
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ»

**‘Η Διείσδυση των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων στα Συστήματα Υγείας
των Ευρωπαϊκών Χωρών’**

ΡΟΥΜΠΟΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης

του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2021



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ»

**‘Η Διείσδυση των Βιο-ομοειδών Φαρμάκων στα Συστήματα Υγείας
των Ευρωπαϊκών Χωρών’**

Ρούμπος Αλέξανδρος, Α.Μ.: ΟΔΥ/1837

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, 2021

UNIVERSITY of PIRAEUS



DEPARTMENT of ECONOMICS

M.Sc. in Health Economics and Management

**‘The penetration of biosimilar medicines into the health systems of
European countries’**

Roubos Alexandros

Master Thesis submitted to the Department of Economics
of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements
for the degree of M.Sc. in Health Economics and Management
Piraeus, Greece, 2021

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Βοζίκη Αθανάσιο, για την επιστημονική του καθοδήγηση και την ουσιαστική βοήθεια που μου πρόσφερε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του Μ.Π.Σ «Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας» για τη συμβολή τους στην απόκτηση πολυτίμων γνώσεων για το μέλλον της επαγγελματικής μου σταδιοδρομίας.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου για την πραγματικά ανεκτίμητη και αδιάλειπτη στήριξη, ενθάρρυνση και προσφορά τους ώστε να καταφέρω να πετύχω τους στόχους μου και να πραγματοποιήσω τα όνειρά μου.

‘Η διείσδυση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στα συστήματα υγείας των ευρωπαϊκών χωρών’

Σημαντικοί όροι: βιο-ομοειδή φάρμακα, βιολογικά φάρμακα, ανταλλαξιμότητα, αλλαγή θεραπείας, αδαλιμουμάμπη, πλαίσιο πολιτικής, πολιτική βιωσιμότητας, φαρμακευτική αγορά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι γεγονός ότι, ο κλάδος της βιοτεχνολογίας και πιο συγκεκριμένα ο βιο-φαρμακευτικός κλάδος έχει αναπτυχθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες. Πολλές χρόνιες και σοβαρές ασθένειες όπως, ο καρκίνος, ο διαβήτης, η αναιμία, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η σκλήρυνση κατά πλάκας που κάποτε θεωρούνταν μη θεραπεύσιμες ή ακόμη και αναγνωρίσιμες, μπορούν πλέον να ελεγχθούν και να θεραπευτούν σε μεγάλο βαθμό με τη βοήθεια καινοτόμων θεραπειών των λεγόμενων βιολογικών φαρμάκων. Επιπλέον, άλλο ένα πολύ σημαντικό επίτευγμα των βιολογικών φαρμάκων αποτελεί το γεγονός ότι έχουν καταφέρει να βελτιώσουν σε πολύ μεγάλο ποσοστό την ποιότητα ζωής και θεραπείας των ασθενών που πάσχουν από σοβαρές και σπάνιες παθήσεις.

Τα βιολογικά φάρμακα παράγονται από μοριακούς παράγοντες ζωντανών οργανισμών (π.χ. πρωτεΐνες) και μετά τη λήξη της ευρεσιτεχνίας τους, είναι δυνατή η παραγωγή όμοιων βιολογικών παραγόντων από άλλη φαρμακευτική εταιρεία. Οι βιολογικοί αυτοί παράγοντες που κατασκευάζονται με βάση το πρωτότυπο προϊόν ονομάζονται βιο-ομοειδή.

Η παρούσα εργασία έχει ως στόχο να παρουσιάσει αναλυτικά τον τρόπο ανάπτυξης των βιο-ομοειδών φαρμάκων, το ρυθμιστικό πλαίσιο που διέπει την αγορά των φαρμάκων αυτών καθώς και τα αποτελέσματα που έχει η είσοδος των βιο-ομοειδών φαρμάκων στα συστήματα υγείας σε χώρες της Ευρώπης. Επιπλέον, βασικό θέμα ανάλυσης της παρούσας εργασίας αποτελεί ο σχεδιασμός προσφοράς κινήτρων σε χώρες της Ε.Ε. (Ευρωπαϊκής Ένωσης), έτσι ώστε να επιτευχθεί ακόμη μεγαλύτερη και ευκολότερη διείσδυση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στα συστήματα υγείας σε χώρες της Ε.Ε..

Κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας χρησιμοποιήσα την μεθοδολογία της βιβλιογραφικής ανασκόπησης δια της απαγωγικής μεθόδου, αξιοποιώντας πρόσφατες

και αξιόπιστες επιστημονικές πηγές. Για τους σκοπούς της ερευνάς μελετήθηκαν και διάφορες μελέτες περίπτωσης, όπως η μελέτη περίπτωσης των νοσοκομειακών πωλήσεων του Humira και των βιο-ομοειδών του σε 8 ευρωπαϊκές χώρες (Γαλλία, Γερμανία, Ουγγαρία, Ιταλία, Πολωνία, Ισπανία, Σουηδία και Ηνωμένο Βασίλειο), με σκοπό να εξεταστεί το κατά πόσο τα βιο-ομοειδή έχουν καταφέρει να διεισδύσουν στις ευρωπαϊκές αγορές και στη συνέχεια μελετήθηκαν κάποιοι από τους λόγους που συντελούν στην αυξημένη ή αντίστοιχα στη μειωμένη πρόσληψη των βιο-ομοειδών. Τέλος, παρουσιάζονται κάποιες προτάσεις για την αποτελεσματικότερη ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών και την επίτευξη βιωσιμότητας στη αγορά.

‘The penetration of biosimilar medicines into the health systems of European countries’

Keywords: biosimilars medicines, biologics medicines, interchangeability, switching, adalimumab, framework policy, sustainability policy, pharmaceutical market

Abstract

It is a fact, that the biotechnology industry and more specifically the biopharmaceutical industry has developed significantly in recent decades. Many chronic and serious diseases such as cancer, diabetes, anemia, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis that were considered incurable or even recognizable can now be controlled and largely cured with the help of innovative treatments so-called biologics. In addition, another very important achievement of biologics is the fact that they have managed to improve the quality of life and treatment of patients who suffer from serious and rare diseases.

Biological medicines are produced from molecular agents of living organisms (e.g. proteins) and when their patent expires, another industry may produce a similar biological molecule. These biological molecules are called biosimilars.

The aim of this study is to present in detail the development of biosimilar drugs, the regulatory framework of their market, as well as the consequences of the entry of biosimilar drugs into health systems in European countries. In addition, a main theme that are analyzed in this paper is the planning of incentive offerings in EU countries. (European Union), to achieve even greater and easier penetration of biosimilar drugs into health systems in EU countries.

In writing this paper, I used the methodology of the bibliographic review by the abduction method, utilizing recent and reliable scientific sources. For the purpose of the thesis, various case studies were also studied, such as the case study of hospital sales of Humira and its biosimilars in 8 European countries (France, Germany, Hungary, Italy, Poland, Spain, Sweden, and the United Kingdom), with to examine whether biosimilars have managed to penetrate European markets, and then to study some of the reasons that contribute to the increased or respectively reduced uptake of bio-identicals. Finally, in conclusions is set out some proposals for the more efficient integration of biosimilars and achieving market viability.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	
1.1 Τι είναι τα Βιολογικά φάρμακα.....	3
1.2 Ορισμός Βιολογικών Φαρμάκων	
1.2.1 EMA.....	4
1.2.2 FDA.....	4
1.3 Βασικά χαρακτηριστικά των βιολογικών φαρμάκων.....	5
1.4 Ρυθμίσεις - Κανόνες που ακολουθούνται κατά την παρασκευή βιολογικών φαρμάκων	6
1.5 Διαφορές χημικών – βιολογικών φαρμάκων	7
1.5.1 Μεγάλο μοριακό βάρος και πολύπλοκη μοριακή δομή	7
1.5.2 Εγγενής βαθμός μεταβλητότητας	8
1.5.3 Δυνητική ανοσογονικότητα.....	8
1.6 Μεθοδολογία Παραγωγής Βιολογικών Φαρμάκων.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ	
2.1 Ορισμοί και βασικά χαρακτηριστικά των βιο-ομοειδών φαρμάκων.....	13
2.1.1 EMA.....	13
2.1.2 FDA.....	14
2.1.3 Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WorldHealthOrganization - WHO).....	14
2.2 Κάποια βασικά χαρακτηριστικά των βιο-ομοειδών φαρμάκων.....	14
2.3 Τα Βιο-ομοειδή Φάρμακα στην Ελλάδα Βάσει ΕΟΦ.....	16
2.4 Διαφορές Μεταξύ Βιο-ομοειδών και Γενόσημων Φαρμάκων.....	17
2.5 Η διαδικασία ανάπτυξης & παραγωγής των βιο-ομοειδών φαρμάκων.....	18
2.6 Ρυθμιστικό Πλαίσιο Ανάπτυξης & Έγκρισης των Βιο-ομοειδών.....	22
2.7 Πίνακες Έγκρισης Βιο-ομοειδών Φαρμάκων.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ	
3.1 Ανοσογονικότητα (Immunogenicity) βιο-ομοειδών.....	29
3.2 Επέκταση Ενδείξεων (Extrapolation) & Διεθνής Κοινή Ονομασία (International non-proprietary name – INN):	30
3.3 Ασφάλεια Βιο-ομοειδών Φαρμάκων και Φαρμακοεπαγρύπνηση	31
3.4 Η πρακτική της Ανταλλαξιμότητας (Interchangeability) - Κατευθυντήριες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency-EMA)	32
3.5 Η Περίπτωση Ανταλλαξιμότητας (Interchangeability) – Κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικάνικου Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA).....	34

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΙΕΙΣΔΥΣΗΣ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΙΣ ΑΓΟΡΕΣ

4.1 Η είσοδος των βιο-ομοειδών στις αγορές μέχρι σήμερα καιορισμένες ευκαιρίες - προβλέψεις για το μέλλον	37
4.2 Ανάλυση της διείσδυσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων σε χώρες της Ε.Ε. (Ευρωπαϊκή Ένωση).....	39
4.3 Επισκόπηση του πλαισίου πολιτικής των βιο-ομοειδών που ακολουθούν διάφορα κράτη της Ε.Ε.	43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Η ΔΙΕΙΣΔΥΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΧΩΡΩΝ ΤΗΣ Ε.Ε.

5.1 Μελέτη περίπτωσης (Case study): Στις χώρες με αυξημένη διείσδυση βιο-ομοειδών και λόγοι που συντελούν στην αυξημένη χρήση	53
5.2 Μελέτη περίπτωσης: Στις χώρες με μειωμένη διείσδυση βιο-ομοειδών και λόγοι που συντελούν στην μειωμένη χρήση	55
5.3 Η προσφορά κινήτρων με σκοπό την μεγαλύτερη διείσδυση των βιο-ομοειδών σε ευρωπαϊκές χώρες	57

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ ΤΗΣ ΑΔΑΛΙΜΟΥΜΑΜΠΗΣ (ADALIMUMAB)

6.1 Η μελέτη περίπτωσης για το Humira και τα βιο-ομοειδή του.....	59
6.2 Ανάλυση νοσοκομειακών πωλήσεων για την δραστική ουσία της αδαλιμουμάμπης (adalimumab).....	61
6.3 Ανάλυση πλαισίου πολιτικής και νοσοκομειακών πωλήσεων των βιο-ομοειδών.....	69

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Η ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΟΡΑ ΚΑΙ Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΕΞΟΙΚΟΝΟΜΗΣΗ ΠΟΡΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ

7.1 Η εικόνα της παγκόσμιας αγοράς φαρμακευτικών προϊόντων.....	71
7.2 Η συμβολή των βιο-ομοειδών στην μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης.....	72

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ‘ΑΕΙΦΟΡΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗ’ ΚΑΙ ΒΙΩΣΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

8.1 Η προώθηση της ‘αειφόρου ανάπτυξης’ στην αγορά των βιο-ομοειδών	75
8.2 Στρατηγικές που ακολουθούν οι εταιρείες των πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων	75
8.3 Χρειάζεται να γίνουν περισσότερα βήματα για να δημιουργηθεί αγορά ‘αειφορίας’ για τους κατασκευαστές	77
8.4 Το πλαίσιο πολιτικής για την επίτευξη βιωσιμότητας και ‘αειφορίας’ στην αγορά των βιο ομοειδών.....	78

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

9.1 Συμπεράσματα εργασίας	83
---------------------------------	----

9.2 Προτάσεις για την ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών και την βιωσιμότητα της αγοράς	84
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	87

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

1.5.3.1: Διαφορές χημικών – βιολογικών φαρμάκων	9
2.2.1: Ειδικά χαρακτηριστικά των βιο-ομοειδών φαρμάκων	15
2.4.1: Σύγκριση της ανάπτυξης και των χαρακτηριστικών μεταξύ γεννόσημων και βιο-ομοειδών	17
2.5.1: Μελέτες συγκρισιμότητας που απαιτούνται μετά τις αλλαγές στη διαδικασία παραγωγής ενός φαρμάκου που παράγεται με τη χρήση της βιοτεχνολογίας	22
2.7.1: Κατηγορίες βιολογικών φαρμάκων για τις οποίες έχουν εγκριθεί βιο-ομοειδή στην ΕΕ	25
2.7.2: Βιο-ομοειδή εγκεκριμένα από τον EMA	26
2.7.3: Βιο-ομοειδή που απορρίφθηκαν/αποσύρθηκαν από τον EMA	28
4.2.1: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις (A) και ο όγκος (B-C) των βιο-ομοειδών (biosimilars) και των βιολογικών (biologics) φαρμάκων το 2018	42
8.4.1: Ανάλυση κριτηρίων και μέτρηση αυτών που επηρεάζουν την διείσδυση των βιο-ομοειδών στην αγορά	80

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

1.3.1: Παραδείγματα Βιολογικών Φαρμάκων που έχουν εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση	5
1.5.1: Σύγκριση της μικρής μοριακής μάζας ενός χημικού φαρμάκου (ασπιρίνη), σε σχέση με την μεγάλη και αρκετά πιο σύνθετη μάζα των βιολογικών μορίων (6 διαφορετικές κατηγορίες βιολογικών μορίων)	7
1.6.1: Τυπική ακολουθία παραγωγής για την κατασκευή ενός βιοφαρμακευτικού προϊόντος: 1) Κυτταρική Καλλιέργεια → 2) Ζύμωση → 3) Συγκομιδή → 4) Καθαρισμός → 5) Διατύπωση → 6) Τελικό φαρμακευτικό προϊόν.	10
2.5.1: Οι διαδικασίες ανάπτυξης και κατασκευής για την παραγωγή και τον καθαρισμό των βιο-φαρμακευτικών προϊόντων, τόσο των βιο-ομοειδών όσο και των νέων βιολογικών, περιλαμβάνουν καλά ελεγχόμενες και πολύπλοκες λειτουργίες	19
2.5.2. Σύγκριση μεταξύ βιολογικών φαρμάκων αναφοράς και βιο-ομοειδών. Η διαδικασία παραγωγής των βιολογικών προϊόντων αναφοράς έχει ως στόχο τον προσδιορισμό του κλινικού αποτελέσματος σε κάθε ένδειξη, ενώ στο βιο-ομοειδές ο στόχος είναι η ομοιότητα με το πρωτότυπο φάρμακο αναφοράς.	21
4.1.1: Μελλοντικές ευκαιρίες από τις ημερομηνίες απώλειας αποκλειστικότητας (loss of exclusivity - LOE) – Προβλέψεις πωλήσεων των βιο-ομοειδών.	39
5.1.1: Η διείσδυση των βιο-ομοειδών σε Δανία και Γαλλία	54
5.2.1: (Το μερίδιο αγοράς του βιο-ομοειδούς - GCSF (glycoprotein) σε σχέση με το προϊόν αναφοράς, 2017)	56
6.1.1: Το ποσοστό πρόσληψης των τριών βιο-ομοειδών στις 5 μεγαλύτερες αγορές της Ευρώπης	60
6.1.2: Οι καθαρές εκπτώσεις (net discount) και οι εκπτώσεις λίστας (list discount) που προσφέρουν τα βιο-ομοειδή του Humira στις αγορές της Γαλλίας, Γερμανίας, Ιταλίας, Ισπανίας και του Ηνωμένου Βασιλείου.	60
6.2.1: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Imraldi και Hulio που πραγματοποιήθηκαν στην Γαλλία από το 2015-2019.	62
6.2.2: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hulio, Hyrimoz, Idacio και Imraldi που πραγματοποιήθηκαν στην Γερμανία από το 2015-2019.	63
6.2.3: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hyrimoz και Idacio που πραγματοποιήθηκαν στην Ουγγαρία από το 2015-2019.	64
6.2.4: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hyrimoz και Imraldi που πραγματοποιήθηκαν στην Ιταλία από το 2015-2019	64
6.2.5: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hulio, Hyrimoz και Imraldi που πραγματοποιήθηκαν στην Πολωνία από το 2015-2019	65

6.2.6: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hulio, Hyrimoz και Imraldi που πραγματοποιήθηκαν στην Ισπανία από το 2015-2019	66
6.2.7: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hulio, Hyrimoz και Imraldi που πραγματοποιήθηκαν στην Σουηδία από το 2015-2019	67
6.2.8: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hyrimoz και Imraldi που πραγματοποιήθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο από το 2015-2019	68
7.1.1: Η παγκόσμια φαρμακευτική αγορά από το 2016 – 2021	71
7.1.2: Η ανάπτυξη της παγκόσμιας αγοράς βιο-ομοειδών	72
7.2.1: Το ποσοστό των επενδύσεων στα βιολογικά και βιο-ομοειδή φάρμακα στην Ευρώπη	73
7.2.2: Η μεθοδολογία μοντελοποίησης των δαπανών και εξοικονόμησης των βιολογικών φαρμάκων ως ποσοστό των συνολικών συνταγογραφούμενων δαπανών	73
7.2.3: Οι δαπάνες και η εξοικονόμηση των βιολογικών φαρμάκων ως ποσοστό των συνολικών δαπανών των συνταγογραφούμενων φαρμάκων	74
8.2.1: Οι βελτιώσεις των πρωτότυπων προϊόντων πριν από τη είσοδο των βιο-ομοειδών	76
8.3.1: Τα ορφανά βιολογικά φάρμακα που αναμένεται να χάσουν την αποκλειστικότητά τους στην Ευρώπη από το 2019 μέχρι το 2028	78
8.4.1: Οι βασικοί τομείς του πλαισίου αξιολόγησης της βιωσιμότητας των βιο-ομοειδών	80

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ανθρώπινο είδος έχει επιβιώσει εδώ και εκατομμύρια χρόνια εξέλιξης, όχι λόγω των φαρμακευτικών προϊόντων, αλλά λόγω του κρυφού φαρμακείου που φιλοξενούμε μέσα στο σώμα μας. Ένας περίπλοκος στρατός κυττάρων εργάζεται συνεχώς μέσα στο σώμα μας προκειμένου να μας προστατεύει από διάφορες αυτοάνοσες και κακοήθεις διαταραχές. Επιπλέον, ένας μεγάλος αριθμός πρωτεϊνών και αντισωμάτων παράγεται συνεχώς από εμάς, παρέχοντάς μας τον εξοπλισμό που απαιτείται για να μας κρατήσει υγιείς. Αυτά τα μόρια που παράγονται από τον οργανισμό μας εμπίπτουν στην κατηγορία των ενδογενών βιολογικών οντοτήτων, ενώ όταν παράγονται έξω από το σώμα μας, ονομάζονται βιολογικά προϊόντα. (Sarfaraz K. Niazi, 2016)

Τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, που προέρχονται από τη βιοτεχνολογία έχουν εντυπωσιακό ιστορικό στην αντιμετώπιση πολυάριθμων σοβαρών ασθενειών και η αγορά τους αποτελεί αδιαμφισβήτητο το μέλλον της φαρμακευτικής επιστήμης. Σύμφωνα με προβλέψεις που προέρχονται από την φαρμακευτική βιομηχανία, υπολογίζεται ότι πάνω από τα 2/3 των νέων φαρμάκων που θα παράγονται τα επόμενα χρόνια θα αφορούν βιολογικά προϊόντα. 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. Έπειτα, εκατοντάδες βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν εγκριθεί στην Ευρώπη και τις Η.Π.Α. (Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής). Επιπλέον, ο αριθμός των βιολογικών φαρμάκων που έχουν αναπτυχθεί και έχουν εγκριθεί προς κυκλοφορία έχει αυξηθεί ραγδαία την τελευταία δεκαετία, βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα ζωής των ασθενών παγκοσμίως.

Ωστόσο, οι βιολογικοί παράγοντες λόγω της πολυπλοκότητας της δομής τους συνδέονται με αυξημένες δαπάνες έρευνας και ανάπτυξης, οι οποίες αντίστοιχα οδηγούν στο υψηλό κόστος θεραπείας τους. Αποτέλεσμα είναι τα συστήματα υγείας να επιβαρύνονται με αυξημένες δαπάνες και συχνά να υπάρχουν εμπόδια στη πρόσβαση των ασθενών στις συγκεκριμένες θεραπείες.

Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται μεγάλη αύξηση στον αριθμό των ασθενών που αντιμετωπίζουν σοβαρές και χρόνιες παθήσεις, αυτό οφείλεται σε παράγοντες που συνδέονται κυρίως με τον σύγχρονο τρόπο ζωής των ανθρώπων και την αυξημένη γήρανση του πληθυσμού κυρίως των ανεπτυγμένων χωρών. Επομένως, οι αυξημένες ανάγκες και οι μακροχρόνιες θεραπείες των ασθενών συχνά οδηγούν στην επακόλουθη

αυξημένη ζήτηση βιολογικών φαρμάκων, κάτι το οποίο προκαλεί αναπόφευκτο μεγάλο φούσκωμα των δαπανών υγείας των υγειονομικών συστημάτων.

Το υψηλό κόστος των φαρμακευτικών προϊόντων, ειδικά των βιολογικών, αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα στη μάχη για τον έλεγχο του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης. Αποτελεί αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι, κανένα σύστημα υγείας παγκοσμίως δεν μπορεί να καλύψει τα μεγάλα κόστη των βιολογικών προϊόντων. Κατά συνέπεια, τα τελευταία χρόνια ο κλάδος της βιο-φαρμακευτικής έχει αυξήσει τις προσπάθειες για την εύρεση νέων οικονομικότερων και πιο βιώσιμων λύσεων.

Με το δικαίωμα ευρεσιτεχνίας πολλών εκ των βιολογικών φαρμάκων να πλησιάζει στη λήξη του και με στόχο την βελτίωση της σχέσης κόστους- αποτελεσματικότητας αλλά και την ευκολότερη πρόσβαση πολλών ασθενών στις ενδεικνυόμενες θεραπείες, τα τελευταία χρόνια έχουν ενταθεί οι προσπάθειες παραγωγής παρόμοιων βιολογικών προϊόντων, γνωστά στη βιβλιογραφία ως βιο-ομοειδή (biosimilars). 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» (IQVIA, 2018). Τα βιο-ομοειδή προϊόντα ξεκίνησαν να κυκλοφορούν στην Ευρωπαϊκή αγορά τον Απρίλιο του 2006 με το Omnitrope® (somatropin) της φαρμακευτικής εταιρείας Sandoz να εγκρίνεται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA), Έκτοτε, έχουν καταφέρει να αυξήσουν σημαντικά το επίπεδο ανταγωνισμού στις βιολογικές θεραπείες και να αποκτήσουν σημαντικό μερίδιο αγοράς στην βιο-φαρμακευτική αγορά. Η ανάπτυξη και η χρήση των βιο-ομοειδών είναι μια σημαντική εξέλιξη ως προς την κατεύθυνση της βελτίωσης της σχέσης κόστους - αποτελεσματικότητας και της μείωσης του κόστους-προσβασιμότητας των θεραπειών που λαμβάνουν οι ασθενείς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1.1 Τι είναι τα Βιολογικά φάρμακα

Σε αντίθεση με τα περισσότερα φάρμακα που παρασκευάζονται από χημικές ουσίες, τα βιολογικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των βιο-ομοειδών φαρμάκων) προέρχονται από ζωντανούς οργανισμούς, όπως ζωντανά κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί συχνά με τη χρήση εξελιγμένων κυτταρικών συστημάτων και τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA. Αυτό επιτρέπει στους συγκεκριμένους ζωντανούς οργανισμούς ή τα κύτταρα να παράγουν τη δραστική ουσία του βιολογικού φαρμάκου. Αυτή η δραστική ουσία απομονώνεται στη συνέχεια από τα κύτταρα με μεθόδους βιοτεχνολογίας και άλλες τεχνολογίες αιχμής. Οι εν λόγω δραστικές ουσίες (π.χ. πρωτεΐνες) συνήθως έχουν μεγαλύτερο μέγεθος και είναι πιο πολύπλοκες σε σχέση με τις δραστικές ουσίες των χημικών φαρμάκων. Επίσης, οι δραστικές ουσίες των βιολογικών προϊόντων δύναται να ποικίλουν και μεταξύ τους, για παράδειγμα οι απλές πρωτεΐνες, όπως η ινσουλίνη ή η αυξητική ορμόνη, έως και πιο πολύπλοκες πρωτεΐνες όπως οι παράγοντες πήξης ή τα μονοκλωνικά αντισώματα. Ο στόχος των βιολογικών μορίων είναι να αναγνωρίζουν συγκεκριμένα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού και στην ουσία να συνδέονται μαζί τους, εμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο, την εξέλιξη ενός βιολογικού «μονοπατιού» που πιθανόν να χρειάζονται για παράδειγμα τα καρκινικά κύτταρα.

Τα βιολογικά προϊόντα βρίσκονται συχνά στην πρώτη γραμμή της βιοϊατρικής έρευνας και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία μιας ποικιλίας ιατρικών παθήσεων για τις οποίες δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες θεραπείες.

Από τη δεκαετία του 1980 παρασκευάζονται βιολογικά φάρμακα για ένα ευρύ φάσμα παθήσεων. Στο ευρύ φάσμα των διαθέσιμων βιολογικών προϊόντων περιλαμβάνονται ορμόνες, όπως η ινσουλίνη και η αυξητική ορμόνη, καθώς και μονοκλωνικά αντισώματα για τη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων και μορφών καρκίνου (European Commission, 2017).

1.2 Ορισμός Βιολογικών Φαρμάκων

1.2.1 EMA

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).

1.2.2 FDA

Τα βιολογικά προϊόντα στις ΗΠΑ ρυθμίζονται από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, την πρόληψη και τη θεραπεία ασθενειών και ιατρικών παθήσεων. Τα βιολογικά προϊόντα είναι μια διαφορετική κατηγορία προϊόντων και γενικά η δομή τους αποτελείται από μεγάλα και πολύπλοκα μόρια. Αυτά τα προϊόντα μπορούν να παραχθούν μέσω της βιοτεχνολογίας σε ένα ζωντανό σύστημα, όπως ένας μικροοργανισμός, ένα φυτικό κύτταρο ή ένα ζωικό κύτταρο, και συχνά είναι πιο δύσκολο να χαρακτηριστούν από τα φάρμακα μικρών μορίων. Υπάρχουν πολλοί τύποι βιολογικών προϊόντων εγκεκριμένων για χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες, συμπεριλαμβανομένων θεραπευτικών πρωτεϊνών (όπως filgrastim), μονοκλωνικών αντισωμάτων (όπως το adalimumab) και εμβολίων (όπως αυτά για τη γρίπη και τον τέτανο).

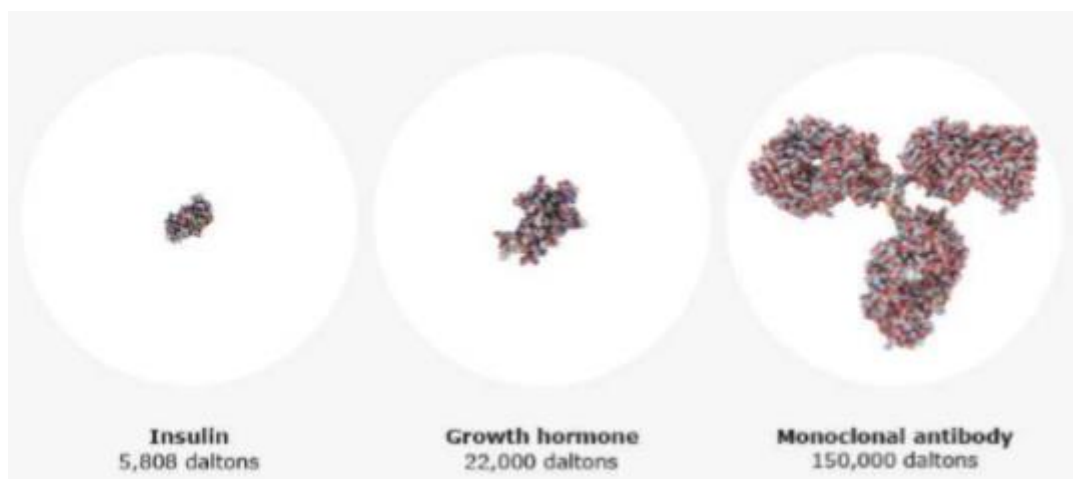
Η φύση των βιολογικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των εγγενών παραλλαγών που μπορούν να προκύψουν από τη διαδικασία παρασκευής, μπορεί να παρουσιάσει προκλήσεις στην ανάπτυξη και την παραγωγή αυτών των προϊόντων που συχνά δεν υπάρχουν στην ανάπτυξη φαρμάκων μικρών μορίων. Κάποιες ελαφρές διαφορές (μέσα στα αποδεκτά όρια) μεταξύ κατασκευασμένων παρτίδων του ίδιου

βιολογικού προϊόντος είναι φυσιολογικές και αναμενόμενες κατά τη διαδικασία κατασκευής. Στο πλαίσιο της αξιολόγησης, ο FDA θέτει σαν κριτήρια τη διαδικασία κατασκευής και τη στρατηγική του κατασκευαστή για τον έλεγχο των παραλλαγών ενός προϊόντος. Αυτές οι στρατηγικές ελέγχου εφαρμόζονται για να διασφαλιστεί ότι οι κατασκευαστές παράγουν βιολογικά προϊόντα που κατέχουν συνεπή κλινική απόδοση. (FDA, 2020)

1.3 Βασικά χαρακτηριστικά των βιολογικών φαρμάκων

Τα βιολογικά φάρμακα συχνά αναφέρονται και ως βιο-φαρμακευτικά προϊόντα ή βιολογικοί παράγοντες και περιέχουν δραστικές ουσίες από βιολογική πηγή, όπως ζωντανά κύτταρα ή ζώντες οργανισμούς. Τα βιολογικά φάρμακα έχουν καθιερωθεί στην κλινική πρακτική και σε πολλές περιπτώσεις είναι απαραίτητα για τη θεραπεία σοβαρών και χρόνιων παθήσεων όπως ο διαβήτης, τα αυτοάνοσα νοσήματα και ο καρκίνος.

Τα περισσότερα βιολογικά φάρμακα στην τρέχουσα κλινική χρήση περιέχουν δραστικές ουσίες κατασκευασμένες από πρωτεΐνες. Αυτές οι ουσίες δύναται να ποικίλουν ακόμα και μεταξύ τους, για παράδειγμα οι απλές πρωτεΐνες, όπως η ινσουλίνη ή η αυξητική ορμόνη, έως και πιο πολύπλοκες πρωτεΐνες όπως οι παράγοντες πήξης ή τα μονοκλωνικά αντισώματα. (Διάγραμμα 1.3.1)



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

Διάγραμμα 1.3.1: Παραδείγματα Βιολογικών Φαρμάκων που έχουν εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση

1.4 Ρυθμίσεις - Κανόνες που ακολουθούνται κατά την παρασκευή βιολογικών φαρμάκων

Η παραγωγική διαδικασία των βιολογικών φαρμάκων τείνει να είναι πιο πολύπλοκη σε σύγκριση με τα μόρια που προέρχονται από χημικές διαδικασίες. Βέβαια, η νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) επιβάλλει αυστηρές απαιτήσεις για την παρασκευή όλων των φαρμάκων, όπως:

- ✓ Οι παρασκευαστές φαρμάκων της ΕΕ υποχρεούνται να κατέχουν άδεια παρασκευαστή και είναι υποχρεωμένοι εκ του νόμου να συμμορφώνονται με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική (ΟΠΠ ή Good Manufacturing Practice - GMP), δηλαδή με τα συμφωνηθέντα πρότυπα για την παρασκευή φαρμάκων με αποδεδειγμένη ποιότητα.
- ✓ Οι εθνικές ρυθμιστικές αρχές στην ΕΕ επιθεωρούν τακτικά τις εγκαταστάσεις παρασκευής ώστε να διαπιστώνουν τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής (ΟΠΠ).
- ✓ Εάν ορισμένα στάδια παρασκευής πραγματοποιούνται εκτός χωρών της ΕΕ, τότε οι μη Ευρωπαίοι παρασκευαστές, εισαγωγείς και χονδρέμποροι-διανομείς υπάγονται στο ίδιο αυστηρό νομοθετικό πλαίσιο και είναι υποχρεωμένοι να τηρούν τις ίδιες αυστηρές απαιτήσεις, ενώ υπόκεινται επίσης σε τακτικό έλεγχο.

Όσον αφορά τα βιολογικά φάρμακα, ορισμένες από τις απαιτήσεις της ΟΠΠ έχουν προσαρμοστεί κατάλληλα ώστε να συνεκτιμάται η ιδιαίτερη φύση τους (π.χ. χρήση κατάλληλων άσηπτων τεχνικών, ψύξη και άλλες συνθήκες αποθήκευσης, σταθερότητα, μεταφορά κλπ.) (EMA, 2017).

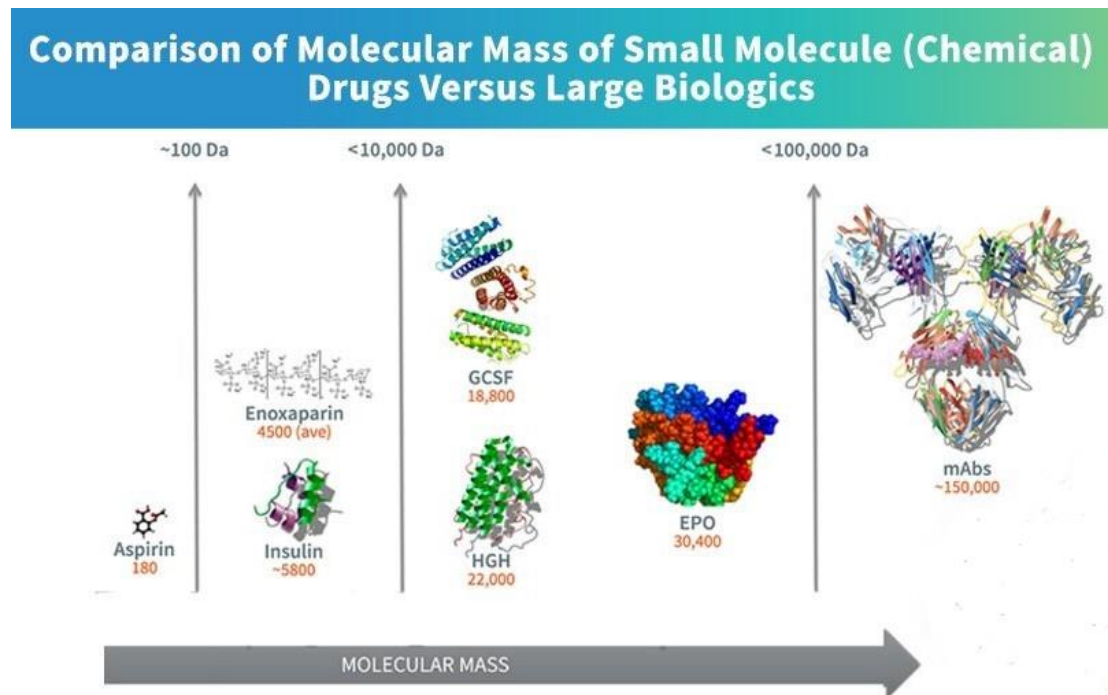
Τα βιολογικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που κατασκευάζονται από τη βιοτεχνολογία, τείνουν να είναι ευαίσθητα στη θερμότητα και σε μικροβιακή μόλυνση. Επομένως, είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν άσηπτικές αρχές από τα αρχικά στάδια παρασκευής, κάτι που συνήθως δεν συμβαίνει με τα περισσότερα συμβατικά φάρμακα.

1.5 Διαφορές χημικών – βιολογικών φαρμάκων

1.5.1 Μεγάλο μοριακό βάρος και πολύπλοκη μοριακή δομή

Σε αντίθεση με τις μικρές χημικές ουσίες τα βιολογικά φάρμακα αποτελούνται από μεγάλο μοριακό βάρος (daltons) και σύνθετη τρισδιάστατη μοριακή δομή. Για τη μελέτη των φυσικοχημικών και τον χαρακτηρισμό των λειτουργικών ιδιοτήτων τους, όπως η μοριακή δομή, οι τροποποιήσεις πρωτεϊνών και η βιολογική δραστηριότητα, χρησιμοποιούνται πολύπλοκες και καινοτόμες αναλυτικές μέθοδοι (π.χ. χαρτογράφηση πεπτιδίων, φασματομετρία μάζας και δοκιμασίες σε κύτταρα).

Σε σύγκριση με τον χαρακτηρισμό της δομής των φαρμάκων μικρού μορίου, τα οποία γενικά έχουν λιγότερα από 100 άτομα, ο χαρακτηρισμός της δομής των βιολογικών φαρμάκων είναι μια τρομερά πιο περίπλοκη εργασία. Οι θεραπευτικές πρωτεΐνες είναι πολύ μεγαλύτερες από τα τυπικά φάρμακα μικρού μορίου. Χρησιμοποιώντας το μοριακό βάρος ως μέτρο μεγέθους, η ανθρώπινη αυξητική ορμόνη είναι έως και 150 φορές μεγαλύτερη από την ασπιρίνη και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα τείνει να είναι έως και πέντε φορές μεγαλύτερο από την ανθρώπινη αυξητική ορμόνη. (Sarfaraz K. Niazi, 2016)(Διάγραμμα 1.5.1)



Πηγή: (Amgen, 2016)

Διάγραμμα 1.5.1: Σύγκριση της μικρής μοριακής μάζας ενός χημικού φαρμάκου (ασπιρίνη), σε σχέση με την μεγάλη και αρκετά πιο σύνθετη μάζα των βιολογικών μορίων (6 διαφορετικές κατηγορίες βιολογικών μορίων).

1.5.2 Εγγενής βαθμός μεταβλητότητας

Η διακύμανση στη δομή των βιολογικών φαρμάκων είναι εγγενής, και οποιαδήποτε σύγκριση ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια με τα χημικά φάρμακα δεν είναι σωστή. Για παράδειγμα, η ινσουλίνη που παράγεται συνεχώς στο σώμα μας δεν είναι ακριβώς το ίδιο αντίγραφο κάθε φορά που το πάγκρεας ωθεί την ινσουλίνη στο αίμα. Επιπλέον, η μεταβλητότητα των βιολογικών φαρμάκων δεν είναι απαραίτητα ανεπιθύμητη κάτι που δεν ισχύει για τα μη βιολογικά προϊόντα.

Επομένως, η δραστική ουσία στο τελικό βιολογικό φάρμακο μπορεί να διαθέτει έναν εγγενή βαθμό ελάσσοнос μεταβλητότητας («μικροετερογένεια»). Αυτή η ελάσσονα μεταβλητότητα όμως είναι σημαντικό να παραμένει εντός του αποδεκτού εύρους τιμών, έτσι ώστε να εγγυάται σταθερό επίπεδο ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Αυτό επιτυγχάνεται με την προσαρμογή της διαδικασίας παρασκευής προκειμένου η δραστική ουσία να εμπίπτει στο επιδιωκόμενο εύρος των προδιαγραφών.

Αυτός ο βαθμός ελάσσοнос μεταβλητότητας μπορεί να υπάρχει εντός παρτίδας ή μεταξύ παρτίδων του ίδιου βιολογικού φαρμάκου, ιδίως όταν οι διαδικασίες παραγωγής τροποποιούνται κατά τη διάρκεια της εμπορικής ζωής του φαρμάκου (π.χ. αυξανόμενη παραγωγική κλίμακα). Πάντοτε όμως, εφαρμόζονται αυστηροί έλεγχοι ώστε να εξασφαλίζεται ότι, παρά τη μεταβλητότητα, υπάρχει ομοιογένεια μεταξύ των παρτίδων και ότι οι διαφορές δεν επηρεάζουν την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα. Στην πράξη, η μεταβλητότητα (σε μία παρτίδα ή μεταξύ παρτίδων) είναι πολύ περιορισμένη όταν χρησιμοποιείται η ίδια διαδικασία παρασκευής. (EMA, 2017)

1.5.3 Δυνητική ανοσογονικότητα

Είναι σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι για τους ζώντες φορείς που παράγουν τα βιολογικά φάρμακα, η διαδικασία της ανάπτυξης είναι μια διαδικασία διακοπής για αυτές τις οντότητες που υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν θα έπρεπε να παράγουν και να φιλοξενούν αυτές τις νέες χημικές οντότητες. Ο αμυντικός μηχανισμός των ανασυνδυασμένων κυττάρων καταπολεμά αυτές τις εξωτερικές οντότητες. Για παράδειγμα, στα βακτήρια μπορεί να οδηγήσει σε περίβλημα αυτών των νέων μορίων για να μην έρθει σε επαφή με το εσωτερικό του περιβάλλοντος. Η πολύπλοκη τρισδιάστατη δομή των βιολογικών προϊόντων είναι πιο εύθραυστη από αυτή 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.

Τα βιολογικά φάρμακα συνήθως προκαλούν μηδενική ή περιορισμένη ανοσολογική απόκριση (π.χ. προσωρινή εμφάνιση αντισωμάτων). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσολογικής φύσης (π.χ. αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ή αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης) συνήθως δεν είναι σοβαρές. Σπανίως, ωστόσο, μια ανοσολογική αντίδραση ενάντια σε ένα βιολογικό φάρμακο μπορεί να είναι σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή. (EMA, 2017)

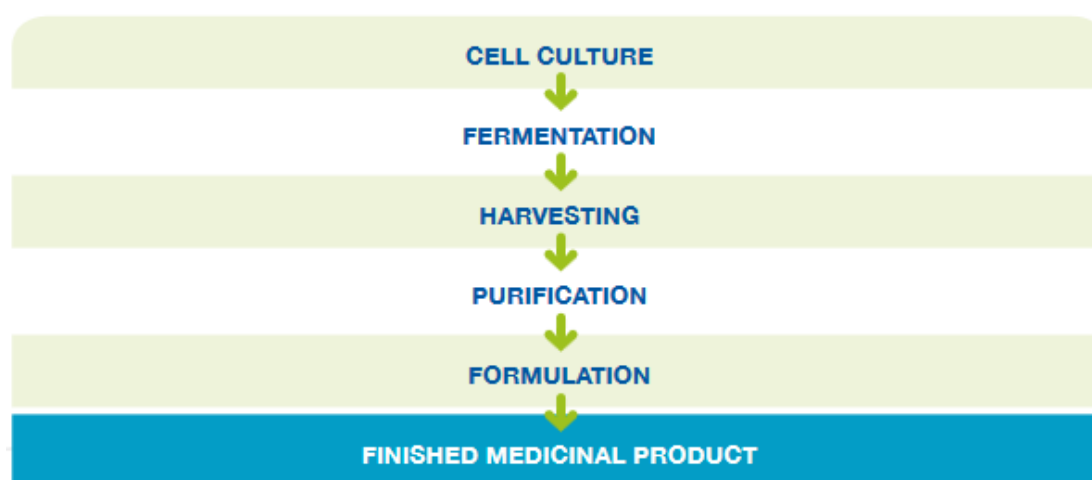
Επιπλέον, τα αντισώματα που στρέφονται κατά των βιολογικών φαρμάκων («αντισώματα κατά του φαρμάκου» - ADAs) θα μπορούσαν να εξουδετερώσουν τη δραστηριότητα του φαρμάκου και να μειώσουν την αποτελεσματικότητά του. Κατά συνέπεια, η δυνητική ανοσογονικότητα των βιολογικών προϊόντων επιβάλλει αυξημένη φαρμακοεπαγρύπνηση και πρέπει να αξιολογείται πάντοτε για όλα τα βιολογικά φάρμακα.

Πίνακας 1.5.3.1 Διαφορές χημικών – βιολογικών φαρμάκων

	Μικρά μόρια (χημικά)	Βιολογικά μεγάλα μόρια - (πρωτεΐνες)
Προέλευση	Απλή Χημική σύνθεση	Πολύπλοκα ζωντανά συστήματα (π.χ. καλλιέργειες βακτηρίων, ζύμες, κύτταρα φυτών ή ζώων)
Ποιοτική ανάλυση	Φυσικοχημικές μέθοδοι	Απαιτείται ολοκληρωμένη δομική και λειτουργική αξιολόγηση. Φυσικο-χημικο -βιολογικές δοκιμές & έλεγχος της παραγωγικής διαδικασίας
Βιομηχανική Παραγωγή	Χημική αντίδραση - Απαιτείται εξοπλισμός	Βιολογική πρώτη ύλη - Απαιτείται εξελιγμένος εξοπλισμός
Χορήγηση	Διαφορετικές οδοί χορήγησης, πόσιμα, τοπικά και παρεντερικά (IM, IV, SC)	Παρεντερική χορήγηση (IM, IV, SC)
Ανοσογονικότητα	Η πλειονότητα χωρίς ανοσογονικότητα	Ενδεχόμενη ανοσογονικότητα
Έγκριση από ρυθμιστικές αρχές	Ποιοτική ανάλυση - Φαρμακοκινητική βιοϊσοδυναμία	Απόδειξη βιο-ομοιότητας, ποιότητας. Φαρμακοκινητική βιοϊσοδυναμία. Δεδομένα κλινικής ασφάλειας και αποτελεσματικότητας

1.6 Μεθοδολογία Παραγωγής Βιολογικών Φαρμάκων

Η παραγωγή βιολογικών φαρμάκων είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που απαιτεί πολύ υψηλό επίπεδο τεχνικής εμπειρογνομosύνης με τυπικά περίπου 250 δοκιμές κατά τη διάρκεια της διαδικασίας σε σύγκριση με περίπου 50 δοκιμές για ένα φάρμακο μικρών μορίων. Όλα τα βιο-φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των βιο-ομοειδών φαρμάκων, παράγονται σε ζωντανούς οργανισμούς όπως φυτικά ή ζωικά κύτταρα, βακτήρια και ιοί, συχνά με γενετική τροποποίηση κυτταρικών κατασκευών ή κυτταρικών σειρών.



Πηγή: (Biosimilar Medicines Handbook, 2016)

Διάγραμμα 1.6.1: Τυπική ακολουθία παραγωγής για την κατασκευή ενός βιοφαρμακευτικού προϊόντος: 1) Κυτταρική Καλλιέργεια → 2) Ζύμωση → 3) Συγκομιδή → 4) Καθαρισμός → 5) Διατύπωση → 6) Τελικό φαρμακευτικό προϊόν.

Η τεχνολογία DNA χρησιμοποιείται συχνά για την εισαγωγή επιθυμητών γονιδίων ή την απομάκρυνση ανεπιθύμητων γονιδίων μέσα σε ένα ζωντανό κύτταρο ή μέσω ενός φορέα όπως ένας ιός, προκαλώντας μια συγκεκριμένη λειτουργία - όπως η παραγωγή μιας πρωτεΐνης για τη θεραπεία ασθενειών. Αυτή η σχετικά νέα πρόοδος στη βιοτεχνολογία οδήγησε στην ανάπτυξη πολλών από τα πιο σημαντικά φάρμακα σήμερα, συμπεριλαμβανομένων των μονοκλωνικών αντισωμάτων για τον καρκίνο, της ανθρώπινης ινσουλίνης για τον διαβήτη και της κλωνοποίησης της φυσικής παραγόμενης πρωτεΐνης, της ερυθροποιητίνης για την τόνωση της παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων στη θεραπεία χρόνιας αναιμίας. (Guildford-Blake, R. & Strickland, D., 2008)

Ο γενετικός κώδικας μιας επιλεγμένης πρωτεΐνης, όπως ανθρώπινη ινσουλίνη ή αντίσωμα ανοσοποιητικού συστήματος, αναγνωρίζεται και αναπαράγεται συνδυάζοντας διαφορετικά τμήματα του DNA, για να δημιουργηθεί τελικά μια λειτουργική αλληλουχία DNA. Η νέα αλληλουχία DNA εισάγεται στο κύτταρο ξενιστή ενός ζωντανού οργανισμού, όπως βακτήρια, κύτταρα ζύμης ή θηλαστικών, αλλάζοντας τη γενετική σύνθεση του κυττάρου και κωδικοποιώντας το για να παράγει την επιλεγμένη πρωτεΐνη. Οι γενετικά τροποποιημένες κυτταρικές σειρές επιλέγονται προσεκτικά και καλλιεργούνται σε μεγάλους βιοαντιδραστήρες πριν από την εκχύλιση του βιολογικού φαρμάκου μέσω πολύπλοκων και μακρών διαδικασιών καθαρισμού. (Guildford-Blake, R. & Strickland, D., 2008)

Κρίνεται σκόπιμο να σημειωθεί συνοπτικά ότι, 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).

Γενικά, η παρασκευή ανασυνδυασμένων θεραπευτικών πρωτεϊνών περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα:

- ✓ Κλωνοποίηση ενός συγκεκριμένου γονιδίου στο εργαστήριο ή την κατασκευή ενός συνθετικού γονιδίου
- ✓ Εισαγωγή σε κύτταρο ξενιστή και υποκλωνοποίηση σε μικροοργανισμό ή κυτταρική καλλιέργεια
- ✓ Διαδικασία ανάπτυξης σε πιλοτική κλίμακα για τη βελτιστοποίηση της απόδοσης και της ποιότητας
- ✓ Διαδικασίες ζύμωσης ή κυτταροκαλλιέργειας μεγάλης κλίμακας
- ✓ Καθαρισμός των πρωτεϊνών προκειμένου να αποκτήσουν δραστική ουσία με επίπεδο καθαρότητας κοντά στο 100%
- ✓ Δοκιμές σε ζώα, κλινικές δοκιμές, κανονιστική έγκριση και τελικό φαρμακευτικό προϊόν (πιο συχνά σε ενέσιμη μορφή)

Η διαδικασία κατασκευής πρέπει να ελέγχεται καλά, καθώς ακόμη και μικρές αλλαγές στην παραγωγική διαδικασία μπορεί να έχουν μεγάλο αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του τελικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της ανοσογονικότητας. Για παράδειγμα, μια πρόσφατη αλλαγή στην ετικέτα της

ερυθροποιητίνης υποδεικνύει ότι το φιαλίδιο δεν πρέπει να ανακινείται πριν από τη χορήγηση για την προστασία της πρωτεϊνικής δομής. (Sarfaraz K. Niazi, 2016)

Πολλά, αλλά όχι όλα τα βιολογικά φάρμακα, παρασκευάζονται χρησιμοποιώντας γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Κάθε βιο-φαρμακευτική εταιρεία έχει τις δικές της μοναδικές κυτταρικές σειρές και αναπτύσσει τις δικές της ιδιόκτητες (μοναδικές) διαδικασίες παραγωγής. Οι διαδικασίες παρασκευής βιολογικών φαρμάκων είναι πολύ ευαίσθητες και κάθε βήμα έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ευρωστία της παραγωγικής διαδικασίας και τελικά στην ποιότητα και στην τιμή του βιολογικού προϊόντος. Συνεπώς, είναι σχεδόν αναπόφευκτο να μην προσλαμβάνεται εξειδικευμένο εργατικό δυναμικό από τις φαρμακευτικές εταιρείες για την παραγωγή βιολογικών προϊόντων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

2.1 Ορισμοί και βασικά χαρακτηριστικά των βιο-ομοειδών φαρμάκων

2.1.1 EMA

Βιο-ομοειδές φάρμακο («βιο-ομοειδές») ονομάζεται ένα φάρμακο υψηλής ομοιότητας με ένα άλλο βιολογικό φάρμακο που έχει ήδη εγκριθεί και κυκλοφορεί στην ΕΕ (το λεγόμενο «φάρμακο αναφοράς»). Το βιο-ομοειδές εμπεριέχει μία εκδοχή της δραστικής ουσίας του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς. Τα βιο-ομοειδή εγκρίνονται σύμφωνα με τα ίδια πρότυπα φαρμακευτικής ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που ισχύουν για όλα τα βιολογικά φάρμακα. Οι εταιρείες μπορούν να διαθέσουν στην αγορά εγκεκριμένα βιο-ομοειδή, εφόσον έχει λήξει η περίοδος προστασίας του φαρμάκου αναφοράς (συνήθως με το πέρασμα 10 χρόνων από όταν ξεκίνησε η κυκλοφορία του πρωτότυπου φαρμάκου αναφοράς).

Η φαρμακευτική εταιρεία υποχρεούται να αποδείξει την ομοιότητα με το φάρμακο αναφοράς όσον αφορά τα ποιοτικά χαρακτηριστικά, τη βιολογική δραστηριότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα με βάση ολοκληρωμένες και προτυποποιημένες ασκήσεις συγκρισιμότητας. Αρχικά, η έννοια της βιο-ομοιότητας εφαρμόζεται σε οποιοδήποτε βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν. Ωστόσο, στην πράξη, η επιτυχία της ανάπτυξης ενός βιο-ομοειδούς εξαρτάται από την ικανότητα παραγωγής ενός φαρμακευτικού προϊόντος που είναι παρόμοιο με το φάρμακο αναφοράς και από την πειστική απόδειξη της παρόμοιας φύσης των σχετικών προϊόντων. Αυτό περιλαμβάνει ολοκληρωμένο φυσικοχημικό και βιολογικό χαρακτηρισμό και σύγκριση. Επίσης, απαιτεί γνώσεις σχετικά με τον τρόπο ερμηνείας τυχόν διαφορών μεταξύ ενός βιο-ομοειδούς προϊόντος και του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς. (EMA, 2015)

Από το 2006, οπότε και ενέκρινε το πρώτο βιο-ομοειδές φάρμακο (της αυξητικής ορμόνης σωματοτροπίνης), η ΕΕ άνοιξε τον δρόμο για τη ρύθμιση των βιο-ομοειδών. Την τελευταία δεκαετία, η ΕΕ έχει εγκρίνει τον μεγαλύτερο αριθμό βιο-ομοειδών παγκοσμίως και έχει, ως εκ τούτου, συσσωρεύσει σημαντική πείρα όσον αφορά τη χρήση και την ασφάλειά τους. (EMA, 2019)

2.1.2 FDA

Σύμφωνα με τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ένα βιο-ομοειδές φάρμακο ορίζεται ως ένα βιολογικό προϊόν υψηλής ομοιότητας «highly similar» με το φάρμακο αναφοράς που έχει εγκριθεί και κυκλοφορεί ήδη στις Η.Π.Α. και το οποίο δεν εμφανίζει κλινικά σημαντικές διαφορές από το φάρμακο αναφοράς. Για τα προϊόντα αναφοράς και για τα βιο-ομοειδή, οι διαφορές από παρτίδα σε παρτίδα (δηλ. αποδεκτές διαφορές εντός προϊόντος) ελέγχονται προσεκτικά και παρακολουθούνται.(FDA, 2018)

Ο κατασκευαστής πρέπει να αποδείξει ότι το προτεινόμενο βιο-ομοειδές προϊόν του δεν έχει κλινικά σημαντικές διαφορές από το προϊόν αναφοράς από άποψη ασφάλειας, καθαρότητας και ισχύος (ασφάλεια και αποτελεσματικότητα). Αυτό αποδεικνύεται γενικά μέσω μελετών φαρμακοκινητικής (έκθεσης) και φαρμακοδυναμικής (απόκριση) στον άνθρωπο, αξιολογήσεις της κλινικής ανοσογονικότητας και επιπλέον όπου κρίνεται απαραίτητο πραγματοποιούνται πρόσθετες κλινικές μελέτες. (FDA, 2018)

2.1.3 Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization - WHO)

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ΠΟΥ ένα παρόμοιο βιοθεραπευτικό προϊόν ή «βιο-ομοειδές» (similar biotherapeutic product - SBP) ορίζεται ένα βιοθεραπευτικό προϊόν που είναι παρόμοιο από άποψη ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας με ένα ήδη εγκεκριμένο βιοθεραπευτικό προϊόν αναφοράς («reference biotherapeutic product - RBP»). (WHO, 2010)

Όπως αναφέρεται στις Οδηγίες του ΠΟΥ ένα φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει συγκριθεί και έχει αποδειχθεί ότι είναι παρόμοιο με ένα προϊόν αναφοράς, δεν πρέπει να ονομάζεται «παρόμοιο» ή SBP (βλ. Επίσης το έγγραφο καθοδήγησης του ΠΟΥ σχετικά με τη ρυθμιστική αξιολόγηση των εγκεκριμένων βιοθεραπευτικών προϊόντων που προέρχονται από το rDNA). (WHO, 2018)

2.2 Κάποια βασικά χαρακτηριστικά των βιο-ομοειδών φαρμάκων

Δεδομένου ότι τα βιο-ομοειδή είναι ένας τύπος βιολογικού φαρμάκου, ισχύουν για αυτά όλα τα χαρακτηριστικά που αφορούν τα βιολογικά φάρμακα. Λόγω της φυσικής μεταβλητότητας της βιολογικής πηγής και της διαδικασίας παρασκευής που είναι μοναδική για κάθε παρασκευαστή, ανάμεσα στο βιο-ομοειδές και το φάρμακο αναφοράς του μπορεί να προκύπτουν ελάχιστονες διαφορές.(Πίνακας 2.2.1)

Πίνακας 2.2.1: Ειδικά χαρακτηριστικά των βιο-ομοειδών φαρμάκων

Μεγάλος βαθμός ομοιότητας με το φάρμακο αναφοράς	Τα βιο-ομοειδή συχνά διαθέτουν φυσικές, χημικές και βιολογικές ιδιότητες που μοιάζουν σε μεγάλο βαθμό με τις ιδιότητες του φαρμάκου αναφοράς (όχι όμως ταυτόσημες). Ενδέχεται να υπάρχουν ελάχιστονες διαφορές από το φάρμακο αναφοράς, οι οποίες δεν είναι κλινικά ουσιαστικές όσον αφορά την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητά τους.
Απουσία ουσιαστικών διαφορών από κλινικής άποψης σε σύγκριση με το φάρμακο αναφοράς	Δεν αναμένονται διαφορές στις κλινικές επιδόσεις. Οι κλινικές μελέτες που υποστηρίζουν την έγκριση ενός βιο-ομοειδούς επιβεβαιώνουν ότι τυχόν διαφορές δεν έχουν επιπτώσεις στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.
Η μεταβλητότητα του βιο-ομοειδούς διατηρείται εντός αυστηρών ορίων	Ελάχιστο μεταβλητότητα επιτρέπεται μόνο όταν τα επιστημονικά στοιχεία δείχνουν ότι δεν επηρεάζει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του βιο-ομοειδούς. Το επιτρεπτό εύρος τιμών της μεταβλητότητας για ένα βιο-ομοειδές είναι το ίδιο με αυτό που επιτρέπεται μεταξύ των παρτίδων του φαρμάκου αναφοράς. Αυτό επιτυγχάνεται χάρη σε μια άρτια διαδικασία παρασκευής που διασφαλίζει ότι όλες οι παρτίδες του φαρμάκου είναι αποδεδειγμένης ποιότητας.
Ίδια αυστηρά πρότυπα ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας	Τα βιο-ομοειδή εγκρίνονται σύμφωνα με τα ίδια αυστηρά πρότυπα ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που εφαρμόζονται για οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Πηγή: (EMA, 2019)

Όταν η δραστική ουσία που πρόκειται να αντιγραφεί είναι πρωτεΐνη, τόσο το βιο-ομοειδές όσο και το φάρμακο αναφοράς πρέπει να περιέχουν την ίδια πρωτεΐνη (δηλαδή, αλληλουχία αμινοξέων) και την ίδια τρισδιάστατη δομή (αναδίπλωση της πρωτεΐνης). Η αλληλουχία αμινοξέων και η αναδίπλωση είναι οι κυριότεροι παράγοντες που καθορίζουν τη βιολογική δραστηριότητα, η οποία πρέπει να είναι ίδια για το βιο-ομοειδές και το φάρμακο αναφοράς.

Όσον αφορά τα τελικά φαρμακευτικά προϊόντα, τόσο το βιο-ομοειδές όσο και το φάρμακο αναφοράς πρέπει να έχουν την ίδια δοσολογία και οδό χορήγησης. Ορισμένες διαφορές μπορούν να γίνουν αποδεκτές, αν δεν έχουν αντίκτυπο στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα — για παράδειγμα διαφορές στη σύνθεση του φαρμάκου (π.χ. έκδοχα), στην φαρμακευτική μορφή (π.χ. σκόνη προς ανασύσταση έναντι διαλύματος για ένεση) και στη συσκευή χορήγησης (π.χ. είδος συσκευής χορήγησης τύπου πέννας). (EMA, 2019)

2.3 Τα Βιο-ομοειδή Φάρμακα στην Ελλάδα Βάσει ΕΟΦ

Ο Ελληνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) ορίζει ότι: Βιο-ομοειδές είναι ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν που χαρακτηρίζεται από υψηλό βαθμό ομοιότητας με ένα ήδη εγκεκριμένο βιολογικό φάρμακο (προϊόν αναφοράς) ως προς τη δομή, βιολογική δραστηριότητα, αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ανοσογονικότητα.

Τα βιο-ομοειδή δεν είναι γενόσημα φάρμακα, διότι η φυσική μεταβλητότητα και η πολυπλοκότητα της παραγωγικής διαδικασίας των βιολογικών φαρμάκων δεν επιτρέπουν την ακριβή αναπαραγωγή τους.

Οι διαφορές που εντοπίζονται μεταξύ του προϊόντος αναφοράς και του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς είναι ελάσσονος σημασίας, δεν επηρεάζουν την ποιότητα ή το μηχανισμό δράσης του φαρμάκου και είναι άνευ κλινικής σημασίας ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Το κανονιστικό πλαίσιο των βιο-ομοειδών της ΕΕ είναι σε ισχύ από το 2005. Βασικό εργαλείο για την ανάπτυξη και για την αξιόπιστη αξιολόγηση της ομοιότητας μεταξύ δύο βιολογικών προϊόντων αποτελεί η άσκηση συγκρισιμότητας (comparability exercise), η οποία είναι κλιμακωτή διαδικασία που εκτείνεται σε όλα τα στάδια της ανάπτυξης και αποσκοπεί στον αποκλεισμό διαφορών στην κλινική απόδοση μεταξύ του προϊόντος αναφοράς και του αξιολογούμενου βιο-ομοειδούς φαρμάκου.

Τα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης –άνω της 10ετίας για τα πρώτα βιο-ομοειδή και 5ετίας για τα πρώτα βιο-ομοειδή μονοκλωνικά αντισώματα– συμπληρώνουν και επιβεβαιώνουν την αξιοπιστία του ευρωπαϊκού κανονιστικού πλαισίου για τα βιο-ομοειδή. Από τα στοιχεία αυτά, σε συνδυασμό με τον αυξανόμενο αριθμό ολοκληρωμένων μετεγκριτικών κλινικών δοκιμών, προκύπτουν τα ακόλουθα ως προς τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων:

- Τα βιο-ομοειδή φάρμακα είναι εξίσου ασφαλή και αποτελεσματικά σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους με τα αντίστοιχα προϊόντα αναφοράς και συνεπώς:
 - Η χορήγηση βιο-ομοειδούς φαρμάκου σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς είναι αποδεκτή, κατόπιν οδηγίας του συνταγογραφούντος ιατρού και ενημέρωσης του ασθενούς.
 - Η ανταλλαγή μεταξύ βιο-ομοειδούς και προϊόντος αναφοράς, δηλαδή η αλλαγή αγωγής από το προϊόν αναφοράς σε βιο-ομοειδές ή αντίστροφα, για ασθενή

που είναι ήδη σε θεραπεία με βιολογικό φάρμακο, είναι αποδεκτή, κατόπιν οδηγίας του συνταγογραφούντος ιατρού και ενημέρωσης του ασθενούς.

Σε κάθε περίπτωση είναι απαραίτητη η τήρηση των οδηγιών φαρμακοεπαγρύπνησης που ισχύουν για όλα τα βιολογικά προϊόντα: καταγραφή εμπορικής ονομασίας και αριθμού παρτίδας του χορηγούμενου στον ασθενή προϊόντος, ώστε η αναφορά τυχόν ανεπιθύμητης ενέργειας να είναι απόλυτα και ασφαλώς σχετιζόμενη με το εκάστοτε χορηγούμενο εμπορικό προϊόν. (Εγκύκλιος ΕΟΦ, 2018)

2.4 Διαφορές Μεταξύ Βιο-ομοειδών και Γενόσημων Φαρμάκων

Ένα βιο-ομοειδές δεν θεωρείται γενόσημο ενός βιολογικού φαρμάκου. Τα βιολογικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των βιο-ομοειδών, είναι μεγαλύτερα και πιο πολύπλοκα μόρια από ό,τι τα μικρά χημικά φάρμακα και τα γενόσημα. Επιπλέον τα βιο-ομοειδή είναι πολύ πιο δύσκολο να παρασκευαστούν, δεν είναι δυνατή η ακριβής αντιγραφή τους και συνεπώς, πρέπει να υπόκεινται σε πιο αυστηρή ρύθμιση από ό,τι τα γενόσημα. (Πίνακας 2.4.1)

Πίνακας 2.4.1: Σύγκριση της ανάπτυξης και των χαρακτηριστικών μεταξύ γενόσημων και βιο-ομοειδών

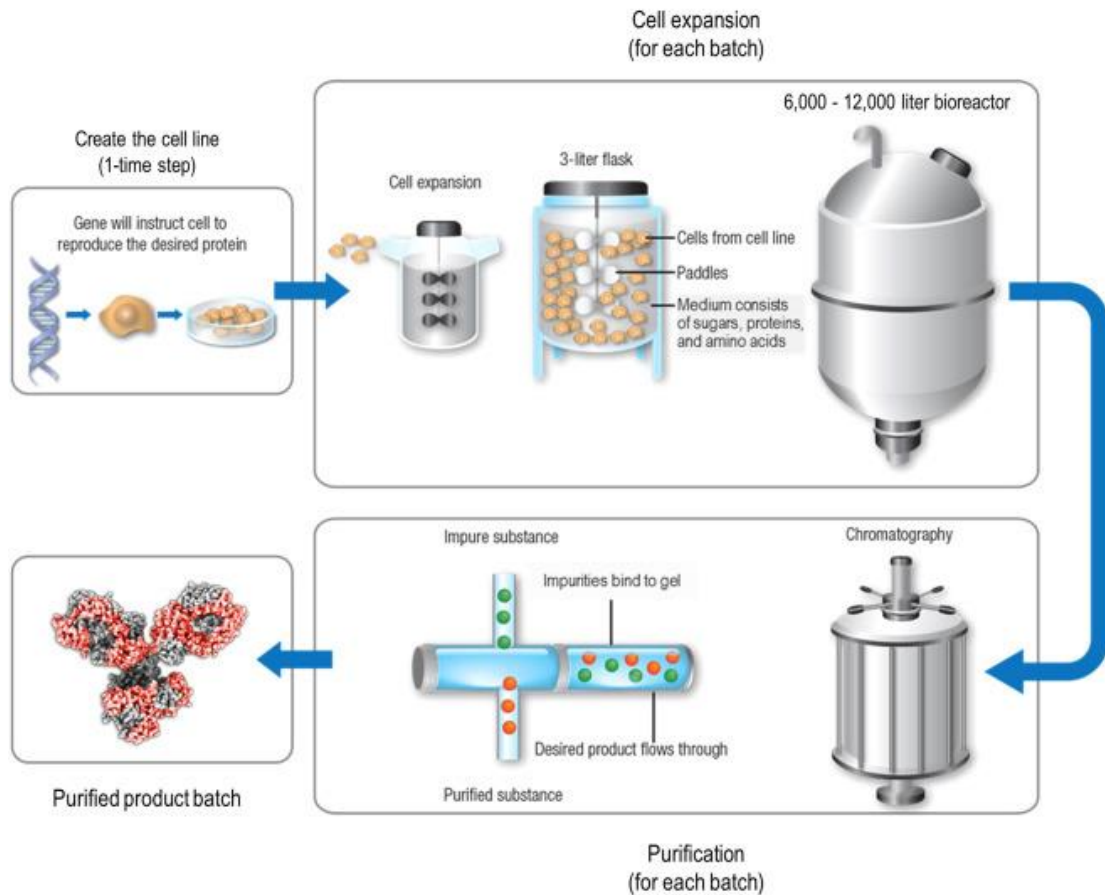
Γενόσημα φάρμακα	Βιο-ομοειδή φάρμακα
Συνήθως παράγονται με χημική σύνθεση	Προέρχονται από βιολογική πηγή
Απόδειξη ποιότητας	Απόδειξη ποιότητας & ομοιότητας
Γενικά, η σύνθεση ακριβώς του ίδιου μορίου είναι δυνατή	Η αναπαραγωγή του μορίου με μεγάλο βαθμό ομοιότητας είναι δυνατή (αλλά όχι ταυτόσημο με το πρωτότυπο), λόγω των μοναδικών μεθόδων βιοπαρασκευής και της φυσιολογικής βιολογικής μεταβλητότητας
Κυρίως μικρότερα μόρια, ευκολότερα στον χαρακτηρισμό	Μεγαλύτερα μόρια με πολυπλοκότερη δομή, τα οποία προϋποθέτουν πολλαπλές τεχνολογίες για τον χαρακτηρισμό τους
Βιοϊσοδυναμία στη φαρμακοκινητική (δηλαδή ότι το γενόσημο και το φάρμακο αναφοράς αποδεσμεύουν τη δραστική ουσία στο σώμα με τον ίδιο ρυθμό και στον ίδιο βαθμό υπό παρόμοιες συνθήκες)	Βιοϊσοδυναμία στη φαρμακοκινητική (ολοκληρωμένη συγκριτική αντιπαραβολή του βιο-ομοειδούς με το φάρμακο αναφοράς ώστε να καταδειχθεί μεγάλος βαθμός ομοιότητας στη χημική δομή, τη βιολογική λειτουργία, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα)
Όχι ουσιαστικά κλινικά δεδομένα	Δεδομένα συγκρισιμότητας κλινικής ασφάλειας και αποτελεσματικότητας

~ 2-3 έτη για την ανάπτυξη τους	~ 5-10 έτη για την ανάπτυξη τους
Κόστος ανάπτυξης 1-2+ εκ δολαρίων	Κόστος ανάπτυξης ~100 – 250+εκ. δολαρίων

Πηγή: (EMA, 2019; Schellekens, H. et al., 2009; GaBI - Development of biosimilars)

2.5 Η διαδικασία ανάπτυξης & παραγωγής των βιο-ομοειδών φαρμάκων

Η ανάπτυξη των βιο-ομοειδών είναι δύσκολη όχι μόνο λόγω της δομικής πολυπλοκότητας των βιολογικών φαρμάκων αλλά και επειδή τα αρχικά βιολογικά προϊόντα συνδέονται με εξαιρετικά προστατευμένες διαδικασίες παραγωγής αυτών και υφίστανται συχνά αλλαγές στις διαδικασίες παραγωγής τους κατά τη διάρκεια ενός κύκλου ζωής προϊόντος (σ.σ. μετά τη λήψη της άδειας κυκλοφορίας). Ενώ, οι πληροφορίες σχετικά με οποιαδήποτε βιο-φαρμακευτική μοριακή δομή γίνονται γνωστές στο κοινό με τη λήψη άδειας κυκλοφορίας, οι πληροφορίες σχετικά με τις διαδικασίες παρασκευής και καθαρισμού των βιο-φαρμακευτικών προϊόντων, τις προδιαγραφές και τις πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται είναι ιδιόκτητες της κάθε βιο-φαρμακευτικής εταιρεία, επομένως η κάθε εταιρεία που θέλει να αναπτύξει ένα βιο-ομοειδές προϊόν είναι υποχρεωμένη να αναπτύξει τη δική της ξεχωριστή και μοναδική διαδικασία παραγωγής. Επίσης, οι κατασκευαστές πραγματοποιούν αλλαγές για πολλούς διαφορετικούς λόγους, όπως ικανότητα παραγωγής, βελτίωση της καθαρότητας, αύξηση της απόδοσης του προϊόντος ή βελτιστοποίηση του κόστους των προϊόντων. Όταν πραγματοποιούνται τέτοιες αλλαγές στη διαδικασία παραγωγής, ο κατασκευαστής έχει την υποχρέωση να αποδείξει ότι το προϊόν πριν και μετά την αλλαγή έχει συγκρίσιμη «ταυτότητα, αντοχή, ποιότητα, καθαρότητα και ισχύ». Επίσης, ο κατασκευαστής υποχρεούται να αποδείξει, ότι υπάρχει συσχέτιση πριν και μετά την αλλαγή του προϊόντος βασιζόμενος στα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που προέρχονται από μη κλινικές και κλινικές δοκιμές κατά την ανάπτυξη του προϊόντος. (Lisa M. P. Litnick, Ms, PhD; Danuta J. Herzyk, PhD, 2013) (Διάγραμμα 2.5.1)



Πηγή: (Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol, 2008)

Διάγραμμα 2.5.1: Οι διαδικασίες ανάπτυξης και κατασκευής για την παραγωγή και τον καθαρισμό των βιο-φαρμακευτικών προϊόντων, τόσο των βιο-ομοειδών όσο και των νέων βιολογικών, περιλαμβάνουν καλά ελεγχόμενες και πολύπλοκες λειτουργίες

Ο στόχος της ανάπτυξης των βιο-ομοειδών είναι να δημιουργήσει ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν που είναι πολύ παρόμοιο με το βιολογικό προϊόν αναφοράς χωρίς κλινικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

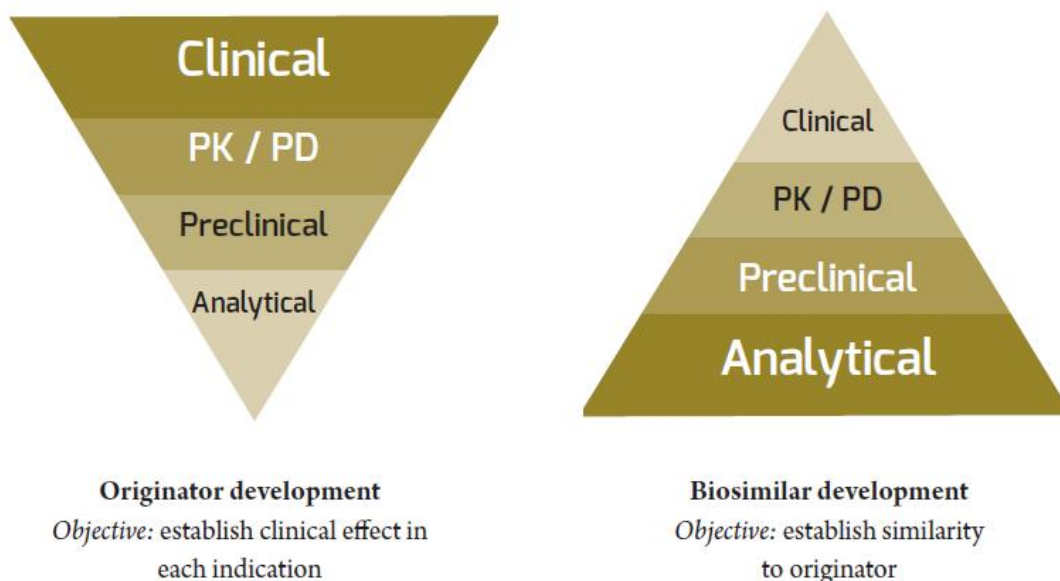
Η σταδιακή ανάπτυξη ενός βιο-ομοειδούς περιλαμβάνει τα τέσσερα βασικά βήματα που παρουσιάζονται:

1. Αναλυτικές μελέτες: είναι απαραίτητο βήμα και περιλαμβάνει ολοκληρωμένο χαρακτηρισμό και σύγκριση φυσικοχημικών και βιολογικών ιδιοτήτων. Ο βαθμός ομοιότητας που αποδεικνύεται σε αυτό το επίπεδο μπορεί να καθορίσει το ποσό των πρόσθετων στοιχείων που πρέπει να δημιουργηθούν σε μεταγενέστερα στάδια.

2. Η προ-κλινικές (λειτουργικές) μελέτες συγκρισιμότητας περιλαμβάνουν λειτουργικές μελέτες *in vitro* (έξω από το σώμα) για τον καθορισμό και τη σύγκριση του τρόπου δράσης του υπό ανάπτυξη βιο-ομοειδούς. Οι *in vitro* μελέτες συγκρίνουν τη δομή των πρωτεϊνών και τη βιολογική λειτουργία με τη χρήση ευαίσθητων τεχνικών ικανών να ανιχνεύουν ελάχιστονες διαφορές με κλινική συνάφεια ανάμεσα στο βιο-ομοειδές και το φάρμακο αναφοράς του.

3. Συγκριτική πρόωμη κλινική ανάπτυξη Φάσης I στον άνθρωπο περιλαμβάνει *in vitro* έρευνα φαρμακοκινητικής (PK) και φαρμακοδυναμικής (PD), καθώς και έρευνες ασφάλειας που εστιάζουν στην ανοσογονικότητα. Σε χώρες της Ε.Ε. οι *in vivo* μελέτες φαρμακοδυναμικής (εντός του σώματος, συνήθως ζωικά μοντέλα) διενεργούνται μόνο σε περίπτωση που δεν υπάρχει κατάλληλο *in vitro* μοντέλο. Για παράδειγμα όταν το βιο-ομοειδές παράγεται σε ένα νέο τύπο κυττάρου ή οργανισμού ή όταν η σύνθεση περιλαμβάνει νέα έκδοχα που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά. Αντιθέτως, στις Η.Π.Α. οι κλινικές δοκιμές σε ζώα είναι υποχρεωτικές.

4. Η κλινική ανάπτυξη της Φάσης III περιλαμβάνει μία ή περισσότερες μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας στους ανθρώπους σε σχέση με το βιολογικό προϊόν αναφοράς. Περιλαμβάνει δοκιμές σε έναν ευαίσθητο πληθυσμό χρησιμοποιώντας ένα κατάλληλο στατιστικό μοντέλο και προσέγγιση δοκιμής. Συνήθως οι λεπτομέρειες για τις κλινικές μελέτες φάσης III συμφωνούνται εκ των προτέρων με τις υγειονομικές αρχές της περιοχής που προορίζεται για εγγραφή. (Διάγραμμα 2.5.2)



Πηγή: (Diana Radovan, Biosimilar development – an overview, 2019)

Διάγραμμα 2.5.2. Σύγκριση μεταξύ βιολογικών φαρμάκων αναφοράς και βιο-ομοειδών. Η διαδικασία παραγωγής των βιολογικών προϊόντων αναφοράς έχει ως στόχο τον προσδιορισμό του κλινικού αποτελέσματος σε κάθε ένδειξη, ενώ στο βιο-ομοειδές ο στόχος είναι η ομοιότητα με το πρωτότυπο φάρμακο αναφοράς.

Οι κατασκευαστές κάνουν συχνά αλλαγές στη διαδικασία κατασκευής για να βελτιώσουν την ποιότητα, την αποδοτικότητα και την αξιοπιστία. Όταν γίνεται μια αλλαγή, πραγματοποιούνται αυστηρές εκτιμήσεις κινδύνου σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες για να επιβεβαιωθεί ότι δεν υπάρχει επίδραση στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του βιολογικού προϊόντος. Οι εγκεκριμένοι βιολόγοι έχουν καθιερώσει συγκεκριμένες προδιαγραφές ποιότητας με αποδεκτά εύρη μεταβλητότητας. Τα χαρακτηριστικά παρακολουθούνται συνεχώς για να διασφαλιστεί ότι πληρούν αυτές τις προδιαγραφές ποιότητας και η συνέπεια διατηρείται από παρτίδα σε παρτίδα. Αυτή η εγγενής μεταβλητότητα δεν σημαίνει ότι ένα προϊόν αναφοράς γίνεται βιο-ομοειδές με τον καιρό. (Πίνακας 2.5.1)

Πίνακας 2.5.1: Μελέτες συγκρισιμότητας που απαιτούνται μετά τις αλλαγές στη διαδικασία παραγωγής ενός φαρμάκου που παράγεται με τη χρήση της βιοτεχνολογίας

Τύπος αλλαγής στη διαδικασία παρασκευής	Αναμενόμενες Επιπτώσεις	Απαραίτητες μελέτες συγκρισιμότητας
1. Ελάχιστο αλλαγή (π.χ. προσθήκη μιας πιο ευαίσθητης μεθόδου δοκιμής για τον χαρακτηρισμό της δραστικής ουσίας)	Δεν επηρεάζει τη φαρμακευτική ποιότητα του φαρμάκου (καμία επίπτωση στις προδιαγραφές του προϊόντος)	Περιορισμένες φυσικοχημικές μελέτες που συγκρίνουν παρτίδες πριν και μετά την αλλαγή
2. Σημαντική αλλαγή (π.χ. αλλαγές στο κυτταρικό σύστημα που χρησιμοποιείται για την παραγωγή της δραστικής ουσίας)	Μπορεί να επηρεάσει τα χαρακτηριστικά ή τις προδιαγραφές του προϊόντος, αλλά δεν αναμένεται να επηρεάσει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα	Ολοκληρωμένες <i>in vitro</i> φυσικοχημικές και λειτουργικές μελέτες
3. Μείζονα αλλαγή (π.χ. ορισμένες αλλαγές στη σύνθεση του φαρμάκου)	Μπορεί ενδεχομένως να επηρεάσει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα	Ολοκληρωμένες φυσικοχημικές και <i>in vitro</i> λειτουργικές μελέτες που συμπληρώνονται ανάλογα με τις ανάγκες από μη κλινικές και κλινικές μελέτες

Πηγή: (EMA, 2017)

2.6 Ρυθμιστικό Πλαίσιο Ανάπτυξης & Έγκρισης των Βιο-ομοειδών

Δεδομένου ότι η μεταβλητότητα (είτε ποιοτική είτε ποσοτική) μπορεί να οδηγήσει όχι μόνο σε απώλεια βιολογικής λειτουργίας, αλλά και σε σοβαρές και δυνητικά άγνωστες ανεπιθύμητες ενέργειες, τα βιοϊσοδύναμα πρέπει να ακολουθήσουν μια πολύ αυστηρή ρυθμιστική πορεία. Αυτή η πορεία διαφέρει μεταξύ της ΕΕ και των ΗΠΑ.

Ιστορικά, οι κανονιστικές απαιτήσεις στην ΕΕ και στις ΗΠΑ έχουν αναπτυχθεί παράλληλα με την ανάπτυξη των βιο-ομοειδών. Το κανονιστικό πλαίσιο για τα βιοϊσοδύναμα θεσπίστηκε στην ΕΕ το 2003. Η γενική κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) - EMA για τα βιοϊσοδύναμα τέθηκε σε ισχύ το 2005 και μια αναθεωρημένη έκδοση τέθηκε σε ισχύ το 2015 (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1). Τα τελευταία χρόνια, στις ΗΠΑ ο Οργανισμός Τροφίμων & Φαρμάκων έχει επίσης εστιάσει αρκετά στην ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών για την ανάπτυξη των βιο-ομοειδών και στην παροχή συμβουλών στους ενδιαφερόμενους (FDA – Biosimilars Guidances, 2019). Το 2010, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δημοσίευσε μια οδηγία σχετικά με τα βιο-ομοειδή με τίτλο «παρόμοια βιοθεραπευτικά προϊόντα» (WHO – Similar biotherapeutic products,

2019). Ωστόσο, οι προσπάθειες για τις παγκόσμιες κατευθυντήριες γραμμές βρίσκονται ακόμη σε πολύ πρώιμο στάδιο. (Diana Radovan, Biosimilar development – an overview, 2019)

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

Το νομοθετικό πλαίσιο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων για τα βιο-ομοειδή βασίζεται στο άρθρο 8 της Οδηγίας 2001/83/EC, όπως τροποποιήθηκε από τις Οδηγίες 2003/63/EC και 2004/27/EC και ισχύει έως σήμερα. Ειδικότερα, το άρθρο 10 της Οδηγίας 2001/83/EC, αποτελεί τη νομική βάση στην οποία στηρίζονται οι απαιτήσεις για την απόκτηση Άδειας Έγκρισης Κυκλοφορίας (Marketing Authorization Application MAA) (European Commission, 2004)

Οι κατευθυντήριες γραμμές της ΕΕ έχουν εξελιχθεί ώστε να συμβαδίζουν με τις ταχείες προόδους στη βιοτεχνολογία και τις αναλυτικές επιστήμες και συνεκτιμούν την αυξανόμενη πείρα της κλινικής χρήσης. Όταν μια εταιρεία υποβάλει αίτηση κυκλοφορίας στον EMA, τα δεδομένα αξιολογούνται από τις επιστημονικές επιτροπές του EMA για τα ανθρώπινα φάρμακα και την ασφάλεια. Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση-(Committee for Medicinal Products for Human Use-CHMP) την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης και Αξιολόγησης Κινδύνου- (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee - PRAC), καθώς και από ευρωπαίους εμπειρογνώμονες σε βιολογικά φάρμακα (Ομάδα εργασίας για τα βιολογικά φάρμακα) και ειδικούς στα βιο-ομοειδή (Ομάδα εργασίας για τα βιο-ομοειδή). Η αξιολόγηση του EMA οδηγεί σε επιστημονική γνωμοδότηση που, κατόπιν, αποστέλλεται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία τελικά χορηγεί άδεια κυκλοφορίας για ολόκληρη την ΕΕ. (EMA, 2017)

Οι μελέτες που αποδεικνύουν τη φαρμακευτική ποιότητα θα πρέπει να παρέχουν λεπτομερή δεδομένα σχετικά με τα εξής:

- ✓ Χαρακτηρισμό της δομής και άλλες φυσικοχημικές ιδιότητες
- ✓ Βαθμός καθαρότητας (τα ίχνη καταλοίπων από τη διαδικασία παρασκευής πρέπει να ελέγχονται και να μην υπερβαίνουν τα αποδεκτά επίπεδα)
- ✓ Βιολογική δραστηριότητα
- ✓ Έκδοχα και αρχικό υλικό
- ✓ Περιεκτικότητα και σύνθεση

- ✓ Έλεγχο της διαδικασίας παρασκευής (ώστε να διασφαλίζεται ότι η δραστική ουσία και το τελικό προϊόν συμμορφώνονται με τα αποδεκτά εύρη τιμών για τις τεχνικές προδιαγραφές)
- ✓ Σταθερότητα της δραστικής ουσίας και του τελικού προϊόντος κατά τη διάρκεια ζωής τους υπό καθορισμένες συνθήκες αποθήκευσης
- ✓ Όπως και με όλες τις κλινικές δοκιμές, θα πρέπει να πληρούνται οι νομικές απαιτήσεις (π.χ. ορθή κλινική πρακτική)

Επιπλέον, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η πρακτική της υποκατάστασης (Substitution) και της ανταλλαξιμότητας (Interchangeability) καθορίζονται από τις εθνικές ρυθμιστικές αρχές των κρατών μελών και δεν αποτελούν αρμοδιότητα του EMA/CHMP (European Commission, 2014). Στην Ελλάδα το ρυθμιστικό πλαίσιο για τα βιο-ομοειδή ελέγχεται και αξιολογείται από τον ΕΟΦ (βλ. Βιο-ομοειδή Φάρμακα στην Ελλάδα Βάσει ΕΟΦ).

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

Στις Ηνωμένες Πολιτείες η ανάπτυξη των βιο-ομοειδών ρυθμίζεται από τον νόμο περί ανταγωνισμού και καινοτομίας των τιμών της βιολογίας του 2009 (The Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 – BPCI Act). Ο συγκεκριμένος νόμος ορίζει ότι μια αίτηση που υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 351 (k) του νόμου PHS (Public Health Service Act) πρέπει να περιέχει, μεταξύ άλλων, πληροφορίες που να αποδεικνύουν ότι «το βιολογικό προϊόν είναι βιολογικά παρόμοιο με ένα προϊόν αναφοράς» βάσει δεδομένων που προέρχονται από:

- Αναλυτικές μελέτες που αποδεικνύουν ότι το βιολογικό προϊόν είναι πολύ παρόμοιο με το προϊόν αναφοράς, παρά τις μικρές διαφορές στα κλινικά ανενεργά συστατικά.
- Λειτουργικοί προσδιορισμοί: Κατάλληλες μελέτες που να περιλαμβάνουν βιολογικές συγκρίσεις, 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 (PK) και φαρμακοδυναμικές (PD) μετρήσεις και μελέτες ανοσογονικότητας.

- Μια σταδιακή προσέγγιση για την επίδειξη της βιο-ομοιότητας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει σύγκριση του προτεινόμενου προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς σε σχέση με τη δομή, τη λειτουργία, και την ανθρώπινη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική.

- Μια κλινική μελέτη ή μελέτες σε ανθρώπους (συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης της ανοσογονικότητας, της φαρμακοκινητικής (PK) και της φαρμακοδυναμικής (PD)) που επαρκούν για την απόδειξη της κλινικής ανοσογονικότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. (FDA, 2019)

2.7 Πίνακες Έγκρισης Βιο-ομοειδών Φαρμάκων

Πίνακας 2.7.1: Κατηγορίες βιολογικών φαρμάκων για τις οποίες έχουν εγκριθεί βιο-ομοειδή στην ΕΕ

Κατηγορίες βιολογικών φαρμάκων	Μόρια βιο-ομοειδών εγκεκριμένα στην ΕΕ (κατάσταση τον 09/2019)
Πολυσακχαρίτες	
Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους	Νατριούχος ενοξαπαρίνη (Enoxaparin sodium)
Πρωτεΐνες	
Αυξητικοί παράγοντες	Εποετίνη (Epoetin)
	Φιλγραστίμη (Filgrastim)
	Πεγκφιλγραστίμη (Pegfilgrastim)
Ορμόνες	Θυλακιοτροπίνη άλφα (Follitropin alfa)
	Ινσουλίνη glargine (Insulin glargine)
	Σωματοτροπίνη (Somatropin) - (αυξητική ορμόνη)
	Τεριπαρατίδη (Teriparatide)
	Ινσουλίνη lispro (Insulin lispro)
Πρωτεΐνες σύντηξης	Ετανερσέπτη (Etanercept)
Μονοκλωνικά αντισώματα	Αδαλιμουμάμπη (Adalimumab)
	Ινφλιξιμάμπη (Infliximab)
	Ριτουξιμάμπη (Rituximab)
	Μπεβασιζουμάμπη (Bevacizumab)
	Τραστουζουμάμπη (Trastuzumab)

Πηγή: (EMA, 2019)

Πίνακας 2.7.2: Βιο-ομοειδή εγκεκριμένα από τον EMA

Product name (Όνομασία Βιο-ομοειδούς)	Activesubstance (Δραστική ουσία)	Manufacturer/Company name (Όνομασία Παραγωγού/Εταιρείας)	Authorization date (Ημερομηνία Έγκρισης)
Abasaglar (previously Abasria)	Insulin glargine	Eli Lilly Nederland B.V.	09/09/2014
Abseamed	Epoetin alfa	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28/08/2007
Accofil	Filgrastim	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014
Amgevita	Adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Amsparity	Adalimumab	Pfizer	13/02/2020
Bemfola	Follitropinalfa	Gedeon Richter Plc.	27/03/2014
Benepali	Etanercept	Samsung Bioepis UK Limited	14/01/2016
Binocrit	Epoetin alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007
Blitzima	Rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Cegfila (previously Pegfilgrastim)	Pegfilgrastim	Mundi pharma Biologics	19/12/2019
Epoetin Alfa Hexal	Epoetin alfa	Hexal AG	28/08/2007
Erelzi	Etanercept	Sandoz GmbH	23/06/2017
Filgrastim Hexal	Filgrastim	Hexal AG	06/02/2009
Flixabi	Infliximab	Samsung Bioepis UK Limited	26/05/2016
Fulphila	Pegfilgrastim	Mylan S.A.S.	20/11/2018
Grastofil	Filgrastim	Apotex Europe BV	18/10/2013
Grasustek	Pegfilgrastim	Juta Pharma (USV)	20/06/2019
Halimatoz	Adalimumab	Sandoz GmbH	26/07/2018
Hefiya	Adalimumab	Sandoz GmbH	26/07/2018
Herzuma	Trastuzumab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	09/02/2018
Hulio	Adalimumab	Mylan S.A.S.	17/09/2018
Hyrimoz	Adalimumab	Sandoz GmbH	26/07/2018
Idacio	Adalimumab	FreseniusKabi Deutschland GmbH	02/04/2019
Imraldi	Adalimumab	Samsung Bioepis UK Limited	24/08/2017
Inflectra	Infliximab	Hospira UK Limited	10/09/2013
Inhixa	Enoxaparinsodium	Techdow Europe AB	15/09/2016
Insulin lispro Sanofi	Insulin lispro	Sanofi-Aventis	19/07/2017
Kanjinti	Trastuzumab	Amgen Europe B.V.	16/05/2018

Kromeya	Adalimumab	FreseniusKabi Deutschland GmbH	02/04/2019
Movymia	Teriparatide	STADA Arzneimittel AG	11/01/2017
Mvasi	Bevacizumab	Amgen Europe B.V.	15/01/2018
Nivestim	Filgrastim	Hospira UK Limited	08/06/2010
Ogivri	Trastuzumab	Mylan S.A.S.	12/12/2018
Omnitrope	Somatropin	Sandoz GmbH	14/04/2006
Ontruzant	Trastuzumab	Samsung Bioepis UK Limited	15/11/2017
Ovaleap	Follitropin alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
Pelgraz	Pegfilgrastim	AccordHealthcare	20/09/2018
Pelmeg	Pegfilgrastim	CinfaBiotech S.L.	20/11/2018
Ratiograstim	Filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
Remsima	Infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
Retacrit	Epoetin zeta	Hospira UK Limited	18/12/2007
Ritemvia	Rituximab	Celltrion Healthcare Hungary	13/07/2017
Rixathon	Rituximab	Sandoz GmbH	19/06/2017
Riximyo	Rituximab	Sandoz GmbH	15/06/2017
Ruxience	Rituximab	Pfizer	CHMP positive opinion 30/01/ 2020
Semglee	Insulin glargine	Mylan S.A.S.	28/03/2018
Silapo	Epoetin zeta	StadaArzneimittel AG	18/12/2007
Solymbic	Adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Terrosa	Teriparatide	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017
Tevagrastim	Filgrastim	Teva GmbH	15/09/2008
Thorinane	Enoxaparin sodium	Pharmathen S.A.	15/09/2016
Trazimera	Trastuzumab	Pfizer	26/07/2018
Truxima	Rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
Udenyca	Pegfilgrastim	Coherus Biosciences	20/09/2018
Zarzio	Filgrastim	Sandoz GmbH	06/02/2009
Zessly	Infliximab	Sandoz GmbH	18/05/2018
Ziextenzo	Pegfilgrastim	Sandoz GmbH	27/11/2018
Zirabev	Bevacizumab	Pfizer	14/02/2019

Πηγή: EMA, last updated on 21/02/2020

Πίνακας 2.7.3: Βιο-ομοειδή που απορρίφθηκαν/αποσύρθηκαν από τον EMA

Productname (Όνομασία Βιο-ομοειδούς)	Activesubstance (Δραστική ουσία)	Manufacturer/Company name (Όνομασία Παραγωγού/Εταιρείας)	Authorization date (Ημερομηνία Έγκρισης)
Alpheon	Interferon alfa-2a	Bio Partners GmbH	Refused:05/09/2006
Biograstim	Filgrastim	Abz-Pharma GmbH	15/09/2008 Withdrawn: 22/12/2016
Cyltezo	Adalimumab	Boehringer Ingelheim	10/11/2017 Withdrawn: 15/01/2019
Epostim	Epoetin alfa	Reliance Gene Medix	Withdrawn 15/03/2011
Filgrastim ratio pharm	Filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008 Withdrawn: 20/04/2011
Lusduna	Insulin glargine	Merck (MSD)	04/01/2017 Withdrawn: 29/10/2018
Rituzena (previously Tuxella)	Rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017 Withdrawn: 10/04/2019
Solumarv	Insulin human	Marvel Life sciences	Refused: 11/02/2016
Valtropin	Somatropin	BioPartners GmbH	24/04/2006 Withdrawn: 14/08/ 2012

Πηγή: EMA, last updated on 21/02/2020

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ

3.1 Ανοσογονικότητα (Immunogenicity) βιο-ομοειδών

Η ανοσογονικότητα μελετάται πάντοτε για τα βιολογικά φάρμακα. Ο λόγος είναι η εγγενής ικανότητα των πρωτεϊνών και άλλων βιολογικών φαρμάκων να προκαλούν μια ανεπιθύμητη ανοσολογική απόκριση, η οποία, σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (π.χ. αναφυλαξία ή καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας) ή περιορισμένη αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Ο EMA έχει εκδώσει κατευθυντήρια γραμμή για την αξιολόγηση της ανοσογονικότητας των θεραπευτικών πρωτεϊνών που προέρχονται από τη βιοτεχνολογία (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006).

Μολονότι η ανοσογονικότητα μπορεί να αποτελέσει δυνητική πηγή ανησυχίας για όλα τα βιολογικά φάρμακα, πρέπει να ληφθούν υπόψη σημαντικά ζητήματα όπως:

- Η ανοσογονικότητα δεν αποτελεί αυτή καθαυτή πηγή ανησυχίας για την ασφάλεια. Οι σοβαρές αντιδράσεις λόγω αυξημένης ανοσολογικής απόκρισης είναι πολύ σπάνιες, και συνήθως μια ανοσολογική απόκριση ενάντια σε ένα βιολογικό φάρμακο δεν συσχετίζεται με κλινικές επιπτώσεις (π.χ. τα αντισώματα κατά ενός φαρμάκου μπορεί να είναι παροδικά).

Η φύση των ανοσολογικών αποκρίσεων εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως:

- Τα χαρακτηριστικά των προϊόντων (π.χ. αλλαγές στη δομή της πρωτεΐνης μπορεί να προκύψουν κατά την ακατάλληλη αποθήκευση ή μεταφορά, ή οι πρωτεΐνες μπορεί να σχηματίσουν συσσωματώματα)

- Από σχετιζόμενους με τη θεραπεία παράγοντες (π.χ. ο κίνδυνος μπορεί να ποικίλει με την υποδόρια έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης ή με τη συνεχή έναντι της διαλείπουσας θεραπευτικής αγωγής)

- Παράγοντες που συνδέονται με τον ασθενή ή την ασθένεια (π.χ. ηλικία, γονιδιακή και ανοσολογική κατάσταση ή συγχωρηγούμενες θεραπείες).

Η επιβλαβής ανοσογονικότητα δεν θεωρείται πιθανή ύστερα από αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής ή την αλλαγή θεραπείας (switching). Πολλά βιολογικά φάρμακα προορίζονται για μακροχρόνια διαχείριση χρόνιων καταστάσεων, επομένως, με το πέρασμα του χρόνου ο ασθενής μπορεί να λαμβάνει βιολογικά φάρμακα με ασήμαντες διαφορές. Η πείρα δείχνει ότι έπειτα από αλλαγή στη διαδικασία

παρασκευής ενός βιολογικού φαρμάκου δεν είναι πιθανή μια επιβλαβής ανοσολογική απόκριση, λαμβάνοντας υπόψη όμως τις μελέτες συγκρισιμότητας που αποδεικνύουν ότι η παρτίδα από τη νέα διαδικασία έχει την ίδια ποιότητα και είναι απαλλαγμένη από προσμίξεις ή συσσωματώματα που μπορούν να πυροδοτήσουν την ανοσογονικότητα. Τέλος, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, η ανοσογονικότητα παρακολουθείται πάντοτε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. (EMA, 2019)

3.2 Επέκταση Ενδείξεων (Extrapolation) & Διεθνής Κοινή Ονομασία (International non-proprietary name – INN):

Πρόκειται για την επέκταση της χρήσης του βιο-ομοειδούς σε όλες τις εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις του φαρμάκου αναφοράς, εφόσον το βιο-ομοειδές έχει συγκρίσιμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε μία θεραπευτική ένδειξη και παρουσιάζει μεγάλο βαθμό ομοιότητας προς ένα φάρμακο αναφοράς. Η επέκταση ενδείξεων σε άλλες ενδείξεις υποστηρίζεται πάντοτε από επιστημονικά στοιχεία που προέρχονται από εμπειριστατωμένες μελέτες συγκρισιμότητας (ποιοτικές, μη κλινικές και κλινικές). Επομένως, οι συνταγογραφούντες ιατροί μπορούν να δείχνουν εμπιστοσύνη στα βιολογικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των βιο-ομοειδών) για όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους, καθώς όλες οι εγκεκριμένες ενδείξεις ενός φαρμάκου χορηγούνται βάσει επιστημονικών στοιχείων.

Η επέκταση ενδείξεων για την ανοσογονικότητα δεν είναι αυτόματη, καθώς απαιτεί πάντοτε τεκμηρίωση. Αυτό επειδή η ανοσογονικότητα καθορίζεται από περισσότερα χαρακτηριστικά, πέραν αυτών που σχετίζονται με το προϊόν. (EMA, 2019)

Η επέκταση ενδείξεων αποτελεί μια ιδιαίτερα απαραίτητη πτυχή για την ανάπτυξη των βιο-ομοειδών. Καθώς εκτός από τη διευκόλυνση της διαδικασίας έγκρισης, καθιστά δυνατή την αποφυγή των κλινικών 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.

Η διεθνής κοινή ονομασία (International non-proprietary name – INN) είναι μία διεθνής ονομασία, η οποία ορίζεται από τον WHO και 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 ονομασία με τη μορφή INN είναι σημαντική για την αναγνώριση, τη συνταγογράφηση, τη χορήγηση φαρμάκων στους ασθενείς καθώς και για την επικοινωνία και ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των επαγγελματιών υγείας. (WHO, 2017)

3.3 Ασφάλεια Βιο-ομοειδών Φαρμάκων και Φαρμακοεπαγρύπνηση

Μια σημαντική απαίτηση για την παρακολούθηση της ασφάλειας όλων των βιολογικών φαρμάκων είναι η ανάγκη ιχνηλασιμότητας προϊόντων και παρτίδων κατά την καθημερινή χρήση και σε όλα τα επίπεδα της αλυσίδας εφοδιασμού. Αυτό καλύπτει το χρονικό διάστημα από την απελευθέρωση από τον κατασκευαστή του βιολογικού φαρμάκου και την πρόοδο σε ολόκληρη την αλυσίδα διανομής, μέχρι την τελική χορήγηση του φαρμάκου στον ασθενή.

Όπως απαιτείται από τη νομοθεσία της ΕΕ, κάθε φάρμακο θα έχει την εμπορική ονομασία ή το εμπορικό σήμα μαζί με το όνομα της δραστικής ουσίας (περιγράφεται ως η γενική ονομασία, το κοινό όνομα της ουσίας ή η διεθνής κοινή ονομασία[INN]). Για να διασφαλιστεί η ιχνηλασιμότητα στην ΕΕ, τα φάρμακα πρέπει να προσδιορίζονται σαφώς από το εμπορικό όνομα και τον αριθμό παρτίδας, αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό να διασφαλίζεται όταν υπάρχουν περισσότερες από μία εκδόσεις του βιολογικού φαρμάκου. Αυτή η διαδικασία διασφαλίζει ότι το φάρμακο μπορεί να αναγνωριστεί σωστά εάν προκύψει οποιαδήποτε ανησυχία για συγκεκριμένο προϊόν. (Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al, 2017)

Η παρακολούθηση της ασφάλειας των βιο-ομοειδών τηρεί τις ίδιες απαιτήσεις που διέπουν όλα τα βιολογικά φάρμακα. Δεν υπάρχει κάποια ειδική απαίτηση μόνο για τα βιο-ομοειδή. Εκτός από τις ανοσολογικής φύσης αντιδράσεις, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADR) μπορούν να προβλεφθούν από τη φαρμακολογική δράση και να συμβούν τόσο με το φάρμακο αναφοράς όσο και με το βιο-ομοειδές (π.χ. υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης με τις εποετίνες (epoetin)). Ωστόσο, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφερθεί το γεγονός ότι, από τα άνω των 50 βιο-ομοειδών που έχουν εγκριθεί στην ΕΕ έως σήμερα, κανένα δεν έχει ανακληθεί ή ανασταλεί για λόγους ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας. (EMA, 2019)

Ύπαρξη ενός σχεδίου για τη διαχείριση κινδύνων. Οι εταιρείες που υποβάλλουν αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ οφείλουν επίσης να υποβάλλουν

ένα σχέδιο διαχείρισης κινδύνων (ΣΔΚ) για κάθε νέο φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών φαρμάκων. Το ΣΔΚ, το οποίο είναι ειδικό για κάθε προϊόν, περιλαμβάνει ένα σχέδιο φαρμακοεπαγρύπνησης και μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνων, με στόχο τον εντοπισμό, τον χαρακτηρισμό και την ελαχιστοποίηση των σημαντικών κινδύνων ενός φαρμάκου. Το ΣΔΚ ενός βιο-ομοειδούς βασίζεται στις γνώσεις και στην πείρα που έχουν αποκτηθεί με το φάρμακο αναφοράς. (EMA, 2019)

Συμπληρωματική παρακολούθηση και μαύρο τρίγωνο: (▼)

Όλα τα νέα φάρμακα παρακολουθούνται προσεκτικά μετά την εισαγωγή τους στην αγορά. Τα βιολογικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί μετά την 1η Ιανουαρίου 2011 υπόκεινται στη λεγόμενη «συμπληρωματική παρακολούθηση» και συμπεριλαμβάνονται σε έναν κατάλογο φαρμάκων που τελούν υπό «συμπληρωματική παρακολούθηση». Αυτός ο κατάλογος περιλαμβάνει εγκεκριμένα στην ΕΕ φάρμακα που υπόκεινται σε στενή παρακολούθηση από τις ρυθμιστικές αρχές, για παράδειγμα επειδή η δραστική ουσία είναι νέα στην αγορά ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη μακροχρόνια χρήση της. Στην προκειμένη περίπτωση, τα φάρμακα υποβάλλονται σε εξαιρετικά στενή παρακολούθηση κατά τα πρώτα χρόνια από την έγκρισή τους.

Τα βιολογικά φάρμακα εγκρίνονται βάσει ενός αποδεκτού προφίλ ασφάλειας και πρέπει να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις συστάσεις στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Το σύμβολο του μαύρου τριγώνου προσδιορίζει τα φάρμακα που υπόκεινται σε συμπληρωματική παρακολούθηση. Εμφανίζεται στην ΠΧΠ και στο φύλλο οδηγιών χρήσης και συνοδεύεται από την πρόταση «Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση». (EMA, 2019)

3.4 Η πρακτική της 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 υγείας να γνωρίζουν την ορολογία που αναφέρεται στις πρακτικές ανταλλαξιμότητας και της αυτόματης υποκατάστασης στην ΕΕ. Ο EMA ορίζει ως ανταλλαξιμότητα την δυνατότητα εκείνη της ανταλλαγής ενός φαρμάκου με ένα άλλο φάρμακο που αναμένεται να έχει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα. Αυτό μπορεί να σημαίνει

την αντικατάσταση ενός φαρμάκου αναφοράς με ένα βιο-ομοειδές (ή αντιστρόφως) ή την αντικατάσταση ενός βιο-ομοειδούς με άλλο.

Η αντικατάσταση μπορεί να γίνει με τους εξής δύο τρόπους:

a) Αλλαγή θεραπείας (Switching): Με την αλλαγή θεραπείας νοείτε η διαδικασία που ο συνταγογράφος–θεράπωντας ιατρός αποφασίζει να αλλάξει ένα φάρμακο με ένα άλλο θέλοντας είτε να βελτιώσει τη θεραπεία είτε να μειώσει το κόστος για τον ασθενή.

b) Αυτόματη υποκατάσταση (Automatic Substitution): Αυτόματη υποκατάσταση είναι η πρακτική της διανομής ενός φαρμάκου αντί ενός άλλου ισοδύναμου και ανταλλάξιμου φαρμάκου σε επίπεδο φαρμακείου χωρίς ο φαρμακοποιός να έχει συμβουλευτεί τον εξουσιοδοτημένο συνταγογράφο – θεράποντα ιατρό. Η αυτόματη υποκατάσταση βιολογικών φαρμάκων δεν εφαρμόζεται στα περισσότερα κράτη μέλη της ΕΕ. (ESNO, 2018)

Όταν ο EMA πραγματοποιεί την επιστημονική αξιολόγηση ενός βιο-ομοειδούς, δεν λαμβάνει υπόψη του συστάσεις σχετικά με το αν το βιο-ομοειδές είναι ανταλλάξιμο με το φάρμακο αναφοράς, καθώς και αν το φάρμακο αναφοράς μπορεί να αλλάξει ή να υποκατασταθεί με το βιο-ομοειδές.

Στην ΕΕ, οι πρακτικές συνταγογράφησης και η παροχή συμβουλών στους συνταγογράφους εμπίπτουν στην αρμοδιότητα των κρατών μελών, τα οποία διαθέτουν το απαραίτητο νομικό πλαίσιο και εκδίδουν κανονισμούς, κατευθυντήριες γραμμές και συμβουλές στα πεδία της αρμοδιότητάς τους. Όπως για κάθε φάρμακο, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να επιλέγουν προσεκτικά τα φάρμακα που συνταγογραφούν, κάθε απόφαση του συνταγογραφούντα σχετικά με την αλλαγή θεραπείας πρέπει να λαμβάνεται σε συνεννόηση με τον ασθενή και να συνεκτιμά τυχόν πολιτικές που μπορεί να έχει η χώρα όσον αφορά τη συνταγογράφηση και τη χρήση βιολογικών φαρμάκων. (EMA, 2019)

Στην Ελλάδα υπεύθυνος φορέας για τα ζητήματα της ανταλλαξιμότητας, της αλλαγής θεραπείας και της αυτόματης υποκατάστασης θεωρείται ο ΕΟΦ (βλ. Βιο-ομοειδή Φάρμακα στην Ελλάδα Βάσει ΕΟΦ).

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

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

Προς το παρόν, οι αμερικανικές ασφαλιστικές εταιρείες απαιτούν από τους ασθενείς να χρησιμοποιούν βιο-ομοειδή όταν είναι διαθέσιμα και αρνούνται να πληρώσουν για τη χρήση του πρωτότυπου προϊόντος - ουσιαστικά υποθέτοντας ότι το βιο-ομοειδές προϊόν είναι ανταλλάξιμο με το πρωτότυπο προϊόν.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ανταλλαξιμότητα των βιο-ομοειδών στις ΗΠΑ εκδόθηκαν τον Απρίλιο του 2017. Οι οδηγίες απαιτούν απόδειξη της φαρμακοκινητικής (PK) ισοδυναμίας, γεγονός που καθιστά τις κλινικές δοκιμές πολύ απαιτητικές για τους ασθενείς, καθώς επίσης χρονοβόρες και ακριβές.

Τα βασικά στοιχεία στις οδηγίες περιλαμβάνουν:

- Για προϊόντα που χορηγούνται σε έναν ασθενή περισσότερες από μία φορές, θα πρέπει να έχει αξιολογηθεί ο κίνδυνος ασφάλειας και μειωμένης αποτελεσματικότητας της εναλλαγής μεταξύ ενός εναλλάξιμου προϊόντος και ενός προϊόντος αναφοράς.
- Οι εταιρείες-κατασκευαστές μπορούν να χρησιμοποιήσουν την επέκταση ενδείξεων για να υποστηρίξουν την ανταλλαξιμότητα για πολλαπλές ενδείξεις αρκεί να υπάρχει επαρκής επιστημονική αιτιολόγηση.
- Συνιστάται ανεπιφύλακτα οι εταιρείες που πραγματοποιούν μελέτες εναλλαγής να χρησιμοποιούν προϊόν προέλευσης με άδεια στις ΗΠΑ από τον FDA.
- Οι εταιρείες-κατασκευαστές θα πρέπει να εξετάσουν προσεκτικά την παρουσίαση των προϊόντων τους, συμπεριλαμβανομένης της συσκευής παράδοσης και του συστήματος κλεισίματος εμπορευματοκιβωτίων, επειδή οι διαφορές στην παρουσίαση σε σύγκριση με εκείνες του δημιουργού ενδέχεται να επηρεάσουν τον προσδιορισμό της ανταλλαξιμότητας του FDA.
- Ένα εναλλάξιμο προϊόν μπορεί να αντικαταστήσει το προϊόν αναφοράς χωρίς τη συμμετοχή του συνταγογράφου ιατρού. Τα υψηλά πρότυπα έγκρισης της FDA θα πρέπει να διασφαλίζουν στους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης ότι μπορούν να

είναι σίγουροι για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός εναλλάξιμου προϊόντος, όπως θα ισχύουν και για ένα προϊόν αναφοράς εγκεκριμένο από την FDA.

- Τόσο ο συνταγογράφος ιατρός όσο και τα φαρμακεία διανομής υποχρεούνται να διατηρούν αρχείο ως προς την ανταλλαξιμότητα των φαρμάκων.

Τέλος πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι νόμοι και οι πρακτικές φαρμακείων διαφέρουν από πολιτεία σε πολιτεία. Ο FDA πραγματοποιεί μια αυστηρή και διεξοδική αξιολόγηση για να διασφαλίσει ότι όλα τα προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών παρόμοιων και εναλλάξιμων προϊόντων, πληρούν τα υψηλά πρότυπα έγκρισης του οργανισμού. (FDA, 2018; RaymondA. Huml, Jill Dawson, Oxana Piach, Charu Manaktala, Nigel Rulewski, 2018)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΙΕΙΣΔΥΣΗΣ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΙΣ ΑΓΟΡΕΣ

4.1 Η είσοδος των βιο-ομοειδών στις αγορές μέχρι σήμερα και ορισμένες ευκαιρίες - προβλέψεις για το μέλλον

Στις αρχές της δεκαετίας του 2000, εμφανίστηκε ένα έντονο χάσμα μεταξύ των Ηνωμένων Πολιτειών και της Ευρώπης στην ανάπτυξη και εφαρμογή μιας νέας ρυθμιστικής πορείας για τα βιο-ομοειδή.

Από τη μία πλευρά οι ευρωπαϊκοί ρυθμιστικοί φορείς ανέπτυξαν και εφάρμοσαν μια κανονιστική πορεία για τα βιο-ομοειδή περίπου στα μέσα της δεκαετίας του 2000, με τη πρώτη ρύθμιση να εφαρμόζεται το 2003 και τα πρώτα προϊόντα που εγκρίθηκαν και πωλήθηκαν το 2006. Αντίθετα στις ΗΠΑ, η ανάπτυξη και εφαρμογή μιας κανονιστικής πορείας σχετικά με την ρύθμιση των βιο-ομοειδών καθυστέρησε πολύ. Η ανάπτυξη νομοθετικής έγκρισης για τα βιοϊσοδύναμα ήρθε με την εφαρμογή του νόμου Affordable Care του 2010 της Προστασίας των Ασθενών (Patient Protection), ο οποίος ξεκίνησε μια μακρά διαδικασία για την ανάπτυξη μιας εφικτής ρυθμιστικής πορείας έγκρισης. Το πρώτο βιοϊσοδύναμο εγκρίθηκε στις ΗΠΑ το 2015 και εμφανίστηκε στην αγορά στα τέλη του 2015.

Καθώς τα βιολογικά φάρμακα χάνουν την προστασία των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας τους, πολλά βιο-ομοειδή γίνονται διαθέσιμα σε ολόκληρη την Ευρώπη και οι κατασκευαστές επιδιώκουν να διαθέσουν στην αγορά επιπλέον βιολογικά προϊόντα. Αυτό αναμένεται να αποτελέσει την ευκαιρία για να αυξηθεί ο ανταγωνισμός για βιολογικές θεραπείες και συνεπώς να μειωθεί το κόστος των θεραπειών και να αυξηθεί η πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμες και αποτελεσματικότερες θεραπείες.

Τα βιο-ομοειδή προϊόντα αποτελούν πλέον αναπόσπαστο τμήμα της αγοράς των βιολογικών φαρμάκων. Η παγκόσμια δαπάνη των βιολογικών παραγόντων αυξάνεται με 11% το χρόνο και μέχρι το 2018 έχει φθάσει τα \$264 (€233) δις και αναμένεται να φτάσει τα \$452 (€388) δισεκατομμύρια μέχρι το 2022. Αυτό σημαίνει ότι η αγορά των βιολογικών παραγόντων έχει καταλάβει ποσοστό 25% της παγκόσμιας αγοράς φαρμάκων, ποσοστό σημαντικό. Η αγορά των βιο-ομοειδών αυξάνεται με ρυθμό 80% ετησίως και μέχρι το 2018 έχει φθάσει τα \$7 δις. (IQVIA, 2018)

Ωστόσο, ορισμένες πολιτικές και μηχανισμοί στην αγορά των βιο-ομοειδών φαρμάκων περιορίζουν τη συμμετοχή των ανταγωνιστικών προϊόντων σε

συγκεκριμένες αγορές, εφαρμόζουν αυξανόμενη πίεση στις τιμές ή ωθούν τους γιατρούς να αλλάξουν τη θεραπεία των ασθενών. Αυτές οι τρέχουσες δυναμικές της αγοράς φαρμάκων δημιουργούν ερωτήματα σχετικά με τη βιωσιμότητα της αγοράς των βιο-ομοειδών μακροπρόθεσμα. (IQVIA, 2018)

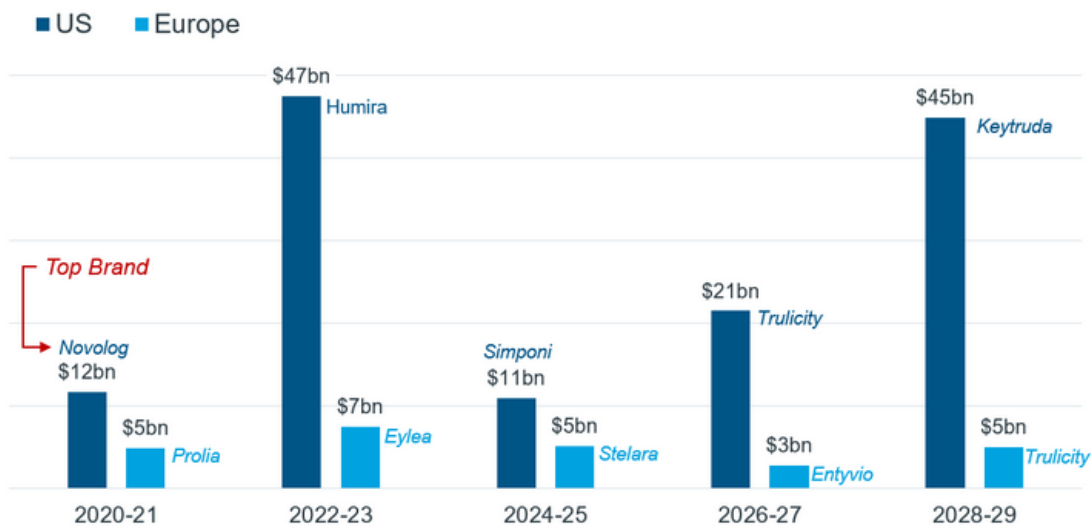
Η επόμενη δεκαετία αναμένεται ότι θα είναι πολύ κρίσιμη για την αγορά των βιολογικών φαρμάκων καθώς πολλά φάρμακα αναφοράς πρόκειται να χάσουν την αποκλειστικότητά τους, κάτι που εκτιμάτε ότι θα καθορίσει τις ευκαιρίες και τα μερίδια αγοράς των βιολογικών παρασκευαστών. Οι ΗΠΑ και η Ευρώπη θα είναι βασικές αγορές, αλλά κάθε μία από αυτές παρουσιάζουν τις δικές τους προκλήσεις και ιδιαιτερότητες.

Οι κυρίαρχοι παίκτες της φαρμακευτικής αγοράς έχουν προωθήσει τις εκπτώσεις κάποιων βιοϊσοδύναμων πάνω από το 80% της τιμής καταλόγου του προϊόντος αναφοράς. Συνεπώς, οι χαμηλότερες από τις αναμενόμενες αποδόσεις, λόγω των πολύ μεγάλων εκπτώσεων που προσφέρονται σε ορισμένα βιο-ομοειδή, είναι ανεπιθύμητες σε έναν κλάδο όπου η κανονιστική αβεβαιότητα και το αυξανόμενο κόστος της βιολογικής ανάπτυξης είναι ανησυχητικά. (IQVIA-Aurelio Arias, 2019)

Ένα παράδειγμα αποτελεί η αγορά των ΗΠΑ με το μερίδιο αγοράς του infliximab, καθώς τον Μάρτιο του 2019, σχεδόν 30 μήνες μετά την κυκλοφορία, το βιολογικό μερίδιο του infliximab στις ΗΠΑ ήταν μόνο 8%. Αντίθετα, το αντίστοιχο μερίδιο αγοράς στο Ηνωμένο Βασίλειο ήταν 80% και στην Γερμανία 45%. (IQVIA, 2019)

Η IQVIA εκτίμησε τα βιολογικά προϊόντα που πρόκειται να χάσουν την πατέντα τους, τα οποία και παρουσίασε σε μια ενδιαφέρουσα λίστα βιολογικών μορίων με ημερομηνία απώλειας αποκλειστικότητας (LOE) εντός της επόμενης δεκαετίας (2020-2029). (Διάγραμμα 4.1.1)

Το πιο εμφατικό σημείο που αξίζει να σημειωθεί από το Διάγραμμα 4.1.1 είναι ότι οι δύο μεγαλύτερες ευκαιρίες για τα βιο-ομοειδή αναμένεται να είναι τα έτη 2022-23 και 2028-29. Οι συγκριμένες σημαντικές ευκαιρίες αναφέρονται κυρίως για την αγορά των ΗΠΑ στις πωλήσεις των Humira και Keytruda αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της επόμενης δεκαετίας, οι ΗΠΑ εμφανίζουν υψηλότερη δυναμική πωλήσεων από την Ευρώπη, κάτι που οφείλεται και στη βοήθεια πολύ επιτυχημένων προϊόντων “blockbusters”. Από την άλλη μεριά οι ευκαιρίες της Ευρώπης κυμαίνονται γύρω στα \$3-5δισ. σε κάθε διετία για την επόμενη δεκαετία.



Πηγή: IQVIA European Thought Leadership; IQVIA Forecast Link July 2019; List prices

* Εκτιμώμενες ημερομηνίες λήξης προστασίας είναι από το IQVIA Ark Patent Intelligence. Οι πωλήσεις του 2029 ορίστηκαν στις προβλέψεις 2028.

Διάγραμμα 4.1.1: Μελλοντικές ευκαιρίες από τις ημερομηνίες απώλειας αποκλειστικότητας (loss of exclusivity - LOE) – Προβλέψεις πωλήσεων των βιο-ομοειδών.

4.2 Ανάλυση της διείσδυσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων σε χώρες της Ε.Ε. (Ευρωπαϊκή Ένωση)

Πριν από 14 χρόνια στις 14/04/2006, το Omnitrope (σωματοτροπίνη) έλαβε την πρώτη έγκριση βιο-ομοειδούς στην Ευρώπη. Έκτοτε, μέχρι τον Φεβρουάριο του 2020, 57 βιο-ομοειδή από 16 διαφορετικά μόρια έχουν λάβει έγκριση από την ΕΕ, 27 από αυτά έλαβαν άδεια τα τελευταία πέντε χρόνια και 16 το τελευταίο ενάμισι έτος.

Αυτή η επιτάχυνση στην αγορά των βιο-ομοειδών οφείλεται και στην αυξανόμενη ανάγκη για διατήρηση του ελέγχου στον προϋπολογισμό των φαρμακευτικών προϊόντων. Επιπλέον, τουλάχιστον 19 νέα φάρμακα σε διάφορα πεδία όπως η κυστική ίνωση, ο διαβήτης, διάφοροι τύποι καρκίνου, το Αλτσχάιμερ, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η αιμορροφιλία και η ρευματοειδής αρθρίτιδα είχαν πολύ ελπιδοφόρα αποτελέσματα στα τελικά στάδια της κλινικής ανάπτυξης και αναμένεται να εγκριθούν μεταξύ 2020 και 2030. (BioSpace, 2019)

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι θεραπευτικές περιοχές όπως η ογκολογία φτάνουν σε ρυθμούς ανάπτυξης κοντά στο 20% στις κύριες ευρωπαϊκές χώρες, ως αποτέλεσμα της αυξανόμενης χρήσης βιολογικών θεραπειών και της γενίκευσης των συνδυαστικών θεραπειών. Οι πέντε πρώτες χώρες της ΕΕ (Αγγλία, Γαλλία, Γερμανία, Ισπανία και

Ιταλία), που αντιπροσωπεύουν περίπου το 65% της συνολικής αγοράς, διαθέτουν καθολικά συστήματα κάλυψης υγείας, επομένως το κόστος των φαρμάκων είναι ένα από τα πιο σημαντικά στοιχεία στους δημόσιους λογαριασμούς τους. (Jose Ignacio Diaz, 2019)

Γενικά, στην Ευρώπη για τα βιο-ομοειδή κάθε χώρα παρουσιάζει διαφορετικά επίπεδα χρήσης, διαφορετικούς κανόνες για τον καθορισμό των τιμών και διαφορετική συγκέντρωση ανταγωνιστών μεταξύ κατασκευαστών. Στο επίπεδο λιανικής (retail sector) — πού τα κίνητρα του γιατρού για τη μετάβαση των ασθενών σε βιο-ομοειδή μπορεί να υπάρχουν επισήμως από τις χώρες αλλά με επιεική εφαρμογή και οι ασθενείς είναι εξοικειωμένοι με τα προϊόντα που ήδη χρησιμοποιούν και μπορεί πολλές φορές ακόμη και να είναι προσκολλημένοι σε αυτά — η χρήση των βιο-ομοειδών είναι πιο αργή σε σχέση με τα κανάλια διανομής των νοσοκομείων. Στα κανάλια διανομής των νοσοκομείων αντιθέτως, υπάρχουν διαφορετικοί μηχανισμοί αγορών - που περιλαμβάνουν διαγωνισμό και συμβάσεις - και διαφορετικοί τύποι κινήτρων, παρέχονται από τους πληρωτές ή επιβάλλονται από του κανονισμούς των χωρών, όπου συνήθως οδηγούν σε υψηλότερα επίπεδα χρήσης των βιο-ομοειδών. (IQVIA, 2018)

Εκτός από το ρυθμιστικό πλαίσιο των βιο-ομοειδών που ορίστηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και άλλες Ευρωπαϊκές δράσεις, οι χώρες έχουν υιοθετήσει διαφορετικές πολιτικές για τη διαχείριση των βιο-ομοειδών (βλ. επισκόπηση πλαισίου πολιτικής), ιδίως σχετικά με την τιμολόγηση, αγορά και χρήση, μερικές από αυτές τις πολιτικές μπορεί να είναι:

1. Τιμολόγηση αναφοράς βιο-ομοειδών: Οι κανόνες τιμολόγησης αναφοράς, οι οποίοι ορίζουν την επιστροφή χρημάτων βάσει της τιμής του πρωτότυπου φαρμάκου και άλλων βιο-ομοειδών για το αντίστοιχο μόριο, λειτουργεί παρόμοια με την τιμολόγηση αναφοράς για τα γενόσημα φάρμακα. Σαν κανονισμός υφίσταται στην Ισπανία όπως επίσης στη Νορβηγία και στη Δανία. Επιπλέον, στην Ιταλία και την Ισπανία επιβάλλονται εκπτώσεις στα βιο-ομοειδή με αποτέλεσμα να έχουν 20-30% χαμηλότερη τιμή εκκίνησης έναντι του πρωτότυπου. Επίσης, εκπτώσεις περιλαμβάνουν και οι τιμές εισόδου των βιο-ομοειδών στην αγορά της Γερμανίας, Γαλλίας και Δανίας στον νοσοκομειακό τομέα. Πρόσθετες εκπτώσεις στις τιμές των καταλόγων στα βιο-ομοειδή και στα πρωτότυπα αναμένονται και πραγματοποιούνται μέσω προσφορών ή με διαπραγμάτευση μέσω συμβάσεων, με αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα καθαρών τιμών.

2. Αγορά Βιο-ομοειδών: Η αγορά των βιο-ομοειδών στα νοσοκομεία των χωρών όπως η Γαλλία, η Ιταλία και η Ισπανία πραγματοποιείται μέσω κατάθεσης πολλαπλών προσφορών, ενώ αντιθέτως η Νορβηγία και η Δανία εφαρμόζουν εθνικές προσφορές. Στη Γερμανία και την Ολλανδία οι νοσοκομειακές αγορές βιο-ομοειδών αντιμετωπίζεται μέσω συμβάσεων, ενώ δεν χρησιμοποιούνται συγκεκριμένοι μηχανισμοί αγοράς στον τομέα λιανικής αγοράς.

3. Χρήση βιο-ομοειδών: Τα κίνητρα για τη χρήση των βιο-ομοειδών διαφέρουν ανάμεσα στον τομέα της λιανικής και των νοσοκομείων. Στον τομέα της λιανικής, τα κίνητρα εφαρμόζονται μέσω δεικτών συνταγογράφησης ή ποσοστώς που συνήθως επιβάλλονται ήπια στον συνταγογραφούντα ιατρό, κάτι όμως που οδηγεί σε βραδύτερη χρήση των βιο-ομοειδών. Ενώ, στο νοσοκομείο, τα κίνητρα συνήθως εφαρμόζονται σε πρακτικό ή περιφερειακό επίπεδο ως μέτρησή τους με δείκτες απόδοσης ή εσωτερικά σημεία αναφοράς, καθώς και με έμμεσα χρηματοοικονομικά κίνητρα όπως το σε ποιες νοσοκομειακές μονάδες θα γίνει μεγαλύτερη χρηματοδότηση. (IQVIA, 2018)

Μια νέα έκθεση της KPMG, η οποία ανατέθηκε από το εμπορικό τμήμα του EMA για τα γενόσημα και τα βιο-ομοειδή, προσδιορίζει ορισμένα από τα χαρακτηριστικά της προμήθειας φαρμάκων στα νοσοκομεία σε διάφορες χώρες της Ευρώπης και εξηγεί πώς επηρεάζουν τη διείσδυση των βιο-ομοειδών. Επίσης, παρουσιάζονται προτάσεις προκειμένου να βοηθήσουν τα βιο-ομοειδή να διαδραματίσουν ακόμη μεγαλύτερο ρόλο στην ισχυρή –και αυξανόμενη– ανάγκη μείωσης των δαπανών σε συστήματα υγείας.

Ένα παράδειγμα που αναφέρεται στην έκθεση είναι αυτό της Γερμανίας που έχει σχετικά γρήγορη πρόσβαση στην αγορά φαρμάκων και όλα τα φάρμακα, κατά κανόνα, αποζημιώνονται. Τα νοσοκομεία μπορούν να προμηθεύονται φάρμακα μεμονωμένα ή σε ομάδες και διαπραγματεύονται απευθείας με τους κατασκευαστές. Βασικός παράγοντας των βιο-ομοειδών στη Γερμανία είναι η στάση των παρόχων – επαγγελματίες υγείας. Καθώς, οι γιατροί και οι φαρμακοποιοί έχουν συνήθως θετική άποψη για τα βιο-ομοειδή και δεν εκφράζουν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Στη Γαλλία, όπου τα αποζημιούμενα φάρμακα υπόκεινται σε διαπραγματεύσεις για τις τιμές μεταξύ της κυβέρνησης και των κατασκευαστών φαρμάκων, τα νοσοκομεία

βασίζονται σε προσφορές, που συνήθως διεξάγονται σε ομάδες. Οι προσφορές για νέους ασθενείς και ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία διεξάγονται σε μία παρτίδα, συνήθως με έναν νικητή. Όταν το πρώτο βιο-ομοειδές εισέλθει στην αγορά, η τιμή του καθορίζεται από μια έκπτωση που φτάνει μέχρι 30,0% από το φάρμακο αναφοράς, πάντως κατά τη διάρκεια του διαγωνισμού, οι εταιρείες δύναται να προσφέρουν χαμηλότερες τιμές.

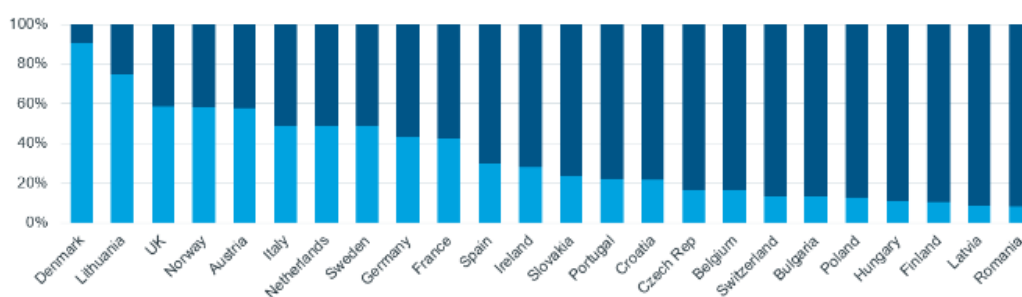
Οι διαφορετικοί μέθοδοι προσεγγίσεις που ακολουθούνται στις χώρες της Ευρώπης για την αντιμετώπιση των βιο-ομοειδών έχει οδηγήσει σε μεγάλες διαφορές και αποκλίσεις στη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στα νοσοκομεία σε ολόκληρη την Ευρώπη. (KPMG, 2019)

Η Δανία και γενικότερα οι χώρες της βόρειας Ευρώπης φαίνεται να παρουσιάζουν τα υψηλότερα μερίδια αγοράς, ενώ οι χώρες της κεντρικής και ανατολικής Ευρώπης όπως το Βέλγιο, η Ελβετία, η Ρουμανία και η Ουγγαρία παρουσιάζουν μικρότερο όγκο νοσοκομειακών πωλήσεων. (Πίνακας 4.2.1-C)

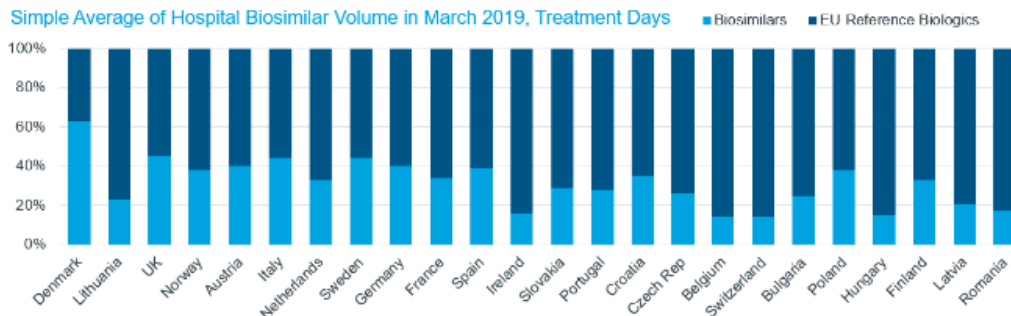
Πίνακας 4.2.1: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις (A) και ο όγκος (B-C) των βιο-ομοειδών (biosimilars) και των βιολογικών (biologics) φαρμάκων το 2018, εκφρασμένα σε τιμή καταλόγου (list price) σε ευρώ και ημέρες θεραπείας (treatment days), αντίστοιχα. Όλα τα βιο-ομοειδή που ξεκίνησαν στην Ευρώπη έως τον Μάρτιο του 2019 συμπεριλαμβάνονται στους πίνακες. *Υπολογισμός μέσω όρου που συμπεριλαμβάνεται και η υποδόρια σύνθεση-θεραπεία για Rituximab και Trastuzuma.

**

A Hospital Sales of Biosimilars in March 2019, List Price Euros



B Simple Average of Hospital Biosimilar Volume in March 2019, Treatment Days



C

Hospital Biosimilars Volume, Treatment Days, March 2019																
EU Weighting	Simple Average*	Adalimumab	Enoxaparin Sodium	Epoetin	Etanercept	Filgrastim	Foliotropin Alfa	Infliximab	Insulin Glargine	Insulin Lispro	Pegfilgrastim	Rituximab	Rituximab IV only	Somatrofin	Trospiumumab	Trospiumumab IV only
Denmark	63%	95%	0%	53%	89%	83%	28%	97%	8%	0%	100%	78%	93%	78%	59%	99%
UK	49%	39%	53%	6%	81%	90%	52%	93%	16%	0%	12%	79%	90%	22%	32%	81%
Italy	44%	25%	35%	84%	48%	97%	20%	84%	16%	21%	1%	70%	88%	29%	42%	66%
Sweden	44%	55%	0%	81%	65%	99%	15%	81%	33%	50%	21%	22%	58%	2%	43%	90%
Germany	40%	81%	3%	80%	95%	94%	0%	24%	23%	0%	3%	71%	77%	2%	47%	58%
Austria	40%	9%	12%	80%	52%	89%	0%	91%	0%	0%	22%	83%	95%	0%	67%	89%
Spain	39%	12%	41%	77%	39%	94%	85%	59%	24%	0%	2%	43%	59%	20%	17%	40%
Poland	38%	1%	0%	100%	40%	88%	0%	97%	21%	35%	8%	0%	0%	100%	11%	50%
Norway	38%	0%	0%	100%	100%	86%	0%	98%	4%	0%	15%	80%	94%	0%	7%	75%
Croatia	35%	8%	0%	100%	24%	100%	64%	67%	10%	0%	28%	30%	62%	25%	5%	12%
France	34%	28%	0%	42%	49%	59%	0%	81%	47%	0%	13%	62%	76%	0%	36%	83%
Netherlands	33%	25%	0%	19%	22%	30%	0%	82%	30%	0%	15%	95%	97%	16%	80%	99%
Finland	33%	10%	0%	100%	14%	81%	0%	11%	29%	10%	0%	43%	54%	100%	19%	88%
Slovakia	29%	0%	0%	100%	0%	100%	0%	33%	25%	0%	67%	29%	40%	0%	28%	80%
Portugal	28%	4%	0%	96%	29%	93%	0%	61%	0%	3%	51%	78%	12%	13%	35%	
Czech Rep.	28%	8%	0%	85%	22%	100%	4%	80%	8%	0%	27%	21%	31%	7%	1%	7%
Bulgaria	28%	0%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%	0%	10%	21%	21%	0%	0%	1%
Lithuania	23%	0%	0%	0%	0%	100%	92%	0%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	100%
Latvia	21%	0%	0%	0%	0%	100%	74%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Romania	17%	0%	0%	100%	0%	100%	0%	0%	17%	0%	2%	7%	7%	0%	0%	0%
Ireland	16%	0%	0%	100%	0%	41%	0%	47%	0%	0%	0%	23%	23%	0%	2%	3%
Hungary	15%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	73%	87%	0%	27%	73%
Belgium	14%	0%	0%	14%	0%	32%	47%	33%	6%	0%	0%	2%	4%	46%	2%	5%
Switzerland	14%	0%	0%	21%	23%	83%	0%	24%	1%	0%	0%	14%	15%	11%	0%	0%

Πηγή: (IQVIA European Thought Leadership, IQVIA MIDAS MTH March 2019)

*Λαμβάνετε υπόψη ότι αυτές οι αναλύσεις βασίζονται στις τιμές καταλόγου (list price) και συνεπώς δεν λαμβάνουν υπόψη τις (συχνά εμπιστευτικές) εκπτώσεις που δίνουν οι κατασκευαστές σε νοσοκομεία και άλλους αγοραστές.

4.3 Επισκόπηση του πλαισίου πολιτικής των βιο-ομοειδών που ακολουθούν διαφορά κράτη της E.E.



Επισκόπηση του πλαισίου πολιτικής των βιο-ομοειδών στην Δανία

Κατευθυντήριες Οδηγίες Χρήσης των Βιο-ομοειδών	<ul style="list-style-type: none"> • Συστάσεις και οδηγίες θεραπείας για φάρμακα υψηλού κόστους που εκδίδονται από το DMAC*. • Οι εκδόσεις του DMAC περιλαμβάνουν τα βιοϊσοδύναμα για τις θεραπευτικές κατηγορίες G-CSF, etanercept και rituximab.
Ανταλλαξιμότητα από τους Ιατρούς	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν επιτρέπεται συνταγογράφηση με βάση το INN. Οι νοσοκομειακοί γιατροί πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες του DMAC και να συνταγογραφούν ανά μάρκα. • Οι γιατροί μπορούν να απαγορεύσουν την αντικατάσταση του βιολογικού όταν δεν υφίσταται κάποιος συγκεκριμένος λόγος. Οι ασθενείς μπορούν να απορρίψουν την προσφορά υποκατάστασης που θα του προταθεί. • Το λιγότερο δαπανηρό προϊόν είναι η προεπιλεγμένη επιλογή. Ωστόσο, ο γιατρός μπορεί να επιλέξει διαφορετικά κατόπιν συζήτησης.
Υποκατάσταση βιο-ομοειδών από τα φαρμακεία	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν επιτρέπεται η υποκατάσταση βιολογικών φαρμάκων από τους φαρμακοποιούς
Τιμολόγηση	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχει υποχρεωτική μείωση τιμής καταλόγου για τους δημιουργούς στα LOE (loss of exclusivity). Έκπτωση 20-30% από την αρχική τιμή κατόπιν εισόδου των βιο-ομοειδών στην αγορά.

	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν επίσημες υποχρεωτικές εκπτώσεις για τα βιο-ομοειδή. Η φαρμακευτική τιμή πώλησης ρυθμίζεται έμμεσα μέσω IRP (International Reference Pricing), οι τιμές των προμηθευτών (net prices) καθορίζονται μέσω προσφορών
Αποζημιώσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Τα περιφερειακά νοσοκομεία είδη καταρτίζονται από εθνικές κατευθυντήριες γραμμές με βάση το θεραπευτικό αποτέλεσμα, την ασφάλεια και την τιμή των νέων φαρμάκων, λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις από τον DMAC για νέα, ακριβά νοσοκομειακά φάρμακα. • Χρηματοδότηση νοσοκομείων ανά περιφέρειες μέσω συνδυασμού των περιορισμένων παγκόσμιων προϋπολογισμών (πληρώνονται προκαταβολικά) και DRG's.
Διαγωνισμοί προσφορών	<ul style="list-style-type: none"> • Εθνικοί διαγωνισμοί μέσω της Amgros που χρησιμοποιούνται για την προμήθεια βιο-ομοειδών. • Οι προσφορές που έχουν μόνο έναν διαγωνιζόμενο οδηγεί σε de-facto διαγωνισμούς μεμονωμένου νικητή, με διάρκεια συμβολαίου 12 μήνες.
Κίνητρα	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν σημαντικά κίνητρα προς τους ασθενείς για τη χρήση βιο-ομοειδών. • Δεν έχουν καθοριστεί ποσοτώσεις συνταγογράφησης ή προϋπολογισμοί για ιατρούς.

Πηγή: (IQVIA, 2020)

* Το συμβούλιο της Δανίας για τη χρήση ακριβών νοσοκομειακών φαρμάκων



Επισκόπηση του πλαισίου πολιτικής των βιο-ομοειδών στην Γαλλία

Κατευθυντήριες Οδηγίες Χρήσης των Βιο-ομοειδών	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κλινικές οδηγίες σχετικά με τη χρήση των βιο-ομοειδών, μόνο αναφορές από την Haute Autorité de Santé (HAS) και του Υπουργείου Υγείας της Γαλλίας
Ανταλλαξιμότητα από τους Ιατρούς	<ul style="list-style-type: none"> • Επιτρέπεται μόνο με τη συγκατάθεση του ασθενούς, κατάλληλη φροντίδα παρακολούθησης και εγγύηση ιχνηλασιμότητας προϊόντος • Υποχρεωτική συνταγή βάσει INN αλλά υψηλό ποσοστό μη συμμόρφωσης λόγω έλλειψης κανονισμού σε εθνικό επίπεδο.
Υποκατάσταση βιο-ομοειδών από τα φαρμακεία	<ul style="list-style-type: none"> • Επιτρέπεται η υποκατάσταση βιολογικού φαρμάκου από τον φαρμακοποιό πριν από την έναρξη της θεραπείας παρουσία ιατρού και με την συγκατάθεση του ασθενούς, απουσία συνταγής με επισήμανση «μη υποκατάστατο» και συμπερίληψη του φαρμάκου στην λίστα των βιολογικών υποκατάστατων της ANSM
Τιμολόγηση	<ul style="list-style-type: none"> • Χωρίς υποχρεωτικές εκπτώσεις για τα φάρμακα αναφοράς. Αναμένεται περικοπή τιμής 10-20% για προϊόντα που δεν περιλαμβάνονται στο T2A * • Χωρίς επίσημους κανόνες τιμολόγησης βιο-ομοειδών. Οι τιμές των βιο-ομοειδών διαμορφώνονται κατόπιν διαπραγμάτευση με το CEPS**

	<ul style="list-style-type: none"> • Καθαρή έκπτωση στο νοσοκομείο με διαπραγμάτευση για τα προϊόντα που αποκλείονται από το T2A / DRG μέσω προσφορών.
Αποζημιώσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Τα νοσοκομεία χρησιμοποιούν το μοντέλο T2A, με βάση ομάδες DRG που συνδέονται με ένα / περισσότερα τιμολόγια • Τα καινοτόμα και ακριβά νοσοκομειακά φάρμακα εξαιρούνται από τα τιμολόγια των DRG's που χρηματοδοτούνται από το νοσοκομείο και καλύπτονται από το ταμείο κοινωνικής ασφάλισης στο πλαίσιο της λίστας αποκλεισμού T2A.
Διαγωνισμοί προσφορών	<ul style="list-style-type: none"> • Κυρίως μέσω υπο-εθνικών οργανισμών αγορών, που βασίζεται σε έναν νικητή και τον ανταγωνισμό αλλά επικεντρώνεται κυρίως στην τιμή. Συνήθως 12μηνη διάρκεια συμβολαίου, με δυνατότητα ανανέωσης μία ή δύο φορές.
Κίνητρα	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υφίστανται σημαντικά οικονομικά κίνητρα για τους ασθενείς, καθώς τα περισσότερα βιο-ομοειδή και οι παραγωγοί αναφοράς τους καλύπτονται από το νόμιμο σύστημα ασφάλισης υγείας (SHI) • Κανένας γιατρός δεν συνταγογραφεί με βάση τα κίνητρα σε εθνικό επίπεδο, υπάρχουν συνταγογραφούμενα μπόνους απόδοσης • Υπάρχει κέρδος για τους φαρμακοποιούς από τα υποκατάστατα βιο-ομοειδή λόγω υψηλότερων περιθωρίων έναντι αυθεντικών φαρμάκων εκτός ευρεσιτεχνίας.

Πηγή: IQVIA, 2020

* Tarification à l'activité (κοστολόγηση βάσει δραστηριότητας)

** Comité Economique des Produits de Santé: Οικονομική Επιτροπή Προϊόντων Υγείας της Γαλλίας



Επισκόπηση του πλαισίου πολιτικής των βιο-ομοειδών στην Γερμανία

Κατευθυντήριες Οδηγίες Χρήσης των Βιο-ομοειδών	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες εθνικές οδηγίες σχετικά με τη χρήση των βιο-ομοειδών • Οδηγίες για τα φάρμακα δημοσιεύονται από ορισμένα KVs * αλλά όχι συγκριμένα για τα βιο-ομοειδή • Σαφής θέση του ινστιτούτου Paul-Ehrlich σχετικά με τη χρήση των βιο-ομοειδών
Ανταλλαξιμότητα από τους Ιατρούς	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχει εγκεκριμένη νομοθεσία για την υποκατάσταση των βιολογικών ή βιοϊσοδύναμων φαρμάκων. Η εναλλαγή επιτρέπεται αλλά εξαρτάται μόνο από την κρίση του ιατρού. • Η συνταγογράφηση του INN δεν είναι υποχρεωτική βάση νόμου.
Υποκατάσταση βιο-ομοειδών από τα φαρμακεία	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν επιτρέπεται η υποκατάσταση των βιολογικών παραγόντων από τους φαρμακοποιούς • Μόνο για bioidentical** εκδόσεις τεσσάρων δραστικών ουσιών (epoetinalpha, epoetinzeta, filgrastim και interferonbeta-1b) επιτρέπεται η αντικατάσταση μεταξύ τους σε ορισμένες

	περιπτώσεις, π.χ. όταν υποδεικνύεται από τον συνταγογράφο γιατρό.
Τιμολόγηση	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν απαιτείται υποχρεωτική μείωση τιμής καταλόγου, υποχρεωτική αύξηση καθαρής έκπτωσης που κυμαίνεται από 7 έως 10% επί του LOE (loss of exclusivity). • Δεν υπάρχει ειδικός κανονισμός για την τιμολόγηση των βιο-ομοειδών πέρα από τις τυπικές υποχρεωτικές καθαρές εκπτώσεις
Αποζημιώσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Νοσοκομεία που χρηματοδοτούνται μέσω του συστήματος G-DRG***, με ανάθεση κόστους σε θεραπείες με βάση την ασθένεια, διαδικασία, βαθμός σοβαρότητας της κάθε ασθένειας και άλλοι παράγοντες • Πολύ ακριβά φάρμακα που εξαιρούνται από το σύστημα DRG και χρηματοδοτούνται ξεχωριστά μέσω ασφαλιστικών ταμείων
Διαγωνισμοί προσφορών	<ul style="list-style-type: none"> • Διενεργείται μέσω ταμείων υγείας (πρώην νοσοκομειακό περιβάλλον) και νοσοκομείων (κυρίως περιπατητικά προϊόντα) • Τα ταμεία υγείας κάθε περιοχής είναι υποχρεωμένα να υπογράψουν συμβόλαια με τουλάχιστον δύο εταιρείες για την προμήθειά τους
Κίνητρα	<ul style="list-style-type: none"> • Ορισμένα τοπικά ταμεία υγείας απαλλάσσουν τους ασθενείς από συν-πληρωμές για προτιμώμενα αντι-TNF ως κίνητρα για την πρόσληψή τους. • Ετήσια ευθύνη προϋπολογισμού που καθορίζονται από τα ταμεία υγείας από ειδικούς με σκοπό να ενθαρρύνουν την συνταγογράφηση των λιγότερων ακριβών επιλογών • Ομοσπονδιακοί στόχοι συνταγογράφησης για τις θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της ελαχιστοποίησης του όγκου συνταγογράφησης για αρκετά βιο-ομοειδή

Πηγή: IQVIA, 2020

* Θεσμοθετημένη ασφάλιση ιατρών «Kassenärztliche Vereinigungen»

** Βιο-ομοειδή φάρμακα που προέρχονται από την ίδια κυτταρική γραμμή και τον ίδιο τόπο παραγωγής

*** Γερμανικά DRG's (diagnostic-related group)

Επισκόπηση του πλαισίου πολιτικής των βιο-ομοειδών στην Ουγγαρία



Κατευθυντήριες Οδηγίες Χρήσης των Βιο-ομοειδών	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κλινικές οδηγίες σχετικά με τη χρήση των βιο-ομοειδών
Ανταλλαξιμότητα από τους Ιατρούς	<ul style="list-style-type: none"> • Επιτρέπεται κατά την κρίση του ιατρού • Η αλλαγή θεραπείας επιτρέπεται μόνο από βιο-ομοειδή σε πρωτότυπα ή και το ανάποδο
Υποκατάσταση βιο-ομοειδών από τα φαρμακεία	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν επιτρέπεται η υποκατάσταση των βιολογικών παραγόντων από τους φαρμακοποιούς μέχρι στιγμής

Τιμολόγηση	<ul style="list-style-type: none"> • Ο NEAK * δεν διαπραγματεύεται τις τιμές καταλόγου με τους κατασκευαστές, ο κανόνας εισόδου απαιτεί μείωση της τιμής λίστας από -30% έως -10% για κάθε επόμενο βιοϊσοδύναμο που θα εισάγεται • Κατά τη δημιουργία μιας βιολογικής ομάδας τιμών αναφοράς, το προϊόν με τις χαμηλότερες τιμές ορίζεται ως το προϊόν αναφοράς και «προτιμάται»
Αποζημιώσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Απλοποιημένη διαδικασία αποζημίωσης για τα βιοϊσοδύναμα • Τα βιοϊσοδύναμα (και βιολογικά) φάρμακα τιμολογούνται με βάση την τιμή αναφοράς ή κοντά σε αυτή και έχουν υψηλότερο επίπεδο Αποζημίωσης
Διαγωνισμοί προσφορών	<ul style="list-style-type: none"> • Ισχύουν εθνικές προσφορές, με ανάδειξη ενός νικητή στον διαγωνισμό • Υπάρχει ένα σύστημα προσφορών για βιο-ομοειδή προϊόντα. Οι προσφορές υποβάλλονται δύο φορές το χρόνο. Ο προτιμώμενος πάροχος-νικητής τους διαγωνισμού παραμένει τους επόμενους 6 μήνες.
Κίνητρα	<ul style="list-style-type: none"> • Οι γιατροί πρέπει να συμμορφώνονται με τη συνταγογράφηση ποσοστώςεων για τα βιοϊσοδύναμα φάρμακα • Το όριο της συνταγογράφησης αυξάνεται ανάλογα με το χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της πρώτης βιολογικής έκδοσης ενός βιολογικού δραστικού συστατικού

Πηγή: IQVIA, 2020

* National Health Insurance Fund of Hungary (Εθνικό Ταμείο Ασφάλισης & Υγείας της Ουγγαρίας)



Επισκόπηση του πλαισίου πολιτικής των βιο-ομοειδών στην Ιταλία

Κατευθυντήριες Οδηγίες Χρήσης των Βιο-ομοειδών	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες συνταγογράφησης για τα βιολογικά ή τα βιοϊσοδύναμα φάρμακα, μόνο η θέση από την AIFA • Το πιο πρόσφατο έγγραφο θέσης από την AIFA* για τα βιολογικά επισημαίνει πτυχές που σχετίζονται με την ανταλλαξιμότητα, την υποκατάσταση από τους φαρμακοποιούς και την βιωσιμότητα του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης
Ανταλλαξιμότητα από τους Ιατρούς	<ul style="list-style-type: none"> • Επιτρέπεται η μετάβαση σε βιοϊσοδύναμο και πρέπει να αιτιολογείται και να διαχειρίζεται από τον θεράποντα ιατρό
Υποκατάσταση βιο-ομοειδών από τα φαρμακεία	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν επιτρέπεται η υποκατάσταση των βιολογικών παραγόντων από τους φαρμακοποιούς • Επιτρέπεται η υποκατάσταση κατόπιν ειδοποίησης του γιατρού, η εφαρμογή του μέτρου διαφέρει ανά περιοχή
Τιμολόγηση	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν απαιτείται υποχρεωτική μείωση της τιμής πώλησης για το πρωτότυπο όταν ξεκινήσει η κυκλοφορία του βιο-ομοειδούς.

	<p>Αναμένεται 20-30% χαμηλότερο MSP** για τα βιο-ομοειδή έναντι του πρωτότυπου από την AIFA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Υποχρεωτικές καθαρές εκπτώσεις που ισχύουν για τους δημιουργούς του νοσοκομειακού τομέα (33,35% - 50%) • Περαιτέρω εθελοντικές εμπιστευτικές καθαρές εκπτώσεις στα νοσοκομεία αναμένονται σε περιφερειακό / τοπικό επίπεδο
Αποζημιώσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Τα νοσοκομειακά φάρμακα αποζημιώνονται πλήρως από τα εθνικά / περιφερειακά ταμεία φορολογίας. Επιλεγμένα φάρμακα υψηλού κόστους των οποίων τα έξοδα υπερβαίνουν το καθορισμένο τιμολόγιο αποζημιώνονται απευθείας από το ASLs (σύστημα «File F») • Νοσοκομεία που χρηματοδοτούνται μέσω DRG. Ανώτατα τιμολόγια που καθορίζονται από το Υπουργείο Υγείας, αλλά μπορεί να οριστούν χαμηλότερα τιμολόγια ανά περιφέρεια
Διαγωνισμοί προσφορών	<ul style="list-style-type: none"> • Μόνο μηχανισμός προμήθειας για όλα τα νοσοκομειακά φάρμακα, κυρίως μέσω περιφερειακών υγειονομικών αρχών. Μπορεί να προορίζεται μόνο για βιο-ομοειδή / από κοινού με τους κατασκευαστές εκτός διπλώματος ευρεσιτεχνίας, συνήθως μη αποκλειστική, με ένα έτος διάρκεια συμβολαίου. Η προσέγγιση προσφορών πολλαπλών νικητών χρησιμοποιείται όταν υπάρχουν περισσότερα από τρία βιο-ομοειδή διαθέσιμα. Οι προσφορές ανοίγουν εκ νέου κατά την είσοδο στην αγορά των βιο-ομοειδών. • Χρησιμοποιούνται οι τιμές αναφοράς δραστικών συστατικών κατά τη διάρκεια των διαγωνισμών για ορισμένους βιολογικούς παράγοντες υψηλού κόστους
Κίνητρα	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν σημαντικά κίνητρα για τον ασθενή, αλλά ο αντίκτυπος στην πληρωμή περιορίζεται από τις τιμές αναφοράς • Χωρίς επίσημο όριο στην συνταγογράφηση των βιολογικών σε εθνικό επίπεδο. Εισήχθη όριο συνταγών για ομάδες γιατρών από ορισμένες περιοχές. • Παρακολούθηση συνταγογράφησης για τα πρωτότυπα και τα βιο-ομοειδή σε όλες σχεδόν τις περιοχές.

Πηγή: IQVIA, 2020

*Italian Medicines Agency (Οργανισμός Φαρμάκων), **MSP = Manufacturer Selling Price

Επισκόπηση του πλαισίου πολιτικής των βιο-ομοειδών στην Πολωνία



Κατευθυντήριες Οδηγίες Χρήσης των Βιο-ομοειδών	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες από το κράτος σχετικά με τη χρήση των βιοϊσοδύναμων φαρμάκων
Ανταλλαξιμότητα από τους Ιατρούς	<ul style="list-style-type: none"> • Επιτρέπεται κατά την κρίση του ιατρού
Υποκατάσταση βιο-ομοειδών από τα φαρμακεία	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν επιτρέπεται η υποκατάσταση των βιολογικών παραγόντων από τους φαρμακοποιούς

	<ul style="list-style-type: none"> • Τα φαρμακεία υποχρεούνται από νομική άποψη να ενημερώνουν τους ασθενείς ότι είναι διαθέσιμη μια φθηνότερη εναλλακτική λύση για τη μάρκα / τον δημιουργό φαρμάκου
Τιμολόγηση	<ul style="list-style-type: none"> • Υποχρεωτική μείωση αρχικής τιμής καταλόγου 25% κατά την λήξη του συμβολαίου της πατέντας • Αναφορά τιμών για μεγάλες ομάδες σε περιβάλλον λιανικής και ανά μόριο σε περιβάλλον νοσοκομείου
Αποζημιώσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Τα νοσοκομεία έχουν αυτονομία όσον αφορά την αγορά, αλλά λαμβάνουν αποζημίωση εντός εθνικού συνόλου όρια (ανά μόριο), οπότε υπάρχει ένα ισχυρό οικονομικό κίνητρο για την αγορά βιο-ομοειδών
Διαγωνισμοί προσφορών	<ul style="list-style-type: none"> • Διαγωνισμοί σε ισχύ σε εθνικό και νοσοκομείο επίπεδο • Ανατίθενται συμβόλαια σε πολλαπλούς νικητές • Τα μεμονωμένα νοσοκομεία συνήθως οργανώνουν προσφορές μία φορά το χρόνο, αλλά μπορεί να συμβεί περισσότερο ή λιγότερο συχνά κατά τη διάρκεια του χρόνου
Κίνητρα	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν σε ισχύ επίσημα όρια ποσοστώσεων στα βιο-ομοειδή, ωστόσο τα βιο-ομοειδή είναι η οικονομικότερη επιλογή και συχνά συνταγογραφούνται σε ασθενείς που δεν έχουν ξεκινήσει την θεραπεία τους • Στη ρύθμιση λιανικής υπάρχει ένα σταθερό ποσοστό επιστροφής ανά μόριο, το οποίο δημιουργεί ένα οικονομικό κίνητρο για τους ασθενείς να αγοράζουν βιοϊσοδύναμα • Το Υπουργείο Υγείας είναι πρόθυμο να αυξήσει τη χρήση των βιο-ομοειδών σε μια προσπάθεια για εξοικονόμηση χρημάτων

Πηγή: IQVIA, 2020



Επισκόπηση του πλαισίου πολιτικής των βιο-ομοειδών στην Ρουμανία

Κατευθυντήριες Οδηγίες Χρήσης των Βιο-ομοειδών	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες από το κράτος σχετικά με τη χρήση των βιοϊσοδύναμων φαρμάκων
Ανταλλαξιμότητα από τους Ιατρούς	<ul style="list-style-type: none"> • Οι οδηγίες θεραπείας δεν παρέχουν σαφή καθοδήγηση στους γιατρούς σχετικά με την ανταλλαξιμότητα • Επιτρέπεται κατά την κρίση του ιατρού, αλλά δεν συμβαίνει στην πράξη
Υποκατάσταση βιο-ομοειδών από τα φαρμακεία	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν επιτρέπεται η υποκατάσταση των βιολογικών παραγόντων από τα φαρμακεία
Τιμολόγηση	<ul style="list-style-type: none"> • Υποχρεωτική μείωση της αρχικής τιμής 20% μετά την απώλεια προστασίας • Θα πρέπει να πληρούνται δύο προϋποθέσεις για την τιμολόγηση των βιο-ομοειδών: <ol style="list-style-type: none"> 1) το βιο-ομοειδές θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 20% χαμηλότερο από την αρχική τιμή. 2) η τιμή του προϊόντος στη Ρουμανία θα πρέπει να είναι χαμηλότερη από το καλάθι 12 χωρών (6 Ανατολικές και 6 χώρες της Δυτικής ΕΕ)

Αποζημιώσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Επιστροφή χρημάτων βάσει επωνυμίας • Το σύστημα αποζημίωσης επιτρέπει ένα ασφάλιστρο 20% για το προϊόν αναφοράς έναντι της τιμής του βιο-ομοειδούς που περιορίζει τεχνητά τα κίνητρα για τους πληρωτές ή τους γιατρούς να εξετάσουν το ενδεχόμενο μετάβασης στο βιο-ομοειδές
Διαγωνισμοί προσφορών	<ul style="list-style-type: none"> • Διαγωνισμοί σε ισχύ σε νοσοκομείο επίπεδο • Ανάδειξη ενός νικητή στους διαγωνισμούς
Κίνητρα	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν ποσοστώσεις ή κίνητρα σχετικά με τη συνταγογράφηση βιο-ομοειδών

Πηγή: IQVIA, 2020

Επισκόπηση του πλαισίου πολιτικής των βιο-ομοειδών στην Ισπανία



Κατευθυντήριες Οδηγίες Χρήσης των Βιο-ομοειδών	<ul style="list-style-type: none"> • Καμία καθοδήγηση σε εθνικό επίπεδο. Οι περιφερειακοί φορείς ενδέχεται να αξιολογούν τα βιοϊσοδύναμα, αλλά η πρόσβαση ελέγχεται πρωτίστως σε νοσοκομειακό επίπεδο
Ανταλλαξιμότητα από τους Ιατρούς	<ul style="list-style-type: none"> • Επιτρέπεται αλλά δεν επιβάλλεται. Εξαρτάται από την απόφαση του γιατρού η αντικαταστήσει με βιο-ομοειδές
Υποκατάσταση βιο-ομοειδών από τα φαρμακεία	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν επιτρέπεται η υποκατάσταση των βιολογικών παραγόντων από τα φαρμακεία
Τιμολόγηση	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν απαιτείται υποχρεωτική μείωση τιμών για τα βιο-ομοειδή κατά την κυκλοφορία, αλλά τα περισσότερα ξεκινάνε με 25-30% χαμηλότερη τιμή από το βιολογικό φάρμακο αναφοράς • Η πολιτική τιμών αναφοράς ισχύει για τα νοσοκομειακά προϊόντα, αλλά εφαρμόζεται με καθυστέρηση στην είσοδο της αγοράς των βιο-ομοειδών, επί του παρόντος γίνεται για εποετίνη (epoetin), φιλγραστίμη (filgrastim), ινφλιξιμάμπη (infliximab), σωματοτροπίνη (somatotropin)
Αποζημιώσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Η πλειονότητα των βιο-ομοειδών στα νοσοκομεία αποζημιώνονται σε όλες τις περιφέρειες • Τα νοσοκομεία χρηματοδοτούνται μέσω κατανομής του προϋπολογισμού από περιφερειακές υγειονομικές αρχές και λειτουργούν ως ανεξάρτητα στους προϋπολογισμούς με δική τους εξουσία για τη λήψη αποφάσεων
Διαγωνισμοί προσφορών	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν εθνικές αγορές αυτήν τη στιγμή • Ορισμένες περιφέρειες χρησιμοποιούν προσφορές για νοσοκομειακά προϊόντα υψηλού κόστους, αλλά οι συνθήκες διαφέρουν από προσφορά σε προσφορά: 1 έτος ή περισσότερο, μοναδικούς ή πολλούς νικητές, αλλά η τιμή συνήθως είναι το κύριο κριτήριο ωστόσο μερικές φορές μπορεί να αξιολογηθούν και κάποια άλλα ποιοτικά χαρακτηριστικά

Κίνητρα	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν σημαντικά κίνητρα για τον ασθενή, αλλά ο αντίκτυπος στην πληρωμή περιορίζεται από τις τιμές αναφοράς • Δεν υπάρχουν σε εθνικό επίπεδο επίσημες ποσοστώσεις για τις συνταγές των βιο-ομοειδών. Ωστόσο, ορισμένες περιοχές χρησιμοποιούν ποσοστώσεις συνταγογράφησης για την προώθηση της χρήσης βιο-ομοειδών, αλλά σε μεγάλο βαθμό δεν εφαρμόζονται • Τα κίνητρα συνταγογράφησης ενδέχεται να χρησιμοποιούνται σε περιφερειακό ή νοσοκομειακό επίπεδο, αλλά δεν είναι διαφανή. Η ιατρική συνταγογράφηση συχνά παρακολουθείται από νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή ενθαρρύνεται από ευκολότερη διοικητική διαδικασία
---------	--

Πηγή: IQVIA, 2020



Επισκόπηση του πλαισίου πολιτικής των βιο-ομοειδών στην Σουηδία

Κατευθυντήριες Οδηγίες Χρήσης των Βιο-ομοειδών	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κλινικές οδηγίες σχετικά με τη χρήση βιο-ομοειδών
Ανταλλαξιμότητα από τους Ιατρούς	<ul style="list-style-type: none"> • Επιτρέπεται κατά την κρίση του θεράποντα ιατρού
Υποκατάσταση βιο-ομοειδών από τα φαρμακεία	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν επιτρέπεται η υποκατάσταση των βιολογικών παραγόντων από τα φαρμακεία
Τιμολόγηση	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν απαιτείται υποχρεωτική μείωση της αρχικής τιμής τιμοκαταλόγου σχετικά με το LOE (loss of exclusivity) • Δεν υπάρχουν επίσημες υποχρεωτικές εκπτώσεις για τα βιο-ομοειδή • Δωρεάν τιμολόγηση βιο-ομοειδών, χωρίς ειδικούς κανόνες τιμολόγησης
Αποζημιώσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Χωρίς κάποια ξεχωριστή διαδικασία για τα βιο-ομοειδή
Διαγωνισμοί προσφορών	<ul style="list-style-type: none"> • Οι προσφορές εφαρμόζονται στη λιανική αγορά εάν οι ασθενείς ελέγχουν οι ίδιοι τα φάρμακα που θα προμηθευτούν και επιλέγουν να τα προμηθευτούν στο φαρμακείο ή στην αγορά του νοσοκομείου εάν το προϊόν χορηγείται στον ασθενή κατευθείαν μέσα στο νοσοκομείο • Διαγωνισμοί σε ισχύ σε εθνικό και περιφερειακό επίπεδο • Ανάδειξη ενός νικητή διαγωνισμού στις περισσότερες περιπτώσεις, με εξαίρεση έναν διαγωνισμό για το infliximab που χωρίστηκε μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία ήδη και ασθενών που δεν έχουν ξεκινήσει να λαμβάνουν θεραπεία
Κίνητρα	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν υπάρχουν σημαντικά κίνητρα για τους ασθενείς σχετικά με τη χρήση βιο-ομοειδών • Τοπικές οδηγίες συνταγογράφησης συμπεριλαμβανομένου μιας συγκεκριμένης περιοχής προσφορών

Πηγή: IQVIA, 2020



Επισκόπηση του πλαισίου πολιτικής των βιο-ομοειδών στο Ηνωμένο Βασίλειο

Κατευθυντήριες Οδηγίες Χρήσης των Βιο-ομοειδών	<ul style="list-style-type: none">• Ακολουθείτε η ρυθμιστική αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου, η Ρυθμιστική Υπηρεσία Φαρμάκων και Προϊόντων Υγείας (MHRA) ακολουθεί τις κανονιστικές αποφάσεις που λαμβάνονται από τον EMA. Όπου η NICE * έχει προτείνει ήδη το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο, θα ισχύ η ίδια καθοδήγηση κανονικά για ένα βιο-ομοειδές.
Ανταλλαξιμότητα από τους Ιατρούς	<ul style="list-style-type: none">• Επιτρέπεται κατά την κρίση του θεράποντα ιατρού
Υποκατάσταση βιο-ομοειδών από τα φαρμακεία	<ul style="list-style-type: none">• Δεν επιτρέπεται η υποκατάσταση των βιολογικών παραγόντων από τα φαρμακεία• Σε ορισμένα νοσοκομεία και χώρους πρωτοβάθμιας περίθαλψης, οι εξοικονομήσεις έχουν συμβάλει στην παροχή ειδικών Φαρμακοποιών ώστε να επιβλέπουν και να βοηθούν τη διαδικασία αλλαγής θεραπείας, παρέχοντας υποστήριξη στους ασθενείς και απελευθερώνοντας άλλο κλινικό προσωπικό για να επικεντρωθεί στην τακτική παροχή υπηρεσιών υγείας
Τιμολόγηση	<ul style="list-style-type: none">• Δωρεάν τιμολόγηση σε επίπεδο τιμής από αγορά στο φαρμακείο , κατόπιν έγκρισης από τους κανονισμούς• Οι τιμές καταλόγου του NHS των βιο-ομοειδών φαρμάκων διέπονται από τους όρους του προγράμματος της εθελοντικής τιμολόγησης, όπου ο κατασκευαστής επιλέγει το πρόγραμμα• Δεν απαιτείται υποχρεωτική μείωση της τιμής πώλησης του κατασκευαστή του πρωτότυπου φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του βιο-ομοειδούς• Δεν υπάρχουν επίσημες υποχρεωτικές εκπτώσεις για τα βιο-ομοειδή
Αποζημιώσεις	<ul style="list-style-type: none">• Ακολουθεί την τυπική διαδικασία για την τιμολόγηση ως πρωτότυπο, αποζημιώνεται το 100% από τον NHS
Διαγωνισμοί προσφορών	<ul style="list-style-type: none">• Ανάδειξη πολλών νικητών στους οποίους ανατίθενται συμβόλαια μέσω περιφερειακών διαγωνισμών
Κίνητρα	<ul style="list-style-type: none">• Δεν υπάρχουν σημαντικά κίνητρα προς τους ασθενείς για τη χρήση των βιο-ομοειδών• Χωρίς επίσημες ποσοτώσεις για τα βιο-ομοειδή αλλά το NHS στην Αγγλία έχει θέσει εθνικούς στόχους για να εξοικονομήσει χρήματα το NHS από τη χρήση των βιολογικών φαρμάκων και τον ανταγωνισμό με τα βιο-ομοειδή. Οι προτάσεις που είναι σε ισχύ υποστηρίζουν την συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων

Πηγή: IQVIA, 2020

*National Institute for Health and Care Excellence, Health Technology Assessment body

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

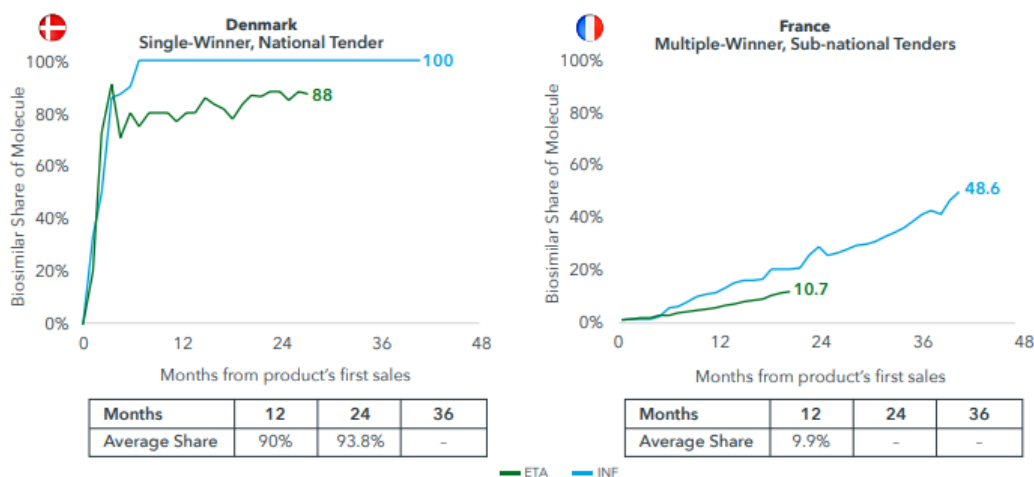
Η ΔΙΕΙΣΔΥΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΧΩΡΩΝ ΤΗΣ Ε.Ε.

5.1 Μελέτη περίπτωσης (Case study): Χώρες με αυξημένη διείσδυση βιο-ομοειδών και λόγοι που συντελούν στην αυξημένη χρήση

Η Δανία και γενικότερα οι χώρες της βόρειας Ευρώπης φαίνεται να παρουσιάζουν την μεγαλύτερη χρήση και διείσδυση βιο-ομοειδών ανάμεσα στις χώρες της Ευρώπης. Οι λόγοι που συμβάλουν στην αυξημένη διείσδυση ποικίλουν από χώρα σε χώρα ωστόσο μερικοί κύριοι λόγοι αναφέρονται παρακάτω:

- Η σωστή και συντονισμένη προώθηση των βιο-ομοειδών από τους εθνικούς οργανισμούς υγείας της κάθε χώρας φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην γρήγορη και αυξημένη χρήση των βιο-ομοειδών. Παράδειγμα των παραπάνω αποτελούν οι χώρες της Νορβηγίας και της Δανίας.

- Τρόποι διαγωνισμών. Η χρήση των βιο-ομοειδών ποικίλλει σημαντικά μεταξύ νοσοκομειακών και λιανικών προϊόντων, δεδομένου ότι τα προϊόντα λιανικής δεν διαχειρίζονται μέσω αυστηρών μηχανισμών, όπως διαγωνισμοί. Η χρήση ενός νικητή στους διαγωνισμούς των νοσοκομειακών προϊόντων μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη και γρηγορότερη χρήση των βιο-ομοειδών. Η μέτρια έως χαμηλή χρήση των βιο-ομοειδών καταγράφεται στις αγορές όπου δεν υπάρχουν εθνικές προσφορές – συμπεριλαμβανομένων Γερμανίας, Κάτω Χωρών, Γαλλίας, Ιταλίας και Ισπανίας – επομένως οι γιατροί χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να εξοικειωθούν με τα βιο-ομοειδή προϊόντα και να ξεκινήσουν να τα συνταγογραφούν συχνότερα. Αντίθετα, η χρήση εθνικών προσφορών οδηγεί σε γρηγορότερη και υψηλότερη διείσδυση των βιο-ομοειδών, ιδιαίτερα όταν πραγματοποιούνται ως μεμονωμένοι διαγωνισμοί με μοναδικούς νικητές, όπως στη περίπτωση της Νορβηγίας και της Δανίας (Διάγραμμα 5.1.1).



Πηγή: (IQVIA MIDAS, Mar 2018; IQVIA Global Consulting Services, July 2018)

Διάγραμμα 5.1.1: Η διείσδυση των βιο-ομοειδών σε Δανία και Γαλλία

- Αυξημένη διαχείριση σε εθνικό επίπεδο. Η ανάδειξη ενός μοναδικού νικητή στους διαγωνισμούς βοηθάει στο να αποκτά μια κανονική τιμή χωρίς μεγάλη έκπτωση και στο να μην μειώνεται με γρήγορους ρυθμούς η τιμή των βιο-ομοειδών, με αποτέλεσμα να υπάρχει μια πιο βιώσιμη αγορά για αυτά.

- Η παρότρυνση για συνταγογράφηση βιο-ομοειδών και η εκπαίδευση των ιατρών από τους κατασκευαστές και τους αρμόδιους φορείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη Νορβηγία και τη Δανία, όπου οι γιατροί είναι στο επίκεντρο της διαδικασίας λήψης αποφάσεων σε σχέση με τα βιοϊσοδύναμα φάρμακα, η λήψη του βιο-ομοειδούς infliximab ήταν ταχεία και παρατεταμένη. Αυτές οι χώρες αποδεικνύουν ότι εμπιστεύονται και εξουσιοδοτούν τους γιατρούς να λαμβάνουν τις σωστές αποφάσεις κάτι που αποτελεί βασικό στοιχείο για τη διασφάλιση της μακροπρόθεσμης βιωσιμότητας της αγοράς.

- Η παρακίνηση των κατασκευαστών: Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών είναι επιλέξιμος για χρήση βιο-ομοειδών, έτσι ώστε οι κατασκευαστές βιο-ομοειδών να μπορούν να ανταγωνίζονται για έναν σημαντικό όγκο φαρμάκων. Επίσης, οι κατασκευαστές μπορούν να έχουν την ικανότητα για μελλοντικές προβλέψεις στην αγορά κάτι που τους προσφέρει μεγαλύτερη σταθερότητα. Για παράδειγμα, στη Νορβηγία και τη Δανία, όλοι οι ασθενείς (τόσο υφιστάμενοι όσο και πριν από τη θεραπεία) είναι επιλέξιμοι για χρήση βιοϊσοδύναμων. Η συμμετοχή του γιατρού είναι το κλειδί για την επιτυχία αυτού του μοντέλου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, σε καθεμία από αυτές τις αγορές της Νορβηγίας και της Δανίας, η επιλογή για χρήση βιο-

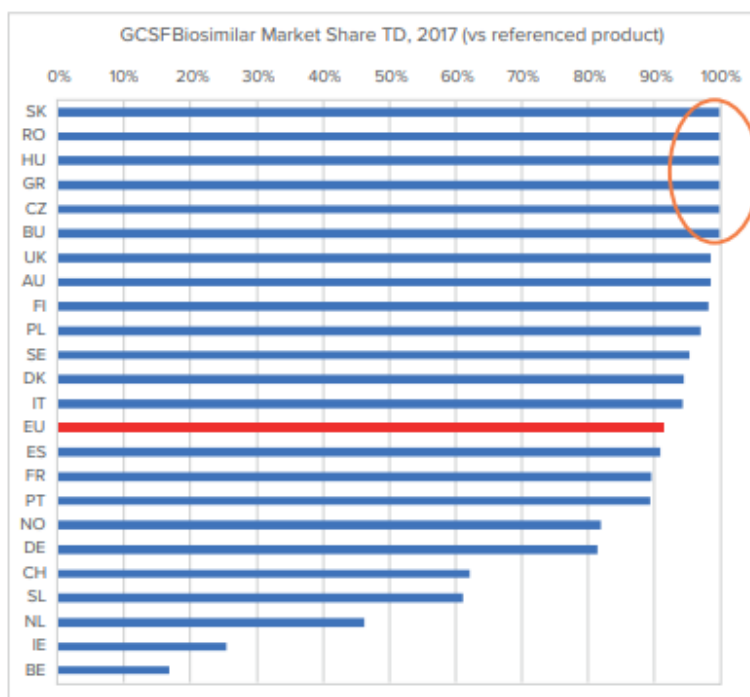
ομοειδούς παραμένει στα χέρια του ιατρού, ο οποίος είναι ο πιο κατάλληλος να εκτιμήσει τις ανάγκες του ασθενούς του. (IQVIA, 2016)

5.2 Μελέτη περίπτωσης: Χώρες με μειωμένη διείσδυση βιο-ομοειδών και λόγοι που συντελούν στην χαμηλή χρήση

Βέλγιο: Μια χώρα όπου γενικά υπάρχει χαμηλή διείσδυση και χρήση βιο-ομοειδών είναι το Βέλγιο (βλ. Πίνακας 4.2.1-C). Οι λόγοι που συντελούν στην χαμηλή χρήση των βιο-ομοειδών προϊόντων στο Βέλγιο είναι περίπλοκοι και είναι σχετικά δύσκολο να αναλυθούν καθώς όπως έχει σημειωθεί ήδη κάθε χώρα διαθέτει του δικούς της κανόνες ρύθμισης της αγοράς φαρμάκων. Οι πιο σημαντικοί λόγοι όμως είναι:

- Ο μεγάλος χρόνος πρόσβασης σε βιο-ομοειδή φάρμακα που διαρκεί σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα (11 μήνες) για εγκεκριμένα φάρμακα.
- Ότι η κυβέρνηση ορίζει τις μέγιστες τιμές για όλα τα φάρμακα και τα βιο-ομοειδή τιμολογούνται συνήθως μέσω της τιμής του φαρμάκου αναφοράς. Υπάρχει υποχρεωτική έκπτωση 9% από το βιολογικό προϊόν αναφοράς, αλλά οι εκπτώσεις συνηθίζεται να είναι πάνω από 30,0%. Επομένως, θα μπορούσαμε να πούμε ότι η χώρα του Βελγίου έχει μια παθητική εθνική διαχείριση (δηλαδή σταθερή τιμή μείωσης των βιο-ομοειδών).
- Για τα βιο-ομοειδή, οι διαγωνισμοί των προσφορών (συνήθως διαρκούν 18 μήνες συνολικά) πραγματοποιούνται από νοσοκομεία και μπορεί να είναι ξεχωριστές για νέους ασθενείς και ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία. Συνεπώς, οι περισσότεροι ασθενείς παραμένουν εκτός εμβέλειας για τους κατασκευαστές.
- Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα κίνητρα συνταγογράφησης για τα βιο-ομοειδή προς τους ιατρούς. Όπως για παράδειγμα ότι, δεν ορίζονται κάποιες συγκεκριμένες ποσοστώσεις συνταγογράφησης για τα βιο-ομοειδή. Σημειώνεται ότι ένας σημαντικός παράγοντας των βιο-ομοειδών στο Βέλγιο είναι ότι το σύστημά του καθορίζει ποσοστώσεις για θεραπείες χαμηλού κόστους. Ωστόσο, το γεγονός ότι οι ποσοστώσεις παροτρύνουν τις θεραπείες «χαμηλού κόστους» γενικά, αντί να αναφέρουν κάτι πιο συγκεκριμένο για τα βιο-ομοειδή, έχει οδηγήσει σε χαμηλή διείσδυση στην αγορά.
- Ακόμη ένα σημαντικό εμπόδιο για τη διείσδυση των βιο-ομοειδών αποτελεί το γεγονός ότι το σύστημα προσφορών του Βελγίου περιλαμβάνει κριτήρια που μπορεί να μην έχουν καμία σχέση με την τιμή, όπως η ταχύτητα παράδοσης. (KPMG, 2019)

Ανατολική Ευρώπη: Σε πολλές αγορές χωρών της Ανατολικής Ευρώπης, η χρήση των βιολογικών φαρμάκων ήταν ιστορικά σε χαμηλά επίπεδα, εν μέρει λόγω του υψηλού κόστους. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια με την είσοδο των βιο-ομοειδών παραγόντων στην αγορά αυτών των χωρών η χρήση και η πρόσβαση έχει ξεκινήσει να αυξάνεται. Το γεγονός αυτό συμβαίνει γιατί πρόκειται συχνά για χώρες με χαμηλό ΑΕΠ / κατά κεφαλήν, όπου το κίνητρο για μετάβαση σε πιο φθηνά βιοϊσοδύναμα είναι συχνά ισχυρό. Επιπλέον, υπάρχουν ορισμένα παραδείγματα όπου η χρήση των βιο-ομοειδών έχει ξεπεράσει εξολοκλήρου τη χρήση των αντίστοιχων φαρμάκων αναφοράς (βλ. Διάγραμμα 5.2.1). Παρόλα αυτά, η χρήση των βιο-ομοειδών ειδικά όσον αφορά σε νοσοκομειακό επίπεδο (η κίνηση των βιο-ομοειδών στις ανατολικές χώρες αφορά κατά ένα μεγάλο ποσοστό το κομμάτι λιανικής) παραμένει σε σχετικά χαμηλό σημείο κάτι το οποίο πιθανόν να οφείλεται και στα αδύναμα και ανοργάνωτα συστήματα υγείας που διαθέτουν οι χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, ειδικά σε σχέση με αυτά της βόρειας και κεντρικής Ευρώπης.



Πηγή: (The Impact of Biosimilar Competition in Europe, IQVIA, 2018)

Διάγραμμα 5.2.1: (Το μερίδιο αγοράς του βιο-ομοειδούς - GCSF (glycoprotein) σε σχέση με το προϊόν αναφοράς, 2017)

Επομένως, τα κύρια προβλήματα και λόγοι που συμβάλουν στην μειωμένη διείσδυση των βιο-ομοειδών στις χώρες της Ευρώπης αποτελούν τα εξής:

- Η αργή πρόσβαση των χωρών σε καινοτόμα φάρμακα και οι χρονοβόρες διαδικασίες εισαγωγής τους στα συστήματα υγείας.
- Η έλλειψη οργανωμένων μηχανισμών προστασίας και ελέγχου της αγοράς των βιολογικών φαρμάκων. Με αποτέλεσμα συχνά να δημιουργούνται φαινόμενα μονοπωλίου και αθέμιτου ανταγωνισμού που έχει ως συνέπεια πολλές φορές να αποκλείονται ορισμένα βιο-ομοειδή από τις αγορές. Ένα παράδειγμα αποτελεί η χώρα της Ελβετίας όπου υπάρχει τελείως ελεύθερη αγορά.
- Η μη προσφορά κινήτρων σε ιατρούς με αποτέλεσμα συχνά και αυτοί με την σειρά τους να μη συνταγογραφούν βιο-ομοειδή προς τους ασθενείς.
- Η μη οργανωμένη και σωστή ενημέρωση των ιατρών και των επαγγελματιών υγείας με αποτέλεσμα πολλές φορές ακόμα και οι ίδιοι οι ιατροί να μην διαθέτουν την σωστή πληροφόρηση για την ορθή χρήση των βιο-ομοειδών. Ως εκ τούτου, να μην συνταγογραφούν οι ιατροί βιο-ομοειδή προϊόντα προς του ασθενείς.

5.3 Η προσφορά κινήτρων με σκοπό την μεγαλύτερη διείσδυση των βιο-ομοειδών σε ευρωπαϊκές χώρες

Γενικότερα, με βάση την μέχρι στιγμής εικόνα που διαμορφώνεται στην αγορά των βιο-ομοειδών στις ευρωπαϊκές χώρες θα μπορούσαμε να πούμε ότι η διείσδυση των βιο-ομοειδών στις αγορές επηρεάζεται και εξαρτάται από τρεις κύριους παράγοντες:

1. Μηχανισμοί ελέγχου της αγοράς: Δηλαδή μηχανισμοί για τον έλεγχο των τιμών στην αγορά των βιο-ομοειδών, όπως η επιβολή υποχρεωτικών εκπτώσεων στην τιμή των βιο-ομοειδών καθώς και στην τιμή των πρωτότυπων φαρμάκων και κεντρικός έλεγχος τις αγορές των βιο-ομοειδών. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο παίζουν και οι μηχανισμοί για την πρόσβαση των βιο-ομοειδών στις αγορές, όπως οι υποκατάσταση των βιο-ομοειδών στα φαρμακεία, ο χρόνος πρόσβασης και εισαγωγής των εγκεκριμένων βιο-ομοειδών στα συστήματα υγείας, όπως και η υποχρεωτική συνταγογράφηση των βιοϊσοδύναμων βάσει διεθνούς κοινής ονομασίας – INN.

2. Σημαντικό ρόλο στην διείσδυση των βιο-ομοειδών φαίνεται να έχουν και οι συνταγογράφοι ιατροί της κάθε χώρας. Όπως έχει παρατηρηθεί από τα μέχρι στιγμής παραδείγματα των ευρωπαϊκών χωρών, η γνώμη και η σωστή ενημέρωση των ιατρών για τα βιο-ομοειδή αποτελεί σημαντικό παράγοντα ως προς την χρήση των βιο-ομοειδών. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν οι χώρες της Δανίας και της Νορβηγίας όπου οι ιατροί των συγκεκριμένων χωρών αποτελούν ένα από τα κυριότερα κομμάτια των αποφάσεων που λαμβάνονται για τη χρήση των βιο-ομοειδών.
3. Το επίπεδο και ο τύπος του ανταγωνισμού που υπάρχει σε κάθε χώρα φαίνεται να επηρεάζει την χρήση των βιο-ομοειδών σε κάθε χώρα. Αναφερόμενοι στον τύπο του ανταγωνισμού εννοούμε την «διαμάχη» που υπάρχει ανάμεσα στο πρωτότυπο φάρμακο αναφοράς και το αντίστοιχο βιο-ομοειδές. Όπως είναι λογικό το πρωτότυπο φάρμακο προσπαθεί να προστατεύσει τη θέση και τα μερίδια που κατέχει στην αγορά, με αποτέλεσμα πολλές φορές να δημιουργούνται διαμάχες και να χρησιμοποιούνται ακόμα και αθέμιτοι τρόποι υπεράσπισης ανάμεσα στους κατασκευαστές. Μερικά παραδείγματα ανταγωνισμού είναι: Αξιώσεις ευρεσιτεχνίας / προκλήσεις, προστασία του brand του φαρμάκου και η μεγάλη μείωση των τιμών στα φάρμακα ώστε να κερδίσουν ακόμα μεγαλύτερο μερίδιο αγοράς.

Τέλος, για να επιτευχθεί μεγαλύτερη διείσδυση βιο-ομοειδών στις ευρωπαϊκές αγορές θα πρέπει κάθε χώρα που σχεδιάζει τις πολιτικές της να λαμβάνει υπόψη της όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν την αγορά των βιολογικών φαρμάκων. Αυτοί οι παράγοντες είναι:

- ✓ Η πρόσβαση των ασθενών στα φάρμακα
- ✓ Η γνώμη και η πρόθεση συνταγογράφησης των ιατρών
- ✓ Οι προϋπολογισμοί συστημάτων υγείας κάθε χώρας,
- ✓ Υγιές επίπεδο προμηθειών φαρμάκων στα νοσοκομεία αλλά και γενικότερα σε όλο το φάσμα της εφοδιαστικής αλυσίδας
- ✓ Υγιές επίπεδο ανταγωνισμού ανάμεσα στους κατασκευαστές
- ✓ Να λαμβάνονται υπόψη οι ανάγκες όλων των ενδιαφερόμενων μερών (ασθενών, επαγγελματιών υγείας, πληρωτών και κατασκευαστών)
- ✓ Η ασφαλής και υψηλή ποιότητα βιολογικών φαρμάκων

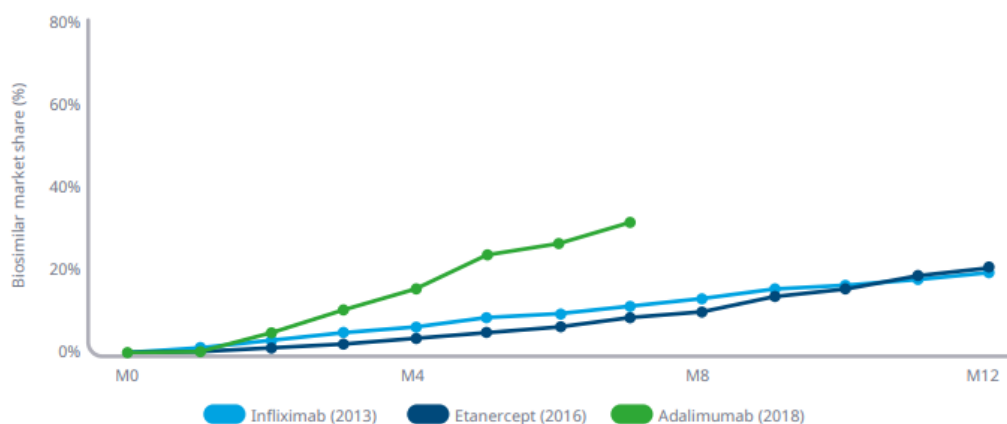
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ ΤΗΣ ΑΔΑΛΙΜΟΥΜΑΜΠΗΣ (ADALIMUMAB)

6.1 Η μελέτη περίπτωσης για το Humira και τα βιο-ομοειδή του

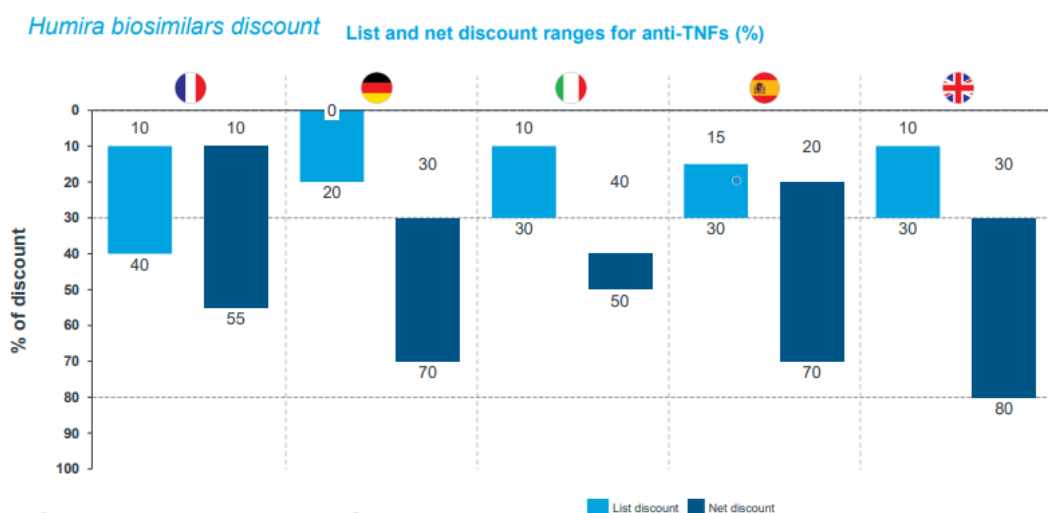
Η παρακάτω ανάλυση αποτελεί μια προσπάθεια, έτσι ώστε, να αποτυπωθεί καλύτερα το επίπεδο των πωλήσεων των βιο-ομοειδών φαρμάκων στις χώρες τις Ε.Ε. και το κατά πόσο έχουν καταφέρει τα βιο-ομοειδή να διεισδύσουν αποτελεσματικά στην αγορά των ευρωπαϊκών χωρών εξοικονομώντας ταυτόχρονα πόρους για τα συστήματα υγείας των κρατών της ΕΕ.

Το Humira, το οποίο είναι το best-seller φάρμακο στην Ευρώπη, παρουσίασε μια πολύ γρήγορη και άμεση πρόσληψη από τα συστήματα υγείας των ευρωπαϊκών χωρών. Αρκετά βιο-ομοειδή για το adalimumab (Hymgiz, Imraldi) ήταν διαθέσιμα αμέσως μετά την λήξη αποκλειστικότητας του Humira. Λόγω του μεγέθους των δαπανών (~ 2% των συνολικών δαπανών για φάρμακα στην Ευρώπη), πολλές χώρες είχαν προετοιμαστεί εκ των προτέρων για την είσοδο των βιο-ομοειδών του Humira. Αυτό τονίζεται από την καμπύλη απορρόφησης για τα βιο-ομοειδή της αδαλιμουμάμπης (adalimumab) τα οποία εντός των πρώτων 7 μηνών από την κυκλοφορία ήταν αρκετά αυξημένη κατά ένα ποσοστό ~ 20% μεγαλύτερο από τα προηγούμενα μεγάλα βιοϊσοδύναμα που κυκλοφόρησαν όπως το infliximab το 2013 και το etanercept το 2016 (διάγραμμα 6.1.1). Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι τα βιο-ομοειδή του Humira έχουν προσφέρει σημαντικές καθαρές εκπτώσεις που κυμαίνονται από 10% έως 80% σε ορισμένες αγορές (διάγραμμα 6.1.2). (IQVIA, 2019)



Πηγή: (IQVIA, 2019)

Διάγραμμα 6.1.1: Το ποσοστό πρόσληψης των τριών βιο-ομοειδών στις 5 μεγαλύτερες αγορές της Ευρώπης



Πηγή: (IQVIA, 2019)

Διάγραμμα 6.1.2: Οι καθαρές εκπτώσεις (net discount) και οι εκπτώσεις λίστας (list discount) που προσφέρουν τα βιο-ομοειδή του Humira στις αγορές της Γαλλίας, Γερμανίας, Ιταλίας, Ισπανίας και του Ηνωμένου Βασιλείου. Οι εκπτώσεις των τιμών της λίστας βλέπουμε ότι κυμαίνονται από 0-40% ενώ οι εκπτώσεις στις καθαρές τιμές βλέπουμε ότι κυμαίνονται από 10-80%.

Στα παραπάνω διαγράμματα (6.1.1–6.1.2) αποτυπώνεται η εικόνα των πωλήσεων του Humira και των 5 βιο-ομοειδών φαρμάκων (Amgevita, Hulio, Hyrimorz, Idacio και Imraldi), όλα τα παραπάνω φάρμακα έχουν κοινή δραστική ουσία την αδαλιμουμάμπη (adalimumab). Οι πωλήσεις αποτυπώνονται σε επίπεδο νοσοκομειακών πωλήσεων και περιλαμβάνουν τις πωλήσεις που πραγματοποιήθηκαν σε 8 χώρες της Ε.Ε. (Γαλλία, Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιταλία, Ισπανία, Ουγγαρία,

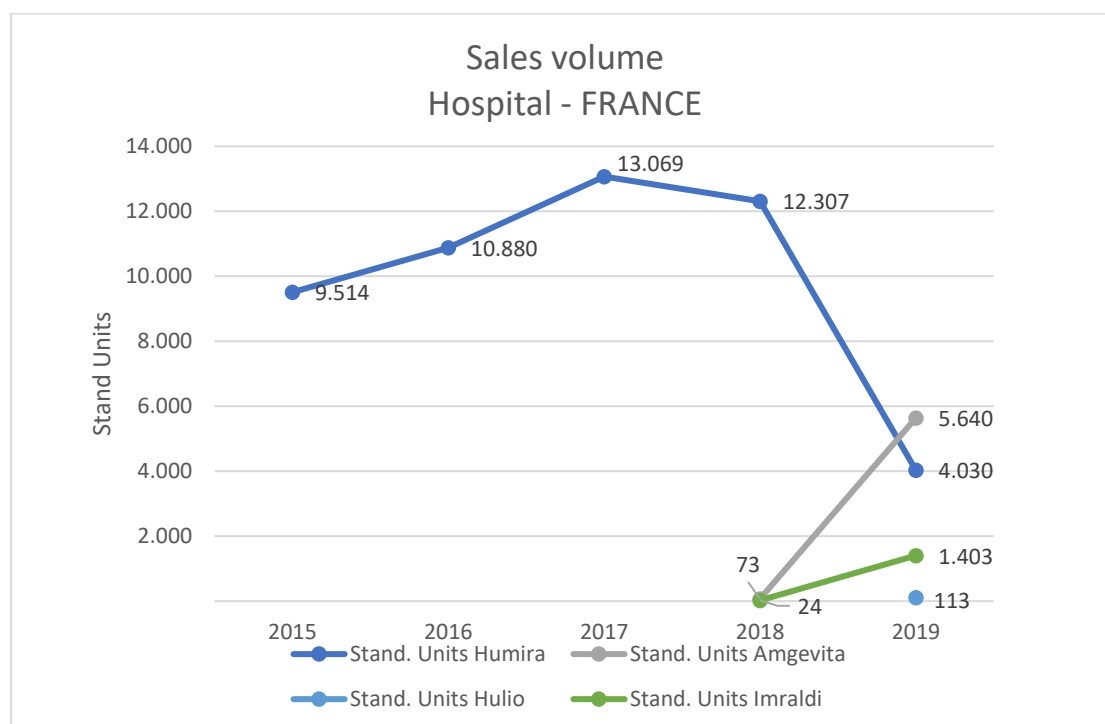
Πολωνία και Σουηδία) τα τελευταία 5 έτη (2015-2019). Τα δεδομένα που αναλύθηκαν προέρχονται από την IQVIA.

6.2 Ανάλυση νοσοκομειακών πωλήσεων για την δραστική ουσία της αδαλιμουμάμπης (adalimumab)

Στην παρακάτω ανάλυση όπου πραγματοποίησα, επέλεξα να αναλύσω τα δεδομένα από τις νοσοκομειακές πωλήσεις (hospital sales) του Humira και από τα 5 διαθέσιμα βιο-ομοειδή φάρμακά του που έχουν εγκριθεί μέχρι την 31/01/2019. Η επιλογή της ανάλυσης των νοσοκομειακών πωλήσεων έγινε καθώς υπήρχαν περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα σε σχέση με το να γινόταν η ανάλυση από τις πωλήσεις των φαρμάκων σε εμπορικό επίπεδο (retail sales). Επιπλέον, η ανάλυση των πωλήσεων σε σύγκριση με τις τιμές των φαρμάκων δυστυχώς δεν ήταν εφικτή, καθώς οι πραγματικές τιμές πώλησης των βιο-ομοειδών φαρμάκων της κάθε χώρας είναι δύσκολο να αναλυθούν και να αποτυπωθούν για τον λόγο ότι διαμορφώνονται μέσα από περίπλοκους και αστάθμητους παράγοντες όπως, π.χ. οι εμπιστευτικές συμφωνίες και εκπτώσεις (οι οποίες δεν δημοσιεύονται) ανάμεσα στις χώρες και τους παραγωγούς. Επιπλέον, άλλη μια αντικειμενική δυσκολία για την ανάλυση της τιμής πώλησης των φαρμάκων είναι ότι το κάθε φάρμακο και το κάθε σκεύασμα χωρίζεται με βάση διάφορα κριτήρια που είναι δύσκολο να συμπεριληφθούν σε μια ανάλυση π.χ. ανά σκεύασμα και ανά δόση θεραπείας (διαφορετική τιμή πώλησης το Humira των 20mg με το Humira 40mg). Επομένως, δεν είναι εύκολο να αποτυπωθεί και να γίνει ανάλυση με βάση την πραγματική τιμή πώλησης των φαρμάκων σε κάθε χώρα. Επίσης, οι χώρες που συμπεριέλαβα για την ανάλυση μου επιλέχθηκαν με κριτήριο ότι υπήρχαν τα περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα για τις νοσοκομειακές πωλήσεις των φαρμάκων. Τέλος, άλλο ένα κριτήριο για τις συγκεκριμένες χώρες που επιλέχθηκαν στην ανάλυση αποτέλεσε το γεγονός ότι υπάρχουν διαθέσιμα τα πλαίσια πολιτικής όπου διέπουν την αγορά των βιο-ομοειδών φαρμάκων του κάθε κράτους (βλ. επισκόπηση πλαισίου πολιτικής) άρα μπορεί να γίνει κάποιου είδους συσχέτιση και ανάλυση ως προς τις πωλήσεις των βιο-ομοειδών φαρμάκων και του πολιτικού πλαισίου που διέπει την κάθε χώρα της ΕΕ.

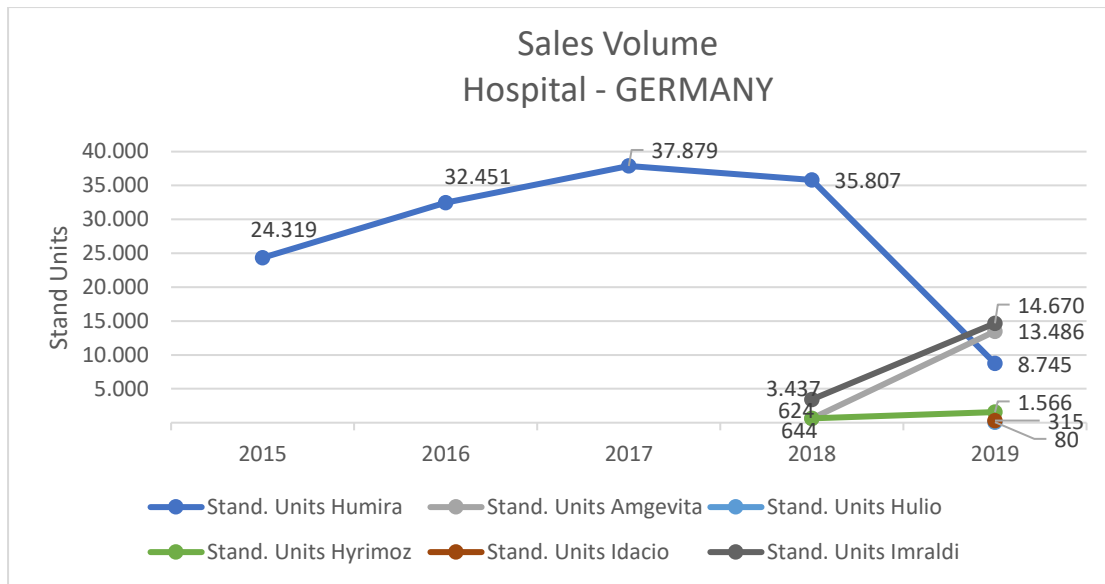
Στην ανάλυση οι νοσοκομειακές πωλήσεις απεικονίζονται σε δόσεις σκευασμάτων (standard units) ανά έτος και αφορά την χρονική περίοδο 2015-2019. Στην συνέχεια,

σε κάθε διάγραμμα διακρίνουμε ότι οι πωλήσεις των σκευασμάτων χωρίζονται ανά προϊόν (Humira, Amgevita, Hulio, Hyrimorz, Idacio και Imraldi).



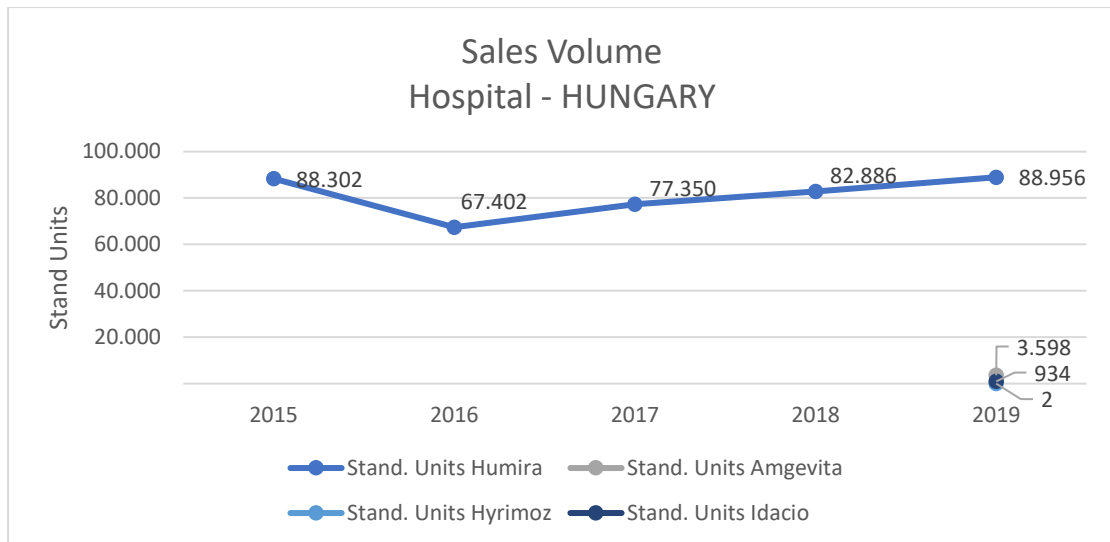
Διάγραμμα 6.2.1: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Imraldi και Hulio που πραγματοποιήθηκαν στην Γαλλία από το 2015-2019.

Αρχικά, βλέπουμε ότι για το 2015 έχουν καταγραφεί περίπου 9.514 πωλήσεις σκευασμάτων του Humira ενώ κινούνται σε αυξητική τάση μέχρι και το 2017 όπου σημειώθηκαν 13.069 πωλήσεις. Στην συνέχεια, το 2018 παρατηρούμε ότι με την είσοδο των βιο-ομοειδών στην αγορά οι πωλήσεις του Humira αρχίζουν και μειώνονται, με αποτέλεσμα το 2019 οι πωλήσεις του Humira να φτάσουν τις 4.030 (περίπου -67% σε σχέση το 2018). Απ' ότι καταλαβαίνουμε η είσοδος των βιο-ομοειδών του Humira στην αγορά της Γαλλίας έπαιξε σημαντικό ρόλο στην αύξηση του ανταγωνισμού και φαίνεται ότι τα βιο-ομοειδή κατάφεραν να κερδίσουν ένα σημαντικό μερίδιο αγοράς έναντι του Humira. Αξίζει να σημειωθεί ότι, το Amgevita κατάφερε να ανέβει πρώτο στις νοσοκομειακές πωλήσεις του 2019 καταγράφοντας 5.640 πωλήσεις (+7.626% σε σχέση με τις αντίστοιχες πωλήσεις του 2018 όπου έλαβε την άδεια κυκλοφορίας στην αγορά).



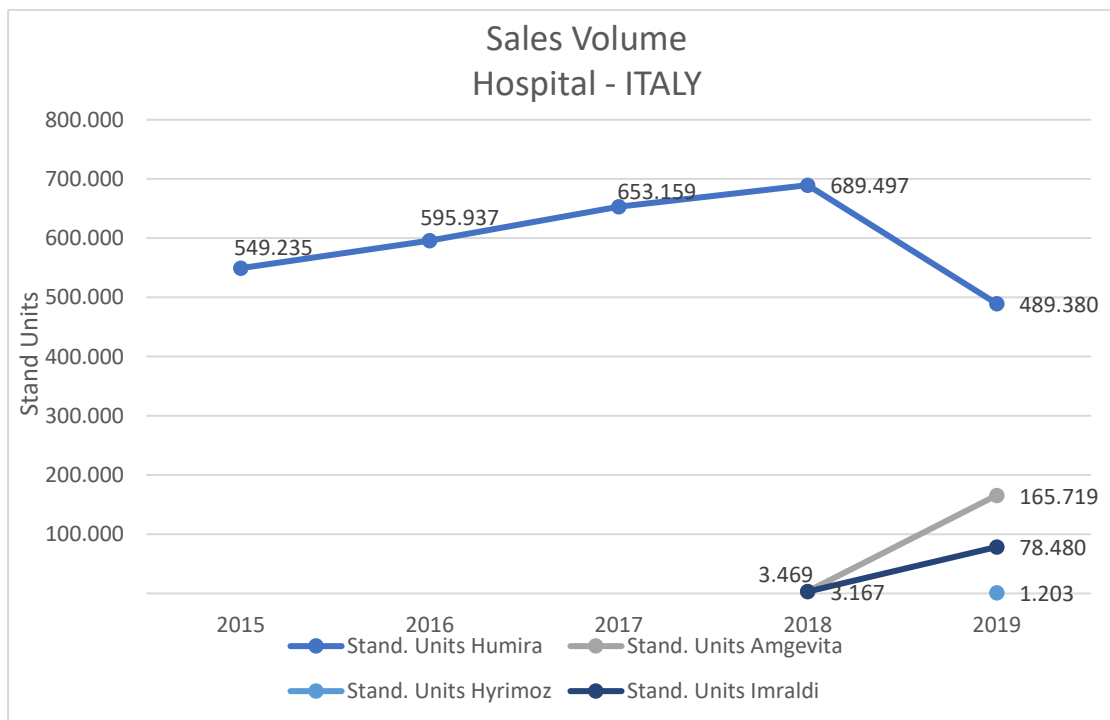
Διάγραμμα 6.2.2: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hulio, Hyrimoz, Idacio και Imraldi που πραγματοποιήθηκαν στην Γερμανία από το 2015-2019.

Στο διάγραμμα 6.2.2 παρατηρούμε ότι ο όγκος των νοσοκομειακών πωλήσεων του Humira στην αγορά της Γερμανίας κινείται αυξητικά έως και το 2017. Ενώ, στην συνέχεια το 2018, η είσοδος των βιο-ομοειδών στην αγορά φαίνεται να αυξάνει τον ανταγωνισμό με αποτέλεσμα οι πωλήσεις του Humira να σημειώνουν μια μικρή πτώση έναντι του 2017 (-5%). Για το 2019 βλέπουμε ότι τα βιο-ομοειδή πετυχαίνουν να διεισδύσουν ακόμα πιο αποτελεσματικά στην αγορά της Γερμανίας και καταφέρνουν να κερδίσουν σημαντικό μερίδιο αγοράς έναντι του Humira. Με αποτέλεσμα το Imraldi να έρχεται πρώτο σε πωλήσεις (14.670, +327% σε σχέση με το 2018), ακολουθεί το Amgevita (13.486, +2061% σε σχέση με το 2018) και έρχεται τρίτο το Humira με 8.745 (-76% σε σχέση με το 2018).



Διάγραμμα 6.2.3: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hyrimoz και Idacio που πραγματοποιήθηκαν στην Ουγγαρία από το 2015-2019.

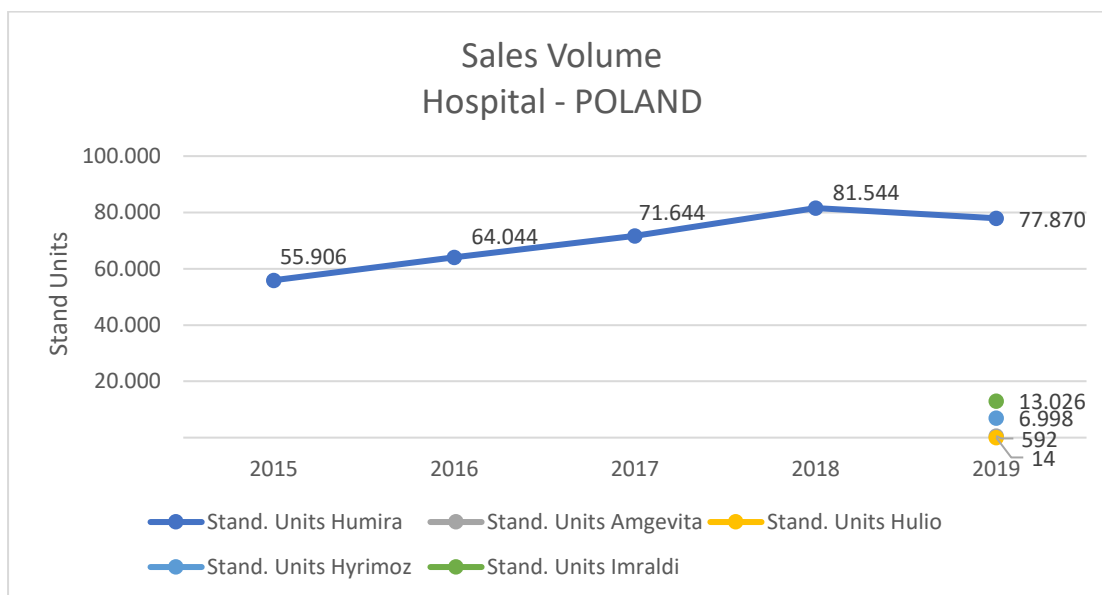
Στο διάγραμμα 6.2.3 βλέπουμε ότι το Humira μέχρι το 2019 κατέχει ένα σημαντικό μερίδιο στην αγορά της Ουγγαρίας και δεν φαίνεται να επηρεάζεται ιδιαίτερα από την είσοδο των βιο-ομοειδών.



Διάγραμμα 6.2.4: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hyrimoz και Imraldi που πραγματοποιήθηκαν στην Ιταλία από το 2015-2019

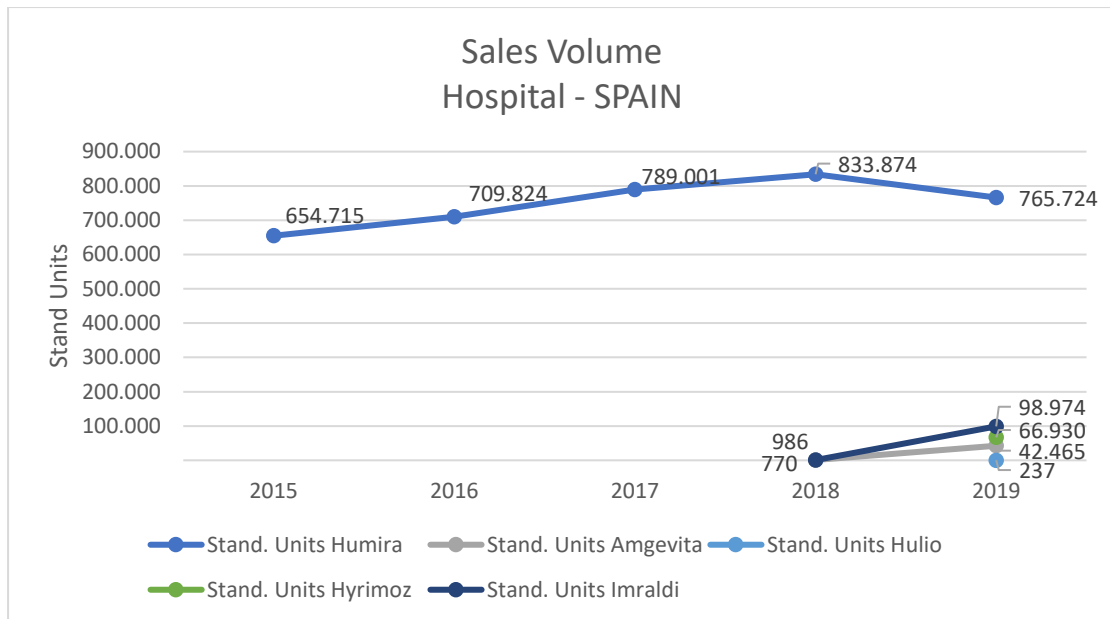
Στο διάγραμμα 6.2.4 βλέπουμε ότι η ένταση των νοσοκομειακών πωλήσεων του Humira αυξάνεται μέχρι και το 2018 όπου σημειώθηκαν περίπου 689.497 πωλήσεις

σκευασμάτων. Επιπλέον, το 2018 έχουμε την είσοδο του Amgevita και του Imraldi με 3.469 και 3.167 πωλήσεις αντίστοιχα. Στην συνέχεια, έπειτα και από την είσοδο του Hyrimoz το 2019 παρατηρούμε ότι, το Humira σημειώνει μια πτώση -29% στις πωλήσεις του έναντι του 2018. Παρόλα αυτά καταφέρνει να διατηρήσει την κυρίαρχη θέση του στην αγορά. Αξίζει να σημειωθεί ότι, το Amgevita με το Imraldi σημείωσαν μια σημαντική αύξηση στις πωλήσεις τους για το 2019 (+4.677% και +2.378% αντίστοιχα σε σχέση με το 2018).



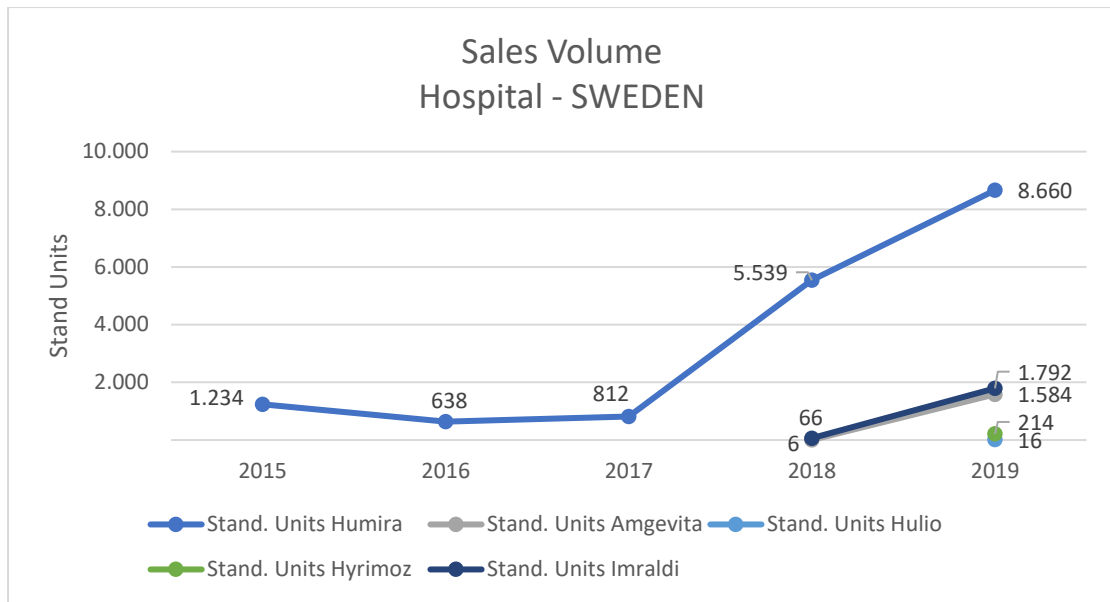
Διάγραμμα 6.2.5: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hulio, Hyrimoz και Imraldi που πραγματοποιήθηκαν στην Πολωνία από το 2015-2019

Στο διάγραμμα 6.2.5 διακρίνουμε ότι οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira στην Πολωνία ακολουθούν μία ανοδική τάση μέχρι και το 2018 όπου πραγματοποιήθηκαν 81.544 πωλήσεις σκευασμάτων. Το 2019 παρατηρούμε ότι μπήκαν στην αγορά της Πολωνίας και τα βιο-ομοειδή του Humira χωρίς ωστόσο να καταφέρουν να σημειώσουν ιδιαίτερα αυξημένες πωλήσεις. Με τα δύο πιά δημοφιλή βιο-ομοειδή να φαίνεται πως είναι το Imraldi και το Hyrimoz με 13.026 και 6.998 πωλήσεις αντίστοιχα. Έτσι, φαίνεται ότι το Humira κατάφερε να διατηρήσει την κυρίαρχη θέση στην Πολωνία και το 2019 όπου σημείωσε 77.870 πωλήσεις (μικρή πτώση -5% σε σχέση με το 2018).



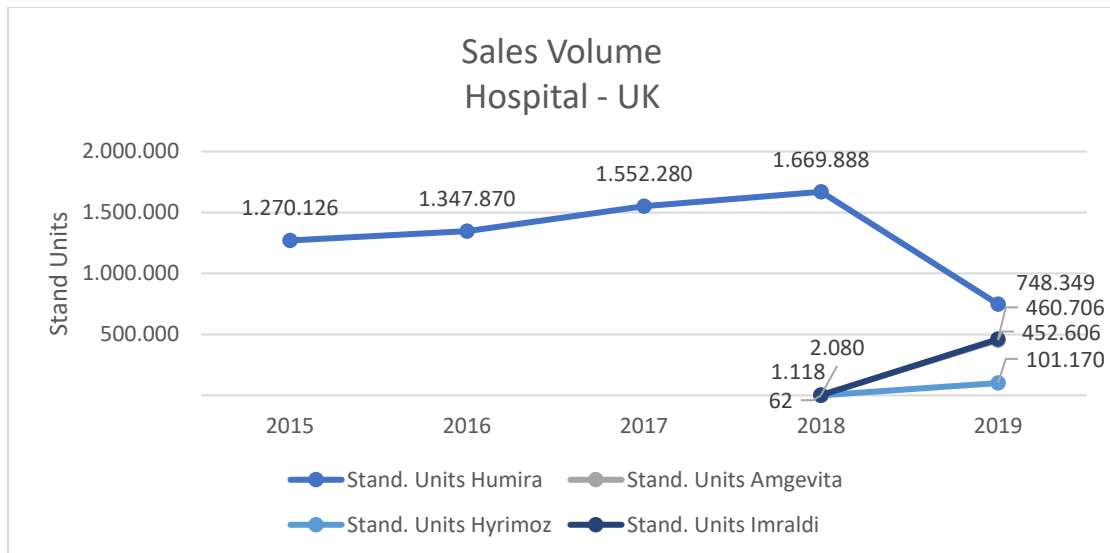
Διάγραμμα 6.2.6: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hulio, Hyrimoz και Imraldi που πραγματοποιήθηκαν στην Ισπανία από το 2015-2019

Στο διάγραμμα 6.2.6 παρατηρούμε ότι, οι πωλήσεις του Humira στην Ισπανία, σημειώνουν αύξηση μέχρι και το 2018 όπου πωλήθηκαν περίπου 833.744 σκευάσματα. Στη συνέχεια, το 2019 μετά και την διείσδυση των βιο-ομοειδών φαρμάκων παρακολουθούμε ότι το Humira πετυχαίνει να διατηρήσει την ισχυρή θέση που κατέχει στην αγορά της Ισπανίας (765.724 σκευάσματα) και σημειώνει απλώς μια μικρή πτώση (-8%) σε σχέση το 2018. Από την άλλη πλευρά, τα βιο-ομοειδή φαίνεται να πετυχαίνουν και αυτά ιδιαίτερα αυξημένες πωλήσεις το 2019 (εκτός του Hulio). Τις περισσότερες πωλήσεις σκευασμάτων μετά το πρωτότυπο για το 2019 σημείωσε το Imraldi με 98.974 πωλήσεις (με ιδιαίτερα εντυπωσιακή αύξηση των πωλήσεων σε σχέση του 2018).



Διάγραμμα 6.2.7: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hulio, Hyrimoz και Imraldi που πραγματοποιήθηκαν στην Σουηδία από το 2015-2019

Στο διάγραμμα 6.2.7 βλέπουμε ότι οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira στην Σουηδία κινούνται γενικότερα σε ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα. Ωστόσο, το 2018 παρόλο την είσοδο του Imraldi και του Amgevita στην αγορά της Σουηδίας το Humira κατάφερε να αυξήσει τις πωλήσεις του σε 5.539 σκευάσματα. Το 2019 με την είσοδο στην αγορά ακόμα δυο βιο-ομοειδών (Hyrimoz και Hulio) η εικόνα παρέμεινε ίδια με το Humira να κατέχει την κυρίαρχη θέση με 8.660 πωλήσεις (+56% σε σχέση το 2018) με το Imraldi και το Amgevita στην συνέχεια να σημειώνουν τις πιο μεγάλες πωλήσεις στα βιο-ομοειδή.



Διάγραμμα 6.2.8: Οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira, Amgevita, Hyrimoz και Imraldi που πραγματοποιήθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο από το 2015-2019

Στο διάγραμμα 6.2.8 παρατηρούμε ότι οι πωλήσεις του Humira στο Ηνωμένο Βασίλειο κινούνται σε αρκετά αυξημένο επίπεδο και ακολουθούν αυξητική τάση μέχρι και το 2018 όπου πραγματοποίησε 1.669.888 πωλήσεις. Στη συνέχεια, το 2019 έπειτα και από την είσοδο των τριών βιο-ομοειδών (Amgevita, Hyrimoz και Imraldi) στην αγορά, το Humira χάνει ένα σημαντικό μερίδιο αγοράς σε σχέση με τις προηγούμενες χρονιές και φτάνει τις 748.349 πωλήσεις (-55% σε σχέση το 2018). Αντιθέτως, τα τρία βιο-ομοειδή το 2019 κατάφεραν να πετύχουν ιδιαίτερα αυξημένες πωλήσεις σε σχέση τον πρώτο χρόνο κυκλοφορίας τους (2018). Έτσι φαίνεται ότι πετυχαίνουν την αποτελεσματική είσοδό τους στην αγορά του Ηνωμένου Βασιλείου, με τα δυο πιο πετυχημένα βιο-ομοειδή να φαίνεται να είναι το Imraldi και Amgevita όπου πραγματοποίησαν 460.706 και 452.606 πωλήσεις αντίστοιχα.

Συμπερασματικά, με βάση και τα παραπάνω διαγράμματα 6.1.1 & 6.1.2 που περιγράφουν την διείσδυση των βιο-ομοειδών του Humira και τον αντίκτυπο στην μείωση των τιμών στις 5 μεγαλύτερες αγορές της ΕΕ, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι τα βιο-ομοειδή του Humira είχαν επιτυχημένη είσοδο στις περισσότερες αγορές της Ε.Ε., κάτι που σημαίνει ότι πιθανόν στις περισσότερες χώρες μειώθηκαν και τα έξοδα θεραπείας των ασθενών. Επιπλέον, τα στοιχεία μας δείχνουν ότι, σχεδόν σε όλες τις χώρες που περιλαμβάνει η ανάλυση, ξεχώρισαν σε πωλήσεις το Amgevita και το Imraldi τα οποία ήταν και τα πρώτα που κυκλοφόρησαν μετά τη λήξη της πατέντας του Humira και σε ορισμένες περιπτώσεις όπως η Γερμανία και η Γαλλία παρατηρούμε ότι

στον δεύτερο χρόνο κυκλοφορίας τους κατάφεραν να ξεπεράσουν σε πωλήσεις το Humira (πρωτότυπο φάρμακο).

6.3 Ανάλυση πλαισίου πολιτικής και νοσοκομειακών πωλήσεων των βιο-ομοειδών

Με βάση τα πλαίσια πολιτικής των χωρών που περιγράφονται παραπάνω (βλ. 4.3 επισκόπηση πλαισίου πολιτικής) βλέπουμε ότι μέχρι στιγμής, οι περισσότερες χώρες έχουν δημιουργήσει κάποιους κανόνες και κάποια πλαίσια ως προς την εισαγωγή και προώθηση των βιο-ομοειδών στις αγορές των χωρών της ΕΕ.

Αρχικά, στα στοιχεία των νοσοκομειακών πωλήσεων που αφορούν την δραστική ουσία της αδαλιμουμάμπης παρατηρούμε ότι το Amgevita και το Imraldi έχουν καταφέρει να διεισδύσουν αποτελεσματικά στα συστήματα υγείας των χωρών της Ε.Ε. και σε κάποιες χώρες όπως η Γερμανία και η Γαλλία έχουν καταφέρει από τον δεύτερο χρόνο κυκλοφορίας τους στην αγορά να ξεπεράσουν σε όγκο πωλήσεων το πρωτότυπο φάρμακο (Humira). Αυτό μας δείχνει ότι τα πολιτικά πλαίσια που έχουν δημιουργήσει οι περισσότερες χώρες κινούνται προς την σωστή κατεύθυνση.

Ωστόσο, σε χώρες της ανατολικής Ευρώπης όπως η Πολωνία και η Ουγγαρία παρατηρούμε ότι στο πρώτο έτος κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών, οι νοσοκομειακές πωλήσεις του Humira δεν φαίνεται να έχουν επηρεαστεί ιδιαίτερα. Σαν συμπέρασμα, μας δείχνει ότι σε χώρες με πιο αδύναμα συστήματα υγείας πρέπει να γίνουν αρκετά ακόμα βήματα και να δοθούν περισσότερα κίνητρα στο ιατρικό προσωπικό και τους ασθενείς, έτσι ώστε στο μέλλον να υπάρχει μεγαλύτερη διείσδυση των βιο-ομοειδών στις αγορές των χωρών αυτών.

Τέλος, είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι σύμφωνα με τα πλαίσια πολιτικής που αναλύονται παραπάνω στις περισσότερες χώρες δεν έχουν δοθεί συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες από τις κυβερνήσεις τους, με εξαίρεση κάποιες χώρες όπως η Δανία. Το συγκεκριμένο μέτρο αποτελεί ένα από τα στοιχειώδη μέτρα ως προς την προώθηση των βιο-ομοειδών καθώς προσφέρει την πιο άμεση και έγκυρη πρόσβαση για την ενημέρωση του ιατρικού προσωπικού και των ασθενών ως προς τα οφέλη και τα πλεονεκτήματα που προσφέρουν τα βιο-ομοειδή.

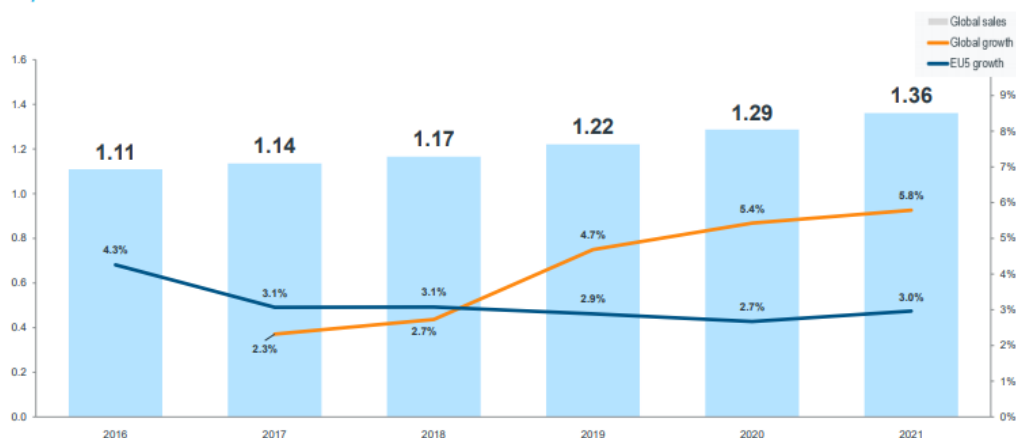
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Η ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΟΡΑ ΚΑΙ Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΕΞΟΙΚΟΝΟΜΗΣΗ ΠΟΡΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ

7.1 Η εικόνα της παγκόσμιας αγοράς φαρμακευτικών προϊόντων

Η παγκόσμια αγορά των φαρμάκων έχει φτάσει σε αξία περίπου το \$1,3 τρισεκατομμύρια μέχρι το 2020 και αυξάνεται περίπου κατά 5.5% σε ετήσια βάση παγκοσμίως, ενώ στις 5 ευρωπαϊκές αγορές (Γαλλίας, Γερμανίας, Ιταλίας, Ισπανίας και του Ηνωμένου Βασιλείου) ο ετήσιος ρυθμός αύξησης φτάνει περίπου το 3%.

Global pharmaceutical market



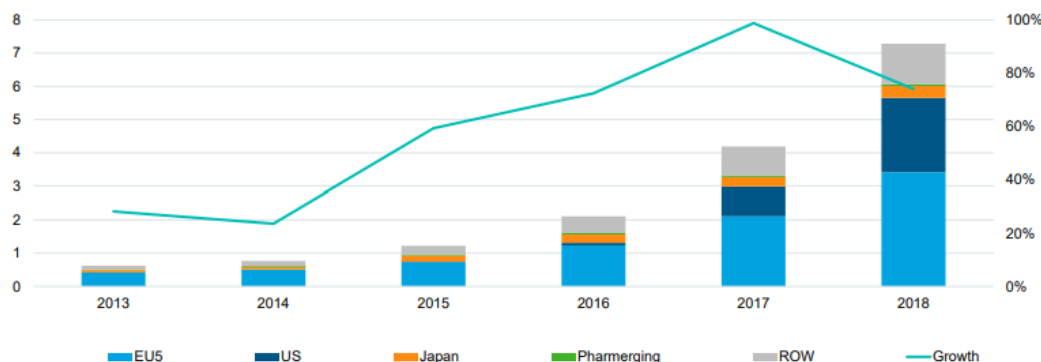
Πηγή: (IQVIA, 2019)

Διάγραμμα 7.1.1: Η παγκόσμια φαρμακευτική αγορά από το 2016 - 2021

Πιο συγκεκριμένα, η αγορά των βιολογικών προϊόντων είναι μια ταχέως αναπτυσσόμενη αγορά που λαμβάνει ουσιαστική προσοχή από ερευνητές και κατασκευαστές παγκοσμίως. Το μερίδιο αγοράς που κατείχαν τα βιολογικά φάρμακα μέχρι το 2018 ήταν στο 25% της συνολικής φαρμακευτικής αγοράς και ο ετήσιος ρυθμός αύξησης αγγίζει περίπου το 11%. Ωστόσο, η αγορά των βιολογικών φαρμάκων, λόγω της πολυπλοκότητας της ανάπτυξης των συγκεκριμένων φαρμάκων έχουν υψηλό συνολικό κόστος έρευνας και ανάπτυξης καθώς και θεραπείας. Ως αποτέλεσμα, να υπάρχει η ανάγκη για εξεύρεση καινοτόμων και οικονομικότερων θεραπειών, έτσι ώστε τα συστήματα υγείας να μπορούν να μειώσουν τις δαπάνες τους και οι ασθενείς να μπορούν να αποκτήσουν μεγαλύτερη πρόσβαση σε καινοτόμες και οικονομικότερες θεραπείες. Μία από τις λύσεις του προβλήματος προκειμένου να εξοικονομηθούν πόροι και να αποκτήσουν οι ασθενείς καλύτερη πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες,

αποτελούν τα βιο-ομοειδή όπου η αγορά τους τα τελευταία χρόνια αναπτύσσεται με ραγδαίους ρυθμούς με αποτέλεσμα το 2018 η αξία τους να ξεπερνάει τα \$7δισ και ο ετήσιος ρυθμός ανάπτυξης να φτάνει περίπου το 80%.

Global Biosimilars Market (bn\$)



Πηγή: (IQVIA, 2019)

* Europe (Top 5) comprises Germany, France, Italy, Spain, and United Kingdom

** Pharmerging comprises 21 countries ranked by IQVIA as high-growth pharmaceutical markets (Algeria, Argentina, Bangladesh, Brazil, Colombia, Chile, China, Egypt, India, Indonesia, Kazakhstan, Mexico, Nigeria, Pakistan, Philippines, Poland, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Turkey, and Vietnam)

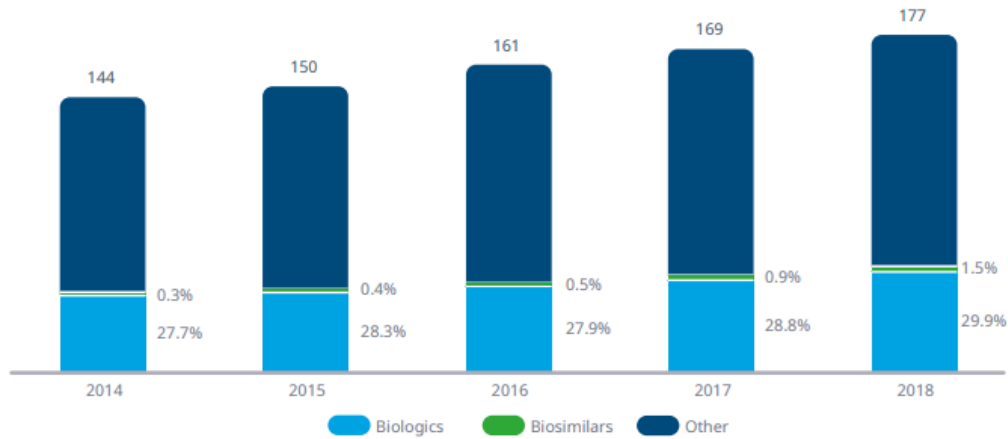
*** ROW: Rest of the World

Διάγραμμα 7.1.2: Η παγκόσμια αγορά βιο-ομοειδών αναπτύσσεται ακόμη γρηγορότερα σε ποσοστό που αγγίζει περίπου το 80% ανά έτος και έχει ήδη ξεπεράσει τα \$7δισ. Βέβαια, αξίζει να σημειωθεί ότι το μεγαλύτερο μερίδιο αγοράς το καταλαμβάνουν οι ΗΠΑ και τα 5 πιο αναπτυγμένα ευρωπαϊκά κράτη (Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο).

7.2 Η συμβολή των βιο-ομοειδών στην μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης

Ο ανταγωνισμός των βιο-ομοειδών φαρμάκων συμβάλει σημαντικά στην μείωση της συνολικής δαπάνης των φαρμάκων. Τα βιολογικά προϊόντα καταλαμβάνουν ένα ολοένα και αυξανόμενο ποσοστό στην συνολική δαπάνη των φαρμάκων. Στην Ευρώπη πάνω από το 30% της δαπάνης των φαρμάκων αφορά βιολογικά φάρμακα από τα οποία το 1.5% είναι για τα βιο-ομοειδή. Αυτοί οι αριθμοί όσον αναφορά τα βιολογικά φάρμακα έχουν αυξηθεί κατά 3.4% τα τελευταία 5 χρόνια, ενώ αντίστοιχα για τα βιο-ομοειδή το ποσοστό έχει αυξηθεί κατά 1.2% από το 2014 (βλ. Διάγραμμα 7.2.1). Έως το 2018, 16 μόρια έχουν βιοϊσοδύναμα προϊόντα στην Ευρώπη, πράγμα που σημαίνει

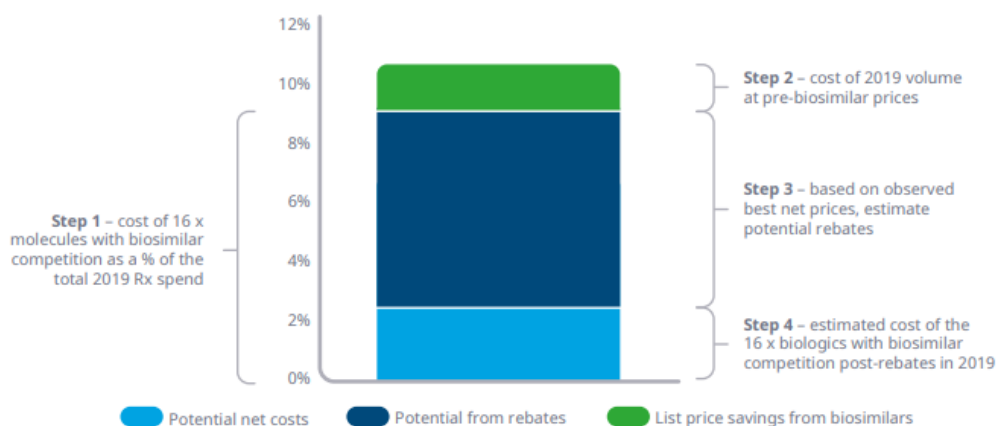
ότι το 21% των συνολικών δαπανών των φαρμάκων (12 δισεκατομμύρια ευρώ) εκτίθεται ήδη σε ανταγωνισμό από τα βιο-ομοειδή.



Πηγή: IQVIA, 2019

Διάγραμμα 7.2.1: Το ποσοστό των επενδύσεων στα βιολογικά και βιο-ομοειδή φάρμακα στην Ευρώπη

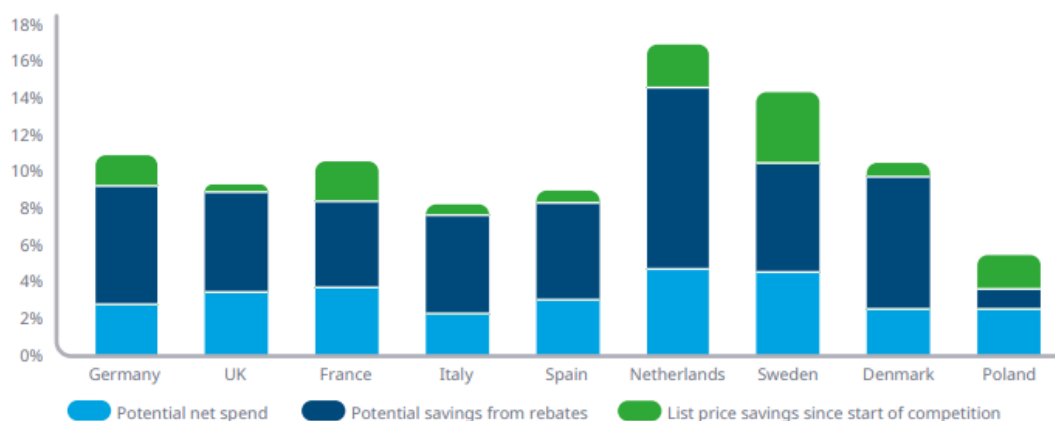
Ο αντίκτυπος που έχει ο βιολογικός ανταγωνισμός στη συνολική δαπάνη για τα φάρμακα μπορεί να μοντελοποιηθεί έτσι ώστε να υπογραμμιστεί ο τρόπος με τον οποίο η δημιουργία μιας ανταγωνιστικής αγοράς μπορεί να μειώσει τη συνολική δαπάνη των φαρμάκων. Το ποσό αποταμίευσης ανά χώρα ποικίλλει ανάλογα με τον όγκο και την τιμή καταλόγου κάθε χώρας πριν από τη είσοδο των βιο-ομοειδών. Η IQVIA έχει υπολογίσει τις δαπάνες του 2018 σε τιμή καταλόγου και τον βαθμό στον οποίο οι τιμές καταλόγου έχουν μειωθεί από την εισαγωγή των παρόμοιων βιολογικών μορίων σε πολλές αγορές μέσω της μεθόδου που περιγράφεται παρακάτω στο διάγραμμα 7.2.2



Πηγή: IQVIA, 2019

Διάγραμμα 7.2.2: Η μεθοδολογία μοντελοποίησης των δαπανών και εξοικονόμησης των βιολογικών φαρμάκων ως ποσοστό των συνολικών συνταγογραφούμενων δαπανών

Άλλες εκπτώσεις στις τιμές των φαρμάκων (εμπιστευτικές εκπτώσεις και επιστροφές) δεν είναι τόσο εύκολα διαθέσιμες. Η συνολική μείωση του κόστους εκτιμάται ότι είναι σημαντική (έως 8%) και υπερβαίνει το κόστος των νέων καινοτόμων θεραπειών που εισέρχονται στην αγορά από το 2019 και μετά. (Διάγραμμα 7.2.3)



Πηγή: IQVIA, 2019

Διάγραμμα 7.2.3: Οι δαπάνες και η εξοικονόμηση των βιολογικών φαρμάκων ως ποσοστό των συνολικών δαπανών των συνταγογραφούμενων φαρμάκων

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, η συνολική διείσδυση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στις αγορές της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) και των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (ΗΠΑ), μπορεί να επιφέρει εξοικονόμηση περίπου 56-110 δις \$ έως το 2020, με πιθανή μείωση του κόστους θεραπείας κατά 20-30% ανά ημέρα (IMS, 2016). Η εξέλιξη των βιολογικών φαρμάκων και το μερίδιο αγοράς που έχουν καταλάβει ήδη στην φαρμακευτική αγορά, καθώς και τα διαφαινόμενα κέρδη από τη λήξη των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, καθιστούν ελκυστική την επένδυση στην αγορά των βιο-ομοειδών από τις φαρμακοβιομηχανίες.

Τέλος, η ολοένα αυξανόμενη ανάγκη των κυβερνήσεων και των συστημάτων υγείας για μείωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης και ταυτόχρονα η ανάγκη για μεγαλύτερη πρόσβαση των ασθενών στα καινοτόμα αυτά φάρμακα, συμβάλλουν ακόμα περισσότερο στην αύξηση της διείσδυσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και αποτελούν μια φέρελπι λύση για το μέλλον του φαρμακευτικού κλάδου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

‘ΑΕΙΦΟΡΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗ’ ΚΑΙ ΒΙΩΣΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

8.1 Η προώθηση της ‘αιφόρου ανάπτυξης’ στην αγορά των βιο-ομοειδών

Ένας αυξανόμενος αριθμός βιολογικών φαρμάκων έχει αναπτυχθεί και εγκριθεί την τελευταία δεκαετία, βελτιώνοντας τη ζωή των ασθενών παγκοσμίως.

Όμως, παρόλο που τα βιολογικά φάρμακα είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία πολλών ασθενειών, η πρόσβαση των ασθενών σε αυτά τα καινοτόμα φάρμακα παραμένει περιορισμένη, εν μέρει λόγω του σχετικά υψηλού κόστους τους. Καθώς οι βιολογικοί παράγοντες χάνουν την προστασία της πατέντας τους, όλο και περισσότερα βιοϊσοδύναμα είναι διαθέσιμα σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή αγορά.

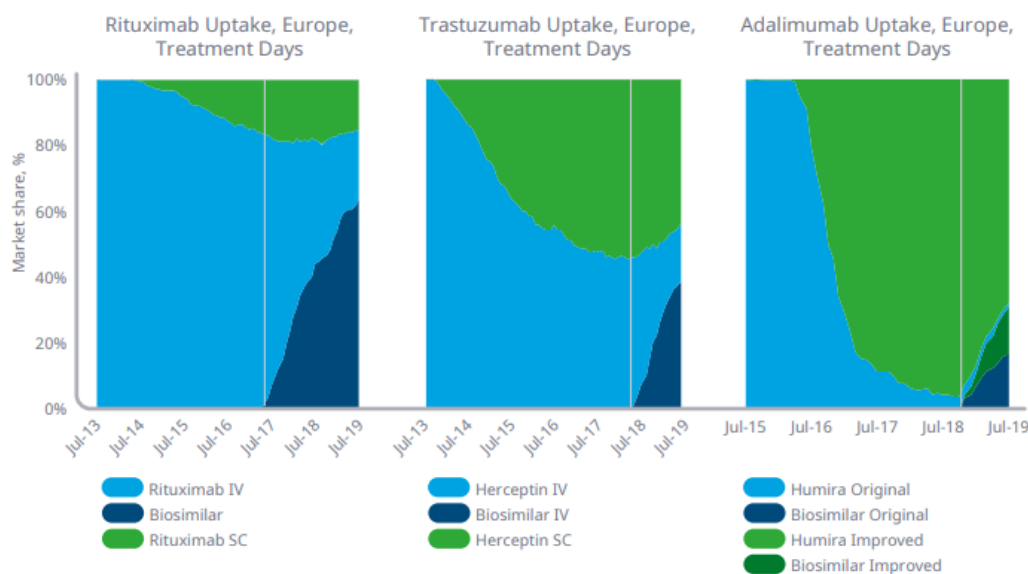
Συνεπώς, η αύξηση της προσβασιμότητας των βιο-ομοειδών αναμένεται να δημιουργήσει την ευκαιρία να αυξηθεί ο ανταγωνισμός για τις βιολογικές θεραπείες και κατά συνέπεια να μειωθεί το κόστος και τελικά να αυξηθεί η πρόσβαση για τους ασθενείς.

Ωστόσο, ορισμένες πολιτικές και μηχανισμοί της αγοράς των βιολογικών φαρμάκων περιορίζουν τη συμμετοχή των ανταγωνιστικών προϊόντων σε συγκεκριμένες αγορές (π.χ. αυξανόμενη πίεση των τιμών ή οι πιέσεις που δέχονται συχνά οι ιατροί να αλλάξουν τη θεραπεία των ασθενών). Αυτές οι δυνάμεις της αγοράς των βιολογικών παραγόντων έχουν εγείρει ερωτήματα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα της αγοράς των βιο-ομοειδών.

8.2 Στρατηγικές που ακολουθούν οι εταιρείες των πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων

Οι κατασκευαστές των πρωτοτύπων φαρμάκων αλλάζουν στρατηγική προκειμένου να παραμείνουν ανταγωνιστικοί στην αγορά. Παραδοσιακά, έχουμε δει τους κατασκευαστές να υπερασπίζονται την απώλεια της αποκλειστικότητας των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας με τη δεύτερη γενιά ή αναδιατυπωμένα προϊόντα. Για παράδειγμα, για το Humira κυκλοφόρησε μια νέα σύνθεση που στοχεύει σε λιγότερο πόνο στο σημείο της ένεσης, για το Mabthera και για το Herceptin κυκλοφόρησαν εκδόσεις που θα δοθούν υποδορίως παρά ως έγχυση. Αυτές οι τροποποιήσεις μπόρεσαν να προστατεύσουν τμήματα του μεριδίου αγοράς των δημιουργών από τη είσοδο των

βιο-ομοειδών (βλ. διάγραμμα 8.2.1). Η αποτελεσματικότητα αυτών των αναδιαμορφώσεων ποικίλλει από μόνιο σε μόνιο. Ενώ, υπάρχουν και κάποια παραδείγματα όπου οι κατασκευαστές των πρωτότυπων φαρμάκων προκειμένου να διατηρήσουν τα κέρδη τους χρησιμοποιούν ακόμα και αθέμιτες πρακτικές έναντι των άλλων “παικτών” της αγοράς.



Πηγή: IQVIA, 2019

Διάγραμμα 8.2.1: Οι βελτιώσεις των πρωτοτύπων προϊόντων πριν από τη είσοδο των βιο-ομοειδών

Όλο και περισσότερο, παρατηρούμε ότι οι κατασκευαστές κερδίζουν διαγωνισμούς με την τιμή ως τον σημαντικότερο παράγοντα επιτυχίας. Αρκετοί από τους αρχικούς κατασκευαστές έχουν υιοθετήσει μια στρατηγική ανταγωνισμού τιμών. Με το να μπορούν να προσφέρουν σημαντικές μειώσεις, τη χαμηλότερη τιμή ή τουλάχιστον μια τιμή που μπορεί να κάνει την εναλλαγή μη ελκυστική, οι κατασκευαστές αρχικών προϊόντων μπορούν να διατηρήσουν το μερίδιο αγοράς τους σε βασικές ευρωπαϊκές αγορές. Τα παραδείγματα περιλαμβάνουν:

- Νικητής το Infliximab - Remicade (MSD) στη Φινλανδία με βάση τη χαμηλότερη τιμή (Ιαν. 2017)
- Νικητής το Etanercept - Enbrel (Pfizer) στη Σουηδία με βάση τη χαμηλότερη τιμή (Οκτ. 2017)
- Νικητής το Adalimumab - Humira (Abbvie) στη Νορβηγία με βάση τη χαμηλότερη τιμή (Νοε. 2018)

8.3 Χρειάζεται να γίνουν περισσότερα βήματα για να δημιουργηθεί αγορά ‘αιιφορίας’ για τους κατασκευαστές

Για να υποστηρίξουν ένα μακροπρόθεσμο βιώσιμο μοντέλο μέσω του ανταγωνισμού, οι παραγωγοί πρέπει να είναι σε θέση να επιτύχουν επαρκείς πωλήσεις για να επιτύχουν μια κερδοφόρα επένδυση. Μπορούμε να δούμε ότι αυτό έχει συμβεί σε λίγα προϊόντα μέχρι στιγμής. Ενώ η απορρόφηση στην Ευρώπη υπήρξε ισχυρή για πολλά προϊόντα, υπάρχει ένα σημαντικό πρόβλημα στις ΗΠΑ και σε άλλες μεγάλες αγορές (π.χ. Ιαπωνία).

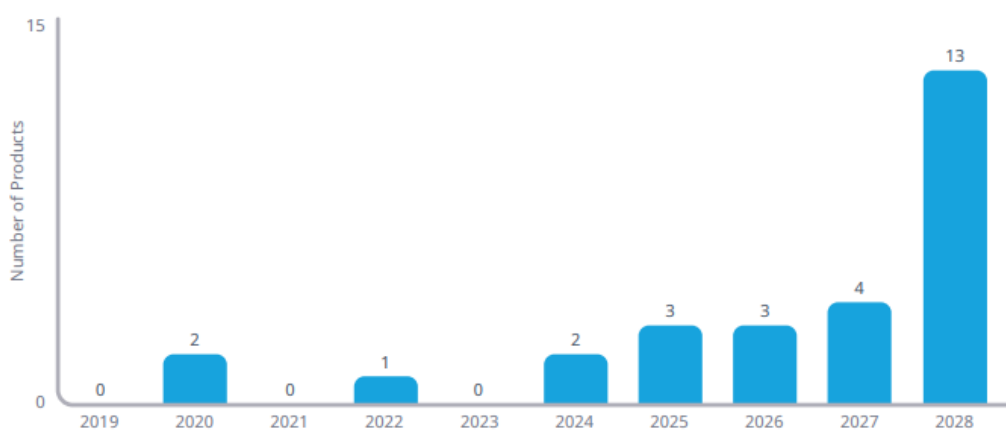
Στις 21 Απριλίου 2018, ο επικεφαλής του FDA των ΗΠΑ Scott Gottlieb δήλωσε: «Το εύρος κόστους για την ανάπτυξη ενός βιο-ομοειδούς σε οποιαδήποτε χώρα είναι από 100 εκατομμύρια έως 300 εκατομμύρια δολάρια». Αν και ο ακριβής αριθμός δεν είναι γνωστός για κάθε μεμονωμένο προϊόν, αυτός ο αριθμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης μέτρησης του κόστους ανάπτυξης.

Μέχρι και το 2019, υπάρχουν 95 εγκεκριμένα βιο-ομοειδή προϊόντα παγκοσμίως. Με τον υπολογισμό των συσσωρευμένων πωλήσεων ανά προϊόν σε τιμή καταλόγου (2008-2019, IQVIA MIDAS), είναι δυνατό να λάβετε μια ένδειξη του αριθμού των βιο-ομοειδών μορίων που μπόρεσαν να κερδίσουν πίσω το κόστος ανάπτυξης σύμφωνα με τις δηλώσεις του επικεφαλής του FDA Scott Gottlieb. Μόνο περίπου το 1/3 των βιο-ομοειδών έχουν πωλήσεις πάνω από το χαμηλότερο όριο κόστους ανάπτυξης των 100 εκατομμυρίων δολαρίων.

Καθώς λαμβάνονται υπόψη και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το κόστος ανάπτυξης ενός φαρμάκου, είναι πιθανό ακόμη λιγότερο βιο-ομοειδή προγράμματα έρευνας και ανάπτυξης να μην πραγματοποιηθούν. Η αύξηση του αριθμού των βιο-ομοειδών μορίων που ανταγωνίζονται για μερίδιο αγοράς με το αντίστοιχο πρωτότυπο έχει αυξηθεί σημαντικά, καθιστώντας δυνατή μια πιο ανταγωνιστική αγορά, αλλά έχει επίσης αρνητικές συνέπειες για μελλοντικά κίνητρα. Ο μέσος αριθμός βιολογικών μορίων το 2009 ανταγωνιζόταν με 2,5 βιολογικά παρόμοια μόρια, έναντι του 2019, όπου το μέσο μόριο αναμένεται να ανταγωνίζεται με 3,5 βιολογικά παρόμοια μόρια. Ο αριθμός αυτός αυξάνεται σημαντικά για τις αγορές υψηλής αξίας, όπως τα αντι-TNF (ANTI-TUMOURNECROSISFACTOR).

Η μελλοντική εξέλιξη τόσο στην πρόσληψη όσο και στην “καθαρή” τιμή (net price) θα είναι κρίσιμη. Οι συνέπειες για τα ευρωπαϊκά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης είναι ότι εάν λιγότερες εταιρείες επενδύσουν στην ανάπτυξη, με δεδομένο ότι δεν θα

υπάρχει έντονος ανταγωνισμός, το επίπεδο εξοικονόμησης για τα βιολογικά προϊόντα που βλέπουμε σήμερα δεν θα μπορεί να επιτευχθεί για να επιτρέψει την ανακατανομή των δαπανών σε νέα προϊόντα. Αυτό το δίλημμα είναι σαφές όταν εξετάσουμε τον αριθμό των ορφανών φαρμάκων που αναμένεται να χάσουν την αποκλειστικότητα της πατέντας στην αγορά τα επόμενα 5 χρόνια, πολλά από τα οποία είναι βιολογικά φάρμακα. Μέχρι το 2028, συνολικά 28 βιολογικά ορφανά φάρμακα θα είναι επιλέξιμα για βιοϊσοδύναμο διαγωνισμό (Διάγραμμα 8.3.1). Ωστόσο, η πλειονότητα των ορφανών φαρμάκων δεν έχει προϊόν κλινικής ανάπτυξης. Μόνο το 11% των ορφανών βιολογικών μορίων έχει ένα προϊόν σε κλινική ανάπτυξη, έναντι 23% για τα συνολικά βιολογικά φάρμακα.



Πηγή: IQVIA, 2019

Διάγραμμα 8.3.1: Τα ορφανά βιολογικά φάρμακα που αναμένεται να χάσουν την αποκλειστικότητά τους στην Ευρώπη από το 2019 μέχρι το 2028

8.4 Το πλαίσιο πολιτικής για την επίτευξη βιωσιμότητας και 'αειφορίας' στην αγορά των βιο-ομοειδών

Όπως έχει αναφερθεί ήδη, οι πολιτικές μπορούν να επηρεάσουν την επίτευξη βιωσιμότητας στην αγορά των βιο-ομοειδών, επομένως είναι πολύτιμο να διερευνηθεί ποιες πολιτικές διασφαλίζουν καλύτερα ένα βιώσιμο περιβάλλον που να υποστηρίζει την επίτευξη βιωσιμότητας και 'αειφορίας' στην αγορά των βιο-ομοειδών.

Μέχρι στιγμής, έχουν εντοπιστεί πέντε βασικοί τομείς που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη βιωσιμότητα της αγοράς των βιο-ομοειδών, συμπεριλαμβανομένου του ισχύοντος κανονιστικού πλαισίου και τις κατευθυντήριες γραμμές των νοσοκομείων για τα βιο-ομοειδή, τα χαρακτηριστικά των προϊόντων και

του εφοδιασμού αυτών, τα κίνητρα για τη χρήση των βιο-ομοειδών και τις πιέσεις της ανταγωνιστικής αγοράς όπως η τιμολόγηση των βιολογικών παραγόντων, οι οποίες επηρεάζουν συνολικά την πρόσβαση των ασθενών σε βιολογικά φάρμακα.

Αυτοί οι πέντε βασικοί τομείς του πλαισίου πολιτικής 'αειφορίας' είναι:

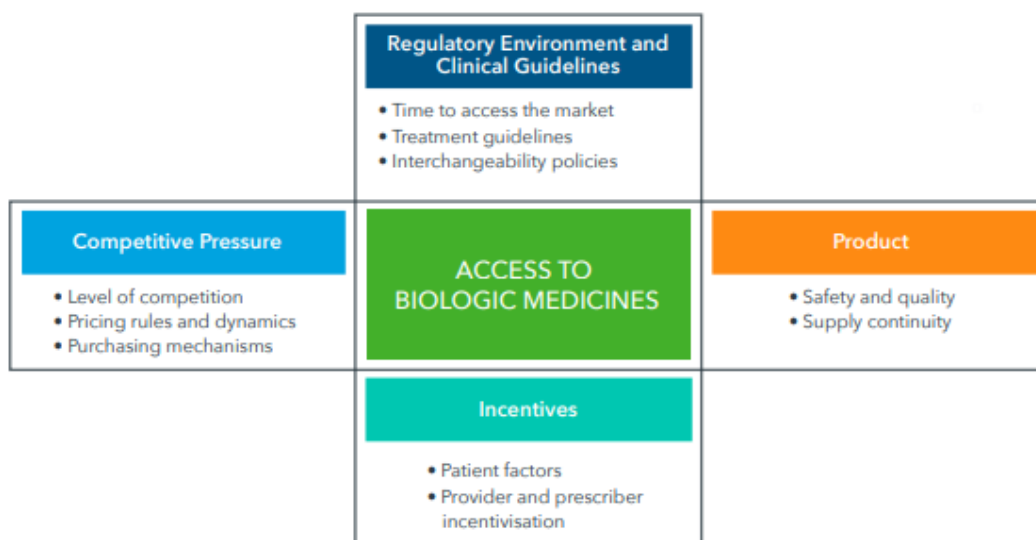
Πρόσβαση σε βιολογικά φάρμακα (Access to biologic medicines): Πλαίσια που υποστηρίζουν τις πολιτικές 'αειφορίας' και επιτρέπουν την μεγαλύτερη χρήση των βιοϊσοδύναμων, οδηγώντας σε αυξημένη πρόσβαση των ασθενών σε βιολογικές θεραπείες.

Κανονιστικό περιβάλλον και κλινικές οδηγίες (Regulatory environment and clinical guidelines): Οι υφιστάμενες ρυθμιστικές πολιτικές προσφέρουν ένα έτοιμο μονοπάτι για τα βιοϊσοδύναμα, δίνοντάς τους πιο γρήγορα πρόσβαση στην αγορά και ως εκ τούτου υποστηρίζουν τη βιωσιμότητα αυτών. Επιπλέον, οι βιώσιμες πολιτικές τοποθετούν τα βιο-ομοειδή και τα πρωτότυπα φάρμακα αναφοράς στο ίδιο επίπεδο όσον αναφορά τις κλινικές οδηγίες, επιτρέποντας στους γιατρούς να επιλέξουν μια θεραπεία βασισμένη στο συμφέρον του ασθενούς και τη διασφάλιση της συνέχειας της θεραπείας για παλαιότερους ασθενείς.

Προϊόν (Product): Πολιτικές που υποστηρίζουν τη βιωσιμότητα και διασφαλίζουν τα πρότυπα ασφάλειας, ποιότητας και εφοδιασμού για τα βιο-ομοειδή. Οι πολιτικές προμηθειών ελαχιστοποιούν επίσης τον κίνδυνο ελλείψεων στον εφοδιασμό των βιολογικών φαρμάκων, διασφαλίζοντας τη συνέχεια του προϊόντος του ασθενούς.

Κίνητρα (Incentives): Πολιτικές που υποστηρίζουν τη βιωσιμότητα και διασφαλίζουν την ευθυγράμμιση μεταξύ των άμεσων κινήτρων που προσφέρονται σε διαφορετικούς ενδιαφερόμενους από πληρωτές που επηρεάζουν την επιλογή των προϊόντων και τα έμμεσα κίνητρα που συνδέονται με τη χρηματοδότηση και τους μηχανισμούς αποζημίωσης. Επιπλέον, αυτές οι πολιτικές δεν θα πρέπει να ενθαρρύνουν τη προτίμηση των ασθενών για ένα συγκεκριμένο προϊόν.

Ανταγωνιστική πίεση (Competitive pressure): Πολιτικές που υποστηρίζουν το πλαίσιο της αειφορίας και εφαρμόζουν πίεση στις τιμές των βιολογικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των βιο-ομοειδών) που σκοπό έχουν να μειώσουν τους εθνικούς προϋπολογισμούς των βιολογικών φαρμάκων, ενώ ταυτόχρονα διασφαλίζουν ένα υγιές επίπεδο ανταγωνισμού στην αγορά.



Πηγή: (IQVIA Global Consulting Services, July 2018)

Διάγραμμα 8.4.1: Οι βασικοί τομείς του Πλαισίου αξιολόγησης της βιωσιμότητας των βιο-ομοειδών

Με βάση τον παραπάνω πίνακα για το πλαίσιο αξιολόγησης της βιωσιμότητας των βιο-ομοειδών (βλ. διάγραμμα 8.4.1), η IQVIA δημοσίευσε έναν πίνακα όπου αναφέρει μερικούς από τους παράγοντες του πλαισίου πολιτικής που επηρεάζουν την διείσδυση των βιο-ομοειδών στα συστήματα υγείας και τα κριτήρια μέτρησης και αξιολόγησής τους (Πίνακας 8.4.1).

Πίνακας 8.4.1: Ανάλυση κριτηρίων και μέτρηση αυτών που επηρεάζουν την διείσδυση των βιο-ομοειδών στην αγορά. Στην πρώτη στήλη περιγράφεται ο τομέας πολιτικής όπου ανήκει το κάθε κριτήριο, στην δεύτερη στήλη ακολουθούν τα κριτήρια μέτρησης και τέλος στην τρίτη στήλη είναι η μέτρηση βιωσιμότητας του κάθε κριτηρίου που περιγράφεται στην δεύτερη στήλη (Κλίμακα μέτρησης βιωσιμότητας, 5: ΒΙΩΣΙΜΟ. 1: ΜΗ ΒΙΩΣΙΜΟ).

ΤΟΜΕΑΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΜΕΤΡΗΣΗ ΒΙΩΣΙΜΟΤΗΤΑΣ (5:ΒΙΩΣΙΜΟ. 1: ΜΗ ΒΙΩΣΙΜΟ)
Κανονιστικό	<ul style="list-style-type: none"> • Χρόνος από την έγκριση του EMA έως τις πρώτες πωλήσεις βιο-ομοειδών 	<ul style="list-style-type: none"> • Βιο-ομοειδή μέσος χρόνος από την έγκριση του EMA έως τις πρώτες πωλήσεις: 5: 0-5 Μήνες. 4: 5-8 Μήνες, 3: 8-11 Μήνες. 2: 11-14 Μήνες. 1:> 14 Μήνες
	<ul style="list-style-type: none"> • Οδηγίες θεραπείας για τη χρήση βιο-ομοειδών 	<ul style="list-style-type: none"> • 5: Πολλαπλές δημοσιεύσεις και οδηγίες σχετικά με τις προτεινόμενες Χρήσεις των βιο-ομοειδών.

<p>περιβάλλον και κλινικές οδηγίες</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Πολιτικές αλλαγής θεραπείας από τους ιατρούς • Χωρίς υποκατάσταση του πρωτότυπου από τον φαρμακοποιό 	<p>4: Ορισμένες δημοσιεύσεις σχετικά με τη συνιστώμενη χρήση των βιο-ομοειδών. 3: Αποδεχτείτε τις οδηγίες EMA / καμία επίσημη θέση για τα βιο-ομοειδή ή οδηγίες για υποστήριξη της χρήσης τους. 2: Κατά της χρήσης των βιο-ομοειδών. 1: Ισχυρά κατά της χρήσης των βιο-ομοειδών</p> <ul style="list-style-type: none"> • Επιτρέπεται η αλλαγή σε βιοϊσοδύναμο κατά την κρίση του ιατρού. 5: Ναι. 3: Δεν επιτρέπεται η εναλλαγή από βιο-ομοειδή με Βιο-ομοειδή. 1: Όχι • Επιτρέπεται η υποκατάσταση βιολογικών φαρμάκων από φαρμακοποιούς στο λιανικό εμπόριο και ρύθμιση νοσοκομειακής συνταγής. 5: Όχι. 3: Με περιορισμούς / όχι αυστηρή επιβολή. 1: Ναι
<p>Επίγνωση και εκπαίδευση</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Περιεκτική κατάρτιση / εκπαίδευση για τον ασθενή • Περιεκτική κατάρτιση / εκπαίδευση για τον γιατρό 	<ul style="list-style-type: none"> • 5: Περιεκτική κατάρτιση ή εκπαίδευση που παρέχεται σε μια χώρα, ή ιστορική αποδοχή · 3: ενδιάμεσα 1: Δεν παρέχεται κατάρτιση ή εκπαίδευση στην χώρα
<p>Κίνητρα</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Κίνητρα προς τους ασθενείς για την προώθηση της χρήσης των βιο-ομοειδών • Ποσοτώσεις συνταγών ή οικονομικά κίνητρα για πάροχους που δεν περιορίζουν την επιλογή ιατρού 	<ul style="list-style-type: none"> • 5: Κίνητρα σε ισχύ για την ενθάρρυνση της χρήσης των βιο-ομοειδών 3: Δεν υπάρχουν σημαντικά κίνητρα. 1: Κίνητρα σε ισχύ για την ενθάρρυνση της χρήση του πρωτότυπου • 5: Ύπαρξη κινήτρων ή ποσοτώσεων που δεν περιορίζουν την επιλογή ιατρού (παρόμοια κίνητρα σε όλα τα μέρη και τις περιφέρειες) · 1: επίσημες ποσοτώσεις και οικονομικά κίνητρα περιορισμός επιλογής
	<ul style="list-style-type: none"> • Η τιμή του φαρμάκου αναφοράς δεν υπόκειται σε υποχρεωτικές μειώσεις τιμών 	<ul style="list-style-type: none"> • 5: Ναι. 1: Όχι – σε ισχύ αναγκαστικές περικοπές τιμών του φαρμάκου αναφοράς

Κανόνες τιμολόγησης και δυναμική	<ul style="list-style-type: none"> • Η τιμολόγηση των μορίων δεν υπόκειται στην τιμή αναφοράς 	<ul style="list-style-type: none"> • 5: Όχι - ο ανταγωνισμός αυξάνει τις τιμές. 1: Ναι
Μηχανισμοί της αγοράς	<ul style="list-style-type: none"> • Διάρκεια των συμβολαίων • Χρονοδιάγραμμα προσφοράς σε σχέση με την διαθεσιμότητα των βιο-ομοειδών • Χρόνος από την ανάθεση προσφορών έως την Διανομή • Αριθμός νικητών • Κριτήρια απόφασης νικητή πέρα από την τιμή 	<ul style="list-style-type: none"> • Μεταξύ 12 και 24 μηνών: (λιγότερο από 12 μήνες: οι ασθενείς μπορεί να αλλάζουν θεραπεία πολύ συχνά κ.λπ.), ή μεταβλητό: 1: μικρότερο από 12 μήνες ή μεγαλύτερο από 24 μήνες • 5: Ο διαγωνισμός ανοίγει όταν το βιοϊσοδύναμο εισέρχεται στην αγορά 3: Μεταβλητή 1: Ο διαγωνισμός ανοίγει προτού εισέλθει το βιοϊσοδύναμο στην αγορά • 5: 4–6 μήνες. 3: 2–4 μήνες. 1: <2 μήνες ή > 6 μήνες • Συνολικός αριθμός ενεργών νικητών σε μια χώρα: 5: Πάντα ανάδειξη πολλαπλών νικητών. 3: Συνήθως ένας νικητής, αλλά επιτρέπεται και περισσότεροι 1: Αυστηρά ένας νικητής • 5: Ναι, οι πιο συμφέρουσες από οικονομική άποψη προσφορές Κερδίζουν. 3: Μερικά, αλλά περιορισμένα. 1: Κανένα πέρα από την τιμή

Πηγή: (IQVIA, June 2020)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

9.1 Συμπεράσματα εργασίας

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να παρουσιάσει όσο τον δυνατόν καλύτερα τα στάδια ανάπτυξης των βιο-ομοειδών, τα οφέλη που απορρέουν από τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων και τέλος να εξετάσει το κατά πόσο τα βιο-ομοειδή έχουν καταφέρει να διεισδύσουν στα συστήματα υγείας των χωρών της ΕΕ.

Σύμφωνα λοιπόν με όσα παρουσιάστηκαν και αναλύθηκαν στην εργασία ,γίνεται αντιληπτό ότι η βιομηχανία των βιο-ομοειδών φαρμάκων αναπτύσσεται με ραγδαίους ρυθμούς και αποτελεί το μέλλον του βιο-φαρμακευτικού κλάδου. Επιπλέον, τα βιο-ομοειδή θα μπορούσαμε να πούμε ότι αποτελούν το μέλλον της κλινικής πρακτικής γενικότερα, λόγω της ανάγκης για εξοικονόμηση χρημάτων από τα συστήματα υγείας και ταυτόχρονα της ανάγκης για αύξηση της πρόσβασης των ασθενών σε καινοτόμα και αποτελεσματικά φάρμακα.

Παρόλα αυτά, όσο μεγαλώνει ο ανταγωνισμός και χρησιμοποιούνται αθέμιτες στρατηγικές στον χώρο των βιολογικών φαρμάκων τόσο αυξάνονται και τα ερωτήματα σχετικά με την βιωσιμότητα της αγορά των βιο-ομοειδών. Οι παράγοντες σχετικά με την αμφισβήτηση των βιο-ομοειδών μπορεί να οφείλονται σε πολλούς λόγους (π.χ. ο αθέμιτος ανταγωνισμός από τους παραγωγούς των πρωτότυπων φαρμάκων ή το γεγονός ότι δεν υπάρχει σωστή ενημέρωση προς τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς για τα οφέλη της χρήσης των βιοϊσοδύναμων).

Επομένως, θα μπορούσαμε να πούμε ότι αποτελεί αναγκαιότητα οι χώρες της ΕΕ και ειδικότερα χώρες με χαμηλό ΑΕΠ όπως η Ελλάδα, όπου το κίνητρο για τη μετάβαση στα βιο-ομοειδή είναι ισχυρότερο, να καταρτίσουν ένα οργανωμένο πλαίσιο πολιτικής που να προωθείται η χρήση των βιο-ομοειδών και να εξασφαλίζεται η βιωσιμότητά τους, με αυτό τον τρόπο τα συστήματα υγείας των χωρών της ΕΕ θα επιτύχουν την εξοικονόμηση χρημάτων και ταυτόχρονα θα εξασφαλίσουν την πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμα και αποτελεσματικά βιολογικά φάρμακα.

Ειδικότερα, αποτελεί μείζονος σημασία ανάγκη τα πλαίσια πολιτικής των χωρών να περιλαμβάνουν όλους τους παίκτες της αγοράς των βιο-ομοειδών, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η διείσδυση των βιο-ομοειδών στις χώρες της ΕΕ αλλά και να εξασφαλίζεται η μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα της αγοράς.

Οι παίκτες που επηρεάζουν την αγορά των βιο-ομοειδών είναι οι παρακάτω:

- ✓ Οι ασθενείς (patients)
- ✓ Οι πάροχοι υγείας (health providers) (επαγγελματίες υγείας, νοσοκομεία, φαρμακεία κλπ.)
- ✓ Οι πληρωτές (payers)
- ✓ Οι κατασκευαστές των πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων (manufacturers of biologic medicines)
- ✓ Οι κατασκευαστές των βιο-ομοειδών (manufacturers of biosimilars medicines)

9.2 Προτάσεις για την ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών και την βιωσιμότητα της αγοράς

Συμπερασματικά, προκειμένου να καταρτιστεί ένα περιβάλλον που να προάγει τη βιωσιμότητα, οι κατασκευαστές βιολογικών και βιο-ομοειδών φαρμάκων θα πρέπει να συνεχίσουν να προωθούν και να ενθαρρύνουν την καινοτομία μέσα σε ένα υγιές περιβάλλον ανταγωνισμού για τα προϊόντα τους και να συνεχίσουν την ανάπτυξη νέων βιολογικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των βιο-ομοειδών, με αυτόν τον τρόπο θα αυξηθεί η υποστήριξη της βιωσιμότητας της αγοράς των βιολογικών φαρμάκων.

Η αγορά των βιο-ομοειδών αντιπροσωπεύει μια μεγάλη ευκαιρία για εξοικονόμηση πόρων για την κοινωνία. Οι πολιτικές για τα βιο-ομοειδή που έχουν σχεδιαστεί για να διασφαλίζουν ότι ικανοποιούν τις ανάγκες όλων των βασικών ενδιαφερομένων έχουν θετική επίδραση στη βιωσιμότητα της αγοράς συνολικά. Τέτοιες προσεγγίσεις, επιτρέπουν στις χώρες όχι μόνο να βελτιώσουν την διαχείριση για τους προϋπολογισμούς της υγειονομικής περίθαλψης, αλλά και για να ενθαρρύνουν τον ανταγωνισμό, την παροχή υγειονομικής περίθαλψης που ανταποκρίνεται στις ανάγκες των μεμονωμένων ασθενών και να υποστηρίξουν τους κατασκευαστές στην ανάπτυξη βιο-ομοειδών που προσφέρουν επιπρόσθετη αξία. Παρακάτω, παρουσιάζονται κάποιες προτάσεις επίτευξης και ενίσχυσης βιωσιμότητας που περιλαμβάνει όλους τους ενδιαφερόμενους της αγοράς των βιο-ομοειδών.

➤ Πρόσβαση των ασθενών:

1) Να διατηρηθεί ένα ρυθμιστικό περιβάλλον και ευνοϊκές κλινικές οδηγίες ως προς την έγκριση και πρόσληψη των βιο-ομοειδών, με σκοπό την αύξηση της πρόσβασης των ασθενών σε βιολογικά φάρμακα.

2) Να διασφαλίζεται ότι οι οδηγίες και οι πολιτικές υποστηρίζουν μια ομαλή μετάβαση θεραπείας για τους ασθενείς όταν αυτό προτείνεται από τον θεράποντα ιατρό.

➤ Επιλογή συνταγογράφησης του ιατρού:

1) Να διασφαλιστεί η ελευθερία συνταγογράφησης των ιατρών, επιτρέποντάς τους να επιλέξουν θεραπεία για τους ασθενείς που παρακολουθούν.

2) Να εξασφαλιστεί από τα κράτη ότι υπάρχουν πολλά προϊόντα στην αγορά φαρμάκων, επιτρέποντας στους γιατρούς να έχουν επιλογή εγκεκριμένων και αποτελεσματικών θεραπειών.

3) Να δημιουργηθούν καλά σχεδιασμένα κίνητρα που να ενθαρρύνουν τη χρήση των βιο-ομοειδών, ενώ ταυτόχρονα να προστατεύεται η επιλογή του γιατρού και των ασθενών σε περιπτώσεις που αφορούν αποφάσεις θεραπείας, όπως η εναλλαγή θεραπείας.

➤ Ασφαλής και υψηλή ποιότητα Βιολογικών φαρμάκων:

1) Να προσφέρονται κίνητρα στους κατασκευαστές των πρωτοτύπων και βιο-ομοειδών έτσι ώστε να συνεχιστεί η καινοτομία σε τομείς διαφοροποίησης για τα προϊόντα τους και να προσφέρεται η καλύτερη υποστήριξη των αναγκών στους ασθενείς, γιατρούς και στα ιδρύματα φροντίδας.

2) Εφαρμογή μηχανισμών αγοράς για τους πληρωτές που να περιλαμβάνουν κριτήρια διαφορετικά από την τιμή, που στόχο έχουν την ενθάρρυνση πρόσθετης αξίας της παροχής υπηρεσιών π.χ. συχνή ενημέρωση και εκπαίδευση των ιατρών και των ασθενών, βελτίωση υπηρεσιών που ως στόχο έχουν την αποτελεσματικότερη θεραπεία του ασθενή, σχεδιαστικών στοιχείων, σκευάσματα κ.λπ.)

➤ Όλοι οι ενδιαφερόμενοι της αγοράς:

1) Διατήρηση της συμμετοχής όλων των σχετικών ενδιαφερομένων στις συζητήσεις και στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τα βιολογικά και τα βιο-ομοειδή φάρμακα στην Ευρώπη.

2) Εξισορρόπηση στις πιέσεις των τιμών που ασκούνται από τις προσφορές ή από άλλους μηχανισμούς της αγοράς, μέσω των προϋποθέσεων που υπάρχουν για μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα της αγοράς, π.χ. με την εφαρμογή προμηθειών πολιτικής στην αγορά βιολογικών φαρμάκων που να αντιμετωπίζουν ταυτόχρονα τις ανάγκες όλων των κυρίων συμμετεχόντων της αγοράς των βιο-ομοειδών.

➤ Προϋπολογισμοί υγειονομικής περίθαλψης:

1) Συνέχεια στην παρότρυνση της χρήσης των βιοϊσοδύναμων για να διευκολυνθεί η μείωση του προϋπολογισμού βραχυπρόθεσμα, ενώ λαμβάνεται υπόψη και η μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα της αγοράς.

2) Σχεδιασμός κινήτρων λαμβάνοντας υπόψη τις ανάγκες των ιατρών-στόχων και των νοσοκομειακών μονάδων.

➤ Υγιές επίπεδο ανταγωνισμού:

1) Διατήρηση του υγιούς ανταγωνισμού με διαγωνισμούς πολλαπλών νικητών σε αντίθεση με την ανάδειξη ενός νικητή.

2) Λήψη αποφάσεων για την αγορά βάσει πρόσθετων κριτηρίων πέρα από την τιμή, ενθαρρύνοντας με αυτόν τον τρόπο τους κατασκευαστές των βιο-ομοειδών να καινοτομήσουν σε διάφορους τομείς υποστήριξης των ασθενών και των παρόχων υγείας.

➤ Υγιές επίπεδο εφοδιασμού:

1) Διατήρηση υγιούς επιπέδου εφοδιασμού βιολογικών φαρμάκων στην αγορά, επιτρέποντας την ταυτόχρονη πρόσβαση των πρωτοτύπων και των βιο-ομοειδών προϊόντων.

2) Ενθάρρυνση των κατασκευαστών να λειτουργούν μέσω μιας ενιαίας αγοράς πολλαπλών νικητών και προσφορών / συμβάσεων που μειώνουν τον πιθανό κίνδυνο ελλείψεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνική

Ευρωπαϊκή Επιτροπή (Νοέμβριος 2017): Πληροφορίες σχετικά με τα βιο-ομοειδή φάρμακα για τους ασθενείς

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

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

Ξενόγλωσση

BIOSIMILAR MEDICINES GROUP (2016): BIOSIMILAR MEDICINES HANDBOOK

Blackstone Erwin, Fuhr Joseph (2013): THE ECONOMICS OF BIOSIMILARS, pp. 469-478

Cavagnaro Joy A (2008): PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF BIOPHARMACEUTICALS: A SCIENCE-BASED APPROACH TO FACILITATING CLINICAL TRIALS. HOBOKEN, NJ, 8: pp. 78-161

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

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

European Medicines Agency, (2019). Biosimilars in the EU- Information guide for healthcare professionals

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

Danuta Herzyk J., PhD; Lisa M. P. Litnick, Ms, PhD (2013): NONCLINICAL DEVELOPMENT OF NOVEL BIOLOGICS, BIOSIMILARS, VACCINES AND SPECIALTY BIOLOGIC, pp. 167-300.

Deloitte (2015): Winning with biosimilars – Opportunities in global market.

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

IQVIA June (2020) Country Scorecards for Biosimilar Sustainability

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

KPMG (2019): Improving healthcare delivery in hospitals by optimized utilization of medicines - A study into 8 European countries.

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

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*, pp. 19-37

Sarfaraz K. Niazi (2016): BIOSIMILARS AND INTERCHANGEABLE BIOLOGICS Tactical Elements, pp. 1-78

Sarfaraz K. Niazi (2016): BIOSIMILARS AND INTERCHANGEABLE BIOLOGICS Strategic Elements, pp. 1-214

Simoens S., Jacobs I., Popovian R., Isakov L., Shane L.G. (2017): Assessing the Value of Biosimilars: A Review of the Role of Budget Impact Analysis. Pharmacoeconomics 35(10):1047-1062.

Prugnaud J.L., Trouvin J.H. (2011): BIOSIMILARS - A NEW GENERATION OF BIOLOGICS

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

Webster Christopher, Woollett Gillian (2018): Comment on “The End of Phase 3 Clinical Trials in Biosimilars Development?”. BioDrugs, pp. 519–521

Martina Weise, Pekka Kurki, Elena Wolff-Holz, et al. (NOVEMBER 2014): Biosimilars: the science of extrapolation

Wayne Winegarden (2019): Incenting Competition to Reduce Drug Spending: The Biosimilar Opportunity

Διαδικτυακές Πηγές

<https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>

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

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

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

<https://www.amgenbiosimilars.com/>

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

https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_web_topics%3Aname_file/Biosimilars

<https://www.pharmaceuticalprocessingworld.com/global-subcutaneous-biologics-market-projected-to-reach-171-billion-by-2025/>

https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

https://www.linkedin.com/pulse/future-biosimilar-opportunities-aureliarias?trk=related_article_Future%20Biosimilar%20Opportunities_article-card_title

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031732/>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40259-018-0297-y>

<https://www.slideshare.net/drsureshyerra/biologicals-vs-biosimilars>

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation>