



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αποτελεσματικότητα Bemfola & Σύγκριση Της Αγοράς Σε Σχέση Με Το
Πρωτότυπο Gonai Στην Ελληνική Αγορά**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ/ΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ/ΤΡΙΑ: Καθηγητής, Δρ Λεωνίδας Δημήτριος

**ΚΩΣΤΑΡΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ
Α.Μ 00045
ΑΘΗΝΑ, 2019**



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION
INSTITUTE OF BIOLOGY, MEDICINAL CHEMISTRY & BIOTECHNOLOGY

**INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES
IN
BIOENTREPRENEURSHIP**



MASTER THESIS

**Efficiency of Bemfola & Comparison Of The Market With The Reference
Drug Gonal In The Greek Market**

SUPERVISOR: Professor, Dr. Leonidas Demetrios

**KOSTARAS VASILEIOS
A.M. 00045
ATHENS, 2019**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στο

ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ

που απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Εγκρίθηκε την από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

| ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ | ΒΑΘΜΙΔΑ | ΥΠΟΓΡΑΦΗ |
|----------------------|----------------------|-----------------|
| Λεωνίδας Δημήτριος | Καθηγητής | |
| Λιαδάκη Καλλιόπη | Επίκουρος Καθηγήτρια | |
| Ψαρά Άννα – Μαρία | Επίκουρος Καθηγήτρια | |

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή Λεωνίδα Δημήτριο για την καθοδήγηση και συνεργασία κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επίσης , θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου, για τη βοήθεια και την ηθική υποστήριξη που μου προσέφεραν σε όλη την διάρκεια των σπουδών μου.

Περιεχόμενα

| | |
|---|----|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | 1 |
| ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:..... | 1 |
| 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 3 |
| 1.1. Η Σημασία Του Όρου «Υγεία» | 3 |
| 1.2. ΕΣΥ (Εθνικό Σύστημα Υγείας)..... | 4 |
| 2. Φάρμακα & Νομοθετικό Πλαίσιο..... | 5 |
| 2.1. Κατηγοριοποίηση Φαρμάκων..... | 5 |
| 2.1.1. Πρωτότυπα Φάρμακα | 6 |
| 2.1.2. Γενόσημα Φάρμακα | 7 |
| 2.1.3. Βιο-ομοειδή Φάρμακα | 7 |
| 2.2. ΕΟΦ (Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων)..... | 12 |
| 2.3. Άδεια Κυκλοφορίας Γενοσήμων Φαρμάκων & Μετεγκριτικός Έλεγχος | 13 |
| 2.4. Τιμολόγηση Φαρμάκων Στην Ελλάδα..... | 15 |
| 3. Φαρμακευτικά Προϊόντα Bemfola & Gonal..... | 17 |
| 3.1. Θυλακιοτροπίνη Άλφα | 17 |
| 3.2. Φαρμακευτικό Προϊόν Gonal..... | 19 |
| 3.3. Φαρμακευτικό Προϊόν Bemfola | 22 |
| 3.4. Άλλα Βιο-ομοειδή Του Φαρμάκου Αναφοράς Gonal..... | 25 |
| 4. Σύγκριση Των Φαρμάκων Gonal & Bemfola..... | 27 |
| 4.1. Σύγκριση Φαρμακοκινητικής Των Φαρμάκων Gonal & Bemfola..... | 27 |
| 4.2. Σύγκριση Αποτελεσματικότητας Των φαρμάκων Gonal & Bemfola..... | 29 |
| 4.3. Σύγκριση Ασφαλούς Χορήγησης Των Φαρμάκων Gonal & Bemfola..... | 36 |
| 5. Μεριδίο Αγοράς Των Δύο Φαρμάκων | 37 |
| 5.1. Φιλοσοφία Της Εταιρείας Gedeon Richter | 37 |
| 5.2. Είσοδος Των Βιο-ομοειδών Στην Αγορά..... | 38 |
| 5.3. Οικονομικά Στοιχεία..... | 43 |
| 6. Συμπεράσματα..... | 46 |
| 7. Βιβλιογραφία | 47 |

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία στο πρώτο Κεφάλαιο, αναλύονται οι βασικές έννοιες του συστήματος υγείας, της αγοράς υπηρεσιών υγείας, του ΕΣΥ (Εθνικό Σύστημα Υγείας). Στο δεύτερο κεφάλαιο, διαχωρίζονται και αναλύονται τα φάρμακα σε πρωτότυπα, γενόσημα και βιο-ομοειδή. Ακόμα παρουσιάζεται η διαδικασία αδειοδότησης και τιμολόγησης τους όπως επίσης και ο ρόλος του ΕΟΦ (Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων). Στο τρίτο κεφάλαιο παρατίθεται συγκριτική ανάλυση δύο φαρμάκων με τη δραστική ουσία θυλακιοτροπίνη-α. Πιο συγκεκριμένα το πρωτότυπο φάρμακο Gonal της Merck-Serono και το βιο-ομοειδές Bemfola της Gedeon-Richter. Στο τέταρτο κεφάλαιο συγκρίνεται η φαρμακοκινητική, βιοδιαθεσιμότητα και αποτελεσματικότητα των δύο φαρμάκων βάση επιστημονικών ερευνών. Στο τελευταίο κεφάλαιο μελετάται η είσοδος των βιο-ομοειδών στην αγορά των φαρμάκων με αναλυτικά στοιχεία στην Ευρώπη. Ιδιαίτερη μνεία στο βιο-ομοειδές φάρμακο Bemfola καθώς και τα οικονομικά οφέλη του ως προς την εταιρεία Gedeon Richter αλλά και το μερίδιο αγοράς του στην Ελλάδα.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Βιο-ομοειδή, Θυλακιοτροπίνη άλφα, Bemfola, Gonal

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι να παρουσιάσει τα βιο-ομοειδή φάρμακα. Πρόκειται για μια σχετικά καινούργια κατηγορία φαρμάκων η οποία δεν είναι ιδιαίτερα γνωστή στο ευρύ κοινό. Ως αποτέλεσμα αρκετές φορές συγχέονται από τους πολίτες αλλά ακόμα και από την επιστημονική κοινότητα με τα γενόσημα. Ως σημείο αναφοράς λαμβάνουμε υπόψη το μείζον πρόβλημα της υπογονιμότητας μελετώντας το πρωτότυπο φάρμακο Gonai και το βιο-ομοειδές φάρμακο Bemfola. Με την χρήση βιο-ομοειδών φαρμάκων μπορεί να γίνει ασφαλής και προσιτή ιατρική περίθαλψη στο ευρύ κοινό.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα από τα πολυτιμότερα αγαθά που μπορεί να έχει ένα άτομο είναι η υγεία. Αποτελεί ένα κοινωνικό δικαίωμα, το οποίο όλα τα κράτη πρέπει να το διασφαλίζουν και να το προάγουν. Κάθε χώρα έχει αναπτύξει ένα δικό της Σύστημα Υγείας με βάση τα κοινωνικά, οικονομικά, ιστορικά και υγειονομικά χαρακτηριστικά της αξιοποιώντας τους πόρους της. Το Εθνικό Σύστημα Υγείας (ΕΣΥ) της Ελλάδας συγκροτείται από ένα μικτό σύστημα δημόσιου και ιδιωτικού. Θεσμοθετήθηκε την δεκαετία του 1980 και λειτουργεί με την χρηματοδότηση που λαμβάνει από την κοινωνική ασφάλιση και τους πολίτες.

Η αγορά των υπηρεσιών υγείας χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη πληροφόρηση, σχέση αντιπροσώπευσης και προκλητή ζήτηση με συνέπεια την ουσιαστική ανυπαρξία ελεύθερης αγοράς. Αν μπορούσαμε να κατηγοριοποιήσουμε τις δαπάνες υγείας ενός κράτους θα μπορούσαμε να τις χωρίσουμε σε ιατρικές, νοσοκομειακές και φαρμακευτικές δαπάνες. Εξαιτίας της οικονομικής κρίσης που διανύουμε, οι ελληνικές δαπάνες υγείας τα τελευταία χρόνια παρουσιάζουν πτώση.

1.1. Η Σημασία Του Όρου «Υγεία»

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ., WHO, World Health Organization), προσδιορίζει την υγεία ως την κατάσταση πλήρους φυσικής, πνευματικής και κοινωνικής ευεξίας του ατόμου, που δίνει τη δυνατότητα σε κάθε άτομο να ζήσει μια ζωή κοινωνικά και οικονομικά παραγωγική. Έτσι λοιπόν η υγεία δεν είναι απλά η έλλειψη σωματικής ή ψυχικής αναπηρίας ή ασθένειας, αλλά η ύπαρξη της ευεξίας σε σωματικό, ψυχικό και κοινωνικό επίπεδο (WHO, 2019).¹ Επομένως, η υγεία είναι μία εξελισσόμενη διαδικασία και επικεντρώνεται στους σωματικούς, κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που την καθορίζουν.

Η θετική έννοια της υγείας αντικατοπτρίζει την κατάσταση κατά την οποία το άτομο είναι ικανό να αποκτήσει έλεγχο των παραγόντων που επηρεάζουν την υγεία του καθώς και τη ζωή του. Η ολιστική αντίληψη για την υγεία προκύπτει από την ισορροπία που πρέπει να υπάρχει μεταξύ εσωτερικού και εξωτερικού περιβάλλοντος προκειμένου το άτομο να ζει δημιουργικά. Φροντίδα Υγείας ονομάζεται «το σύνολο των αγαθών και υπηρεσιών που καταναλώνονται προκειμένου να επιτευχθεί ένα δεδομένο επίπεδο υγείας». Η υγεία είναι ένα από τα πιο θεμελιώδη αγαθά ενώ αντίθετα η φροντίδα υγείας είναι το εμπορεύσιμο αγαθό, είναι επομένως το «μέσο» για την επίτευξη της υγείας (Βλάσσης Ι., 2014).² Επομένως, η ζήτηση για αγαθά και υπηρεσίες υγείας είναι παράγωγη ζήτηση, όπως και η φαρμακευτική περίθαλψη και προέρχεται από την πρωταρχική ζήτηση για το αγαθό υγεία.

1.2. ΕΣΥ (Εθνικό Σύστημα Υγείας)

Κατά πλειοψηφία το σύστημα παροχής υπηρεσιών υγείας στις δυτικοευρωπαϊκές χώρες, αντίστοιχα και στην Ελλάδα, στηρίζεται σε ένα μικτό σύστημα που αποτελείται τόσο από δημόσιο όσο και ιδιωτικό φορέα. Παραγωγοί και προμηθευτές των υπηρεσιών υγείας είναι ο ευρύτερος δημόσιος τομέας, δηλαδή τα δημόσια Νοσοκομεία, τα Κέντρα Υγείας και τα περιφερειακά τους ιατρεία, τα Πολύϊατρεία των ασφαλιστικών οργανισμών καθώς και τα δημοτικά ιατρεία, τα στρατιωτικά νοσοκομεία, τα ιδιωτικά νοσοκομεία, ιδιωτικές κλινικές, διαγνωστικά κέντρα, ιατρεία ελεύθερων επαγγελματιών ιατρών και οδοντίατρων, κλπ (Οικονόμου Χ., 2004).³

Το Εθνικό Σύστημα Υγείας (ΕΣΥ) θεσμοθετήθηκε στην Ελλάδα το 1983 με στόχο την παροχή υψηλής ποιότητας υπηρεσιών καθώς και την υγειονομική κάλυψη του πληθυσμού.

Η χρηματοδότηση του συστήματος γίνεται από:

- ✓ Τον κρατικό προϋπολογισμό
- ✓ Την κοινωνική ασφάλιση
- ✓ Τα χρήματα των ασθενών- καταναλωτών (Σίσκου Ο. et al, 2007).⁴

2. Φάρμακα & Νομοθετικό Πλαίσιο

Τα φάρμακα είναι κοινωνικά και καταναλωτικά αγαθά, που η χρήση τους στοχεύει στην θεραπεία ή στην πρόληψη. Αποτελούνται από τη δραστική ουσία και τα έκδοχα. Η κυκλοφορία ενός φαρμάκου στην αγορά περνά από πολλά στάδια. Πρέπει να γίνει αρχικά βασική έρευνα στη συνέχεια να εκδοθεί τίτλος ευρεσιτεχνίας (πατέντα), να διεξαχθούν με επιτυχία κλινικές δοκιμές, και τέλος να δοθεί άδεια κυκλοφορίας μετά τον έλεγχο του φακέλου του. Όταν τα φάρμακα διατεθούν στην αγορά, συνεχίζουν να ελέγχονται και πάντα υπάρχει η πιθανότητα να αποσυρθούν αν αυτό κριθεί αναγκαίο.

Στην Ελλάδα, υπεύθυνος για την κυκλοφορία και για την παρακολούθηση της πορείας ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι ο ΕΟΦ (Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων). Τα φάρμακα όταν είναι καινοτόμα ονομάζονται πρωτότυπα και οι εταιρείες κατέχουν τον τίτλο ευρεσιτεχνίας για ένα χρονικό διάστημα. Όταν ο τίτλος λήξει, οι φαρμακευτικές εταιρείες έχουν το δικαίωμα να το αντιγράψουν και να δημιουργήσουν γενόσημα ή βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα. Για την άδεια κυκλοφορίας ενός φαρμάκου, πρωτότυπου, γενόσημου ή βιο-ομοειδούς καθώς και για την τιμολόγηση ακολουθούνται συγκεκριμένες διαδικασίες οι οποίες περιγράφονται στη συνέχεια (ΕΟΦ, 2013).⁵

2.1. Κατηγοριοποίηση Φαρμάκων

Η ταξινόμηση γενικά των διαφόρων φαρμακευτικών προϊόντων ακολουθεί τέσσερις συνήθως κύριες μεθόδους :

- ✓ Χημική: δηλαδή από την χημική ομάδα στην οποία μπορεί αυτά να ανήκουν
- ✓ Φαρμακολογική: εκ της φαρμακολογικής τους δράσης, π.χ. αναλγητικά, σπασμολυτικά, αντιμικροβιακά, αναισθητικά, κ.λπ.
- ✓ Θεραπευτική: εκ της θεραπευτικής τους δράσης, π.χ. αντικαταθλιπτικά, ανθελονοσιακά, αγχολυτικά κ.λπ.
- ✓ Σύνθετη: εκ της παθήσεως οποίο χορηγούνται και του επιδιωκόμενου σκοπού π.χ. αντισηπτικά, αντιχολινεργικά, καθαρτικά, αποχρεμπτικά, βλεννολυτικά κ.λπ.

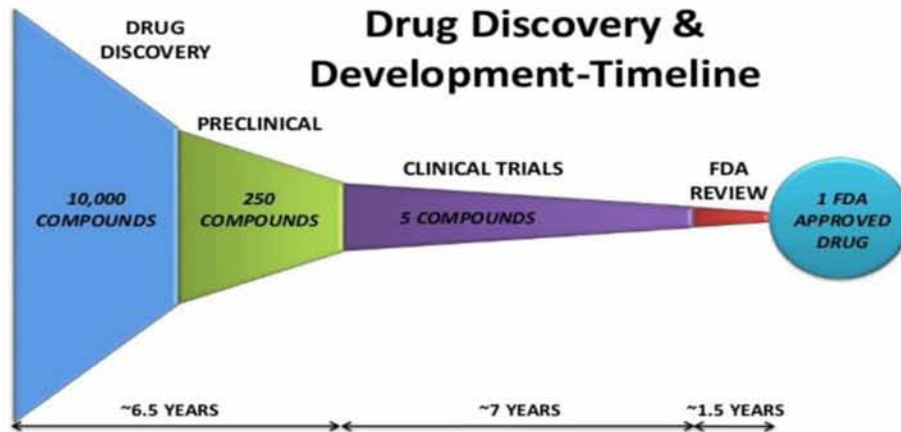
Δευτερευόντως μπορούν και να κατηγοριοποιηθούν από την φαρμακευτική τους σύνθεση π.χ. δισκία, σκόνη, ταμπλέτες, σταγόνες, υπόθετα, ενέσιμα, οροί, εμβόλια κ.λπ (Μαρσέλος Μ., 2006 & Μητκίδου Σ., 2012).^{6,7}

2.1.1. Πρωτότυπα Φάρμακα

Τα πρωτότυπα φάρμακα είναι καινοτόμα φάρμακα που αναπτύσσονται μετά από πολυετή εργαστηριακή και κλινική έρευνα. Σε παγκόσμιο επίπεδο, τα πρωτότυπα φάρμακα υπόκεινται σε αυστηρούς ρυθμιστικούς κανόνες για τη διασφάλιση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους. Το κόστος της φαρμακευτικής και βιοτεχνολογικής έρευνας, για την ανακάλυψη νέων, πρωτότυπων καινοτόμων φαρμάκων, είναι ιδιαίτερα υψηλό. Άλλωστε, αυτό είναι και ένας από τους λόγους, που τα πρωτότυπα φάρμακα καλύπτονται από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας (πατέντα), από την ώρα που θα ανακαλυφθεί το βιοδραστικό μόριο τους για 20 χρόνια.

Ωστόσο, το μεγαλύτερο διάστημα, 12-13 χρόνια, αναλώνεται στις απαραίτητες επιστημονικές και διοικητικές διαδικασίες (κλινικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, δοσολογία, άδεια κυκλοφορίας, τιμολόγηση, ασφαλιστική κάλυψη κοκ) μέχρις ότου το νέο φάρμακο γίνει προσβάσιμο σε όσους το έχουν ανάγκη. Επομένως, το νέο, πρωτότυπο φάρμακο, κυκλοφορεί στην αγορά, προστατευμένο, μέχρι τη λήξη της πατέντας του, για 7-8 χρόνια. Όταν επέλθει η λήξη, ονομάζεται πλέον «εκτός πατέντας πρωτότυπο φάρμακο» ή off-patent. Η τιμή του μειώνεται δραστικά (στην Ελλάδα 50%) (ΣΦΕΕ, 2019).⁸

Παράλληλα, με τη λήξη της πατέντας, δίνεται άμεσα η δυνατότητα για την κυκλοφορία πολλών ουσιοδώς όμοιων φαρμάκων (γνωστά ως γενόσημα) που παράγονται από εταιρείες οι οποίες δεν έχουν επενδύσει στην έρευνά για την ανακάλυψή τους. Τα πρωτότυπα off-patent φάρμακα παραμένουν, ωστόσο, πάντα το μέτρο σύγκρισης και το πεδίο αναφοράς των γενοσήμων. Στο πλαίσιο της διαχείρισης και του ελέγχου της φαρμακευτικής δαπάνης, τα κράτη συχνά θεσπίζουν αυστηρά μέτρα για τον προσδιορισμό των τιμών των φαρμάκων και τους όρους χορήγησής τους από τα ασφαλιστικά ταμεία (Rahman et al, 2001).⁹



Εικόνα 1: Ανακάλυψη πρωτότυπων φαρμάκων και χρονοδιάγραμμα ανάπτυξης.⁹

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Drug-discovery-timeline_fig3_27247705.

2.1.2. Γενόσημα Φάρμακα

Γενόσημο προϊόν είναι φαρμακευτικό προϊόν που έχει αναπτυχθεί με τέτοιο τρόπο, ώστε να είναι ίδιο με ήδη εγκεκριμένο προϊόν (το προϊόν αναφοράς/πρωτότυπο). Το γενόσημο προϊόν περιέχει την ίδια δραστική ένωση όπως το προϊόν αναφοράς, σε ίδια ποσότητα. Η δραστική ουσία ενός φαρμάκου είναι το συστατικό που του προσδίδει τη θεραπευτική του αποτελεσματικότητα. Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες ενός γενόσημου πρέπει να είναι ακριβώς ίδιες με το πρωτότυπο φάρμακο. Επομένως, το αντίγραφο φάρμακο είναι πανομοιότυπο στη δοσολογία, την ασφάλεια, τον τρόπο χορήγησης και την αποτελεσματικότητα με το πρωτότυπο φάρμακο (Σαχουλίδου Ε., 2013).¹⁰

2.1.3. Βιο-ομοειδή Φάρμακα

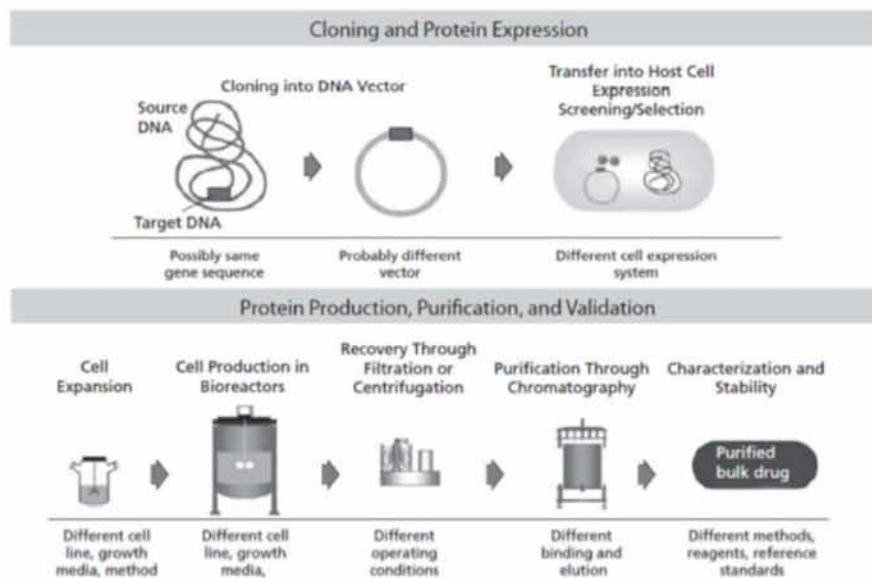
Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency–E.M.A) το βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα βιολογικό φάρμακο το οποίο είναι παρόμοιο με ένα άλλο αντίστοιχο βιολογικό που έχει εγκριθεί για χρήση και περιγράφεται ως 'φάρμακο αναφοράς Ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν και ένα φάρμακο αναφοράς αναμένεται να έχουν το ίδιο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας και επομένως μπορεί να έχει όλες ή επιλεγμένες ενδείξεις του δεύτερου.

Υπάρχουν τρεις καθοριστικοί παράγοντες που προσδιορίζουν τα βιο-ομοειδή : α) θα πρέπει να πρόκειται για βιολογικό προϊόν, β) το φάρμακο αναφοράς πρέπει να είναι ένας ήδη εγκεκριμένος βιολογικός παράγοντας που κυκλοφορεί στην αγορά και γ) πρέπει απαραίτητα

να αποδεικνύεται η υψηλή ομοιότητα στην ασφάλεια, την ποιότητα αποτελεσματικότητα με κλινικά και μη - κλινικά επιστημονικά δεδομένα (Wang J. et al, 2012).¹¹

Οι φαρμακευτικοί βιολογικοί παράγοντες είναι «προϊόντα βιοτεχνολογικής προέλευσης που περιέχουν πρωτεΐνες που προέρχονται από την τεχνολογία D.N.A. και τεχνικές υβριδώματος». Κατά την παραγωγή τους χρησιμοποιούνται ζωντανοί οργανισμοί π.χ. βακτήρια, υιοί και άλλα κύτταρα ζώων, με αποτέλεσμα να υπάρχει έντονη διαφοροποίηση και εκλεκτικότητα λόγω της ετερογένειας των οργανισμών (Nowiki M., 2007).¹² Αυτή η πολυπλοκότητα στην παραγωγική διαδικασία (Εικόνα 2) και η δυσκολία πρόβλεψης των κλινικών τους επιπτώσεων, κάνει τα βιολογικά φάρμακα να εξαιρούνται από τη γενική προσέγγιση των απλών χημικών φαρμακευτικών προϊόντων. Αντίστοιχα, η διαδικασία ανάπτυξης και παραγωγής των βιο-ομοειδών είναι επίσης περίπλοκη και πιο δαπανηρή από ότι αυτή των γενοσήμων (αντίγραφα μικρά χημικά μόρια) φαρμάκων.

Για τον λόγο αυτό, η Ε.Ε. έχει ορίσει ένα αυστηρό ρυθμιστικό πλαίσιο που αφορά υψηλά πρότυπα ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, καθώς και ειδικά πρωτόκολλα Ορθής Βιομηχανικής Πρακτικής (G.M.P.) που ισχύουν για την παρασκευή των βιο-ομοειδών φαρμάκων, όπως και για οποιοδήποτε άλλο βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν (European Commission, 2013).¹³



Εικόνα 2: Παραγωγική διαδικασία παραγωγής βιολογικών φαρμάκων.²⁰

Πηγή: Mellstedt H. et al., 2010

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ανάπτυξη και την έγκριση των βιο-ομοειδών αποτελούν προτεραιότητα για τις ρυθμιστικές αρχές σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο θεμελιώδης κανόνας της «ομοιότητας» με το φάρμακο αναφοράς σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα πρέπει να αποδειχθεί. Η πολυπλοκότητα της διαδικασίας παραγωγής που χαρακτηρίζει την μοναδικότητα ενός βιολογικού παράγοντα, επιτάσσει αυστηρές κλινικές δοκιμές, συνεχή αξιολόγηση κινδύνου - οφέλους και έντονη φάρμακο-επαγρύπνηση μετά την κυκλοφορία του, για να εξασφαλιστεί η προσδοκώμενη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα (Chung K. P. et al, 2014).¹⁴

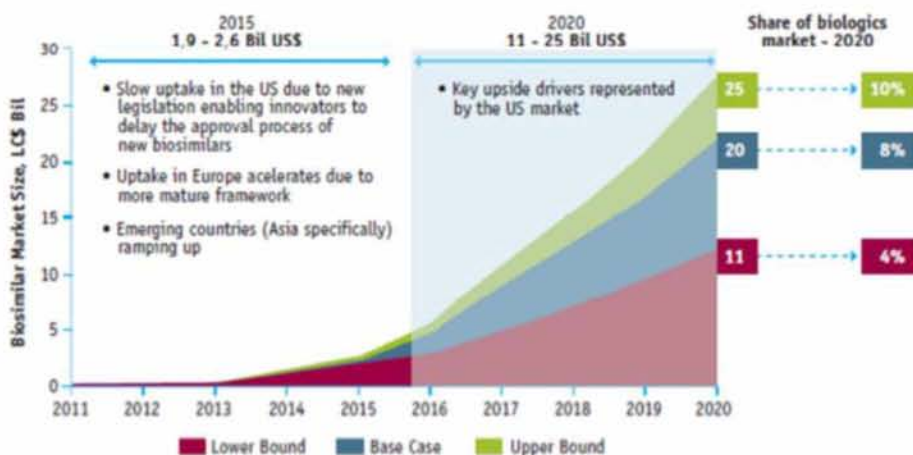
Σε αυτό το πλαίσιο, οι πιθανές αντιδράσεις του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος (ανοσογονικότητα) που είναι η κύρια ανησυχία της ιατρικής κοινότητας από τη χρήση των βιο-ομοειδών, καθιστούν υποχρεωτική την ένταξη των βιο-ομοειδών φαρμάκων σε ένα «Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου». Ως διαχείριση του κινδύνου θεωρείται η ολοκληρωμένη και δυναμική εφαρμογή επιστημονικών μεθόδων για τον εντοπισμό, την αξιολόγηση και την ελαχιστοποίηση των κινδύνων στο σύνολο του κύκλου ζωής ενός φαρμάκου, έτσι ώστε να εδραιωθεί ένα ευνοϊκό προφίλ οφέλους- κινδύνου στους ασθενείς που το λαμβάνουν (EMA, 2014).¹⁵

Καθώς τα πρώτα βιο-ομοειδή έχουν λάβει άδεια στην Ε.Ε. με βάση συγκεκριμένο πακέτο κλινικών δεδομένων, που εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τις ρυθμιστικές αρχές, οι ιατροί

θα πρέπει να αποκτήσουν μια πιο σαφή ενημέρωση για τη φιλοσοφία της παραγωγής και χορήγησης τους, προκειμένου να τα χρησιμοποιήσουν για τη θεραπεία των ασθενών τους. Ειδικότερα, όσον αφορά την ασφάλεια, δεν υπάρχει απόλυτη ταύτιση βιο-ομοειδούς και φαρμάκου αναφοράς, καθώς διαφορές που μπορεί να προκύψουν στη διαδικασία παρασκευής ενός βιολογικού παράγοντα, προσδιορίζουν και το τελικό βιολογικό προϊόν. Αντίστοιχα, η επέκταση των δεδομένων της αποτελεσματικότητας των βιο-ομοειδών στις ενδείξεις του φαρμάκου αναφοράς, θα πρέπει πάντα να συνοδεύεται από επιστημονικά δεδομένα, τα οποία θα αφορούν το μηχανισμό δράσης, την τοξικότητα και την ανοσογονικότητα σε κάθε περίπτωση θεραπευτικής χρήσης (Weisse M. et al, 2012).¹⁶

Ένας βασικός λόγος της ανάπτυξης των βιο-ομοειδών είναι η εξοικονόμηση πόρων από τη μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης. Σχεδόν όλα τα συστήματα υγείας αντιμετωπίζουν ισχυρές οικονομικές πιέσεις και η χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων μπορεί να προσφέρει μια λιγότερο δαπανηρή εναλλακτική λύση στις υπάρχουσες θεραπείες με τα ακριβά βιολογικά φάρμακα, που έχουν χάσει τα δικαιώματα αποκλειστικής χρήσης. Η εισαγωγή των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων στην Ευρώπη προκαλεί μείωση στις τιμές τόσο των φαρμάκων αναφοράς όσο και των ίδιων των βιο-ομοειδών, με προβλέψεις ετήσιας ανάπτυξης στην Ε.Ε. περίπου 66% και περισσότερο από 80% στις Η.Π.Α. (Cornes P., 2012).¹⁷

Ειδικότερα, η I.M.S. Health (2011) αναφέρει ότι η αγορά των βιο-ομοειδών αναμένεται να αντιπροσωπεύσει το 4-10% της συνολικής αγοράς βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων στις Η.Π.Α, με αξίες που θα κυμανθούν μεταξύ 11 και 25 δις. δολάρια, έως το 2020. Η συνολική διείσδυση των βιο-ομοειδών προβλέπεται να φθάσει μέχρι και το 50% έως το 2020, συνυπολογίζοντας μειώσεις της τιμής τους, που εκτιμάται πως θα είναι της τάξης του 20-30% (Εικόνα 3) (IMS, 2011).¹⁸

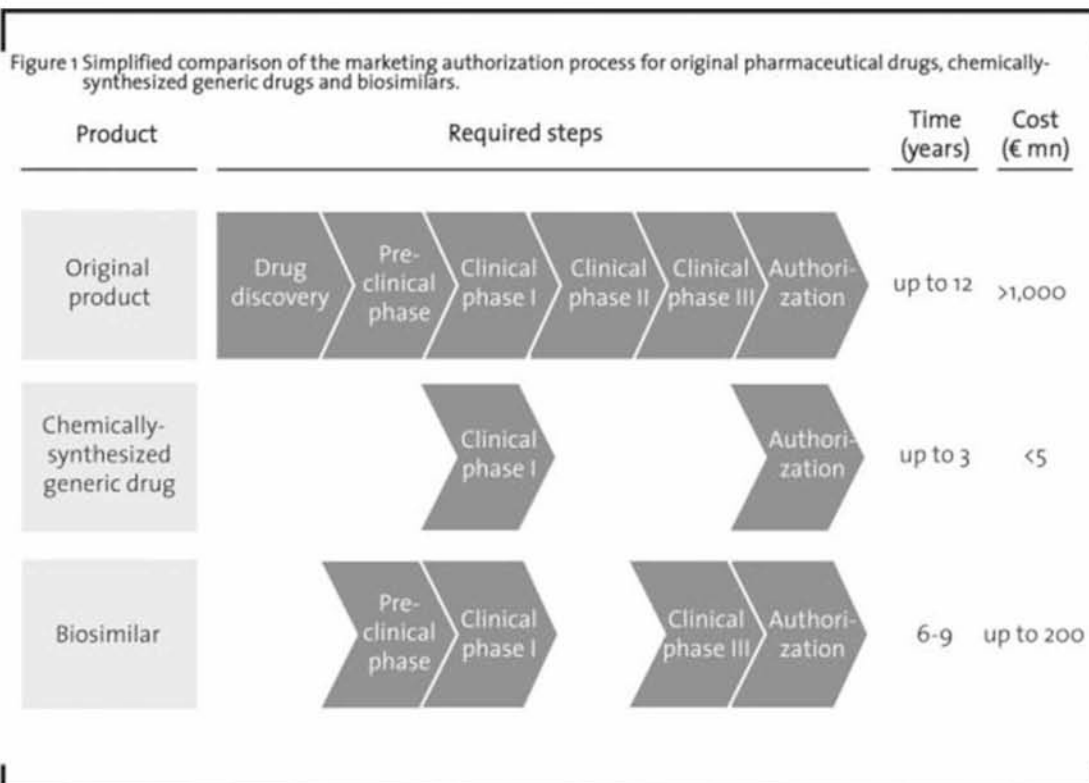


Εικόνα 3: Διάγραμμα Εκτίμηση εξέλιξης της αγοράς των βιο-ομοειδών, 2010 – 2020.¹⁸

Πηγή: I.M.S. Health 2011

Η αγορά των βιο-ομοειδών παγκοσμίως προβλέπεται ότι θα φτάσει τα 99,28 δισεκατομμύρια δολάρια μέχρι το 2024. Άλλες πηγές αναφέρουν ότι ετησίως, η αγορά θα γνωρίζει ανάπτυξη της τάξεως του 30,5 %. Σαν παράδειγμα, η ΕΕ ενέκρινε 3 βιο-ομοειδή το 2016. Την επόμενη χρονιά, ο αριθμός τους δεκαπλασιάστηκε. Στις αναπτυσσόμενες αγορές συγκαταλέγονται εδώ και χρόνια η Βραζιλία, η Ρωσία, η Ινδία, η Κίνα και η Βόρειος Αφρική αλλά η μη ύπαρξη μιας σειράς διαδικασιών με απώτερο στόχο την έγκριση τους για κυκλοφορία και στο εξωτερικό, θα έχει ως αποτέλεσμα οποιαδήποτε καινοτομία να περιορίζεται στη χώρα προέλευσης.

Επίσης, ενώ τα παραπάνω στοιχεία στηρίζονται σε στατιστικές έρευνες, το ίδιο σίγουρο είναι ότι οι ιδιοκτήτες των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας των πρωτότυπων φαρμάκων θα αποτελέσουν σημαντικά εμπόδια. Αρκετές φαρμακευτικές αναμένεται ότι θα προβούν σε σημαντικές εκπτώσεις στα φάρμακα τους. Επίσης, αρκετά πρωτότυπα φάρμακα προστατεύονται από διπλώματα ευρεσιτεχνίας των οποίων η λήξη πλησιάζει. Επιπλέον, η παρούσα ανάγκη για συνεχή μείωση του κόστους ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης θα συμβάλλει στην περαιτέρω αύξηση της αγοράς των βιο-ομοειδών. Η πορεία ανάπτυξης των βιο-ομοειδών όμως θα πρέπει να συνοδεύεται από θεσμικά μέτρα και ρυθμίσεις για τη διασφάλιση της ακίνδυνης και προσιτής τους χρήσης (Blackstone A.E. et al, 2013).¹⁹



Εικόνα 4: Σύγκριση της διαδικασίας χορήγησης άδειας κυκλοφορίας μεταξύ Πρωτότυπων, Γενόσημων και Βιο-ομοειδών φαρμάκων.²¹

Πηγή: Daubenfeld T. et al, 2016, <http://www.businesschemistry.org/article/?article=218>.

2.2. ΕΟΦ (Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων)

Ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων ιδρύθηκε το 1983 με το νόμο 1316 και ορίζεται ως Νομικό Πρόσωπο Δημοσίου Δικαίου το οποίο υπάγεται στο Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.

Στον ΕΟΦ έχει ανατεθεί ως αποστολή η προστασία της Δημόσιας Υγείας όσον αφορά τον τομέα της φαρμακευτικής. Συγκεκριμένα, η πιστοποίηση για ασφαλή χρήση όσον αφορά οποιοδήποτε φαρμακευτικό σκεύασμα έχει σκοπό να κυκλοφορήσει (ή κυκλοφορεί) στην ελληνική αγορά. Αυτό περιλαμβάνει:

- ✓ φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης
- ✓ ζωοτροφές (προσθετικές και μη)
- ✓ τρόφιμα ειδικής διατροφής και συμπληρώματα
- ✓ βιοκτόνα

- ✓ ιατρικά βοηθήματα
- ✓ καλλυντικά

Η διεκπεραίωση της αποστολής αυτής χρειάστηκε τη συνεργασία του ΕΟΦ με την Ευρωπαϊκή Ένωση. Υπό την επίβλεψη αυτών των δύο οργανισμών:

- ✓ Πραγματοποιείται έλεγχος και αξιολόγηση νέων αλλά και ήδη υπαρχόντων προϊόντων της ελληνικής αγοράς φαρμάκων όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους.
- ✓ Επιβάλλεται έλεγχος της παραγωγής, κλινικών μελετών και της κυκλοφορίας στην αγορά έτσι ώστε να τηρούνται οι προϋποθέσεις και τα στάνταρντ τόσο της Ελλάδας όσο και αυτά που τίθενται από την Ευρωπαϊκή Ένωση.
- ✓ Προωθείται και αναπτύσσεται η ιατροφαρμακευτική έρευνα.
- ✓ Επιτελείται το έργο της Φαρμακο-επαγρύπνησης, ένα σημαντικό εργαλείο στη φαρέτρα του τομέα της δημόσιας υγείας μέσω του οποίου οι επιστήμονες, οι φορείς και το κοινό ενημερώνονται αντικειμενικά για τη ορθή χρήση φαρμακευτικών ή παραφαρμακευτικών προϊόντων, για τυχόν κινδύνους ή παράγοντες κινδύνου, ώστε τυχόν βλάβες που μπορεί αυτό να προκαλέσει να αποφευχθούν ή να ελαχιστοποιηθούν. Επίσης, η Φαρμακοεπαγρύπνηση συντελεί στη αντικειμενική εκτίμηση της φαρμοκοοικονομικής διάστασής του κάθε σκευάσματος (ΕΟΦ, 2013).⁵

2.3. Άδεια Κυκλοφορίας Γενοσήμων Φαρμάκων & Μετεγκριτικός Έλεγχος

Σύμφωνα με τον ΕΟΦ, ο συνολικός αριθμός των γενοσήμων στην Ελλάδα αγγίζουν περίπου τα 7.300 και καταλαμβάνουν το 18% της αγοράς σύμφωνα με στοιχεία του 2011. Η φαρμακευτική δαπάνη έχει μειωθεί αισθητά καθώς η τιμολόγηση τους είναι στο 40% της τιμής του πρωτοτύπου. Η αδειοδότηση τους γίνεται μετά τη λήξη των 10 χρόνων της αποκλειστικότητας.

Αφότου επιτευχθεί η έγκριση, πραγματοποιείται τακτικός, τρίπτυχος μετεγκριτικός έλεγχος.

- ✓ Έλεγχος δειγμάτων.
Εργαστηριακοί έλεγχοι ανά δραστική ουσία για γενόσημα και πρωτότυπα φάρμακα. Τα δείγματα προέρχονται από καταγγελίες υγειονομικού προσωπικού, ασθενών ή νοσοκομείων ενώ οι έλεγχοι γίνονται μέσω των προγραμμάτων επιτήρησης της Ευρωπαϊκής Αγοράς Φαρμάκων, μέσω του Δικτύου των Επίσημων Εργαστηρίων

Ελέγχου Φαρμάκων. Σε περίπτωση εύρεσης ελαττωματικών δειγμάτων, τα αντίστοιχα φάρμακα αποσύρονται από την κυκλοφορία.

- ✓ Επιθεωρήσεις σε εργοστάσια και χώρους διακίνησης. Εισαγωγές φαρμάκων από χώρες εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης απαιτούν έλεγχο από αρμόδια αρχή, από τον ΕΟΦ και έκδοση αποδεικτικού EU GMP, το οποίο απαιτείται προκειμένου το εν λόγω εργοστάσιο να μπορεί να λειτουργεί ή να διανέμει φάρμακα σε Ευρωπαϊκό έδαφος. Κάθε παρτίδα συνοδεύεται από κωδικό αποδέσμευσης ο οποίος αναφέρεται σε εργοστάσιο που βρίσκεται στην Ευρωπαϊκή Ένωση
- ✓ Μέσω του συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης το οποίο επιβάλλει την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των προϊόντων εκ μέρους των κατόχων άδειας κυκλοφορίας.
- ✓ Μελέτη βιοϊσοδυναμίας. Τεκμηριώνει την θεραπευτική ισοδυναμία μεταξύ του ελεγχόμενου γενόσημου και του πρωτότυπου φαρμάκου, το οποίο χρησιμοποιείται ως βάση αναφοράς. Το γενόσημο φάρμακο και το προϊόν αναφοράς θεωρούνται βιοϊσοδύναμα όταν αποδεικνύεται ότι οι δύο συνθέσεις δεν παρουσιάζουν ουσιώδεις διαφορές στο εύρος και το βαθμό απορρόφησης τους από τον ανθρώπινο οργανισμό. Η μελέτη βιοϊσοδυναμίας περιλαμβάνει τη σύγκριση ίδιων δόσεων των δύο φαρμάκων υπό σταθερές συνθήκες.

Η οδηγία υπ' αριθμόν 2001/83 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου αναφέρει ότι οι κατασκευαστές φαρμάκων δεν υποχρεούνται πάντα να προσκομίσουν τα αποτελέσματα κλινικών και φαρμακευτικών δοκιμών. Αντίθετα, έχουν τις ακόλουθες επιλογές:

- ✓ Να αποδείξουν ότι το φάρμακο είναι παρόμοιο με ήδη υπάρχον και υπό κυκλοφορία φάρμακο σε χώρα εντός της ΕΕ και μετά να αποδεχτεί τη προσκόμιση των αποτελεσμάτων.
- ✓ Να αποδείξουν, έχοντας ως σημείο αναφοράς υπάρχουσα τεκμηριωμένη επιστημονική βιβλιογραφία, την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και ότι η σύσταση του ανταποκρίνεται στα πρωτόκολλα ασφαλούς κατανάλωσης.
- ✓ Να αποδείξουν ότι το φάρμακο είναι παρεμφερές με ήδη εγκεκριμένο σκεύασμα το οποίο όμως διατίθεται στην αγορά για τουλάχιστον έξι χρόνια σε κάποιο κράτος μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΟΦ, 2019).²²

Από τις παραπάνω οδηγίες συμπεραίνουμε ότι αρκετές φορές, η μελέτη ισοδυναμίας είναι αρκετή ώστε να αποδειχτεί ότι ένα φάρμακο πληροί τις απαραίτητες προϋποθέσεις για να επιτύχει την έκδοση άδειας κυκλοφορίας.

2.4. Τιμολόγηση Φαρμάκων Στην Ελλάδα

Η ανώτατη τιμή με την οποία μπορεί να διατίθεται ένα φάρμακο εξαρτάται κυρίως από το αν καλύπτεται ή όχι από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας.

Παρουσία διπλώματος ευρεσιτεχνίας

Από τη στιγμή που εκδίδεται, το δίπλωμα έχει διάρκεια 20 χρόνων. Το φάρμακο υπάγεται στη Διάταξη Τιμολόγησης Φαρμάκων (της οποίας η πιο πρόσφατη ενημέρωση έγινε το 2015) και η τιμή του ορίζεται ως ο μέσος όρος των τριών χαμηλότερων τιμών των κρατών-μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, που δημοσιεύουν αξιόπιστα στοιχεία. Τα συγκεκριμένα φάρμακα θεωρούνται μοναδικά και περαιτέρω μειώσεις θα επέλθουν εάν ο μέσος όρος των τριών χαμηλότερων τιμών των κρατών-μελών της ΕΕ πέσει αρκετά ώστε να είναι κατώτερος από την υφιστάμενη τιμή τους.

Απουσία διπλώματος ευρεσιτεχνίας

Αν το φάρμακο δεν διαθέτει δίπλωμα ευρεσιτεχνίας και θεωρείται γενόσημο, αρχικά, αυτό σημαίνει ότι η διάρκεια ζωής του διπλώματος ευρεσιτεχνίας έχει λήξει. Κατά συνέπεια (όπως έγινε στην Ελλάδα το 2015) έχει καθιερωθεί ώστε οι τιμές των πρωτοτύπων να μειώνονται κατά 50%. Μια εναλλακτική τιμή μπορεί να οριστεί ως ο μέσος όρος των τριών χαμηλότερων τιμών στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στη συνέχεια να επιλεγεί οποιαδήποτε από τις δύο είναι μικρότερη. Το γενόσημο φάρμακο αποκτά έτσι μια τιμή ισάξια με το 32,5% της τιμής των αντίστοιχων φαρμάκων αναφοράς υπό καθεστώς προστασίας. Εάν για ένα γενόσημο δεν υπάρχει προϊόν αναφοράς στην ελληνική αγορά ή στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η τιμή του γενόσημου υπολογίζεται με βάση την τιμή άλλου γενόσημου.

Στην περίπτωση παραγωγής στην Ελλάδα φαρμακευτικού σκευάσματος το οποίο δεν δύναται να αντιστοιχηθεί ακριβώς ως προς την φαρμακοτεχνική μορφή ή την περιεκτικότητα σε φάρμακα αναφοράς που κυκλοφορούν στην εγχώρια φαρμακευτική αγορά καθώς και φάρμακα ελληνικής κατοχυρωμένης ευρεσιτεχνίας, τότε το προϊόν είναι λαμβάνει τον τίτλο του «εγχώριος παραγόμενου» και τιμή καθορισμένη βάσει κοστολογίου. Στο κοστολόγιο περιλαμβάνονται οι δαπάνες παραγωγής και συσκευασίας, δαπάνες Διοίκησης, Διάθεσης,

Διάδοσης, καθοριζόμενες από πίνακες τιμών που ανανεώνονται ανά διετία, οι οποίοι υπολογίζονται βάσει τα αντίστοιχα μέσα έξοδα του κλάδου.

Μέχρι και το 2011, η τιμολόγηση των φαρμάκων στην ελληνική αγορά γινόταν μέσω αγορανομικών διατάξεων του Υπουργείου Ανάπτυξης Εμπορίου. Μετά από ορισμό εκπροσώπων, οι φαρμακευτικές εταιρίες υπέβαλλαν τα αιτήματα κοστολόγησης τα οποία το Υπουργείο επεξεργαζόταν ώστε να δημιουργηθεί ένα δελτίο τιμών το οποίο με τη σειρά του, εξεταζόταν από την Επιτροπή Τιμών Φαρμάκων. Με τη σύσταση του ΕΟΠΥΥ το 2011, η διαδικασία τιμολόγησης ανατέθηκε στον ΕΟΦ. Επιπλέον πίεση από τους δανειστές συντέλεσε στη χρήση της πλατφόρμας ΕΥΡΙΠΙΔΗΣ (EURIPID) για αυτή τη διαδικασία όπως επίσης και στη δημιουργία ηλεκτρονικής πλατφόρμας στον ΕΟΦ για τις αιτήσεις για τιμολόγηση.

Κατ' επέκταση, μετά τη μείωση της τιμής των φαρμάκων αναφοράς κατά 50%, τα αντίστοιχα γενόσημα μειώθηκαν στο 65% της τιμής του πρωτοτύπου. Στη συνέχεια, η Επιτροπή Τιμών Φαρμάκων καταργήθηκε και οι τιμές εκδίδονται από τον Υπουργό Υγείας αφού ο ίδιος συμβουλευτεί τον ΕΟΦ. Κάτι που ισχύει σε κάθε νέο δελτίο τιμών είναι ότι πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη ο μέσος όρος των τριών φθηνότερων μορφών του φαρμάκου στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Ως τελευταία σημείωση, ανεξαρτήτως της ελληνικής αρχής υπεύθυνης για τη διαδικασία, τα εισαγόμενα φάρμακα στην Ελλάδα είχαν πάντα τιμή σύμφωνα με τον μέσο όρο των τριών φθηνότερων τιμών στην Ευρώπη, κάνοντας υποχρεωτική τη τιμολόγηση τους σε τουλάχιστον τρία κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, για να μπορέσουν να λάβουν τιμή για πρώτη φορά και στη συνέχεια, να τεθούν σε περαιτέρω έλεγχο από τη φαρμακευτική βιομηχανία και τους υπεύθυνους δημόσιους φορείς (e-νομοθεσία.gr).²³

3. Φαρμακευτικά Προϊόντα Bemfola & Gonal

3.1. Θυλακιοτροπίνη Άλφα

FSH (Ωοθυλακιοτρόπος Ορμόνη): Η FSH είναι μια ορμόνη, η οποία εκκρίνεται στην υπόφυση μετά από διέγερση μέσω της ορμόνης γοναδοεκλυτίνη GnRH (Gonadotropin-releasing hormone), και απελευθερώνεται στο αίμα. Στον οργανισμό, η FSH ελέγχει την αναπαραγωγική λειτουργία: στις γυναίκες διεγείρει την παραγωγή ωαρίων στις ωοθήκες, ενώ στους άνδρες διεγείρει την παραγωγή σπερματοζωαρίων από τους όρχεις (Goa K.L. *et al.*, 1998).²⁴ Μετά την εμμηνόπαυση αυξάνεται πολύ η συγκέντρωση της FSH, καθώς με τη μείωση των οιστρογόνων εκλείπει και ο υπεύθυνος ανασταλτικός μηχανισμός. Η FSH προκαλεί (Howles C.M., 2000).²⁵

- ✓ Στις ωοθήκες την ωρίμανση πολλών ωοθυλακίων, από τα οποία στον άνθρωπο ένα (ή σπάνια δύο), θα φτάσει στην τελική ωρίμανση και στην ωοθυλακιορρηξία.
- ✓ Την παραγωγή των οιστρογόνων στις ωοθήκες.
- ✓ Διεγείρει στον άνδρα την παραγωγή σπερματοζωαρίων.

Η θυλακιοτροπίνη άλφα (follitropin alfa) είναι μια ανασυνδιασμένη μορφή ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (γοναδοτροπίνης) της FSH που παράγεται από γενετικά επεξεργασμένα κύτταρα ωοθηκών του κινέζικου χάμστερ CHO (η θυλακιοτροπίνη άλφα του Bemfola, όπως και του προϊόντος αναφοράς GONAL-f, παράγεται με μια μέθοδο που είναι γνωστή ως «τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA», δηλαδή από κύτταρα στα οποία έχει ενσωματωθεί ένα γονίδιο (DNA) που επιτρέπει την παραγωγή της ανθρώπινης FSH). Χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση της λειτουργίας των ωοθηκών(Wang H. *et al.*, 2018).²⁶

Αντίθετα από τις FSH που παράγονται από τα ούρα (menotropins urofollitropin και urofollitropin), η θυλακιοτροπίνη άλφα είναι εύκολα διαθέσιμη και παρουσιάζει μεγάλη ανεκτικότητα από τον οργανισμό. Επίσης, δεν περιέχει την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) και μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια.

Στις γυναίκες που υποβάλλονται σε τεχνητή γονιμοποίηση (ivf-ET), η θυλακιοτροπίνη άλφα εμφανίζεται να έχει μια μεγαλύτερη διεγερτική επίδραση στην ανάπτυξη των θυλακοειδών από τα άλλα παράγωγα της FSH. Σε συγκρίσεις ερευνών που έγιναν, είχε παρόμοια αποτελέσματα με τις άλλες ορμόνες της ομάδας FSH αλλά παρήγαγε περισσότερα ωάρια ανά κύκλο. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από μία μελέτη, έδειξαν ότι θυλακιοτροπίνη

άλφα και η θυλακιοτροπίνη βήτα, έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα ποσοστά εγκυμοσύνης και γεννήσεων να είναι παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Η θυλακιοτροπίνη άλφα δίνει μεγάλα ποσοστά στην παραγωγή ωαρίων, στη θυλακοειδή ανάπτυξη και σε εγκυμοσύνες, παρόμοια με αυτά της FSH (Wang H *et al.*, 2018).²⁶

Μια μακροπρόθεσμη θεραπευτική αγωγή μικρο-δόσεων της θυλακιοτροπίνη άλφα συνδέεται με έναν χαμηλότερο αριθμό θυλακίων και μια τάση προς λιγότερες πολλαπλές γεννήσεις έναντι της συμβατικής αγωγής με θυλακιοτροπίνη άλφα follitropin άλφα ή των άλλων παραγώγων FSH. Τα θετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις όπου και η γυναίκα και ο άντρας έχουν πρόβλημα γονιμότητας, είναι ελάχιστα. Η ανεκτικότητα της θυλακιοτροπίνης άλφα δεν διαφέρει από τα άλλα προϊόντα FSH. Συμπτώματα όπως πονοκέφαλος, ναυτία, ωθηκική κύστες στις ωθήκες και τοπικών ενοχλήσεων στο μέρος των εγχύσεων και της υπολειπότητας των ωθηκών εμφανίζονται τόσο κατά τη χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα όσο και των άλλων παραγώγων FSH. Επίσης εμφανίζει μικρότερη πιθανότητα αλλεργικής αντίδρασης οπότε προτιμάται η χορήγησή της (Andersen CY *et al.*, 2011).²⁷

Συμπερασματικά, στις γυναίκες που υποβάλλονται σε τεχνητή γονιμοποίηση η χορήγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα, δείχνει να έχει μεγαλύτερη διεγερτική επίδραση στην ανάπτυξη ωθυλακίου από τα υπόλοιπα παράγωγα FSH με πολλή καλή ανεκτικότητα από τον οργανισμό. Αυτή τη στιγμή, η αποτελεσματικότητά της έχει αποδειχθεί ότι είναι παρόμοια με αυτήν των παλαιότερων προϊόντων. Έναντι των άλλων προϊόντων FSH, τα οφέλη της θυλακιοτροπίνης άλφα βρίσκονται στη διαθεσιμότητα του προϊόντος αυτού, αξιόπιστη παραγωγή, την έλλειψη μολυσματικών παραγόντων και την ευκολία στη χορήγηση από τον ίδιο τον ενδιαφερόμενο. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα πρακτικά πλεονεκτήματα, και την προφανώς μεγαλύτερη επίδραση στη θυλακοειδή ανάπτυξη συνολικά των ενδιαφερόμενων γυναικών, τα ανασυνδυασμένα προϊόντα όπως η θυλακιοτροπίνη άλφα αναμένεται να αντικαταστήσουν τελικά τα παλαιότερα παράγωγα FSH και να κατακτήσουν μια προεξέχουσα θέση στη διαχείριση της υπογονιμότητας (Van Wely M *et al.*, 2011).²⁸

Τα φαρμακευτικά προϊόντα Bemfola και Gonal περιέχουν τη δραστική ουσία θυλακιοτροπίνη άλφα. Το Bemfola είναι βιοϊσοδύναμο φάρμακο και είναι παρόμοιο με βιολογικό φάρμακο (Gonal, επίσης γνωστό ως φάρμακο αναφοράς) το οποίο είναι ήδη εγκεκριμένο στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ).

3.2. Φαρμακευτικό Προϊόν Gonal

Η εταιρεία παραγωγής του Gonal (Merk) βρίσκεται στην Ιταλία. Η συγκεκριμένη εταιρεία δημιουργεί, αναπτύσσει, και εμπορευματοποιεί φαρμακευτικές ουσίες χημικής και βιοτεχνολογικής προέλευσης εστιάζοντας σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες, στην ογκολογία, στη θεραπεία της υπογονιμότητας, στη ενδοκρινολογία, και στη ρευματολογία. Η επιχείρηση έχει δύο κέντρα, τις μονάδες παραγωγής στο Μπάρι, και την έδρα της καθώς και τα γραφεία μάρκετινγκ στη Ρώμη.

Η έγκριση της χορήγησης άδειας στην εταιρεία για την κυκλοφορία του φαρμάκου στην Ευρωπαϊκή Ένωση δόθηκε από την αρμόδια επιτροπή στις 20 Οκτωβρίου του 1995 για απεριόριστο χρονικό διάστημα. Το προϊόν διατίθεται από την ίδια εταιρεία μέχρι και σήμερα. (MerkGroup.com, 2019 & Anon, 2019)^{29,30}



Εικόνα 5: Απεικόνιση του φαρμάκου Gonal-f.³¹

Πηγή:

https://www.emdseronofertility.com/content/dam/web/healthcare/biopharma/fertility/globalfertility/en_US/gonalf/Rx-Gonal-box-red-900mg.png

Το Gonal περιέχει και αυτό όπως το Bemfola το φάρμακο θυλακιοτροπίνη άλφα και όπως έχει αναφερθεί θεωρείται ως φάρμακο αναφοράς για ανάλογα φαρμακευτικά σκευάσματα (Liu PY *et al*, 1999).³²

Ενδείξεις: Το Gonai χορηγείται σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν προβλήματα στην αναπαραγωγή και τη γονιμότητα τόσο στις γυναίκες όσο και στους άντρες (Hull ML *et al.*, 1998).³³

Στις ενήλικες γυναίκες το Gonai χορηγείται:

- ✓ Για να βοηθήσει να ελευθερωθεί ένα ωοκύτταρο από την ωοθήκη (ωορρηξία) σε γυναίκες που δεν κάνουν ωορρηξία και που δεν έχουν ανταποκριθεί σε αγωγή με ένα φάρμακο που ονομάζεται «κιτρική κλομιφαίνη».
- ✓ Σε συνδυασμό με την ωχρινότροπο ορμόνη (lutropin alfa ή LH) για να βοηθήσει την ωορρηξία σε γυναίκες που δεν έχουν ωορρηξία επειδή το σώμα τους παράγει πολύ λίγες γοναδοτροπίνες (FSH και LH).
- ✓ Για να βοηθήσει να αναπτυχθούν πολλαπλά ωοθυλάκια (περιέχοντας ένα ωοκύτταρο το καθένα) σε γυναίκες που υφίστανται τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όπως :
 - εξωσωματική γονιμοποίηση
 - ενδοσαλπινγική μεταφορά γαμετών
 - ενδοσαλπινγική μεταφορά ζυγωτών

Στους ενήλικους άνδρες, το Gonai χορηγείται:

- ✓ Σε συνδυασμό με ανθρώπινη Χοριακή Γοναδοτροπίνη» (hCG) για να βοηθήσει την παραγωγή σπέρματος στους άνδρες, που δεν είναι γόνιμοι επειδή έχουν μερικές ορμόνες σε χαμηλά επίπεδα.

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Στις γυναίκες το Gonai χορηγείται συνήθως κάθε μέρα. Ανάλογα την περίπτωση αλλάζει και η δοσολογία καθώς και τα χρονικά διαστήματα της αγωγής. Η συνήθης αρχική δόση του φαρμάκου είναι 75 έως 150 IU (0,12 έως 0,24 ml) κάθε μέρα και η δόση μπορεί να αυξηθεί κάθε 7 ή κάθε 14 ημέρες κατά 37,5 έως 75 IU, μέχρι να επιτευχθεί η επιθυμητή απόκριση. Η μέγιστη ημερήσια δόση του Gonai συνήθως δεν είναι υψηλότερη των 225 IU (0,36 ml). Στους άνδρες η συνήθης δόση του Gonai είναι 150 IU (0,24 ml) μαζί με hCG τρεις φορές την εβδομάδα για μια χρονική περίοδο τουλάχιστον 4 μηνών. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί για τουλάχιστον 18 μήνες αν δεν ανταποκρίνεται αρχικά ο ασθενής.

Το Gonai προορίζεται για χορήγηση με υποδόρια ένεση. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για πολλαπλές ενέσεις. Η πρώτη ένεση θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη του γιατρού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανίζονται και στους άνδρες και στις γυναίκες είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις, όπως εξάνθημα, ερυθρότητα, κνίδωση, διόγκωση του προσώπου με δυσκολία στην αναπνοή, μπορεί μερικές φορές να είναι σοβαρές. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια όμως είναι πολύ σπάνια.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στις γυναίκες:

- ✓ Πόνος στην κατώτερη κοιλιακή χώρα συνδυαζόμενος με ναυτία ή εμετό μπορούν να είναι τα συμπτώματα του ΟΗSS.
- ✓ Το ΟΗSS μπορεί να γίνει σοβαρό με εμφανώς διογκωμένες ωοθήκες, μειωμένη παραγωγή ούρων, αύξηση βάρους, δύσπνοια ή/και πιθανή συγκέντρωση υγρού στο στομάχι ή στο θώρακά.
- ✓ Περιπλοκές του ΟΗSS, όπως συστροφή ωοθηκών ή πήξη του αίματος, μπορούν να συμβούν σπάνια.
- ✓ Σοβαρές περιπλοκές της πήξης του αίματος (θρομβοεμβολικά επεισόδια), ανεξαρτήτως του ΟΗSS, μπορούν να εμφανιστούν πολύ σπάνια. Αυτό μπορεί να προκαλέσει θωρακικό πόνο, δυσκολία στην αναπνοή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή

Ανεπιθύμητες ενέργειες στις γυναίκες είναι οι κύστει των ωοθηκών, κεφαλαλγία, τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, όπως πόνος, ερυθρότητα, μώλωπας, πρήξιμο ή/και ερεθισμός. Επίσης πόνος στην κοιλιακή χώρα ναυτία, εμετός, διάρροια, κοιλιακές επώδυνες μυϊκές συσπάσεις και πρήξιμο. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να υπάρξουν αλλεργικές αντιδράσεις, όπως εξάνθημα, ερυθρότητα, κνίδωση, διόγκωση του προσώπου με δυσκολία στην αναπνοή, μπορούν να συμβούν. Αυτές οι αντιδράσεις μερικές φορές μπορούν να είναι σοβαρές.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στους άνδρες είναι διάφορες τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, όπως πόνος, ερυθρότητα, μώλωπας, πρήξιμο ή/και ερεθισμός. Αρκετά μπορεί να υπάρξει πρήξιμο των φλεβών πάνω και πίσω από τους όρχεις (κιρσοκήλη), αύξηση του μεγέθους των μαστών, ακμή ή αύξηση βάρους. Πολύ σπάνια μπορεί να υπάρξουν αλλεργικές αντιδράσεις, όπως εξάνθημα, ερυθρότητα, κνίδωση, διόγκωση του προσώπου με δυσκολία στην αναπνοή, μπορούν να συμβούν. Αυτές οι αντιδράσεις μερικές φορές μπορούν να είναι σοβαρές.

Αντενδείξεις: δεν επιτρέπεται η χρήση του Gonal σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη, επίσης σε περίπτωση όγκου στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση. Στις γυναίκες με διογκωμένες ωοθήκες ή κύστες των ωοθηκών άγνωστης αιτιολογίας και σε περιπτώσεις με γυναικολογική αιμορραγία άγνωστης αιτιολογίας με καρκίνο στις ωοθήκες, μήτρα ή μαστούς δεν επιτρέπεται η χρήση του φαρμάκου. Τέλος σε περιπτώσεις καταστάσεων που καθιστούν αδύνατη την κύηση, όπως ανεπάρκεια των ωοθηκών (πρώιμη εμμηνόπαυση) ή δυσπλασία των γεννητικών οργάνων. Στους άντρες δε συνιστάται η χορήγηση σε περιπτώσεις με βλάβη των όρχεων που δεν θεραπεύεται.³¹

3.3. Φαρμακευτικό Προϊόν Bemfola

Το φαρμακευτικό προϊόν Bemfola παρασκευάστηκε από την εταιρεία βιοτεχνολογίας Finox με έδρα την Ελβετία (Finox AG, Burgdorf, Switzerland). Η εταιρεία αυτή ασχολείται με προϊόντα που αφορούν τη γυναικεία γονιμότητα. Στις 27 Μαρτίου 2014 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή χορήγησε άδεια κυκλοφορίας, η οποία ισχύει σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση, για το Bemfola (EMA, 2014).³⁵

Το 2016 τα δικαιώματα του φαρμάκου δόθηκαν στην εταιρεία Richter (Gedeon Richter Plc.) με έδρα την Βουδαπέστη της Ουγγαρίας. Σύμφωνα με τον Dr. Willy Michel, ιδρυτή, του συμβουλίου και κύριο μέτοχο της Finox, η απόδοση των δικαιωμάτων του φαρμάκου στην εταιρεία Richter θα βοηθήσει πολύ στην προώθηση του Bemfola, θεωρώντας την ως μια από τις κορυφαίες εταιρείες στην ανάπτυξη και στο μάρκετινγκ προϊόντων που αφορούν την γυναικεία υπογονιμότητα και γενικώς των προϊόντων που αφορούν την επίλυση των προβλημάτων υγείας των γυναικών παγκοσμίως (Foxon G *et al.*, 2018).³⁴



Εικόνα 6: Απεικόνιση του φαρμάκου Bemfola.³⁶

Πηγή:

https://fertilityfertility2ultd.netdnssl.com/media/catalog/product/cache/1/image/9df78eab33525d08d6e5fb8d27136e95/f/i/fin_packaging_4.jpg

Ενδείξεις: Όπως προαναφέρθηκε το Bemfola είναι φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία θυλακιοτροπίνη άλφα η οποία είναι αντίγραφο της φυσικής ορμόνης FSH (Foxon G *et al.*, 2015).³⁷ Χορηγείται για τη θεραπεία των ακόλουθων ομάδων ασθενών:

- ✓ Σε γυναίκες που δεν παράγουν ωάρια και δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη (φάρμακο που διεγείρει τις ωοθήκες για την παραγωγή ωαρίων).
- ✓ Σε γυναίκες που υποβάλλονται σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (θεραπεία γονιμότητας), όπως είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση. Το Bemfola χορηγείται για να διεγείρει την παραγωγή περισσότερων του ενός ωαρίων στις ωοθήκες στο πλαίσιο της θεραπείας.
- ✓ Σε γυναίκες με σοβαρή ανεπάρκεια (πολύ χαμηλά επίπεδα) σε ωχρινότροπο ορμόνη (LH) και θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH). Το Bemfola χορηγείται σε συνδυασμό με φάρμακο που περιέχει LH για τη διέγερση της ωρίμανσης των ωαρίων στις ωοθήκες.
- ✓ Σε άνδρες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό (σπάνια νόσος που σχετίζεται με ορμονική ανεπάρκεια). Το Bemfola χορηγείται σε συνδυασμό με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) για τη διέγερση της παραγωγής σπερματοζωαρίων.

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Τα δοσολογικά σχήματα που συστήνονται για τη χορήγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα είναι εκείνα που χρησιμοποιούνται για την FSH που

προέρχεται από ούρα. Έτσι η δόση και η συχνότητα χορήγησης του Bemfola εξαρτώνται από τον σκοπό για τον οποίο χρησιμοποιείται και από την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Το φάρμακο χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή και η έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στην αντιμετώπιση προβλημάτων γονιμότητας. Το Bemfola διατίθεται υπό μορφή ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένη πένα και χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα μία φορά την ημέρα. Μετά την πρώτη ένεση, οι ενέσεις μπορούν να γίνονται από τους ασθενείς ή τους συντρόφους τους, εφόσον το επιθυμούν, έχουν λάβει την κατάλληλη εκπαίδευση και έχουν πρόσβαση σε συμβουλή ειδικού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι:

- ✓ Κεφαλαλγία
- ✓ Κύστεις ωοθηκών
- ✓ Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)
- ✓ Διαταραχές του γαστρεντερικού όπως κοιλιακό άλγος, κοιλιακό πρήξιμο, κοιλιακή δυσφορία, ναυτία, έμετος, διάρροια
- ✓ Στους άνδρες είναι συχνή η εμφάνιση ακμής η γυναικομαστία και η κίρσοκλήλη
- ✓ Αύξηση βάρους
- ✓

Αναφέρθηκε επίσης συχνά ήπιου έως μέτριου βαθμού σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας) και πρέπει να θεωρηθεί εγγενής κίνδυνος της διαδικασίας διέγερσης.

Το Bemfola δεν πρέπει να χορηγείται σε περίπτωση διόγκωσης των ωοθηκών ή κύστεων που δεν οφείλεται σε νόσο πολυκυστικών ωοθηκών ή σε περίπτωση ανεξήγητης αιμορραγίας από τον κόλπο.

Υπερδοσολογία: Τα αποτελέσματα της υπερδοσολογίας της θυλακιοτροπίνης άλφα είναι άγνωστα, παρόλο που είναι ενδεχόμενο να εμφανιστεί OHSS.

Η χρήση του Bemfola αντενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις:

- ✓ Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία θυλακιοτροπίνη άλφα, στην FSH ή σε κάποιο από τα έκδοχα της
- ✓ Όγκοι στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση
- ✓ Σε διόγκωση ωοθηκών ή ωοθηκική κύστη μη οφειλόμενη στο σύνδρομο

πολυκυστικών ωοθηκών

- ✓ Σε γυναικολογικές αιμορραγίες άγνωστης αιτιολογίας
- ✓ Σε καρκίνωμα ωοθήκης, μήτρας ή μαστού.
- ✓ Σε πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια
- ✓ Σε δυσπλασίες των γεννητικών οργάνων ασύμβατες με κύηση
- ✓ Σε ινομυώματα της μήτρας ασύμβατα με εγκυμοσύνη
- ✓ Πρωτοπαθής ανεπάρκεια όρχεων.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της θυλακιοτροπίνης άλφα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση της ωορρηξίας (π.χ. hCG, κιτρική κλομιφαίνη) μπορεί να ενδυναμώσει την απόκριση του ωοθυλακίου, ενώ η ταυτόχρονη χρήση των GnRH αγωνιστών ή ανταγωνιστών που οδηγούν στην απευαισθητοποίηση της υπόφυσης μπορεί να αυξήσει τη δόση της θυλακιοτροπίνης άλφα που χρειάζεται για να δημιουργήσει επαρκή ωοθηκική απόκριση.

3.4. Άλλα Βιο-ομοειδή Του Φαρμάκου Αναφοράς Gonal

Όπως είναι γνωστό, το Bemfola είναι το πρώτο βιο-ομοειδές του Gonal-f. Πιο πρόσφατα, το 2016 βγήκε στην αγορά ένα δεύτερο βιο-ομοειδές του Gonal, το Ovaleap® (Teva). Η εταιρεία **Teva UK**, ανακοίνωσε πρόσφατα την κυκλοφορία του νέου βιο-ομοειδούς φαρμάκου Ovaleap (θυλακιοτροπίνης άλφα r-hFSH). Το φάρμακο αυτό έχει εγκριθεί από την EMA (European Medicines Agency), (Strowitzki T *et al.*, 2016).³⁸

Όπως αναφέρθηκε, το Ovaleap είναι βιο-ομοειδές του Gonal-f επομένως χορηγείται για τους ίδιους λόγους με το Gonal και έχει το ίδιο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με αυτό. Χορηγείται και αυτό με επαναχρησιμοποιούμενο στυλό από τον ασθενή το οποίο διατίθεται σε διάφορες περιεκτικότητες (300 IU, 450 IU and 900 IU), (Gertz B *et al.*, 2013).³⁹



Εικόνα 7: Απεικόνιση του φαρμάκου Ovaleap.⁴⁰

Πηγή: <https://vertassets.blob.core.windows.net/image/3b4005fd/3b4005fd-b8db-4caf-94e4-f466b9ad4fd3/ovaleap.jpg>.

4. Σύγκριση Των Φαρμάκων Gonal & Bemfola

4.1. Σύγκριση Φαρμακοκινητικής Των Φαρμάκων Gonal & Bemfola

Τόσο το Gonal όσο και το Bemfola ανήκουν στη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες του φύλου και ρυθμιστές του γεννητικού συστήματος, γοναδοτροπίνες. Οι φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες είναι ίδιες (Schellekens H et al., 2015).⁴¹

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα κατανέμεται στο υγρό του εξωκυττάριου χώρου με έναν αρχικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ώρες και απομακρύνεται από το σώμα με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 ημέρα. Ο σταθερός όγκος κατανομής και η συνολική κάθαρση είναι 10 l και 0,6 l/ώρα αντίστοιχα. Το 1/8 της χορηγούμενης δόσης θυλακιοτροπίνης άλφα αποβάλλεται από τα ούρα. Μετά την υποδόρια χορήγηση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα τριπλασιάζεται αθροιστικά φτάνοντας σε σταθερό ρυθμό μέσα σε 3-4 μέρες. Σε γυναίκες που η ενδογενής έκκριση γοναδοτροπινών είναι περιορισμένη, η θυλακιοτροπίνη άλφα έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει αποτελεσματικά την ανάπτυξη των ωθυλακίων και την στεροειδογένεση, παρά τα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της LH. Παρακάτω δίνεται σαν παράδειγμα ένας πίνακας που συγκρίνει την φαρμακοκινητική και τη βιοδιαθεσιμότητα των δύο φαρμάκων (Schellekens H et al., 2015).⁴¹

Πίνακας 1: Φαρμακοκινητική και βιοδιαθεσιμότητα των Bemfola και Gonal.⁴²

Πηγή: Wolzt M et al. 2016

| Parameter | Treatment | | | |
|------------------------|-----------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| | r-hFSH | Bemfola [®] (n = 24) | Gonal-f [®] (n = 23) | 90 % CI (Bemfola [®] vs. Gonal-f [®])**** |
| C_{max} (IU/L) | | 5.69* | 6.01* | 94.7 % (89.2 %, 100.6 %) |
| T_{max} (h) | | 24.0 (6.0–24.0)** | 24.0 (9.0–24.0)** | – |
| AUC_{0-192} (IU h/L) | | 424.90* | 432.75* | 98.2 % (84.7 %, 113.9 %) |
| $T_{1/2}$ (h) | | 43.58 (14.17)*** | 42.58 (16.47)*** | – |
| K_e (1/h) | | 0.0075 (0.003)*** | 0.0077 (0.002)*** | – |

C_{max} maximum drug concentration, T_{max} time to reach maximum drug concentration, AUC_{0-192h} , area under the concentration curve from time 0 to 192 h, $t_{1/2}$ elimination half-life, K_e elimination rate constant

* Geometric mean

** Median (range)

*** Arithmetic mean (SD)

**** Parametric means

Σύμφωνα με μία άλλη μελέτη πάνω στην φαρμακοκινητική και την ασφάλεια των Bemfola και Gonal (Michael W. et al, 2015) τα συμπεράσματα ήταν παρόμοια.⁴² Σε αυτή την έρευνα πήραν μέρος 32 γυναίκες ηλικίας 18-38 χρονών και δείκτη μάζας σώματος (BMI) μεταξύ 17 και 29 kg/m², στις οποίες χορηγήθηκε απλή δόση 225 IU Bemfola και Gonal-f. Η μελέτη έγινε στο Medical University της Βιέννης στο τμήμα της Κλινικής Φαρμακολογίας, την περίοδο μεταξύ Ιανουαρίου και Αυγούστου του 2009. Η έρευνα χρηματοδοτήθηκε από την Polymun Scientific Gmb.

Από τους 32 ασθενείς, τελικά πήραν μέρος 23 αφού έπρεπε να εξαιρεθούν οι 8. Μέσος όρος ηλικίας ήταν 23 χρονών.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η απλή δόση του βιο-ομογενούς Bemfola

έχει συγκρίσιμα προφίλ με το Gonal-f τόσο στην φαρμακοκινητική όσο και στην ασφάλεια όταν χορηγείται σε υγιείς νέες γυναίκες.

Έχουν γίνει αρκετές παρόμοιες μελέτες που αφορούν την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και το βιοχημικό προφίλ των δύο αυτών φαρμάκων και τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα. Παράδειγμα μελέτες πάνω στον αριθμό των ωρίων που παράγονται κάτω από ανάλογες αναπαραγωγικές μεθόδους: (Bergh *et al*, 1997, Bühler, Naether, 2011, Frydman *et al*, 2000, Jayaprakasan *et al*, 2010, Schats *et al*, 2000).^{44,45,46,47,48}

Επίσης, όσο αφορά τη βιοσυγγένεια μεταξύ των δύο φαρμάκων ανάλογες έρευνες έχουν δημοσιευτεί: (Recombinant Human FSH Study Group, 1995, Bergh *et al*, 1997, Frydman *et al*, 2000, Schats *et al*, 2000, Balen *et al*, 2007).^{44,46,48,49}

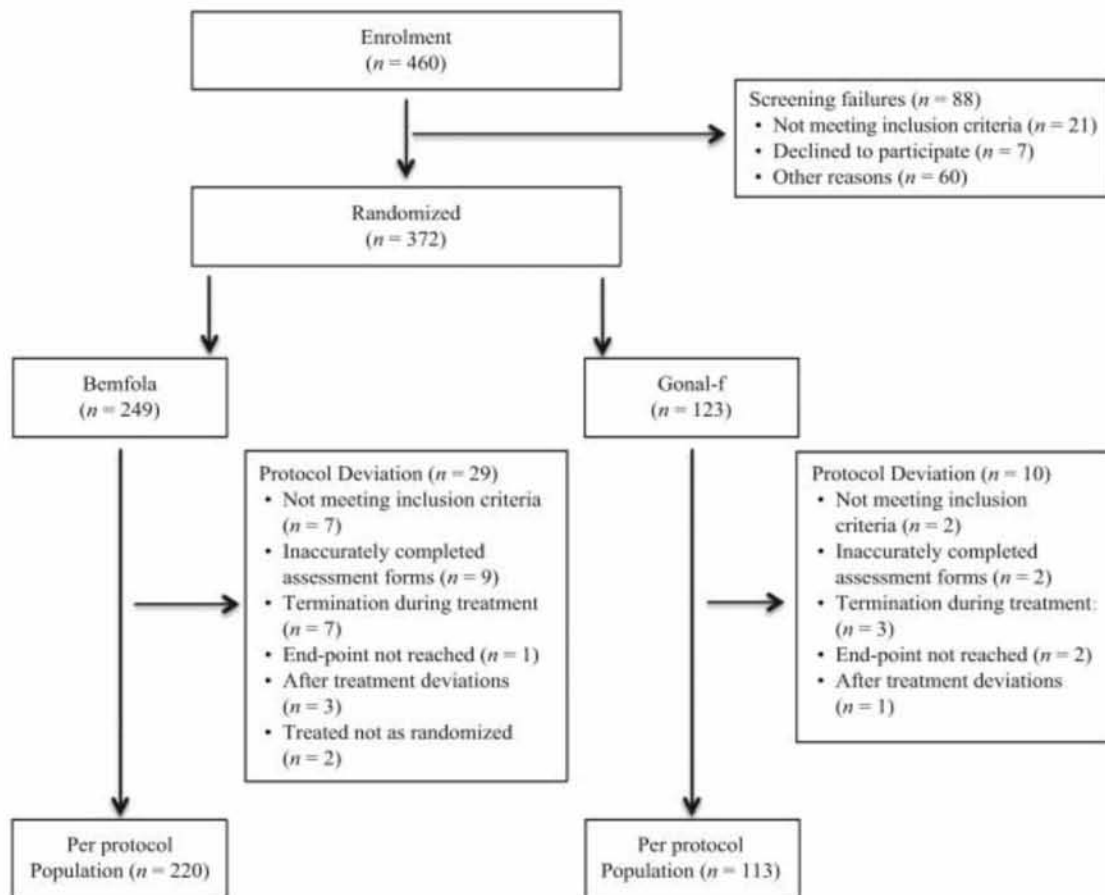
4.2. Σύγκριση Αποτελεσματικότητας Των φαρμάκων Gonal & Bemfola

Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων Gonal και Bemfola έχει συγκριθεί σε διάφορες κλινικές μελέτες.

Σύμφωνα με μία έρευνα πάνω στην αποτελεσματικότητα και την ασφαλή χρήση αυτών των δύο φαρμάκων (M.Rettenbacher *et al*, 2015), προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα:⁴³

Επειδή το Bemfola είναι βιο-ομοειδές του Gonal, τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας αναμενόταν να είναι πολύ κοντά όσο αφορά την αποτελεσματικότητα των δύο αυτών φαρμάκων. Στην έρευνα συμμετείχαν 15 κέντρα αναπαραγωγής και θεραπείας της υπογονιμότητας σε όλη την Ευρώπη.

Ποιο αναλυτικά: 2 κέντρα στην Αυστρία, 3 στη Δανία, 2 στη Γερμανία, 2 στην Ισπανία, 1 στην Ελβετία και 2 στο Ηνωμένο Βασίλειο. Συμμετείχαν 460 αρχικά γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκαν 150 IU Bemfola ή 150 IU Gonal-f. Η έρευνα διεξάγει το διάστημα από τον Ιούλιο του 2010 μέχρι το Απρίλιο του 2012. Από την έρευνα εξαιρέθηκε ένα ποσοστό και τελικά συμμετείχαν 220 ασθενείς που τους χορηγήθηκε Bemfola και 113 που τους χορηγήθηκε Gonal. Οι γυναίκες ήταν ηλικίας από 20-38 χρονών και ο δείκτης μάζας τους (BMI) ήταν μεταξύ 18 και 30 kg/m². Τα αποτελέσματα αυτά φαίνονται στο παρακάτω διάγραμμα:



Εικόνα 8: Χαρακτηριστικά των ασθενών.⁴³

Πηγή: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1472648315000474-rbmo1300-fig-0002.jpg>.

Με βάση τα αποτελέσματα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές κατά τη χορήγηση της r-hFSH από τα δύο διαφορετικά φάρμακα. Συγκρίθηκε το μέγεθος των ωοθηκών και η συγκέντρωση της οστραδιόλης. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τα στοιχεία που ερευνήθηκαν είναι συγκεντρωμένα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά των ασθενών και στοιχεία μελέτης.⁴³

Πηγή: M.Rettenbacher *et al*, 2015

| | Bemfola | Gonal-f |
|--|---------|---------|
| | n = 249 | n = 123 |

| Demographic Characteristics | | |
|---|-----------------|-----------------|
| Age (\pmSD), years | 31.8 (4.03) | 32.1 (3.76) |
| BMI (\pmSD), kg/m² | 22.7 (2.88) | 22.4 (2.56) |
| Race, n (%) | | |
| White | 226 (91.9) | 117 (95.1) |
| Asian | 12 (4.9) | 3 (2.4) |
| African | 2 (0.8) | 1 (0.8) |
| Other | 6 (2.4) | 2 (1.6) |
| FSH baseline concentration (IU/L) | 6.9 (1.50) | 6.9 (1.56) |
| Antral follicle count (mean SD) | 15.1 (3.77) | 15.3 (3.83) |
| GnRH-agonist duration (days; mean SD) | 23.5 (7.92) | 22.7 (7.46) |
| AMH \geq 24 pmol/L, n (%) | 106 (42.6) | 47 (38.2) |
| Assessment of stimulation phase | | |
| Mean total dose of r-hFSH (SD) IU | 1555.7 (293.00) | 1569.2 (259.20) |

| | | |
|---|-----------------|-----------------|
| Duration of FSH medication (SD) days | 10.6 (1.91) | 10.7 (1.72) |
| Number of follicles (SD) | | |
| ≥12 mm | 11.8 (4.73) | 11.1 (4.23) |
| ≥15 mm | 8.3 (3.81) | 7.7 (3.60) |
| ≥17 mm | 4.9 (3.29) | 4.5 (2.71) |
| Oestradiol serum concentrations (SD), pmol/L | | |
| Day of HCG | 8982.3 (6535.3) | 7704.2 (5345.8) |
| Day 8 | 3958.9 (3699.4) | 3234.0 (2428.1) |
| Safety assessment | | |
| OHSS, <i>n</i> (%) | 14 (5.6) | 4 (3.3) |
| Patients with OHSS and AMH ≥ 24 pmol/L | 8 (57.1) | 1 (25.0) |
| Patients with dose reduction due to risk of hyperstimulation, <i>n</i> (%) | 38 (15.3) | 16 (13.0) |
| Patients with coasting due to risk of hyperstimulation, <i>n</i> (%) | 3 (1.2) | 3 (2.4) |
| Patients with hCG withdrawal due to risk of | | |

| | | |
|--------------------------|---------|---------|
| hyperstimulation, (n, %) | 5 (2.0) | 1 (0.8) |
|--------------------------|---------|---------|

AMH = anti-Müllerian hormone; BMI = body mass index; GnRH = gonadotrophin-releasing hormone; OHSS = ovarian hyperstimulation syndrome; r-hFSH = recombinant FSH; SD = standard deviation.

Τα αποτελέσματα της έρευνας φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 3: Αποτελέσματα χορήγησης Gonal και Bemfola.⁴³

Πηγή: M.Rettenbacher *et al*, 2015

| | Bemfola | EU-Gonal-f |
|---|----------------|----------------|
| Per protocol population (patients with oocyte retrieval after completed treatment cycle) | <i>n</i> = 220 | <i>n</i> = 113 |
| Number of oocytes retrieved ± SD | 10.8 ± 5.11 | 10.6 ± 6.06 |
| Intention-to-treat population | <i>n</i> = 249 | <i>n</i> = 123 |
| Number of oocytes retrieved ± SD | 10.7 ± 5.62 | 10.4 ± 6.14 |
| Number of embryos/blastocysts transferred (mean ± SD) | 1.5 ± 0.52 | 1.6 ± 0.53 |
| Number of patients with transferred embryos, <i>n</i>(%) | | |
| Day 2 | 82 (32.9) | 36 (29.2) |

| | | |
|---|-------------|------------|
| Day 3 | 53 (21.3) | 28 (22.8) |
| Number of patients with transferred blastocysts, <i>n</i> (%) | | |
| Day 4 | 10 (4.0) | 2 (1.6) |
| Day 5 | 76 (30.5) | 46 (37.4) |
| Patients with good response^b | 225 (90.4) | 112 (91.0) |
| Cycle cancellations | 13 (5.2) | 5 (4.1) |
| Cumulus oophorus Maturity, <i>n</i> (%) | | |
| Very mature | 214 (9.1) | 106 (9.4) |
| Mature | 1773 (75.7) | 849 (75.3) |
| Immature | 339 (14.5) | 160 (14.2) |
| Nuclear maturity, <i>n</i> (%) | | |
| Germinal vesicle | 203 (9.5) | 92 (9.1) |
| Metaphase I | 154 (7.2) | 78 (7.7) |
| Metaphase II | 1788 (83.4) | 845 (83.3) |

| | | |
|--|-------------------|-------------------|
| Number of blastomeres at day 3 (mean ± SD) | 6.6 ± 2.41 | 6.4 ± 2.49 |
| Absence of multinucleation at day 3, <i>n</i> (%) | 927 of 990 (93.6) | 512 of 545 (93.9) |
| Fertilization rate (mean ± SD) | 66.1 ± 24.84 | 64.0 ± 24.76 |
| Patients with embryo transfer, <i>n</i> (%) | 224 (89.9) | 114 (92.7) |
| Patients with cryopreservation, <i>n</i> (%) | 103 (41.4) | 55 (44.7) |
| Implantation rate, <i>n</i> (%)^c | 110 of 346 (31.8) | 66 of 180 (36.7) |
| Biochemical pregnancy rate per embryo transfer, <i>n</i>(%) | 116 (51.8) | 60 (52.6) |
| Clinical pregnancy rate per embryo transfer, <i>n</i> (%)^d | 90 (40.2) | 55 (48.2) |
| Ongoing pregnancy per embryo transfer, <i>n</i> (%)^e | 84 (37.5) | 51 (44.7) |
| Patients with liveborn children, <i>n</i> (%) | 80 (35.7) | 50 (43.9) |
| Second treatment cycle | <i>n</i> = 72 | <i>n</i> = 38 |
| Clinical pregnancy rate per embryo transfer, <i>n</i> (%)^d | 25 (38.5) | 10 (27.8) |
| Ongoing pregnancy per embryo transfer, <i>n</i> (%)^e | 22 (33.8) | 9 (25.0) |

Σύμφωνα με τα παραπάνω, τόσο το Bemfola όσο και το Gonal μετά από τη στατιστική αξιολόγηση, έδειξαν ότι έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα στην πρωταρχική φυσιολογική λειτουργία της FSH το οποίο είναι καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Πιο συγκεκριμένα η θεραπεία με Bemfola είχε ως αποτέλεσμα ένα αριθμό ωοκυττάρων στατιστικά ισοδύναμο με εκείνο των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Gonal-f. Η διαφορά θεραπείας ήταν 0,27 ωοκύτταρα (εμπιστοσύνη 95% διάστημα: -1,34, 1,32) που δίδει τιμή P για ισοδυναμία $P = 0,0003$, αποδεικνύοντας την ισοδυναμία όπως έχει προκαθοριστεί στο σχέδιο στατιστικής ανάλυσης (λιγότερα από τρία ωάρια). Ακόμα η θεραπεία με Bemfola είχε ως αποτέλεσμα έναν παρόμοιο αριθμό ασθενών με εμβρυομεταφορά και κρυσσυντήρηση σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν Gonal-f (Πίνακας 3). Οι κύριες παραμέτρους ποιότητας εμβρύου που παρατηρήθηκαν (ο μέσος αριθμός βλαστομερών και η απουσία πολυπυρήνων) ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες. Τέλος ο κύκλος θεραπείας 1 οδήγησε σε ρυθμό εμφύτευσης για το Bemfola που ήταν παρόμοιος με εκείνον που αναφέρθηκε για το Gonal-f (Bemfola: 31,8% · Gonal-f: 36,7%) (Πίνακας 3). Ποσοστά βιοχημικής και κλινικής εγκυμοσύνης ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Τα ποσοστά των ασθενών με συνεχιζόμενη εγκυμοσύνη και τα ζωντανά παιδιά δεν αποκάλυψαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Ο μέσος αριθμός μεταφερόμενων εμβρύων και βλαστοκυττάρων ήταν ελαφρώς υψηλότερος στην ομάδα Gonal-f σε σύγκριση με την ομάδα Bemfola, με τάση προς έναν μεγαλύτερο αριθμό βλαστοκυττάρων που μεταφέρθηκαν στην ομάδα Gonal-f (Πίνακας 3).

4.3. Σύγκριση Ασφαλούς Χορήγησης Των Φαρμάκων Gonal & Bemfola

Σύμφωνα με την πρώτη έρευνα που αναλύσαμε πάνω την ασφαλή χρήση αυτών των δύο φαρμάκων (Rettenbacher M et al, 2015),⁴³ προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των δύο αυτών φαρμάκων είναι συναφείς. Η πιο συνηθισμένη παρενέργεια και στα δύο φάρμακα ήταν ο πονοκέφαλος, οι κύστες στις ωοθήκες, και τοπικοί ερεθισμοί στο σημείο της ένεσης (πόνος, κοκκίνισμα, αιμάτωμα). Όσο αφορά το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS), τα αποτελέσματα ήταν πάλι πολύ κοντά: 5.6% στους ασθενείς που χορηγήθηκε Bemfola και 3.3% στους ασθενείς που χορηγήθηκε Gonal-f. Σε 14 ασθενείς που χορηγήθηκε Bemfola και εμφάνισαν OHSS, το επίπεδο AMH ήταν 24 pmol/L και ο αντίστοιχος αριθμός ασθενών που τους χορηγήθηκε Gonal, ήταν 4.

Ανοσιολογικό προφίλ: Ύστερα από ανάλυση των ανάλογων αντισωμάτων τόσο στην περίπτωση του Bemfola όσο και του Gonal-f, δεν βρέθηκαν περιστατικά που να δείχνουν κάποια ανοσοβιολογική απόκριση σε κάποιο στάδιο του κύκλου θεραπείας.

Σύμφωνα με την δεύτερη έρευνα που αναλύσαμε πάνω την ασφαλή χρήση αυτών των δύο φαρμάκων (Michael W. et al, 2015)⁴², προέκυψαν παρόμοια αποτελέσματα: 78% εμφάνισε ήπια συμπτώματα, 22% αρκετά σοβαρά, ενώ δεν υπήρξαν αναφορές για πολύ σοβαρά συμπτώματα. Και σ'αυτή την έρευνα ο πονοκέφαλος ήταν το πιο συχνό ανεπιθύμητο σύμπτωμα σε ποσοστό 63%, ενώ παρατηρήθηκαν ερεθισμοί σε ποσοστό 46% των ασθενών. Από τα αποτελέσματα μετά από ηλεκτροκαρδιογράφημα, από τα βιοσήματα, και από τις υπόλοιπες εξετάσεις που έγιναν στους ασθενείς, δεν συνέτρεξε λόγος οποιασδήποτε ανησυχίας πάνω στην κλινική εικόνα των ασθενών.

Ανοσιολογικό προφίλ: Και σε αυτή την έρευνα, δεν ανιχνεύτηκαν συγκεκριμένα αντισώματα για τα δύο αυτά φάρμακα.

Συμπερασματικά, το Bemfola και το Gonal φαίνεται να έχουν πολύ κοντινά προφίλ πάνω στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια τους κατά την χορήγησή τους σε ασθενείς για τη θεραπεία της υπογεννητικότητας.

5. Μεριδίο Αγοράς Των Δύο Φαρμάκων

5.1. Φιλοσοφία Της Εταιρείας Gedeon Richter

Η εταιρεία Richter, η οποία κατέχει τα δικαιώματα του βιο-ομοειδούς Bemfola το οποίο και μελετάμε, ανέκαθεν έδινε μεγάλη βαρύτητα στο να προσφέρει αξιόπιστα καθώς και τελευταίας τεχνολογίας προϊόντα παγκοσμίως.

Η Richter είναι η μεγαλύτερη Ουγγρική φαρμακευτική βιομηχανία, η οποία έχει φαρμακευτικό δίκτυο το οποίο απλώνεται στις 5 ηπείρους με περισσότερα από 29 αντιπροσωπίες και 40 εμπορικές εταιρείες παγκοσμίως και οι δραστηριότητες της εταιρείας υποστηρίζονται από περισσότερες από 6 θυγατρικές.

Η εταιρεία διαθέτει ένα ευρέως γνωστό εμπορικό σήμα και εδραιωμένο δίκτυο πωλήσεων στην Ουγγαρία, την Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη και στις χώρες της ΚΑΚ. Μέχρι το τέλος του 2011 ο όμιλος είχε συστήσει το τους ιατρικούς αντιπροσώπους πωλήσεων και το δίκτυο μάρκετινγκ στη Δυτική Ευρώπη ενώ το 2013 η εταιρεία ξεκίνησε να επεκτείνεται στη Λατινική Αμερική προκειμένου να διανείμει τα γυναικολογικά προϊόντα της εταιρείας στην περιοχή

αυτή. Δρώντας βάση στρατηγικών συμφωνιών μεταξύ εταιρειών και μακροπρόθεσμων συμβάσεων κατά τις οποίες η εταιρεία υποχρεούται να διανέμει τα προϊόντα της, η Richter εμπορεύεται τα προϊόντα της στους συνεργάτες της στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Περισσότερο από το 90% του ετήσιου κύκλου εργασιών της εταιρείας προκύπτει από εξαγωγές ύψους 1320,2 εκατ. ευρώ για το 2017. Οι μεγαλύτερες αγορές περιλαμβάνουν τη Ρωσία, τη Ρουμανία, την Πολωνία, την Κίνα, τη Γερμανία και τις ΗΠΑ.

Κύριος στόχος της Εταιρείας είναι να είναι σε θέση να ικανοποιήσει τις απαιτήσεις της αγοράς με ευέλικτο και αποδοτικό τρόπο, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στη μείωση του κατακερματισμού της γκάμας των προϊόντων της. Κατά συνέπεια, η πλειοψηφία των δέκα πιο διαδεδομένων παρασκευασμάτων της προέρχονται από τις τρεις σημαντικότερες θεραπευτικές ομάδες. Οι πωλήσεις προϊόντων γυναικολογίας, καρδιαγγειακού και κεντρικού νευρικού συστήματος αντιπροσωπεύουν το 76% των πωλήσεων στον τομέα της φαρμακευτικής βιομηχανίας (Richter.hu, 2019).⁵⁰

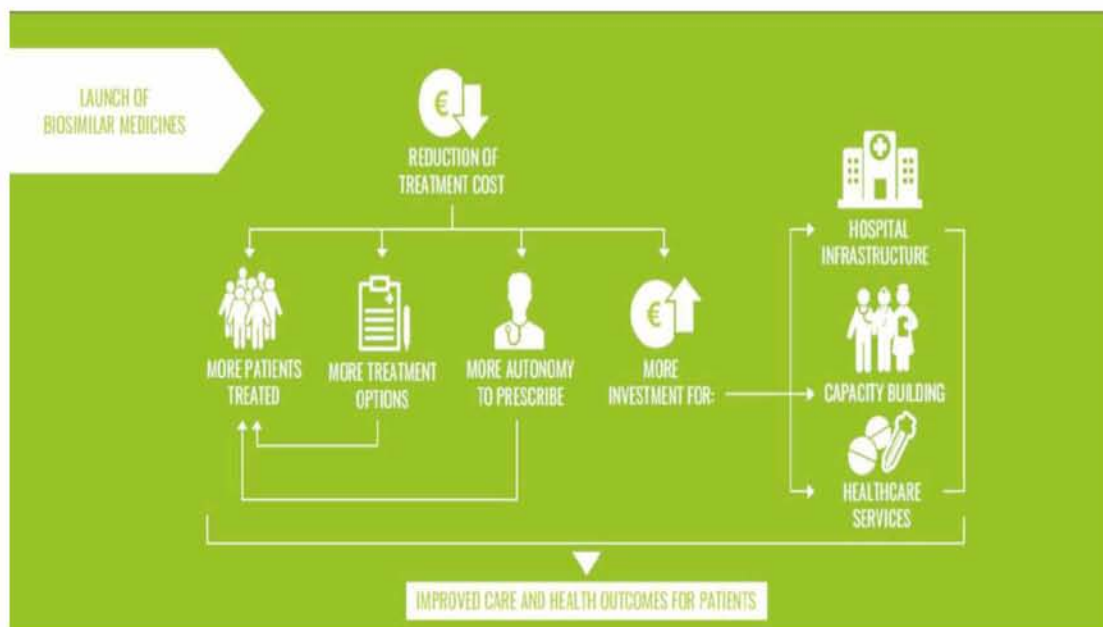
Το επίτευγμα της εταιρείας με την εκτόξευση του Bemfola σε περισσότερες από 20 χώρες μέσα σε 12 μήνες και την επίτευξη διψήφιου μεριδίου αγοράς σε πολλές από αυτές. Η Richter που εμπορεύεται το Bemfola, καθώς το υπάρχον χαρτοφυλάκιο και η προσέγγισή θεωρείται ως ένας από τους ηγέτες στην ανάπτυξη και εμπορία προϊόντων γυναικείας υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως (CenterWatch News, 2016).⁵¹

5.2. Είσοδος Των Βιο-ομοειδών Στην Αγορά

Τα βιο-ομοειδή αποτελούν σημαντικό μέρος της φαρμακευτικής αγοράς με συνολικό τζίρο 238€ δις παγκοσμίως για το 2017, ο οποίος αναμένεται να φτάσει τα 388€ δις το 2022. Ένας σημαντικός αριθμός παραγωγών που υπολογίζεται σε 184 παγκοσμίως, επενδύει σήμερα στην ανάπτυξη και εμπορική εκμετάλλευση των βιο-ομοειδών, δημιουργώντας έτσι προσδοκίες για παροχή υψηλής ποιότητας θεραπειών σε χαμηλότερο κόστος.

Τα βιο-ομοειδή αποτελούν ένα εργαλείο που μπορεί να αμβλύνει τις εντάσεις των προβλημάτων που παράγονται από την δραματική αύξηση του κόστους θεραπείας των παθήσεων του σύγχρονου κόσμου, αλλά και της καλύτερης πρόσβασης των ασθενών στις αναγκαίες και σύγχρονες για αυτούς θεραπείες. Σύμφωνα με το IMS τα βιο-ομοειδή έχουν την δυνατότητα να συμβάλουν στην μείωση του των δαπανών τουλάχιστον κατά 10€ δις ανάμεσα στα έτη 2016 και 2020 στις 5 Ευρωπαϊκές χώρες που διεξήχθη σχετική μελέτη που δημοσιεύτηκε το Σεπτέμβριο του 2018. Με αυτό τον τρόπο θα αμβλυνόταν και οι οικονομικές

πιέσεις που ασκούνται στα ασφαλιστικά ταμεία , από τους δημοσιονομικούς περιορισμούς, που ποικίλουν από χώρα σε χώρα και σε χώρες όπως η Ελλάδα έχουν καταστεί ασφυκτική (Αλεβιζόπουλος, 2018).⁵⁷



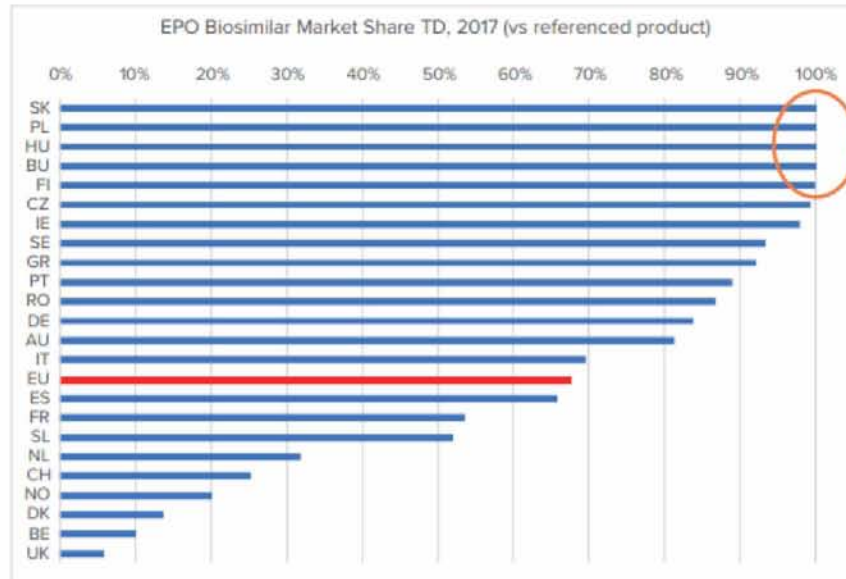
Εικόνα 9: Είσοδος & ωφέλοι βιο-ομοειδών.⁵⁷

Πηγή: Αλεβιζόπουλος (2018), Τιμολόγηση και αποζημίωση βιο-ομοειδών, Συνέδριο Βιο-ομοειδών, Αθήνα 2018.

Σε ορισμένες χώρες τα βιο-ομοειδή σε σύγκριση με τα πρωτότυπα φάρμακα, έχουν καταλάβει ολόκληρη την αγορά. Στις περιπτώσεις που το βιο-ομοειδή υπάρχουν στην Ευρωπαϊκή αγορά για αρκετά χρόνια, παρατηρείται ότι σε πολλές χώρες που ανήκουν στην Ευρωπαϊκή ένωση έχουν αντικαταστήσει κατά 100% τα πρωτότυπα φάρμακα. Υπάρχουν πολλά παραδείγματα χωρών στα οποία το πρωτότυπο φάρμακο δεν είναι πλέον διαθέσιμο και τα βιο-ομοειδές κατέχει ολοκληρωτικά το μερίδιο της αγοράς στη διεξαγωγή της θεραπείας. Η έρευνα που διεξήχθητε από την IQVIA και μας δείχνει το συγκεκριμένο αποτέλεσμα πρέπει να σημειωθεί ότι αναφέρεται στα βιο-ομοειδή φάρμακα σε σύγκριση με τα πρωτότυπα και όχι σε όλη την αγορά των φαρμάκων.

Οι χώρες οι οποίες επιλέγουν να χρησιμοποιούν βιο-ομοειδή είναι συνήθως εκείνες που

έχουν χαμηλό gdp κατά κεφαλήν (gdp per capita) στην Ευρώπη, όπου το κίνητρο να αλλάξουν στα βιο-ομοειδή είναι μεγαλύτερο καθώς είναι λιγότερο κοστοβόρα και το ίδιο αποτελεσματικά.

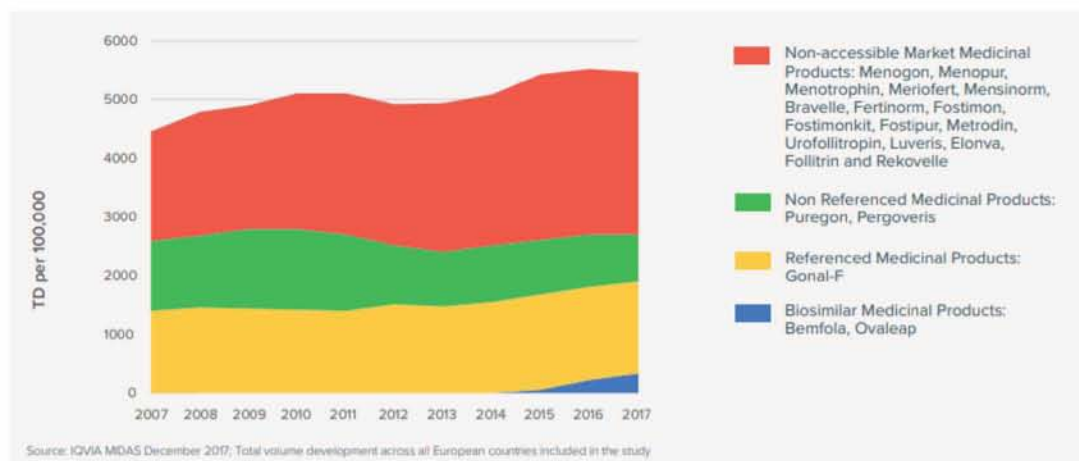


Εικόνα 10: Biosimilar Market Share TD, 2017 (vs reference product).⁵²

Πηγή: The impact of biosimilar competition in Europe. (2018). IQVIA.

Παρατηρείται από τα παραπάνω σχεδιαγράμματα ότι η Ελλάδα (GR) βρίσκεται ανάμεσα στις πρώτες χώρες οι οποίες έχουν αντικαταστήσει τα βιο-ομοειδή με τα πρωτότυπα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, το βιο-ομοειδές φάρμακο Bemfola το οποίο και μελετάμε εισήχθηκε στην αγορά το 2014 στην Ευρώπη. Από τη στιγμή που το συγκεκριμένο φάρμακο κυκλοφόρησε καταλαμβάνει κάθε χρόνο όλο και μεγαλύτερο μερίδιο αγοράς σε σύγκριση με το πρωτότυπο Gonal-F όπως παρατηρείται και από το παρακάτω διάγραμμα.



Εικόνα 11: Μεταβολές στην αγορά με την είσοδο των βιο-ομοειδών. ⁵²

Πηγή: The impact of biosimilar competition in Europe. (2018). IQVIA.

Συγκεκριμένα στην Ελλάδα το 2017 το μερίδιο αγοράς του Bemfola και του Ovaleap, των δύο βιο-ομοειδών ορμονών φολιτροπίνης αλφα, σε σύγκριση με το Gonal-F, το οποίο είναι το πρωτότυπο φάρμακο, αυξήθηκε κατά 24% και διαθέτουν συνολικά το 7% της συνολικής αγοράς των φαρμάκων, επιπλέον την ίδια χρονιά η τιμή των δύο βιο-ομοειδών σε σύγκριση με το Gonal-F ήταν 12% χαμηλότερη. Αν συγκρίνουμε τα ποσοστά της Ελλάδας με εκείνα της Ευρώπης παρατηρούμε ότι το Bemfola και το Ovaleap καταλαμβάνουν το 18% του μεριδίου της αγοράς και η τιμή τους σε σύγκριση με το Gonal-F είναι κατά 8% μικρότερη.

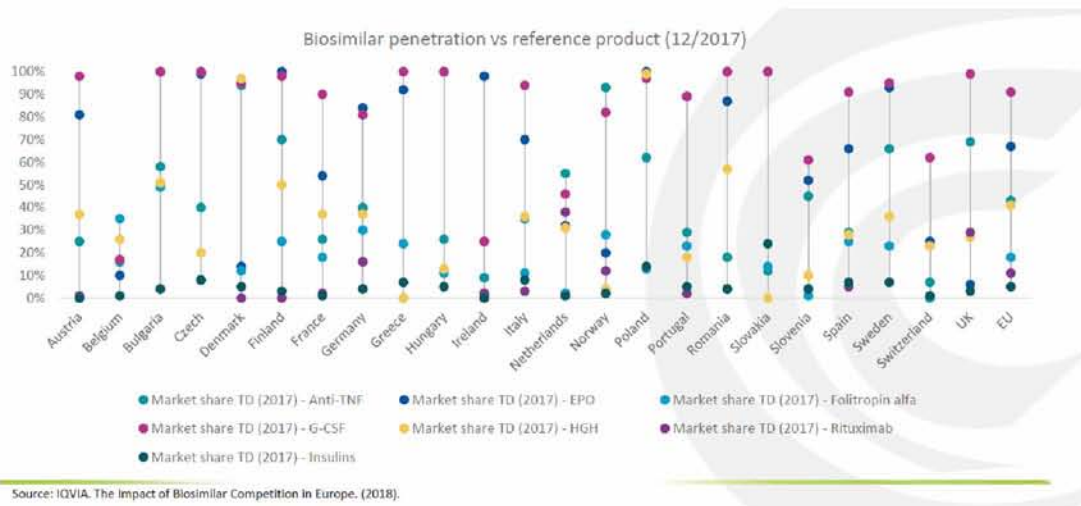
| | Market share TD (2017) | | | Price per TD (2017/Yr before BS entry) | | | Volume TD (2017/Yr before BS entry) | | | TD/capita (Yr before BS entrance) | TD per capita | First Recorded Sales of Biosimilars |
|----|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------|--|------------------------------|--------------|-------------------------------------|------------------------------|--------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------------|
| | Biosimilar vs Referenced product | Biosimilar vs Accessible market | Biosimilar vs Total market | Biosimilar and Referenced product | Biosimilar Accessible market | Total market | Biosimilar and Referenced product | Biosimilar Accessible market | Total market | | | |
| AU | 0% | 0% | 0% | 0% | -1% | -49% | 1486% | 368% | 511% | 0.005 | 0.029 | 2014 |
| BE | 35% | 22% | 9% | -6% | -3% | -9% | 33% | 21% | 27% | 0.040 | 0.050 | 2015 |
| BU | 49% | 11% | 6% | -13% | -9% | 27% | 115% | -15% | -47% | 0.009 | 0.005 | 2016 |
| CZ | 8% | 6% | 3% | -20% | -18% | -14% | 31% | 37% | 35% | 0.052 | 0.070 | 2015 |
| DK | 12% | 8% | 4% | -28% | -25% | -21% | 55% | 31% | 18% | 0.101 | 0.120 | 2014 |
| FI | 25% | 18% | 8% | -23% | -21% | -15% | 78% | 0% | 3% | 0.045 | 0.046 | 2014 |
| FR | 18% | 13% | 7% | -4% | -3% | -5% | 23% | 2% | 7% | 0.089 | 0.095 | 2015 |
| DE | 30% | 18% | 11% | -7% | 7% | 11% | 47% | 18% | 6% | 0.038 | 0.040 | 2014 |
| GR | 24% | 19% | 7% | -12% | -10% | -4% | 20% | 6% | 3% | 0.022 | 0.023 | 2016 |
| HU | 11% | 9% | 6% | -2% | -2% | 3% | 79% | 72% | 57% | 0.043 | 0.068 | 2015 |
| IE | 1% | 1% | 0% | -8% | -9% | -5% | 16% | 11% | 8% | 0.095 | 0.103 | 2016 |
| IT | 11% | 8% | 4% | -4% | -3% | -6% | -16% | -15% | -3% | 0.074 | 0.071 | 2015 |
| NL | 2% | 2% | 1% | -4% | -3% | 5% | 26% | 22% | 11% | 0.070 | 0.077 | 2016 |
| NO | 28% | 21% | 9% | -4% | -1% | -2% | 91% | 27% | 31% | 0.064 | 0.084 | 2014 |
| PL | 13% | 5% | 2% | 35% | 33% | 16% | 18% | 66% | 37% | 0.018 | 0.025 | 2015 |
| PT | 23% | 15% | 7% | -14% | -9% | 2% | 51% | 22% | 21% | 0.033 | 0.040 | 2015 |
| RO | 4% | 3% | 1% | -1% | 3% | 4% | -20% | -7% | -11% | 0.015 | 0.013 | 2016 |
| SK | 14% | 12% | 4% | -9% | -8% | 0% | 67% | 50% | 24% | 0.027 | 0.034 | 2016 |
| SL | 1% | 0% | 0% | 0% | 3% | 6% | 39% | 26% | 6% | 0.061 | 0.064 | 2015 |
| ES | 25% | 16% | 7% | -26% | -16% | -11% | 24% | 4% | -4% | 0.078 | 0.081 | 2015 |
| SE | 23% | 21% | 8% | -17% | -17% | -9% | 47% | 12% | 10% | 0.085 | 0.093 | 2014 |
| CH | 0% | 0% | 0% | | | | | | | | 0.047 | |
| UK | 27% | 26% | 9% | -1% | 0% | 1% | 25% | 26% | 17% | 0.018 | 0.021 | 2015 |
| EU | 18% | 12% | 6% | -8% | -4% | -3% | 23% | 10% | 9% | 0.050 | 0.055 | |

The following data history is used: Portugal Hospital (2010-2017), only retail panel is available for Greece

Εικόνα 12: Μερίδιο αγοράς ανά χώρα μετά την είσοδο βιο-ομοειδών στην αγορά.⁵²

Πηγή: The impact of biosimilar competition in Europe. (2018). IQVIA.

Η χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων διαφέρει σημαντικά ανά χώρα καθώς και ανά θεραπευτική κατηγορία.



Εικόνα 13: Διείσδυση βιο-ομοειδών σε σύγκριση με τα πρωτότυπα προϊόντα.⁵²

Πηγή: The impact of biosimilar competition in Europe. (2018). IQVIA.

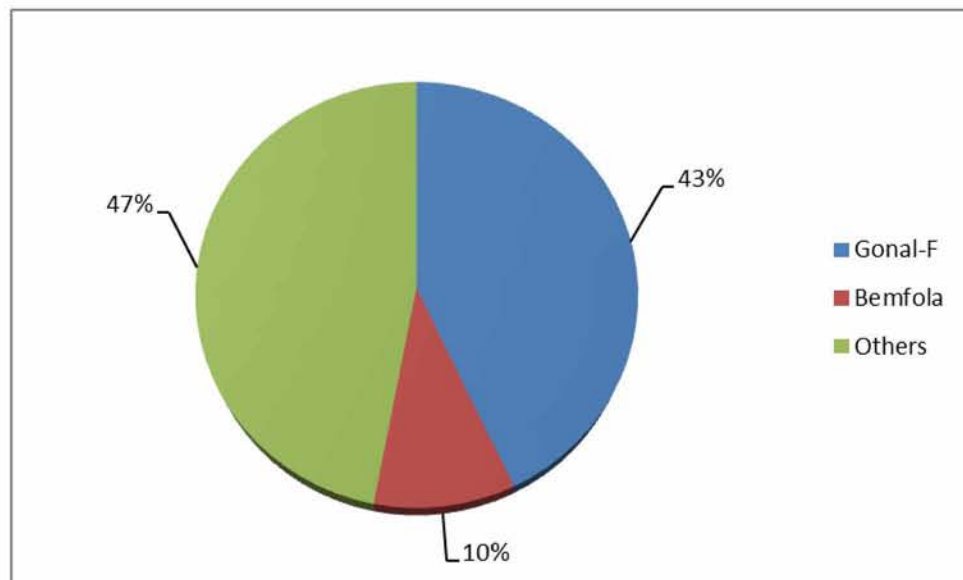
Στην χώρα μας το rituximab για παράδειγμα, το οποίο είναι ένα βιο-ομοειδές φάρμακο που ανήκει στην ομάδα των μονοκλωνικών αντισωμάτων και χρησιμοποιείται ως θεραπεία της ΣΚΠ ιδιαιτέρως της υποτροπιάζουσας μορφής, κατέχει το 100% του μεριδίου αγοράς σε αντίθεση με τις θεραπείες υπογονιμότητας στις οποίες ανήκει το Bemfola (Folitropin alpha) το οποίο κατέχει περίπου το 25% του μεριδίου αγοράς σύμφωνα με το παραπάνω διάγραμμα (Piedade D., 2018).⁵³

5.3. Οικονομικά Στοιχεία

Το Bemfola σε σχέση με το Gonal είναι λιγότερο κοστοβόρο, συγκεκριμένα είναι 20% λιγότερο ακριβό από το πρωτότυπο επιτρέποντας 2,000 περισσότερους κύκλους εξωσωματικής το χρόνο με τα ίδια χρήματα. Στην Ελλάδα ο αριθμός κύκλων εξωσωματικής που πραγματοποιούνται κάθε χρόνο είναι 10,000 ενώ κάθε κύκλος απαιτεί 37 αμπούλες των 75IU πράγμα που σημαίνει ότι χρειάζονται 37,000 αμπούλες φαρμάκου φολιτροπίνης το χρόνο.

Στη χώρα μας η τιμή κάθε αμπούλας Bemfola έχει 0.20€ ενώ κάθε αμπούλα Gonal-F κοστίζει 0.25€, συνολικά το κόστος όλων των κύκλων εξωσωματικής που πραγματοποιούνται στην Ελλάδα με τη χρήση του φαρμάκου Bemfola είναι 7,400,000€ ενώ με τη χρήση του Gonal το κόστος εκτοξεύεται στα €9,250,000. Επομένως, η χρήση του Gonal μειώνει το κόστος των κύκλων εξωσωματικής που πραγματοποιούνται στην Ελλάδα κατά 1,850,000€ (20%).

Το Bemfola στην Ελλάδα με το πέρασμα του χρόνου κερδίζει όλο και μεγαλύτερο μερίδιο αγοράς, σύμφωνα με πηγές της εταιρείας αυτή τη στιγμή το Bemfola κατέχει 10% του μεριδίου αγοράς των φαρμάκων εξωσωματικής, ενώ το πρωτότυπο Gonal έχει το 43% του μεριδίου .Το υπόλοιπο 47% άφορα) άλλα πρωτότυπα σκευάσματα (Puregon, Menopur,Altermon,Meriofert). (Gedeon Richter, 2019).⁵⁴



Πίνακας 4: Μερίδιο αγοράς προϊόντων θυλακιοτροπίνης άλφα στην Ελληνική αγορά.⁵⁴

Πηγή: Gedeon Richter

Γενικά μετά την συγχώνευση της εταιρείας Richter με τη Finox , η Richter διεύρυνε την παρουσία της στις μεγαλύτερες αγορές της Ευρωπαϊκής ένωσης. Αυτή η συμφωνία έδωσε στην εταιρεία τα παγκόσμια δικαιώματα του φαρμάκου εξωσωματικής Bemfola το οποίο αποτελεί κομμάτι μιας παγκόσμιας αγοράς η οποία αξίζει περισσότερο από 2 δισεκατομμύρια € και έχει ρυθμό ανάπτυξης περίπου 4% κάθε χρόνο (Gedeon Richter, 2019).⁵⁴

Συνολικά το δεύτερο μισό του 2016 το Bemfola επέφερε στην εταιρεία 15,000,000€ ως ετήσια έσοδα για εκείνο το έτος, ενώ οι παγκόσμιες πωλήσεις του φαρμάκου άγγιξαν τα 80,000,000€ μέσα στα επόμενα δύο χρόνια με τα έσοδα από την Ευρωπαϊκή ένωση να περιλαμβάνουν ένα μεγάλο μέρος του ποσού (Elum.com, 2016).⁵⁵

Συγκεκριμένα, στη Γαλλία ο τζίρος αυξήθηκε κατά 1.1 εκατομμύρια ευρώ λόγω της καλής επίδοσης από τις πωλήσεις από το Bemfola κατά το πρώτο τρίμηνο του 2018.Επιπλέον

στην Ισπανία παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά πωλήσεων στο Bemfola παρά το γεγονός ότι οι συνολικές πωλήσεις στη συγκεκριμένη χώρα μειώθηκαν κατά 0,1 εκατομμύρια ευρώ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου του 2018. Στο Ηνωμένο Βασίλειο οι πωλήσεις του φαρμάκου ήταν 0,6 εκατομμύρια λίρες υψηλότερες με αποτέλεσμα αυτή η αύξηση να σηματοδοτήσει το μεγαλύτερο τζίρο που επιτεύχθηκε το τρίμηνο εκείνης της χρονιάς (Gedeon Richter, 2018).⁵⁶

| | HUFm | | | | EURm | | | |
|-------------------------------------|-------------------|---------------|---------------|-------------|-------------------|--------------|-------------|-------------|
| | 2018 | 2017 | Change | | 2018 | 2017 | Change | |
| | 3 months to March | | | | 3 months to March | | | |
| | | | | % | | | | % |
| Hormonal contraceptives | 21,941 | 22,917 | -976 | -4.3 | 70.5 | 74.1 | -3.6 | -4.9 |
| Cavinton | 7,533 | 5,900 | 1,633 | 27.7 | 24.2 | 19.1 | 5.1 | 26.7 |
| Esmya® | 4,994 | 6,433 | -1,439 | -22.4 | 16.1 | 20.8 | -4.7 | -22.6 |
| Mydeton | 4,971 | 4,940 | 31 | 0.6 | 16.0 | 16.0 | 0.0 | 0.0 |
| Panangin | 4,264 | 5,038 | -774 | -15.4 | 13.7 | 16.3 | -2.6 | -16.0 |
| Vraylar® / cariprazine | 3,779 | 2,588 | 1,191 | 46.0 | 12.1 | 8.4 | 3.7 | 44.0 |
| Bemfola® | 3,722 | 2,771 | 951 | 34.3 | 12.0 | 9.0 | 3.0 | 33.3 |
| Groprinosin | 3,143 | 2,631 | 512 | 19.5 | 10.1 | 8.5 | 1.6 | 18.8 |
| Verospiron | 3,050 | 3,672 | -622 | -16.9 | 9.8 | 11.9 | -2.1 | -17.6 |
| Lisopress | 2,736 | 2,915 | -179 | -6.1 | 8.8 | 9.4 | -0.6 | -6.4 |
| Total Top 10 | 60,133 | 59,805 | 328 | 0.5 | 193.3 | 193.5 | -0.2 | -0.1 |
| Total Sales | 92,997 | 94,193 | -1,196 | -1.3 | 299.0 | 304.7 | -5.7 | -1.9 |
| Total Top 10 / Total Sales % | | | | | 64.6 | 63.5 | | |

Εικόνα 14: Λίστα κορυφαίων 10 πωλήσεων Gedeon Richter.⁵⁶

Πηγή: Έκθεση αναφοράς Gedeon Richter 2018

Ο παραπάνω πίνακας απεικονίζει συνολικά τις πωλήσεις των δέκα δημοφιλέστερων προϊόντων της εταιρείας. Παρατηρείται ότι το Bemfola σημειώνει πωλήσεις το πρώτο τρίμηνο του 2018 της τάξεως των 12 εκατομμυρίων ευρώ πράγμα που σηματοδοτεί την αύξηση των πωλήσεων του φαρμάκου σε σχέση με το 2017 όπου οι πωλήσεις ανέρχονταν στα 9 εκατομμύρια ευρώ. Το Bemfola σημειώνει θεαματική αύξηση πωλήσεων και αυτό παρατηρείται από την ποσοστιαία μεταβολή μεταξύ του πρώτου τριμήνου του 2018 και 2017 που ανέρχεται στα 33.3% και αποτελεί τη δεύτερη μεγαλύτερη αύξηση μετά το φάρμακο Vraylar (Gedeon Richter 2018).⁵⁶

6. Συμπεράσματα

Τα βιο-ομοειδή είναι φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μια έκδοση της δραστηρικής ουσίας, του αρχικού βιολογικού φαρμάκου, που έχει εγκριθεί. Τα βιο-ομοειδή έχουν αποδείξει ομοιότητα με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς όσον αφορά στα ποιοτικά χαρακτηριστικά, στη βιολογική δραστηριότητα, στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του με βάση μια ολοκληρωμένη άσκηση συγκρισιμότητας. Επιπλέον, μπορούν να βελτιώσουν την πρόσβαση των ασθενών σε βιολογικές θεραπείες και να συνεισφέρουν στη βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας ενώ αποτελούν μια επιπλέον θεραπευτική επιλογή. Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων Gonal και Bemfola για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας έχει συγκριθεί σε διάφορες κλινικές μελέτες όπως των M. Rettenbacher et al, May 2015. Σύμφωνα με την μελέτη, τόσο το Bemfola όσο και το Gonal μετά από στατιστική αξιολόγηση, έδειξαν ότι έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα στην πρωταρχική φυσιολογική λειτουργία της FSH το οποίο είναι καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Όσο αφορά την παραγωγή ωαρίων πάλι τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια. Επίσης και οι υπόλοιπες παράμετροι που εξετάστηκαν έδειξαν παρόμοια στατιστικά αποτελέσματα.

7. Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. (2019). *Constitution of WHO: Principles*. [online] Available at: <https://www.who.int/about/mission/en/> [Accessed 14 Feb. 2019].
2. Βλάσσης, Ι. (2014). Συστήματα Υγείας. In: *Σύστημα Υγείας, Γενικός Ορισμός, Βασικά Χαρακτηριστικά*.
3. Οικονόμου Χ. (2004), *Πολιτικές υγείας στην Ελλάδα & τις Ευρωπαϊκές κοινωνίες*. Εκδόσεις Διόνικος: Αθήνα.
4. Σίσκου Ο., Καϊτελίδου Δ., Θεοδώρου Μ., Λιαρόπουλος Λ., (2007), *Η δαπάνη υγείας στην Ελλάδα, Το ελληνικό παράδοξο*.
5. Eof.gr. (2013). *Το προφίλ του ΕΟΦ*. [online] Available at: http://www.eof.gr/assets/EOF_Profile.pdf [Accessed 14 Feb. 2019].
6. Μαρσέλος, Μ. (2006). *Συνοπτική Φαρμακολογία*. [online] Anamorfosi.uoi.gr. Available at: http://anamorfosi.uoi.gr/latrikh/edumaterial/11/Synoptikh_farmakologia_tomos_I.pdf [Accessed 14 Feb. 2019].
7. Μητκίδου, Σ. (2012). *Ο ρόλος της Οργανικής Χημείας στην Ανάπτυξη νέων Φαρμάκων*. [online] Digilib.teiemt.gr. Available at: <http://digilib.teiemt.gr/jspui/bitstream/123456789/1912/1/012012013.pdf> [Accessed 14 Feb. 2019].
8. SFEE. (2019). *Πρωτότυπα Φάρμακα*. [online] Available at: <https://www.sfee.gr/prototipa-farmaka/> [Accessed 14 Feb. 2019].
9. Rahman, Naila & Cole, Richard & Raman, Rajeev. (2001). *Optimised Predecessor Data Structures for Internal Memory*. 10.1007/3-540-44688-5_6. Available at: https://www.researchgate.net/publication/27247705_Optimised_Predecessor_Data_Structures_for_Internal_Memory [Accessed 14 Feb. 2019].
10. Σαχουλίδου Ε., (2013), *Η αγορά φαρμάκου στην Ελλάδα, Διαμόρφωση τιμών σε Ελλάδα και Ευρωπαϊκή ένωση*.
11. Wang J., Chow S.C. (2012), *On the regular approval pathway of biosimilar products*, *Pharmaceuticals*, 5: 353-368.
12. Nowiki M. (2007), *Basic facts about biosimilars*, *Kidney Blood Press Research*, 30:267-272.
13. European Commission (2013), *What do you need to know about biosimilar medicinal products-A consensus information document*. Available at:

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf
[Accessed 14 Feb. 2019].

14. Chugh K.P., Roy V. (2014), *Biosimilars: current scientific and regulatory considerations*, Current Clinical Pharmacology, vol.9 (1): 53-63.
15. European Medicines Agency (2014), *Guidance on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module V – Risk Management System*, Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf [Accessed 14 Feb. 2019].
16. Weisse M., Bielsky M., De Smet K., Ehmann F., Ekman N., Giezen T.J., Gravanis I., Heim H., Heinonen E., Ho K., Moreau A., Narayanan G., Kruse N., Reichmann G., Thorpe R., Van Aerts L., Vleminckx C., Wadhwa M., Schneider C. (2012), *Biosimilars: What clinicians should know*, Blood, 120 (26): 5111-5117.
17. Cornes P. (2012), *The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine*, Targeted Oncology, 7 (s1): s57-67.
18. IMS Health (2011), "Shaping the biosimilars opportunity: A global prospective on the evolving biosimilars landscape", Available at: http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Home%20Page%20Content/IMS%20News/Biosimilars_Whitepaper.pdf [Accessed 14 Feb. 2019].
19. Blackstone A.E., Fuhr P.J. (2013), "The economics of biosimilars", American Health Drug Benefits, 6 (8): 469-478.
20. Mellstedt H., Niederwiesser D., Ludwing H. (2008), *The challenge of biosimilars*, Annals of Oncology, 19: 412-9.
21. Daubenfeld, T., Dassow, J., Keßler, M. and Schulze, J. (2016). *Understanding the market dynamics of biosimilars*. [online] Businesschemistry.org. Available at: <http://www.businesschemistry.org/article/?article=218> [Accessed 14 Feb. 2019].
22. Eof.gr. (2019). *Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων - Δελτίο τύπου για γενόσημα προϊόντα*. [online] Available at: http://www.eof.gr/web/guest/press;jsessionId=2e058284552a707514317186a5ba?p_p_id=62_INSTANCE_WZt6&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_62_INSTANCE_WZt6_struts_action=%2Fjournal_articles%2Fview&_62_INSTANCE_WZt6_groupId=12225&_62_INSTANCE_WZt6_articleId=88476&_62_INSTANCE_WZt6_version=1.0 [Accessed 15 Feb. 2019].
23. e-νομοθεσία.gr. (2019). *Διατάξεις τιμολόγησης φαρμάκων*. [online] Available at: <https://www.e-nomothesia.gr/kat-ygeia/farmakeia/ya-g5-a-oik-69976-2015.html> [Accessed 15 Feb. 2019].
24. Goa KL, Wagstaff AJ, (1998) *Follitropin alpha in infertility: a review*. BioDrugs. 9, 3, 235-260.

25. Howles CM,(2000) *Role of LH and FSH in ovarian function*. Molecular and Cellular Endocrinology. 161, 25–30.
26. Wang H, Chen X, Zhang X, Zhang W, Li Y, Yin H, Shao H, Chen G, (2016) *Comparative assessment of glycosylation of a recombinant human FSH and a highly purified FSH extracted from human urine*. Journal of Proteome Research. 15, 923–932.
27. Andersen CY, Ezcurra D, (2011) *What is the clinical relevance of follicle-stimulating hormone isoforms in fertility treatment?*. Reproductive Biology Insights. 4, 1–10.
28. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, et al. (2011) *Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles*. Cochrane Database Syst Rev. 16, 2.
29. Merckgroup.com. (2019). *GONAL-f® - Expertise | Merck Global*. [online] Available at: <https://www.merckgroup.com/en/expertise/fertility/fertility-treatments/gonal-f.html> [Accessed 15 Feb. 2019].
30. Anon, (2019). *ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ, GONAL-f®*. [online] Available at: http://papaloizou.com/PublicDocsPDF/OLD/Gonal-F_PIL.pdf [Accessed 15 Feb. 2019].
31. Emdseronofertility.com. (2019). *Gonal-f*. [online] Available at: https://www.emdseronofertility.com/content/dam/web/healthcare/biopharma/fertility/globalfertility/en_US/gonalf/Rx-Gonal-box-red-900mg.png [Accessed 15 Feb. 2019].
32. Liu PY, Turner L, Rushford D, McDonald J, Baker HW, Conway AJ, Handelsman D, (1999) *Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F) with urinary human chorionic gonadotrophin for induction of spermatogenesis and fertility in gonadotrophin-deficient men*. Hum Reprod. 14, 6, 1540-1545.
33. Hull ML, Livesey JH, Evans JJ, Benny PS, (1998) *The effect of recombinant follicle stimulating hormone (Gonal-F) on endogenous luteinizing hormone secretion in women*. Hum Reprod. 13, 5, 1139-1143.
34. Foxon G, Mitchell P, Turner N, McConnell A, Kendrew H, Jenkins J, (2018) *Bemfola® fixed dose pens potentially reduce drug wastage and associated costs of infertility treatment*. Human Fertility (Camb). 21, 4, 275-280.
35. Ema.europa.eu. (2014). *Summary of the risk management plan (RMP) for Bemfola (follitropin alfa)*. [online] Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/bemfola-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [Accessed 15 Feb. 2019].
36. Fertility-fertility2ulld.netdna-ssl.com. (2019). *Bemfola*. [online] Available at: https://fertility-fertility2ulld.netdna-ssl.com/media/catalog/product/cache/1/image/9df78eab33525d08d6e5fb8d27136e95/f/i/fin_packaging_4.jpg [Accessed 15 Feb. 2019].

37. Foxon G, Fox G, Mitchell P, Pringle F, McConnell A, Kendrew H, Craddy P, (2015) *Bemfola® Can Potentially Reduce Drug Wastage and Associated Costs of Intertility Treatment*. *Value Health*. 18, 7, 734.
38. Strowitzki T, Kuczynski W, Mueller A, Bias P, (2016) Randomized, active-controlled, comparative phase 3 efficacy and safety equivalence trial of Ovaleap (R) (recombinant human follicle).
39. Gertz B, Strowitzki T, (2013) *Phase 3 study of efficacy, safety, and tolerability of XM17 (Ovaleap) compared to Gonal-f in women undergoing assisted reproductive technologies [abstract]*. Presented at the 10th Congress of the European Society of Gynecology. 18-21.
40. Vertassets.blob.core.windows.net. (2019). *Ovaleap*. [online] Available at: <https://vertassets.blob.core.windows.net/image/3b4005fd/3b4005fd-b8db-4caf-94e4-f466b9ad4fd3/ovaleap.jpg> [Accessed 15 Feb. 2019].
41. Schellekens H, Moors E, (2010) *Clinical comparability and European biosimilar regulations*. *Nat Biotechnol*. 28, 28–31.
42. Wolzt M, Gouya G, Sator M, Hemetsberger T, Irps C, Rettenbacher M, et al. (2016) *Comparison of pharmacokinetic and safety profiles between Bemfola((R)) and Gonal-f((R)) after subcutaneous application*. *Europe Journal Drug Metab Pharmacokinet*. 41, 259–265.
43. Rettenbacher M, Andersen AN, Garcia-Velasco JA, Sator M, Barri P, Lindenberg S, van der Ven K, Khalaf Y, Bentin-Ley U, Obruca A, Tews G, Schenk M, Strowitzki T, Narvekar N, Sator K, Imthurn B, (2015) *A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola(®) versus Gonal-f(®) in women undergoing ovarian stimulation for IVF*. *Reprod Biomed Online*. 30, 5, 504-513.
44. Bergh C, Howles C M, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, Wikland M, (1997). *Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-f) versus highly purified urinary FSH (Metrodin® HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques*. *Hum. Reprod*. 12, 2133.
45. Bühler K, Naether O, (2011) *A 2:1 formulation of follitropin alfa and lutropin alfa in routine clinical practice: a large, multicentre, observational study*. *Gynecol. Endocrinol*. 27, 650.
46. Frydman R, Howles C M, Truong F, (2000). *A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-f®) with highly purified urinary FSH. Metrodin® HP) in woman undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection*. *Hum. Reprod*. 15, 520.

47. Jayaprakasan K, Hopkisson J, Campbell B, Johnson I, Thornton J, Raine-Fenning N, (2010). *A randomised controlled trial of 300 versus 225 IU recombinant FSH for ovarian stimulation in predicted normal responders by antral follicle count.* BJOG. 117, 853.
48. Schats R, Sutter P D, Bassil S, Kremer J A, Tournaye H, Donnez J, (2000). *Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH.* Hum. Reprod. 15, 1691.
49. Balen A, Platteau P, Andersen A N, Helmggaard L, Arce J C, Bravelle Ovulation Induction (BOI) Study Group, (2007). *Highly purified FSH is as efficacious as recombinant FSH for ovulation induction in women with WHO Group II anovulatory infertility: a randomised controlled non-inferiority trial.* Hum. Reprod. 22, 1816.
50. Richter.hu. (2019). *Gedeon Richter Plc. – Sales and marketing.* [online] Available at: http://www.richter.hu/en-US/our-activity/Pages/Commerce-and-marketing.aspx?fbclid=IwAR3-ZQvtW3kjr1mK1lpfx_6065zQNS_yc4EmC1nPF4qvzhbar1a4USwEOIU [Accessed 15 Feb. 2019].
51. CenterWatch News Online. (2016). *Richter acquires Finox Holding for \$185.2M.* [online] Available at: <https://www.centerwatch.com/news-online/2016/07/01/richter-acquires-finox-holding-185-2m/> [Accessed 15 Feb. 2019].
52. The impact of biosimilar competition in Europe. (2018). IQVIA.
53. Piedade, D. (2018). *Biosimilar medicines: A cost effective move towards patient access.*
54. Gedeon Richter (2019). *Βιολογικά/ Βιο-ομοειδή φάρμακα στην εξωσωματική γονιμοποίηση.*
55. Eiu.com. (2016). *Hungary's Richter buys Finox for US\$194m.* [online] Available at: <http://www.eiu.com/industry/article/394381223/hungarys-richter-buys-finox-for-us194m/2016-07-04> [Accessed 15 Feb. 2019].
56. Executive Summary. (2018). In: *Report to the Budapest Stock Exchange.* Gedeon Richter.
57. Αλεβιζόπουλος (2018), *Τιμολόγηση και αποζημίωση βιο-ομοειδών*, Συνέδριο Βιο-ομοειδών, Αθήνα 2018.