



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ & ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Έτος Ιδρύσεως 1960

Αθήνα 2 Μαρτίου 2015

Αρ.πρωτ.:438

Διοικητικό Συμβούλιο
2015-2016

Πρόεδρος
Παναγιώτης Τρόντζας
panatron@otenet.gr

Αντιπρόεδρος
Χαράλαμπος Μπερμπερίδης
berbbab@hol.gr

Γενική Γραμματέας
Ευαγγελία Καταξάκη
kataxaki@otenet.gr

Ταμίας
Σταυρούλα Δικαίου
stavrouladikeou@windowslive.com

Ειδικός Γραμματέας
Σπύρος Νίκας
snnikas@yahoo.com

Σύμβουλος
Σπύρος Ασλανίδης
saslan@med.auth.gr

Γραμματεία
Νίκη Βελιαρούτη
Ευαγγελία Ορφανίδη

ΟΙ ΘΕΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (BIOSIMILARS) ΣΤΙΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι βιολογικές θεραπείες έχουν βελτιώσει σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες τη θεραπεία των ασθενών με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα. Ωστόσο, το μεγάλο κόστος τους θέτει συχνά περιορισμούς και επιβαρύνει τα υγειονομικά συστήματα. Με το δικαίωμα ευρεσιτεχνίας πολλών εκ των ανωτέρω παραγόντων να πλησιάζει στη λήξη του και με στόχο την βελτίωση της σχέσης κόστους- αποτελεσματικότητας αλλά και την ευκολότερη πρόσβαση πολλών ασθενών στις ενδεικνυόμενες θεραπείες, έχουν ξεκινήσει προσπάθειες παραγωγής των λεγόμενων βιοομοειδών (biosimilars) προϊόντων που άρχισαν ήδη να κυκλοφορούν στην Ελληνική αγορά. Η χρήση των βιοομοειδών είναι μια σημαντική εξέλιξη στην κατεύθυνση της βελτίωσης της σχέσης κόστους - αποτελεσματικότητας και της μείωσης του κόστους-προσβασιμότητας των θεραπειών αυτών, υπό την προϋπόθεση ότι η χορήγησή τους πραγματοποιείται με τρόπο που διασφαλίζει την ασφάλεια και την αποτελεσματική θεραπεία των ασθενών.

Για την πληρέστερη και υπεύθυνη ενημέρωση των ιατρών, των ασθενών και της πολιτείας η ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ ανασκόπησε κριτικά τη διεθνή βιβλιογραφία και τη διεθνή πρακτική και διατυπώνει τις ακόλουθες θέσεις που στηρίζονται στα δεδομένα, και όπου αυτά δεν επαρκούν, στη γνώμη των ειδικών (*evidence and expert based opinion*) που αποτελεί και την τρέχουσα διεθνή πρακτική.

Ακολουθούν οι **Θέσεις** και συνοδό επεξηγηματικό αναλυτικό **Κείμενο**.

II. ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

1. ΕΠΙΛΟΓΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΠΡΩΤΟΘΕΡΑΠΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Σε πρωτοθεραπευόμενους (*naive*) ασθενείς, η θεραπευτική επιλογή μεταξύ των βιολογικών φαρμάκων - πρωτότυπων και βιοομοειδών δεν μπορεί να στηρίζεται αποκλειστικά σε οικονομικές παραμέτρους αλλά πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του θεράποντα ιατρού, σε επιστημονικά δεδομένα, σε διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες και να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή με εκτίμηση της βέλτιστης σχέσης κινδύνου-οφέλους.

- Η εκτίμηση περιλαμβάνει την ηλικία, συννοσηρότητες, προηγούμενες λοιμώξεις, συνοδές μη βιολογικές θεραπείες, λειτουργική κατάσταση και προσβασιμότητα στη θεραπεία
- Η επιλογή πρέπει να διασφαλίζει επίσης το δικαίωμα του ασθενή να επιλέξει την οδό χορήγησης (ενδοφλέβια ή υποδόρια) που εξυπηρετεί πληρესτέρα τις ανάγκες του λαμβάνοντας υπόψη άλλες επαγγελματικές και οικογενειακές/κοινωνικές υποχρεώσεις του.

2. ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟ

- Η αυτόματη υποκατάσταση (*substitution*) δεν είναι αποδεκτή. Αν τα βιοομοειδή έχουν το ίδιο INN (International Nonproprietary Name), όπως το πρωτότυπο μόριο, η συνταγογράφηση πρέπει να γίνεται με την εμπορική ονομασία, για να γίνεται εφικτή η ιχνηλασιμότητα σε περίπτωση μη επαρκούς αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών.

3. ΑΝΤΑΛΛΑΞΙΜΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Η πρακτική της ανταλλαξιμότητας (*interchangeability*) μεταξύ του πρωτότυπου μορίου και των βιοομοειδών είναι δόκιμη μόνο για λόγους κόστους με την απαραίτητη προϋπόθεση ότι υπάρχουν επαρκή δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη διαδοχική (sequential) χορήγηση και ότι αποφασίζεται από το θεράποντα ιατρό μετά από ενήμερωση και συναίνεση του ασθενούς για την αλλαγή.
- Η πιθανή αλλαγή μεταξύ του πρωτότυπου φαρμάκου και του βιοομοειδούς πρέπει να γίνεται μετά από τουλάχιστον 6μηνη χρήση, για να διασφαλίζεται ή επαρκής και ολοκληρωμένη αξιολόγηση της ασφάλειας, αποτελεσματικότητας και ανοσογονικότητας.
- Αλλαγές μεταξύ βιοομοειδών και πρωτότυπου μορίου, πρέπει να συνοδεύονται με καταγραφή της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ειδικά αρχεία καταγραφής βιολογικών θεραπειών (registries) και να στηρίζονται στις τρέχουσες εθνικές οδηγίες για τη χρήση των βιολογικών θεραπειών.

4. ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

- Δεν θα πρέπει να γίνεται επέκταση χρήσης του βιοομοειδούς σε όλες τις αποδεκτές ενδείξεις του πρωτοτύπου ή σε άλλα νοσήματα και ηλικιακές ομάδες, εάν δεν υπάρχουν επαρκή προκλινικά και κλινικά δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του βιοομοειδούς (μελέτες φάσης I, II και III).
- Η πολυπλοκότητα των βιολογικών συστημάτων και οι αλληλεπικαλυπτόμενοι μηχανισμοί παθογένειας των αυτοάνοσων νοσημάτων μπορούν να καταστήσουν μικρές διαφορές στη βιολογική συμπεριφορά των μορίων αυτών πολύ σημαντικές για τη δράση τους σε κλινικό επίπεδο.

5. ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ

- Οι εργαστηριακές μέθοδοι εκτίμησης της ανοσογονικότητας δεν είναι ευρέως διαθέσιμες στην καθημερινή κλινική πράξη επομένως το ενδεχόμενο της ανοσογονικότητας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών υπερευαισθησίας και δευτερογενούς αστοχίας στην αποτελεσματικότητα.
- Εκτίμηση της ανοσογονικότητας θα πρέπει να γίνεται επί κλινικών ενδείξεων, εφόσον αυτή είναι εφικτή και να ενημερώνεται ο εθνικός οργανισμός φαρμάκων, η εθνική βάση δεδομένων (αρχείο βιολογικών θεραπειών) και οι λοιπές αρμόδιες αρχές υγείας της χώρας.

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- Οι ρυθμιστικές αρχές, ο κάτοχος της εμπορικής εξουσιοδότησης (πρώην κάτοχος άδειας του προϊόντος) και οι επαγγελματίες υγείας - με τη συνδρομή των Ενώσεων Ασθενών, πρέπει να διασφαλίζουν αυστηρούς μηχανισμούς φαρμακοεπαγρύπνησης.
- Το εμπορικό όνομα, ο αριθμός της παρτίδας, και η ημερομηνία χορήγησης πρέπει να καταχωρούνται στην τράπεζα δεδομένων σε κάθε προσθήκη βιοομοειδούς φαρμάκου.
- Οι σχετιζόμενες με το βιοομοειδές ανεπιθύμητες ενέργειες που καταχωρούνται στη βάση δεδομένων πρέπει σε τακτά χρονικά διαστήματα να εκτιμώνται από τις ρυθμιστικές αρχές και την επιστημονική κοινότητα.

III. ΣΥΝΟΔΟ ΑΝΑΛΥΤΙΚΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

A. ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Ως **βιοομοειδές** ορίζεται ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι παρόμοιο με το προϊόν αναφοράς, το οποίο είναι ένας ήδη εγκεκριμένος βιολογικός παράγοντας. Δεδομένης της ενδογενούς περιπλοκότητας και μεταβλητότητας των βιολογικών παραγόντων αυτών καθ' εαυτών, η οποία οφείλεται στη διαδικασία παραγωγής τους εντός σειρών κυτταρικών καλλιεργειών, την τεταρτοταγή πρωτεϊνική τους δομή και τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις που αυτοί υφίστανται, το βιοομοειδές εξ ορισμού δεν μπορεί να είναι ταυτόσημο με το πρωτότυπο του, και αυτό το διαχωρίζει από τα «αντίγραφα». Επιπλέον, οι παραγωγοί των πρωτότυπων βιολογικών παραγόντων έχουν τροποποιήσει και εξελίξει στη διάρκεια πολλών ετών την διαδικασία παραγωγής των προϊόντων τους. Επειδή οι παραγωγοί των βιοομοειδών δεν έχουν πρόσβαση στην αρχική διαδικασία παραγωγής και στις εξελίξεις που αυτή έχει υποστεί, πρέπει να αναπτύξουν εκ νέου τη διαδικασία παραγωγής της αντίστοιχης δραστικής ουσίας, από την αρχική κυτταρική σειρά που θα χρησιμοποιηθεί, μέχρι και τις τελικές τροποποιήσεις.

Δεδομένων των ανωτέρω ζητημάτων, τα βιοομοειδή οφείλουν να υπόκεινται σε αυστηρό έλεγχο σε ζητήματα ποιότητας, αποτελεσματικότητας

τας και ασφάλειας. Η έκταση και το βάθος των μελετών που πραγματοποιούνται για την αξιολόγηση του κάθε βιοομοειδούς εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τα χαρακτηριστικά, τη διαδικασία παραγωγής και τους μηχανισμούς δράσης του αρχικού φαρμάκου.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) θέσπισε το 2006 αυστηρούς κανόνες για την αξιολόγηση των βιοομοειδών και την τελική έγκρισή τους για τη θεραπεία των εκάστοτε νοσημάτων, οι οποίοι περιλαμβάνονται στις αντίστοιχες επίσημες οδηγίες ((ΕΜΕΑ/CHMP/49348/05, ΕΜΕΑ/CHMP/BMWP/42832/05). Οι βασικές κατηγορίες βιο-ομοειδών που έχουν εγκριθεί βάσει των συγκεκριμένων οδηγιών περιλαμβάνουν την σωματοτροπίνη, την εποετίνη Α και την φιλγραστίμη, μόρια δηλαδή μικρότερα και λιγότερο περίπλοκα στην παρασκευή τους από τα μονοκλωνικά αντισώματα. Το 2012, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θέσπισε οδηγίες για την αξιολόγηση και έγκριση των βιοομοειδών μονοκλωνικών αντισωμάτων, οι οποίες περιλαμβάνουν την *in vitro* αξιολόγηση της βιολογικής δραστηριότητας, αλλά και την *in vivo* αξιολόγηση σε θέματα φαρμακοδυναμικής, φαρμακοκινητικής, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (EMA/CHMP/BMWP/403543//2010). Ένα χρόνο αργότερα, τέθηκαν κανόνες για τον έλεγχο της πιθανής ανοσογονικότητας των παραγόντων αυτών σε μακροχρόνια χορήγηση (EMA/CHMP/BMWP/ /86289/2010). Ωστόσο, οι ανωτέρω οδηγίες βασίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό σε μελέτες προ-κλινικής αξιολόγησης της δραστηριότητας των παραγόντων αυτών, και σε μικρότερο βαθμό στην κλινική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους, η οποία κατά κανόνα είναι μικρότερη σε διάρκεια και δεν περιλαμβάνει έλεγχο όλων των κλινικών ενδείξεων για τις οποίες έχει δοθεί έγκριση στο πρωτότυπο σκεύασμα.

Βάσει των ανωτέρω κανόνων έχει δοθεί έγκριση στην Ευρωπαϊκή Ένωση στα πρώτα βιοομοειδή μονοκλωνικών αντισωμάτων για χορήγηση σε ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, ενώ ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) παραμένει προς το παρόν περισσότερο φειδωλός ως προς τη χορήγησή τους. Συγκεκριμένα, το βιοομοειδές του infliximab, CT-P13, αξιολογήθηκε ως προς τη φαρμακοκινητική, την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του σε 2 κλινικές δοκιμές. Την κλινική δοκιμή φάσης I (PLANETAS) (1) σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα και την κλινική δοκιμή φάσης III (PLANETRA) (2) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα χωρίς προηγούμενη έκθεση σε βιολογική θεραπεία της νόσου (biologic naïve). Αμφότερες κατέδειξαν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με το πρωτότυπο infliximab, και το φάρμακο έλαβε έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων το 2013. Αυτή τη στιγμή είναι σε εξέλιξη κλινικές δοκιμές, οι οποίες αφορούν στη χορήγηση infliximab, etanercept, adalimumab και rituximab σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

B. ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Παρά την ενδελεχή αξιολόγηση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και τα θετικά αποτελέσματα που προκύπτουν από τις πρώτες κλινικές δοκιμές βιοομοειδών, υπάρχουν ορισμένα ζητήματα για την ασφαλή χορήγηση των ανωτέρω σκευασμάτων στην κλινική πράξη. Τα ανωτέρω

ζητήματα τίθενται από μεγάλη μερίδα του ερευνητικού κόσμου και από πολλούς επίσημους ιατρικούς οργανισμούς παγκοσμίως, παρά το γεγονός ότι αυτοί τοποθετούνται κατ' αρχήν υπέρ της χορήγησης βιομοειδών, όπως αναδεικνύει μια μεγάλη μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2014 (3).

1. Επιλογή σκευάσματος σε ασθενείς που λαμβάνουν για πρώτη φορά βιολογικό παράγοντα. Η επικρατούσα άποψη είναι ότι η επιλογή θα πρέπει να πραγματοποιείται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή, προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή σχέση οφέλους/κινδύνου, επί τη βάση στοιχείων που αφορούν στην ηλικιακή ομάδα, το φύλο, τις συννοσηρότητες και τις συγχωρηγούμενες θεραπείες, όπως ακριβώς συμβαίνει και στην επιλογή μεταξύ πρωτότυπων βιολογικών παραγόντων. Η δυνατότητα επιλογής πρέπει να βασίζεται στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κάθε σκευάσματος, βάσει των νοσημάτων και των πληθυσμιακών ομάδων που έχουν μελετηθεί, όπως αυτές προκύπτουν από τις υπάρχουσες μελέτες.

2. Υποκατάσταση του βιολογικού πρωτοτύπου από το βιομοειδές από το φαρμακοποιό χωρίς τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντος ιατρού, αλλά ενίοτε και του ίδιου του ασθενούς. Η αυτόματη υποκατάσταση του σκευάσματος, δεν είναι αποδεκτή από την πλειονότητα των ειδικών, των θεραπόντων και των ασθενών. Η άποψη αυτή ενισχύεται από την ίδια τη φύση του βιομοειδούς, το οποίο είναι εξ ορισμού παρόμοιο, και όχι ταυτόσημο, με τον πρωτότυπο βιολογικό παράγοντα.

3. Αλλαγή μεταξύ πρωτοτύπου και βιο-ομοειδούς (ανταλλαξιμότητα), όπου ισχύει η ίδια άποψη μη αποδοχής. Δεδομένου ότι πρόκειται για προϊόντα με παρόμοια, και όχι ταυτόσημη δομή και δραστηριότητα, θα πρέπει να ισχύουν οι ίδιοι κανόνες όπως και για την αλλαγή μεταξύ διαφορετικών βιολογικών παραγόντων, *ήτοι αναμονή 6 τουλάχιστον μηνών για την αξιολόγηση της δραστηριότητας, της ασφάλειας και της ανοσογονικότητας του αρχικά χορηγούμενου σκευάσματος, και καταγραφή όλων των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών και του βαθμού αποτελεσματικότητάς του.* Επιπλέον, θεωρείται δόκιμο η αλλαγή να πραγματοποιείται για λόγους κόστους, αλλά όχι για λόγους μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας της θεραπείας, καθώς κάτι τέτοιο δεν είναι εν γένει αναμενόμενο.

4. Η επέκταση της έγκρισης ενός βιομοειδούς σε όλες τις θεραπευτικές ενδείξεις του πρωτοτύπου, χωρίς να έχει προηγηθεί μελέτη για όλες τις αντίστοιχες νόσους και πληθυσμιακές ομάδες, είναι ιδιαίτερα αμφιλεγόμενη. Το ζήτημα αυτό έχει αφηθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων στην κρίση των χωρών - μελών, ωστόσο μεγάλο μέρος του ερευνητικού κόσμου είναι της άποψης ότι κάτι τέτοιο δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται χωρίς να έχει προηγηθεί τουλάχιστον μια κλινική δοκιμή φάσης I και III. Εδώ ωστόσο θα πρέπει να αναφερθεί το αντεπιχειρήμα πολλών ερευνητών, καθώς και των παραγωγών βιομοειδών, οι οποίοι σχολιάζουν ότι και η διαδικασία παραγωγής των ίδιων των πρωτότυπων έχει τροποποιηθεί πολλάκις στην πορεία ζωής τους, χωρίς να έχει απαραίτητα συνοδευτεί από αντίστοιχες κλινικές δοκιμές, και χωρίς κάτι τέτοιο να έχει πραγματικές επιπτώσεις στη θεραπεία των ασθενών. Επιπλέον, αναφέρεται ότι οι επιβαλλόμενες από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων in vitro μελέτες βιολογικής δραστηριότητας επαρκούν

ως προς αυτή την κατεύθυνση, καθώς η μεγάλη πλειονότητα αυτών των μορίων προσδέεται σε συγκεκριμένους υποδοχείς και παρουσιάζει τον ίδιο ή παρόμοιο μηχανισμό δράσης στα διαφορετικά νοσήματα (4). Κάτι τέτοιο ωστόσο, αν και αληθές σε μεγάλο βαθμό, δεν ισχύει απόλυτα, καθώς η πολυπλοκότητα των βιολογικών συστημάτων και οι αλληλεπικαλυπτόμενοι μηχανισμοί παθογένειας των αυτοανόσων νοσημάτων μπορούν να καταστήσουν μικρές διαφορές στη βιολογική συμπεριφορά των μορίων αυτών πολύ σημαντικές στη δράση τους σε κλινικό επίπεδο.

Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της επέκτασης χορήγησης του CT-P13 στα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Όπως προαναφέρθηκε, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φάσης I και III του συγκεκριμένου σκευάσματος, για την αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα και την ρευματοειδή αρθρίτιδα αντιστοίχως, με θετικά αποτελέσματα. Θα μπορούσε συνεπώς να υποτεθεί ότι, αφού το πρωτότυπο infliximab χορηγείται με επιτυχία σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, κάτι τέτοιο θα ισχύει αυτομάτως και για το βιοομοειδές CT-P13. Ωστόσο, μελέτες των μηχανισμών δράσης του infliximab στα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου έχουν δείξει ότι σημαντικό ρόλο, πέραν του κλασσικού μηχανισμού πρόσδεσης στο διαλυτό και το μεμβρανικό TNF- α , παίζει και το Fc-τμήμα του μορίου, με άμεσες επιδράσεις στην εξαρτώμενη από αντισώματα μεσολαβούμενη από κύτταρα τοξικότητα. *Το βιοομοειδές CT-P13 παρουσιάζει διαφορά στον βαθμό πρόσδεσής του στον Fc γ RIIIa υποδοχέα*, κάτι το οποίο φέρεται να έχει επίδραση στην ικανότητά του να προκαλεί εξαρτώμενη από αντισώματα μεσολαβούμενη από κύτταρα τοξικότητα (5). Συνεπώς, το κατά πόσον κάτι τέτοιο είναι ένα επιφανόμενο το οποίο εξαλείφεται κατά την κλινική χορήγηση του φαρμάκου ή έχει πραγματική επίδραση στην αποτελεσματικότητά του στα συγκεκριμένα νοσήματα δεν θα μπορούσε να αποδειχθεί χωρίς αντίστοιχες κλινικές δοκιμές.

5. Η δυνητική διαφορά ανοσογονικότητας, μεταξύ πρωτοτύπων και βιοομοειδών, είναι μεγάλης κλινικής σημασίας. Η δραστηριότητα πολλών anti-TNF α παραγόντων μπορεί να μειωθεί μετά από ένα ορισμένο χρονικό διάστημα χορήγησής τους, λόγω παραγωγής από τον οργανισμό αδρανοποιητικών αντισωμάτων (6). Συνεπώς, η ανοσογονικότητα των βιοομοειδών οφείλει να αξιολογείται επαρκώς, σύμφωνα και με τις πρόσφατες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων. Δεδομένου ότι οι εργαστηριακές μέθοδοι ανίχνευσης αδρανοποιητικών αντισωμάτων δεν είναι ευρέως προσβάσιμες, στην κλινική πράξη η ύπαρξή τους θα πρέπει να ελέγχεται μέσω λεπτομερειακής καταγραφής των ανεπιθύμητων αντιδράσεων και της απώλειας δραστηριότητας, καθώς και, όπως προαναφέρθηκε, μέσω της παραμονής στο ίδιο βιολογικό σκεύασμα για τουλάχιστον 6 μήνες, προς επαρκή αξιολόγηση τέτοιων φαινομένων.

Στο σημείο αυτό τίθενται ζητήματα τα οποία σχετίζονται με την ανοσογονικότητα των μορίων αυτών και αφορούν στα ανωτέρω αναφερθέντα θέματα της αυτόματης υποκατάστασης και της επέκτασης χορήγησης. Η ανοσογονικότητα αυτή καθ' εαυτή είναι ένα εξαιρετικά περίπλοκο φαινόμενο, το οποίο εξαρτάται από την οδό χορήγησης του φαρμάκου, τα μεσοδιαστήματα χορήγησης, την ανοσοεπάρκεια ή μη των ασθενών και την εκάστοτε νόσο. Συνεπώς, η αυτόματη υποκατάσταση του ήδη χορη-

γούμενου πρωτοτύπου από το βιομοειδές του, και ενδεχομένως η συχνή εναλλαγή τους αναλόγως της εμπορικής διαθεσιμότητάς τους, θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανεπιθύμητα φαινόμενα ταχύτερης ανάπτυξης ανοσογονικότητας έναντι αμφότερων των παραγόντων. Παράλληλα, η περιγραφείσα πολυπλοκότητα των μηχανισμών ανάπτυξης ανοσογονικότητας δεν επιτρέπει την αυτόματη εξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά την επέκταση χορήγησης σε άλλα νοσήματα ή ομάδες ασθενών, και θα πρέπει να προηγείται έλεγχος προς την κατεύθυνση αυτή. Σε τελική ανάλυση, η αυτόματη επέκταση σε θέματα ανοσογονικότητας είναι ενδεχομένως θεμιτή μόνο από υψηλού προς χαμηλού κινδύνου πληθυσμούς, και όχι αντιστρόφως.

6. Η συνταγογράφηση των βιομοειδών βιολογικών παραγόντων σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις πρέπει να ακολουθήσει τις διαδικασίες των Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων Συνταγογράφησης (ΘΠΣ), μέσω των οποίων και μόνο γίνεται πλέον η συνταγογράφηση των βιολογικών παραγόντων σε ρευματοπαθείς στη χώρα μας. Η εισαγωγή των βιομοειδών βιολογικών παραγόντων στα ΘΠΣ στην ηλεκτρονική συνταγογράφηση οφείλει να ακολουθήσει τη σχετική θεσμική διαδικασία μέσω της Ειδικής Επιτροπής του Υπουργείου Υγείας και τη σχετική γνωμοδότηση τόσο της επιστημονικής θεσμικής εταιρείας (ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ) όσο και του κεντρικού συμβουλίου υγείας (ΚΕΣΥ).

Γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρήση των βιομοειδών είναι μια σημαντική εξέλιξη στην κατεύθυνση της βελτίωσης σχέσης κόστους- αποτελεσματικότητας και της προσβασιμότητας των θεραπειών αυτών, υπό την προϋπόθεση ότι η χορήγησή τους πραγματοποιείται με τρόπο που να διασφαλίζει την ασφάλεια και την αποτελεσματική θεραπεία από το θεράποντα ιατρό μετά από ενημέρωση και συναίνεση του ασθενούς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η ανοσογονικότητα δεν πρέπει να θεωρούνται εκ προοιμίου ταυτόσημες με αυτές των πρωτοτύπων και πρέπει να καταγράφονται λεπτομερώς, ενώ μένει να αποδειχθεί και η επέκταση ή μη της αποτελεσματικότητας των βιομοειδών σε νοσήματα για τα οποία δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές.

Η συνταγογράφηση των βιομοειδών βιολογικών παραγόντων στις αναγνωρισμένες ενδείξεις τους στις ρευματικές παθήσεις πρέπει να γίνεται μόνο μέσω της θεσμικής διαδικασίας των Ρευματολογικών Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων Συνταγογράφησης, τα οποία είναι αναρτημένα στην Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση.

Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1605-12.
2. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when

coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis. 2013;72(10):1613-20.

3. Fonseca JE, Goncalves J, Araujo F, Cordeiro I, Teixeira F, Canhao H, et al. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars. Acta Reumatol Port. 2014;39(1):60-71.
4. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood. 2014;124(22):3191-6.
5. Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H, Grau R. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. Nat Biotechn. 2011;29(4):310-2.
6. Anderson P, Louie J, Lau A, Broder M. Mechanisms of differential immunogenicity of tumor necrosis factor inhibitors. Curr Rheumatol Rep. 2005;7(1):3-9.

Για το ΔΣ της ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ

Ο Πρόεδρος



Παναγιώτης Τρόντζας

Η Γεν. Γραμματέας



Ευαγγελία Καταζάκη