



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)

“Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική
Βιοπληροφορική”

“Traditional and modern Marketing Authorisation procedures for the approval of medicinal products in neurology”

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:
BABIAH KONSTANTINA
ΑΜ : 00342

Επιβλέποντες καθηγητές:
Δαρδιώτης Ευθύμιος
Δοξάνη Χρυσούλα
Στεφανίδης Ιωάννης

Αθήνα, Φεβρουάριος 2023

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	1
1.1 Άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη.....	1
1.2 Άδεια κυκλοφορίας στην Αμερική.....	2

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	5
2.1 Άδεια κυκλοφορίας στα φάρμακα της νευρολογίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση.....	5
2.2 Κεντρική διαδικασία άδειας κυκλοφορίας (CP).....	5
2.3 Απόρριψη άδειας κυκλοφορίας.....	8
2.4 Ισχύς άδειας κυκλοφορίας και παρακολούθηση.....	8
2.5 Συμμετοχή των ασθενών στην άδεια κυκλοφορίας.....	9
2.6 Πρόσβαση σε καινοτόμα νευρολογικά φάρμακα στην Ευρώπη.....	9

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	11
3.1 Άδεια κυκλοφορίας από τον FDA στην νευρολογία.....	11
3.2 Εναλλακτικές μέθοδοι έγκρισης ενός φαρμάκου(alternatives approval processes)..	11
3.3 Νόμος για τα ορφανά φάρμακα (ODA).....	13
3.4 Διευρυμένη πρόσβαση (παρηγορητική χρήση).....	13
3.5 Δικαίωμα δοκιμής (right to try).....	14

Συμπέρασμα	15
-------------------------	-----------

REFERENCES

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η άδεια κυκλοφορίας (marketing authorization) ενός φαρμάκου (medical product) περιλαμβάνει ανταγωνιστικούς στόχους για τη διασφάλιση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας, παρέχοντας ταχεία κίνηση καινοτόμων θεραπειών μέσω των ερευνητικών και ρυθμιστικών διαδικασιών όσο το δυνατόν γρηγορότερα.

Στόχος: Να μελετηθούν οι τρόποι προσέγγισης του EMA και του FDA, όσο αφορά τις παραδοσιακές και σύγχρονες διαδικασίες (traditional and modern procedures) που υπάρχουν μέχρι και σήμερα, για την έγκριση (approval) της άδειας κυκλοφορίας (marketing authorization) ενός φαρμάκου (medical product) στη νευρολογία (neurology).

Μέθοδοι: Διερευνώνται οι διαδικασίες (procedures) που ακολουθούν τα δύο όργανα και πώς αντιμετωπίζουν τις διάφορες προκλήσεις σχετικά με την έγκριση (approval) ενός νευρολογικού φαρμάκου (medical product in neurology). Επίσης διερευνάται αν υπάρχουν ομοιότητες ή διαφορές στους ευρωπαϊκούς και αμερικανικούς κανονισμούς και εξετάζονται οι προκλήσεις που αντιμετωπίζει το καθένα.

Αποτελέσματα: Κάθε ευρωπαϊκή χώρα είναι υπεύθυνη για την πρόσβαση ενός φαρμάκου στην εθνική αγορά μετά από έγκριση (approval) του EMA. Αυτό ίσως να οδηγεί σε ανισότητες όσον αφορά την πρόσβαση, λόγω διαφορετικών απόψεων σχετικά με τη θεραπευτική αξία που αξιολογείται από φορείς της Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας (HTA). Στον FDA υπάρχουν πολλές οδοί έγκρισης (approval) και στα φάρμακα χρησιμοποιούνται δυσανάλογα εναλλακτικοί μηχανισμοί έγκρισης.

Συμπέρασμα: Αναγκαιότητα της ασφάλειας των ασθενών και της έγκαιρης πρόσβασης σε πρωτοποριακές θεραπείες. Είναι υψίστης σημασίας η διατήρηση ενός εξαιρετικά αξιόπιστου συστήματος ανάπτυξης φαρμάκων στη νευρολογία (medical products in neurology), ώστε να παρέχονται τα ασφαλέστερα και πιο προσιτά φάρμακα στους ασθενείς.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) και ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) μοιράζονται παρόμοιους στόχους, όπως η «προαγωγή και προστασία της δημόσιας υγείας, η αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών προϊόντων, η συνεργασία με εξωτερικούς εμπειρογνώμονες, η μείωση του ρυθμιστικού φόρτου μέσω διεθνούς εναρμόνισης, η παροχή ρυθμιστικών και υγειονομικών πληροφοριών , και ενίσχυση της ανάπτυξης προϊόντων.»¹ . Ωστόσο, αυτοί οι οργανισμοί διαφέρουν ως προς τη δομή και την αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου.

Ο FDA είναι ένας κεντρικός οργανισμός που είναι υπεύθυνος για την επίβλεψη της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων σε μία μόνο χώρα. Η αξιολόγηση και η διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων παρακολουθούνται από το ίδιο το προσωπικό του οργανισμού.

Ο EMA είναι ένας φορέας αναθεώρησης που διαχειρίζεται τη διαδικασία σε πολλά ευρωπαϊκά έθνη. Στον EMA, η αξιολόγηση διενεργείται από τις εθνικές υπηρεσίες των κρατών μελών². Ο οργανισμός συγκεντρώνει τους επιστημονικούς πόρους περισσότερων από σαράντα εθνικών αρμόδιων αρχών σε τριάντα χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου- Ευρωπαϊκής Ζώνης Ελεύθερων Συναλλαγών σε ένα δίκτυο με περισσότερους από 4.500 ευρωπαίους εμπειρογνώμονες³. Μόλις ο EMA γνωμοδοτήσει, η έγκριση χορηγείται ή απορρίπτεται από την Ευρωπαϊκή Ένωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη

Η Ευρωπαϊκή Ένωση είναι ένας κόμβος πολιτικής και οικονομικής ένωσης κρατών μελών και έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια από την Επιτροπή της ΕΕ, το κοινοβούλιο της, τον EMA και τις εθνικές αρχές για την ενημέρωση του ρυθμιστικού περιβάλλοντος της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τα φαρμακευτικά προϊόντα και τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας εντός της Ευρωζώνης. Ένας από τους βασικούς στόχους του Ευρωπαϊκού Κανονισμού είναι η διασφάλιση της δημόσιας υγείας, προωθώντας και ενθαρρύνοντας την ανάπτυξη της φαρμακευτικής βιομηχανίας της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Πριν από την κυκλοφορία ενός φαρμακευτικού προϊόντος στην ευρωπαϊκή Ένωση πρέπει να ληφθεί άδεια κυκλοφορίας. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας δηλαδή η εταιρία που προωθεί το φάρμακο είναι υπεύθυνος για τη διάθεση του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά. Το 1995 έγινε ένα σημαντικό βήμα σχετικά με την αξιολόγηση των φαρμάκων, με την ίδρυση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Αξιολόγησης Φαρμάκων (EMA) και την θέσπιση μιας κεντρικής διαδικασίας, που οδήγησε σε μια ενιαία αξιολόγηση και έγκριση νέων φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση⁴. Για να εισέλθει ένα φαρμακευτικό προϊόν στην ευρωπαϊκή αγορά, η διαδικασία που ακολουθείται δεν είναι πάντα ίδια. Υπάρχουν τέσσερις διαφορετικοί τύποι άδειας κυκλοφορίας και είναι οι εξής:

1.Κεντρική διαδικασία, Centralized Procedure (CP).

Τα περισσότερα νέα φάρμακα ακολουθούν αυτήν την οδό. Η εταιρία υποβάλλει μία μόνο αίτηση στον EMA. Η Επιτροπή του EMA για φάρμακα που σχετίζονται με τον άνθρωπο (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) είναι ο θεσμός που συνιστά στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή εάν ένα φάρμακο πρέπει να εγκριθεί και αποτελείται από ένα μέλος που διορίζεται από κάθε κράτος μέλος και χώρες του European Economic Area (EEA) και πέντε ειδικούς επιστήμονες⁵. Σε περίπτωση που ένα φάρμακο εγκριθεί με αυτόν τον τρόπο, χορηγείται άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου που ισχύει για όλες τις χώρες της ΕΕ και του ΕΕΑ. Αυτή η διαδικασία επιστημονικής αξιολόγησης διαρκεί έως και 210 ενεργές ημέρες κατ' ανώτατο όριο, αλλά αυτή η μέτρηση μπορεί να τεθεί σε παύση (που ονομάζεται «στάση ρολογιού»),

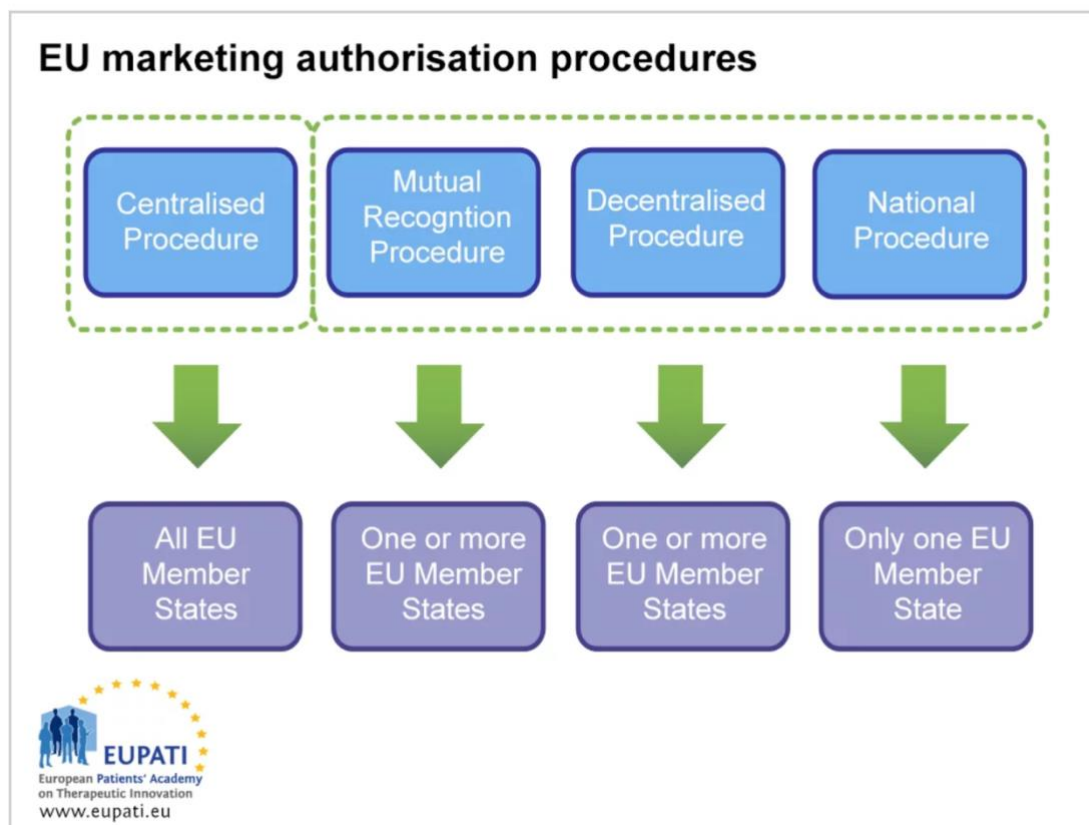
2. Διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης, Mutual Recognition Procedure (MRP),

3. Αποκεντρωμένη διαδικασία, Decentralized Procedure (DCP).

Στη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και στην αποκεντρωμένη διαδικασία, ζητούνται άδειες κυκλοφορίας σε πολλά κράτη μέλη ταυτόχρονα, με μία χώρα να αναλαμβάνει την ηγεσία ως κράτος μέλος αναφοράς (Reference Member State, RMS). Εάν είναι επιτυχές, το φάρμακο εγκρίνεται για κυκλοφορία στο κράτος μέλος αναφοράς (RMS) και στις άλλες εμπλεκόμενες χώρες (Concerned Member States, CMS). Αυτές οι διαδικασίες βασίζονται στην αρχή της αναγνώρισης της αξιολόγησης του κράτους μέλους αναφοράς (RMS) από τις εμπλεκόμενες χώρες (CMS). Τα περισσότερα γενόσημα φάρμακα εγκρίνονται μέσω αποκεντρωμένης διαδικασίας.

4. Εθνική διαδικασία, National Procedure (NP).

Οι ανεξάρτητες εθνικές διαδικασίες περιορίζονται αυστηρά σε φάρμακα που πρόκειται να εγκριθούν και να διατεθούν στην αγορά μόνο σε ένα κράτος μέλος . Η συγκεκριμένη διαδικασία σήμερα ακολουθείται σπάνια για καινούργια προϊόντα.



Εικόνα 1: European Marketing authorization procedures

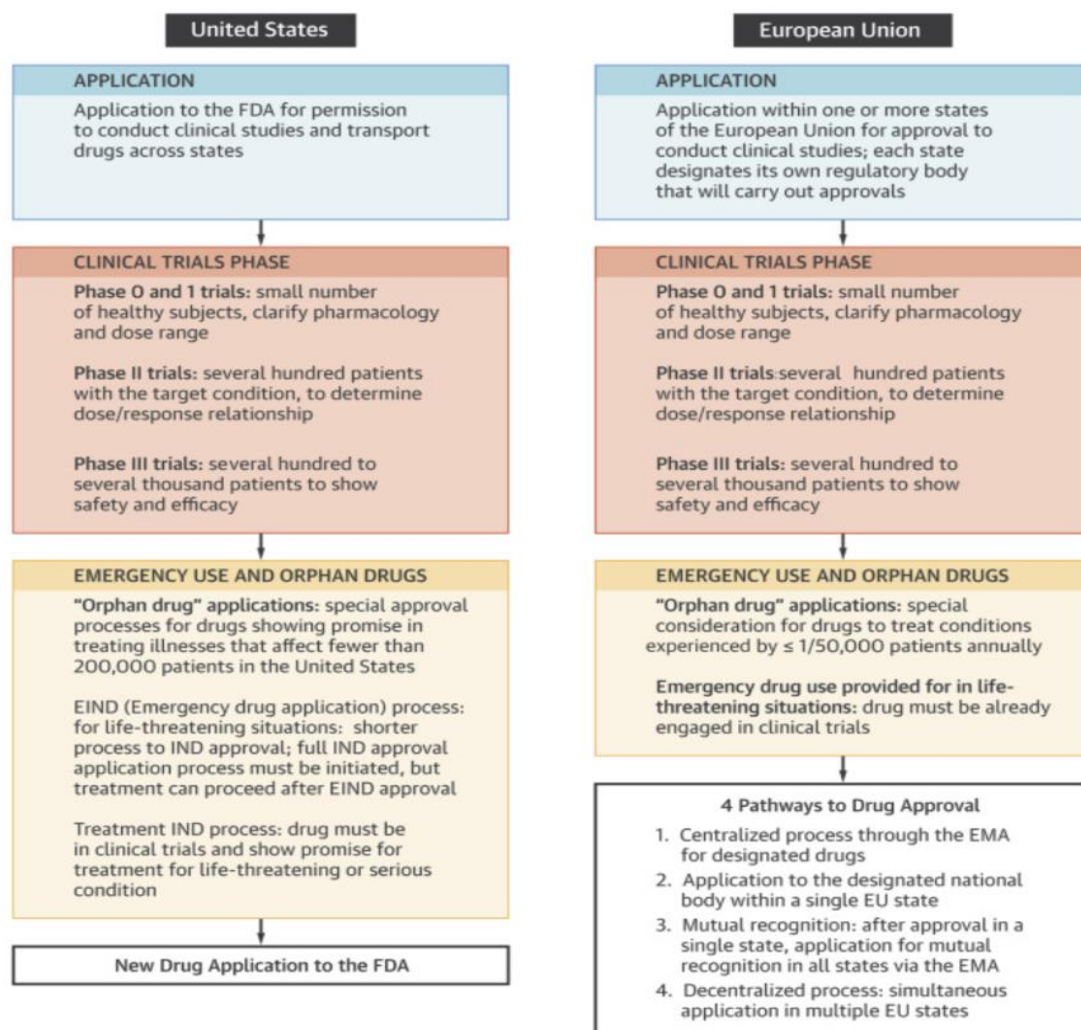
1.2 Άδεια κυκλοφορίας στην Αμερική

Ο FDA ήταν απόρροια ενός τμήματος του Γραφείου Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας των ΗΠΑ στα μέσα του 19ου αιώνα, αρχικά με σκοπό να διασφαλίσει ότι τα φάρμακα στη αγορά ήταν αποτελεσματικά. Ο ομοσπονδιακός νόμος για τα τρόφιμα, τα φάρμακα και τα καλλυντικά του 1938 έδωσε στον οργανισμό επιμέρους εξουσίες με στόχο να διασφαλίσει ότι τα φάρμακα ήταν αποτελεσματικά με ένα πολύ καλό προφίλ ασφαλείας. Το 1976 μέσω νομοθεσίας, που τροποποιήθηκε αργότερα στον νόμο περί αμοιβών και εκσυγχρονισμού ιατρικών συσκευών του 2002, το FDA είναι υπεύθυνο να ρυθμίζει ιατροτεχνολογικά προϊόντα ⁶. Οι εξουσίες και οι διαδικασίες του FDA έχουν παραμείνει σε μεγάλο βαθμό παρόμοιες από τη δεκαετία του 1970 και είναι έγκυρες και για τις 50 πολιτείες. Αυτό δε σημαίνει ότι δεν έχουν εφαρμοστεί κανονιστικές τροποποιήσεις ώστε να διευκολύνεται η διέλευση ενός φαρμάκου στην αγορά.

Πολλές από τις διαδικασίες για την έγκριση φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση είναι παρόμοιες με αυτές του FDA. Ένας ερευνητής ενός **προτεινόμενου** φαρμακευτικού προϊόντος που προτείνεται, πρέπει να λάβει πρώτα έγκριση για χρήση του φαρμάκου σε κλινικές δοκιμές. Όλες οι ευρωπαϊκές κλινικές δοκιμές ρυθμίζονταν βάσει της Οδηγίας για τις Κλινικές Δοκιμές της Ευρωπαϊκής Επιτροπής (2001/20/EC), η οποία αργότερα καταργήθηκε και αντικαταστάθηκε το 2014 από τον Κανονισμό αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου⁷. Μετά από κλινικές δοκιμές, οι εγκρίσεις φαρμάκων FDA ακολουθούν μια κεντρική διαδρομή. Το φάρμακο στη συνέχεια εξελίσσεται μέσω διαδοχικών μελετών ανάλογων με αυτές στις Ηνωμένες Πολιτείες:

1. Δοκιμές φάσης I που πραγματοποιήθηκαν σε μικρό αριθμό υγιών ατόμων για αποσαφήνιση της φαρμακολογίας και του εύρους δόσης,
2. δοκιμές Φάσης II που έγιναν σε εκατοντάδες ασθενείς με στόχο να διερευνηθεί η δόση- σχέση ανταπόκρισης και
3. επιβεβαιωτικές δοκιμές Φάσης III σε χιλιάδες ασθενείς για να τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα.

Όπως και στις Ηνωμένες Πολιτείες, η European Commission (EC) παρέχει μέσα για την έγκριση «ορφανών φαρμάκων» ή εκείνων που θεραπεύουν καταστάσεις που επηρεάζουν λίγα άτομα με αποτέλεσμα οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές μπορεί να είναι αδύνατο να ολοκληρωθούν⁸. Υπάρχουν επίσης μέθοδοι για τη λήψη έγκρισης υπό όρους για φάρμακα για χρήση σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης ή άλλες υπό όρους εγκρίσεις.



Εικόνα 2: Marketing Authorisation Procedure in United States and European Union

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Άδεια κυκλοφορίας στα φάρμακα της νευρολογίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση

Η νευρολογία αντιπροσωπεύει έναν από τους θεραπευτικούς τομείς με τον μεγαλύτερο αριθμό αναπτυξιακών έργων, αντανακλώντας ίσως την επιστημονική πρόοδο στην κατανόηση της βάσης αυτών των ασθενειών χρήσιμων για πιθανή νέα παρέμβαση⁹. Οι νευρολογικές παθήσεις ιστορικά ήταν από τις πιο δύσκολες για την ανάπτυξη αποτελεσματικών και ασφαλών νέων θεραπειών, λόγω της πολυπλοκότητας στη φυσιοπαθολογία και την κλινική παρουσίαση, ενώ εξακολουθούν να λείπουν θεραπευτικές θεραπείες για σημαντικές ασθένειες, όπως νευροεκφυλιστικές ασθένειες¹⁰. Στην πραγματικότητα, αυτό είναι ένα από τα πιο απαιτητικά θεραπευτικά πεδία όσον αφορά την πιθανότητα έγκρισης φαρμάκων, με τον μεγαλύτερο χρόνο για επανεξέταση και σύσταση¹¹.

Ένα νέο ή ένα παλιό φάρμακο το οποίο θέλει έγκριση για νέες ενδείξεις, χρειάζεται την άδεια κυκλοφορίας από μια ρυθμιστική αρχή για να μπορεί να διατεθεί στην αγορά¹². Επίσης οι διαδικασίες τιμολόγησης και αποζημίωσης πρέπει να εκτελούνται από τις αρμόδιες αρχές για την εξεύρεση συμφωνίας μεταξύ εταιριών και πληρωτών για είσοδο στην αγορά¹³.

Σύμφωνα με τον κανονισμό 726/2004, προκειμένου να διατεθούν στην αγορά, η μεγάλη πλειονότητα των νέων, καινοτόμων φαρμάκων περνούν από μια κεντρική διαδικασία, η οποία είναι υποχρεωτική για τα φάρμακα που περιέχουν μια νέα δραστική ουσία για τη θεραπεία πολλών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των νευροεκφυλιστικών και σπάνιων ασθενειών, για φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας (ATMPs) και φάρμακα που προέρχονται από διαδικασίες βιοτεχνολογίας¹⁴.

Σύμφωνα με αυτή τη διαδικασία, η εταιρία υποβάλλει έναν ενιαίο φάκελο άδειας κυκλοφορίας στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και σε περίπτωση που το προφίλ οφέλους-κινδύνου του φαρμάκου είναι θετικό θα χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για όλο τον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο, ανάλογα με την ποιότητα των κλινικών και μη δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα. Στόχος της κεντρικής διαδικασίας είναι να καταστεί δυνατή η ταχεία έγκριση φαρμάκων.

2.2 Κεντρική διαδικασία άδειας κυκλοφορίας (CP)

Η Κεντρική Διαδικασία τέθηκε σε ισχύ στην Ευρωπαϊκή Ένωση το 1995 και η τήρησή της είναι υποχρεωτική σε περίπτωση που ζητείται έγκριση για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η «κεντρική διαδικασία» για την έγκριση φαρμάκων ορίζεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004. Η κεντρική διαδικασία είναι υποχρεωτική:

1. για προϊόντα που προέρχονται από τη βιοτεχνολογία,
2. για ορφανά φάρμακα (στην περίπτωση αυτή θα παρέχεται απαλλαγή από τέλη),

3. για φάρμακα ανθρώπινης χρήσης όπου η δραστική τους ουσία είναι εγκεκριμένη στην Κοινότητα μετά τις 20 Μαΐου 2004 (ημερομηνία έναρξη ισχύος του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004) και προορίζονται για τη θεραπεία του AIDS, του καρκίνου, των νευροεκφυλιστικών διαταραχών ή του διαβήτη¹⁵.

Όταν μια εταιρία αποφασίσει να υποβάλει αίτηση στον EMA για την έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος, ο αιτών θα πρέπει να ενημερώσει τον EMA για την πρόθεσή του να υποβάλει αίτηση, τουλάχιστον επτά μήνες πριν από την υποβολή της αίτησης. Έτσι, η εταιρία θα έχει την ευκαιρία να έρθει σε επαφή με την ομάδα προϊόντων του EMA σε μια συνάντηση πριν από την υποβολή, ώστε να του δοθούν οι διαδικαστικές, κανονιστικές και νομικές συμβουλές.

Το αίτημα του αιτούντος για επιλεξιμότητα, για αξιολόγηση μέσω της Κεντρικής Διαδικασίας, μαζί με μια αιτιολόγηση και άλλα έγγραφα υποβάλλονται σε όλα τα μέλη της CHMP [Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση]. Μετά από συζήτηση στην CHMP, ο EMA ενημερώνει τον αιτούντα εάν το προϊόν είναι κατάλληλο για αξιολόγηση μέσω της Κεντρικής Διαδικασίας.

Μεταξύ των μελών της CHMP, ένας Εισηγητής και ένας Συνεισηγητής θα οριστούν για σκοπούς επιστημονικής αξιολόγησης και για την προετοιμασία Έκθεσης Αξιολόγησης για την CHMP σχετικά με την αίτηση. Αυτή η έκθεση αξιολόγησης θα υποβληθεί στην CHMP και στον EMA την ΗΜΕΡΑ 80, όπου θα πραγματοποιηθεί αξιολόγηση από ομοτίμους από τα μέλη της CHMP για την εγκυρότητα των επιστημονικών/κανονιστικών συμπερασμάτων.

Ένας κατάλογος ερωτήσεων που τέθηκαν από την CHMP μαζί με τα συμπεράσματα και την ανασκόπηση των επιστημονικών δεδομένων θα σταλεί στον αιτούντα την ΗΜΕΡΑ 120. Σε αυτό το σημείο ο EMA σταματά το ρολόι για να δοθεί χρόνος στον αιτούντα να απαντήσει στα δεδομένα με τις κατάλληλες απαντήσεις. Μετά την παραλαβή των απαντήσεων από τον αιτούντα, η CHMP εγκρίνει ένα χρονοδιάγραμμα για την αξιολόγηση των απαντήσεων. Ο EMA διασφαλίζει ότι δίδεται η γνώμη της CHMP σε 90 επιπλέον ημέρες. Μετά τη θετική γνώμη της CHMP, ο αιτών παρέχει στον EMA τις τελικές μεταφράσεις των απαραίτητων εγγράφων σε όλες τις γλώσσες της ΕΕ και το ρολόι συνεχίζει από αυτό το σημείο.

Ένα σχέδιο απόφασης θα προετοιμαστεί εντός δεκαπέντε ημερών από την επιτροπή σχετικά με την αίτηση και στη συνέχεια στο φάρμακο θα εκχωρηθεί ένας κοινοτικός αριθμός καταχώρισης ο οποίος θα τοποθετηθεί στη συσκευασία του προϊόντος εάν χορηγηθεί η άδεια.

Τέλος, εντός 30 ημερών ο EMA διαβιβάζει τη γνώμη της CHMP και άλλα απαιτούμενα έγγραφα στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή και στα μέλη της μόνιμης επιτροπής και στη Νορβηγία και την Ισλανδία¹⁶. Ο αιτών μπορεί να ακολουθήσει άλλες διαδικασίες, όπως η Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (MRP) ή η Αποκεντρωμένη Διαδικασία (DCP), εάν το προϊόν δεν εμπίπτει στο υποχρεωτικό πεδίο εφαρμογής της Κεντρικής Διαδικασίας (CP)¹⁷.

Παρά την επιτυχή ενοποίηση των ευρωπαϊκών διαδικασιών για την έγκριση φαρμάκων, κάθε χώρα είναι υπεύθυνη για την πρόσβαση στην εθνική αγορά και τις συμφωνίες τιμολόγησης και αποζημίωσης, σύμφωνα με τις εθνικές ανάγκες και πόρους υγείας. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανισότητες πρόσβασης μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών, λόγω

διαφορών όχι μόνο ως προς την προθυμία πληρωμής αλλά και ως προς την αναγνώριση της θεραπευτικής αξίας των φαρμάκων¹⁸.

Είναι γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια, τα αιτήματα για άδεια κυκλοφορίας φαρμάκων υποβάλλονται σε προηγούμενα στάδια ανάπτυξης, ειδικά για ιατρικές ανάγκες σπάνιων ασθενειών, προτού υπάρξουν οριστικά δεδομένα, οδηγώντας έτσι δυνητικά σε μειωμένη ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων και σε αβεβαιότητα όσον αφορά τη θεραπευτική αξία¹⁹.

Η μεγάλη πρόκληση για τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής είναι η διασφάλιση της δίκαιης πρόσβασης στα φάρμακα και η εξισορρόπηση της έγκαιρης πρόσβασης των ασθενών με τη βιωσιμότητα του συστήματος υγείας, στην εποχή των φαρμάκων ακριβείας και των προηγμένων θεραπειών υψηλού κόστους²⁰. Η επιλογή των φαρμάκων που θα επιστραφούν γίνεται συνήθως από εθνικούς φορείς αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας (HTA), με βάση τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, την προστιθέμενη αξία και τη θεραπευτική ανάγκη στο πλαίσιο του τοπικού προτύπου περίθαλψης²¹.

Το 2020, ο EMA εξέδωσε 78 θετικές γνωμοδοτήσεις για νέες δραστικές ουσίες (NAS), συμπεριλαμβανομένων οκτώ φαρμάκων που συνιστώνται για έγκριση στον θεραπευτικό τομέα της νευρολογίας (10%).

Ακόμη και για προϊόντα που εγκρίνονται κεντρικά, κάθε ευρωπαϊκή χώρα είναι υπεύθυνη για την πρόσβαση στην εθνική αγορά μετά από έγκριση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA). Αυτό το βήμα μπορεί να οδηγήσει σε ανισότητες όσον αφορά την πρόσβαση, λόγω διαφορετικών απόψεων σχετικά με τη θεραπευτική αξία που αξιολογείται από φορείς της Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας (HTA).

DAY	ACTION
1	Start of the procedure
80	Receipt of the Assessment Report(s) or critique from Rapporteur and Co- Rapporteur(s) and EMA sends this report to applicant as preliminary conclusions
100	Rapporteur, Co-Rapporteur, other CHMP members and EMEA receive comments from Members of the CHMP (incl. peer reviewers)
115	Receipt of draft list of questions from Rapporteur and Co-Rapporteur, as discussed with the peer reviewers, by CHMP members and EMA
120	CHMP adopts the list of questions as well as the overall conclusions and review of the scientific data to be sent to the applicant by the EMA
	CLOCK STOP (for GMP/GLP/GCP inspection)
121	Submission of the responses, including revised summary of product characteristics labelling and package leaflet texts in English, and restart of the clock.
150	EMA sends joint Assessment Report to the applicant making it clear that it only their preliminary conclusions and that it is for information only
170	Deadline for comments from CHMP Members to be sent to Rapporteur and Co-Rapporteur, EMEA and other CHMP Members
180	CHMP discussion and decision on the need for adoption of a list of "Outstanding issues" and/or an oral explanation by the applicant. If an oral explanation is needed, the clock is stopped to allow the applicant to prepare the oral explanation
181	Restart the clock and oral explanation (if needed)
181 to 210	210 Final draft of English summary of product characteristics, labelling and package leaflet sent by applicant to the Rapporteur and Co-Rapporteur, EMA and other CHMP members.
215	Applicant provides the EMEA with summary of product characteristics, Annex II, labelling and package leaflet and Annex A in the 20 languages
232	Applicant provides EMEA with final translations of summary of product characteristics, Annex II, labelling and package leaflet in the 20 languages, taking account comments received from Member States by Day 229.
By 237	Transmission of Opinion and Annexes in all EU languages to applicant, Commission, and Members of the Standing Committee, and Norway and Iceland.
By 246	Applicant provides EMEA with one final full colour 'worst-case' mock-up of outer and inner packaging for each pharmaceutical form.

Εικόνα 3: Procedures and applications for marketing authorization of medical products in Europe

2.3 Απόρριψη άδειας κυκλοφορίας

Η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας μπορεί να απορριφθεί, σε περιπτώσεις όπου:

1. Η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν θεωρείται ευνοϊκή, ή
2. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου δεν τεκμηριώνεται επαρκώς από τον αιτούντα, ή
3. Η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση δεν είναι όπως δηλώνεται.

2.4 Ισχύς άδειας κυκλοφορίας και παρακολούθηση

Η άδεια κυκλοφορίας ανανεώνεται μετά από πέντε έτη αφού πρώτα επαναξιολογηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου από την Αρμόδια Αρχή του κράτους μέλους που εξέδωσε την άδεια. Μόλις ανανεωθεί, η άδεια κυκλοφορίας ισχύει για απεριόριστη περίοδο, εκτός εάν η Αρμόδια Αρχή αποφασίσει, για λόγους που σχετίζονται με τη φαρμακοεπαγρύπνηση, να προχωρήσει σε μία επιπλέον πενταετή ανανέωση.

Όλοι οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας (Marketing Authorization Holders, MAHs) υποχρεούνται να παρέχουν δεδομένα ασφάλειας και να ακολουθούν άλλες απαιτήσεις μετά την κυκλοφορία. Μόλις διατεθούν στην αγορά, τα φάρμακα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούνται μέσω της φαρμακοεπαγρύπνησης, για να διασφαλιστεί ότι εξετάζεται και αξιολογείται οποιαδήποτε πτυχή που θα μπορούσε να επηρεάσει το προφίλ ασφάλειας ενός φαρμάκου και ότι λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα²².

Κατά την κυκλοφορία του στην αγορά, ενδέχεται να είναι διαθέσιμα νέα δεδομένα ή πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια ή την παραγωγή του φαρμάκου. Σε αυτήν την περίπτωση, είναι ευθύνη της κάθε εταιρίας να στείλει μια αίτηση «παραλλαγής» έγκυρης άδειας κυκλοφορίας στην αρμόδια αρχή ή στις αρμόδιες αρχές σε όλα τα κράτη μέλη που έχουν εγκρίνει το φαρμακευτικό προϊόν.

2.5 Συμμετοχή των ασθενών στην άδεια κυκλοφορίας

Η συμμετοχή των ασθενών στην άδεια κυκλοφορίας είναι περιορισμένη. Ορισμένες αρμόδιες αρχές, ωστόσο, σκέφτονται πώς να εμπλέξουν πιθανώς ασθενείς σε διαδικασίες άδειας κυκλοφορίας όπως για παράδειγμα, μέσω διαβούλευσης με ασθενείς ή και μέσω εκπροσώπησης στην Επιτροπή για τα Ανθρώπινα Φάρμακα στο πλαίσιο της Ρυθμιστικής Υπηρεσίας Φαρμάκων και Προϊόντων Υγείας (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) στο Ηνωμένο Βασίλειο .

Οι ασθενείς συμμετέχουν ήδη σε συζητήσεις οφέλους-κινδύνου στον EMA ως μέλη της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance Committee, PRAC), μέσω της συμμετοχής τους σε διαδικασίες επιστημονικής παροχής συμβουλών πρωτοκόλλου και σε συναντήσεις Επιστημονικής Συμβουλευτικής Ομάδας (SAG). Υπάρχει επίσης μια πιλοτική πρωτοβουλία που περιλαμβάνει ασθενείς στην CHMP κατά τη διάρκεια προφορικών εξηγήσεων που προηγούνται της λήψης αποφάσεων²³. Οι συνήγοροι ασθενών έχουν επίσης την ευκαιρία να επηρεάσουν την εθνική/ευρωπαϊκή νομοθεσία σχετικά με την άδεια κυκλοφορίας.

2.6 Πρόσβαση σε καινοτόμα νευρολογικά φάρμακα στην Ευρώπη

Η παρακάτω μελέτη, με θέμα : “Access to Innovative Neurological Drugs in Europe” (2021), παρέχει μια συγκριτική ανάλυση των συστάσεων της Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας (HTA) που εκδόθηκαν από χώρες της ΕΕ (Γαλλία, Γερμανία και Ιταλία) για νέα νευρολογικά φάρμακα μετά την έγκριση του EMA.

Στην μελέτη, σε πρώτη φάση, παρουσιάζονται πρόσφατα στοιχεία που αφορούν καινοτόμα φάρμακα που σχετίζονται με νευρολογικές παθήσεις που έχουν εγκριθεί από τον EMA τα τελευταία χρόνια. Σε δεύτερη φάση πραγματοποιείται συγκριτική ανάλυση των συστάσεων της Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας (HTA) που εκδόθηκαν από χώρες της ΕΕ που σχετίζονται με εθνικές αποφάσεις τιμολόγησης και αποζημίωσης.

Σύμφωνα με την μελέτη, εντοπίστηκαν 11 καινοτόμα φάρμακα εγκεκριμένα στην Ευρώπη (τρεις γονιδιακές θεραπείες, δύο μικρά μόρια, τρία μονοκλωνικά αντισώματα, δύο

αντιπληροφοριακά ολιγονουκλεοτίδια και ένα μικρό παρεμβαλλόμενο ριβονουκλεϊκό οξύ) για πέντε νευρολογικές ασθένειες (εγκεφαλική επινεφριολευκοδυστροφία, νωτιαίο μυϊκό μύκητα), μεταχρωματική λευκοδυστροφία, ημικρανία και πολυνευροπάθεια σε ασθενείς με κληρονομική αμυλοείδωση τρανσθυρετίνης. Οκτώ από τα έντεκα φάρμακα ονομάστηκαν ορφανά, όλα για σπάνιες γενετικές ασθένειες.

Μόνο το ATMP Zolgensma® έλαβε έγκριση υπό όρους, ενώ το Vindaqel® ήταν το μόνο που εγκρίθηκε σε εξαιρετικές περιπτώσεις.

Τα αποτελέσματά έδειξαν έλλειψη συμφωνίας σχετικά με τη θεραπευτική αξία (ιδίως την «προστιθέμενη αξία») των φαρμάκων που εγκρίθηκαν πρόσφατα για νευρολογικές ενδείξεις στην Ευρώπη. Παρά τις διαφορές ως προς την αξιολόγηση, η πρόσβαση έχει εξασφαλιστεί στις τρεις χώρες, έστω και με διάφορους τύπους περιορισμών.

Η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων που υποστηρίζουν την έγκριση φαρμάκων είναι αναμφίβολα ένα βασικό σημείο της διαδικασίας Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας (HTA). Ακόμα κι αν σχεδόν οι μισές από τις μελέτες είναι καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, είναι αξιοσημείωτο ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμες άμεσες συγκρίσεις μεταξύ των επιλεγμένων φαρμάκων με την ίδια ένδειξη. Αυτό είναι ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα για τη διαχείριση της διαδικασίας HTA, ειδικά με φάρμακα που έχουν εγκριθεί νωρίτερα, καθώς η έλλειψη σαφών και ισχυρών στοιχείων καθορίζει την αβεβαιότητα σχετικά με τη θεραπευτική αξία και τη θέση τους στη θεραπεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Άδεια κυκλοφορίας από τον FDA στην νευρολογία

Υπάρχουν πολλές οδοί για την έγκριση νέων φαρμάκων ή ενδείξεων για υπάρχοντα φάρμακα μέσω του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA), πολλές από τις οποίες στοχεύουν σε θεραπείες σε εξειδικευμένες περιοχές ή περιοχές θεραπείας σπάνιων ασθενειών. Δεν απαιτούν όλες οι οδοί τα ίδια χρονοδιαγράμματα ή αυστηρή αναθεώρηση, και τα τελευταία χρόνια, αυτό έχει επηρεάσει δυσανάλογα τον τομέα της νευρολογίας.

Επί του παρόντος, υπάρχουν περισσότερες από 500 ειδικές θεραπευτικές αγωγές, που σχετίζονται με τη νευρολογία, στον αγωγό έγκρισης φαρμάκων σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις²⁴. Σε πολύ υψηλό ποσοστό αυτά τα φάρμακα πληρούν τις προϋποθέσεις για εξέταση μέσω μιας «εναλλακτικής» οδού έγκρισης από τον FDA ή και πληρούν τα κριτήρια καταλληλότητας για ορφανό φάρμακο (δηλαδή, φάρμακα που προορίζονται για τη θεραπεία σπάνιων ασθενειών που ορίζονται ότι επηρεάζουν <200.000 άτομα σε εθνικό επίπεδο).

Προς το παρόν, σχεδόν το 15 τοις εκατό των νευρολογικών θεραπειών έχουν ορφανό φάρμακο. Καθώς συνεχίζουμε να μαθαίνουμε περισσότερα για τη γενετική των νευρολογικών διαταραχών, πρόσθετες στοχευμένες βιολογικές και γονιδιακές θεραπείες είναι στον ορίζοντα, ένας σημαντικός αριθμός των οποίων μπορεί να περάσει από μια εναλλακτική οδό έγκρισης από την FDA. Για το λόγο αυτό, η κατανόηση των αποχρώσεων της έγκρισης από τον FDA έχει αυξανόμενη σημασία²⁵.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους τα φάρμακα εγκρίνονται από τον FDA. Αυτό συνήθως ξεκινά με μια ερευνητική εφαρμογή νέου φαρμάκου (IND) που συνήθως βασίζεται σε προκλινικά δεδομένα. Υπάρχουν τρεις τύποι εφαρμογών IND: IND ερευνητής, IND χρήσης έκτακτης ανάγκης και IND θεραπείας. Όλα απαιτούν πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακολογία και την τοξικολογία των ζώων, τις πληροφορίες παραγωγής σχετικά με τη σύνθεση και τη σταθερότητα και τις προτεινόμενες κλινικές ενδείξεις.

Μετά τη λήψη δεδομένων κλινικών δοκιμών που καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα σε τυπικά τελικά σημεία σε κατάσταση ασθένειας, ένας χορηγός θα υποβάλει νέα αίτηση φαρμάκου (NDA). Χορηγός μπορεί να είναι ένα άτομο, εταιρία, κατασκευαστής κ.λπ. που ηγείται της ανάπτυξης και της κανονιστικής συμμόρφωσης του νέου φαρμάκου. Δεν θα προχωρήσουν όλα τα φάρμακα που έχουν υποβάλει αίτηση για IND, καθώς πρέπει να αποδεικνύεται κλινικό όφελος. Υπάρχουν τρεις τύποι NDA:

1. το παραδοσιακό μονοπάτι
2. τα φάρμακα με παρόμοια δραστικά συστατικά με ένα προηγουμένως εγκεκριμένο φάρμακο. Το φάρμακο μπορεί να βασίζεται σε δεδομένα προηγούμενων φαρμάκων που υποστηρίζουν μια επιταχυνόμενη οδό, επειδή απαιτούνται λιγότερες «νέες» πληροφορίες
3. η συντομευμένη εφαρμογή νέου φαρμάκου όπως τα βιοϊσοδύναμα φάρμακα (γενόσημα).

3.2 Εναλλακτικές μέθοδοι έγκρισης ενός φαρμάκου²⁶ (alternatives approval processes)

Υπάρχουν τέσσερις «εναλλακτικές» διαδικασίες έγκρισης που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος από τον FDA. Κάθε μονοπάτι έχει μοναδικά κριτήρια καταλληλότητας και οφέλη χορηγών. Αυτές οι οδοί, εκτός από μια πρωτοποριακή θεραπεία, εφαρμόζονται στο στάδιο έγκρισης New Drug Application (NDA):

1. Αναθεώρηση προτεραιότητας

Η Ανασκόπηση Προτεραιότητας εγκρίθηκε το 1992 από τον Νόμο για τα τέλη χρήσης συνταγογραφούμενων φαρμάκων (PDUFA) που δημιούργησε το σύστημα επανεξέτασης φαρμάκων δύο επιπέδων του FDA (πρότυπη κατά προτεραιότητα). Αυτή η διαδρομή συντομεύει την εξέταση της αίτησης από 10 μήνες (κανονική) σε 6 μήνες (προτεραιότητα). Ο FDA καθορίζει εάν ένα φάρμακο λαμβάνει μια τυπική ή κατά προτεραιότητα αξιολόγηση, αν και οι χορηγοί μπορεί να ζητήσουν επανεξέταση κατά προτεραιότητα. Χορηγείται επανεξέταση κατά προτεραιότητα, εάν ένα νέο φάρμακο θα οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τις υπάρχουσες θεραπείες. Για παράδειγμα, το 2020, η aducanumab έλαβε επανεξέταση κατά προτεραιότητα για τη θεραπεία της νόσου του Αλτσχάιμερ.

2. Fast Track

Τα φάρμακα για τη θεραπεία σοβαρών καταστάσεων που αντιμετωπίζουν μια ανικανοποίητη ιατρική ανάγκη λαμβάνουν μια ταχεία αναθεώρηση. Ο σκοπός αυτού του μονοπατιού είναι να κατοχυρωθούν νωρίτερα σημαντικά νέα φάρμακα, για καταστάσεις όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ, η επιληψία, η κατάθλιψη και η σκλήρυνση κατά πλάκας. Οποιοδήποτε φάρμακο αναπτύσσεται για τη θεραπεία ή την πρόληψη μιας πάθησης χωρίς τρέχουσα θεραπεία έχει προτεραιότητα. Εάν υπάρχουν διαθέσιμες θεραπείες, το νέο φάρμακο πρέπει:

1. να έχει ανώτερη αποτελεσματικότητα
2. να μην παρουσιάζει σοβαρές παρενέργειες της διαθέσιμης θεραπείας
3. να παρουσιάζει μείωση της κλινικά σημαντικής τοξικότητας της θεραπείας
4. να καλύπτει μια αναδυόμενη ή αναμενόμενη ανάγκη δημόσιας υγείας

Η ονομασία **Fast Track** θα πρέπει να έρχεται τη στιγμή της υποβολής και να ζητηθεί από τον κατασκευαστή, αν και μπορεί να ζητηθεί ανά πάσα στιγμή στη διαδικασία έγκρισης. Στη συγκεκριμένη διαδικασία οι συναντήσεις με τον FDA για να συζητηθεί το σχέδιο ανάπτυξης και τα κατάλληλα δεδομένα που απαιτούνται για την υποστήριξη της έγκρισης φαρμάκων, είναι πιο συχνές. Τα φάρμακα στο Fast Track μονοπάτι είναι επίσης κατάλληλα για ταχεία έγκριση και έλεγχο προτεραιότητας, εάν πληρούνται τα κατάλληλα κριτήρια. Για παράδειγμα, το 2019, η neflamapimod αναθεωρήθηκε Fast Track ως θεραπεία για την άνοια με σώματα Lewy.

3. Ταχεία Διαδρομή Έγκρισης (Accelerated Approval Pathway)

Αυτό το μονοπάτι, εγκρίθηκε το 1992 και ανανεώθηκε το 2012, εφαρμόζεται σε νέες θεραπείες που θεραπεύουν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις για τις οποίες υπάρχει ανικανοποίητη ιατρική ανάγκη και έχουν «κλινικά σημαντικό» αποτέλεσμα. Τα φάρμακα που είναι κατάλληλα για αυτήν την οδό πρέπει να βελτιώνουν ένα υποκατάστατο τελικό σημείο, σε περίπτωση που ένα τυπικό τελικό σημείο θα απαιτούσε μακροπρόθεσμη αξιολόγηση. Για παράδειγμα, το φάρμακο X θεραπεύει το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα. Ένα

υποκατάστατο τελικό σημείο θα ήταν η μείωση του μεγέθους του όγκου ενώ ένα τυπικό τελικό σημείο θα ήταν η επιβίωση στα πέντε χρόνια.

Εάν δοθεί έγκριση υπό όρους, ο χορηγός πρέπει να διεξάγει κλινικές δοκιμές μετά την κυκλοφορία για να διασφαλίσει ότι πληρούνται τα τελικά σημεία. Εάν δεν πληρούνται τα τυπικά τελικά σημεία, ο FDA μπορεί να ανακαλέσει την έγκριση. Αυτή η διαδρομή επιτρέπει τη μείωση του χρόνου έγκρισης κατά περίπου 40 τοις εκατό, από μέσο όρο οκτώ ετών σε 4,8 έτη. Το 2019, εγκρίθηκε η ένεση Vyondys 53 (golodirsen) για τη θεραπεία της μυϊκής δυστροφίας Duchenne με μια συγκεκριμένη γονιδιακή μετάλλαξη.

4. Θεραπεία καινοτομίας (breakthrough therapy)

Αυτό το μονοπάτι έχει σχεδιαστεί για να επιταχύνει την ανάπτυξη και την ανασκόπηση φαρμάκων που προορίζονται για τη θεραπεία σοβαρών καταστάσεων και τα προκαταρκτικά κλινικά στοιχεία δείχνουν ότι το φάρμακο μπορεί να επιδείξει σημαντική βελτίωση σε σχέση με τις διαθέσιμες θεραπείες σε κλινικά σημαντικά τελικά σημεία. Το 2018, ο από του στόματος παράγοντας φινγκολιμόδη εγκρίθηκε για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων >10 ετών με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.

3.3 Νόμος για τα ορφανά φάρμακα (ODA)²⁷

Το ODA (Orphan Drug Act) είναι μια οδός μέσω της οποίας οι θεραπευτικές αγωγές για ασθένειες που επηρεάζουν <200.000 άτομα μπορούν να υποβάλουν αίτηση για «ορφανά καθεστώσ φαρμάκου» που δίνει το δικαίωμα στον χορηγό σε αναπτυξιακά κίνητρα (π.χ. εκπτώσεις φόρου, ακυρωτικά τέλη χρήσης συνταγογραφούμενων φαρμάκων), ενισχυμένη προστασία διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας και δικαιώματα μάρκετινγκ και επιδοτήσεις κλινικής έρευνας²⁸. Η χορήγηση αυτού του καθεστώτος δεν αλλάζει τις τυπικές κανονιστικές απαιτήσεις και διαδικασία για λήψη έγκρισης μάρκετινγκ. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των ενώσεων πρέπει να τεκμηριωθεί μέσω επαρκών και καλά ελεγχόμενων μελετών. Ο νόμος για τα ορφανά φάρμακα θεωρείται σε μεγάλο βαθμό θετική για τους ασθενείς αφού πριν από τη θέσπισή της το 1983, μόνο 38 φάρμακα είχαν εγκριθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες για τις ορφανές ασθένειες.

Τα ζητήματα με το ODA περιλαμβάνουν την επαναχρησιμοποίηση παλαιότερων, φθινών μη ορφανών φαρμάκων σε νέες ονομασίες σπάνιων ασθενειών, υψηλά έσοδα σε ορισμένες ασθένειες σε βάρος των ασθενών, και δημιουργία ασθενειών εντός ασθενειών από χορηγούς για να πληρούν τα κριτήρια επιλεξιμότητας για ορφανά χαρακτηρισμός φαρμάκου²⁹.

3.4 Διευρυμένη πρόσβαση (παρηγορητική χρήση)

Η διευρυμένη πρόσβαση ή παρηγορητική χρήση είναι μια οδός του FDA που προορίζεται να επιτρέψει σε ασθενείς που πάσχουν από τελικό στάδιο πρόσβαση σε ερευνητικά φάρμακα εκτός κλινικής δοκιμής. Ένας γιατρός πρέπει να ζητήσει πρόσβαση στη θεραπεία για λογαριασμό του ασθενούς και οι αυστηροί κανόνες καθορίζουν εάν ένας ασθενής πληροί τις προϋποθέσεις για αυτήν την οδό. Από το 2015, η FDA έχει εγκρίνει σχεδόν το 99 τοις εκατό όλων των αιτημάτων παρηγορητικής χρήσης³⁰.

3.5 Δικαίωμα δοκιμής (right to try)³¹

Το Right to Try είναι ένας νόμος που ψηφίστηκε το 2018 και επιτρέπει επίσης σε ασθενείς με τελικό στάδιο να έχουν πρόσβαση σε πειραματικές θεραπείες που δεν είναι εγκεκριμένες από τον FDA και ενδέχεται να βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης. Ο FDA, δεν εξετάζει τα αιτήματα για το δικαίωμα δοκιμής, απαιτείται μόνο ενημερωμένη συγκατάθεση από τον συνταγογράφο ιατρό.

Μπορεί να μην υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας για αυτές τις θεραπείες, γεγονός που καθιστά τη συναίνεση με πλήρη ενημέρωση πολύ δύσκολη και προβληματική για τους συνταγογραφούντες ιατρούς λόγω αδυναμίας να προβλέψουν ή να διαχειριστούν κατάλληλα τις ανεπιθύμητες ενέργειες ή/και την τοξικότητα. Μέχρι σήμερα, ο νόμος δεν είχε ως αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς να λαμβάνουν θεραπείες επειδή η παρακολούθηση της ασφάλειας και τα διοικητικά ζητήματα πρέπει να βαρύνουν τον ιατρό³².

Συμπέρασμα

Δεδομένης της σημασίας των νέων φαρμάκων ειδικά για τις σπάνιες ασθένειες, στο κομμάτι της νευρολογίας, είναι ζωτικής σημασίας να κατανοηθούν και να ληφθούν μέτρα για τα αίτια της ασυνέπειας μεταξύ των αξιολογήσεων ΗΤΑ, προκειμένου να εξασφαλιστεί η ταχεία και ομοιόμορφη πρόσβαση στην καινοτομία για τους ασθενείς που μπορούν να επωφεληθούν.

Από την άλλη, υπάρχουν πολλές οδοί έγκρισης από τον FDA για φαρμακολογικές θεραπείες και τα φάρμακα για νευρολογικές παθήσεις χρησιμοποιούν δυσανάλογα εναλλακτικούς μηχανισμούς έγκρισης. Η κατανόηση αυτών των οδών και της σχέσης τους με το υψηλό κόστος φαρμάκων, την πρόσβαση σε φροντίδα και θεραπείες και τη χρήση γενόσημων φαρμάκων και βιοϊσοδύναμων αποτελεί υψηλή προτεραιότητα για τους νευρολόγους που συνεχίζουν να τροποποιούν τις θεραπείες εντός του μεταβαλλόμενου θεραπευτικού τοπίου. Η έκτακτη ανάγκη δείχνει την αναγκαιότητα της ασφάλειας των ασθενών και της έγκαιρης πρόσβασης σε πρωτοποριακές θεραπείες καθώς εξελίσσεται η επιστήμη. Είναι υψίστης σημασίας η διατήρηση ενός εξαιρετικά αξιόπιστου συστήματος ανάπτυξης φαρμάκων, ώστε να παρέχονται τα ασφαλέστερα και πιο προσιτά φάρμακα στους ασθενείς.

Ένας μηχανισμός για τον έλεγχο του κόστους των φαρμάκων ήταν η έλευση της χρήσης τόσο γενόσημων όσο και βιοϊσοδύναμων φαρμάκων. Πολλές θεραπείες που σχεδιάζονται σε αυτούς τους αγωγούς εγκρίνονται μέσω επιταχυνόμενων οδών, δεδομένης της ομοιότητας στη σύνθεση με ένα υπάρχον φάρμακο. Τα οφέλη από τη χρήση τόσο των γενόσημων όσο και των βιοϊσοδύναμων είναι ότι θεωρούνται εναλλακτικές λύσεις χαμηλότερου κόστους σε σχέση με τις διαθέσιμες συνθέσεις.

Τα γενόσημα και τα βιοϊσοδύναμα φάρμακα μπορεί να έχουν παρόμοια προφίλ ασφάλειας σε σύγκριση με τα εγκεκριμένα φάρμακα, αλλά ορισμένες ασθένειες όπως η επιληψία και η σκλήρυνση κατά πλάκας βασίζονται σε ακριβή και προβλέψιμη φαρμακοδυναμική, δημιουργώντας πιθανά προβλήματα για ορισμένους ασθενείς.

Αν και οι νευρολογικές παθήσεις ιστορικά ήταν από τις πιο δύσκολες για την ανάπτυξη αποτελεσματικών και ασφαλών νέων θεραπειών, λόγω της πολυπλοκότητας στη φυσιοπαθολογία και την κλινική παρουσίαση, εξακολουθούν να λείπουν θεραπευτικές θεραπείες για σημαντικές ασθένειες. Ο EMA και το FDA έχουν επικεντρωθεί στην αναγκαιότητα αυτή με σκοπό την άμεση πρόσβαση του ασθενούς σε αυτές τις θεραπείες και γίνεται προσπάθεια επίσπευσης των διαδικασιών έγκρισης κυκλοφορίας τέτοιων φαρμάκων.

REFERENCES

- 1 San Miguel MT, Vargas E. Drug evaluation and approval process in the European Union. 2006;55:12-14
- 2 Lipsky MS, Sharp LK. From idea to market: the drug approval process. J Am Board Fam Pract. 2001;14:362-367.
- 3 European Medicines Agency. Overview. Available at: <http://www.emea.europa.eu/htms/aboutus/emeaoverview.htm>. Accessed April 28, 2009.
- 4 Directive 2001/83/ec of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medical products for human use. Consolidated version. December 2008
- 5 Eupati toolbox- marketing authorisation. Available at: <https://toolbox.eupati.eu/resources/marketing-authorisation/>
- 6 U.S. Food and Drug Administration. Medical Device User Fee and Modernization Act (MDUFA). Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDeviceUserFeeandModernizationActMDUFMA/default.htm>. Accessed June 3, 2016.
- 7 European Commission. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf Accessed June 17, 2016.
- 8 U.S. Food and Drug Administration. Developing Products for Rare Diseases & Conditions. Available at: <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>. Accessed June 17, 2016.
- 9 Pankevich D. E., Altevogt B. M., Dunlop J., Gage F. H., Hyman S. E. (2014). Improving and Accelerating Drug Development for Nervous System Disorders. Neuron 84 (3), 546–553. 10.1016/j.neuron.2014.10.007
- 10 EC (2020). COMMUNICATION from the COMMISSION to the EUROPEAN PARLIAMENT, the COUNCIL, the EUROPEAN ECONOMIC and SOCIAL COMMITTEE and the COMMITTEE of the REGIONS Pharmaceutical Strategy for Europe COM/2020/761 Final. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52020DC0761> (Accessed on November, 2021)
- 11 Arneric S. P., Kern V. D., Stephenson D. T. (2018). Regulatory-accepted Drug Development Tools Are Needed to Accelerate Innovative CNS Disease Treatments. Biochem. Pharmacol. 151, 291–306. 10.1016/j.bcp.2018.01.043 (PubMed)
- 12 van Nooten F., Holmstrom S., Green J., Wiklund I., Odeyemi I. A., Wilcox T. K. (2012). Health Economics and Outcomes Research within Drug Development: Challenges and Opportunities for Reimbursement and Market Access within Biopharma Research. Drug Discov. Today 17 (11-12), 615–622. 10.1016/j.drudis.2012.01.021 [PubMed]
- 13 Gozzo L., Romano G. L., Romano F., Brancati S., Longo L., Vitale D. C., et al. (2021). Health Technology Assessment of Advanced Therapy Medicinal Products: Comparison Among 3 European Countries. Front. Pharmacol. 12, 755052. 10.3389/fphar.2021.755052
- 14 COMMUNITIES TCOTE (1993). Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 Laying Down Community Procedures for the Authorization and Supervision of Medicinal Products for Human and Veterinary Use and Establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.
- 15 European Medicines Agency (EMA) [Internet]. London (UK) VOLUME 2A Procedures for marketing authorisation CHAPTER 4 Centralised Procedure. [cited 2013 Jan] Available from http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/chap4rev200604_en.
- 16 European Medicines Agency (EMA) [Internet]. London (UK) VOLUME 2A Procedures for marketing authorisation CHAPTER 1 Centralised Procedure [cited 2005 Nov] Available from http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2005-11_en.pdf.
- 17 European Medical Agency (EMA) [Internet] London (UK) Volume 2 Mutual recognition procedure and decentralized procedure [cited 2007 Feb] Available from http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf.
- 18 Ciani O., Jommi C. (2014). The Role of Health Technology Assessment Bodies in Shaping Drug Development. Drug Des. Devel Ther. 8, 2273–2281. 10.2147/DDDT.S49935
- 19 Akehurst et al., 2017; Richardson and Schlander, 2019; Jommi et al., 2020; Brancati et al., 2021a; Brancati et al., 2021b).
- 20 Drummond M. F., Schwartz J. S., Jönsson B., Luce B. R., Neumann P. J., Siebert U., et al. (2008). Key Principles for the Improved Conduct of Health Technology Assessments for Resource Allocation Decisions. Int. J. Technol. Assess. Health Care
- 21 van Nooten et al., 2012; Angelis et al., 2018; Gozzo et al., 2021b).
- 22,23 Marketing authorization – Eupati toolbox (2022) from <https://toolbox.eupati.eu/resources/marketing-authorisation>
- 24 Medicines in Development for Neurological Disorders 2018 Report. PhRMA, <https://www.thepharmaletter.com/article/new-report-shows-over-500-neurological-meds-in-development-by-us-firms>

25 Development & Approval Process | Drugs. US Food & Drug Administration, <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>.

26 Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review. US Food & Drug Administration, <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>.

27 Orphan Drug Act of 1983. Pub L. No. 97–414, 96 Stat. 2049.

28 Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products. US Food & Drug Administration, <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products>.

29 Institute of Medicine (US) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development. Field MJ, Boat TF, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56189/>

30 Expanded Access (compassionate use) submission data. US Food & Drug Administration, <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/expanded-access-compassionate-use-submission-data>

31 Right to Try. US Food & Drug Administration, <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/right-try>

32 March, R. Is Right-to-Try Legislation a Bust? Time for a Second Opinion. FDAREview.org, 17 October 2019, <https://www.fda-review.org/2019/10/17/is-right-to-try-legislation-a-bust-time-for-a-second-opinion/>