

Οι θέσεις του ΣΦΕΕ για τα βιολογικά φάρμακα

Περιεχόμενα

Σύνοψη.....	3
Βασικά χαρακτηριστικά των βιολογικών φαρμάκων	3
Βιομοειδή φάρμακα: Ορισμός και βασικά χαρακτηριστικά	4
Διαδικασία έγκρισης των βιομοειδών φαρμάκων στην ΕΕ.....	5
Η ασφάλεια των βιολογικών φαρμάκων και η σημασία της ιχνηλασιμότητας.....	6
Ρυθμιστικό πλαίσιο σχετικά με την ανταλλαξιμότητα και υποκατάσταση των βιολογικών και βιομοειδών προϊόντων	7
Οι θέσεις της ΕΕ	7
Το νομικό πλαίσιο στην Ελλάδα	7
Οι θέσεις του ΣΦΕΕ.....	8

Σύνοψη

Το παρόν έγγραφο παρουσιάζει τις θέσεις του Συνδέσμου Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος (ΣΦΕΕ) επί σημαντικών θεμάτων που αφορούν τα βιολογικά και βιο-ομοειδή προϊόντα.

- Τα βιολογικά φάρμακα περιέχουν δραστικές ουσίες που προέρχονται από βιολογικό υλικό, όπως ζωντανά κύτταρα ή οργανισμούς. Βιο-ομοειδές είναι ένα βιολογικό φάρμακο «παρόμοιο» με ένα άλλο βιολογικό φάρμακο το οποίο έχει ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ (το λεγόμενο «φάρμακο αναφοράς»).
- Η συνταγογράφηση βιολογικών και βιοομοειδών φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται με βάση την εμπορική ονομασία, προκειμένου να είναι εφικτή η ιχνηλασιμότητα και η ταυτοποίηση σε περίπτωση εμφάνισης ζητημάτων ασφάλειας (ή ανοσογονικότητας) για συγκεκριμένα προϊόντα.
- Τα βιολογικά φάρμακα δεν πρέπει να υπόκεινται σε αυτόματη υποκατάσταση στο επίπεδο του φαρμακείου.
- Ο ΣΦΕΕ υποστηρίζει ότι κατ' εξοχήν αρμόδιος για να αξιολογήσει τον ασθενή, τη νόσο και το φάρμακο είναι ο θεράπων ιατρός. Γι' αυτό και θα πρέπει να παραμένει ανεπηρέαστος κατά τη λήψη αποφάσεων και να έχει πλήρη δυνατότητα επιλογής μεταξύ των διαθέσιμων συνταγογραφούμενων φαρμάκων βάσει επιστημονικών δεδομένων και με τη ενημέρωση του ασθενούς.
- Ο ΣΦΕΕ ενθαρρύνει τη δημιουργία μητρών ασθενών ανά θεραπευτική κατηγορία.

Βασικά χαρακτηριστικά των βιολογικών φαρμάκων

- Τα βιολογικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των βιο-ομοειδών, περιέχουν δραστικές ουσίες που προέρχονται από βιολογικό υλικό, όπως ζωντανά κύτταρα ή οργανισμούς¹. Τα βιολογικά φάρμακα έχουν καθιερωθεί στην κλινική πρακτική για τη θεραπεία σοβαρών και χρόνιων παθήσεων όπως ο διαβήτης, τα αυτοάνοσα νοσήματα και διάφορες μορφές καρκίνου.

¹ Biosimilars in the EU. Information Guide for HCPs. Prepared jointly by EMA & European Commission.

- Τα περισσότερα βιολογικά φάρμακα που βρίσκονται στην τρέχουσα κλινική χρήση περιέχουν δραστικές ουσίες παραγόμενες από πρωτεΐνες. Αυτές μπορεί να διαφέρουν ως προς το μέγεθος και την πολυπλοκότητα της δομής τους, από απλές πρωτεΐνες όπως η ινσουλίνη ή η αυξητική ορμόνη μέχρι πιο σύνθετες όπως, οι παράγοντες πήξης ή τα μονοκλωνικά αντισώματα.
- Τα βιολογικά φάρμακα παράγονται με μια πιο σύνθετη διαδικασία σε σύγκριση με τα μόρια που παρασκευάζονται με χημικές μεθόδους. Για τα περισσότερα βιολογικά φάρμακα, η παραγωγή βασίζεται στη βιοτεχνολογία, συχνά με τη χρήση περίπλοκων κυτταρικών συστημάτων και τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA. Σε σύγκριση με τις μικρές χημικές ουσίες, τα βιολογικά φάρμακα αποτελούνται από μεγάλες και συχνά σύνθετες μοριακές δομές.
- Τα βιολογικά φάρμακα από τη φύση τους παρουσιάζουν μια εγγενή ποικιλομορφία, εφόσον παράγονται από ζωντανούς οργανισμούς, και κατά συνέπεια η δραστική ουσία του τελικού βιολογικού φαρμάκου μπορεί να έχει εγγενώς κάποιο μικρό βαθμό ποικιλομορφίας («μικροετερογένεια»).
- Συνεχώς κατά τη διάρκεια της παραγωγής εφαρμόζονται αυστηροί έλεγχοι, ώστε να διασφαλίζεται ότι παρά αυτές τις διαφοροποιήσεις υπάρχει ομοιομορφία μεταξύ των παρτίδων και ότι οι διαφορές δεν επηρεάζουν την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Βιο-ομοειδή φάρμακα: Ορισμός και βασικά χαρακτηριστικά

- Βιοομοειδές ονομάζεται ένα φάρμακο «παρόμοιο» με ένα άλλο βιολογικό φάρμακο το οποίο έχει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ (το λεγόμενο «φάρμακο αναφοράς»)^{2,3}. Δεδομένου ότι τα βιο-ομοειδή είναι ένας τύπος βιολογικών φαρμάκων, ισχύουν και γι' αυτά όλα τα χαρακτηριστικά που αφορούν τα βιολογικά φάρμακα.
- Λόγω της φυσικής πολυμορφίας του βιολογικού υλικού προέλευσης και επειδή η διαδικασία παραγωγής ποικίλλει ανά παρασκευάστρια εταιρεία, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν μικρές διαφορές μεταξύ του βιοομοειδούς και του αντίστοιχου φαρμάκου αναφοράς.

² European Medicines Agency: Similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04 Rev

³ European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1.

- Το βιοομοειδές φάρμακο δεν θεωρείται γενόσημο βιολογικού φαρμάκου, κυρίως λόγω της φυσικής ποικιλομορφίας των βιολογικών φαρμάκων και της πιο σύνθετης διαδικασίας παρασκευής τους. Συνεπώς, για να λάβουν έγκριση από τις αρμόδιες αρχές τα βιο-ομοειδή, απαιτούνται περισσότερες μελέτες από ό,τι για τα γενόσημα φάρμακα, ώστε να διασφαλίζεται ότι οι τυχόν μικρές διαφορές δεν επηρεάζουν την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητά τους.
- Η ανάπτυξη των βιοομοειδών βασίζεται όχι μόνο σε φαρμακοκινητικό έλεγχο της βιοϊσοδυναμίας τους, αλλά και σε μελέτες συγκρισιμότητας με τα φάρμακα αναφοράς με σκοπό να πιστοποιηθεί μεγάλη ομοιότητα ως προς τη χημική δομή, τη βιολογική λειτουργία, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα αυτών.

Διαδικασία έγκρισης των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην ΕΕ

- Τα βιοομοειδή φάρμακα εγκρίνονται σύμφωνα με τα ίδια πρότυπα που ισχύουν για όλα τα βιολογικά φάρμακα μέσω μιας κεντρικής διαδικασίας του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA), βασιζόμενης σε ένα ισχυρό νομοθετικό πλαίσιο σε επίπεδο ΕΕ, σύμφωνα με το οποίο καθιερώθηκε το 2004 μια ειδική οδός για την έγκριση των βιοομοειδών. Η ΕΕ βρίσκεται στην πρωτοπορία της κανονιστικής ρύθμισης των βιοομοειδών αφότου εγκρίθηκε το πρώτο τέτοιο φάρμακο (η αυξητική ορμόνης σωματοτροπίνη) το 2006. Έκτοτε, η ΕΕ έχει εγκρίνει τον μεγαλύτερο αριθμό βιοομοειδών παγκοσμίως και άρα έχει την πιο εκτεταμένη εμπειρία από τη χρήση και την ασφάλειά τους.
- Για κάθε βιολογικό φάρμακο θα πρέπει να υπάρχει θετική σχέση οφέλους-κινδύνου (δηλαδή τα οφέλη να υπερτερούν των κινδύνων), η οποία διαπιστώνεται κυρίως με βάση στοιχεία μελετών ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στο πλαίσιο εγκριτικών κλινικών δοκιμών (pivotal trials) και, συμπληρωματικά, στοιχεία φαρμακευτικής ποιότητας και μη κλινικά δεδομένα. Όταν διαπιστωθεί μεγάλη ομοιότητα με το φάρμακο αναφοράς, το βιοομοειδές μπορεί σε μεγάλο βαθμό να βασίζεται στην εμπειρικά διαπιστωμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου αναφοράς. Έτσι, η έγκριση των βιο-ομοειδών στηρίζεται στις υπάρχουσες επιστημονικές γνώσεις σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αναφοράς, όπως έχουν αποκτηθεί κατά την κλινική του χρήση, συνεπώς απαιτούνται λιγότερα κλινικά δεδομένα.
- Οι μελέτες συγκρισιμότητας αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της ανάπτυξης των βιο-ομοειδών φαρμάκων. Η ανάπτυξη των βιο-ομοειδών βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε «μελέτες

συγκρισιμότητας» για να διαπιστωθεί η βιοϊσοδυναμία τους με το φάρμακο αναφοράς. Αυτό περιλαμβάνει μια διεξοδική σύγκριση μεταξύ του βιο-ομοειδούς και του φαρμάκου αναφοράς.

- Εάν ένα βιοομοειδές φάρμακο είναι πολύ παρόμοιο με ένα φάρμακο αναφοράς και έχει συγκρίσιμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε μία θεραπευτική ένδειξη, τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας μπορούν να επεκταθούν σε άλλες ενδείξεις εγκεκριμένες για το φάρμακο αναφοράς. Αυτό σημαίνει ότι χρειάζονται λιγότερες ή καθόλου κλινικές δοκιμές του βιοομοειδούς φαρμάκου για ορισμένες ενδείξεις. Η επέκταση σε άλλες ενδείξεις στηρίζεται πάντοτε σε επιστημονικά δεδομένα που προκύπτουν από αξιόπιστες μελέτες συγκρισιμότητας (δεδομένα ποιότητας, κλινικά και μη κλινικά).
- Η συγκρισιμότητα νοείται ως μια διαδικασία διαδοχικών σταδίων που είναι προσαρμοσμένη για κάθε μεμονωμένο προϊόν. Στο επόμενο στάδιο της ανάπτυξης του φαρμάκου απαιτούνται κλινικές μελέτες, με στόχο πάντοτε τον αποκλεισμό διαφορών στις κλινικές επιδόσεις μεταξύ του βιο-ομοειδούς και του φαρμάκου αναφοράς.
- Από επιστημονική άποψη και άποψη θεσμικού πλαισίου, δεν χρειάζεται να επαναληφθεί ολόκληρο το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης του φαρμάκου αναφοράς.

Η ασφάλεια των βιολογικών φαρμάκων και η σημασία της ιχνηλασιμότητας

- Όπως επιτάσσει η νομοθεσία της ΕΕ, κάθε φάρμακο πρέπει να φέρει μια επινοημένη εμπορική ονομασία μαζί με τη διεθνή ονομασία της δραστικής ουσίας (INN).
- Σημαντικός όρος για την παρακολούθηση της ασφάλειας όλων των βιολογικών φαρμάκων (αναφοράς και βιο-ομοειδών) είναι η ανάγκη ανίχνευσης προϊόντων και παρτίδων κατά τη διάρκεια της κλινικής χρήσης και σε όλα τα επίπεδα της αλυσίδας εφοδιασμού (δηλαδή από την κυκλοφορία έως τη χορήγηση στον ασθενή). Τα φάρμακα πρέπει να διακρίνονται από την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας και αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στις περιπτώσεις όπου υπάρχουν στην αγορά περισσότερα από ένα φάρμακα με την ίδια δραστική ουσία.
- Η παρακολούθηση της ασφάλειας των βιοομοειδών υπόκειται στις ίδιες απαιτήσεις που ισχύουν για όλα τα βιολογικά φάρμακα. Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις αποκλειστικά για τα βιο-ομοειδή.

- Από το 2005 το ευρωπαϊκό σύστημα παρακολούθησης θεμάτων ασφάλειας δεν έχει εντοπίσει καμία ουσιώδη διαφορά μεταξύ των βιοομοειδών και των αντίστοιχων φαρμάκων αναφοράς ως προς τη φύση, τη σοβαρότητα ή τη συχνότητα των παρενεργειών.

Ρυθμιστικό πλαίσιο σχετικά με την ανταλλαξιμότητα και υποκατάσταση των βιολογικών και βιο-ομοειδών προϊόντων

- **Οι θέσεις της ΕΕ**

Ο EMA και οι επικεφαλής των Ευρωπαϊκών Οργανισμών Φαρμάκου, Heads of Medicines Agencies, (HMA) εξέδωσαν κοινή δήλωση σύμφωνα με την οποία τα βιοομοειδή φάρμακα που είναι εγκεκριμένα στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) είναι ανταλλάξιμα με το φάρμακο αναφοράς τους ή με αντίστοιχο βιοομοειδές. Ειδικότερα, η ανταλλαξιμότητα (interchangeability) αναφέρεται στη δυνατότητα ανταλλαγής ενός φαρμάκου με ένα άλλο φάρμακο το οποίο αναμένεται να έχει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα⁴.

Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η υποκατάσταση (substitution) σε επίπεδο φαρμακείου (η πρακτική της χορήγησης ενός φαρμάκου αντί άλλου, χωρίς τη γνώμη του συνταγογράφου ιατρού) βρίσκεται στη διακριτική ευχέρεια κάθε κράτους μέλους (είναι εκτός της δικαιοδοσίας του EMA).

- **Το νομικό πλαίσιο στην Ελλάδα**

Σύμφωνα με την εγκύκλιο του Υπουργείου Υγείας (2014):⁵

- Τα βιοομοειδή προϊόντα δεν είναι γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα και δεν ενδείκνυται η αυτόματη υποκατάσταση πρωτοτύπων από βιοομοειδή είτε βιοομοειδών είτε από άλλα βιοομοειδή.
- Συστήνεται η συνταγογράφιση τόσο των βιολογικών προϊόντων αναφοράς όσο και των βιοομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων να γίνεται με την εμπορική τους ονομασία, προκειμένου να είναι εφικτή η ιχνηλασιμότητα και ο έλεγχος της ασφάλειας του ασθενή που λαμβάνει τα εν λόγω προϊόντα.
- Δεν συστήνεται η ανταλλαξιμότητα των βιολογικών προϊόντων μεταξύ τους είτε πρόκειται για πρωτότυπα είτε για βιοομοειδή.

⁴ EMA/627319/2022

⁵ Υπουργείο Υγείας, Α.Π.ΔΥΓ3Δ/ΓΠοικ. 27826/31/03/2014

Τέλος, αναφέρεται ότι δεν εφαρμόζονται διαγωνιστικές διαδικασίες για τα βιολογικά προϊόντα αναφοράς και τα βιομοειδή προϊόντα σε επίπεδο δραστικής ουσίας (INN)».

Επιπροσθέτως, για το θέμα της ανταλλαξιμότητας και της υποκατάστασης, ο ΕΟΦ σε εγκύκλιο του (2018) αναφέρει⁶:

- Η χορήγηση βιομοειδούς φαρμάκου σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς είναι αποδεκτή, κατόπιν οδηγίας του συνταγογραφούντος ιατρού και ενημέρωσης του ασθενούς
- Η ανταλλαγή μεταξύ βιομοειδούς και προϊόντος αναφοράς, δηλαδή η αλλαγή αγωγής από το προϊόν αναφοράς σε βιομοειδές ή αντίστροφα, για ασθενή που είναι ήδη σε θεραπεία με βιολογικό φάρμακο, είναι αποδεκτή, κατόπιν οδηγίας του συνταγογραφούντος ιατρού και ενημέρωσης του ασθενούς.

Οι θέσεις του ΣΦΕΕ

- Η αυτόματη υποκατάσταση (*automatic substitution*) σε επίπεδο φαρμακείου πρέπει να απαγορεύεται.
- Η εναλλαγή μεταξύ βιομοειδών και πρωτοτύπων ή μεταξύ διαφορετικών βιομοειδών προϊόντων πρέπει να είναι μια κλινική απόφαση που λαμβάνεται από τον θεράποντα ιατρό, για το συγκεκριμένο ασθενή, με βάση επιστημονικά στοιχεία και κατόπιν ενημέρωσης του ασθενούς. Προς το συμφέρον των ασθενών και για την επίτευξη των καλύτερων δυνατών θεραπευτικών αποτελεσμάτων, οι υπεύθυνοι για τη χάραξη πολιτικής και τη λήψη αποφάσεων δεν θα πρέπει να παρεμποδίζουν την κλινική απόφαση των ιατρών.
- Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να σταθμίζουν το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων σε σχέση με το επίπεδο του κινδύνου και τις συναφείς αβεβαιότητες για κάθε μεμονωμένη περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες που αφορούν το συγκεκριμένο προϊόν και τον συγκεκριμένο ασθενή. Σε όλες τις περιπτώσεις, οι θεράποντες ιατροί πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων όταν αποφασίζουν ποιο φάρμακο θα συνταγογραφήσουν.

⁶ ΕΟΦ, Αρ. Πρωτ. 126908/12.12.2018.

- Για τους ασθενείς που δεν έχουν λάβει βιολογικά φάρμακα στο παρελθόν (bio-naïve) η θεραπευτική επιλογή της χρήσης βιολογικών φαρμάκων (αναφοράς ή βιοομοειδών) θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του ιατρού, στα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα και στις διεθνείς θεραπευτικές οδηγίες και θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή με εκτίμηση της βέλτιστης σχέσης κινδύνου-οφέλους.
- Η συνταγογράφηση βιολογικών προϊόντων, αναφοράς και βιοομοειδών, πρέπει να εξασφαλίζει αποτελεσματική παρακολούθηση της ασφάλειας, επιτρέποντας την ιχνηλασιμότητα του φαρμακευτικού προϊόντος που χρησιμοποιείται από τον ασθενή με βάση την εμπορική ονομασία του προϊόντος.
- Για να ενισχυθεί η ιχνηλασιμότητα και η ταυτοποίηση σε περίπτωση εμφάνισης ζητημάτων ασφάλειας ή ανοσογονικότητας, πολλαπλές εναλλαγές στον ίδιο ασθενή θα πρέπει να αποφεύγονται.
- Για τα βιολογικά προϊόντα, αναφοράς και βιοομοειδή, θα πρέπει να ισχύει η συνταγογράφηση βάσει εμπορικής ονομασίας. Ως εκ τούτου, τα βιολογικά φάρμακα θα πρέπει να εξαιρεθούν από την υποχρεωτική συνταγογράφηση βάσει δραστικής ουσίας (INN).
- Τα βιολογικά φάρμακα θα πρέπει να εξαιρεθούν πλήρως από την υποχρεωτική συνταγογράφηση βάσει INN⁷ (και όχι μόνο το 15% του συνολικού ετήσιου κόστους των συνταγογραφήσεων του ιατρού).
- Ο ΣΦΕΕ ενθαρρύνει τη δημιουργία μητρώων ασθενών ανά θεραπευτική κατηγορία για την παροχή μακροχρόνιων στοιχείων σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των φαρμάκων.
- Οι διαγωνιστικές διαδικασίες προμηθειών δεν ισχύουν για τα βιολογικά προϊόντα αναφοράς και τα βιοομοειδή σε επίπεδο INN. Έχει κρίσιμη σημασία οι γιατροί να

⁷ ΦΕΚ 3057 – 18/11/2012.

διατηρήσουν το δικαίωμα να επιλέγουν το φάρμακο που θεωρούν ότι είναι το πλέον κατάλληλο για τον ασθενή τους.