

# ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ – ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ & ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη Δερματολογία είναι μεγάλα και πολύπλοκα μόρια (μονοκλωνικά αντισώματα, πρωτεΐνες σύντηξης, πολυαιθυλενογλυκιωμένα τμήματα αντισωμάτων) τα οποία παράγονται με χρήση μεθόδων γενετικής μηχανικής σε ζωντανά βιολογικά συστήματα, σε αντιδιαστολή με τα φάρμακα που είναι μικρά μόρια και διαθέτουν απλούστερη χημική δομή. Ως εκ τούτου, η ακριβής «αντιγραφή» ενός τέτοιου βιολογικού παράγοντα είναι εξαιρετικά δύσκολη, εάν όχι αδύνατη. Για το λόγο αυτό, η θεραπευτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των βιοομοειδών φαρμάκων (βλ. Ορισμό παρακάτω) δεν μπορεί να τεκμαρθεί με βάση αποκλειστικά την «παρόμοια» δομή τους με τον πρωτότυπο βιολογικό παράγοντα. Τα βιοομοειδή προσφέρουν μία ευκαιρία για μείωση του κόστους της φαρμακευτικής θεραπείας και, υπό αυτή την οπτική γωνία, αποτελούν μία θετική προσθήκη στη θεραπευτική φαρέτρα μας.

Η πρόσφατη διαθεσιμότητα τέτοιων πολύπλοκων βιοομοειδών έχει επάγει εκτενή συζήτηση στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με τον ορθό και βέλτιστο τρόπο χρήσης τους. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) δεν παρέχει συγκεκριμένες οδηγίες για τη χρήση αυτών των βιοομοειδών, με την ευθύνη για σύνταξη κατευθυντήριων γραμμών και οδηγιών να βαραίνει την εκάστοτε χώρα.

Σε αυτό το πλαίσιο, η Ελληνική Δερματολογική και Αφροδισιολογική Εταιρεία (ΕΔΑΕ), μετά από εκτενή ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας και των αντίστοιχων εγγράφων του EMA, παρουσιάζει στο παρόν τις θέσεις της σχετικά με τη χρήση των βιοομοειδών στη Δερματολογία.

## ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ

**Βιοομοειδές (biosimilar):** Ένα βιοϊατρικό προϊόν που περιέχει μια εκδοχή της δραστικής ουσίας ενός ήδη εγκεκριμένου πρωτότυπου βιοϊατρικού προϊόντος (φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς) στην Ευρωπαϊκή Οικονομική Περιοχή. Πρόκειται για ένα φάρμακο που είναι **παρόμοιο** με τον ήδη εγκεκριμένο βιολογικό παράγοντα, και το οποίο έχει δραστική ουσία η οποία είναι παρόμοια με εκείνη του βιολογικού παράγοντα αναφοράς.

- Ο ορισμός του βιοομοειδούς διαφέρει σαφώς από τον ορισμό του γενόσημου φαρμάκου [γενόσημο είναι το φάρμακο το οποίο αναπτύχθηκε ώστε να είναι όμοιο με ένα φάρμακο που έχει ήδη εγκριθεί (δηλ. το φάρμακο αναφοράς)]. Ως εκ τούτου, η διαχείριση των βιοομοειδών φαρμάκων οφείλει να διαφέρει από τη διαχείριση των γενόσημων.

**Αυτόματη υποκατάσταση (automatic substitution):** Η νομική καταχώρηση/δυνατότητα της αντικατάστασης από το φαρμακοποιοί του πρωτότυπου προϊόντος με το βιοομοειδές χωρίς την έγκριση ή/και γνώση του θεράποντος.

## ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ – ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ & ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

**Ανταλλαξιμότητα (interchangeability):** Η κλινική πρακτική της αλλαγής από ένα φάρμακο σε ένα «ισοδύναμο» φάρμακο σε ένα δεδομένο κλινικό σενάριο.

**Επέκταση ενδείξεων (extrapolation of indication):** Η χρήση δεδομένων από μελέτες σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών (ή σε συγκεκριμένη κλινική ένδειξη) για να δικαιολογηθεί η χρήση του φαρμάκου σε άλλη ομάδα ασθενών (ή σε άλλη κλινική ένδειξη).

### ΘΕΣΕΙΣ

1. Σε **πρωτοθεραπευόμενους με βιολογικό παράγοντα (naïve)** ασθενείς, η θεραπευτική επιλογή μεταξύ των βιολογικών φαρμάκων - πρωτότυπων και βιοομοειδών- δεν πρέπει να στηρίζεται αποκλειστικά σε οικονομικές παραμέτρους αλλά να εξετασθεί για κάθε ασθενή.
  - Θα πρέπει, μεταξύ άλλων, να λαμβάνονται υπόψη παράμετροι όπως η ηλικία, η κλινική εικόνα, το ατομικό ιστορικό, τυχόν αντενδείξεις, συννοσηρότητες, συνοδές θεραπείες, διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα, διεθνείς και εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες, προσβασιμότητα στη θεραπεία, εκτίμηση της βέλτιστης σχέσης κινδύνου-οφέλους, οι επιθυμίες του ασθενούς κ.ο.κ.
  - Οι οικονομικές συνιστώσες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αλλά η επιλογή της θεραπείας οφείλει να συνυπολογίζει όλες τις παραπάνω παραμέτρους με το όφελος του ασθενούς κατά νου.
2. Δεν είναι αποδεκτή η **αυτόματη υποκατάσταση (automatic substitution)** από τον φαρμακοποιό ενός πρωτότυπου βιολογικού παράγοντα με το βιοομοειδές του -και το αντίστροφο (αλλαγή του βιοομοειδούς με τον πρωτότυπο βιολογικό παράγοντα)- χωρίς την εντολή ή τη γνώση και συναίνεση του θεράποντος (βλ. και επόμενο) αλλά και χωρίς τη γνώση και συναίνεση του ασθενούς.
3. Η **συνταγογράφηση** των βιολογικών παραγόντων θα πρέπει να γίνεται **με βάση την εμπορική ονομασία** (ιδανικά και με τον αριθμό παρτίδας – batch number) προκειμένου να καθίσταται εφικτή η ιχνηλασιμότητά τους σε επίπεδο συνταγογράφησης (μη αυτόματη υποκατάσταση), φαρμακοεπαγρύπνησης και θεραπευτικής αποτυχίας. Η τυχόν μελλοντική καθιέρωση διαφορετικού INN (International Nonproprietary Name) μπορεί να καταστήσει περιττή αυτή τη σύσταση.
4. Η πρακτική της **ανταλλαξιμότητας (interchangeability)** μεταξύ του πρωτότυπου μορίου και των βιοομοειδών, μεταξύ του βιοομοειδούς και του πρωτότυπου μορίου, καθώς και μεταξύ βιοομοειδών του ίδιου πρωτότυπου μορίου σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα οφείλει να ακολουθεί όσα ισχύουν και για τους πρωτοθεραπευόμενους με βιολογικό παράγοντα (naïve) ασθενείς, ήτοι την εξατομίκευση της επιλογής, χωρίς το κόστος να αποτελεί τη μοναδική παράμετρο που λαμβάνεται υπόψη.
  - Η ανταλλαξιμότητα προϋποθέτει την ύπαρξη επαρκών δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη διαδοχική (sequential)

## ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ – ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ & ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

- χορήγηση, καθώς και τη λήψη της απόφασης από το θεράποντα ιατρό μετά από ενημέρωση και συναίνεση του ασθενούς για την αλλαγή.
- Ο χρόνος κατά τον οποίο μπορεί να γίνει η πιθανή αλλαγή πρέπει επίσης να εξετασθεί προκειμένου να μην διακινδυνευτεί η επιτυχία της υφιστάμενης θεραπείας.
  - Οι άνω της μίας διαδοχικές αλλαγές μεταξύ πρωτοτύπου – βιοομοειδούς (και το αντίστροφο) ή βιοομοειδούς-βιοομοειδούς δεν έχουν μελετηθεί και κατά συνέπεια φαινόμενα όπως η ανοσογονικότητα σε τέτοιο κλινικό σενάριο δεν είναι γνωστά. Ως εκ τούτου, η πρακτική αυτή δε συστήνεται μέχρι τη δημοσίευση ικανού όγκου δεδομένων από κατάλληλες μελέτες.
  - Η ανταλλαξιμότητα μετά από αποτυχία του πρωτότυπου μορίου ή του βιοομοειδούς δε συνιστά δόκιμη πρακτική και πρέπει να αποφεύγεται.
  - Οι αλλαγές μεταξύ βιοομοειδών και πρωτότυπου μορίου, πρέπει να συνοδεύονται από καταγραφή της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ειδικά αρχεία καταγραφής βιολογικών θεραπειών (registries) και να στηρίζονται στις τρέχουσες διεθνείς και εθνικές οδηγίες για τη χρήση των βιολογικών θεραπειών.
  - Η ανταλλαξιμότητα μεταξύ ενός βιολογικού παράγοντα (πρωτότυπου ή βιοομοειδούς του), στον οποίο έχει ανταποκριθεί ικανοποιητικά ο ασθενής, με άλλον βιολογικό παράγοντα με διαφορετικό τρέχον INN (π.χ. adalimumab σε infliximab, infliximab σε adalimumab, etanercept σε infliximab κ.ο.κ.), εντός της ίδιας ή διαφορετικής ομάδας βιολογικών παραγόντων, δεν κρίνεται δόκιμη και πρέπει να αποφεύγεται (π.χ. ανταλλαγή ενός anti-TNF παράγοντα με διαφορετικό anti-TNF παράγοντα ή ανταλλαγή ενός anti-TNF παράγοντα με μη-anti-TNF παράγοντα). Η ανταλλαξιμότητα, όταν και εφόσον αυτή κρίνεται εφικτή, πρέπει να αφορά μόρια με αντίστοιχο INN, για τα οποία υφίστανται ικανά δεδομένα διαδοχικής χορήγησης.
  - Σε περίπτωση που η συνταγογράφηση με εμπορική ονομασία δεν είναι εφικτή ή πρακτική (και δεν υφίσταται διαχωρισμός με βάση το INN), ο θεράπων θα πρέπει να δίνει συγκεκριμένη και σαφή οδηγία προς τον φαρμακοποιό όταν κρίνει (με βάση όσα προαναφέρθηκαν) ότι μπορεί να χορηγηθεί βιοομοειδές αντί του πρωτότυπου παράγοντα.
  - Σε γενικές γραμμές, ενώ η χορήγηση του βιοομοειδούς μπορεί να αποτελεί επιλογή σε πρωτοθεραπευόμενους με βιολογικό παράγοντα ασθενείς, εφόσον πληρούνται οι προϋποθέσεις που περιγράφηκαν στην αντίστοιχη παράγραφο, η αλλαγή από έναν βιολογικό παράγοντα που έχει επιδείξει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια προς το βιοομοειδές του δεν ενθαρρύνεται καθώς ενδέχεται να διακινδυνεύει την καλή πορεία του ασθενούς.
5. Δεν θα πρέπει να γίνεται **επέκταση (extrapolation) χρήσης** του βιοομοειδούς σε όλες τις αποδεκτές ενδείξεις του πρωτοτύπου ή σε άλλα νοσήματα και ηλικιακές ομάδες, εάν δεν υπάρχουν επαρκή προκλινικά και κλινικά δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του βιοομοειδούς (μελέτες φάσης I, II και III).
- Η πολυπλοκότητα των βιολογικών συστημάτων και οι διαφορετικοί μηχανισμοί παθογένειας των αυτοάνοσων νοσημάτων μπορούν να καταστήσουν μικρές διαφορές στη βιολογική συμπεριφορά των μορίων αυτών πολύ σημαντικές για τη δράση τους σε κλινικό επίπεδο.

## ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ – ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ & ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

- Η επέκταση χρήσης κρίνεται ιδιαίτερα ακατάλληλη σε περιπτώσεις νοσημάτων με τεκμηριωμένα διαφορετικούς μηχανισμούς παθογένειας, όπως για παράδειγμα μεταξύ ρευματοειδούς αρθρίτιδας και ψωρίασης κατά πλάκας.
  - Η επέκταση χρήσης που βασίζεται αποκλειστικά σε δεδομένα Φάσης I κρίνεται κατάλληλη μόνο εφόσον μπορούν να τεκμηριωθούν οι κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί μεταξύ της ένδειξης επέκτασης και της ένδειξης με διαθέσιμα συγκριτικά δεδομένα Φάσης III και υπό την προϋπόθεση ότι η αθροισόμενη κλινική εμπειρία με τον εν λόγω πρωτότυπο βιολογικό παράγοντα συγκεντρώνει ικανό αριθμό ασθενο-ετών χρήσης στην κάθε ένδειξη για την οποία προτείνεται η επέκταση χρήσης του βιολογικού παράγοντα.
  - Σε κάθε περίπτωση, συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν ένα βιοομοειδές συνταγογραφείται για ένδειξη στην οποία δεν έχει μελετηθεί συγκεκριμένα.
6. Η κλινική εκτίμηση της ανοσογονικότητας των βιοομοειδών παραγόντων θα πρέπει να ακολουθεί ό,τι εφαρμόζεται και για τους πρωτότυπους βιολογικούς παράγοντες.
- Δεδομένου ότι οι εργαστηριακές μέθοδοι εκτίμησης της ανοσογονικότητας δεν είναι ευρέως διαθέσιμες στην καθημερινή κλινική πράξη, το ενδεχόμενο της ανοσογονικότητας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπερευαισθησίας και δευτερογενούς (κυρίως) αστοχίας στην αποτελεσματικότητα έως ότου (και εφόσον) αυτές οι εργαστηριακές δοκιμασίες γίνουν ευρέως διαθέσιμες. Στην τελευταία περίπτωση, η εκτίμηση της ανοσογονικότητας θα πρέπει να γίνεται επί κλινικών ενδείξεων και να ενημερώνεται ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, η εθνική βάση δεδομένων (αρχείο βιολογικών θεραπειών) και οι λοιπές αρμόδιες αρχές υγείας της χώρας.
7. Δεδομένου ότι τα μακροχρόνια δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής απουσιάζουν για τα βιοομοειδή κατά την έγκρισή τους, κρίνεται απαραίτητη η ικανή παρακολούθηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας αυτών των παραγόντων σε συνθήκες καθημερινής πρακτικής.
- Προκειμένου να είναι εφικτή η ιχνηλασιμότητα τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών, δηλαδή να μπορούμε να γνωρίζουμε ποιο φάρμακο (πρωτότυπο ή βιοομοειδές – και ποιο βιοομοειδές) προκάλεσε μια ανεπιθύμητη ενέργεια, οι ρυθμιστικές αρχές, ο κάτοχος της εμπορικής εξουσιοδότησης (πρώην κάτοχος άδειας του προϊόντος) και οι επαγγελματίες υγείας - με τη συνδρομή των Ενώσεων Ασθενών, θα πρέπει να διασφαλίζουν αυστηρούς μηχανισμούς φαρμακοεπαγρύπνησης.
  - Το εμπορικό όνομα, ο αριθμός της παρτίδας, και η ημερομηνία χορήγησης πρέπει να καταχωρούνται στην τράπεζα δεδομένων σε κάθε προσθήκη βιοομοειδούς φαρμάκου. Οι σχετιζόμενες με το βιοομοειδές ανεπιθύμητες ενέργειες που καταχωρούνται στη βάση δεδομένων πρέπει σε τακτά χρονικά διαστήματα να εκτιμώνται από τις ρυθμιστικές αρχές και την επιστημονική κοινότητα.
  - Δεδομένου ότι οι σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να μην ανιχνευτούν κατά τη φάση των εγκριτικών μελετών, η συνεχιζόμενη

## ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ – ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ & ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

παρακολούθηση και καταγραφή της ασφάλειας αυτών των βιολογικών παραγόντων κρίνεται απαραίτητη.

8. Δεδομένης της πολυπλοκότητας παρασκευής των βιολογικών παραγόντων και της ευαισθησίας τους σε, έστω και μικρές, μεταβολές στις περιβαλλοντικές συνθήκες, θα πρέπει να διασφαλίζεται η συνεχιζόμενη, ικανή παρακολούθηση και διασφάλιση της ποιότητας των βιοομοειδών, από την παραγωγή έως τη χρήση, καθώς και να υφίστανται μηχανισμοί διασφάλισης της συνεχιζόμενης τροφοδότησης της αγοράς με το φάρμακο καθώς, με βάση τα παραπάνω, έστω και βραχυχρόνιες ελλείψεις ενδέχεται να μη μπορούν να καλυφθούν με χρήση άλλων βιοομοειδών ή πρωτότυπων βιολογικών παραγόντων ελλείψει επιστημονικών δεδομένων.
  - Η εκάστοτε εταιρεία- κάτοχος της εμπορικής εξουσιοδότησης οφείλει να παρέχει –κατ’ επίκληση- στον θεράποντα πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς διασφάλισης των παραπάνω.
9. Επί του παρόντος, και για τους λόγους που προαναφέρθηκαν, η επιβολή ελάχιστου ποσοστού συνταγογράφησης (forced quota) βιοομοειδών επί του συνόλου της συνταγογράφησης για την εκάστοτε ένδειξη κρίνεται αδόκιμη και δεν πρέπει να εφαρμόζεται, τουλάχιστο μέχρι να γίνουν διαθέσιμα τα μακροχρόνια δεδομένα για τα βιοομοειδή από ανεξάρτητες (μη προερχόμενες από φαρμακευτικές εταιρείες) βάσεις δεδομένων/μητρώα ασθενών.
  - Οι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος στη Δερματολογία αποτελούν σαφώς πιο πολύπλοκα μόρια (μονοκλωνικά αντισώματα, πρωτεΐνες σύντηξης, πολυαιθυλενογλυκιωμένα τμήματα αντισωμάτων) από άλλα βιοομοειδή που κυκλοφορούν ήδη στην αγορά (π.χ. αυξητική ορμόνη, ερυθροποιητίνη) και, κατά συνέπεια, η εμπειρία από τη χρήση των τελευταίων δεν επαρκεί για τη γενίκευση συμπερασμάτων σχετικών με το παρόμοιο προφίλ ασφάλειας-αποτελεσματικότητας μεταξύ του πρωτότυπου βιολογικού και των βιοομοειδών του (αλλά και μεταξύ των διαφορετικών βιοομοειδών του ίδιου πρωτοτύπου). Επομένως, η συγκεκριμένη κατηγορία των βιολογικών-βιοομοειδών παραγόντων θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως «νέα» και όχι ως τμήμα της γενικότερης κατηγορίας των «βιοομοειδών» για κάθε ένδειξη.
10. Ο θεράπων οφείλει να είναι ενήμερος για την τρέχουσα πρακτική της χρήσης των δεδομένων του πρωτότυπου βιολογικού παράγοντα στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) και στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ) του βιοομοειδούς παράγοντα.
  - Ο θεράπων ιατρός πρέπει να έχει άμεση πρόσβαση στα δεδομένα που αφορούν τον εκάστοτε βιολογικό παράγοντα που επιλέγει να συνταγογραφήσει, ο δε χαρακτηρισμός του βιοομοειδούς ως «παρόμοιου» και όχι ως «ουσιαστικά όμοιου» καθιστά προβληματική τη χρήση δεδομένων αποκλειστικά του πρωτότυπου παράγοντα στην ΠΧΠ και το ΦΟΧ του βιοομοειδούς φαρμάκου.
  - Κατ’ ελάχιστο, στην ΠΧΠ και την ΦΟΧ θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται και τα δεδομένα που αφορούν το βιοομοειδές, με σαφή διάκρισή τους από τα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες του πρωτότυπου φαρμάκου.

## ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ – ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ & ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

- Η ΕΔΑΕ αναγνωρίζει ότι η απόφαση για το περιεχόμενο της ΠΧΠ και του ΦΟΧ λαμβάνεται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και, συνεπώς, αλλαγές σε εθνικό επίπεδο δεν είναι εφικτές, οφείλει ωστόσο να ενημερώσει τα μέλη της για την προέλευση των δεδομένων που περιλαμβάνονται στην ΠΧΠ και το ΦΟΧ των βιοομοειδών παραγόντων.
  - Ο θεράπων θα πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή σχετικά με την προέλευση των δεδομένων που περιλαμβάνονται στο ΦΟΧ.
  - Η χρήση του EPAR (European Public Assessment Report) από τον θεράποντα για το εκάστοτε βιοομοειδές ενθαρρύνεται, ωστόσο, για λόγους όγκου πληροφορίας, η χρήση του EPAR δεν μπορεί να υποκαταστήσει την πρακτικότητα της συνοπτικής πληροφορίας που περιλαμβάνεται στην ΠΧΠ.
11. Οι παραπάνω θέσεις θα αναθεωρηθούν σε μελλοντική στιγμή καθώς νέα δεδομένα γίνονται διαθέσιμα για τη χρήση των βιοομοειδών στις ενδείξεις που αφορούν τους Δερματολόγους.

### Βιβλιογραφία

1. Nast A, et al. Biosimilars: a systematic review of published and ongoing clinical trials of antipsoriatics in chronic inflammatory diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(4):294-300.
2. Fiorino G, et al. The use of biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:751-755.
3. Torres T, et al. Impacto dos Biossimilares no Tratamento da Psoríase. *Acta Med Port* 2013;26(6):646-648.
4. WHO initiative: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/WHO-proposal-offers-clarity-for-biosimilar-nomenclature>.
5. <http://gabionline.net/Policies-Legislation/EMA-publishes-concept-paper-on-extrapolation> (accessed 01/06/2015).
6. Dranitsaris G, et al. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drug* 2011;71(12):1527-1536.
7. Stewart A, et al. Addressing the health technology assessment of biosimilar pharmaceuticals. *Curr Med Res Opin* 2010;26(9):2119-2126.
8. Tsiftoglou AS, et al. Development and Regulation of Biosimilars: Current Status and Future Challenges. *BioDrugs* 2013;27:203-211.
9. Cai X-Y, et al. Challenges of developing and validating immunogenicity assays to support comparability studies for biosimilar drug development. *Bioanalysis* 2012; 4(17):2169-2177.
10. Simoens S. Health economics of market access for biopharmaceuticals and biosimilars. *J Med Econ* 2009;12(3):211-218.
11. Islam R. Bioanalytical challenges of biosimilars. *Bioanalysis* 2014; 6(3):349-356.
12. Wang Y-M, Chow AT. Development of Biosimilars—Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *J Biopharm Stat* 2010;20:46-61.

**ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ – ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ &  
ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

13. Abad Hernández MÁ, et al. Position paper from the Spanish Society of Rheumatology on biosimilar drugs. *Reumatol Clin*. 2015 [Epub ahead of print].
14. <http://gabionline.net/Biosimilars/General/FDA-definitions-of-generics-and-biosimilars> (last accessed 01/06/2015)
15. Canadian Dermatology Association Position Statement Biosimilars. <http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2013/09/Biosimilars-WEB-EN-2013.pdf>
16. Dörner T, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72:322–328.
17. Knezevic I, Griffiths E. Biosimilars: Global issues, national solutions. *Biologicals* 2011;39:252-255.
18. Εγκύκλιος για τα Βιο-ομοειδή Φαρμακευτικά προϊόντα (bio-similars). Α.Π.ΔΥΓ3Δ/ ΓΠ οικ.27826.
19. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. [http://www.edctp.org/fileadmin/documents/ethics/DIRECTIVE\\_200183EC\\_OF\\_THE\\_EUROPEAN\\_PARLIAMENT.pdf](http://www.edctp.org/fileadmin/documents/ethics/DIRECTIVE_200183EC_OF_THE_EUROPEAN_PARLIAMENT.pdf)
20. Fazekas F, et al. Consensus Statement: Biosimilars- current status. *Austrian Medical Journal*. May 2014.
21. European Commission, Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf)
22. Mellstedt H. Clinical considerations for biosimilar antibodies. *EJC supplements* 2013;11(3):1–11.
23. Mendes de Abreu M. Putting the value into biosimilar decision making: The judgment value criteria. *Autoimmun Rev* 2014;13(6):678-84.
24. Calvo B, Zuñiga L. The US Approach to Biosimilars: the long-awaited FDA approval pathway. *Biodrugs* 2012; 26(6):357-361.
25. QRD general principles regarding the SmPC information for a generic/hybrid/biosimilar product. EMA/627621/2011.
26. Inflectra, Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140930129833/anx\\_129833\\_el.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140930129833/anx_129833_el.pdf)
27. Δήλωση τοποθέτησης σχετικά με τη χρήση βιοπαρόμοιων φαρμάκων σε ρευματοπάθειες. Ρευματολογική Εταιρεία Κύπρου, 31/07/2014. [http://www.rheumatism.org.cy/userfiles/FINAL%20Rheuma%20Position%20Statement\\_GREEK.28-08-.pdf](http://www.rheumatism.org.cy/userfiles/FINAL%20Rheuma%20Position%20Statement_GREEK.28-08-.pdf)
28. Schneider CK, et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol* 2012;30:1179-1185.

**ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ – ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ &  
ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

29. American Dermatology Association. Position Statement on Generic Therapeutic & Biosimilar Substitution (Amended by the Board of Directors November 3, 2012). <https://www.aad.org/forms/policies/uploads/ps/ps-therapeutic%20substitution.pdf>
30. EMA. Generic/hybrid/biosimilar products: SmPC training presentation. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/01/WC500137031.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/01/WC500137031.pdf)
31. American College of Rheumatology, Position Statement on biosimilars. [http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Position/Position\\_Statements/](http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Position/Position_Statements/)
32. Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία & Επαγγελματική Ένωση Ρευματολόγων Ελλάδος. Οι θέσεις της ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ για τη χρήση των βιοομοειδών φαρμάκων (biosimilars) στις ρευματικές παθήσεις. Αθήνα, 2 Μαρτίου 2015, Αρ.πρωτ.:438.
33. Lee JF et al. Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1053-1058.
34. Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J* 2014;16(1):22-26.
35. EMA. Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. CHMP/BMWP/42832/2005. February 22, 2006.
36. World Health Organization (WHO), Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). Sixtieth report (19-23 October 2009). WHO Technical Report Series No. 977. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js19941en/>. Accessed September 23, 2014.
37. System for Improved Access to Pharmaceuticals and Services. Pharmacovigilance. <http://siapsprogram.org/approach/pharmaceutical-systems/pharmacovigilance/>. Accessed September 23, 2014
38. Kozlowski S, et al. Developing the nation's biosimilars program. *N Engl J Med* 2011;365(5):385-8.
39. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04 Rev 1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf)
40. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/11/WC500099361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/11/WC500099361.pdf)
41. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis* 2013;72:315-318.
42. EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications. EMA/940451/2011. November 2012
43. SwissMedic. AW-Administrative ordinance: Authorisation of similar biological medicinal products (Biosimilars), ZL101 00 02.



**ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ – ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ &  
ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

44. [http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/perspectives/PE100/PE127/RAND\\_PE127.pdf](http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/perspectives/PE100/PE127/RAND_PE127.pdf) ( last accessed 11 March 2015).
45. WHO. Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), 2009. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
46. FDA. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product : Guidance for Industry, April 2015. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291134.pdf>
47. Remsima EPAR. EMA/CHMP/589317/2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002576/WC500151486.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf)
48. EMA. GUIDELINE ON IMMUNOGENICITY ASSESSMENT OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED THERAPEUTIC PROTEINS; EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006.
49. Endrenyi L, et al. On the interchangeability of biologic drug products. Stat Med 2013;32:434-441.
50. Ebbers H.C. et al. The safety of switching between therapeutic proteins. Expert Opin Biol. Ther. 2012;12(11):1473-1485
51. FDA Biosimilar Guidance Webinar, February 15, 2012; <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM292463.pdf>
52. Overview of comments received on 'Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies' (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010). EMA/205886/2012
53. Australian TGA. Evaluation of biosimilars. <https://www.tga.gov.au/evaluation-biosimilars>.
54. EMA Questions and answers on biosimilar medicines, 27 Sept 2012. EMA/837805/2011 ; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC500020062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf)
55. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? NDT Plus 2009;2(suppl 1):i27-i36.
56. Schiestl M, et al. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. Nat Biotechnol 2011;29(4):310-2.
57. Gershon SK, et al. Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. New Engl J Med 2002;346:1584-1585.
58. Tracey D, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Therap 2008; 117:244-279.
59. Vergou T, et al. Pharmacodynamics of TNF- $\alpha$  inhibitors in psoriasis. Expert Rev Clin Pharmacol 2011;4(4):515-23.

**ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ – ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ &  
ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

60. Yoo DH, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1613-20.
61. Park W, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605-12.
62. Baji P et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison *Eur J Health Econ* 2014;S1:S53-64.
63. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:457-462.
64. Strand V, Cronstein B. Biosimilars: how similar? *Intern Med J* 2014 Mar;44(3):218-23.
65. Weise M, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014;124(22):3191-6.
66. Genazzani A, et al. Biosimilar infliximab: an expert view. *G Ital Dermatol Venereol* 2015 [Epub ahead of print].
67. Strober BE, et al. Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: What the dermatologist needs to know. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:317-22.
68. Zelenetz AD, et al. NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9(Supp 4):S1-S22.
69. Bui LA, Taylor C. Developing Clinical Trials for Biosimilars. *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 1:S15-25.
70. Thorpe R, Wadhwa M. Intended use of Reference Products & WHO International Standards/Reference Reagents in the development of Similar Biological Products (Biosimilars). *Biologicals* 2011;39:262-265.
71. Barbosa MD. Immunogenicity of biotherapeutics in the context of developing biosimilars and biobetters. *Drug Discovery Today* 2011;16(7-8):345-53.
72. Ranjan N. Biosimilars: The 'future' of biologic therapy? *J Dermatol Treat* 2011;22:319-322.
73. Warren JB. Generics, chemisimilars and biosimilars: is clinical testing fit for purpose? *Br J Clin Pharmacol* 2013 Jan;75(1):7-14.
74. Danese S, et al. ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2013;7:586-589.
75. Berkowitz SA, et al. Analytical tools for characterizing biopharmaceuticals and the implications for biosimilars. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:527-40.
76. Radtke MA, Augustin M. Biosimilars in psoriasis: What can we expect? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014 Apr;12(4):306-12.
77. Minghetti P, et al. The regulatory framework of biosimilars in the European Union. *Drug Discovery Today* 2012;17(1-2):63-70.

**ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ – ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ &  
ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

78. Cuadrado MJ, et al. Is it time for biosimilars in autoimmune diseases? *Autoimmun Rev* 2013;12:954–957.
79. Weise M, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012;120(26):5111-5117.
80. Casadevall N, et al. Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(7):1039-1047.
81. Lee JF, et al. Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Curr Med Res Opin* 2012;28(6):1053–1058.
82. Silverman E. Biosimilars: what’s in a name? *BMJ* 2014;348:g272 doi: 10.1136/bmj.g272.
83. Krämer I. Pharmacy and pharmacology of biosimilars. *J Endocrinol Invest* 2008;31:479-488.
84. Valderílio Feijó Azevedo, et al. Recommendations on the use of biosimilars by the Brazilian Society of Rheumatology, Brazilian Society of Dermatology, Brazilian Federation of Gastroenterology and Brazilian Study Group on Inflammatory Bowel Disease—Focus on clinical evaluation of monoclonal antibodies and fusion proteins used in the treatment of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2015 [Epub ahead of print].
85. Puig L. Biosimilars in psoriasis 2015: what is next? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 doi: 10.1111/jdv.12843. [Epub ahead of print].