παγκόσμιας αγοράς φαρμακευτικών προϊόντων. Επίσης, σημαντικοί βιολογικοί παράγοντες αξίας 70 δισ. ευρώ έχασαν ή πρόκειται να χάσουν την αποκλειστικότητα - το Adalimumab έχασε την αποκλειστικότητα στα τέλη του 2018 (στην Αμερική το 2023). Τέλος, η παγκόσμια αγορά βιο-ομοειδών αυξάνεται ακόμη πιο γρήγορα σε ~80% ετησίως και έχει ήδη ξεπεράσει τα 7 δισεκατομμύρια δολάρια.

Ελληνική Φαρμακευτική Αγορά: Η διείσδυση βιο-ομοειδών στην αγορά των βιολογικών φαρμάκων κυμαίνεται από 1% έως 17% ανάλογα με την ένδειξη για τις χρόνιες ρευματικές παθήσεις ενώ στα αυτοάνοσα νοσήματα τα δύο βιο-ομοειδή προϊόντα των βασικών θεραπευτικών κατηγοριών έχουν 10-15% διείσδυση. Είναι αξιοσημείωτο πως σε όλες τις ρευματολογικές παθήσεις το υπάρχον βιο-ομοειδές έχει μεγαλύτερη διείσδυση από το αντίστοιχο προϊόν αναφοράς, ενώ το αντίστοιχο βιο-ομοειδές προϊόν στις γαστρεντερολογικές παθήσεις υπολείπεται ακόμα του προϊόντος αναφοράς. Στην Ελλάδα, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες της IQVIA, 8 στους 10 ογκολόγους δηλώνουν θετικοί να συνταγογραφήσουν βιο-ομοειδή ενώ ποσοστό 50%-60% των γιατρών έχουν συνταγογραφήσει βιο-ομοειδές για τα ρευματικά νοσήματα (IQVIA, 2018).

Ευρωπαϊκή Φαρμακευτική Αγορά: Τα βιο-ομοειδή του Humira έχουν προσφέρει σημαντικές καθαρές εκπτώσεις που κυμαίνονται από 10% έως 80% σε ορισμένες αγορές και παράλληλα τα βιο-ομοειδή του Remicade παρήγαγαν επίσης σημαντικές εξοικονομήσεις για τα ευρωπαϊκά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης που κυμαίνονται από 8% έως 52%. Επιπροσθέτως, ο ρυθμός απορρόφησης των βιο-ομοειδών αυξήθηκε με τα βιοϊσοδύναμα προϊόντα του Humira φτάνοντας ~ 18% στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 5 (EE5 (Ηνωμένο Βασίλειο, Γερμανία, Γαλλία, Ιταλία και Ισπανία) μετά από 4 μήνες από την έναρξη κυκλοφορίας τους. Τρεις βασικοί παράγοντες επηρεάζουν τη συνολική διείσδυση των βιο-ομοειδών στην Ευρώπη: Τα μέσα ελέγχου πληρωμών, η αποδοχή από τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς και το επίπεδο, το είδος του ανταγωνισμού.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση (EE), το τοπίο για τα βιοϊσοδύναμα φάρμακα εξακολουθεί να είναι ισχυρό, με 16 προϊόντα που αντιπροσωπεύουν έξι βιολογικά ανάλογα μόρια που χορηγήθηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή το 2018 ως βιο-ομοειδή φάρμακα. Ο αριθμός αυτός είναι συνεπής με τις βιοϊσοδύναμες άδειες κυκλοφορίας που χορηγούνται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή το 2017 (Mirasol, 2019). Ωστόσο η κυριαρχία των αδειών κυκλοφορίας ήταν εκείνη του Sandoz της Novartis, η οποία συγκέντρωσε πέντε εγκρίσεις βιολογικών ιδιοσκευασμάτων, ή το 31% των συνολικών εγκρίσεων. Η Pharma major Mylan ακολούθησε πολύ κοντά με τέσσερις εγκρίσεις βιολογικών ιδιοτήτων, ή το 25% των συνολικών εγκρίσεων. Η Amgen κέρδισε επίσης πολλές εγκρίσεις κυκλοφορίας και η Pfizer έλαβε μία. Άλλες εταιρείες που έλαβαν άδεια κυκλοφορίας για τα βιο-ομοειδή φάρμακα είναι οι Accord Healthcare Limited, Celltron, Cinfa Biotech και ERA Consulting (Mirasol, 2019).

Οι Sandoz, Mylan, Amgen και Pfizer, από τις μεγαλύτερες εταιρείες φαρμακοβιομηχανίας, καταλαμβάνουν το 75% από τις εγκρίσεις εγχωρίων προϊόντων που κυκλοφορούσαν στην EE για τα βιο-ομοειδή φάρμακα κατά το 2018. Τα έξι βιολογικά όμοια μόρια είναι τα αδαλιμουμάμπη (adalimumab), μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab), ινφλιξιμάμπη (infliximab), ινσουλίνη glargine, πεγκφιλγκραστίμη (pegfilgrastim) και τραστουζουμάμπη (trastuzumab) (Mirasol, 2019).

Οι πέντε εγκρίσεις μάρκετινγκ της Sandoz περιλαμβάνουν τα βιολογικά φάρμακα Zessly (infliximab), Ziextenzo (pegfilgrastim) και τρία βιο-ομοειδή φάρμακα

adalimumab: Halimatoz, Hefiya και Hyrimoz. Το Zessly είναι βιοϊσοδύναμο του Remicade (infliximab), του κορυφαίου φαρμάκου της Johnson & Johnson με 5,3 δισ. Δολάρια (4,6 δισ. Ευρώ) σε πωλήσεις το 2018. Στην ΕΕ, το Zessly ενδείκνυται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νόσου του Crohn, της ελκώδους κολίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας (Mirasol, 2019).

Τα προϊόντα της αδαλιμουμάμπης (adalimumab) της Sandoz: Halimatoz, Hefiya και Hyrimoz, είναι βιοϊσοδύναμα του Humira της AbbVie (adalimumab), το οποίο είναι το κορυφαίο φάρμακο της AbbVie με σχεδόν 20 δισεκατομμύρια δολάρια (20 δισεκατομμύρια ευρώ) σύμφωνα με τις πωλήσεις του 2018 (Mirasol, 2019). Το Hefiya ενδείκνυται για ψωρίαση πλάκας, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ακμή και ραγοειδίτιδα. Το Halimatoz ενδείκνυται για τις ίδιες καταστάσεις συν δραστική αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενδησίτιδα και ελκώδη κολίτιδα και το Hyrimoz ενδείκνυται για όλες τις ίδιες καταστάσεις όπως το Halimatoz καθώς και η νόσο του Crohn.

Το Ziextenzo, που ενδείκνυται για τη θεραπεία της ουδετεροπενίας, είναι μια βιοϊσοδύναμη αναφορά του Neulasta της Amgen (pegfilgrastim), επίσης ένα τεράστιο φάρμακο με πωλήσεις περίπου 4,5 δισεκατομμυρίων δολαρίων (3,9 δισεκατ. Ευρώ) το 2018 (Mirasol, 2019).

Παρομοίως, η Mylan έλαβε επίσης εγκρίσεις μάρκετινγκ για τα βιο-ομοειδή φάρμακα που αναφέρονται ως βιοϊσοδύναμα με καινοτόμα πρωτότυπα βιολογικά. Οι εγκρίσεις της Mylan περιλαμβάνουν το Semglee (ινσουλίνη glargine), το Hulio (adalimumab), το Fulphila (pegfilgrastim) και το Ogivri (trastuzumab). Το Semglee αποτελεί βιοϊσοδύναμο προϊόν της Lantus της Sanofi και κέρδισε 2,1 δισ. Ευρώ κατά τους πρώτους εννέα μήνες του 2018 (Mirasol, 2019). Το Ogivri βιο-ομοειδές του Herceptin της Roche, συγκέντρωσε 4,6 δισ. Ευρώ, (5,3 δισ. Δολάρια ΗΠΑ) κατά τους πρώτους εννέα μήνες του 2018 και ενδείκνυται για καρκίνο του μαστού και του στομάχου (Mirasol, 2019).

Επίσης, το βιο-ομοειδές φάρμακο Hulio της Mylan, με προϊόν αναφοράς το Humira της AbbVie ενδείκνυται για τη θεραπεία της ψωρίασης, της ψωριασικής

αρθρίτιδας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας, της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της αρθρίτιδας που σχετίζεται με την ενεσίτιδα, της νόσου του Crohn, της ελκώδους κολίτιδας, της ακμής και της ραγοειδίτιδας. Το Fulphila της Mylan βιο-ομοειδές του Neulasta της Amgen ενδείκνυται για την ουδετεροπενία (Mirasol, 2019).

Με δύο εγκρίσεις βιοϊσοδύναμης εμπορίας το 2018, τα προϊόντα της Amgen περιλαμβάνουν τα βιο-ομοειδή φάρμακα Mvasi (bevacizumab) και Kanjinti. Το Mvasi βιο-ομοειδές του Avastin της Roche (bevacizumab), έφτασε σύμφωνα με τις τελευταίες πωλήσεις, τα 4,4 δισεκατομμύρια ευρώ (5,1 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ) τους πρώτους εννέα μήνες του 2018 (Mirasol, 2019). Το Mvasi ενδείκνυται για την αντιμετώπιση καρκίνου του παχέος εντέρου, του μαστού, του πνεύμονα, των νεφρών, των ωοθηκών και του τραχήλου της μήτρα. Το Kanjinti είναι ένα άλλο βιο-ομοειδές προϊόν που ως προϊόν αναφοράς έχει το Herceptin της Roche και ενδείκνυται για καρκίνο του μαστού και του στομάχου (Mirasol, 2019).

Επιπλέον, ο ανταγωνισμός στην ογκολογία μεγαλώνει με το Trazimera της Pfizer, ένα άλλο βιο-ομοειδές του Herceptin. Το προϊόν της Pfizer ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και του στομάχου. Οι υπόλοιπες εταιρείες που αντιστοιχούσαν στο έτος 2017 για τις υπόλοιπες εγκρίσεις βιοϊσοδυναμίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) ήταν η Accord, ένας παγκόσμιος προμηθευτής γενικών και ειδικών φαρμακευτικών προϊόντων με έδρα την Ινδία, η Celltron, μια βιοφαρμακευτική εταιρεία με έδρα τη Νότια Κορέα, η Cinfa Biotech, μια βιοφαρμακευτική εταιρεία με έδρα την Ισπανία ειδική σε βιο-ομοειδή φάρμακα και η ERA Consulting, μια γερμανική εταιρεία που ειδικεύεται στην ανάπτυξη προϊόντων και ρυθμιστικών υποθέσεων.

Τέλος, η Accord, η Cinfa Biotech και η ERA Consulting έλαβαν έγκριση από την Ευρωπαϊκή Ένωση για τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή φάρμακα με δραστικό μόριο την πεγκφιλγκραστίμη (pegfilgrastim) και προϊόν αναφοράς το Neulasta. Το προϊόν της Accord είναι το Pelgraz, το προϊόν της Cinfa Biotech είναι το Pelmeg και το προϊόν της ERA Consulting είναι το Udenyca. Όλα αυτά ενδείκνυται για τη θεραπεία της ουδετεροπενίας. Η Celltrion έλαβε έγκριση για το Herzuma τραστοζουμάμπη (trastuzumab), επίσης βιο-ομοειδές του Herceptin και ενδείκνυται για καρκίνο του μαστού και του στομάχου (Mirasol, 2019).

Πίνακας 7.1.1: Κυκλοφορίες Βιο-ομοειδών Φαρμάκων στην Ε.Ε. για το 2018 ανά Εταιρεία Παρασκευής και Διακίνησης, Συστατικών και Ημερομηνία Λήψης Αδείας

Company	Product name	Active ingredient	Indication(s)	Authorization date	Reference product
Accord Healthcare Limited	Pelgraz	pegfilgrastim	neutropenia	20 Sept. 2018	Neulasta
Amgen	Mvasi	bevacizumab	colon, breast, lung, kidney, ovarian, and cervical cancer	14 Jan. 2018	Avastin
Amgen	Kanjinti	trastuzumab	breast and stomach cancer	16 May 2018	Herceptin
Celltrion	Herzuma	trastuzumab	breast and stomach cancer	8 Feb. 2018	Herceptin
Cinfa Biotech	Pelmeg	pegfilgrastim	neutropenia	20 Nov. 2018	Neulasta
ERA Consulting	Udenyca	pegfilgrastim	neutropenia	20 Sept. 2018	Neulasta
Mylan	Semglee	insulin glargine	Type 2 diabetes	23 Mar. 2018	Lantus
Mylan	Hulio	adalimumab	plaque psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, active enthesitis-related arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, acne, and uveitis	16 Sept. 2018	Humira
Mylan	Fulphila	pegfilgrastim	neutropenia	20 Nov. 2018	Neulasta
Mylan	Ogivri	trastuzumab	breast and stomach cancer	12 Dec. 2018	Herceptin
Pfizer	Trazimera	trastuzumab	breast and stomach cancer	26 Jul. 2018	Herceptin
Sandoz	Zessly	infliximab	rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, ankylosing spondylitis, psoriasis, psoriatic arthritis	18 May 2018	Remicade
Sandoz	Halimatoz	adalimumab	plaque psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, active enthesitis-related arthritis, ulcerative colitis, acne, and uveitis	26 Jul. 2018	Humira
Sandoz	Hefiya	adalimumab	plaque psoriasis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, acne, and uveitis	26 Jul. 2018	Humira
Sandoz	Hyrimoz	adalimumab	plaque psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, active enthesitis-related arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, acne, and uveitis	26 Jul. 2018	Humira
Sandoz	Ziextenzo	pegfilgrastim	neutropenia	22 Nov. 2018	Neulasta

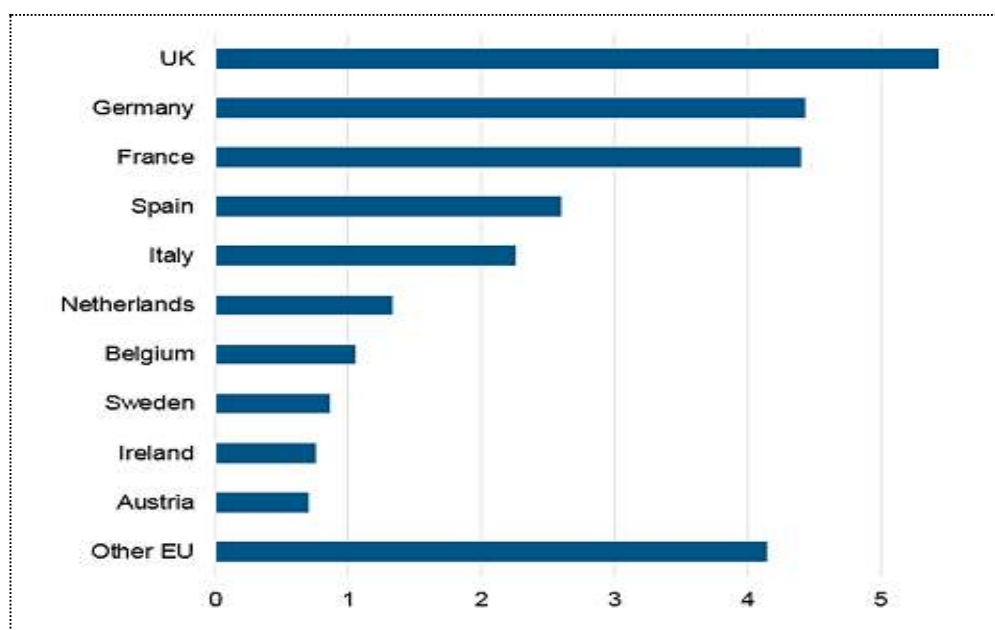
Πηγή: Mirasol F., 'Roundup of European Biosimilars Approved in 2018' Pharmaceutical Technology, 2019.

7.2 Η Κυκλοφορία του Βιο-ομοειδούς Φαρμάκου Humira στην Ευρώπη

Τον Οκτώβριο του 2018, το βιο-ομοειδές φάρμακο Humira (adalimumab) της φαρμακευτικής εταιρείας AbbVie, έχασε την αποκλειστικότητα στην ΕΕ, δημιουργώντας μια ευκαιρία ύψους 3,9 δισ. Ευρώ για άλλους παρασκευαστές φαρμάκων στην περιοχή αυτή. Αυτός είναι ο μεγαλύτερος βιολογικός παράγοντας που αποσπάται από το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας σε αυτή τη γενιά και έτσι δημιουργεί ένα

δευλεαστικό δυναμικό για εξοικονόμηση της υγειονομικής δαπάνης και αυξημένη πρόσβαση των ασθενών. Κατά το μήνα πριν από την απώλεια αποκλειστικότητας του Humira, δηλαδή τον Σεπτέμβριο του 2018, το Ηνωμένο Βασίλειο παρουσίασε τον μεγαλύτερο όγκο κατανάλωσης του στην Ευρώπη. Η Γερμανία και η Γαλλία ακολούθησαν στενά και μαζί με Ισπανία, Ιταλία και Ηνωμένο Βασίλειο κάλυψαν το 68% της χρήσης του Humira στην ΕΕ (IQVIA,2018).

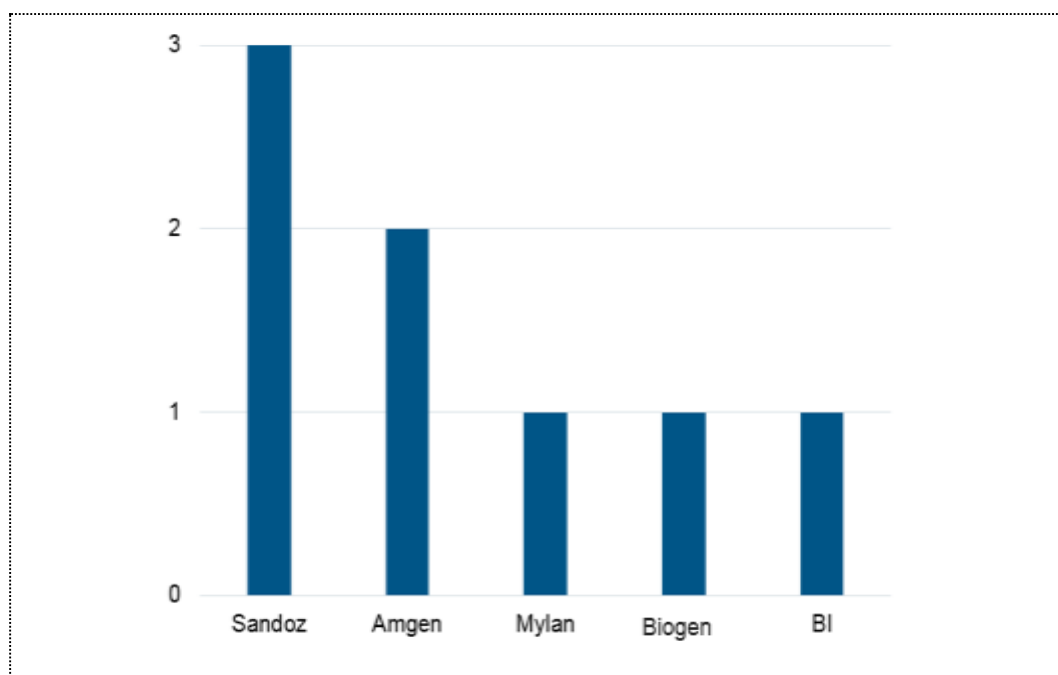
Διάγραμμα 7.2.1: Αποτύπωση Κατανάλωσης του Φαρμάκου Humira Ανά Χώρα για το 2018.



Πηγή: IQVIA , 2018

Η Sandoz διαθέτει τρεις άδειες κυκλοφορίας βιο-ομοειδών φαρμάκων (Halimatoz, Hefiya, Hurimoz) για το ίδιο προϊόν αναφοράς, το Humira. Δεν είναι σπάνιο το γεγονός αυτό καθώς η πρακτική αυτή εφαρμόζεται για την κάλυψη επιπρόσθετων ενδείξεων σε κάθε κράτος μέλος ώστε να αποφευχθεί η αποκλειστικότητα κάποιας ένδειξης ή για την χορήγηση άδειας εκμετάλλευσης του φαρμάκου από άλλη εταιρεία. Η Amgen ακολουθεί σε σειρά με δύο βιο-ομοειδή φάρμακα και έπειτα από μία άδεια κυκλοφορίας οι Mylan, Biogen και Boehringer Ingelheim. η οποία προς το παρόν αποφάσισε να επικεντρωθεί στις ΗΠΑ και να μην κυκλοφορήσει το φάρμακό της στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Στο Διάγραμμα 7.2.2 παρουσιάζονται οι άδειες κυκλοφορίας και άλλων εταιρειών εκτός της Sandoz.

Διάγραμμα 7.2.2: Οι άδειες κυκλοφορίας, σύμφωνα με τον EMA, για τα βιο-ομοειδή αδαλιμουμάμπης ανά φαρμακευτική εταιρεία. Στον κάθετο άξονα αναφέρεται ο αριθμός των αδειών κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων και στον οριζόντιο η εταιρεία παραγωγής.



Πηγή: EMA, 2019

Στον Πίνακα 7.2.1 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι ενδείξεις για τις οποίες έχουν πάρει έγκριση τα βιο-ομοειδή του Humira. Συγκεκριμένα, από αριστερά προς τα δεξιά του διαγράμματος είναι οι εξής: Ρευματοειδής αθρίτιδα, Πολυθρίτιδα, Ενθεσίτιδα, Αξονική Σπονδυλοαθρίτιδα, Ψωριασική Αθρίτιδα, Ψωρίαση κατά Πλάκας, Παιδιατρική Ψωρίαση κατά Πλάκας, Διαπυητική Ιδρωτενίτιδα, Νόσος Crohn, Παιδιατρική Νόσος Crohn, Ελκώδης Κολίτιδα, Ραγοειδίτιδα και Παιδιατρική Ραγοειδίτιδα. Παρατηρούμε λοιπόν, πως το Hyrimoz της Sandoz και το Hulio της Mylan έχουν έγκριση και για τις 13 ενδείξεις σοβαρών ασθενειών, σύμφωνα με το διάγραμμα που δημοσίευσε ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency – EMA) τον Ιανουάριο του 2019.

Πίνακας 7.2.1: Έγκριση Ενδείξεων για τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα των Sandoz, Amgen, Biogen, Mylan και Boehringer Ingelheim.

Company	Product	Indications	RA	JIA: Polyarticular	JIA: Enthesitis	Axial spondyloarthritis	Psoriatic Arthritis	Plaque Psoriasis	Paed Plaque Ps	HS	Crohn's	Paed Crohn's	Ulcerative Colitis	Uveitis	Paed Uveitis
Sandoz	Hyrimoz	13	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sandoz	Halimatoz	10	x	x	x	x	x	x	x				x	x	
Sandoz	Hefiya	9		x	x	x	x	x	x				x	x	
Amgen	Amgevita	12	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Amgen	Solymbic	11	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Biogen	Imraldi	12	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Mylan	Hulio	13	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Bi	Cyltezo	12	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		

Πηγή: EMA, 2019

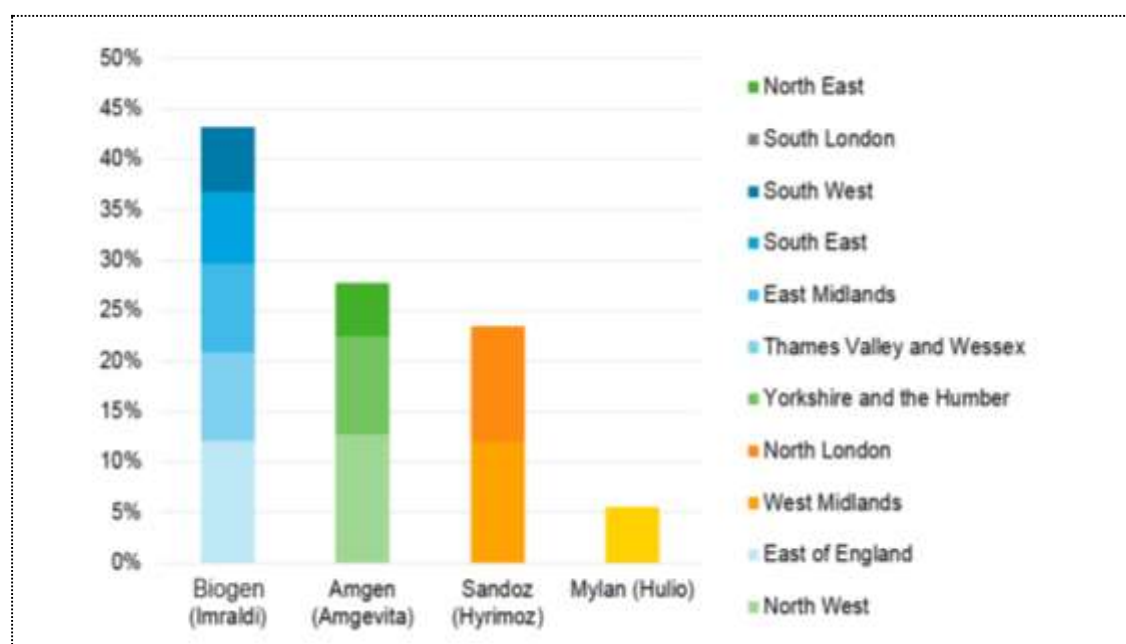
Το Ηνωμένο Βασίλειο πρωτοστατεί στην ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών φαρμάκων, εφαρμόζοντας κεντρικές πολιτικές που ευνοούν τη μετάβαση σε βιοϊσοδύναμα φαρμακευτικά προϊόντα. Για την αδαλιμουμάμπη (adalimumab), η Εθνική Υπηρεσία Υγείας στο Ηνωμένο Βασίλειο (National Health Service – NHS), ήταν ιδιαίτερα ενεργητική στην προετοιμασία ενός ειδικού πλαισίου για να εξασφαλίσει ότι όλοι οι ειδικοί προμηθειών και τα νοσοκομεία ήταν έτοιμα να υιοθετήσουν τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων (IQVIA, 2019). Στο πλαίσιο αυτό η NHS, διαμόρφωσε επιμελώς μια κεντρική πολιτική για την προώθηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων του Humira. Ειδικότερα:

- ✓ Διαχώρισε την αγορά σε 11 περιφέρειες
- ✓ Έδωσε πρόσβαση στην αγορά σε πολλούς υποψηφίους, εξασφαλίζοντας δίκαιη και βιώσιμη διανομή των βιο-ομοειδών φαρμάκων Humira
- ✓ Διατήρησε τη διαθεσιμότητα του Humira
- ✓ Βεβαιώθηκε ότι είναι διαθέσιμη μια βιοϊσοδύναμη έκδοση χωρίς κιτρικό άλας (μετά από πληροφόρηση από τους ασθενείς)

Σκοπός της παραπάνω πολιτικής ήταν να εξασφαλιστεί ότι δεν θα κατέχει ολόκληρο το μερίδιο της αγοράς ένας μόνο προμηθευτής και κατ' επέκταση να δημιουργηθεί ένα ισχυρό κίνητρο για τους προμηθευτές να προσφέρουν την καλύτερη τιμή τους. Στο διάγραμμα 7.2.3 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα εξής στοιχεία :

- ✓ Η Samsung Bioepis / Biogen κατέλαβε σχεδόν το 45% της αγγλικής αγοράς
- ✓ Οι επιλαχόντες Amgen και Sandoz έχουν περίπου ίση πρόσβαση στο 50% της Αγγλίας
- ✓ Η Mylan κυριάρχησε μόνο στο Νότιο Λονδίνο και αντιπροσωπεύει το 5% της Αγγλίας

Διάγραμμα 7.2.3: Η αγορά της Αγγλίας διαχωρισμένη σε 11 περιφέρειες και τα ποσοστά πρόσβασης των βιο-ομοειδών του Humira σε αυτές. Τα βιο-ομοειδή των εταιρειών Biogen, Amgen, Sandoz, Mylan.

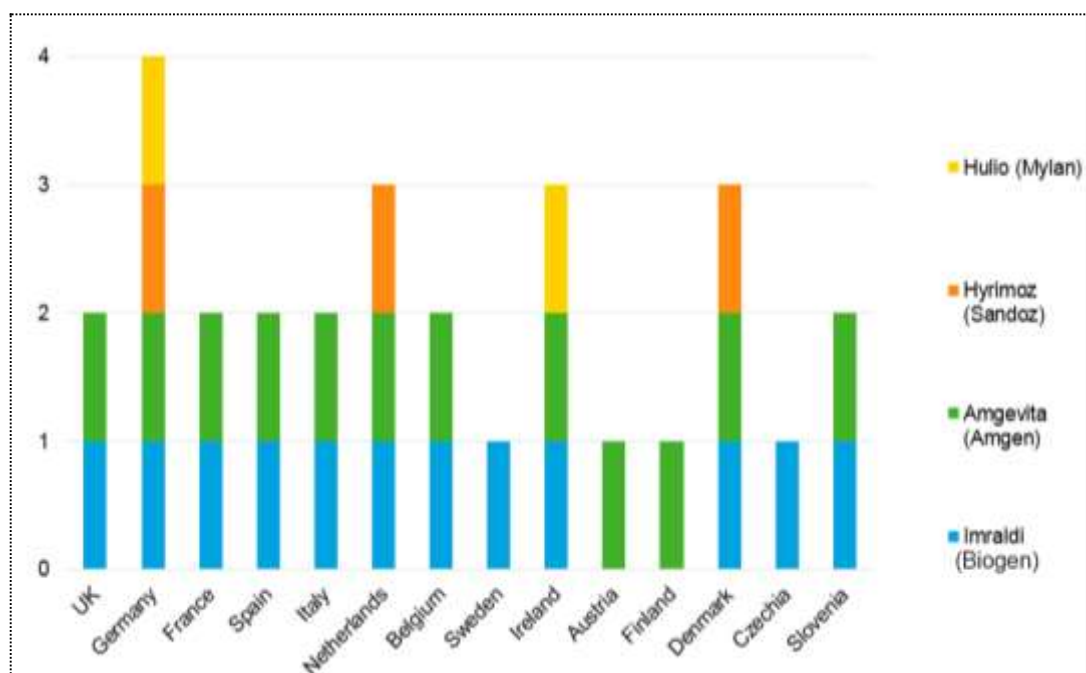


Πηγή: IQVIA UK Hospital Pharmacy Audit Data, NHS England (2018)

Ωστόσο από τον Νοέμβριο του 2018, σε όλη την Ευρώπη, οι πρώιμες ενδείξεις δείχνουν ότι η Biogen και η Amgen έχουν το προβάδισμα στην κάλυψη χωρών για τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων Humira (Διάγραμμα 7.2.4). Συνολικά, υπάρχουν 14 χώρες με χρήση βιο-ομοειδών της αδαλιμουμάμπης (adalimumab). Η Γερμανία με τέσσερα βιο-ομοειδή φάρμακα της ουσίας adalimumab που κυκλοφορούν ήδη όπως φαίνεται και στο Διάγραμμα 7.2.4. Το Ηνωμένο Βασίλειο, η μεγαλύτερη αγορά κατ'

όγκο, έχει ξεκινήσει από την Biogen και την Amgen, οι οποίες αγωνίζονται να κερδίσουν το 70% της Αγγλίας μεταξύ τους (IQVIA, 2019).

Διάγραμμα 7.2.4: Η κατανομή της αγοράς μεταξύ των βιο-ομοειδών του Humira σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Πηγή: IQVIA, 2018

Στη Γερμανία, οι νοσηλευόμενοι αριθμοί ασθενών που έκαναν χρήση του Humira, μειώθηκαν το Νοέμβριο σε σύγκριση με τον Σεπτέμβριο του έτους 2018 (ο οποίος παρέμεινε σταθερός σε σχέση με το προηγούμενο έτος) καθώς οι γιατροί άλλαξαν το φάρμακο αυτό σε άλλα βιο-ομοειδή προϊόντα.

Οι τελευταίες βιολογικές ουσίες (ινφλιξιμάμπη-infliximab, ετανερσέπτη-etanercept, ριτουξιμάμπη-rituximab και τραστουζουμάμπη-trastuzumab) έχουν δείξει μια γενική τάση, καθώς οι πιο πρόσφατες πωλήσεις είχαν ταχύτερους ρυθμούς απορρόφησης από τους προηγούμενους. Από τον Δεκέμβριο του 2018, η συνολική πρόσληψη των βιο-ομοειδών φαρμάκων Humira (adalimumab) στις χώρες της ΕΕ5 (Ηνωμένο Βασίλειο, Γερμανία, Γαλλία, Ιταλία και Ισπανία) ήταν βραδύτερη από αυτή των trastuzumab και της rituximab, γεγονός που υποδηλώνει την προθυμία της AbbVie να διεξάγει διεξοδικά διαπραγματεύσεις για την προστασία του μεριδίου αγοράς (IQVIA, 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΔΑΠΑΝΗ & ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗΣ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ

8.1 Φαρμακευτική δαπάνη

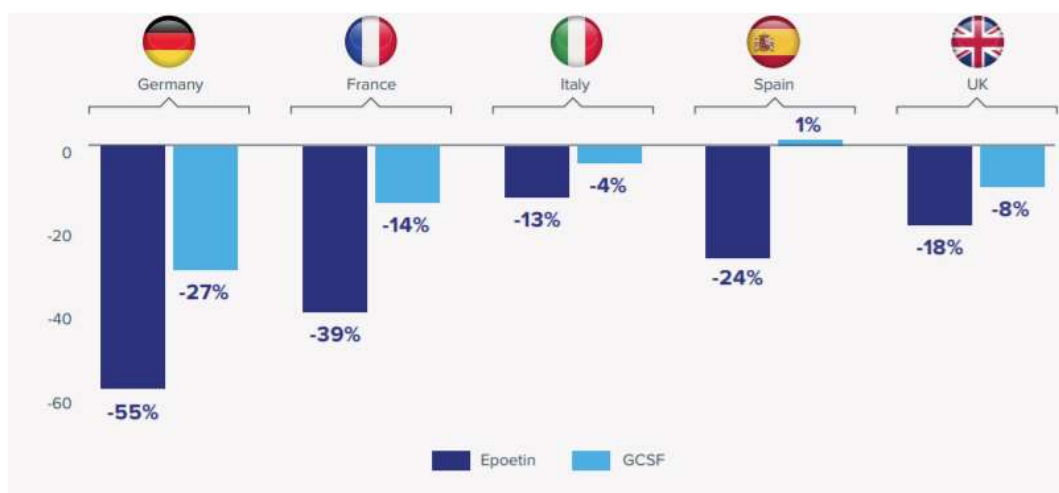
Τη σύγχρονη εποχή, όλα τα συστήματα Υγείας αντιμετωπίζουν προκλήσεις που συμβάλλουν στην αύξηση της φαρμακευτικής δαπάνης παγκοσμίως. Από τη μία η γήρανση του πληθυσμού με τις νέες τεχνολογίες για την Υγεία και από την άλλη οι μειωμένοι πόροι δυσκολεύουν την οικονομική ισοροπία των συστημάτων Υγείας. Σύμφωνα με τις προβλέψεις της IMS Health, η παγκόσμια φαρμακευτική δαπάνη αναμένεται να φτάσει τα 1,4 τρισεκατομμύρια \$ μέχρι το 2020. Συγκριτικά με το έτος 2015, το ποσοστό αύξησης κυμαίνεται μεταξύ 29-32% (IMS 2015). Η επίδραση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην αγορά αναμένεται να μειώσει το κόστος της θεραπείας που προκύπτει από τα πολύ ακριβά βιολογικά φάρμακα (EMA, 2018).

Το Εθνικό Σύστημα Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (National Health Service, NHS), ανακοίνωσε ότι το 2017, εξοικονόμησε £ 99,4 εκατ. από τη χρήση του βιο-ομοειδούς του infliximab, £ 60,3 εκατ. από τη χρήση του βιο-ομοειδούς του etanercept, και £ 50,4 εκατ. από τη χρήση του βιοομοειδούς του rituximab. Συνολικά, εξοικονομήθηκαν περίπου 275 εκατομμύρια δολάρια Αμερικής. Η χρήση βιο-ομοειδών φαρμάκων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής είναι δυνατόν να εξοικονομήσει 54 δις δολάρια Αμερικής μέσα σε μία 10ετία (Mulcahy, 2017).

Στη Νορβηγία, το τραστ των Νοσοκομειακών προμηθειών (Norwegian Hospital Procurement Trust, Division Pharmaceuticals, LIS) εξασφάλισε έκπτωση 69% στην τιμή του βιο-ομοειδούς του infliximab για το 2015 και 60% για το 2016 (Dorneret al, 2016). Παράλληλα, στη Γερμανία η χρήση των βιο-ομοειδών της epoetin κατάφερα μείωση κατά €60 εκατ. της φαρμακευτικής δαπάνης, ενώ προβλέπεται ότι θα εξοικονομηθούν € 8 δις από τη χρήση των βιο-ομοειδών μέχρι το 2020 (Lemery, 2017).

Η διείσδυση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην Ευρώπη έχει διττό όφελος, τη μείωση των τιμών και την διευκόλυνση της πρόσβασης των ασθενών σε εξειδικευμένες, καινοτόμες θεραπείες. Σε χώρες όπως η Ρουμανία, η Βουλγαρία και η Τσεχία, όπου υπήρχαν εμπόδια στην πρόσβαση των ασθενών σε βιολογικούς παράγοντες, η χαμηλότερη τιμή του βιο-ομοειδούς της ερυθροποιητίνης (epoetin), διευκόλυνε την πρόσβαση των ασθενών στις ερυθροποιητίνες. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα, αύξηση της κατανάλωσης στη συγκεκριμένη κατηγορία κατά 263% στις χώρες αυτές (Aitken, 2016).

Διάγραμμα 8.1.1: Μείωση των τιμών (βιολογικών φαρμάκων αναφοράς και βιο-ομοειδών) σε Ευρωπαϊκά κράτη μετά την είσοδο των βιο-ομοειδών στην αγορά.



Πηγή: IMS Health, 2016

Είναι άξιο αναφοράς, ότι η συνολική διείσδυση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στις αγορές της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) και των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (ΗΠΑ), μπορεί να επιφέρει εξοικονόμηση 56-110 δις \$ έως το 2020, με πιθανή μείωση του κόστους θεραπείας κατά 20-30% ανά ημέρα (IMS Health, 2016). Η ανάπτυξη των βιολογικών φαρμάκων και ο χώρος που έχουν καταλάβει ήδη στην ευρύτερη φαρμακευτική αγορά, καθώς και τα πιθανά κέρδη από τη λήξη των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, καθιστούν ελκυστική την επένδυση για νέα βιο-ομοειδή από τις φαρμακοβιομηχανίες. Τέλος, η σύγχρονη απαίτηση των κυβερνήσεων και των συστημάτων υγείας για μείωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης και η αύξηση

της πρόσβασης των ασθενών στα καινοτόμα αυτά φάρμακα, συμβάλλουν στην αύξηση της διείσδυσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης (Leonard et al., 2019).

8.2 Το ‘Πλαίσιο Πολιτικής Αειφορίας’

Μια αγορά βιώσιμων βιο-ομοειδών φαρμάκων, είναι ελκυστική και προσφέρει συνεχώς οφέλη σε τέσσερις βασικές ομάδες ενδιαφερομένων όπως γιατροί, πληρωτές, ασθενείς και βιομηχανία παρασκευής φαρμάκων, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Οι έννοιες της «ελκυστικότητας» και του «οφέλους» από τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων, διαφέρουν μεταξύ των ενδιαφερομένων, αλλά ενδεχομένως περιλαμβάνουν νέες ευκαιρίες για τη θεραπεία περισσότερων ασθενών με κατάλληλες θεραπείες (ιατροί), για εξοικονόμηση κόστους και οικονομική βιωσιμότητα των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης (πληρωτές) και για βελτιωμένη πρόσβαση στα φάρμακα (ασθενείς). Επιπλέον, παρέχουν λογική απόδοση της επένδυσης με τη συνεχή ελκυστικότητα των επενδύσεων Έρευνας και Ανάπτυξης νέων φαρμάκων (Βιομηχανία) (GFK, 2014).

Η ανάπτυξη πολιτικής για τη δημιουργία και τη διατήρηση μιας βιώσιμης αγοράς βιο-ομοειδών φαρμάκων, απαιτεί ολιστική κατανόηση της δυναμικής της αγοράς από όλες τις προοπτικές των ενδιαφερομένων, κοινή κατανόηση μεταξύ όλων των ενδιαφερομένων μερών για τα συνολικά οφέλη που προσφέρουν τα βιοϊσοδύναμα φάρμακα και ορθολογική λήψη αποφάσεων ευθυγραμμισμένη με αυτή την κοινή κατανόηση.

Οι πολιτικές και οι προσεγγίσεις μεμονωμένα, όπου σχετίζονται με την τιμολόγηση, την εναλλαγή, την υποκατάσταση, την επέκταση των ενδείξεων, την ανάπτυξη αποδεικτικών στοιχείων, τις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές και τις αποφάσεις βιοϊσοδυναμικής αξιολόγησης και πρόσβασης, αποτελούν σημαντικά δομικά στοιχεία για μια βιώσιμη αγορά. Τέσσερα στοιχεία, όπου θεωρούνται ως ολιστικά, παρέχουν ένα ‘Πλαίσιο πολιτικής αειφορίας’ για την αγορά των βιο-ομοειδών φαρμάκων (GFK, 2014):

1. Εκπαίδευση και Κατανόηση στη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων
2. Εμπειρία και Χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων
3. Βιώσιμη τιμολόγηση
4. Ορθολογική λήψη αποφάσεων στη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων

Εικόνα 8.2.1: Απεικόνιση των βασικών στοιχείων για τη δημιουργία του ‘Πλαισίου πολιτικής αειφορίας’



Πηγή: GFK, 2014

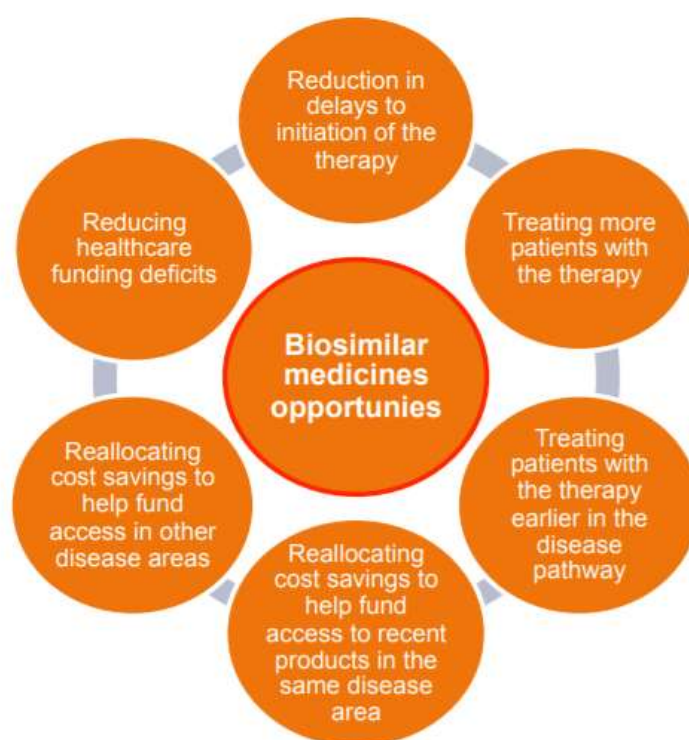
Και τα τέσσερα στοιχεία απαιτούνται για την αειφορία ως προς τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων. Είναι συνεργατική η σχέση τους και δεν είναι ανεξάρτητα το ένα από το άλλο. Οι αειφόρες πολιτικές τιμολόγησης σε περίπτωση απουσίας εκπαίδευσης, κατανόησης και εμπειρίας και ορθολογικής λήψης αποφάσεων, ελλείπει διαφοροποιημένης πρότασης για την αξία, θα οδηγήσουν σε μια μη βιώσιμη αγορά βιο-ομοειδών φαρμάκων (GFK, 2014).

Οι πολιτικές σχετικά με την προσφορά των βιο-ομοειδών φαρμάκων στα διάφορα συστήματα υγείας, αναφέρονται στις πολιτικές που εφαρμόζονται από τους πληρωτές και σε εκείνες που σχετίζονται με την τιμολόγηση και τις προμήθειες για την προώθηση των εν λόγω φαρμάκων στην αγορά (Leonard et al., 2019). Οι πολιτικές πληρωμών συνήθως αναφέρονται στη λίστα των βιο-ομοειδών φαρμάκων και στις σχετικές πολιτικές αποζημίωσης. Όσον αφορά τις δημόσιες συμβάσεις για την χρήση και προώθηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων, ο εκάστοτε διαγωνισμός θα πρέπει να ενθαρρύνει και να προωθεί την μείωση των τιμών από τους παρασκευαστές και να ανταμείβει τις προσφορές χαμηλής τιμής με σχετικά αυξημένο όγκο προώθησης των συγκεκριμένων φαρμάκων (Leonard et al., 2019).

Η υποβολή προσφορών για την χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων, είναι μια διαδικασία ανάθεσης συμβάσεων σε φαρμακευτικές επιχειρήσεις στην οποία ο αγοραστής ζητά από διάφορους προμηθευτές φαρμάκων να υποβάλλουν εμπιστευτικές

προσφορές για την προμήθεια συγκεκριμένου φαρμάκου σε μια δεδομένη τιμή. Ορισμένες χώρες μπορούν να απαγορεύσουν ή να περιορίσουν μέσω προσαυξήσεων τιμών τις εκπτώσεις που λαμβάνουν τα φαρμακεία από τους παρασκευαστές για την προμήθεια των φαρμάκων που προσφέρονται σε μεμονωμένα φαρμακεία λιανικής πώλησης (Leonard et al., 2019).

Εικόνα 8.2.2: Σχεδιαγραμματική απεικόνιση του κύριου άξονα του ‘Πλαισίου Πολιτικής Αειφορίας’ ο οποίος βασίζεται στις ευκαιρίες που προσφέρουν τα βιο-ομοειδή φάρμακα.



Πηγή: GFK, 2014

8.3 Προτάσεις Ανάπτυξης Πλαισίου Πολιτικής Βιωσιμότητας για τη Χρήση των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων

Μια ευρωπαϊκή βιομηχανία φαρμάκων που θα βασίζεται στην ευθυγράμμιση με τους ενδιαφερόμενους και την πολιτική στο πλαίσιο των τεσσάρων στοιχείων της ‘Πολιτικής Αειφορίας’ όπως σημειώθηκε παραπάνω, θα είναι βιώσιμη και θα αποφέρει σημαντικά οφέλη για όλους τους ενδιαφερόμενους ως προς την προώθηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων. Ωστόσο, μέσα σε κάθε ένα μεταξύ των τεσσάρων στοιχείων στο

‘Πλαίσιο Πολιτικής Αειφορείας’, υπάρχουν βασικές έννοιες που πρέπει να ληφθούν υπόψη (GFK, 2014).

Ειδικότερα, υπάρχει ανάγκη για σαφή ενημέρωση από αμερόληπτες πηγές, δηλαδή μη διαφημιστικές, με στόχο τους ιατρούς, άλλους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, πληρωτές και ασθενείς ενώ ταυτόχρονα απαιτείται εκπαίδευση σχετικά με την επιστημονική αντίληψη των βιο-ομοειδών φαρμάκων, τη διαδικασία έγκρισής τους, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό, οι ενδιαφερόμενοι να εκτιμήσουν το γεγονός ότι τα βιολογικά όμοια φάρμακα, δεν είναι γενόσημα φάρμακα και ότι οι διαδικασίες ανάπτυξης και παρασκευής των βιο-ομοειδών φαρμάκων, είναι πιο περίπλοκες και πολύ ακριβότερες από τις χημικές ουσίες μικρών μορίων.

Η ταχεία εμπειρία και η αφομοίωση των βιο-ομοειδών φαρμάκων, είναι σημαντική για βραχυπρόθεσμα οφέλη (στους πληρωτές, τους γιατρούς, τους ασθενείς και τις φαρμακευτικές εταιρείες) και για τη μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα της αγοράς και των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης. Σε αυτό το σημείο, η εμπιστοσύνη των ιατρών (και άλλων εμπλεκόμενων φορέων) είναι σημαντικό να δημιουργηθεί μέσω της ενθάρρυνσης και της παροχής κινήτρων για κατάλληλη έγκαιρη χρήση και ταυτόχρονη συλλογή και δημοσίευση των στοιχείων του πραγματικού κόσμου των βιο-ομοειδών φαρμάκων.

Μακροπρόθεσμα, υπό την προϋπόθεση ότι το όφελος των ασθενών είναι βασικό στοιχείο της απόφασης και μόλις δημιουργηθεί εμπιστοσύνη, οι ακόλουθες προσεγγίσεις θα υποστηρίζουν επίσης τη βιωσιμότητα της βιομηχανίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων ως εξής:

- Ο γιατρός θα πρέπει πάντα να συμμετέχει τόσο στις αποφάσεις για την προμήθεια όσο και την αξιοποίηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων
- Οι πολιτικές για τις δημόσιες συμβάσεις και την αξιοποίηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων, θα πρέπει να εξελιχθούν ώστε να συμπεριληφθεί η συμμετοχή και η συμφωνία πολλών ενδιαφερομένων μερών. Αυτές οι πολιτικές πρέπει να βασίζονται σε αποδεικτικά στοιχεία και να ελαχιστοποιούνται με βάση τον κίνδυνο

- Πρόωρη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων: κατά κύριο λόγο μια απόφαση που καθοδηγείται από ιατρό, ενδιάμεση χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων: απόφαση ιατρού / φαρμακοποιού / πληρωτή (προσέγγιση των ενδιαφερομένων), καλά καθιερωμένη χρήση: κυρίαρχη απόφαση φαρμακοποιού / πληρωτή
- Οι πολιτικές για τις δημόσιες συμβάσεις και την αξιοποίηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων, πρέπει να είναι διαφανείς για όλους τους ενδιαφερόμενους, να μην καθοδηγούνται μόνο από το κόστος, ή να επηρεάζονται από την εξέταση των αμοιβών των φαρμακοποιών
- Η θεμελιώδης έννοια της "Ένταξης των βιο-ομοειδών φαρμάκων ", η οποία βρίσκεται στον πυρήνα της ισορροπίας των βιολογικών φαρμάκων, πρέπει να κοινοποιείται σαφώς και να εξηγείται σε όλους τους ενδιαφερόμενους σε ένα πλαίσιο και μια γλώσσα που παρέχει πλήρη κατανόηση
- Εξασφάλιση ότι τα ρυθμιστικά πλαίσια δεν δημιουργούν άνισο πεδίο ανταγωνισμού με το βιο-ομοειδές φάρμακο Α να αντιμετωπίζεται διαφορετικά από το βιο-ομοειδές φάρμακο Β, καθώς ο θεμιτός ανταγωνισμός απαιτεί ίσους όρους ανταγωνισμού
- Θα ήταν σημαντική, η αποφυγή των πολιτικών τιμολόγησης και προμηθειών που οδηγούν τις τιμές σε επίπεδα που απειλούν τη χρηματοοικονομική βιωσιμότητα της βιομηχανίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων, και υπονομεύουν τις συνεχιζόμενες επενδύσεις της φαρμακευτικής βιομηχανίας σε μελλοντικές καινοτομίες
- Να αποδίδεται προσοχή στην αρνητική επίπτωση στην καινοτομία (σημείο αναφοράς χαμηλότερης τιμολόγησης για μελλοντικές προηγμένες καινοτόμες θεραπείες, καθιστούν τις επενδύσεις για μελλοντική καινοτομία λιγότερο εμπορικά ελκυστικές)
- Μειωμένη απόδοση επένδυσης για τη βιομηχανία βιοϊσοδύναμων φαρμάκων, μειώνοντας την ελκυστικότητα των επενδύσεων στο επόμενο κύμα των βιο-ομοειδών φαρμάκων, απειλώντας συνεπώς την εξοικονόμηση κόστους και τα οφέλη πρόσβασης ασθενών που χορηγούνται από βιοϊσοδύναμα φάρμακα (GFK, 2014).

Τέλος, θα μπορούσαν να εφαρμοστούν πολιτικές προώθησης και χρήσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων, με κύριο άξονα τα εξής στοιχεία:

- ✓ Οι διαδικασίες τιμολόγησης, προμήθειας, τοποθέτησης και χρήσης αποφάσεων των Εθνικών Συστημάτων Υγείας, θα πρέπει να είναι διαφανείς και δεν θα πρέπει να καθυστερούν την τιμολόγηση, την αποζημίωση ή την πρόσβαση στη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων

- ✓ Η έγκριση των τιμών και η πρόσβαση στην αγορά των βιο-ομοειδών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένης της πρόσβασης σε εθνικούς και περιφερειακούς διαγωνισμούς), πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πλησιέστερα προς την ημερομηνία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας (Brill, Robinson, 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

9.1 SWOT Analysis για την Αξιολόγηση των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων

Η βιομηχανία των βιο-ομοειδών είναι ταχέως αναπτυσσόμενη και κερδοφόρα. Υπάρχει μια τεράστια διαμάχη σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των βιο-ομοειδών, η οποία έχει αμφισβητήσει ακόμη και τη χρησιμότητά τους, παρά το γεγονός ότι είναι φθηνότερα από ό, τι τα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα και ευεργετικά στη θεραπεία ασθενών με διάφορες απειλητικές για τη ζωή διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, των αιματολογικών ασθενειών και του διαβήτη.

Η ανάλυση SWOT είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση οποιουδήποτε προϊόντος / επιχειρηματικού εγχειρήματος. Πρόκειται για μια λεπτομερή ανάλυση του προσδιορισμού των χαρακτηριστικών των προϊόντων / επιχειρήσεων που σχετίζεται με πλεονεκτήματα (Strengths), μειονεκτήματα (Weakness) του εγχειρήματος, εξωτερικά στοιχεία που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν προς όφελος του προϊόντος / επιχείρησης (Opportunities) και στοιχεία που θα μπορούσαν να θέσουν σε κίνδυνο το εγχείρημα (Threats). Στην παρούσα εργασία, μετά την ολοκλήρωση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, παρουσιάζεται μια ανάλυση SWOT των όσων έχουν αναλυθεί για τα βιο-ομοειδή φάρμακα, ως μέθοδος διεξαγωγής συμπερασμάτων.

Πίνακας 9.1.1: SWOT ανάλυση για την Αξιολόγηση Βιο-ομοειδών Φαρμάκων

Δυνάμεις	Αδυναμίες
<ol style="list-style-type: none"> 1. Προϊόντα γενετικής μηχανικής που προορίζονται για χρόνιες παθήσεις ρευματολογίας, ογκολογίας, καρδιολογίας, δερματολογίας, νευρολογίας κλπ. 2. Η χρήση των βιο-ομοειδών οδηγεί σε εξοικονόμηση πόρων για τα συστήματα Υγείας 3. Παρόμοια αποτελεσματικότητα με εκείνη του καινοτόμου προϊόντος που επιτυγχάνεται με χαμηλότερο κόστος 4. Συντομότερο χρονικό διάστημα κυκλοφορίας στην αγορά σε σύγκριση με πρωτότυπα βιολογικά 5. Τα βιο-ομοειδή πλέον κυκλοφορούν στην αγορά 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την ασφαλή χρήση και αποτελεσματικότητα των βιο-ομοειδών φαρμάκων, είναι «παρόμοια» με το καινοτόμο προϊόν δεν είναι πανομοιότυπα 2. Εξακολουθούν να είναι πιο ακριβά από τα παραδοσιακά φάρμακα στις περισσότερες χώρες 3. Υψηλότερο κόστος παραγωγής σε σχέση με χημικά φάρμακα 4. Οι επαγγελματίες Υγείας και οι ασθενείς δεν είναι επαρκώς ενημερωμένοι για την αξία και την ασφάλειά τους 5. Αδυναμία παρακολούθησης της εναλλαξιμότητας 6. Αδυναμία ελέγχου του συστήματος ποσοτώσεων για τη συνταγογράφηση βιο-ομοειδών

Ευκαιρίες	Απειλές
<ol style="list-style-type: none"> 1. Φθηνότερα σε κόστος, μπορούν να προτιμηθούν από επαγγελματίες Υγείας, Κυβερνητικές Αρχές (ευνοϊκές πολιτικές τιμολόγησης και αποζημίωσης) 2. Αν και υπάρχουν περιορισμοί στο προφίλ ασφαλείας, η χρήση ξεχωριστής σήμανσης χρησιμεύει ως ευκαιρία για να εισέλθουν στην αγορά 3. Σε διάφορες ασθένειες όταν τα συμβατικά φάρμακα δεν λειτουργούν, οι ασθενείς μετατοπίζονται σε θεραπείες που περιλαμβάνουν βιοτεχνολογικά προϊόντα 4. Η αγορά των βιο-ομοειδών είναι ταχέως αναπτυσσόμενη και προάγει την καινοτομία 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Υψηλή διαπραγματευτική δύναμη των φαρμακευτικών επιχειρήσεων παραγωγής πρωτότυπων φαρμάκων 2. Ανταγωνιστές με φθηνότερο κόστος φαρμάκων 3. Τα ρυθμιστικά πλαίσια των βιο-ομοειδών είναι σε διαδικασία εξέλιξης οπότε υπάρχει αβεβαιότητα για το μέλλον 4. Τα κράτη και οι πολιτικές που ακολουθούν δεν έχουν πάντοτε ως προτεραιότητα το όφελος των ασθενών 5. Διεύρυνση διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας των βιολογικών φαρμάκων 6. Τιμολόγηση βιολογικών φαρμάκων μετά την λήξη της πατέντας τους

Σύμφωνα με την παραπάνω ανάλυση, προκύπτει το συμπέρασμα πως η ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, είναι αναγκαία για την μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης και την εξοικονόμηση κρατικών πόρων. Η διείσδυση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, είναι αναγκαία να πραγματοποιηθεί υπό το πρίσμα πάντοτε της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους. Η πραγματικότητα των βιο-ομοειδών φαρμάκων μπορεί να επωφελήσει όλους τους εμπλεκόμενους φορείς, καθένας από τους οποίους έχει διαφορετική δύναμη παρέμβασης. Οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί, οι κρατικές πολιτικές, οι πληρωτές, οι επαγγελματίες υγείας, οι ασθενείς και οι φαρμακοβιομηχανίες μπορούν να αξιοποιήσουν τις προκλήσεις που αντιμετωπίζει ο καθένας στον κλάδο του, προς όφελός τους ώστε να συμβάλλουν ταυτόχρονα στη δημιουργία μίας βιώσιμης πολιτικής για την ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στα συστήματα υγείας.

Η πολύπλοκη διαδικασία παρασκευής των βιο-ομοειδών φαρμάκων σε συνδυασμό με το αυξημένο κόστος παραγωγής και κυκλοφορίας τους συγκριτικά με τα παραδοσιακά φάρμακα και τα γενόσημα, μπορούν να αποτελέσουν τροχοπέδη στην ένταξή τους στα συστήματα υγείας. Ταυτοχρόνως, παραμένουν μια οικονομικότερη λύση σε σχέση με ακριβούς πρωτότυπους βιολογικούς παράγοντες ενθαρρύνοντας την αύξηση της πρόσβασης των ασθενών σε νέες καινοτόμες θεραπείες. Επιπρόσθετα, η αρχή του «παρόμοιου αλλά όχι πανομοιότυπου» και η παραδοσιακή χρήση κλινικών δοκιμών για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του φαρμάκου, μπορεί να οδηγήσει σε διστακτικότητα από την πλευρά των ιατρών που είναι υπεύθυνοι για τη συνταγογράφηση τους.

Τα βιο-ομοειδή φάρμακα, όπως έχει ήδη αναλυθεί στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, απαιτούν αρκετές ρυθμιστικές μελέτες και πολύπλευρες αξιολογήσεις για την έγκριση και κυκλοφορία τους σε σχέση με τα αντίστοιχα γενόσημα. Κάθε χώρα διαθέτει δικά της ρυθμιστικά πλαίσια και προδιαγραφές για την έγκριση των βιο-ομοειδών που συνήθως συμβαδίζουν με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency – EMA) και τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA), με τον δεύτερο να εφαρμόζει αυστηρότερες πολιτικές. Τα ζητήματα της ανοσογονικότητας, της ανταλλαξιμότητας και της φαρμακοεπαγρύπνησης εντάσσονται στις αδυναμίες των βιο-ομοειδών και χρειάζονται προσεκτικό χειρισμό από τους αντίστοιχους φορείς, ώστε να αποτελούν αξιόπιστα αποδεικτικά μέσα για την ασφάλεια και την ποιότητά τους.

Η είσοδος των βιοϊσοδύναμων φαρμακευτικών προϊόντων με τα αντίστοιχα πρωτότυπα βιολογικά, είναι αργή και σταθερή στην Ευρώπη. Τα χαρακτηριστικά παραδείγματα της Αγγλίας και της Νορβηγίας αποδεικνύουν πως η χρήση τους μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης. Παράλληλα, χώρες με χαμηλό κατά κεφαλήν ΑΕΠ στην Ευρώπη, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, όπου το κίνητρο για τη μετάβαση σε βιο-ομοειδή είναι υψηλό, είναι απαραίτητο να διαμορφώσουν μια δεδομένη στρατηγική ένταξης των φαρμάκων αυτών στα εθνικά συστήματα υγείας τους. Η στρατηγική αυτή στηρίζεται σε ανταγωνιστική τιμολόγηση, σε συστηματική συνταγογράφηση με εμπορική ονομασία, σε υγιή ανταγωνισμό μεταξύ

των φαρμακευτικών, σε σφαιρική ενημέρωση των επαγγελματιών Υγείας και των ασθενών και σε σταθερά ρυθμιστικά πλαίσια που ευνοούν την προώθησή τους και δεν προσθέτουν εμπόδια στην κυκλοφορία τους.

9.2 Προτάσεις για Πολιτική Ενσωμάτωσης Βιο-ομοειδών στα Συστήματα Υγείας

Συμπερασματικά, μία πολιτική που θα μπορούσε να εφαρμοστεί για τη βιωσιμότητα των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην αγορά, τόσο από τη χώρα μας, όσο και από την παγκόσμια κοινότητα στηρίζεται σε πέντε βασικά στοιχεία:

1. Αύξηση πρόσβασης σε βιο-ομοειδή φάρμακα: Οι πολιτικές που υποστηρίζουν τη βιωσιμότητα επιτρέπουν τη μεγαλύτερη χρήση βιο-ομοειδών, με αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσβασης των ασθενών σε βιολογικές θεραπείες.
2. Ρυθμιστικό περιβάλλον και κλινικές κατευθυντήριες γραμμές: Οι υπάρχουσες ρυθμιστικές πολιτικές προσφέρουν μια ειδική διαδρομή για τα βιο-ομοειδή, παρέχοντάς τους ταχύτερη πρόσβαση στην αγορά και, ως εκ τούτου, υποστηρίζουν τη βιωσιμότητα. Επιπρόσθετα, οι βιώσιμες πολιτικές τοποθετούν βιολογικά και βιολογικά όμοια φάρμακα στο ίδιο επίπεδο στις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές, επιτρέποντας στους γιατρούς να επιλέξουν μια θεραπεία με βάση το καλύτερο συμφέρον του ασθενούς ώστε να διασφαλίσουν τη συνέχεια της θεραπείας για τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και να έχουν σαφείς πολιτικές εναλλαξιμότητας που δεν επιτρέπουν την αντικατάσταση σε φαρμακείο χωρίς τη συγκατάθεση του γιατρού.
3. Αξιολόγηση του προϊόντος: Οι πολιτικές που υποστηρίζουν την αειφορία εξασφαλίζουν την ασφάλεια, την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα για τα βιο-ομοειδή. Επίσης, είναι απαραίτητη η εξασφάλιση της παροχής των βιο-ομοειδών. Επένδυση από τις εταιρείες και το κράτος, σε προγράμματα ενημέρωσης ασθενών και επαγγελματιών Υγείας.
4. Κίνητρα: Οι πολιτικές που υποστηρίζουν τη βιωσιμότητα εξασφαλίζουν την ευθυγράμμιση μεταξύ των άμεσων κινήτρων που προσφέρονται σε διάφορους

ενδιαφερόμενους από τους πληρωτές για να επηρεάσουν την επιλογή των προϊόντων και έμμεσα κίνητρα που συνδέονται με τους ισχύοντες μηχανισμούς χρηματοδότησης και αποζημίωσης. Επιπλέον, αυτές οι πολιτικές δεν πρέπει να ενθαρρύνουν την προτίμηση των ασθενών για ένα συγκεκριμένο προϊόν.

5. Ανταγωνιστική πίεση: Επίτευξη σταθερής τιμής μεταξύ των ανταγωνιστών και ταυτόχρονα, διασφάλιση ότι οι παρασκευαστές πρωτότυπων βιολογικών παραγόντων δεν προσφέρουν επιθετική εκπτώσεις τιμών για να διατηρήσουν το μερίδιό τους στην αγορά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνική Βιβλιογραφία

ΕΟΦ, Εγκύκλιος για τα Βιο-ομοειδή (2018) Αρ. Πρωτοκόλλου ΕΟΦ: 126908/12.12.2018

ΕΟΦ, Εγκύκλιος για τα Βιο-ομοειδή (2014) Αρ. Πρωτοκόλλου ΕΟΦ: ΔΥΤ3δ/ΓΠ οικ.27826

Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/83 / ΕΚ, Παρασκευή και Χρήση Βιο-ομοειδών Φαρμάκων στην Ευρώπη

ΚΥΑ-32535/2019, Άρθρο 12, (2019), «Κανόνες τιμολόγησης και ανατιμολόγησης βιο-ομοειδών φαρμάκων», Ελληνική Δημοκρατία

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

Azevedo V, Hassett B, Fonseca JE, et al. (2016) Differentiating biosimilarity and comparability in biotherapeutics. Clin Rheumatol. 2016;35(12):2877–2886.

Andersson K, Bergstrom G, Petzold MG, Carlsten A. (2007) Impact of a generic substitution reform on patients and society's expenditure for pharmaceuticals. Health Policy; 81(2): 376-384.

Alex Brill, Christy Robinson (2018). Steps to Reducing Barriers to Biosimilars in the United States

Casadevall N, Edwards IR, Felix T, et al. (2013) Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs, and challenges. Expert Opin Biol Ther.;13:1039–1047

Dylst P, Vulto A, Simoens S. (2014) Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: a Belgian case study. Pharmaco- economics;32(7):681–691

European Commission, Consensus Information Paper (2013). What you need to know about Biosimilar M

European Medicines Agency, (2017). Biosimilars in the EU- Information guide for healthcare professionals medicinal Products

European Medicines Agency. (2012) Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products).

Ernst & Young, (2018), Global Biosimilar Policy Comparison, E&Y Publication for Europe

Felix T, Johansson TT, Colliatie JA, et al. (2014) Biologic product identification and US pharmacovigilance in the biosimilars era. *Nat Biotechnol* ;32(2):128–130

Fernando de Mora¹(2019) Biosimilars: A Value Proposition, Springer Nature Switzerland

George Dranitsaris, Eitan Amir, Kristine Dorward (2011) Biosimilars of Biological Drug Therapies

Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HG (2009). Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain. *Drug Saf.*;32:811–817

IMS Institute for Healthcare Informatics (2014). Assessing biosimilar uptake and competition in European markets.

IMS Institute for Healthcare Informatics (2016) Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines

IQVIA, (2018) Advancing Biosimilar Sustainability in Europe – A Multi-Stakeholder Assessment

IQVIA September (2018) The Impact of Biosimilar Competition in Europe

Jacobs I, Singh E, Sewell KL, et al. (2016). Patient attitudes and understanding about biosimilars: an international cross-sectional survey. *Patient Prefer Adherence*; 10:937–948

Kaeding M, Schmälter J, Klika C. (2017) Pharmacovigilance in the European Union: practical implementation across member states. Cham: Springer

Kos I., et al., (2018). The biosimilars journey: current status and ongoing challenges. *Drugs in Context*

Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. (2017) Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs* 31:83-91t

KPMG (2015). How to Compete and Win in a World with Biosimilars – Commercial Launch Strategies and Defensive Positioning for the US, kpmg.com

Leintz, C. (2015), Biosimilars and emerging markets: historical and bioethical considerations. *J Clin Res Bioeth*,6:243

Leonard, Wascovich, Oskouei et al., (2019) Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review

Lepage-Nefkens I, Gerkens S, Vinck I, Piérart J, Hulstaert F, Farfán-Portet M-I (2013) ‘Barriers and opportunities for the uptake of biosimilar medicines in Belgium’, *Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Center (KCE)*. KCE Reports 199. D/2013/10.273/13 : p.36-37

McCamish, M and Woollett, G. (2012) The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther.* 91(3):405-417

Mirasol F., (2019). Roundup of European Biosimilars Approved in 2018. *Pharmaceutical Technology*. Vol. 2, Issue 2, pp. 46-47

Moots R., et al., (2017). Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep* (2017) 19: 37

Moorkens E, Jonker-Exler C, Huys I, et al. (2016) Overcoming barriers to the market access of biosimilars in the European Union: the case of biosimilar monoclonal antibodies.

Prugnaud J., Trouvin H., (2011). Biosimilars – A New Generation of Biologics. Springer-Verlag France, Paris,

Remuzat C, Dorey J, Cristeau O, et al. (2017) Key drivers for market penetration of biosimilars in Europe. J Mark Access Health Policy

Rifkin RM, Peck SR. (2017) Biosimilars: implications for clinical practice. J Oncol Pract

Rompas S, Goss T, Amanuel S, et al. (2015) Demonstrating value for biosimilars: a conceptual framework. Am Health Drug Benefits.;8(3):129-139.

Schellekens H. NDT Plus. (2009) Biosimilar therapeutics - what do we need to consider?

Smeeding J., et al., (2019). Biosimilars – Considerations for Payers. P&T Publications, Vol. 44 No.2

Tsuruta LR, Lopes dos Santos M, Moro AM.(2015) Biosimilars advancements: moving on to the future. Biotechnol Prog.; 31(5):1139–1149

World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization.(2009) Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs).

Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL, et al. (2011) NCCN biosimilars white paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives. J Natl Compr Canc Netw. ;9(suppl 4):S1-S22.

Διαδικτυακές Πηγές

<https://www.ebe-biopharma.eu/publication/ebe-efpia-and-ifpma-position-paper-considerations-for-physicians-on-switching-decisions-regarding-biosimilars/>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_el.pdf

<https://www.iqvia.com/blogs/2019/02/early-dawn-of-humira-biosimilars>

<https://www.amgenscience.com/features/better-science-through-biosimilar-rd/>

<https://www.sandoz.com/our-work/biopharmaceuticals/development-biosimilars>

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf>

<https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>

<https://www.amgen.com/science/clinical-trials/clinical-data-transparency-practices/>

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf.

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product>

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/immune-response-adverse-reactions-prca-case-example-nicole-casadevall_en.pdf

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nonproprietary-naming-biological-products-guidance-industry>

http://www.ere.gr/assets/files/scientific/Theseis_ERE-EPERE_Bioomoeidi_2018.pdf

<https://www.ebe-biopharma.eu/publication/ebe-efpia-and-ifpma-position-paper-considerations-for-physicians-on-switching-decisions-regarding-biosimilars/>