



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Αντιλήψεις και απόψεις των νοσοκομειακών
φαρμακοποιών της χώρας
για τα βιοομοειδή φάρμακα»

ΣΠΥΡΙΔΑΚΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ Ε.Σ.Υ.

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΓΙΑΝΝΗΣ ΤΟΥΝΤΑΣ

Αθήνα, 2018

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Γιάννη Τούντα, που με ενέπνευσε, με ενθάρρυνε και με καθοδήγησε στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης, την κ. Χριστίνα Δημητρακάκη για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε στη διαμόρφωση του ερωτηματολογίου της έρευνας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους μου νοσοκομειακούς φαρμακοποιούς που συμμετείχαν στην συμπλήρωση του ερωτηματολογίου, διότι χωρίς αυτούς δεν θα είχε πραγματοποιηθεί η παρούσα έρευνα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κατάλογος Πινάκων / Εικόνων / Σχημάτων.....	5
Κατάλογος Διαγραμμάτων.....	6
Αρκτικόλεξα	7
Περίληψη	8
Abstract	9
Εισαγωγή.....	10
 A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	 13
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΟΡΙΣΜΟΙ & ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΙ	 13
1.1 ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	13
1.1.1. Ορισμός και βασικά χαρακτηριστικά βιολογικών φαρμάκων	13
1.1.2. Διαφορές μεταξύ χημικών και βιολογικών φαρμάκων.....	14
1.2 ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	16
1.2.1. Ορισμός και βασικά χαρακτηριστικά βιοομοειδών φαρμάκων	16
1.2.2. Διαδικασία ανάπτυξης & παραγωγής βιοομοειδούς φαρμάκου	18
1.2.3. Εννοιολογικοί προσδιορισμοί.....	20
1.2.4. Βιοομοειδή εγκεκριμένα από τον EMA.....	22
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΓΙΑ ΤΑ ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ	 24
2.1 Ρυθμιστικό πλαίσιο στην Ευρωπαϊκή Ένωση	24
2.2 Ρυθμιστικό πλαίσιο στις Η.Π.Α.....	27
2.3 Κατευθυντήριες οδηγίες του Π.Ο.Υ.	29
2.4 Ρυθμιστικό πλαίσιο στην Ελλάδα	30
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΔΑΠΑΝΗ & ΕΞΟΙΚΟΝΟΜΗΣΗ	
ΠΟΡΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΩΝ.....	31
3.1 Φαρμακευτική δαπάνη.....	31
3.2 Η φαρμακευτική δαπάνη στην Ελλάδα	35

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	40
4.1 Σκοπός της έρευνας –Ερευνητικά ερωτήματα.....	40
4.2 Πληθυσμός υπό μελέτη.....	41
4.3 Ερωτηματολόγιο και μεταβλητές υπό μελέτη	41
4.4 Στατιστική ανάλυση.....	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	57
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	61
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	68
Ερωτηματολόγιο έρευνας	68

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ / ΕΙΚΟΝΩΝ / ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Πίνακας 1. Ασθένειες για τις οποίες χρησιμοποιούνται βιολογικοί παράγοντες	14
Πίνακας 2. Διαφορές χημικών – βιολογικών φαρμάκων.....	15
Πίνακας 3. Βιομοειδή εγκεκριμένα από τον EMA.....	22
Πίνακας 4. Κυριότερες κατευθυντήριες οδηγίες του EMA για τα βιομοειδή	25
Πίνακας 5. Κατευθυντήριες οδηγίες του FDA για τη βιοομοιότητα	28
Πίνακας 6. Κατευθυντήριες οδηγίες του Π.Ο.Υ. για τα βιομοειδή	29
Πίνακας 7. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των φαρμακοποιών	44
Πίνακας 8. Γνώσεις των φαρμακοποιών για τα βιομοειδή	46
Πίνακας 9. Ενημέρωση των φαρμακοποιών για τα βιομοειδή	48
Πίνακας 10. Εμπειρίες & πρακτικές των φαρμακοποιών με τα βιομοειδή	50
Πίνακας 11. Οι απόψεις των φαρμακοποιών για τα βιομοειδή	53
Πίνακας 12. Εμπόδια στη συνταγογράφηση των βιομοειδών	54
Σχήμα 1. Τα βιολογικά φάρμακα διαφέρουν από τα χημικά	14
Σχήμα 2. Απαραίτητες προϋποθέσεις για την έγκριση βιομοειδούς.....	26
Σχήμα 3. Η παγκόσμια αγορά βιολογικών φαρμάκων	32
Εικόνα 1. Κάθε βιολογικός παράγοντας είναι μοναδικός.....	17
Εικόνα 2. Η πολυπλοκότητα αυξάνεται με την αύξηση του μοριακού βάρους.....	18
Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση παραγωγικής διαδικασίας βιομοειδούς	20

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1. Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας ανάπτυξης & παραγωγής βιοομοειδούς	19
Διάγραμμα 2. Παγκόσμια φαρμακευτική δαπάνη από το 2010 έως το 2022 (σε δις \$ ΗΠΑ).....	31
Διάγραμμα 3. Πωλήσεις βιολογικών φαρμάκων με λήξη πατέντας μεταξύ 2015-2020	32
Διάγραμμα 4. Μείωση των τιμών σε Ευρωπαϊκά κράτη μετά την είσοδο των βιοομοειδών στην αγορά.....	33
Διάγραμμα 5. Δημόσια & ιδιωτική κατά κεφαλή δαπάνη για φάρμακα & αναλώσιμα στην Ε.Ε. των 22	36
Διάγραμμα 6. Δημόσια κατά κεφαλή δαπάνη για φάρμακα & αναλώσιμα στην Ελλάδα	36
Διάγραμμα 7. Δημόσια φαρμακευτική δαπάνη στην Ελλάδα για τα έτη 2000-2018 (εκατ. €)	37
Διάγραμμα 8. Δημόσια νοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη στην Ελλάδα για τα έτη 2012-2018 (εκατ. €)	38
Διάγραμμα 9. Πληθυσμός με χρόνια πάθηση (εκατ. άτομα) ανά ηλικιακή ομάδα (2014).....	39
Διάγραμμα 10. Σωστές απαντήσεις των φαρμακοποιών στις 9 ερωτήσεις γνώσεων για τα βιοομοειδή	47
Διάγραμμα 11. Οι συχνότερες πηγές ενημέρωσης των φαρμακοποιών για τα βιοομοειδή	48
Διάγραμμα 12. Θεραπευτική κατηγορία στην οποία ανήκουν τα βιοομοειδή που χρησιμοποιούνται στο νοσοκομείο	51
Διάγραμμα 13. Εμπόδια στη συνταγογράφηση των βιοομοειδών	52

ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ

BCPI: Biological Price Competition and Innovation

CHMP: Committee of Medicinal Products for Human use

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

INN: International Nonproprietary Name

MABS: Monoclonal antibodies

PD: Pharmacodynamics

PK: Pharmacokinetics

RA: Rheumatoid Arthritis

SBR: Similar Biotherapeutics Product

WHO: World Health Organization

E.E.: Ευρωπαϊκή Ένωση

E.O.Φ.: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

H.P.A.: Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

Π.Ο.Υ.: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

Σ.Φ.Ε.Ε.: Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος

Υ.Υ.: Υπουργείο Υγείας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δυναμική εμφάνιση των βιοομοειδών φαρμάκων στην Ευρώπη το 2006 με την έγκριση του πρώτου βιοομοειδούς από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA), δημιούργησε αυξημένες προσδοκίες τόσο για την ενίσχυση της πρόσβασης των ασθενών σε εξειδικευμένες θεραπείες, όσο και για τη διασφάλιση της οικονομικής βιωσιμότητας των συστημάτων υγείας.

Λόγω της επικείμενης λήξης των αποκλειστικών δικαιωμάτων (πατέντα) πολλών βιολογικών φαρμάκων και της εισόδου στη φαρμακευτική αγορά νέων βιοομοειδών, οι στάσεις και οι πεποιθήσεις των νοσοκομειακών φαρμακοποιών της χώρας για τα βιοομοειδή φάρμακα αποκτούν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η διερεύνηση των αντιλήψεων και των απόψεων των νοσοκομειακών φαρμακοποιών για τα βιοομοειδή. Οι φαρμακοποιοί μπορούν να διαδραματίσουν πολύτιμο ρόλο στην προώθηση και επικοινωνία αξιόπιστων πληροφοριών μεταξύ της ιατρικής κοινότητας και των ασθενών, διασφαλίζοντας την κατάλληλη και ασφαλή χρήση των βιοομοειδών.

Η έρευνα έδειξε ότι η πλειοψηφία των φαρμακοποιών παρότι δεν αισθάνεται επαρκώς ενημερωμένη, γνωρίζει ότι τα βιοομοειδή φάρμακα είναι παρόμοια με τα φάρμακα αναφοράς από άποψη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Η ενημέρωση για τα βιοομοειδή προέρχεται κυρίως από το διαδίκτυο και τα επιστημονικά συνέδρια/ημερίδες, ενώ τα κυριότερα εμπόδια στην ευρύτερη χρήση των βιοομοειδών αποτελούν η αβεβαιότητα σχετικά με την υποκατάσταση και την ανταλλαξιμότητα και η επιθυμία των ασθενών να θεραπεύονται με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς.

Τα ευρήματα της παρούσας έρευνας ενδέχεται να βοηθήσουν στην αναγνώριση των αναγκών και το σχεδιασμό εκπαιδευτικών δράσεων προκειμένου να ενισχυθεί η αυτοπεποίθηση των φαρμακοποιών στην προαγωγή της ασφαλούς χρήσης των βιοομοειδών.

Λέξεις - Κλειδιά: βιοομοειδή, βιολογικά φάρμακα, ανταλλαξιμότητα και υποκατάσταση, ιχνηλασιμότητα και φαρμακοεπαγρύπνηση, εξοικονόμηση πόρων στο εθνικό σύστημα υγείας.

ABSTRACT

Perceptions and opinions of country's Hospital Pharmacists on bio-similar drugs

The dynamic emergence of bio-similar medicines in Europe in 2006 along with the approval of the first bio-similar by the European Medicines Agency (EMA) has created increased expectations both for the access of patients in specialized treatments and for the economic sustainability of health systems.

Due to the imminent expiration of the exclusive rights (patents) of many on patent biological medicines and the entry of new bio-similar species into the pharmaceutical market, the attitudes and beliefs of the country's hospital pharmacists for bio-similar drugs are of particular interest. The purpose of this research is to investigate the perceptions and opinions of hospital pharmacists on bio-similar drugs. Pharmacists can play a significant role in promoting and communicating reliable information between the medical community and patients, ensuring the proper and safe use of bio-similar drugs.

Research has shown that the majority of pharmacists, although not feeling sufficiently informed, are aware that bio-similar medicines are similar to reference medicines in terms of safety and efficacy. Bio-similar feedback information mainly comes from the internet and scientific conferences / meetings, while the main barriers to wider use of bio-similar drugs are uncertainty about substitution and interchangeability and patients' desire to be treated with reference biological drugs.

The findings of this research may help identify needs and design educational actions to enhance the self-confidence of pharmacists in promoting safe use of bio-similar drugs.

Keywords: bio-similar, biopharmaceuticals, interchangeability and substitution, traceability and pharmacovigilance, cost savings in national health system.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ραγδαία τεχνολογική εξέλιξη των τελευταίων δεκαετιών στον τομέα της υγείας, οδήγησε στην ανάπτυξη μιας νέας γενιάς βιοφαρμακευτικών προϊόντων, των βιολογικών φαρμάκων, που παράγονται ή απομονώνονται από ζωντανές οντότητες. Για την παρασκευή τους χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο η τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA. Το πρώτο ανασυνδυασμένο προϊόν για ανθρώπινη χρήση ήταν η ινσουλίνη Humulin[®], που εγκρίθηκε στις ΗΠΑ το 1982 και είχε ανθρώπινη προέλευση (White, 2007). Η είσοδος των βιολογικών φαρμάκων στην κλινική πρακτική συνέβαλε σημαντικά στην αντιμετώπιση απειλητικών για τη ζωή ασθενειών, όπως ο καρκίνος και σοβαρών εκφυλιστικών και φλεγμονωδών παθήσεων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο διαβήτης (Roger, 2010).

Η ανάπτυξη των φαρμάκων αυτών, που είναι διαθέσιμα από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 (Tsiftoglou, 2013), σημείωσε θεαματική αύξηση τις επόμενες δεκαετίες, με την παραγωγή ενός σημαντικού αριθμού μονοκλωνικών αντισωμάτων (mAbs). Η κατηγορία των mAbs είναι η ταχύτερα αναπτυσσόμενη. Η εποχή αυτή σηματοδότησε μία μετατόπιση του ενδιαφέροντος της φαρμακευτικής βιομηχανίας από τα μικρά χημικά μόρια στα μεγάλα πρωτεϊνικά (Leintz, 2015).

Μέχρι το 2020 η παγκόσμια αγορά βιολογικών φαρμάκων αναμένεται να υπερβεί τα 390 δισεκατομμύρια δολάρια, αντιπροσωπεύοντας έως και το 28% της αξίας της παγκόσμιας αγοράς φαρμάκων (IMS, 2016).

Επιπλέον, το 2017, έντεκα από τα δεκαπέντε κορυφαία φάρμακα που πωλούνται παγκοσμίως ήταν βιολογικά με κορυφαίο το Humira[®], το οποίο απέφερε στην παραγωγό εταιρεία την AbbVie Inc 18,5 δισεκατομμύρια δολάρια παγκοσμίως, ποσό που αντιστοιχεί στο 60% των συνολικών πωλήσεων της εταιρείας για το ίδιο έτος (Philippidis, 2018; Palmer, 2017). Ανάλογες είναι και οι προβλέψεις για το 2020, με τα βιολογικά φάρμακα να πρωτοστατούν στις πωλήσεις παγκοσμίως (Staton, 2016).

Η χρήση των βιολογικών θεραπειών, έχει βελτιώσει το προσδόκιμο και την ποιότητα ζωής εκατομμυρίων ανθρώπων με σοβαρές παθήσεις σε όλο τον κόσμο. Εκτός όμως, από τα παραπάνω άμεσα οφέλη, η χρήση βιολογικών θεραπειών μπορεί να μειώσει το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης, μειώνοντας τις νοσηλείες και αποφέροντας έμμεσο κοινωνικό όφελος αυξάνοντας την παραγωγικότητα, μέσω της μείωσης των αναρρωτικών αδειών και της επιβάρυνσης που αυτές προκαλούν στο

ασφαλιστικό σύστημα (Van Vollenhoven et al, 2010; Augustsson et al, 2010; EFPIA, 2017).

Παρόλο που τα βιολογικά φάρμακα είναι εξαιρετικά αποτελεσματικές θεραπείες, το υψηλό κόστος και η μακροχρόνια χρήση τους γεννά προβληματισμούς. Σύμφωνα με την ετήσια αναφορά της European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (E.F.P.I.A.), οι σημερινοί Ευρωπαίοι πολίτες αναμένεται να ζήσουν έως και 30 χρόνια περισσότερο από ότι πριν από έναν αιώνα, ως αποτέλεσμα της βιοφαρμακευτικής έρευνας και των καινοτόμων φαρμάκων που έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν τη θνησιμότητα και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών (EFPIA, 2016). Ωστόσο, η γήρανση του πληθυσμού και ο αυξανόμενος αριθμός ασθενών με χρόνιες παθήσεις οδηγούν στην αυξημένη ζήτηση βιολογικών φαρμάκων και στην επακόλουθη αύξηση των δαπανών υγείας. Καθώς οι δαπάνες υγείας βαίνουν διαρκώς αυξανόμενες και οι προϋπολογισμοί υγείας των κρατών πιέζονται, η πρόσβαση των ασθενών σε εξατομικευμένες θεραπείες τίθεται σε κίνδυνο. Επιπρόσθετα, η επικείμενη λήξη των αποκλειστικών δικαιωμάτων διάθεσης (πατέντα) των πρώτων βιολογικών φαρμάκων σε συνδυασμό με την αυξημένη ζήτηση έχουν οδηγήσει τη φαρμακευτική βιομηχανία στην ανάπτυξη παρόμοιων βιολογικών προϊόντων, των βιοομοειδών. Τα βιοομοειδή είναι βιολογικά φάρμακα, «υψηλής ομοιότητας» με τα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα, των οποίων έληξε η πατέντα και θα αποκαλούνται στο εξής «φάρμακα αναφοράς» (EMA, 2018a).

Τα βιοομοειδή φάρμακα απαλλαγμένα από το κόστος της πρωτογενούς έρευνας θεωρούνται σε παγκόσμια κλίμακα μία αποδοτικότερη οικονομικά λύση στη θεραπεία σοβαρών και χρόνιων παθήσεων (Lepage-Nefkens, 2013).

Η έγκριση του πρώτου βιοομοειδούς φαρμάκου στην Ευρώπη, του Omnitrope® (somatropin) της φαρμακευτικής εταιρείας Sandoz, τον Απρίλιο του 2006 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA) και η σχεδόν ταυτόχρονη έγκρισή του από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) στη χώρας μας, δημιούργησε αυξημένες προσδοκίες τόσο στην επιστημονική κοινότητα όσο και στις ομάδες ασθενών και τους ιθύνοντες της πολιτικής υγείας. Με καθυστέρηση μιας δεκαετίας, το Μάρτιο του 2015, εγκρίθηκε από τον FDA (US Food and Drug Administration) το πρώτο βιοομοειδές φάρμακο στις ΗΠΑ, το Zarxio® (filgrastim) της εταιρείας Sandoz (Holzmann, 2016). Λόγω της επικείμενης λήξης της πατέντας πολλών ακόμη βιολογικών φαρμάκων, αναμένεται στο σύντομο μέλλον να τεθούν σε κυκλοφορία περίπου 50 νέα βιοομοειδή φάρμακα (IMS, 2016).

Η αναμενόμενη αύξηση της διαθεσιμότητας βιοομοειδών φαρμάκων έχει επάγει εκτενή συζήτηση στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με τον ορθό και βέλτιστο τρόπο χρήσης τους.

Οι νοσοκομειακοί φαρμακοποιοί ως υπεύθυνοι για την ορθή και ασφαλή χρήση των φαρμάκων και επιφορτισμένοι καθώς είναι, με την ευθύνη της τήρησης του προϋπολογισμού και του εξορθολογισμού της φαρμακευτικής δαπάνης σε επίπεδο νοσοκομειακού φαρμακείου, μπορούν να διαδραματίσουν καθοριστικό ρόλο όχι μόνο στην ευρύτερη χρήση των βιοομοειδών, αλλά και στη συλλογή χρήσιμων στοιχείων για τους ασθενείς και την πορεία της νόσου.

Η παρούσα εργασία έχει σαν σκοπό να διερευνήσει τις αντιλήψεις και τις απόψεις των φαρμακοποιών των δημόσιων και ιδιωτικών νοσοκομείων της χώρας για τα βιοομοειδή φάρμακα.

Α. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο:

ΟΡΙΣΜΟΙ & ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΙ

1.1 ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1.1.1. Ορισμός και βασικά χαρακτηριστικά βιολογικών φαρμάκων

Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων «βιολογικό είναι το φάρμακο εκείνο που περιέχει μία ή περισσότερες δραστικές ουσίες που προέρχονται από βιολογικές πηγές, όπως ζωντανά κύτταρα ή οργανισμούς». Παραδείγματα τέτοιων δραστικών ουσιών είναι οι ινσουλίνες, οι αυξητικές ορμόνες και οι ερυθροποιητίνες (EMA, 2018b).

Ο όρος βιολογικά φάρμακα περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα προϊόντων όπως εμβόλια, παράγωγα αίματος και συστατικών του αίματος, ένζυμα, μονοκλωνικά αντισώματα, σωματικά κύτταρα, γονιδιακή θεραπεία, ιστούς και ανασυνδυασμένες θεραπευτικές πρωτεΐνες. Τα βιολογικά προϊόντα μπορεί να αποτελούνται από σάκχαρα, πρωτεΐνες, ή νουκλεϊνικά οξέα ή περίπλοκους συνδυασμούς αυτών ή μπορεί να είναι κύτταρα ή ιστοί. Η πρώτη ύλη για την παραγωγή τους απομονώνεται από μια ποικιλία από φυσικές πηγές όπως ο άνθρωπος, τα ζώα ή οι μικροοργανισμοί και μπορεί να παραχθεί με μεθόδους βιοτεχνολογίας και άλλες τεχνολογίες αιχμής (FDA, 2018a).

Τα βιολογικά φάρμακα αλληλεπιδρούν με το σώμα παράγοντας θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η ανάπτυξή τους οφείλεται στην εξέλιξη της βιοτεχνολογίας και βασίζεται στις αρχές της Γενετικής Μηχανικής (Zuniga, 2010). Τα επιστημονικά πεδία που χρησιμοποιούνται στην ανάπτυξη βιολογικών προϊόντων περιλαμβάνουν τη γονιδιωματική και την πρωτεϊνωματική, καθώς και την τεχνολογία κυτταροκαλλιέργειας και μονοκλωνικών αντισωμάτων. Πρόκειται για προηγμένη φαρμακευτική φροντίδα υψηλής αποτελεσματικότητας και στοχευμένης θεραπείας για σοβαρές και χρόνιες παθήσεις, όπως αιματολογικές κακοήθειες, συμπαγείς όγκοι,

αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ασθένειες για τις οποίες χρησιμοποιούνται βιολογικοί παράγοντες

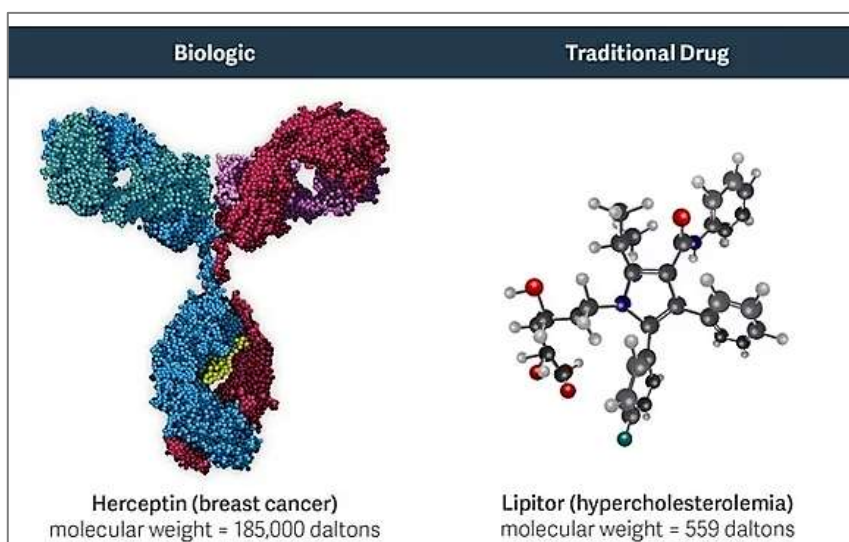
Cardiovascular	Lysosomal Diseases	Inherited Conditions	Respiratory
Myocardial infarction	Fabry disease	CAPS	Asthma
Diabetes	Gaucher disease	Hereditary angioedema	Cystic fibrosis
Gastrointestinal	Mucopolysaccharidoses	Hunter syndrome	Other
Crohn's disease	Pompe disease	Turner syndrome	Cervical dystonia
Ulcerative colitis	Immunology	Oncology	Cosmetic changes
Haematology	Ankylosing spondylitis	Breast cancer	Dupuytren's contracture
Anaemia	Juvenile idiopathic arthritis	Cervical cancer	Fertility disorders
Haemophilia	Mucositis	Colorectal cancer	Hepatitis C
Neutropenia	Multiple sclerosis	Glioblastoma	Impaired growth
PNH	Psoriasis	Leukaemia	Osteoporosis
Von Willebrand disease	Psoriatic arthritis	Lung cancer	Paget's disease
	Rheumatoid arthritis	Lymphoma	Wet age-related macular degeneration
		Ovarian cancer	
		SCC (head/neck)	

Πηγή: Walsh, 2010

1.1.2. Διαφορές μεταξύ χημικών και βιολογικών φαρμάκων

Τα βιολογικά φάρμακα διαφέρουν σημαντικά από τα συμβατικά χημικά φάρμακα. Σε αντίθεση με τα χημικά, τα βιολογικά φάρμακα έχουν πολύπλοκη δομή και μεγάλο μοριακό βάρος. Το μέγεθος των μορίων των βιολογικών φαρμάκων είναι συνήθως 100-1000 φορές μεγαλύτερο από αυτό των χημικών. Για παράδειγμα, το φάρμακο Lipitor® για την υπερχοληστερολαιμία έχει χημική σύνθεση και μοριακό βάρος 559 daltons, ενώ το βιολογικό φάρμακο Herceptin® για τον καρκίνο του μαστού, έχει μοριακό βάρος 185.000 daltons (Σχήμα 1).

Σχήμα 1. Τα βιολογικά φάρμακα διαφέρουν από τα χημικά φάρμακα



Πηγή: Mortimer, 2017

Τα φάρμακα μικρού μοριακού βάρους παράγονται με χημική σύνθεση απλών ατόμων όπως ο άνθρακας, το υδρογόνο και το οξυγόνο και παρασκευάζονται με απλές και προβλέψιμες διεργασίες. Η αναπαραγωγή τους είναι εύκολη, επειδή δεν επηρεάζεται από μικρές μεταβολές στη διαδικασία παραγωγής ή μεταβολές του περιβάλλοντος. Η έγκρισή τους από τις ρυθμιστικές αρχές σε αντίθεση με τα βιολογικά φάρμακα, βασίζεται σε μελέτες βιοϊσοδυναμίας.

Τα βιολογικά φάρμακα είναι φάρμακα βιολογικής προέλευσης, συνήθως πρωτεϊνικής και έχουν μεγάλο μοριακό βάρος. Η δομή τους περιλαμβάνει μερικές εκατοντάδες αμινοξέα που συνδέονται μεταξύ τους με πεπτιδικούς δεσμούς και σχηματίζουν ένα πολυπεπτίδιο (Εικόνα 2). Παρασκευάζονται με βιολογική διαδικασία σε κυτταρικές σειρές ξενιστών π.χ. βακτήρια, με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA (McCamish & Woollett, 2011). Η αναπαραγωγή τους είναι δύσκολη, επειδή επηρεάζεται από μικρές μεταβολές στη διαδικασία παραγωγής ή μεταβολές του περιβάλλοντος (Kemna et al., 2017)

Πίνακας 2. 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 βιοομοιότητας, ποιότητας. Φαρμακοκινητική βιοϊσοδυναμία. Δεδομένα κλινικής ασφάλειας και αποτελεσματικότητας

Πηγές: Schellekens, 2005; 2016; Strober, 2012; Nowicki, 2007; European Commission, 2014; Meelstedt, 2008; Aapro, 2013

Η λειτουργία ενός βιολογικού φαρμάκου εξαρτάται από τη δομή του μορίου του. Ακόμη και μικρές αλλαγές στη δομή, θα μπορούσαν να προκαλέσουν μεγάλες διαφορές στη βιολογική του δράση, στην κλινική αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα. Τα προϊόντα της βιοτεχνολογίας, τείνουν να είναι θερμικά ευαίσθητα και ευπαθή σε μικροβιακή μόλυνση. Επομένως, είναι απαραίτητη η χρήση άσηπτης τεχνικής από τα βήματα της αρχικής παρασκευής, που είναι επίσης σε αντίθεση με τα περισσότερα συμβατικά φάρμακα (Schellekens, 2009; Walsh et al, 2006; Walsh, 2010).

Οι διαφορές αυτές είναι που επηρεάζουν τη διαδικασία παραγωγής, το κόστος, τη χορήγηση, την κλινική αποτελεσματικότητά τους και επιβάλουν αυξημένη φαρμακοεπαγρύπνηση.

1.2 ΒΙΟΟΜΟΙΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

1.2.1. Ορισμός και βασικά χαρακτηριστικά βιοομοειδών φαρμάκων

Το βιοομοειδές (bio-similar) φάρμακο είναι ένα βιολογικό φάρμακο παρόμοιο, όχι ταυτόσημο, με ένα άλλο βιολογικό φάρμακο ήδη εγκεκριμένο για κυκλοφορία στην Ευρωπαϊκή Ένωση, το οποίο καλείται «φάρμακο αναφοράς». Το βιοομοειδές εμπεριέχει μία εκδοχή της δραστικής ουσίας του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς (EMA, 2017).

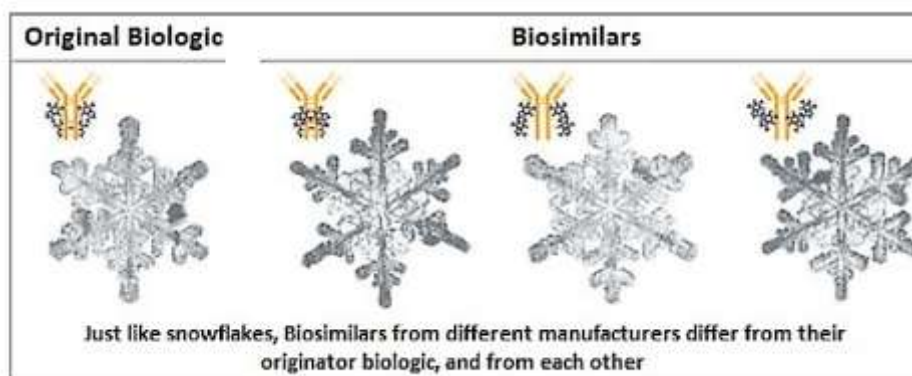
Σύμφωνα με τον FDA το βιοομοειδές φάρμακο είναι ένα βιολογικό προϊόν υψηλής ομοιότητας «highly similar» με το φάρμακο αναφοράς που έχει εγκριθεί και κυκλοφορεί ήδη στις Η.Π.Α. και το οποίο παρά τις μικρές διαφορές που παρουσιάζει στα ανενεργά συστατικά, δεν εμφανίζει κλινικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά στην ασφάλεια, την καθαρότητα και τη δραστηριότητα από το φάρμακο αναφοράς (FDA, 2018a).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ως βιοομοειδές ορίζει ένα βιοθεραπευτικό προϊόν, όμοιο με ένα άλλο ήδη εγκεκριμένο βιοθεραπευτικό προϊόν σε όρους ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (Wang & Chow, 2012).

Τα βιοομοειδή αποτελούν όπως και οι υπάρχοντες βιολογικοί παράγοντες προϊόντα βιοτεχνολογίας. Η διαδικασία παρασκευής τους είναι περίπλοκη και χρησιμοποιούνται ειδικές σειρές κυττάρων και τεχνολογία που είναι μοναδική για τον

κάθε κατασκευαστή. Αυτός είναι και ο λόγος που δεν είναι απόλυτα όμοια με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς (Εικόνα 1).

Εικόνα 1. Κάθε βιολογικός παράγοντας είναι μοναδικός



Πηγή: Oncoprescribe, accessed April 2018

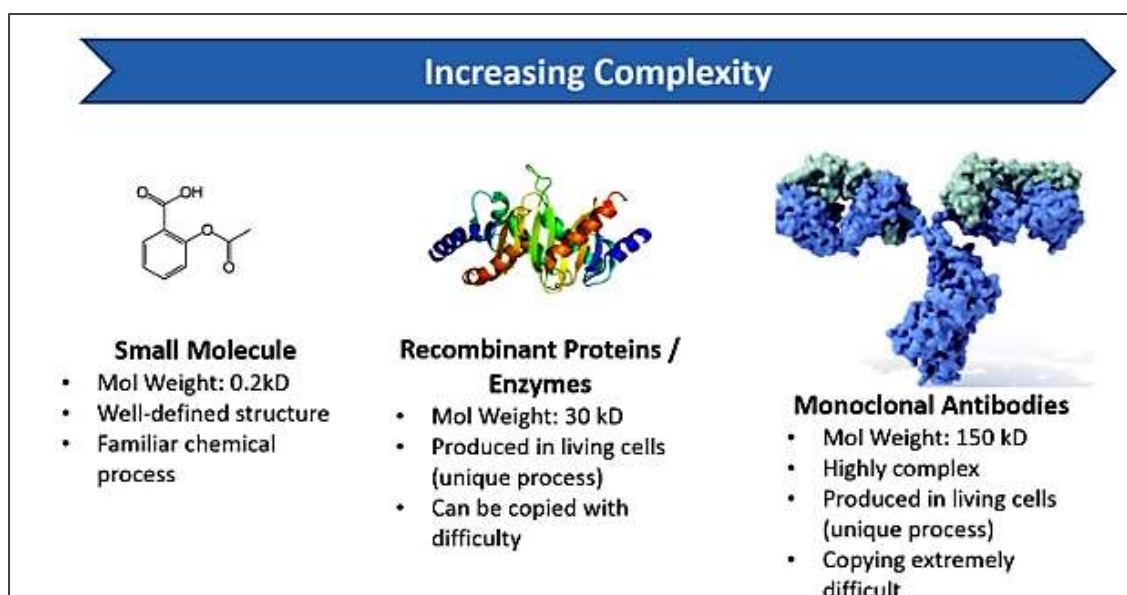
Λόγω της προέλευσής τους από ζώντες οργανισμούς, ενδέχεται να εμφανίζουν ήσσονος σημασίας διαφορές από το βιολογικό φάρμακο αναφοράς. Οι διαφορές αυτές δε θεωρούνται κλινικά αξιοσημείωτες. Τα βιοομοειδή αναμένεται να επιδεικνύουν το ίδιο προφίλ βιολογικής δράσης, ασφάλειας, αποτελεσματικότητας και ανοσογονικότητας με το φάρμακο αναφοράς μέσω κλινικών μελετών συγκρισιμότητας (European Commission, 2014).

Εάν ένα βιοομοειδές εμφανίζει υψηλή ομοιότητα με το φάρμακο αναφοράς και τα δεδομένα τους για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε μία θεραπευτική ένδειξη είναι συγκρίσιμα, τότε τα δεδομένα της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μπορούν να επεκταθούν και σε άλλες ήδη εγκεκριμένες ενδείξεις του φαρμάκου αναφοράς. Η τεκμηρίωση της βιοομοιότητας επιτυγχάνεται μέσω ολοκληρωμένων μελετών συγκρισιμότητας με το φάρμακο αναφοράς. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αποφυγή της επανάληψης των κλινικών μελετών που έχουν ήδη διενεργηθεί για το φάρμακο αναφοράς. Η ασφάλεια των βιοομοειδών φαρμάκων παρακολουθείται με βάση τις ίδιες αρχές φαρμακοεπαγρύπνησης που εφαρμόζονται και για τα άλλα φάρμακα (FDA, 2017; Weise, 2011).

Τα βιοομοειδή φάρμακα, όπως όλα τα προϊόντα βιοτεχνολογίας που προέρχονται από ζωντανούς οργανισμούς, εμφανίζουν έντονη διαφοροποίηση και εκλεκτικότητα λόγω της ετερογένειας των οργανισμών προέλευσης. Μικρή ετερογένεια στη δομή

τους είναι πιθανό να οδηγήσει στην εμφάνιση διαφορετικών ισομορφικών μορφών, κάποιες από τις οποίες ενδέχεται να διαφέρουν στη βιολογική τους δραστηριότητα και στην συμπεριφορά τους κατά την ηλεκτροφόρηση (Weise et al., 2012; Lasne & De Ceaurriz, 2000; Jelkmann, 2011).

Εικόνα 2. Η πολυπλοκότητα αυξάνεται με την αύξηση του μοριακού βάρους

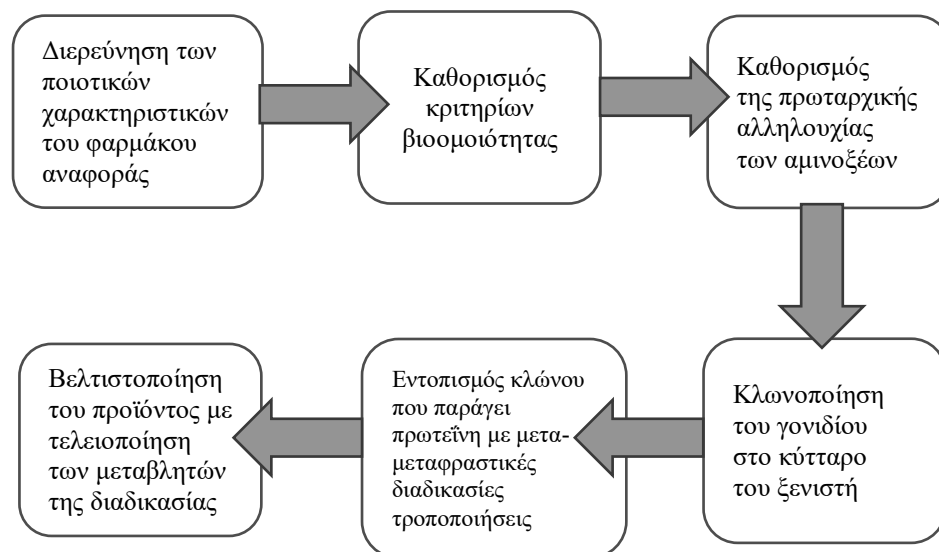


Πηγή: Behindthepill, 2016.

1.2.2. Διαδικασία ανάπτυξης & παραγωγής βιοομοειδούς φαρμάκου

Τα βιοομοειδή είναι μοναδικές οντότητες που διαφοροποιούνται από τα φάρμακα αναφοράς με αυστηρές προδιαγραφές. Η διαδικασία ανάπτυξης και παραγωγής ενός βιοομοειδούς είναι μία πολύπλοκη και δαπανηρή διαδικασία. Οι εταιρείες ανάπτυξης βιοομοειδών δεν έχουν πρόσβαση στα ιδιωτικά δεδομένα των βιολογικών φαρμάκων αναφοράς. Εξαιτίας αυτού, οι παραγωγοί βιοομοειδών αρχικά αναλύουν εκτενώς το φάρμακο αναφοράς με φυσικοχημικές μεθόδους και κατόπιν βιολογικές μεθόδους. Με τα δεδομένα της ανάλυσης σχεδιάζεται και αναπτύσσεται μία νέα διαδικασία παραγωγής του βιοομοειδούς βασισμένη στις state-of-the-art τεχνολογίες. Κατά αυτόν τον τρόπο, τα βιοομοειδή αναπτύσσονται αντιγράφοντας τα βασικά χαρακτηριστικά των φαρμάκων αναφοράς (Διάγραμμα 1 & Εικόνα 3) (Ventola, 2013; McCamish & Woollett, 2012; Kuhlmann et al., 2006; 2010)

Διάγραμμα 1. Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας ανάπτυξης & παραγωγής ενός βιοομοειδούς



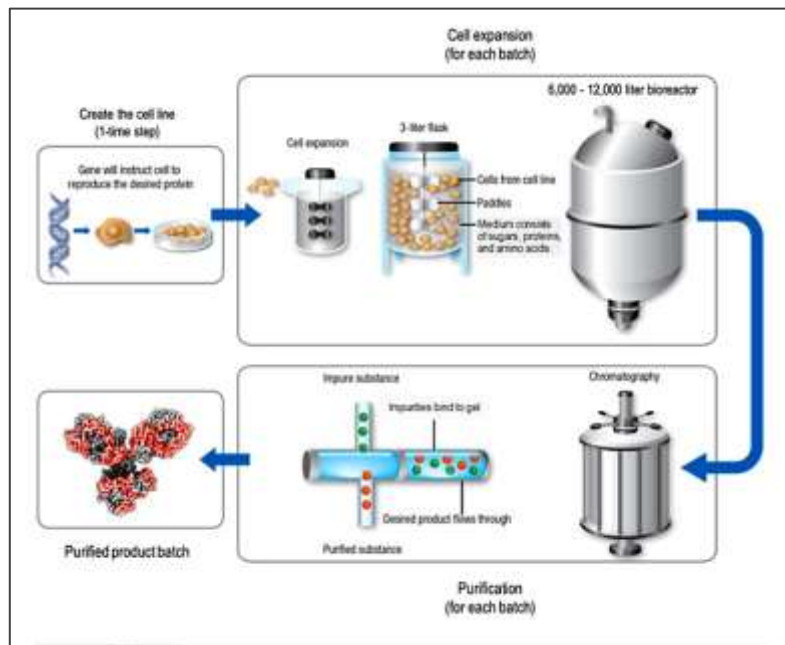
Πηγή: McCamish, 2012; Kuhlmann, 2006; Kuhlmann, 2010

Κάθε παρασκευαστής βιολογικού παράγοντα διαθέτει τη δική του ξεχωριστή και μοναδική κυτταρική σειρά και αναπτύσσει τη δική του ιδιόκτητη και μοναδική διαδικασία παραγωγής (EMA,2013a). Αναγκαία και ικανή συνθήκη είναι η πρωταρχική αλληλουχία του αμινοξέων να είναι πανομοιότυπη με αυτή του φαρμάκου αναφοράς και η τεκμηρίωση της συγκρισιμότητας και της βιοομοιότητας.

Η παραγωγική διαδικασία ενός βιοομοειδούς είναι μία ευαίσθητη διαδικασία που πρέπει ελέγχεται αυστηρά, διότι είναι ζωτικής σημασίας η διασφάλιση της σταθερότητας και της επαναληψιμότητας των παραγόμενων προϊόντων, έτσι ώστε να εγγυάται την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος.

Αυτός είναι και ο λόγος που η διαδικασία παραγωγής αποτελεί καθοριστική παράμετρο για την αδειοδότηση ή μη του φαρμάκου, από τις εγκριτικές αρχές. Άλλες πρόσθετες απαιτήσεις είναι το σύστημα έκφρασης κυττάρου-ξενιστή, οι φαρμακοκινητικές, φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του φαρμάκου και η ανοσογονικότητα (Kuhlmann et al., 2006; 2010).

Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση της παραγωγικής διαδικασίας βιοομοειδών



Πηγή: Al Sabbagh, 2016

1.2.3. Εννοιολογικοί προσδιορισμοί

Πατέντα (Patent): πρόκειται για δίπλωμα ευρεσιτεχνίας με το οποίο καλύπτονται τα πρωτότυπα φάρμακα. Η πατέντα είναι ένα αποκλειστικό δικαίωμα χρήσης που χορηγείται για 20 χρόνια από την υποβολή της αίτησης κατοχύρωσης της δραστικής ουσίας και απαγορεύει σε άλλους να χρησιμοποιούν την κατοχυρωμένη ουσία ή μέθοδο χωρίς την άδεια του κατόχου του διπλώματος ευρεσιτεχνίας. Ωστόσο, τα πρώτα 12-13 χρόνια αναλώνονται στις απαραίτητες επιστημονικές και διοικητικές διαδικασίες (κλινικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, δοσολογία, άδεια κυκλοφορίας, τιμολόγηση, ασφαλιστική κάλυψη κ.ά.) με αποτέλεσμα το πρωτότυπο φάρμακο να κυκλοφορεί προστατευμένο στην αγορά για 7-8 χρόνια μέχρι τη λήξη του. Μετά τη λήξη της πατέντας δίνεται άμεσα η δυνατότητα για την κυκλοφορία πολλών όμοιων φαρμάκων (EMA, 2013b).

Ανταλλαξιμότητα (Interchangeability): αναφέρεται στην αντικατάσταση ενός φαρμάκου από ένα άλλο φάρμακο, το οποίο αναμένεται να έχει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα. Στην περίπτωση των βιολογικών παραγόντων, αυτό μπορεί να σημαίνει την αντικατάσταση του φαρμάκου αναφοράς από το βιοομοειδές του (και

αντίστροφα) ή την αντικατάσταση ενός βιοομοειδούς από ένα άλλο βιοομοειδές (EMA, 2017).

Αυτόματη υποκατάσταση (Substitution): είναι η αντικατάσταση από το φαρμακοποιό, ενός βιολογικού παράγοντα με το βιοομοειδές του (και αντίστροφα) χωρίς την ενημέρωση ή τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντος ιατρού (EMA, 2017).

Επέκταση ενδείξεων (Extrapolation): πρόκειται για την επέκταση της χρήσης του βιοομοειδούς σε όλες τις εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις του φαρμάκου αναφοράς (EMA, 2017).

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

Φαρμακοεπαγρύπνηση (pharmacovigilance) είναι η διαδικασία παρακολούθησης του προφίλ ασφαλείας κάθε εγκεκριμένου φαρμάκου, με στόχο την ανίχνευση, αξιολόγηση, κατανόηση και πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών ή όποιου άλλου προβλήματος σχετίζεται με τα φάρμακα (WHO, 2004).

▼Κάποια φάρμακα υπόκεινται σε πρόσθετη παρακολούθηση (φαρμακοεπαγρύπνηση) από τις ρυθμιστικές αρχές μετά την κυκλοφορία τους στην αγορά, είτε επειδή είναι νέα φάρμακα είτε επειδή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη μακροχρόνια χρήση τους. Τα βιολογικά φάρμακα ανήκουν στην κατηγορία αυτή και φέρουν τη σήμανση μαύρο ανεστραμμένο τρίγωνο στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (για επαγγελματίες υγείας) και στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (για ασθενείς). Πρόθεση της σήμανσης του μαύρου τριγώνου είναι να ενθαρρύνει τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς να αναφέρουν στις ρυθμιστικές αρχές εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΕΟΦ, 2018).

1.2.4. Βιοομοειδή εγκεκριμένα από τον EMA (Πίνακας 3)

Medicine Name	Active Substance	Marketing Authorisation Holder	Authorisation date
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
Bemfola	follitropin alfa	Gedeon Richter Plc.	27/03/2014
Benepali	etanercept	Samsung Bioepis UK	14/01/2016
Binocrit	epoetin alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007
Blitzima	Rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Cyltezo	adalimumab	Boehringer Ingelheim International GmbH	10/11/2017
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 (SBUK)	26/05/2016
Grastofil	Filgrastim	Apotex Europe BV	18/10/2013
Halimatoz	adalimumab	Sandoz GmbH	26/07/2018
Herzuma	trastuzumab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	09/02/2018
Imraldi	adalimumab	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	24/08/2017
Inflectra	Infliximab	Pfizer Europe MA EEIG	10/09/2013
Inhixa	enoxaparin sodium	Techdow Europe AB	15/09/2016
Insulin lispro Sanofi	insulin lispro	sanofi-aventis groupe	19/07/2017
Kanjinti	trastuzumab	Amgen Europe B.V., Breda	16/05/2018
Lusduna	insulin glargine	Merck Sharp & Dohme Limited	04/01/2017
Movymia	teriparatide	STADA Arzneimittel AG	11/01/2017
Mvasi	bevacizumab	Amgen Europe B.V.	15/01/2018
Nivestim	Filgrastim	Hospira UK Ltd	08/06/2010
Omnitrope	somatropin	Sandoz GmbH	12/04/2006
Ontruzant	trastuzumab	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	15/11/2017
Ovaleap	follitropin alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
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

		Kft.	
Rituzena (previously Tuxella)	Rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Rixathon	Rituximab	Sandoz GmbH	15/06/2017
Riximyo	Rituximab	Sandoz GmbH	15/06/2017
Semglee	insulin glargine	Mylan S.A.S	23/03/2018
Silapo	epoetin zeta	Stada Arzneimittel 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
Truxima	Rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
Zarzio	Filgrastim	Sandoz GmbH	06/02/2009
Zessly	Infliximab	Sandoz GmbH	18/05/2018

Πηγή: EMA, last updated on 26/07/2018

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο:

ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

ΓΙΑ ΤΑ ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ

2.1 Ρυθμιστικό πλαίσιο στην Ευρωπαϊκή Ένωση

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) πρωτοπορώντας, θέσπισε το 2006 αυστηρούς κανόνες για την αξιολόγηση και την τελική έγκριση των βιοομοειδών. Το ρυθμιστικό πλαίσιο (“biosimilar pathway”) των βιοομοειδών διαφέρει σημαντικά από το ρυθμιστικό πλαίσιο των απλών χημικών φαρμάκων. Το νομοθετικό πλαίσιο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων για τα βιοομοειδή 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, 2001).

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Medicinal Product for Human Use, CHMP) υπό την εποπτεία του EMA, εκδίδει ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες που πρέπει να πληρούνται προκειμένου να αποδειχθεί η υπόθεση της ομοιότητας των βιολογικών παραγόντων (EMA, 2006a & 2006b).

Οι οδηγίες που έχουν εκδοθεί αφορούν σε γενικά πρότυπα ποιότητας που πρέπει να πληρούνται, αλλά και σε ειδικές απαιτήσεις για τις επιμέρους κατηγορίες βιοομοειδών (Πίνακας 4). Οι κατευθυντήριες οδηγίες εφαρμόζονται για όλα τα βιοομοειδή, παρακολουθούνται και ενημερώνονται συνεχώς.

Επιπλέον, για την έγκριση των βιοομοειδών στην Ε.Ε., απαιτείται επικυρωμένη πιστοποίηση εφαρμογής των πρωτοκόλλων Ορθής Βιομηχανικής Πρακτικής (Good Manufacturing Practice, G.M.Ps, Annex 2 Vol 4, EudraLex)) που ισχύουν και για τα άλλα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα (European Commission, 2014).

Πίνακας 4. Κυριότερες κατευθυντήριες οδηγίες του EMA για τα βιοομοειδή

ΤΙΤΛΟΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ
Guideline on similar biological medicinal product, CHMP/437/04 Rev.1	Γενικές οδηγίες
Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology – derived proteins as active substance: Non-clinical & clinical issues EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1	
Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology – derived proteins as active substance: Quality Issues. CHMP/BWP/247713/2012	
Guideline on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005	
Guideline on similar medicinal products containing somatropin EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005	Ειδικές οδηγίες
Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant human soluble insulin EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev.1	
Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008	
Guideline on Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007	
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant Interferon Alfa or pegylated recombinant Interferon Alfa. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006	
Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: Non-clinical and clinical issues EMA/CHMP/BMWP/403543/2010	
Guideline on similar biological medicinal products containing Interferon Beta EMA/CHMP/BMWP/652000/2010	
Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (R-HFSH) EMA/CHMP/BMWP/671292/2010	

Πηγή: EMA, 2006a

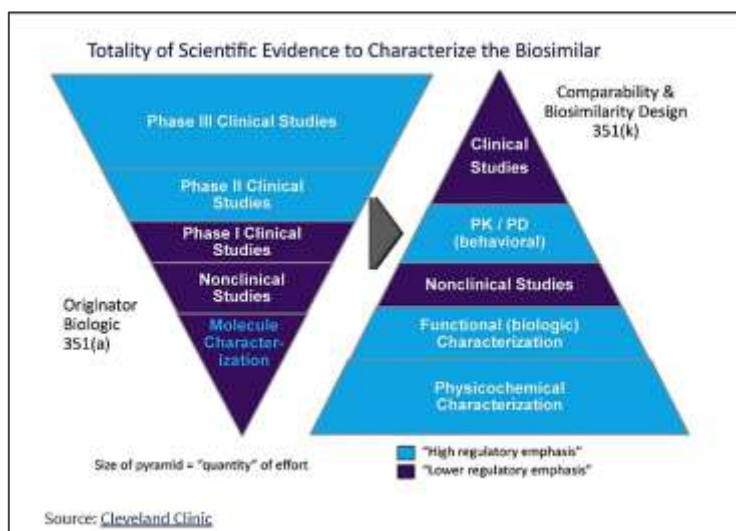
Τα βιοομοειδή λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας ακολουθώντας αυστηρή ρυθμιστική διαδικασία τεκμηρίωσης της συγκρισιμότητας και της βιοομοιότητάς τους με το φάρμακο αναφοράς, του οποίου έχει λήξει το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας. Θα

πρέπει να αποδειχτεί σε κλινικές δοκιμές ότι η διαφορά τους από τα φάρμακα αναφοράς δεν θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, ο αριθμός και το μέγεθος των κλινικών δοκιμών μπορεί να μην είναι κατά ανάγκη ο ίδιος με αυτόν του φαρμάκου αναφοράς (EMA, 2006b).

Η διαδικασία έγκρισης των βιολογικών παραγόντων περιλαμβάνει αρκετές φάσεις κλινικών μελετών, ξεκινώντας από μελέτες σε ζώα και τελειώνοντας με μεγάλης κλίμακας μελέτες σε ανθρώπους (μελέτες Φάσης III). Τουλάχιστον δύο δοκιμές Φάσης III απαιτούνται για κάθε έγκριση για την οποία έχει αιτηθεί η παραγωγός εταιρεία.

Η διαδικασία έγκρισης για τα βιοομοειδή περιλαμβάνει συγκριτικές μελέτες *in vitro* (έξω από το σώμα) και *in vivo* (εντός του σώματος, συνήθως σε ζώα) για να αξιολογηθεί η φαρμακοδυναμική PD (πως το φάρμακο δρα μέσα στον οργανισμό) και η φαρμακοκινητική PK (πως το σώμα αντιδρά στο φάρμακο). Περιλαμβάνει επίσης, μία ή περισσότερες κλινικές μελέτες σε ασθενείς για τουλάχιστον μία ένδειξη του ήδη αδειοδοτημένου βιολογικού παράγοντα (Σχήμα 2).

Σχήμα 2.Απαραίτητες προϋποθέσεις για την έγκριση βιοομοειδούς



Πηγή: Biosimilarsresourcecenter, accessed on 20/03/2018

Το ρυθμιστικό πλαίσιο της Ε.Ε. αποτέλεσε έμπνευση για αρκετές χώρες, όπως Αυστραλία, Καναδάς, Ιαπωνία, Τουρκία, Η.Π.Α., Ταϊλάνδη, Σιγκαπούρη, Νότια Αφρική, καθώς επίσης, και για τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO).

Η πρακτική της υποκατάστασης και της ανταλλαξιμότητας καθορίζονται από τις εθνικές ρυθμιστικές αρχές των κρατών μελών και δεν αποτελούν αρμοδιότητα της EMA/CHMP (European Commission, 2014).

2.2 Ρυθμιστικό πλαίσιο στις Η.Π.Α

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, τα θέματα της δημόσιας υγείας, μέχρι το 2009, ρύθμιζε ο νόμος Public Health Service Act (PHS Act) του 1944. Το 2009, στα πλαίσια μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας, ο νόμος PHS Act τροποποιήθηκε από τον ομοσπονδιακό νόμο “The patient Protection and Affordable Care Act (Affordable Care Act, 2010)”, ο οποίος είχε σαν σκοπό να κάνει πιο προσιτή την περίθαλψη. Απόρροια της μεταρρυθμιστικής αυτής προσπάθειας ήταν και η θέσπιση του νόμου «περί ανταγωνισμού και καινοτομίας για τις τιμές των βιολογικών προϊόντων» (Biological Price Competition and Innovation Act, BCPI). Με το νόμο BCPI τέθηκε το νέο νομοθετικό πλαίσιο για τα βιοομοειδή (FDA, 2010).

Ο BCPI θεσμοθετεί τη δωδεκαετή αποκλειστικότητα στα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα και θεσπίζει τις οδηγίες για τα βιοομοειδή. Ενώ παράλληλα, επιταχύνεται η διαδικασία χορήγησης αδειών, μέσω των διατάξεων 351(k) του νόμου, που περιγράφει τη συντομευμένη ρυθμιστική οδό έγκρισης για τα βιολογικά προϊόντα (“biosimilars pathway”). Σημαντική εξέλιξη του BCPI είναι η ανάθεση στον FDA του ρόλου της κεντρικής ρυθμιστικής αρχής και της αρμοδιότητας έγκρισης των βιοομοειδών φαρμάκων (FDA, 2015a; FDA, 2015b; Sekhon & Saluja, 2011).

Στα πλαίσια των αρμοδιοτήτων του ο FDA εκδίδει κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες παρακολουθούνται και ενημερώνονται συνεχώς (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Κατευθυντήριες οδηγίες του FDA για τη βιοομοιότητα

Category	Title	Type	Date
Biosimilarity	Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (PDF - 169KB)	Final Guidance	04/28/15
Biosimilarity	Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product (PDF - 144KB)	Final Guidance	04/28/15
Biosimilarity	Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product (PDF - 150KB)	Final Guidance	12/28/16
Procedural; Biosimilarity	Reference Product Exclusivity for Biological Products Filed Under (PDF - 99KB)	Draft Guidance	08/04/14
Biosimilarity	Biosimilars: Additional Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 (PDF - 104KB)	Draft Guidance	05/12/15
Biosimilars	Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 Guidance for Industry (PDF - 107KB)	Final Guidance	04/28/15
Biosimilars	Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry (PDF - 229KB)	Draft Guidance	01/17/17
Biosimilars and Procedural	Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of BsUFA Products Guidance for Industry (PDF - 184KB)	Draft Guidance	06/04/18

Πηγή: FDA, 2018b

Μία ιδιαιτερότητα του νομοθετικού πλαισίου στις Η.Π.Α. είναι η θεσμοθέτηση της ανταλλαξιμότητας (interchangeability) και της αυτόματης υποκατάστασης (substitution) μεταξύ του βιοομοειδούς και του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς. Ο νόμος BPCIA επιτρέπει στον FDA να ορίσει ως «εναλλάξιμο» ένα βιολογικό προϊόν. Ένα βιολογικό προϊόν μπορεί να αντικατασταθεί από το βιοομοειδές του (και αντίστροφα) χωρίς την παρέμβαση του θεράποντος ιατρού. Ένα βιολογικό φάρμακο που είναι «ανταλλάξιμο» με ένα άλλο βιολογικό φάρμακο, αναμένεται να παράγει το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα με εκείνο του φαρμάκου αναφοράς, ενώ ο κίνδυνος από την αλλαγή θεραπείας, δεν θα είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο που συνεπάγεται η χρήση του φαρμάκου αναφοράς χωρίς αντικατάσταση (FDA 2015b).

Η έννοια της αυτόματης υποκατάστασης αφορά στην ανταλλαξιμότητα δύο φαρμάκων και λαμβάνει χώρα σε επίπεδο φαρμακείου, χωρίς την υποχρέωση εξασφάλισης της σύμφωνης γνώμης ή έγκρισης του θεράποντος ιατρού.

Τα εγκεκριμένα από τον FDA βιολογικά και βιοομοειδή φάρμακα, καθώς και τα «εναλλάξιμα» βιολογικά προϊόντα (με δυνατότητα ανταλλαξιμότητας) κυκλοφορούν σε δημοσιευμένη λίστα, το Purple Book στο πλαίσιο του νόμου PHS.

2.3. Κατευθυντήριες οδηγίες του Π.Ο.Υ.

Στο πλαίσιο του θεσμικού του ρόλου ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) το 2009 εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για τα βιολογικά προϊόντα. Τα πρότυπα που εξέδωσε η Επιτροπή εμπειρογνομόνων του Π.Ο.Υ. (Expert Committee on Biological Standardization, ECBS) για τα βιολογικά φάρμακα, προορίζονταν να αποτελέσουν τη βάση για την ανάπτυξη ενός ρυθμιστικού πλαισίου σε εθνικό επίπεδο. Η καθιέρωση προτύπων αποσκοπεί στη διασφάλιση της δημόσιας υγείας μέσω της δημιουργίας μιας κοινής βάσης δεδομένων για την αδειοδότηση των προϊόντων αυτών με όρους ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας κοινά αποδεκτούς. Οι ενέργειες αυτές αποσκοπούν στη διευκόλυνση της πρόσβασης των ασθενών στις εξειδικευμένες θεραπείες με βιολογικούς παράγοντες σε χαμηλότερο κόστος (WHO, 2009).

Οι κατευθυντήριες γραμμές και οδηγίες του Π.Ο.Υ. για τα βιοομοειδή (Similar Biotherapeutic Products SBPs), αφορούν ζητήματα ενδείξεων, ανταλλαξιμότητας και υποκατάστασης, σήμανσης, συνταγογράφησης και πνευματικής ιδιοκτησίας (Πίνακας 6). Η αδειοδότηση πραγματοποιείται για κάθε περίπτωση χωριστά (case-by-case) και διαφέρει από περίπτωση σε περίπτωση, όπως και ο όγκος των στοιχείων που απαιτούνται από τα εθνικά ρυθμιστικά όργανα (National Regulatory Authority – NRA) (WHO 2009).

Πίνακας 6. Κατευθυντήριες οδηγίες του Π.Ο.Υ. για τα βιοομοειδή

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• The development of a SBP involves stepwise comparability exercise(s) starting with comparison of the quality characteristics of the SBP and RBP. Demonstration of similarity of a SBP to a RBP in terms of quality is a prerequisite for the reduction of the nonclinical and clinical data set required for licensure. After each step of the comparability exercise, the decision to proceed further with the development of the SBP should be evaluated• The basis for licensing a product as a SBP depends on its demonstrated similarity to a suitable RBP in quality, nonclinical, and clinical parameters. The decision to license a product as a SBP should be based on evaluation of the whole data package for each of these parameters• If relevant differences are found in the quality, nonclinical or clinical studies, the product will not likely qualify as a SBP and a more extensive nonclinical and clinical data set will likely be required to support its application for licensure. Such a product should not qualify as a SBP as defined in this guideline• If comparability exercises and/or studies with the RBP are not performed throughout the development process as outlined in this guidance document, the final product should not be referred to as a SBP• SBPs are not "generic medicines" and many characteristics associated with the authorization process generally do not apply• SBPs, like other biotherapeutic products, require effective regulatory oversight for the management of potential risks and to maximize benefits |
|--|

Πηγή: Abraham, 2013

2.4. Ρυθμιστικό πλαίσιο στην Ελλάδα

Η Ελλάδα έχει πλήρως εναρμονιστεί με το Ευρωπαϊκό ρυθμιστικό πλαίσιο ως προς τις γενικές απαιτήσεις έγκρισης των βιοομοειδών. Ωστόσο, για επί μέρους θέματα όπως αυτά της υποκατάστασης και της ανταλλαξιμότητας, εκδίδονται υπουργικές αποφάσεις και διευκρινιστικές εγκύκλιοι (ΣΦΕΕ,2018):

- Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3α/οικ.82161 (ΦΕΚ 2374/Β/2012)
- Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/οικ.104744 (ΦΕΚ 2912/Β/2012)
- Υπουργική Απόφαση ΕΜΠ4 (ΦΕΚ 3057/Β/2012)
- Εγκύκλιος του Ε.Ο.Φ. (26/11/2011) με τίτλο «Ανταλλαξιμότητα – Αυτόματη αντικατάσταση (interchangeability) βιοομοειδών φαρμάκων»
- Εγκύκλιος του Ε.Ο.Φ. (13/03/2014) με τίτλο «Διευκρινιστική εγκύκλιος για τα βιοομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα (bio-similar)»
- Εγκύκλιος του Υ.Υ. με Αρ. Πρωτοκόλλου ΔΥΓ3δ/ΓΠ οικ.27826 (31/03/2014) για τα βιοομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο:

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΔΑΠΑΝΗ & ΕΞΟΙΚΟΝΟΜΗΣΗ

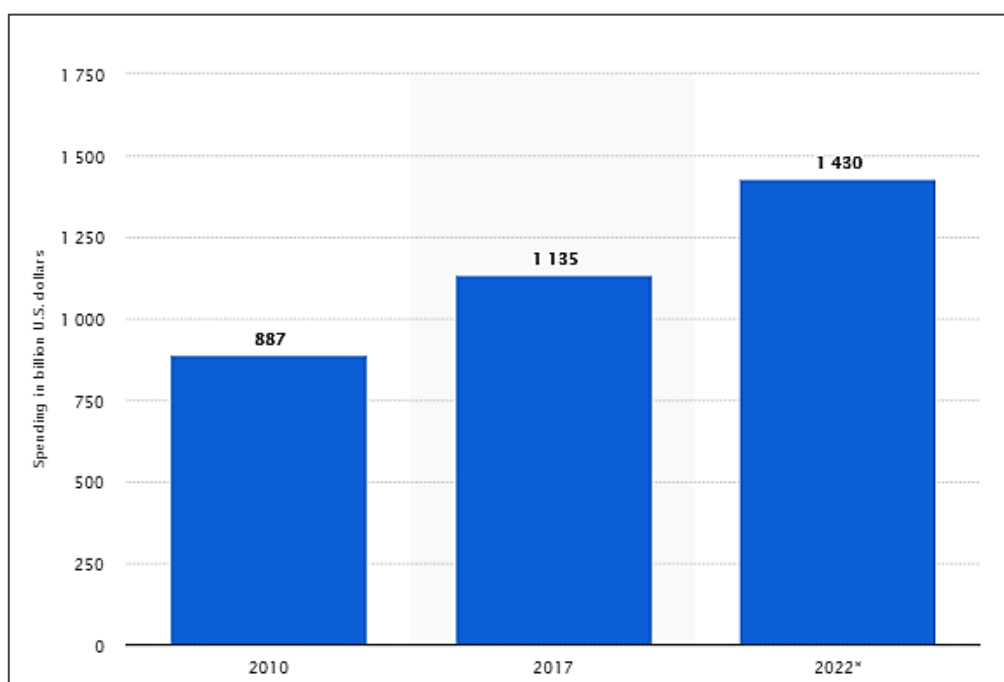
ΠΟΡΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΩΝ

3.1 Φαρμακευτική δαπάνη

Σχεδόν όλα τα συστήματα υγείας αντιμετωπίζουν ισχυρές οικονομικές πιέσεις. Με την παγκόσμια φαρμακευτική δαπάνη να αυξάνεται συνεχώς, τη γήρανση του πληθυσμού να δημιουργεί νέες υγειονομικές ανάγκες και τους περιορισμένους οικονομικούς πόρους, τα εθνικά συστήματα υγείας πιέζονται ασφυκτικά (Διάγραμμα 2).

Σύμφωνα με τις προβλέψεις της IMS Health, η παγκόσμια φαρμακευτική δαπάνη αναμένεται να φτάσει τα 1,4 τρισεκατομμύρια \$ μέχρι το 2020. Μία αύξηση της τάξεως του 29-32% συγκριτικά με το 2015 (IMS 2015).

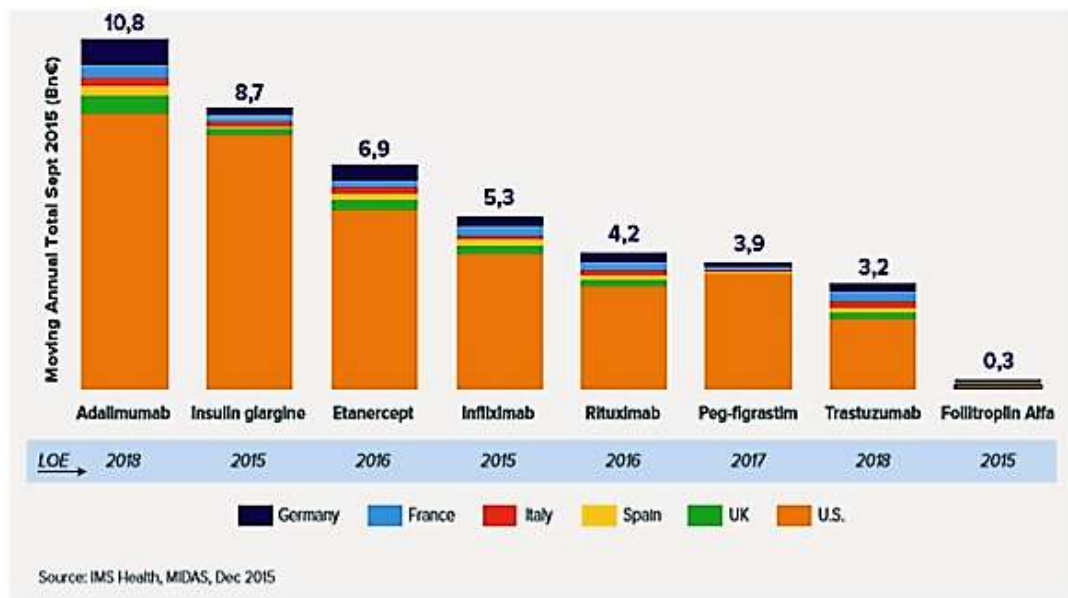
Διάγραμμα 2. Παγκόσμια φαρμακευτική δαπάνη από το 2010 έως το 2022 (σε δις \$ Η.Π.Α.)



Πηγή: Statista, 2018

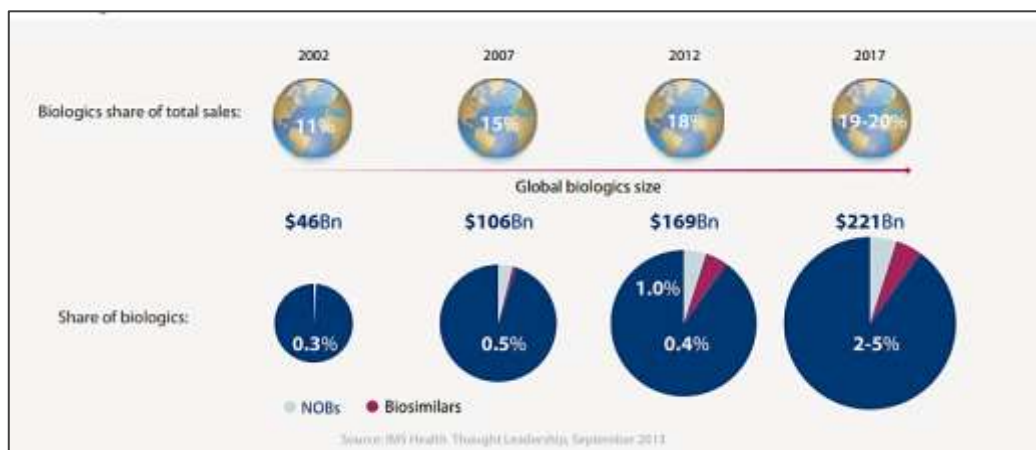
Την αιχμή του δόρατος θα αποτελούν τα on patent καινοτόμα φάρμακα, με τα υψηλού κόστους βιολογικά φάρμακα να αυξάνουν εκθετικά το μερίδιο τους στην αγορά (Διάγραμμα 3 & Σχήμα 3). Το 2011 οι παγκόσμιες πωλήσεις του Remicade® (infliximab) άγγιξαν τα 7,19 δις \$ και του Avastin® (bevacizumab) τα 5,98 δις \$ (Silver, 2013). Την περίοδο 2016-2020 αναμένεται να εισέλθουν στην αγορά 225 νέες δραστικές ουσίες, από τις οποίες ένα 30% είναι βιολογικές (Aitken, 2016).

Διάγραμμα 3. Πωλήσεις βιολογικών φαρμάκων με λήξη πατέντας 2015-2020



Πηγή: IMS Health, 2015

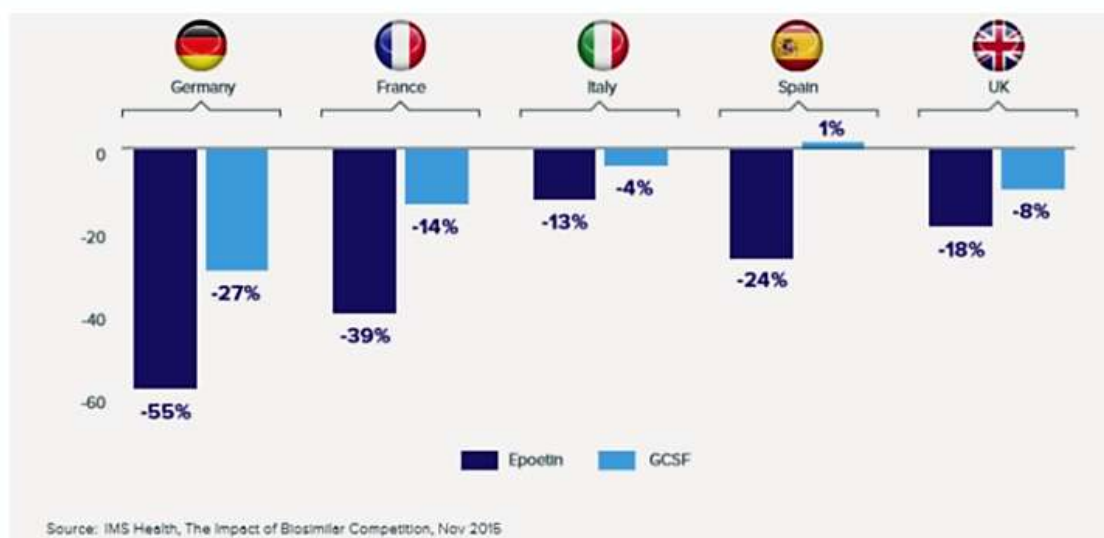
Σχήμα 3. Η παγκόσμια αγορά βιολογικών παραγόντων



Πηγή: IMS Health, 2013

Η επίδραση των βιοομοειδών στην αγορά αναμένεται να μειώσει το κόστος της θεραπείας που προκύπτει από τα πολύ ακριβά βιολογικά φάρμακα (Διάγραμμα 4). Μέχρι τον Ιούλιο του 2018 κυκλοφορούσαν στην Ευρωπαϊκή Ένωση 44 βιοομοειδή (EMA, accessed August 2018).

Διάγραμμα 4. Μείωση των τιμών σε Ευρωπαϊκά κράτη μετά την είσοδο των βιοομοειδών στην αγορά



Πηγή: IMS Health, 2016

Το Εθνικό Σύστημα Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (National Health Service, NHS), ανακοίνωσε πρόσφατα ότι το 2017, εξοικονόμησε £ 99,4 εκατ. από τη χρήση του βιοομοειδούς του infliximab, £ 60,3 εκατ. από τη χρήση του βιοομοειδούς του etanercept, και £ 50,4 εκατ. από τη χρήση του βιοομοειδούς του rituximab. Αθροιστικά εξοικονομήθηκαν περίπου 275 εκατ. δολάρια Αμερικής. Η πρόβλεψη του NHS για το 2018 είναι η εξοικονόμηση επιπλέον £ 100 εκατ., από τη χρήση του βιοομοειδούς του trastuzumab (εγκρίθηκε τον Ιούλιο του 2018) για τη θεραπεία του HER2 (+) καρκίνου του μαστού και του βιοομοειδούς του adalimumab (αναμένεται έγκριση τον Οκτώβριο του 2018) για τη θεραπεία παθήσεων του ανοσολογικού συστήματος (Davio, 2018).

Σύμφωνα με τις προβλέψεις η χρήση βιοομοειδών στις Η.Π.Α. θα μπορούσε να εξοικονομήσει 54 δις δολάρια Αμερικής μέσα σε 10 χρόνια (Mulcahy, 2017).

Σημαντικές μειώσεις στις τιμές επετεύχθησαν και στη Νορβηγία, όπου το τραστ των Νοσοκομειακών προμηθειών (Norwegian Hospital Procurement Trust, Division Pharmaceuticals, LIS) μέσω κεντρικής διαπραγμάτευσης, εξασφάλισε έκπτωση 69% στην τιμή του βιοομοειδούς του infliximab για το 2015 και 60% για το 2016 (Dorner et al, 2016).

Η χρήση των βιοομοειδών της epoetin τον πρώτο χρόνο στη Γερμανία μείωσε κατά €60 εκατ. τη δαπάνη, ενώ η πρόβλεψη είναι ότι θα εξοικονομηθούν € 8 δις από τη χρήση τους μέχρι το 2020 (Goldsmith, 2012; Lemery, 2017).

Η διείσδυση των βιοομοειδών φαρμάκων στην Ευρώπη εκτός από τη μείωση των τιμών αναμένεται να διευκολύνει την πρόσβαση των ασθενών στις εξειδικευμένες θεραπείες. Για παράδειγμα, σε χώρες όπως η Ρουμανία, η Βουλγαρία και η Τσεχία, όπου υπήρχαν εμπόδια στην πρόσβαση σε βιολογικούς παράγοντες, η χαμηλότερη τιμή του βιοομοειδούς της ερυθροποιητίνης, διευκόλυνε την πρόσβαση των ασθενών στις ερυθροποιητίνες. Στις χώρες αυτές, η κατανάλωση στη συγκεκριμένη κατηγορία αυξήθηκε κατά 263% (Aitken, 2016).

Σύμφωνα με την IMS Health (2016) η συνολική διείσδυση των βιοομοειδών στις αγορές των Ε.Ε. και Η.Π.Α, μπορεί να αποδώσει εξοικονόμηση 56-110 δις \$ έως το 2020, με πιθανή μείωση του κόστους θεραπείας της τάξεως του 20-30% ανά ημέρα.

Το μέγεθος της αγοράς των βιολογικών, καθώς και τα διαφαινόμενα πιθανά κέρδη από τη λήξη των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, καθιστούν ελκυστική την προοπτική εισόδου για τις φαρμακοβιομηχανίες βιοομοειδών. Επιπρόσθετα, η σύγχρονη επιταγή των κυβερνήσεων και των συστημάτων υγείας για μείωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης και αύξηση της πρόσβασης των ασθενών στα απαραίτητα φάρμακα, αναμένεται να αυξήσει την αγορά των βιοομοειδών (Blackstone & Fuhr, 2013).

3.2 Η φαρμακευτική δαπάνη στην Ελλάδα

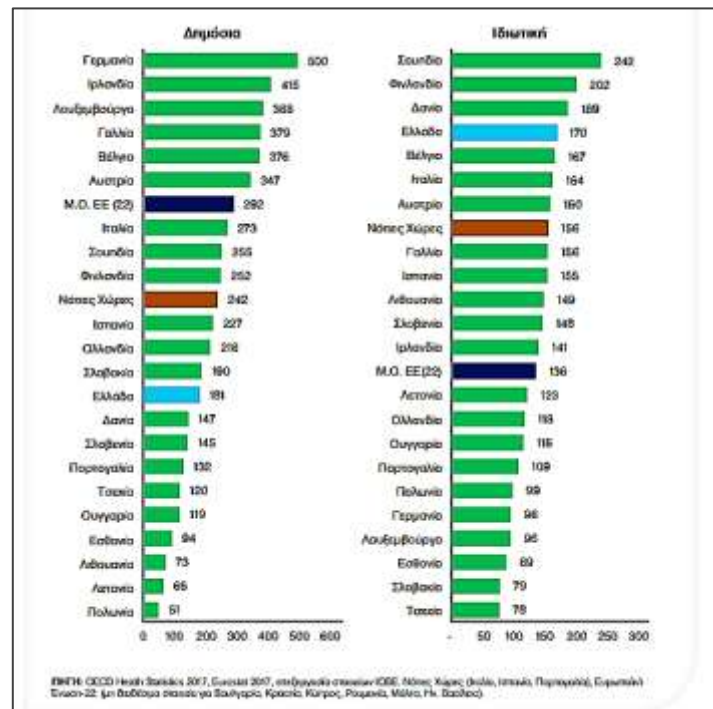
Στη χώρα μας, την περίοδο της οικονομικής κρίσης, οι συνολικές δαπάνες υγείας ακολούθησαν την πτωτική τάση του ΑΕΠ. «Το ΑΕΠ μειώθηκε το 2011 κατά 22,6 δις € (ποσοστό 9,8%) και η συνολική δαπάνη υγείας κατά 4,4 δις € (ποσοστό 18,9%). Το 2012 δε, η μείωση των δαπανών υγείας ήταν πάνω από 2δις € (1% του ΑΕΠ), ενώ το έτος 2013 το ποσοστό των δαπανών υγείας υπολογίζεται στο 8,65% του ΑΕΠ, ποσοστό χαμηλότερο από το μέσο όρο της Ευρωπαϊκής Ένωσης (9,8%). Το ίδιο έτος η δημόσια δαπάνη υγείας ως ποσοστό του ΑΕΠ προσέγγισε το 5,5% , έναντι του 7,8% στην Ε.Ε. και 8,0% στην Ευρωζώνη» (Τούντας, 2016).

Η φαρμακευτική δαπάνη ως υποσύνολο των δαπανών υγείας, υπέστη σημαντική μείωση, κυρίως η δημόσια, η οποία από 5,3 δις € το 2008, δεν ξεπέρασε τα 2,2 δις € το 2014. Σήμερα, η δημόσια δαπάνη για την υγεία δεν ξεπερνά το 5% του ΑΕΠ, ποσοστό που υπολείπεται σημαντικά από το αντίστοιχο άλλων ανεπτυγμένων χωρών.

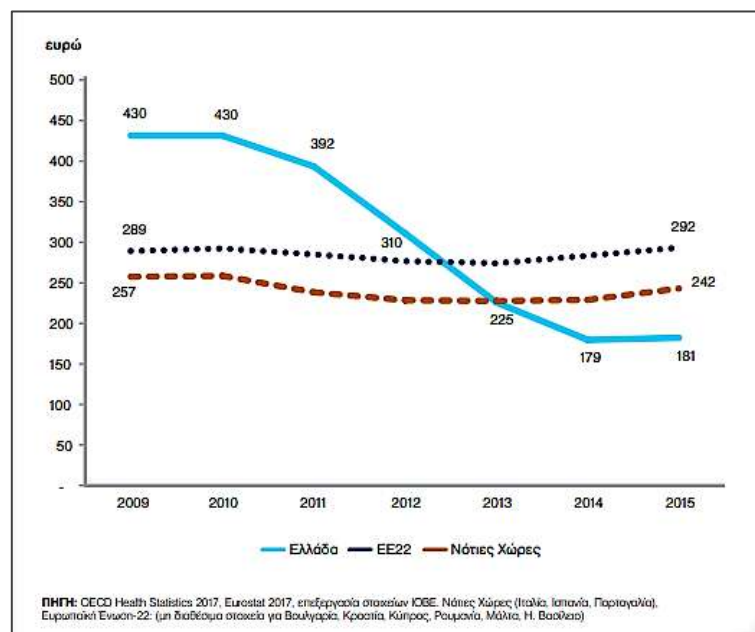
Όσον αφορά στις κατά κεφαλή δαπάνες υγείας η Ελλάδα, ενώ το 2013 κατείχε μία ενδιάμεση θέση, όταν οι δαπάνες αυτές εκτιμώνται συναρτήσει των οικονομικών δυνατοτήτων κάθε χώρας, η Ελλάδα κατρακυλά στην τελευταία θέση, με αποτέλεσμα η δημόσια κατά κεφαλή φαρμακευτική δαπάνη να είναι από το 2011 και μετά χαμηλότερη από τον μέσο όρο της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Διάγραμμα 5) (Τούντας, 2016).

Ενώ, στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 22 η δημόσια κατά κεφαλή δαπάνη (Μ.Ο.) για φάρμακα και αναλώσιμα αυξήθηκε από €289 το 2009 στα €292 το 2015, στην Ελλάδα ακολουθεί πτωτική πορεία από €430 ανά κάτοικο το 2009 στα €181 το 2015, περίπου €100 λιγότερα από τον μέσο όρο (Διάγραμμα 6) (Παρατηρητήριο οικονομικών της υγείας & Σ.Φ.Ε.Ε., 2017)

Διάγραμμα 5. Δημόσια & ιδιωτική κατά κεφαλή δαπάνη για φάρμακα & αναλώσιμα στην Ε.Ε. των 22

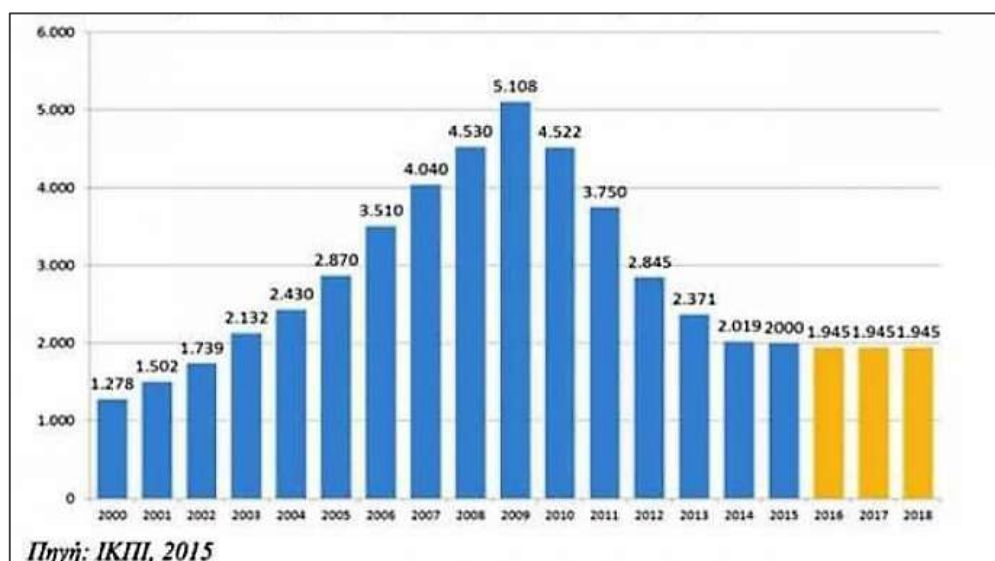


Διάγραμμα 6. Δημόσια κατά κεφαλή δαπάνη για φάρμακα & αναλώσιμα στην Ελλάδα



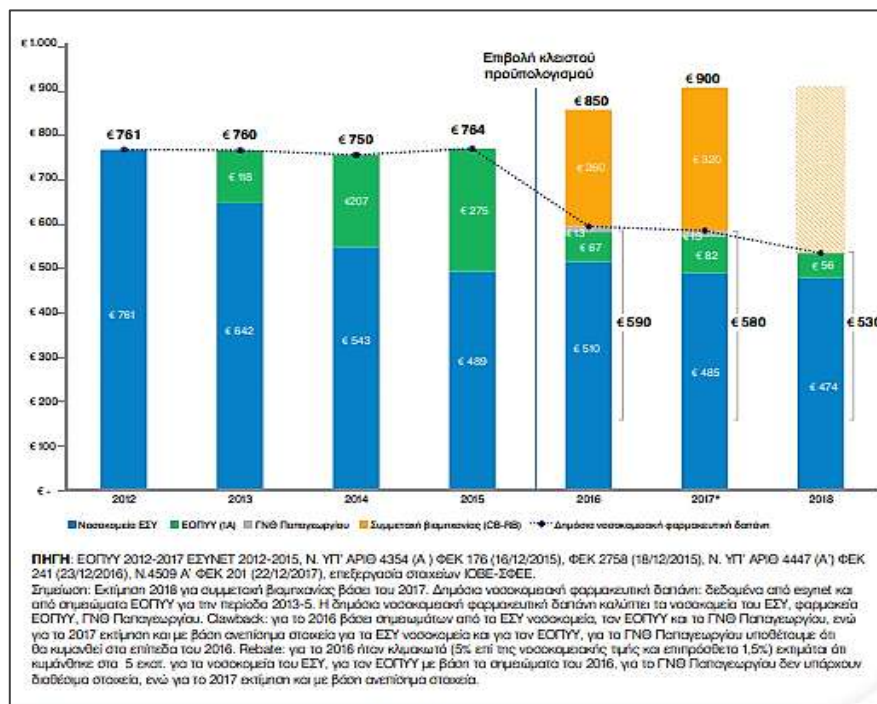
Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι στην Ελλάδα, η δημόσια φαρμακευτική δαπάνη ακολουθούσε ραγδαία ανοδική πορεία μέχρι το 2009, όπου μόνο την τριετία 2006 έως 2009 παρουσίασε αύξηση κατά 44%, από 3,6 δις € το 2006 σε 5,2 δις € το 2009, προσθέτοντας στον προϋπολογισμό μία επιβάρυνση της τάξεως των 400-600 εκατ. € ετησίως. Από το 2009 και μετά, οι δημόσιες φαρμακευτικές δαπάνες ακολουθούν ραγδαία πτωτική πορεία που ξεπερνά σωρευτικά, για την οκταετία 2009-2016 το -60% και σταθεροποιείται την τριετία 2016-2018, αποτέλεσμα της αυστηρής δημοσιονομικής προσαρμογής που επεβλήθη από τους δανειστές. (Διάγραμμα 7) (Τούντας, 2016).

Διάγραμμα 7. Δημόσια φαρμακευτική δαπάνη στην Ελλάδα για τα έτη 2000-2018(εκατ. €)



Ειδικότερα, για το 2018 η **δημόσια νοσοκομειακή φαρμακευτική** δαπάνη καθορίστηκε στα €530 εκατομμύρια, μειωμένη κατά -30% σε σχέση με το 2015 (€764 εκατ.) πριν την επιβολή κλειστού προϋπολογισμού μέσω του Νόμου υπ' αριθ. 4354 Α' ΕΚ 176, 16/12/15 (Διάγραμμα 8) (Παρατηρητήριο οικονομικών της υγείας & Σ.Φ.Ε.Ε., 2017).

Διάγραμμα 8. Δημόσια νοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη στην Ελλάδα για τα έτη 2012-2018 (εκατ. €)



Ως αποτέλεσμα της αυστηρής δημοσιονομικής προσαρμογής, από τα πρώτα κιόλας χρόνια της οικονομικής κρίσης στη χώρα μας, παρατηρήθηκαν σημαντικές ανισότητες μεταξύ των πολιτών τόσο στην πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας όσο και στην πρόσβαση στο φάρμακο (Tountas, 2011). Όσον αφορά στα εμπόδια οικονομικής φύσεως που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας HELLAS HEALTH VII (2016), το 53% των ερωτηθέντων που λαμβάνουν συνταγογραφούμενο φάρμακο αντιμετώπισε σημαντικό πρόβλημα στην πληρωμή των φαρμάκων κατά τους τελευταίους 12 μήνες. Ενώ, ένα ποσοστό 23% για να ανταπεξέλθει στην αγορά φαρμάκων, μείωσε την αγορά σε άλλα είδη πρώτης ανάγκης (είδη σίτισης, καύσιμα, ηλεκτρικό κ.ά.). Ένα ποσοστό 19% των ερωτηθέντων καθυστέρησε την εκτέλεση της συνταγής και ένα ποσοστό 12% έλαβε λιγότερα φάρμακα από αυτά που συνέστησε ο ιατρός (Τούντας, 2016).

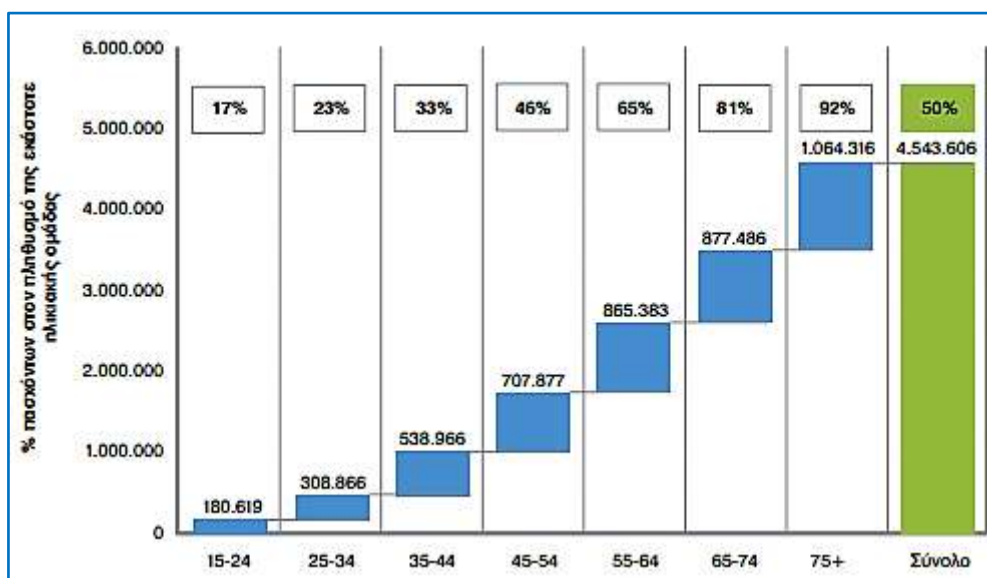
Έρευνες κατέδειξαν ότι ασθενείς με χρόνιες παθήσεις αντιμετωπίζουν προβλήματα στην πρόσβαση στη φαρμακευτική αγωγή. Ένα ποσοστό 41,6% των ερωτηθέντων ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (R.A.) κατά τη διεξαγωγή της μελέτης HOPE (2014), απάντησε ότι αντιμετωπίζει προβλήματα στην πρόσβαση

στους βιολογικούς παράγοντες (Souliotis, 2014). Ενώ ένα ποσοστό 61,5% δήλωσε ότι υπήρχαν ελλείψεις στη συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων. Σημειώνεται εδώ, ότι οι καταγεγραμμένοι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα κατά το έτος 2012 ήταν 40.000 (Athanasakis, 2012)

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης HOPE III (2015), ένας στους τέσσερις ερωτηθέντες καρκινοπαθείς, συνάντησε εμπόδια στην πρόσβαση στο φάρμακο με αποτέλεσμα να καθυστερήσει η λήψη της θεραπευτικής αγωγής για το 46%, ενώ ένα ποσοστό 96% ανέφερε επιδείνωση της υγείας του εξαιτίας της καθυστέρησης στην πρόσβαση (Souliotis 2015).

Στο σημείο αυτό αξίζει να επισημανθεί ότι κατά τη διάρκεια έρευνας στην Ελλάδα, περίπου 4,5 εκατομμύρια άτομα αντιμετώπιζαν κάποιο χρόνιο πρόβλημα υγείας ή κάποια χρόνια πάθηση. Ενώ, ένα ποσοστό 62% του δείγματος ανήκε στην ηλικιακή ομάδα των άνω των 55 ετών, η οποία καταναλώνει και τους περισσότερους υγειονομικούς πόρους (Διάγραμμα 9) (ΕΛΣΤΑΤ, 2016).

Διάγραμμα 9. Πληθυσμός με χρόνια πάθηση (εκατ. άτομα) ανά ηλικιακή ομάδα (2014)



Πηγή: ΕΛΣΤΑΤ, 2016, επεξεργασία IOBE

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο:

ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

4.1 Σκοπός της έρευνας – Ερευνητικά ερωτήματα

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση των αντιλήψεων και των απόψεων των νοσοκομειακών φαρμακοποιών της χώρας για τα βιοομοειδή φάρμακα. Οι φαρμακοποιοί απαντούν από την πλευρά του επαγγελματία υγείας που μεσολαβεί ανάμεσα στην ιατρική κοινότητα και τον ασθενή. Από τη θέση αυτή μπορούν να διαδραματίσουν πολύτιμο ρόλο τόσο στην προώθηση και επικοινωνία αξιόπιστων πληροφοριών μεταξύ της ιατρικής κοινότητας και των ασθενών, διασφαλίζοντας την κατάλληλη και ασφαλή χρήση των φαρμάκων αυτών, όσο και στην καταγραφή δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους. Λαμβάνοντας υπόψη την επικείμενη έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές νέων βιοομοειδών φαρμάκων, οι αντιλήψεις των επαγγελματιών υγείας αποκτούν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Οι επιμέρους στόχοι της έρευνας είναι να μελετηθούν οι αντιλήψεις των φαρμακοποιών σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των βιοομοειδών φαρμάκων. Καθώς επίσης, οι απόψεις τους για την ανταλλαξιμότητα και την υποκατάσταση των φαρμάκων αναφοράς με βιοομοειδή φάρμακα και τα τυχόν οφέλη που προκύπτουν από τη χρήση τους. Επίσης, επιχειρείται η αναζήτηση συσχέτισης των αντιλήψεων των επαγγελματιών με συγκεκριμένα δημογραφικά στοιχεία όπως το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης, η εργασιακή εμπειρία και ο χαρακτήρας του νοσοκομείου δηλαδή αν είναι δημόσιο, ιδιωτικό, γενικό ή ειδικό.

Ερευνητικά ερωτήματα

1. Ποιες είναι οι αντιλήψεις των φαρμακοποιών σχετικά με την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τα πρότυπα παρασκευής των βιοομοειδών σε σχέση με τα φάρμακα αναφοράς;

2. Είναι αποδεκτή η αντικατάσταση φαρμάκου αναφοράς από βιοομοειδές από τον γιατρό ή/και τον φαρμακοποιό;
3. Η ευρύτερη χρήση των βιοομοειδών θα διευκολύνει την πρόσβαση των ασθενών σε εξειδικευμένες θεραπείες;
4. Ποια κατά τη γνώμη τους, είναι τα κυριότερα εμπόδια στη συνταγογράφηση των βιοομοειδών;
5. Τα βιοομοειδή συμβάλλουν στην εξοικονόμηση πόρων για τη δημόσια υγεία;
6. Υπάρχει συσχέτιση των αντιλήψεων με συγκεκριμένα δημογραφικά και εργασιακά στοιχεία του υπό εξέταση πληθυσμού και με τυχόν προηγούμενη εμπειρία από τη χρήση τους;

4.2 Πληθυσμός υπό μελέτη

Ο πληθυσμός της παρούσας έρευνας είναι οι φαρμακοποιοί των δημόσιων και ιδιωτικών νοσοκομείων της χώρας. Το δείγμα αποτελείται από ένα σύνολο 208 ατόμων. Το μέσο συλλογής των δεδομένων είναι ένα ανώνυμο διαδικτυακό ερωτηματολόγιο, το οποίο μοιράστηκε σε ισάριθμο δείγμα ατόμων. Η προσέγγιση των φαρμακοποιών έγινε είτε δια της προσωπικής μεθόδου είτε on line με τη μορφή ηλεκτρονικού ταχυδρομείου. Για την πραγματοποίηση της έρευνας παραδόθηκαν 208 ερωτηματολόγια και επεστράφησαν πίσω συμπληρωμένα τα 127, που αντιστοιχεί σε ποσοστό 61%. Η έρευνα διεξήχθη για περίοδο 6 εβδομάδων, από 24 Ιουνίου έως 7 Αυγούστου 2018. Μετά την αποστολή των ερωτηματολογίων εστάλησαν ηλεκτρονικά δύο ευγενικές υπενθυμίσεις. Η πρώτη δύο εβδομάδες μετά την αρχική αποστολή και η δεύτερη τέσσερις εβδομάδες μετά την αρχική αποστολή.

4.3 Ερωτηματολόγιο και μεταβλητές υπό μελέτη

Για τις ανάγκες διεξαγωγής της έρευνας, δημιουργήθηκε ερωτηματολόγιο 23 ερωτήσεων κλειστού τύπου που εξετάζει τις γνώσεις, τις αντιλήψεις και τις απόψεις των νοσοκομειακών φαρμακοποιών για τα βιοομοειδή φάρμακα. Το ερωτηματολόγιο διαμορφώθηκε κατόπιν μελέτης άλλων αντίστοιχων ερευνών που διενεργήθηκαν σε επαγγελματίες υγείας (Beck et al,2016; Pasina et al, 2016; O'Callaghan et al,2017; Cohen et al,2016; Fernandez-Lopez et al, 2015; Reilly & Schneider,2016). Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει 4 ομάδες ερωτήσεων.

Η πρώτη ομάδα ερωτήσεων αποτελείται από 6 ερωτήσεις και αναφέρεται στα δημογραφικά στοιχεία του δείγματος. Η δεύτερη ομάδα ερωτήσεων αποτελείται από 4 ερωτήσεις σχετικά με τις γνώσεις, τις αντιλήψεις και τις πηγές ενημέρωσης των φαρμακοποιών των νοσοκομείων για τα βιοομοειδή φάρμακα. Η τρίτη ομάδα ερωτήσεων αποτελείται από 5 ερωτήσεις αναφορικά με την εμπειρία και τις πρακτικές που εφαρμόζονται, ενώ η τελευταία ομάδα περιλαμβάνει 8 ερωτήσεις και διερευνά τις απόψεις των φαρμακοποιών για τα βιοομοειδή. Οι ερωτήσεις 3 και 4 της δεύτερης ομάδας βασίστηκαν στο ερωτηματολόγιο της σχετικής έρευνας των Beck et al, 2016 και προσαρμόστηκαν στα Ελληνικά δεδομένα.

Οι 7 ερωτήσεις του τέταρτου μέρους είναι κλειστού τύπου, κλίμακας Likert και οι απαντήσεις είναι κωδικοποιημένες σε 5βάθμια κλίμακα ως εξής: (α) Διαφωνώ απόλυτα (β) Διαφωνώ (γ) Ούτε συμφωνώ/Ούτε διαφωνώ (δ) Συμφωνώ (ε) Συμφωνώ απόλυτα. Οι ερωτήσεις 7-10 στοχεύουν να μελετήσουν τις γνώσεις των συμμετεχόντων σχετικά με τις βασικές ιδιότητες των βιοομοειδών φαρμάκων, οι ερωτήσεις 11-15, την εμπειρία και τις πρακτικές των εργαζομένων και οι ερωτήσεις 16-23 τις απόψεις τους σχετικά με τις πρακτικές υποκατάστασης και τα εμπόδια στην ευρύτερη συνταγογράφηση των βιοομοειδών.

Πιλοτική μελέτη

Πραγματοποιήθηκε πιλοτική μελέτη για τον έλεγχο της κατανόησης του ερωτηματολογίου, την επαλήθευση της ακρίβειας και της πληρότητάς του όσον αφορά στο ερευνητικό θέμα και τη διασφάλιση της εργονομίας της μεθόδου συλλογής των δεδομένων.

Το ερωτηματολόγιο επικυρώθηκε από ειδικούς επιστήμονες (expert opinions) που είτε συνταγογραφούν είτε διαχειρίζονται βιολογικά φάρμακα και συγκεκριμένα από έναν ιατρό καθηγητή αιματολογίας, έναν ιατρό καθηγητή ογκολογίας, μία ιατρό ρευματολόγο, έναν παθολόγο και δύο νοσοκομειακούς φαρμακοποιούς, οι οποίοι δεν είχαν καμία επαφή μεταξύ τους και δεν συμπεριλήφθηκαν στο δείγμα.

Η εγκυρότητα όψης του ερωτηματολογίου ήταν εξαιρετική, καθώς δεν διατυπώθηκαν απορίες, ερωτήσεις, σχόλια ή διευκρινήσεις από τους συμμετέχοντες.

4.4 Στατιστική ανάλυση

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες. Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ δυο κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 (chi-square test). Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ μιας ποσοτικής μεταβλητής και μιας διατάξιμης μεταβλητής χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (Spearman's correlation coefficient, r_s). Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ μιας ποσοτικής μεταβλητής και μιας διχοτόμου μεταβλητής χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος t (student's t-test). Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ μιας ποσοτικής μεταβλητής και μιας κατηγορικής μεταβλητής με >2 κατηγορίες χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διασποράς (analysis of variance). Επισημαίνεται ότι η περιορισμένη μεταβλητότητα και ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων δεν επιτρέπουν την πραγματοποίηση πολυμεταβλητών αναλύσεων.

Η ερώτηση 9 του ερωτηματολογίου περιλαμβάνει 9 ερωτήσεις γνώσεων. Οι σωστές απαντήσεις στις 9 ερωτήσεις γνώσεων αθροίστηκαν και έτσι προέκυψε μια βαθμολογία γνώσεων που λαμβάνει τιμές 0 έως 9 με τις μεγαλύτερες τιμές να δηλώνουν περισσότερες γνώσεις.

Το αμφίπλευρο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ίσο με 0,05. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το IBM SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο:

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Ο μελετώμενος πληθυσμός περιελάμβανε 127 νοσοκομειακούς φαρμακοποιούς. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των φαρμακοποιών παρουσιάζονται στον πίνακα 7. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες ήταν γυναίκες (63%), εργάζονταν >20 έτη (44,9%) και εργάζονταν σε δημόσιο (88,8%) και γενικό νοσοκομείο (87,3%). Το 44,9% ήταν πτυχιούχοι φαρμακευτικής σχολής, ενώ το 33,9% είχαν και μεταπτυχιακό δίπλωμα και το 21,3% είχαν και διδακτορικό δίπλωμα. Το 55,9% εργάζονταν ως φαρμακοποιοί, το 37% ως διευθυντές φαρμακοποιοί και το 7,1% ως επικουρικοί φαρμακοποιοί.

Πίνακας 7. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των φαρμακοποιών

Χαρακτηριστικό	N	%
Φύλο		
Γυναίκες	80	63
Άνδρες	47	37
Εκπαιδευτικό επίπεδο		
Πτυχιούχος φαρμακευτικής σχολής	57	44,9
MSc	43	33,9
PhD	27	21,3
Νοσοκομείο εργασίας		
Ιδιωτικό	14	11,2
Δημόσιο	111	88,8
Νοσοκομείο εργασίας		
Ειδικό	16	12,7
Γενικό	110	87,3
Θέση εργασίας		
Διευθυντής/ντρια Φαρμακοποιός	47	37
Φαρμακοποιός	71	55,9
Επικουρικός Φαρμακοποιός	9	7,1
Έτη προϋπηρεσίας		
<10	25	19,7
10-20	45	35,4
>20	57	44,9

Γνώσεις και ενημέρωση

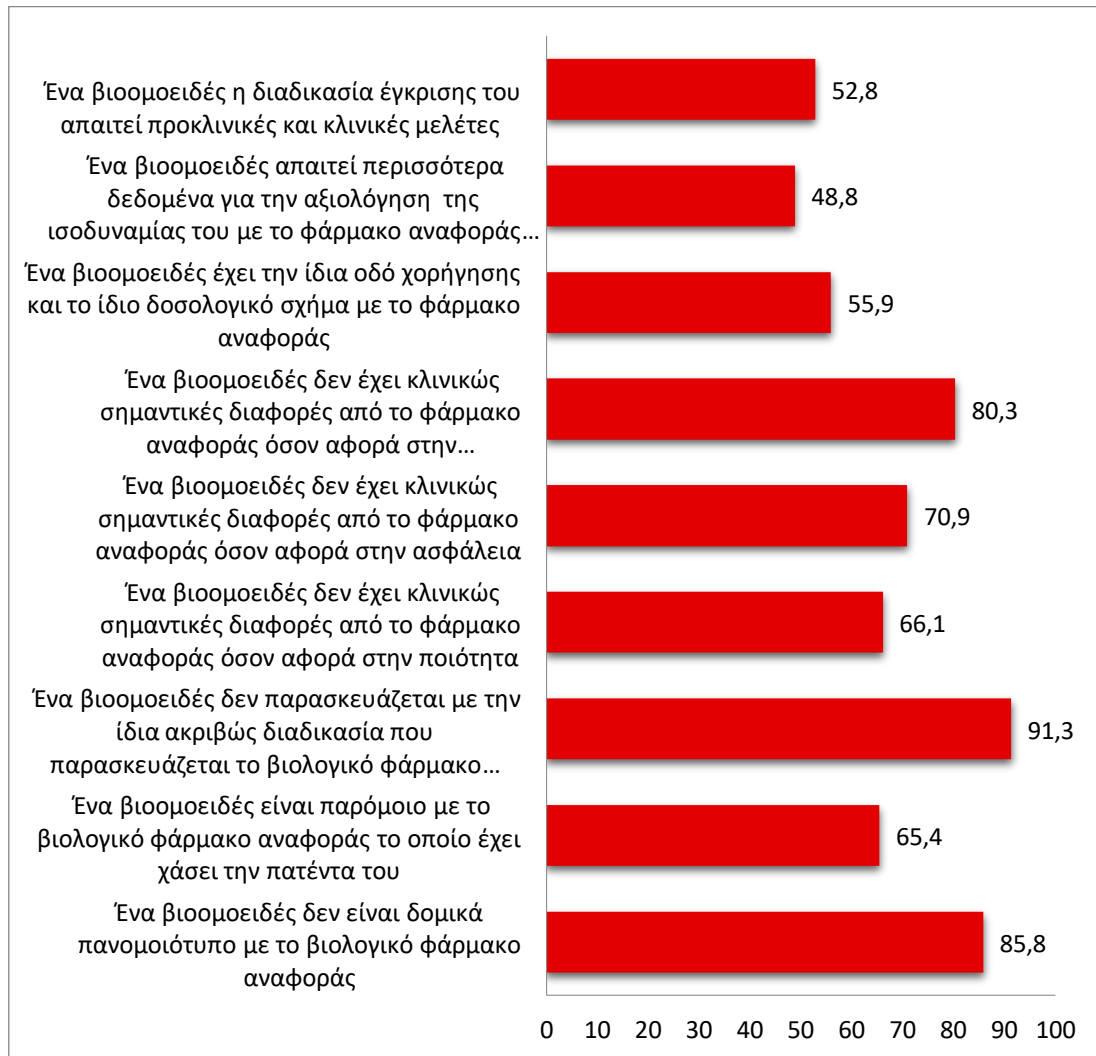
Στον πίνακα 8 και στο διάγραμμα 10 παρουσιάζονται οι γνώσεις των φαρμακοποιών αναφορικά με τα βιοομοειδή. Το 65,6% των φαρμακοποιών δήλωσαν ότι γνωρίζουν καλά/πολύ καλά τα βιοομοειδή, το 33,6% ότι τα γνωρίζουν λίγο καλά και το 0,8% ότι δεν τα γνωρίζουν καθόλου. Οι περισσότερες γνώσεις, κατά φθίνουσα σειρά, ξεκινώντας από την πιο σωστή απάντηση αφορούσαν τα εξής:

- Ένα βιοομοειδές δεν παρασκευάζεται με την ίδια ακριβώς διαδικασία που παρασκευάζεται το βιολογικό φάρμακο αναφοράς (91,3%).
- Ένα βιοομοειδές δεν είναι δομικά πανομοιότυπο με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς (85,8%).
- Ένα βιοομοειδές δεν έχει κλινικώς σημαντικές διαφορές από το φάρμακο αναφοράς όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα (80,3%).
- Ένα βιοομοειδές δεν έχει κλινικώς σημαντικές διαφορές από το φάρμακο αναφοράς όσον αφορά στην ασφάλεια (70,9%).
- Ένα βιοομοειδές δεν έχει κλινικώς σημαντικές διαφορές από το φάρμακο αναφοράς όσον αφορά στην ποιότητα (66,1%).
- Ένα βιοομοειδές είναι παρόμοιο με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς το οποίο έχει χάσει την πατέντα του (65,4%).
- Ένα βιοομοειδές έχει την ίδια οδό χορήγησης και το ίδιο δοσολογικό σχήμα με το φάρμακο αναφοράς (55,9%).
- Ένα βιοομοειδές, η διαδικασία έγκρισης του απαιτεί προκλινικές και κλινικές μελέτες (52,8%).
- Ένα βιοομοειδές απαιτεί περισσότερα δεδομένα για την αξιολόγηση της ισοδυναμίας του με το φάρμακο αναφοράς απ' ότι η περίπτωση των γενοσήμων (48,8%).

Πίνακας 8. Γνώσεις των φαρμακοποιών με τα βιοομοειδή

	N	%
Πόσο καλά γνωρίζετε τα βιοομοειδή φάρμακα;		
Καθόλου	1	0,8
Λίγο	42	33,6
Καλά	58	46,4
Πολύ καλά	24	19,2
Ένα βιοομοειδές:		
δεν είναι δομικά πανομοιότυπο με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς		
Σωστή απάντηση	109	85,8
Λανθασμένη απάντηση	18	14,2
είναι παρόμοιο με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς το οποίο έχει χάσει την πατέντα του		
Σωστή απάντηση	83	65,4
Λανθασμένη απάντηση	44	34,6
Δεν παρασκευάζεται με την ίδια ακριβώς διαδικασία που παρασκευάζεται το βιολογικό φάρμακο αναφοράς		
Σωστή απάντηση	116	91,3
Λανθασμένη απάντηση	11	8,7
δεν έχει κλινικώς σημαντικές διαφορές από το φάρμακο αναφοράς όσον αφορά στην ποιότητα		
Λανθασμένη απάντηση	43	33,9
Σωστή απάντηση	84	66,1
δεν έχει κλινικώς σημαντικές διαφορές από το φάρμακο αναφοράς όσον αφορά στην ασφάλεια		
Λανθασμένη απάντηση	37	29,1
Σωστή απάντηση	90	70,9
δεν έχει κλινικώς σημαντικές διαφορές από το φάρμακο αναφοράς όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα		
Λανθασμένη απάντηση	25	19,7
Σωστή απάντηση	102	80,3
έχει την ίδια οδό χορήγησης και το ίδιο δοσολογικό σχήμα με το φάρμακο αναφοράς		
απαιτεί περισσότερα δεδομένα για την αξιολόγηση της ισοδυναμίας του με το φάρμακο αναφοράς απ' ότι η περίπτωση των γενοσήμων		
Λανθασμένη απάντηση	65	51,2
Σωστή απάντηση	62	48,8
η διαδικασία έγκρισης του απαιτεί προκλινικές και κλινικές μελέτες		
Λανθασμένη απάντηση	60	47,2
Σωστή απάντηση	67	52,8

Διάγραμμα 10. Σωστές απαντήσεις των φαρμακοποιών στις 9 ερωτήσεις γνώσεων αναφορικά με τα βιοομοειδή



Στον πίνακα 9 και στο διάγραμμα 11 παρουσιάζεται η ενημέρωση των φαρμακοποιών αναφορικά με τα βιοομοειδή. Το 56,5% των φαρμακοποιών δήλωσαν ότι αισθάνονται επαρκώς ενημερωμένοι για να περιγράψουν ένα βιοομοειδές φάρμακο, το 39,5% δήλωσαν μη επαρκώς ενημερωμένοι και το 4 δήλωσαν ότι δεν γνωρίζουν. Οι συχνότερες πηγές ενημέρωσης, κατά φθίνουσα σειρά, ξεκινώντας από την συχνότερη ήταν οι εξής:

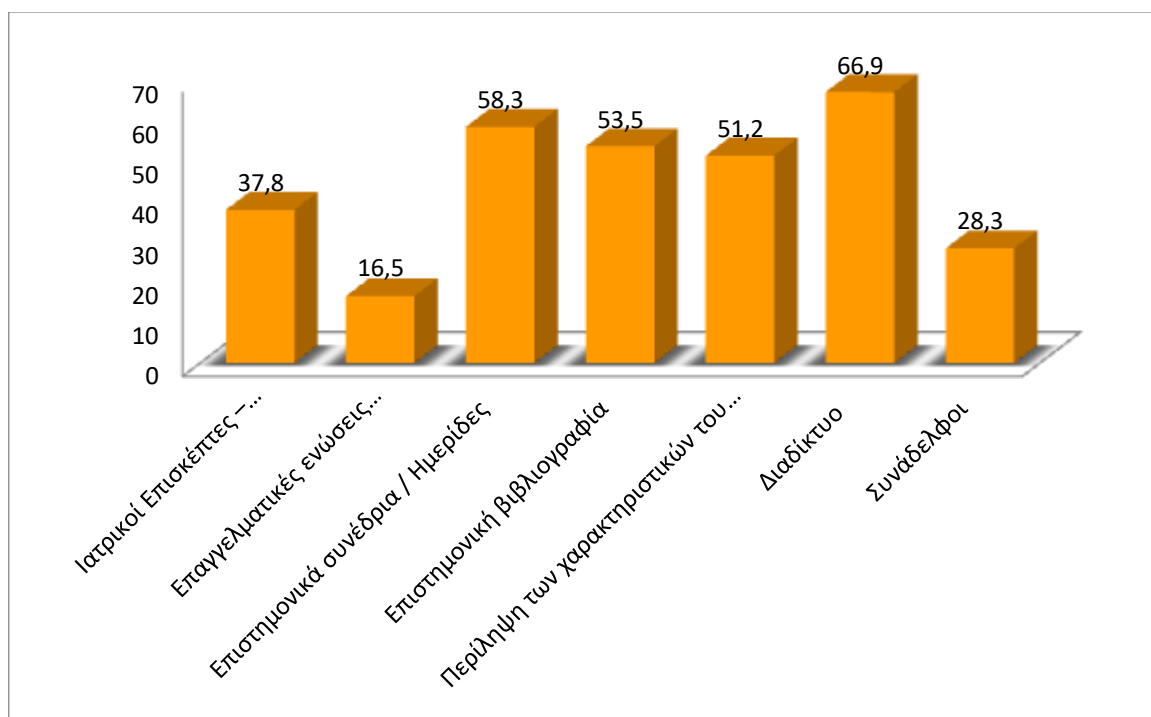
- Διαδίκτυο (66,9%).
- Επιστημονικά συνέδρια / Ημερίδες (58,3%).
- Επιστημονική βιβλιογραφία (53,5%).

- Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC) (51,2%).
- Ιατρικοί Επισκέπτες – Φαρμακευτικές εταιρείες (37,8%).
- Συνάδελφοι (28,3%).
- Επαγγελματικές ενώσεις φαρμακοποιών (16,5%).

Πίνακας 9. Ενημέρωση των φαρμακοποιών για τα βιοομοειδή

	N	%
Αισθάνεστε επαρκώς ενημερωμένοι για να περιγράψετε ένα βιοομοειδές φάρμακο;		
Όχι	49	39,5
Ναι	70	56,5
Δεν γνωρίζω	5	4,0
Πηγή ενημέρωσης για τα βιοομοειδή		
Ιατρικοί Επισκέπτες – Φαρμακευτικές εταιρείες	48	37,8
Επαγγελματικές ενώσεις φαρμακοποιών	21	16,5
Επιστημονικά συνέδρια / Ημερίδες	74	58,3
Επιστημονική βιβλιογραφία	68	53,5
Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC)	65	51,2
Διαδίκτυο	85	66,9
Συνάδελφοι	36	28,3

Διάγραμμα 11. Συχνότερες πηγές ενημέρωσης των φαρμακοποιών για τα βιοομοειδή



Εμπειρία και πρακτικές

Στον πίνακα 10 και στο διάγραμμα 12 παρουσιάζονται οι εμπειρίες και οι πρακτικές των φαρμακοποιών αναφορικά με τα βιοομοειδή. Το 72,4% των φαρμακοποιών δήλωσαν ότι είναι εξοικειωμένοι και γνωρίζουν τα βασικά για τα βιοομοειδή, το 15% δήλωσαν ότι έχουν μεγάλη εξοικείωση και πλήρη γνώση και το 12,6% δήλωσαν ότι έχουν ακούσει τον όρο αλλά δεν μπορούν να δώσουν τον ορισμό. Οι μέσες βαθμολογίες άνεσης εξήγησης των πλεονεκτημάτων των βιοομοειδών σε ασθενείς και συναδέλφους ήταν 4,5 και 4,4 αντίστοιχα, δηλαδή λίγο μεγαλύτερες από τη διάμεση τιμή που είναι το 4. Τα συχνότερα βιοομοειδή που χρησιμοποιούνται στο νοσοκομείο, κατά φθίνουσα σειρά, ξεκινώντας από το συχνότερο ήταν τα εξής:

- Φιλγραστίμη (84,7%).
- Ερυθροποιητίνες (82,2%).
- Ινφλιξιμάμπη (67,8%).
- Σωματοτροπίνη (40,7%).
- Ινσουλίνη glargine (38,1%).
- Θυλακιοτροπίνη άλφα (1,7%).

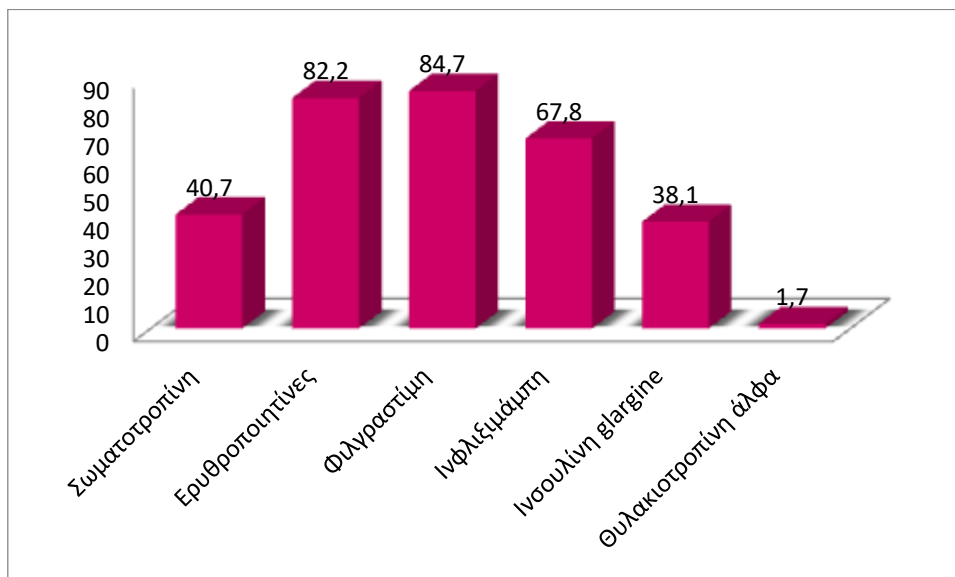
Πίνακας 10. Εμπειρίες & πρακτικές των φαρμακοποιών με τα βιοομοειδή

	N	%
Ποιο από τα παρακάτω περιγράφει με μεγαλύτερη ακρίβεια την εξοικείωσή σας με τα βιοομοειδή;		
Δεν έχω ακούσει ποτέ τον όρο	0	0
Έχω ακούσει τον όρο – Δεν μπορώ να δώσω τον ορισμό	16	12,6
Εξοικείωση – Γνωρίζω τα βασικά	92	72,4
Μεγάλη εξοικείωση – Έχω πλήρη γνώση	19	15
Στο νοσοκομείο σας χρησιμοποιείτε βιοομοειδή φάρμακα;		
Όχι	9	7,1
Ναι	115	91,3
Δε γνωρίζω	2	1,6
Θεραπευτική κατηγορία στην οποία ανήκουν τα βιοομοειδή που χρησιμοποιούνται στο νοσοκομείο		
Θεραπευτική κατηγορία στην οποία ανήκουν τα βιοομοειδή που χρησιμοποιούνται στο νοσοκομείο		
Σωματοτροπίνη	48	40,7
Ερυθροποιητίνες	97	82,2
Φιλγραστίμη	100	84,7
Ινφλιξιμάμπη	80	67,8
Ινσουλίνη glargine	45	38,1
Θυλακιοτροπίνη άλφα	2	1,7
Βαθμολογία άνεσης εξήγησης των πλεονεκτημάτων των βιοομοειδών σε ασθενείς	4,5 ^a	1,7 ^b
Βαθμολογία άνεσης εξήγησης των πλεονεκτημάτων των βιοομοειδών σε συναδέλφους	4,4 ^a	1,7 ^b

^a μέση τιμή

^b τυπική απόκλιση

Διάγραμμα 12. Θεραπευτική κατηγορία στην οποία ανήκουν τα βιοομοειδή που χρησιμοποιούνται στο νοσοκομείο



Απόψεις

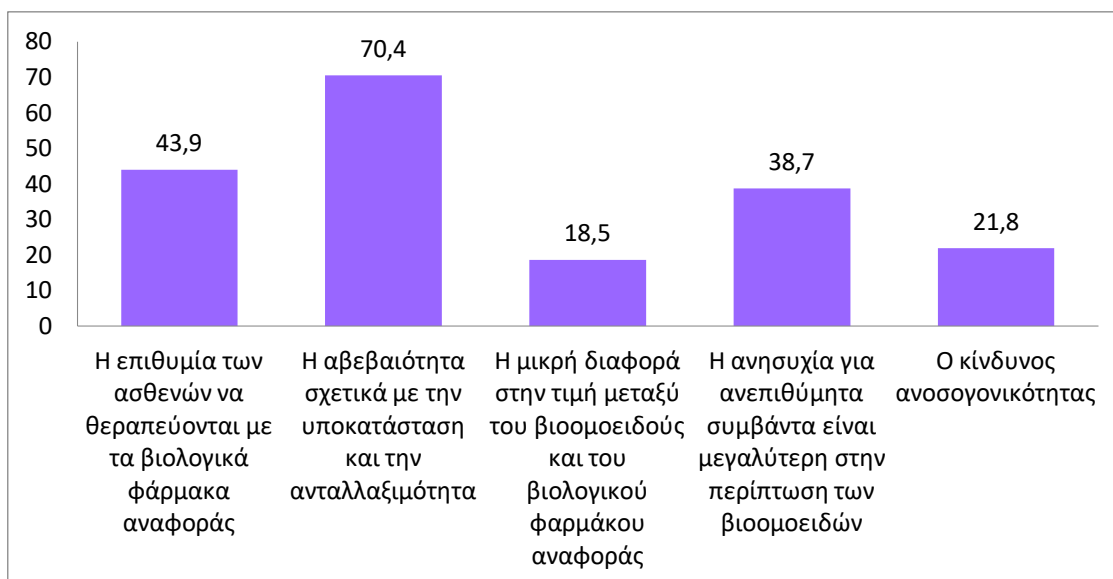
Στον πίνακα 11 παρουσιάζονται οι απόψεις των φαρμακοποιών αναφορικά με τα βιοομοειδή. Το 40,1% των φαρμακοποιών διαφωνούσαν ότι η συνταγογράφηση των βιοομοειδών πρέπει να περιορίζεται μόνο σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, ενώ το 22,8% συμφωνούσαν. Το 56,7% διαφωνούσαν για την αυτόματη υποκατάσταση (substitution) του φαρμάκου αναφοράς με το βιοομοειδές από το φαρμακοποιό, ενώ το 17,3% συμφωνούσαν. Το 36,2% συμφωνούσαν για την ανταλλαξιμότητα (interchangeability) μεταξύ των φαρμάκων αναφοράς και των βιοομοειδών ή των βιοομοειδών μεταξύ τους, ενώ το 34,6% διαφωνούσαν. Το 49,6% διαφωνούσαν για την επέκταση (extrapolation) της χρήσης ενός βιοομοειδούς εκτός από την εγκεκριμένη ένδειξη και σε όλες τις άλλες θεραπευτικές ενδείξεις του φαρμάκου αναφοράς, ενώ το 19,6% συμφωνούσαν.

Το 53,1% συμφωνούσαν ότι η συνταγογράφηση των βιοομοειδών με την εμπορική τους ονομασία καθιστά ευκολότερη την ιχνηλάτησή τους, ενώ το 12,7% διαφωνούσαν. Το 72,4% συμφωνούσαν ότι η ευρύτερη χρήση των βιοομοειδών θα αυξήσει την πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμες θεραπείες, ενώ το 71,% διαφωνούσαν. Το 78,8% συμφωνούσαν ότι η χρήση βιοομοειδών θα εξοικονομήσει πόρους στα συστήματα υγείας, ενώ το 2,4% διαφωνούσαν.

Στον πίνακα 12 και στο διάγραμμα 13 παρουσιάζονται τα εμπόδια στη συνταγογράφηση των βιοομοειδών. Τα συχνότερα εμπόδια στη συνταγογράφηση των βιοομοειδών, κατά φθίνουσα σειρά, ξεκινώντας από το συχνότερο ήταν τα εξής:

- Η αβεβαιότητα σχετικά με την υποκατάσταση και την ανταλλαξιμότητα (70,4%).
- Η επιθυμία των ασθενών να θεραπεύονται με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς (43,9%).
- Η ανησυχία για ανεπιθύμητα συμβάντα είναι μεγαλύτερη στην περίπτωση των βιοομοειδών (38,7%).
- Ο κίνδυνος ανοσογονικότητας (21,8%).
- Η μικρή διαφορά στην τιμή μεταξύ του βιοομοειδούς και του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς (18,5%).

Διάγραμμα 13. Εμπόδια στη συνταγογράφηση των βιοομοειδών



Πίνακας 11. Οι απόψεις των φαρμακοποιών για τα βιοομοειδή

	Διαφωνώ απόλυτα		Διαφωνώ		Ούτε συμφωνώ/ούτε διαφωνώ		Συμφωνώ		Συμφωνώ απόλυτα	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Κατά τη γνώμη σας, η συνταγογράφηση των βιοομοειδών πρέπει να περιορίζεται μόνο σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς;	5	3,9	46	36,2	47	37	24	18,9	5	3,9
Ποια είναι η γνώμη σας για την αυτόματη υποκατάσταση (substitution) του φαρμάκου αναφοράς με το βιοομοειδές από το φαρμακοποιό;	21	16,5	51	40,2	33	26	21	16,5	1	0,8
Ποια είναι η γνώμη σας για την ανταλλαξιμότητα (interchangeability) μεταξύ των φαρμάκων αναφοράς και των βιοομοειδών ή των βιοομοειδών μεταξύ τους;	12	9,4	32	25,2	37	29,1	42	33,1	4	3,1
Ποια είναι η γνώμη σας για την επέκταση (extrapolation) της χρήσης ενός βιοομοειδούς εκτός από την εγκεκριμένη ένδειξη και σε όλες τις άλλες θεραπευτικές ενδείξεις του φαρμάκου αναφοράς;	19	15	44	34,6	39	30,7	21	16,5	4	3,1
Κατά την γνώμη σας, η συνταγογράφηση των βιοομοειδών με την εμπορική τους ονομασία καθιστά ευκολότερη την ιχνηλάτησή τους;	7	5,6	9	7,1	43	34,1	59	46,8	8	6,3
Κατά την γνώμη σας, η ευρύτερη χρήση των βιοομοειδών θα αυξήσει την πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμες θεραπείες;	1	0,8	8	6,3	26	20,5	77	60,6	15	11,8
Η χρήση βιοομοειδών θα εξοικονομήσει πόρους στα συστήματα υγείας;	0	0	3	2,4	24	18,9	75	59,1	25	19,7

Πίνακας 12. Εμπόδια στη συνταγογράφηση των βιοομοειδών

Εμπόδιο	N	%
Η επιθυμία των ασθενών να θεραπεύονται με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς	54	43,9
Η αβεβαιότητα σχετικά με την υποκατάσταση και την ανταλλαξιμότητα	88	70,4
Η μικρή διαφορά στην τιμή μεταξύ του βιοομοειδούς και του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς	23	18,5
Η ανησυχία για ανεπιθύμητα συμβάντα είναι μεγαλύτερη στην περίπτωση των βιοομοειδών	48	38,7
Ο κίνδυνος ανοσογονικότητας	27	21,8

Συσχετίσεις

Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, δηλαδή οι συσχετίσεις στις οποίες βρέθηκε $p < 0,05$.

Οι διευθυντές φαρμακοποιοί ενημερώνονταν για τα βιοομοειδή σε μεγαλύτερο ποσοστό από ιατρικούς επισκέπτες-φαρμακευτικές εταιρείες σε σχέση με τους φαρμακοποιούς και τους επικουρικούς φαρμακοποιούς ($\chi^2=11$, $p=0,004$). Πιο συγκεκριμένα, το 55,3% των διευθυντών φαρμακοποιών ενημερώνονταν από ιατρικούς επισκέπτες-φαρμακευτικές εταιρείες, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για τους φαρμακοποιούς και τους επικουρικούς φαρμακοποιούς ήταν μόνο 29,6% και 11,1%.

Οι κάτοχοι μεταπτυχιακού και διδακτορικού διπλώματος ενημερώνονταν για τα βιοομοειδή σε μεγαλύτερο ποσοστό από την επιστημονική βιβλιογραφία σε σχέση με τους φαρμακοποιούς που δεν ήταν κάτοχοι μεταπτυχιακού και διδακτορικού διπλώματος ($\chi^2=12$, $p=0,003$). Πιο συγκεκριμένα, το 58,1% των κατόχων μεταπτυχιακού και το 77,8% των κατόχων διδακτορικού ενημερώνονταν από την επιστημονική βιβλιογραφία, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους μη κατόχους ήταν μόνο 38,6%.

Οι φαρμακοποιοί σε ειδικό νοσοκομείο ενημερώνονταν για τα βιοομοειδή σε μεγαλύτερο ποσοστό από ιατρικούς επισκέπτες-φαρμακευτικές εταιρείες σε σχέση με τους φαρμακοποιούς σε γενικό νοσοκομείο ($\chi^2=5$, $p=0,026$). Πιο συγκεκριμένα, το 62,5% των φαρμακοποιών σε ειδικό νοσοκομείο ενημερώνονταν από ιατρικούς επισκέπτες-φαρμακευτικές εταιρείες, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους φαρμακοποιούς σε γενικό νοσοκομείο ήταν μόνο 33,6%.

Η μέση βαθμολογία γνώσεων των φαρμακοποιών που εργάζονται σε δημόσιο νοσοκομείο ήταν 6,3 (τυπική απόκλιση, $TA=1,9$) και ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με την μέση βαθμολογία γνώσεων των φαρμακοποιών που εργάζονται σε ιδιωτικό νοσοκομείο που ήταν 5,2 ($TA=2,5$), ($t=2$, $p=0,05$).

Η μεγαλύτερη εξοικείωση με τα βιοομοειδή σχετίζονταν με περισσότερες γνώσεις ($r_s=0,22$, $p=0,01$).

Οι περισσότερες γνώσεις σχετίζονταν με μεγαλύτερη άνεση εξήγησης των πλεονεκτημάτων των βιοομοειδών σε ασθενείς ($r_s=0,28$, $p=0,01$).

Οι περισσότερες γνώσεις σχετίζονταν με μεγαλύτερη άνεση εξήγησης των πλεονεκτημάτων των βιοομοειδών σε συναδέλφους ($r_s=0,34$, $p<0,001$).

Οι κάτοχοι μεταπτυχιακού και διδακτορικού διπλώματος γνώριζαν καλύτερα τα βιοομοειδή σε σχέση με τους φαρμακοποιούς που δεν ήταν κάτοχοι μεταπτυχιακού και διδακτορικού διπλώματος ($\chi^2=19$, $p<0,001$). Πιο συγκεκριμένα, το 78,5% των κατόχων μεταπτυχιακού και το 81,4% των κατόχων διδακτορικού γνώριζαν καλά/πολύ καλά τα βιοομοειδή, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους μη κατόχους ήταν μόνο 48,2%.

Η αύξηση των ετών προϋπηρεσίας σχετίζονταν με μεγαλύτερη εξοικείωση με τα βιοομοειδή ($r_s=0,2$, $p=0,024$).

Η αύξηση των ετών προϋπηρεσίας σχετίζονταν με μεγαλύτερη άνεση εξήγησης των πλεονεκτημάτων των βιοομοειδών σε ασθενείς ($r_s=0,19$, $p=0,03$).

Η αύξηση των ετών προϋπηρεσίας σχετίζονταν με μεγαλύτερη άνεση εξήγησης των πλεονεκτημάτων των βιοομοειδών σε συναδέλφους ($r_s=0,18$, $p=0,04$).

Η καλύτερη γνώση για τα βιοομοειδή σχετίζονταν με μεγαλύτερη εξοικείωση ($r_s=0,6$, $p<0,001$).

Η μεγαλύτερη εξοικείωση για τα βιοομοειδή σχετίζονταν με μεγαλύτερη άνεση εξήγησης των πλεονεκτημάτων των βιοομοειδών σε ασθενείς ($r_s=0,66$, $p<0,001$).

Η μεγαλύτερη εξοικείωση για τα βιοομοειδή σχετίζονταν με μεγαλύτερη άνεση εξήγησης των πλεονεκτημάτων των βιοομοειδών σε συναδέλφους ($r_s=0,65$, $p<0,001$).

Η μικρότερη εξοικείωση για τα βιοομοειδή σχετίζονταν με μεγαλύτερη συμφωνία ότι η συνταγογράφηση των βιοομοειδών πρέπει να περιορίζεται μόνο σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ($r_s=-0,24$, $p=0,006$).

Η μεγαλύτερη εξοικείωση για τα βιοομοειδή σχετίζονταν με μεγαλύτερη συμφωνία ότι η συνταγογράφηση των βιοομοειδών με την εμπορική τους ονομασία καθιστά ευκολότερη την ιχνηλάτησή τους ($r_s=0,23$, $p=0,009$).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο:

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η παρούσα μελέτη αποτυπώνει μία εικόνα των αντιλήψεων και των απόψεων των νοσοκομειακών φαρμακοποιών για τα βιοομοειδή φάρμακα. Έχουν διεξαχθεί πολύ λίγες σχετικές έρευνες και η έρευνα αυτή είναι η πρώτη που διεξήχθη μεταξύ των νοσοκομειακών φαρμακοποιών των δημόσιων και ιδιωτικών νοσοκομείων της χώρας.

Τα αποτελέσματα της έρευνας υποδεικνύουν την ανάγκη εκπαίδευσης των φαρμακοποιών. Η έρευνα κατέγραψε σημαντικά κενά γνώσεων και παρερμηνείες σχετικά με τα βιοομοειδή. Η μέση βαθμολογία γνώσεων των φαρμακοποιών που εργάζονται σε δημόσιο νοσοκομείο ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με τη μέση βαθμολογία γνώσεων των φαρμακοποιών που εργάζονται σε ιδιωτικό νοσοκομείο. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι φαρμακοποιοί του δημοσίου σε αντίθεση με τους φαρμακοποιούς των ιδιωτικών θεραπευτηρίων, συμμετέχουν ενεργά στη λήψη αποφάσεων και κατάρτισης του νοσοκομειακού συνταγολογίου και έχουν την υποχρέωση της τήρησης του προϋπολογισμού και του περιορισμού της φαρμακευτικής δαπάνης σε επίπεδο νοσοκομείου.

Παρότι η συντριπτική πλειοψηφία των ερωτηθέντων, δήλωσαν ότι διαχειρίζονται βιοομοειδή και έχουν «καλή» και «πολύ καλή γνώση» των βιοομοειδών, η πραγματική τους γνώση για τα θεμελιώδη χαρακτηριστικά των βιοομοειδών είναι χαμηλή. Για παράδειγμα μία σημαντική μειοψηφία δεν είχε κατανοήσει τον ορισμό του βιοομοειδούς και της βιοομοιότητας. Αυτή η έλλειψη γνώσεων επισημάνθηκε περαιτέρω από το γεγονός ότι ένα σημαντικό ποσοστό δε γνωρίζει ότι το βιοομοειδές πληροί συγκεκριμένα επιστημονικά πρότυπα ποιότητας και έχει το ίδιο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας με το φάρμακο αναφοράς, όπως αποδεικνύουν οι μελέτες συγκρισιμότητας και βιοομοιότητας που απαιτούνται για την έγκρισή του.

Άλλα κενά γνώσης που εντοπίστηκαν αφορούσαν: στην κατανόηση της διαδικασίας έγκρισης, για παράδειγμα ένα σημαντικό ποσοστό αγνοεί ότι η αξιολόγηση της ισοδυναμίας ενός βιοομοειδούς με το φάρμακο αναφοράς, απαιτεί περισσότερα δεδομένα (εργαστηριακά και κλινικά) από ό,τι η περίπτωση των

γενοσήμων ή ότι η διαδικασία έγκρισης κυκλοφορίας ενός βιοομοειδούς απαιτεί προκλινικές και κλινικές μελέτες.

7 στους 10 Έλληνες φαρμακοποιούς δηλώνουν καλύτερα ενημερωμένοι από τους Γάλλους ομολόγους τους, όπου 8 στους 10 δήλωσαν ότι δεν είχαν «καθόλου γνώση» ή «ελάχιστες γνώσεις» αναφορικά με τα βιοομοειδή (Beck,2016).

Οι γνώσεις σχετικά με τις επιστημονικές αρχές που τηρούνται κατά τη διαδικασία αδειοδότησης των βιοομοειδών ήταν ανεπαρκείς τόσο για τους Έλληνες φαρμακοποιούς, όσο και για τους Ιταλούς (Pasina,2016), ενώ φαίνεται ότι οι Γάλλοι φαρμακοποιοί έχουν κατανοήσει καλύτερα τις διαδικασίες έγκρισης (Beck,2016).

Σε αντίθεση με τους Ευρωπαίους ομολόγους τους, οι φαρμακοποιοί στις Η.Π.Α. δηλώνουν καλύτερα πληροφορημένοι για τη διαδικασία έγκρισης, ενώ η πλειοψηφία τους θεωρεί ότι τα βιοομοειδή πρέπει να κυκλοφορούν με μία διακριτή επιστημονική ονομασία, η οποία θα πρέπει να φέρει επίθεμα ή πρόθεμα ενδεικτικό του κατασκευαστή (Reilly, 2016).

Εμφανής ήταν η επιφύλαξη των ερωτηθέντων αναφορικά με την «υποκατάσταση» και την «ανταλλαξιμότητα», αφού η πλειοψηφία ήταν αρνητική και επιπλέον θεωρεί την αβεβαιότητα για τις παραπάνω πρακτικές ως το μεγαλύτερο εμπόδιο στη συνταγογράφηση των βιοομοειδών. Η επιφύλαξη αυτή μπορεί να οφείλεται στην έλλειψη γνώσης ότι τα βιοομοειδή είναι παρόμοια με τα φάρμακα αναφοράς και τα δεδομένα τους για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα είναι συγκρίσιμα, σύμφωνα με τα τρέχοντα επιστημονικά δεδομένα και τις ρυθμιστικές αρχές. Σε αντιδιαστολή με τους Έλληνες ομολόγους τους, οι Ιταλοί νοσοκομειακοί φαρμακοποιοί (88,8%) βλέπουν ευνοϊκά την πρακτική της ανταλλαξιμότητας, ενώ περισσότεροι από τους μισούς ερωτηθέντες Γάλλους φαρμακοποιούς συμφωνούσαν με την πρακτική της υποκατάστασης από τον φαρμακοποιό.

Η πολιτική για την υποκατάσταση και την ανταλλαξιμότητα διαφέρει από χώρα σε χώρα. Οι Η.Π.Α. έχουν θεσμοθετήσει την υποκατάσταση από τον φαρμακοποιό και την ανταλλαξιμότητα μεταξύ των βιολογικών παραγόντων (FDA, 2015b). Η Γαλλία ήταν μία από τις πρώτες χώρες που επέτρεψαν την υποκατάσταση υπό ορισμένες προϋποθέσεις που αναφέρονται στο άρθρο 47 του γαλλικού νόμου περί χρηματοδότησης της κοινωνικής ασφάλισης του 2014 (Beck,2016). Η υποκατάσταση

ενός βιολογικού φαρμάκου αναφοράς από το βιοομοειδές του με την προϋπόθεση ότι ανήκουν στην ίδια βιολογική ομάδα, προβλέπεται επί του παρόντος στη Γαλλία για τους πρωτοθεραπευόμενους (naïve) ασθενείς. Ο Εθνικός Οργανισμός Ασφάλειας Φαρμάκων και Προϊόντων Υγείας (ANSM) της Γαλλίας δείχνει ότι είναι δυνατή η ανταλλαξιμότητα ακόμη κι όταν ο ασθενής έχει υποβληθεί ήδη σε θεραπεία με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς. Είναι πιθανό αυτές οι νέες συστάσεις να οδηγήσουν σε τροποποιήσεις του γαλλικού νόμου (Beck et al,2016).

Η «επιθυμία των ασθενών να θεραπεύονται με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς», εμφανίζεται ως περιοριστικός παράγοντας συνταγογράφησης των βιοομοειδών και στις δύο έρευνες, την Ελληνική και τη Γαλλική.

Κορυφαίες πηγές ενημέρωσης για τους Γάλλους είναι η επιστημονική βιβλιογραφία (78,9%) και οι φαρμακευτικές εταιρείες (72,7%), ενώ για τους Έλληνες το διαδίκτυο (66,9%) και τα επιστημονικά συνέδρια / ημερίδες (58,3%).

Η συχνότητα χρησιμοποίησης των βιοομοειδών είναι παρόμοια στις δύο χώρες με πρώτη τη filgrastim, epoetins και infliximab.

Τέλος, η παρούσα έρευνα επιβεβαιώνει την πεποίθηση που έχει εδραιωθεί παγκοσμίως, ότι η χρήση των βιοομοειδών θα μειώσει συνολικά το κόστος της νόσου. Η συντριπτική πλειοψηφία των Ελλήνων φαρμακοποιών συμφωνούσε ότι η ευρύτερη χρήση των βιοομοειδών θα εξοικονομήσει πόρους στα συστήματα υγείας. Την ίδια άποψη είχαν και οι Ιταλοί φαρμακοποιοί (Pasina, 2016) και οι Γάλλοι (Beck, 2016). Τα ίδια αποτελέσματα επιδεικνύουν και αύξηση της πρόσβασης των ασθενών σε καινοτόμες θεραπείες από την ευρύτερη χρήση των βιοομοειδών.

Προτάσεις

Τα αποτελέσματα της έρευνας καθιστούν σαφή την επιτακτική ανάγκη εκπαίδευσης των φαρμακοποιών. Η ενημέρωση και η εκπαίδευση των φαρμακοποιών θα πρέπει να γίνει σε βάση τεκμηρίωσης, ώστε να αυξηθεί η αυτοπεποίθησή τους στη διαχείριση των βιοομοειδών και να αρθούν τυχόν ανασφάλειες. Για τον λόγο αυτό, θα ήταν προτιμότερο ο σχεδιασμός και η οργάνωση των εκπαιδευτικών δράσεων να γίνει εστιασμένα στις ανάγκες των φαρμακοποιών από επίσημους φορείς

όπως η Ακαδημαϊκή κοινότητα, ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, το Υπουργείο Υγείας.

Η συμμετοχή στις εκπαιδευτικές δράσεις θα μπορούσε να μοριοδοτηθεί για πιθανή μελλοντική αξιολόγηση ή θα μπορούσε να έχει υποχρεωτικό χαρακτήρα, έτσι ώστε να συμμετάσχουν και νεώτεροι φαρμακοποιοί που συνήθως δεν έχουν προτεραιότητα σε τέτοιες δράσεις.

Η επικοινωνία μεταξύ του Οργανισμού Φαρμάκων και των νοσοκομειακών φαρμακείων θα μπορούσε να αναπτυχθεί περισσότερο και η ενημέρωση να αποκτήσει κεντρικό χαρακτήρα με την αποστολή ενημερωτικού e-mail για την κυκλοφορία νέου βιοομοειδούς και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του.

Οι φαρμακοποιοί εκτός από εκπαιδευόμενοι, θα μπορούσαν ως οι καθ' ύλην αρμόδιοι επιστήμονες για θέματα φαρμάκου, να αναλάβουν ρόλο εκπαιδευτικό απέναντι σε άλλες ειδικότητες, ιατρούς, νοσηλευτές, ακόμη και ασθενείς.

Καθώς νέα βιοομοειδή φάρμακα θα είναι σύντομα διαθέσιμα στα φαρμακεία, ίσως, θα ήταν σκόπιμο να επανεξεταστούν και να επικαιροποιηθούν οι κατευθυντήριες οδηγίες, καθώς η επιστήμη εξελίσσεται και νέες μελέτες προσθέτουν νέα δεδομένα στις γνώσεις μας για τα βιοομοειδή.

Οι περιορισμένοι προϋπολογισμοί καθιστούν τα βιοομοειδή πολιτική επιλογή που επιτρέπει την εξοικονόμηση πόρων, η απελευθέρωση των οποίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κάλυψη άλλων αναγκών. Για τον λόγο αυτό, είναι σημαντικό οι φαρμακοποιοί να αναλάβουν πιο ενεργό ρόλο στην αύξηση της αποδοχής των βιοομοειδών από τους ασθενείς και την ιατρική κοινότητα.

Τέλος, προτείνεται η επανάληψη της έρευνας μετά από εκπαιδευτικές παρεμβάσεις και η αξιολόγηση της ανάδρασής τους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Aapro, M. (2013), Biosimilars in oncology: current and future perspectives. *GaBi J*,2(2):91-93
- Abraham, J. (2013), Developing oncology biosimilars: An essential approach for the future. *Seminoncol*.,40(1):s5-s24
- Aitken, M. (2016), *Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines: The Role of Functioning Competitive Markets*. IMS Institute for Healthcare Informatics, Parsippany, NJ, USA.
- AL-Sabbagh, A., Olech, E., McClellan, J., Kirchhoff, C. (2016), Development of Biosimilars. *Semin Arthritis Rheum*, 45(5) :S11-8.
- Athanasakis, K., Detsis, M., Souliotis, K., Golna, C., Kyriopoulos, J. (2012), Greek NHS capacity constraints regarding intravenous treatment for rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*, 32(4):921–926
- Augustsson, J., Neovius, M., Cullinane-Carli, C., et al.(2010), Patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor antagonists increase their participation in the workforce: potential for significant long-term indirect cost gains (data from a population-based registry). *Ann Rheum Dis*, 69:126-131
- Beck, M., Michel, B., Rybarczyk-Vigouret, M.C., Leveque, D., Sordet, C., Sibilia, J. (2017), Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: Results of a French web-based survey. *MAbs* ,9(2):384-391
- Behind the pill website.(2016), Biosimilars are arriving in the U.S. Available at: <http://www.behindthepill.com/biosimilars-are-arriving-in-the-us/>. Accessed March 2018
- Biosimilars Resource Center. (2016).Available at: <https://www.biosimilarsresourcecenter.org/faq/how-does-a-manufacturer-demonstrate-biosimilarity/>. Accessed on 20/03/2018
- Blackstone, E. & Fuhr, J. (2013). The economics of biosimilars. *Am Health Drug Benefits*,6(8):469-478
- Cohen, H., Beydoun, D., Chien, D.,Lessor, T., McCabe, D., et al. (2016), Awareness, knowledge, and perceptions of biosimilars among specialty physicians. *Adv Ther*, 33(12): 2160-2172

Davio, K. (2018), NHS: Biosimilars will save an additional \$131 million this year.

The center for biosimilars. Available at:

<https://www.centerforbiosimilars.com/news/nhs-biosimilars-will-save-an-additional-131-million-this-year>

Dorner, T., Strand, V., Cornes, P., et al. (2016), The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis*, 75(6):974-982

EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations). (2016), *The Pharmaceutical Industry in Figures: Key Data 2016*. Brussels, Belgium

EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations). (2017), *The Pharmaceutical Industry in Figures: Key Data 2017*. Brussels, Belgium

EMA.(2006a), *Overarching biosimilar guidelines*. Available at:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c. Accessed March 2018

EMA website. (2006b), *Biosimilar medicines: marketing authorization*. Available at:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000168.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0b. Accessed March 2018

EMA.(2013a). *Consensus Information Paper 2013: What you need to know about biosimilar medicinal products*. London, U.K.

EMA. (2013b), *Data exclusivity, market protection and paediatric rewards*. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf. Accessed March 2018

EMA. (2017), *Biosimilars in the EU Information guide for healthcare professionals*. London, United Kingdom

EMA website. (2018a), *Biosimilar medicines*. Available at:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp. Accessed March 2018

EMA website. (2018b), *Glossary*. Available at:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/glossary.jsp&mid=&startLetter=B. Accessed March 2018

EMA website. (n.d.), *European public assessment reports. Authorized medicine. Biosimilar*. Available at:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit. Last updated 26/07/2018.
Accessed August 2018

European Commission. (2001), *Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council*. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=el>. Accessed April 2018

European Commission.(2014),*What you need to know about biosimilar medicinal products. Consensus Information Paper*. London.

FDA. (2010), *Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009*. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/ucm216146.pdf>. Accessed April 2018

FDA.(2015a), *Guidance for industry: biosimilars: questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009*. Rockville, US Food and Drug Administration

FDA.(2015b),*Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product*. Rockville, US Food and Drug Administration

FDA.(2017), *Biosimilar Development, Review & Approval*. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580429.htm>. Accessed April 2018

FDA.(2018a),*What are “biologics”, Questions and Answers*. Available at: <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm133077.htm>. Accessed April 2018

FDA.(2018b), *Labeling for biosimilar products. Guidance for industry*. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm290967.htm>. Last updated: 06/21/2018

Goldsmith, G.D. & Gesualdo, L.(2012), Biosimilar epoetins in nephrology- where are we now? *Eur Nephrol.*, 6:21-24

Holzmann, J., Balser, S., Windisch, J. (2016), Totality of the evidence at work: the first U.S. biosimilar. *Expert Opin Biol Ther*, 16(2):137–142.

- IMS Health. (2013), *The biologics market. Health thought leadership*. Available at: https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-for-drug-safety-and-effectiveness/training/seminar-series/Murray_Aikten.pdf
- IMS Health. (2015), *Global Medicines Use in 2020.Outlook and Implications*. Parsippany, NJ 07054, USA.
- IMS Health. (2016), *Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines*. Parsippany, NJ 07054, USA.
- Jelkmann, W. (2011), Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*, 589(6):1251-1258
- Kemna, M.J., Plomp, R., Van Paassen, P., Koeleman, C.A.M., et al.(2017), Galactosylation and sialylation levels of IgG predict relapse in patients with PR3-ANCA associated vasculitis. *EBioMedicine*,17:108-118
- Kuhlmann, M. & Covic, A.(2006),The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant*, 21(5):4-8
- Kuhlmann, M. & Marre, M. (2010), Lessons learned from biosimilar epoetins and insulins. *Br J Diabetes Vasc Dis*,10(2):90-97
- Lasne, F. & De Ceaurriz, J.(2000),Recombinant erythropoietin in urine. *Nature*,405(6787):635
- Leintz, C. (2015), Biosimilars and emerging markets: historical and bioethical considerations. *J Clin Res Bioeth*,6:243
- Lemery, S.J., Ricci, M.S., Keegan, P, McKee, A.E., Pazdur, R. (2017), FDA's approach to regulating biosimilars. *Clin Cancer Res.*, 23:1882-1885
- Lepage-Nefkens, I., Gerken, S., Vinck, I., Pierart, J., Hulstaert, F., Farfan-Portet, M.I. (2013), *Barriers and opportunities for the uptake of biosimilars medicines in Belgium*. Brussels. Health Services Research.
- Lopez-Fernandez, S., Kazzaz, D., Bashir, M., Mc Laughlin, T. (2015), Assessment of pharmacists' views on biosimilar naming convention. *JMC*, 21(3):188-195
- McCamish, M. & Woollett, G. (2011), Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs*, 3(2):209-217
- McCamish, M. & Woollett, G. (2012),The state of the art in the development of biosimilar. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(3): 405-417
- Meelstedt, H. et al. (2008), The challenge of biosimilars. *Ann Oncol*,19(3):411-419
- Mortimer, R., White, A., Frois, C. (2017), Will Biosimilars Medications Reduce the cost of Biologic Drugs? *Scientific American*. Accessed May 2018

- Mulcahy, A., Hlavka, J., Case, S. (2017), Biosimilar cost savings in the United States. Initial experience and future potential. RAND Corporation
- Nowicki, M. (2007), Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res*,30: 267-272.
- O’Callaghan, J., Bermingham, M., Leonard, M,et al. (2017), Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 88:252-261
- OncoPrescribe. *FDA Approves OGIVRI as a biosimilar to HERCEPTIN*. Available at: <https://www.oncoprescribe.com/oncoprescribe.com/newsletter.php?top=789>. Accessed April 2018
- Palmer, E. (2017), *Biogen, Samsung Humira copy wins EU approval*. Fierce Pharma. Accessed April 2018
- Pasina, L., Casadei, G., Nobili, A.(2016), A survey among hospital specialists and pharmacists about biosimilars. *EJIM*, 35:e31-e33
- Philippidis, A. (2018), The Top 15 Best-Selling Drugs of 2017. GEN/ The Lists. *Genetic Engineering & Biotechnology News*. Accessed May 2018
- Reilly, M. & Schneider, P. (2016), Naming and labelling of biological-the perspective of hospital and retail pharmacists. *GaBI Journal*, 5(4):151-155
- Roger, S.D. (2010), Biosimilars: current status and future directions. *Expert Opin Biol Ther*, 10(7) :1011-1018
- Schellekens, H. (2005), Follow-on biologics: challenges of the “next generation”. *Nephrol Dial Transplant*,20(4):iv31-36
- Schellekens, H. (2009), Biosimilar therapeutics- What do we need to consider? *NDT Plus*, 2(1):i27-i36
- Schellekens, H., et al.(2016), Safety and efficacy of biosimilars in oncology. *Lancet Oncol*,17(11):e502-e509
- Sekhon, B.S. & Saluja, V.(2011), Biosimilars: an overview.*Biosimilars*,1:1-11
- Silver, S. (2013), *Industry surveys: biotechnology*. Standard & Poor's
- Souliotis, K., Agapidaki, E., Papageorgiou, M.(2015), Healthcare access for cancer patients in the era of economic crisis. Results from the HOPE III study. *Forum of Clinical Oncology*, 6(4):7-11

- Souliotis, K., Papageorgiou, M., Politi, A., Ioakeimidis, D., Sidiropoulos, P. (2014), Barriers to accessing biologic treatment for rheumatoid arthritis in Greece: the unseen impact of the fiscal crisis- the Health Outcomes Patient Environment (HOPE) study. *Rheumatol Int.*, 34(1):25-33.
- Statistic-statista. (2018), *Global spending on medicines 2010-2022*. Available at: <https://www.statista.com/statistics/280572/medicine-spending-worldwide/>
- Staton, T. *The top 20 drugs in 2020-worldwide sales*. Fierce Pharma. Available at: <https://www.fiercepharma.com/special-report/top-20-drugs-2020-worldwide-sales>. Accessed June 2018
- Strober, B.E. et al. (2012), Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: what the dermatologist needs to know. *J Am Acad Dermatol*, 66(2):317-322
- Tountas, Y., Oikonomou, N., Pallikarona, G., et al. (2011), Sociodemographic and socioeconomic determinants of health services utilization in Greece: the Hellas Health I study. *Health Serv Manag Res*, 24(1):8-18
- Tsiftoglou, A.S., Ruiz, S., Schneider, C.K. (2013), Development and regulation of biosimilars: current status and future challenges. *BioDrugs*, 27(3):203-211
- Van Vollenhoven, R., Cifaldi, M., Ray, S., Chen, N., Weisman, M. (2010), Improvement in work place and household productivity for patients with early rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate: work outcomes and their correlations with clinical and radiographic measures from a randomized controlled trial companion study. *Arthr Care Res*, 62(2):226-234
- Ventola, C.L. (2013), Biosimilars: Part 1: proposed regulatory criteria for FDA approval. *P.T.*, 38(5):270-287
- Walsh, G. & Jefferis, R. (2006), Post-translational modifications in the context of the therapeutic proteins. *Nat Biotechnol*, 24:1241-1252
- Walsh, G. (2010), Biopharmaceutical benchmarks 2010. *Nat Biotechnol*, 28(9) : 917-924
- Walsh, G. (2010), Post-translational modifications of protein biopharmaceuticals. *Drug Discov Today*, 15(17/18):773-780
- Wang, J. & Chow, S.C. (2012), On the Regulatory Approval Pathway of biosimilar Products. *Pharmaceuticals*, 5(4):353-368
- Weise, M., et al. (2011), Biosimilars - why terminology matters. *Nat Biotechnol*, 29(8): 690-693

- Weise, M., et al. (2012), Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*, 120(26):5111-5117
- White, S. (2007), *Celebrating a Milestone: FDA's Approval of First Genetically-Engineered Product*. U.S. Food and Drug Administration
- WHO website. (2004), *Pharmacovigilance*. Available at:
http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/safety-rdg-prs/en/.
 Accessed 26.07.2018
- WHO. (2009), *Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)*. World Health Organization. Geneva, Switzerland
- WHO. (2017), *Guidance on the use of international nonproprietary names (INNs) for pharmaceutical substances*. WHO, Geneva, Switzerland
- Zuniga, L., & Calvo, B.(2010), Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*,19(7):661-669
- ΕΛΣΤΑΤ.(2016), Εθνική Έρευνα Υγείας 2014, επεξεργασία στοιχείων IOBE.
 Διαθέσιμο: http://iobe.gr/docs/research/RES_05_A_27022018_REP_GR.PDF
- ΕΟΦ website. (2018), *Φαρμακοεπαγρύπνηση προϊόντων ανθρώπινης χρήσης*.
 Προσπέλαση 26.07.2018
- Παρατηρητήριο οικονομικών της υγείας & Σ.Φ.Ε.Ε.(2017), *Η Φαρμακευτική Αγορά στην Ελλάδα: Γεγονότα & Στοιχεία 2017*. Διαθέσιμο:
http://iobe.gr/docs/research/RES_05_A_27022018_REP_GR.PDF
- Τούντας, Γ.(2016), *HELLAS HEALTH VII: Η υγεία των Ελλήνων στην κρίση*.
 Διαθέσιμη στο: https://www.dianeosis.org/2016/03/greek_health_intro/

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ερωτηματολόγιο Έρευνας

Αντιλήψεις και απόψεις των νοσοκομειακών φαρμακοποιών της χώρας για τα βιοομοειδή φάρμακα

Αγαπητέ συνάδελφε,

Το ερωτηματολόγιο αυτό δημιουργήθηκε για τις ανάγκες διπλωματικής εργασίας που εκπονείται στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Σχεδιασμός & Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας» της Ιατρικής Σχολής Αθηνών.

Το ερωτηματολόγιο είναι ανώνυμο και δεν υπάρχει πιθανότητα ταυτοποίησης και αναγνώρισης των ατόμων που συμμετείχαν στην έρευνα. Παρακαλούμε πολύ να αφιερώσετε λίγα λεπτά για την συμπλήρωσή του.

Επιβλέπων Καθηγητής : ΤΟΥΝΤΑΣ ΓΙΑΝΝΗΣ

Ονοματεπώνυμο μεταπτυχιακής φοιτήτριας : ΣΠΥΡΙΔΑΚΗ ΚΑΤΕΡΙΝΑ

Ιδιότητα : ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

Νοσοκομείο Δερμ. και Αφροδ. Νόσων «Ανδρέας Συγγρός»

e-mail: katspyri@gmail.com

A' ΜΕΡΟΣ

Δημογραφικά στοιχεία

1. Φύλο:

- ☐ Άνδρας
- ☐ Γυναίκα

2. Ποιο είναι το επίπεδο της εκπαίδευσής σας; (Σημειώστε το ανώτερο)

- ☐ Πτυχιούχος φαρμακευτικής Σχολής
- ☐ Κάτοχος Μεταπτυχιακού τίτλου
- ☐ Κάτοχος Διδακτορικού τίτλου

3. Το νοσοκομείο στο οποίο εργάζεστε είναι:

☐ Δημόσιο

☐ Ιδιωτικό

4. Το νοσοκομείο στο οποίο εργάζεστε είναι:

☐ Γενικό

☐ Ειδικό

5. Σε ποια θέση υπηρετείτε;

☐ Διευθυντής /ντρια Φαρμακοποιός

☐ Φαρμακοποιός

☐ Επικουρικός Φαρμακοποιός

6. Πόσα χρόνια συνολικά ασκείτε το επάγγελμα του Φαρμακοποιού;

☐ < 10

☐ 10 – 20

☐ > 20

B ' ΜΕΡΟΣ

Γνώσεις και ενημέρωση

7. Πόσο καλά γνωρίζετε τα βιοομοειδή φάρμακα;

☐ Καθόλου

☐ Λίγο

☐ Καλά

☐ Πολύ καλά

8. Αισθάνεστε επαρκώς ενημερωμένοι για να περιγράψετε ένα βιοομοειδές φάρμακο;

☐ Ναι

☐ Όχι

☐ Δεν γνωρίζω

9. Κατά την γνώμη σας, ποιες είναι από τις παρακάτω δηλώσεις για τα βιοομοειδή είναι ακριβείς; (Επιλέξτε όλα όσα ισχύουν)

Ένα βιοομοειδές:

- ☐ είναι δομικά πανομοιότυπο με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς
- ☐ είναι παρόμοιο με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς το οποίο έχει χάσει την πατέντα του
- ☐ παρασκευάζεται με την ίδια ακριβώς διαδικασία που παρασκευάζεται το βιολογικό φάρμακο αναφοράς
- ☐ δεν έχει κλινικώς σημαντικές διαφορές από το φάρμακο αναφοράς όσον αφορά στην ποιότητα
- ☐ δεν έχει κλινικώς σημαντικές διαφορές από το φάρμακο αναφοράς όσον αφορά στην ασφάλεια
- ☐ δεν έχει κλινικώς σημαντικές διαφορές από το φάρμακο αναφοράς όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα
- ☐ έχει την ίδια οδό χορήγησης και το ίδιο δοσολογικό σχήμα με το φάρμακο αναφοράς
- ☐ απαιτεί περισσότερα δεδομένα για την αξιολόγηση της ισοδυναμίας του με το φάρμακο αναφοράς απ' ότι η περίπτωση των γενοσήμων
- ☐ η διαδικασία έγκρισης του απαιτεί προκλινικές και κλινικές μελέτες

**10. Ποια είναι η πηγή ενημέρωσής σας για τα βιοομοειδή;
(Επιλέξτε όλα όσα ισχύουν)**

- ☐ Ιατρικοί Επισκέπτες – Φαρμακευτικές εταιρείες
- ☐ Επαγγελματικές ενώσεις φαρμακοποιών
- ☐ Επιστημονικά συνέδρια / Ημερίδες
- ☐ Επιστημονική βιβλιογραφία
- ☐ Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC)
- ☐ Διαδίκτυο
- ☐ Συνάδελφοι

Γ ' ΜΕΡΟΣ

Εμπειρία και πρακτικές

11. Ποιο από τα παρακάτω περιγράφει με μεγαλύτερη ακρίβεια την εξοικείωσή σας με τα βιομοειδή;

- ☐ Μεγάλη εξοικείωση – Έχω πλήρη γνώση
- ☐ Εξοικείωση – Γνωρίζω τα βασικά
- ☐ Έχω ακούσει τον όρο – Δεν μπορώ να δώσω τον ορισμό
- ☐ Δεν έχω ακούσει ποτέ τον όρο

12. Στο Νοσοκομείο σας χρησιμοποιείτε βιομοειδή φάρμακα;

- ☐ Ναι
- ☐ Όχι
- ☐ Δε γνωρίζω

13. Σε ποιες θεραπευτικές κατηγορίες ανήκουν τα βιομοειδή που χρησιμοποιείτε στο Νοσοκομείο σας;

(Επιλέξτε όλα όσα ισχύουν)

- ☐ Σωματοτροπίνη
- ☐ Ερυθροποιητίνες
- ☐ Φιλγραστίμη
- ☐ Ινφλιξιμάμπη
- ☐ Ινσουλίνη glargine
- ☐ Θυλακιοτροπίνη άλφα

14. Πόσο άνετα θα νιώθατε αν χρειαζόταν να εξηγήσετε τα πλεονεκτήματα των βιομοειδών σε ασθενείς; Παρακαλώ σημειώστε την απάντησή σας στην παρακάτω κλίμακα (το 1 αντιστοιχεί στο «καθόλου άνετα», το αντιστοιχεί στο «εξαιρετικά άνετα»).

- | | | | | | | | | |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| Καθόλου άνετα | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | Εξαιρετικά άνετα |

15. Πόσο άνετα θα νιώθατε σε μία επαγγελματική συζήτηση μεταξύ συναδέλφων να εξηγήσετε τα πλεονεκτήματα των βιοομοειδών σε συνάδελφό σας; Παρακαλώ σημειώστε την απάντησή σας στην παρακάτω κλίμακα (το 1 αντιστοιχεί στο «καθόλου άνετα», το 7 αντιστοιχεί στο «εξαιρετικά άνετα»)

	1	2	3	4	5	6	7	
Καθόλου άνετα	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Εξαιρετικά άνετα

Δ' ΜΕΡΟΣ

Απόψεις

16. Κατά την γνώμη σας, η συνταγογράφηση των βιοομοειδών πρέπει να περιορίζεται μόνο σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς;

- ☐ Διαφωνώ απόλυτα
- ☐ Διαφωνώ
- ☐ Ούτε συμφωνώ / Ούτε διαφωνώ
- ☐ Συμφωνώ
- ☐ Συμφωνώ απόλυτα

17. Ποια είναι η γνώμη σας για την αυτόματη υποκατάσταση (substitution) του φαρμάκου αναφοράς με το βιοομοειδές από το φαρμακοποιό;

- ☐ Διαφωνώ απόλυτα
- ☐ Διαφωνώ
- ☐ Ούτε συμφωνώ / Ούτε διαφωνώ
- ☐ Συμφωνώ
- ☐ Συμφωνώ απόλυτα

18. Ποια είναι η γνώμη σας για την ανταλλαξιμότητα (interchangeability) μεταξύ των φαρμάκων αναφοράς και των βιοομοειδών ή των βιοομοειδών μεταξύ τους;

- ☐ Διαφωνώ απόλυτα
- ☐ Διαφωνώ

- ☐ Ούτε συμφωνώ / Ούτε διαφωνώ
- ☐ Συμφωνώ
- ☐ Συμφωνώ απόλυτα

19. Ποια είναι η γνώμη σας για την επέκταση (extrapolation) της χρήσης ενός βιοομοειδούς εκτός από την εγκεκριμένη ένδειξη και σε όλες τις άλλες θεραπευτικές ενδείξεις του φαρμάκου αναφοράς;

- ☐ Διαφωνώ απόλυτα
- ☐ Διαφωνώ
- ☐ Ούτε συμφωνώ / Ούτε διαφωνώ
- ☐ Συμφωνώ
- ☐ Συμφωνώ απόλυτα

20. Κατά την γνώμη σας, ποια από τα παρακάτω αποτελούν εμπόδια στη συνταγογράφηση των βιοομοειδών;

Επιλέξτε όλα όσα ισχύουν.

- ☐ Η επιθυμία των ασθενών να θεραπεύονται με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς
- ☐ Η αβεβαιότητα σχετικά με την υποκατάσταση και την ανταλλαξιμότητα
- ☐ Η μικρή διαφορά στην τιμή μεταξύ του βιοομοειδούς και του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς
- ☐ Η ανησυχία για ανεπιθύμητα συμβάντα είναι μεγαλύτερη στην περίπτωση των βιοομοειδών
- ☐ Ο κίνδυνος ανοσογονικότητας
- ☐ Κανένα από τα παραπάνω
- ☐ Άλλο:

21. Κατά την γνώμη σας, η συνταγογράφηση των βιοομοειδών με την εμπορική τους ονομασία καθιστά ευκολότερη την ιχνηλάτησή τους;

- ☐ Διαφωνώ απόλυτα
- ☐ Διαφωνώ
- ☐ Ούτε συμφωνώ / Ούτε διαφωνώ
- ☐ Συμφωνώ
- ☐ Συμφωνώ απόλυτα

22. Κατά την γνώμη σας, η ευρύτερη χρήση των βιοομοειδών θα αυξήσει την πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμες θεραπείες;

- ☐ Διαφωνώ απόλυτα
- ☐ Διαφωνώ
- ☐ Ούτε συμφωνώ / Ούτε διαφωνώ
- ☐ Συμφωνώ
- ☐ Συμφωνώ απόλυτα

23. Η χρήση βιοομοειδών θα εξοικονομήσει πόρους στα συστήματα υγείας;

- ☐ Διαφωνώ απόλυτα
- ☐ Διαφωνώ
- ☐ Ούτε συμφωνώ / Ούτε διαφωνώ
- ☐ Συμφωνώ
- ☐ Συμφωνώ απόλυτα

Ευχαριστούμε θερμά για τη συμμετοχή σας