

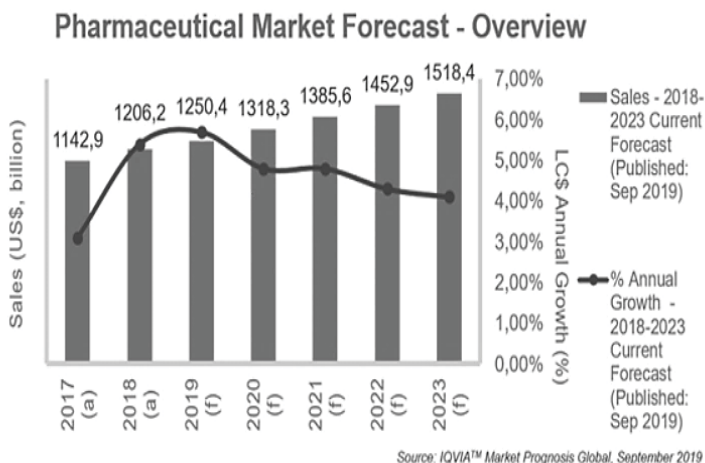
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή στη βιομηχανική φαρμακευτική

### Β. Γερογιάννης

#### 1.1 Η φαρμακευτική αγορά

Πρόκειται για μία μεγάλη και δυναμικά αναπτυσσόμενη αγορά με μία σημαντική αποστολή, τη βελτίωση της ανθρώπινης υγείας. Γι' αυτό οφείλει να λειτουργεί μέσα σε ένα αυστηρώς καθορισμένο πλαίσιο, το οποίο οριοθετεί τη δραστηριότητά της σε όλα τα στάδια ανάπτυξης και κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων.

Παγκοσμίως ο όγκος πωλήσεων της Φαρμακευτικής αγοράς αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά εντός των επόμενων ετών, γεγονός που μεταφράζεται σε κέρδος αρκετών τρισεκατομμυρίων € (IQVIA, 2015). Οι δημογραφικές εξελίξεις, όπως η γήρανση του πληθυσμού και η καλύτερη πρόσβαση σε θεραπείες στις αναπτυσσόμενες χώρες, συντελεί σημαντικά στην μεγέθυνση της αγοράς. Στις αναπτυγμένες χώρες η φαρμακευτική αγορά εξακολουθεί να χαρακτηρίζεται από έντονη δυναμική. Η ανάπτυξη νέων σύγχρονων θεραπειών, η διεύρυνση των γενοσήμων φαρμάκων παράλληλα με την άσκηση πίεσης εκ μέρους των φορέων Ασφαλιστικής Κάλυψης για εξοικονόμηση πόρων, συνιστούν τις βασικές σύγχρονες προκλήσεις.



Γράφημα 1.1: Γράφημα πρόβλεψης ανάπτυξης της φαρμακευτικής αγοράς (IQVIA, 2019)

#### 1.2 Ο ρόλος της φαρμακευτικής τεχνολογίας

Από το στάδιο Έρευνας και Ανάπτυξης μέχρι και τη φάση της κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος, η Φαρμακευτική Τεχνολογία συντελεί στη διαμόρφωση και βελτιστοποίηση λύσεων για την ασφαλή και αποτελεσματική χορήγηση των δραστικών συστατικών στους ασθενείς και τον ορθολογικό σχεδιασμό των διεργασιών

παραγωγής. Εκτός όμως από αυτό, συνεισφέρει στη διαμόρφωση εμπορικών πλεονεκτημάτων και συνθηκών αυξημένου ανταγωνισμού μεταξύ των Φαρμακευτικών εταιριών, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα τη συνεχιζόμενη βελτίωση των θεραπευτικών προτάσεων για τους ασθενείς και την εξοικονόμηση πόρων για τους φορείς Ασφαλιστικής Κάλυψης.

Η ανάπτυξη, για παράδειγμα, ενός από του στόματος χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με ουσιαστικά βελτιωμένες εργοληπτικές ιδιότητες αποτελεί, όχι μόνο μία προφανή βελτιωτική θεραπευτική παρέμβαση για τον ίδιο τον ασθενή, καθώς αυξάνει το βαθμό της συμμόρφωσής του με τη θεραπεία, αλλά και ένα εμπορικό πλεονέκτημα σε κάποια κορεσμένα, ιδιαίτερα ανταγωνιστικά τμήματα της αγοράς. Μια τέτοια τεχνολογική προσέγγιση συνεκτιμάται από τις επιστημονικές ομάδες και -σε συνδυασμό πάντα με την απαιτούμενη συμμόρφωση με τις σχετικές κανονιστικές οδηγίες- ενδέχεται να οδηγήσει σε αλλαγή των Θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Η σχετική οδηγία του FDA «Safety Considerations for product design to minimize medication errors, 2016» είναι ενδεικτική της προσοχής που εφιστούν οι ρυθμιστικές αρχές στους κρίσιμους παράγοντες που πρέπει να εξεταστούν κατά τη φάση της ανάπτυξης ενός Φαρμακευτικού προϊόντος και στις οποίες απαιτήσεις, η φαρμακευτική τεχνολογία καλείται να προσφέρει λύσεις. Σε αυτές συμπεριλαμβάνεται μεταξύ άλλων και η ορθή επιλογή της καταλληλότερης φαρμακευτικής μορφής χορήγησης ανάλογα με την ηλικία του ασθενή.

### 1.3 Η ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών προϊόντων

Παρά την επιστημονική πρόοδο και την ταχύτατη εφαρμογή εξελιγμένων τεχνολογικών προσεγγίσεων, κάθε έτος εγκρίνονται κατά μέσο όρο 28 καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα, αριθμός που παραμένει σχετικά σταθερός τη δεκαετία 2005-2015 (Food and Drug Administration, Center of Drug Evaluation and Research, 2016). Είναι επίσης ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι 21 από τα 45 καινοτόμα προϊόντα που εγκρίθηκαν από το FDA το 2015, ήταν «ορφανά» φάρμακα και στόχευαν σε θεραπείες σπάνιων νοσημάτων που αφορούν ένα πολύ μικρό τμήμα του πληθυσμού.

#### Drugs for Rare Diseases

About 47% of the novel drugs approved in 2015 (21 of 45) were approved to treat rare or “orphan” diseases that affect 200,000 or fewer Americans. This is significant because patients with rare diseases often have few or no drugs available to treat their conditions.

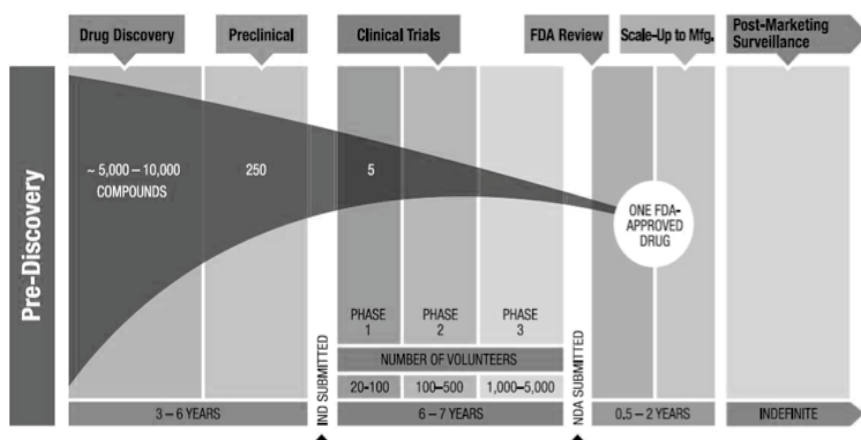
Alecensa	Cholbam	Cotellic
Cresemba	Darzalex	Empliciti
Farydak	Kanuma	Lenvima
Natpara	Ninlaro	Orkambi
Portrazza	Praxbind	Repatha*
Strensiq	Tagrisso	Unituxin
Uptravi	Xuriden	Yondelis

Γράφημα 1.2: Λίστα πρωτότυπων ορφανών φαρμάκων που εγκρίθηκαν το 2015 από το FDA (Food and Drug Administration, Center of Drug Evaluation and Research, 2016)

Ένα ακόμα σημαντικό στοιχείο είναι ότι το κόστος της ανάπτυξης ενός νέου φαρμακευτικού σκευάσματος εκτιμάται σήμερα σε 2,2 δισεκατομμύρια € συγκριτικά με 150 εκατομμύρια € το 1970. Η αύξηση αυτή μπορεί να αποδοθεί και στο μεγάλο αριθμό αποτυχίας πολλών προγραμμάτων Έρευνας και Ανάπτυξης, ειδικά αυτών που συμβαίνουν σε ώριμο στάδιο ανάπτυξης (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, 2017).

Η διαδικασία έγκρισης ενός φαρμακευτικού προϊόντος διαχωρίζεται στο προ-κλινικό και το κλινικό στάδιο. Μετά από την έγκριση ενός ερευνητικού προγράμματος από τις ρυθμιστικές αρχές ξεκινά ο σχεδιασμός και μελέτη του προς έγκριση φαρμακευτικού προϊόντος σε Κλινικές μελέτες Φάσης 1, 2 και 3 (Food and Drug Administration, Drug Approval Process, 2016). Κατά τη διάρκεια όλων των Φάσεων της Κλινικής ανάπτυξης μέχρι και τη διαδικασία της Έγκρισης του φαρμακευτικού προϊόντος από τις ρυθμιστικές αρχές, η Φαρμακευτική Τεχνολογία συμβάλλει καθοριστικά, ώστε να σχεδιασθούν και να παραχθούν οι μορφές χορήγησης, οι οποίες θα αποδώσουν το δραστικό συστατικό με το βέλτιστο τρόπο στους ασθενείς τόσο κατά τις κλινικές μελέτες όσο και κατά τη διάρκεια ζωής του (life cycle approach). Η ποιότητα στην τεκμηρίωση της διεργασίας παραγωγής αποτελεί κρίσιμο συστατικό του φακέλου έγκρισης, αλλά και καθοριστικό παράγοντα για τη δυναμική ανάπτυξής του μετά την κυκλοφορία του στην αγορά.

### Drug Discovery and Development Timeline



Γράφημα 1.3: Η διαδικασία Ανάπτυξης και Έγκρισης ενός φαρμακευτικού προϊόντος (<https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/fda-s-expedited-review-process-need-speed>)

Μετά τη συγκρότηση του φακέλου τεκμηρίωσης ξεκινάει η διαδικασία της έγκρισης ενός φαρμακευτικού προϊόντος από τις ρυθμιστικές αρχές η οποία μπορεί να διαρκέσει αρκετούς μήνες. Στην Ευρώπη η εξέταση ενός φακέλου από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων διαρκεί τουλάχιστον 210 ημέρες (European Medicines Agency, 2009). Σε περιπτώσεις καινοτόμων θεραπειών για σοβαρές ασθένειες προβλέπονται επισπευσμένες διαδικασίες αξιολόγησης, ώστε να διασφαλισθεί η ταχύτερη δυνατή

πρόσβαση των ασθενών σε δυνητικά σωτήριες για τη ζωή τους θεραπείες (Somerville, 2015).

#### 1.4 Η παραγωγή των φαρμακευτικών προϊόντων και η ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών μορφών

Η διεργασία παραγωγής των Φαρμακευτικών προϊόντων αποτελεί ασφαλώς την κύρια εφαρμογή της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας. Η διασφάλιση ποιότητας κατά τη διαδικασία παραγωγής διέπεται από τους Κανόνες Ορθής Παραγωγής (Good Manufacturing Practices, GMPs). Το σύνθετο αυτό σύστημα διαδικασιών και κανόνων διασφαλίζει τη συνοχή στη διαδικασία παραγωγής και την τήρηση των προτύπων ασφαλείας. Καλύπτει τη διεργασία παραγωγής από τη αρχή, όπως για παράδειγμα την παραγγελία και παραλαβή των πρώτων υλών, μέχρι το τέλος της και τον έλεγχο ποιότητας (Food and Drug Administration, 2018). Σήμερα και έπειτα από μακρά περίοδο αδράνειας, επανακαθορίζεται το σύστημα ποιότητας με μια σειρά νέων σχετικά οδηγιών (ICH Q8,9,10) δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην στατιστική σκέψη από τη φάση της ανάπτυξης και όχι μόνο στη φάση της παραγωγής όπως είχε αρχικά καθιερωθεί με την εισαγωγή των GMPs στις αρχές της δεκαετίας του '70 (International Conference on Harmonisation, 2011).

Στο πλαίσιο αυτό έχει σημασία να τονισθεί ότι για την ορθή παραγωγή των φαρμακευτικών προϊόντων, δεν απαιτείται μόνο η συμμόρφωση με ένα πλέγμα κανόνων και δικλείδων ασφαλείας, αλλά η διαμόρφωση της κατάλληλης νοοτροπίας σε όλα τα επίπεδα, δηλαδή από τον ορθολογικό σχεδιασμό και τη διαχείριση των μονάδων παραγωγής μέχρι την εκπαίδευση και συμπεριφορά των εργαζομένων. Η ενσωμάτωση και εφαρμογή της θεωρίας της Ποιότητας (Γεωργάκη et al, 2010) είναι καθοριστικής σημασίας για την παραγωγή των φαρμάκων, αφού πρωτίστως διασφαλίζει την υγεία των ασθενών υποστηρίζοντας παράλληλα την ανταγωνιστικότητα των φαρμακευτικών εταιριών, μέσω της επίτευξης οικονομικών κλίμακας, της μείωσης των αστοχιών και απορρίψεων παρτίδων παραγωγής ενώ διασφαλίζει τη απρόσκοπτη διάθεση των φαρμακευτικών σκευασμάτων στις κατάλληλες ποσότητες.



Γράφημα 1.4: Φαρμακευτικά Συστήματα Ποιότητας (ICH Q10, 2008)

Αξίζει εδώ να υπογραμμισθεί πως η έλλειψη φαρμακευτικών προϊόντων σε παγκόσμιο επίπεδο οφείλεται σε μεγαλύτερο βαθμό, από ότι συνήθως εκτιμάται, σε προβλήματα ποιότητας. Οι σχετικές δημοσιεύσεις (Food and Drug Administration, Drug shortages, 2019, Woodcock et al, 2013) μελετούν, καταγράφουν και αποτυπώνουν τα αίτια των σχετικών ελλείψεων και της δραματικής επίπτωσής τους στην έκβαση των θεραπειών.

Η Ανάπτυξη, όμως, συνεχίζεται και μετά την αρχική έγκριση μίας νέας δραστικής ουσίας, στα πλαίσια αυτού που συχνά αποκαλείται Διαχείριση του Κύκλου Ζωής ενός προϊόντος. Με τα δεδομένα κλινικών ερευνών Φάσης IV, επικαιροποιείται η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος και όταν απαιτείται, διευρύνονται ή περιορίζονται οι ενδείξεις συνεκτιμώντας τα νέα στοιχεία ασφάλειας και ανεκτικότητας του, όπως αυτά διαμορφώνονται κατά τη διάρκεια ευρύτερης χρήσης του μετά την έγκριση και κυκλοφορία (Food and Drug Administration, 2016).

Αυτό είναι ένα πεδίο, όπου η Φαρμακευτική Τεχνολογία έχει κύρια εφαρμογή, καθώς μετά την κυκλοφορία νέων Φαρμακευτικών προϊόντων, η ανάπτυξη συνήθως μεταφράζεται σε βελτιώσεις της αποδοχής της θεραπείας από τους ασθενείς ή της χορήγησης από το ιατρικό προσωπικό και σε καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Αποτελεί, επίσης, ένα σημαντικό τρόπο ισχυροποίησης του προϊόντος έναντι του ανταγωνισμού. Τέτοια παραδείγματα βελτιώσεων μπορούν να βρεθούν σε όλο το φάσμα που καλύπτει η Φαρμακευτική Τεχνολογία, όπως βελτίωση της γεύσης σε πόσιμες μορφές χορήγησης, μείωση του χρόνου ανασύστασης σε μίγματα, βελτίωση της αποτελεσματικότητας / ασφάλειας με εντερική επικάλυψη, μείωση της συνολικής δοσολογίας με ανάπτυξη μορφών ελεγχόμενης αποδέσμευσης κλπ.

Η Φαρμακευτική Τεχνολογία είναι μία εξειδίκευση του τομέα της φαρμακευτικής επιστήμης που έχει καθοριστική εφαρμογή σε όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής ενός φαρμακευτικού προϊόντος. Ενός τομέα που με την ανάπτυξη νέων, βελτιωμένων και προσιτών φαρμάκων και εμβολίων συντελεί καθοριστικά στην πρόληψη και θεραπεία ασθενειών και αποδεδειγμένα συμβάλλει στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής, σε παγκόσμιο επίπεδο (World Health Organization, 2018).