



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ (ΕΠΕΜΥ)

Επιστημονικό Συμπόσιο

**«Επικαιροποίηση των θεραπευτικών επιλογών στη ρευματολογία
με προσαρμογές στην οικονομική κρίση»**



D
-
S
U
D



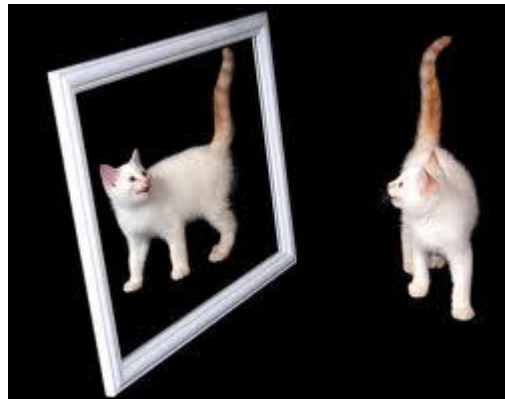
K
E
Z
T
A
V
R
D
S

Γενόσημα και βιοϊσοδύναμα στη ρευματολογία ;

Λελογαμια και βιοϊσοδυναμια αμν βερηατολογία :

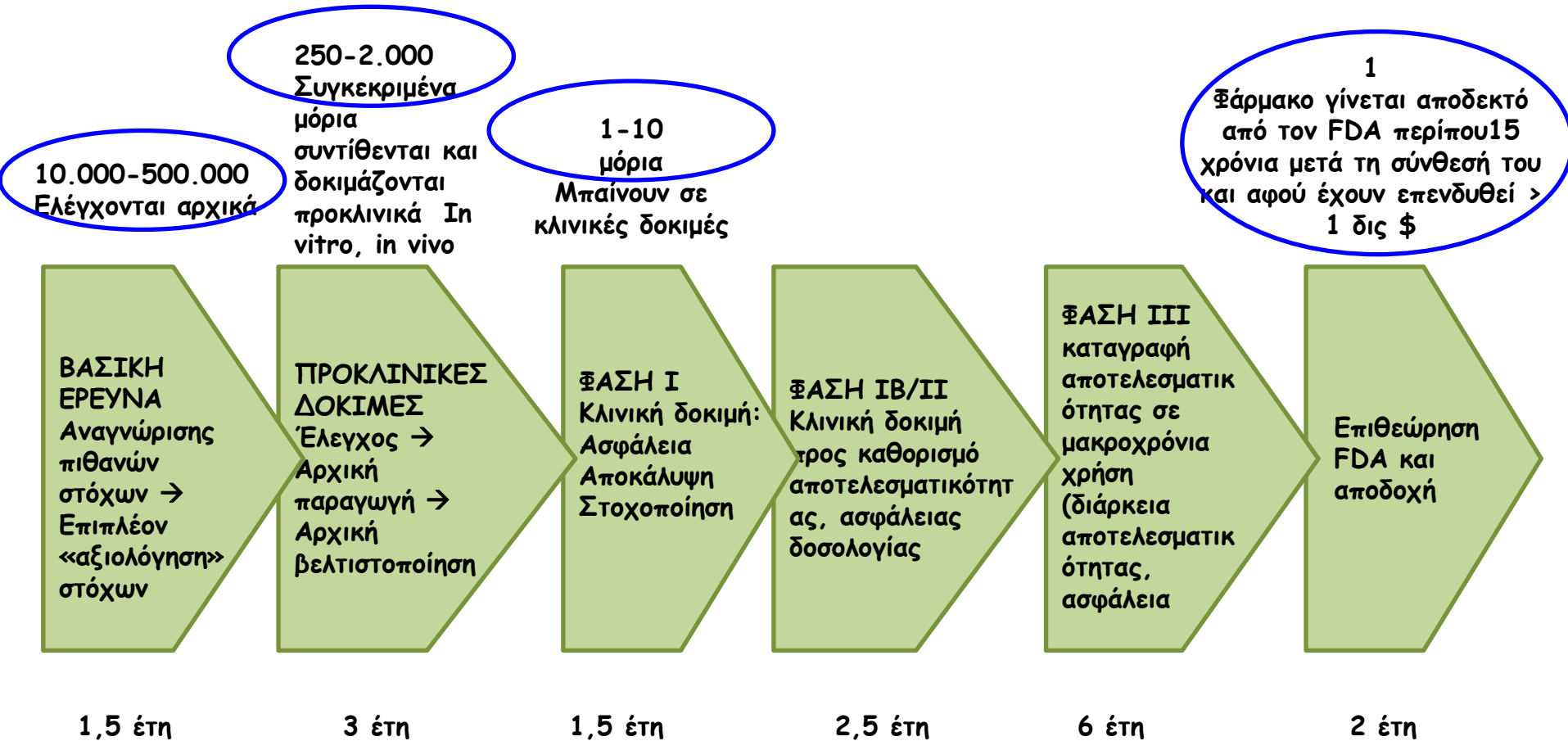
«Εισαγωγή: Τι υπάρχει - τι έρχεται;»

«Εισαγωγή: Τι υπάρχει - τι έρχεται;»



Δήμος Κ. Πατρίκος
Ρευματολόγος 401 ΓΣΝΑ
ΕΠΕΜΥ
ΠΟΡΤΑΡΙΑ 20/10/12

Διάγραμμα ανακάλυψης, ανάπτυξης και εμπορευματοποίησης ενός φαρμάκου



Μέσος χρόνος για την κυκλοφορία = 15 έτη



Γενόσημα*



* Μπαμπινιώτης: ομοιοδραστικά ή αντιτυπικά ή παράγωγα

Ορολογία - Ετυμολογία

- Generic = γε
γε
μν
- Γενόσημο = δ
- Ανεφέρεται σε
αρχικό (γένο
- Γένος + Ταυτ

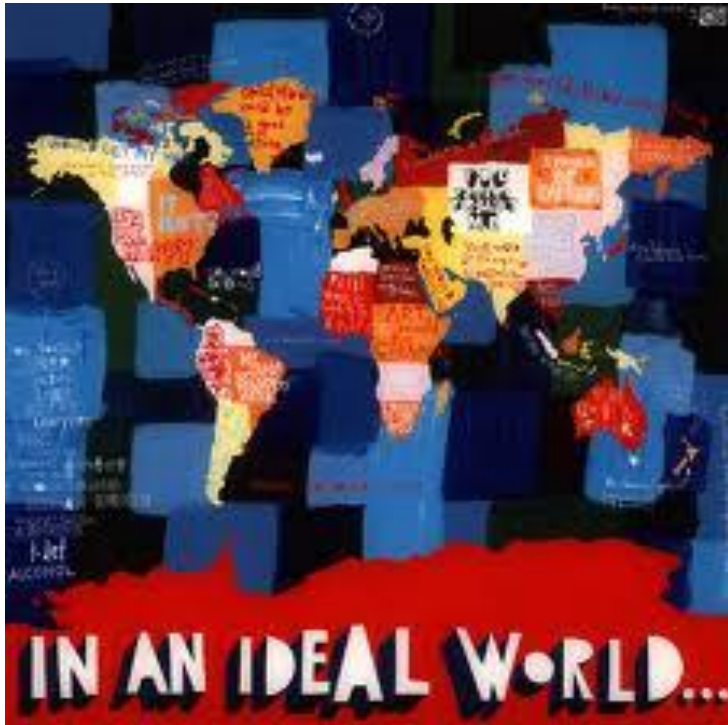


γιο

σημα) με το

Ορισμός - στίγμα

Γενόσημα φάρμακα = αντίγραφα πρωτότυπων με όμοια:
δοσολογία,
ενδείξεις,
αποτελεσματικότητα,
ανεπιθύμητες ενέργειες,
οδό χορήγησης,
κινδύνους,
ασφάλεια,
ισχύ με το πρωτότυπο.



Φαρμακολογική δράση επακριβώς ίδια με το πρωτότυπο

Διευκρινίσεις

- Γενόσημο diclophenac Πρωτότυπο Voltaren.
- Εμπορικά ονόματα συνήθως αρχίζουν με κεφαλαίο,

Differences in terms of manufacturer prices	Price Differences Between Generics And Originators				
	France	Germany	Italy	Spain	UK
Price difference: Generics Vs Originator	-30%	-40%	-16%	-13%	-15%
Highest Price Difference	-71%	-71% +32%	-56% +10%	-57% +7%	-86% +141%
Lowest Price Difference	0%	-13%	0%	0%	0%



©Copyright 2012, IHS Inc. and its affiliated and subsidiary companies, all rights reserved.

Εξήγηση: απουσία μελετών ανάπτυξης?
απουσία εξόδων προώθησης νέου φαρμάκου
ανταγωνισμός

Κι άλλες διευκρινίσεις

Το FDA εκτιμά ότι το 50% των γενόσημων παράγεται από εταιρείες πρωτότυπων.

Τα standards παραγωγής είναι τα ίδια και για τις δύο κατηγορίες.

Συνήθης δυσπιστία: καθυστέρηση στην επίτευξη του αποτελέσματος.

Απάντηση: καμπύλες βιοϊσοδυναμίας

Διαφορετικό χρώμα, μέγεθος, ανενεργά συστατικά.

Απάντηση: ίδια περιεκτικότητα σε δραστικό μόριο

Χάρτης τυπικής διαδρομής ανάπτυξης γενοσήμου





Γενόσημα στην Ελλάδα



Τα γενόσημα που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά είναι περίπου 3.000 σε επίπεδο συσκευασίας (στοιχεία 2011) σε σύνολο περίπου 7.300 φαρμάκων



Την τελευταία πενταετία ελέγχθηκαν στην Ελλάδα εργαστηριακά περίπου 1.000 δείγματα φαρμάκων, εκ των οποίων τα 900 ήταν αντίγραφα, και μόνον το 4% των γενόσημων κρίθηκε ελαττωματικό



ΙΣΑ: από τα 3.000 γενόσημα που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά μόνον τα 500 είναι πλήρως ελεγμένα.

Γενόσημα στη Ρευματολογία

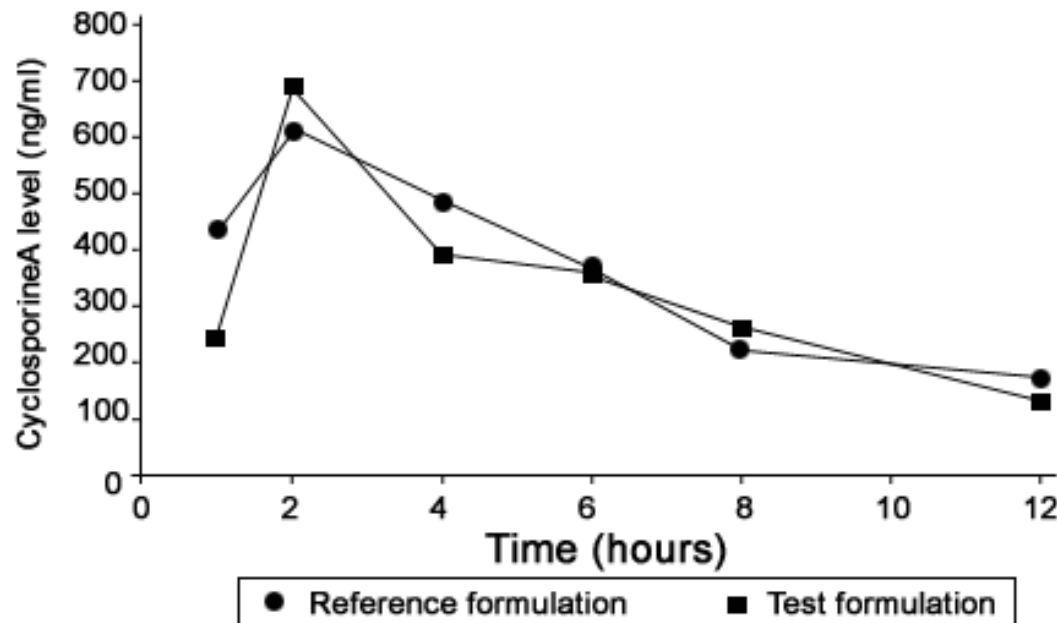
- ΜΣΑΦ (2 μόνο δεν έχουν)
 - Διασερεΐνη
 - Λεφλουνομίδη
 - Κυκλοσπορίνη
-
- Αλεδρονάτη
 - Ριζεδρονάτη
 - Σκευάσματα ασβεστίου και βιταμίνης D
 - Αλφακαλσιδόλη
 - Καλσιτονίνες



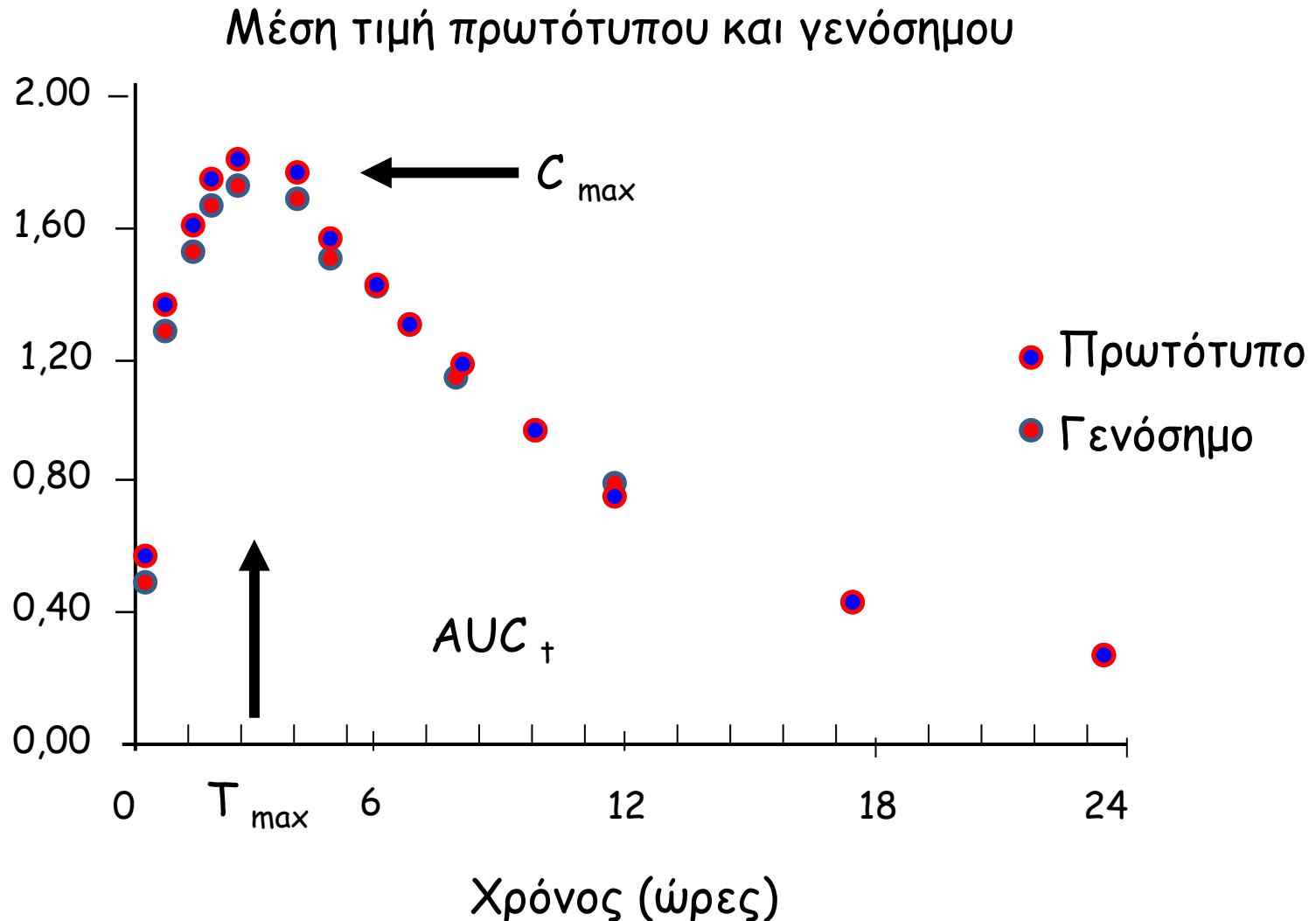
Υπάρχουν μελέτες γενόσημων που αποδεικνύουν την ταυτότητα αποτελεσματικότητας τους με τα πρωτοτυπικά ?

- Απούσες
- Μόνο μελέτες βιοδιαθεσιμότητας όπου γίνεται έλεγχος ταυτότητας καμπυλών.

Fig 1: Showing whole blood cyclosporine A concentrations, dose normalized to 300 mg/day



Ταυτότητα καμπυλών.....

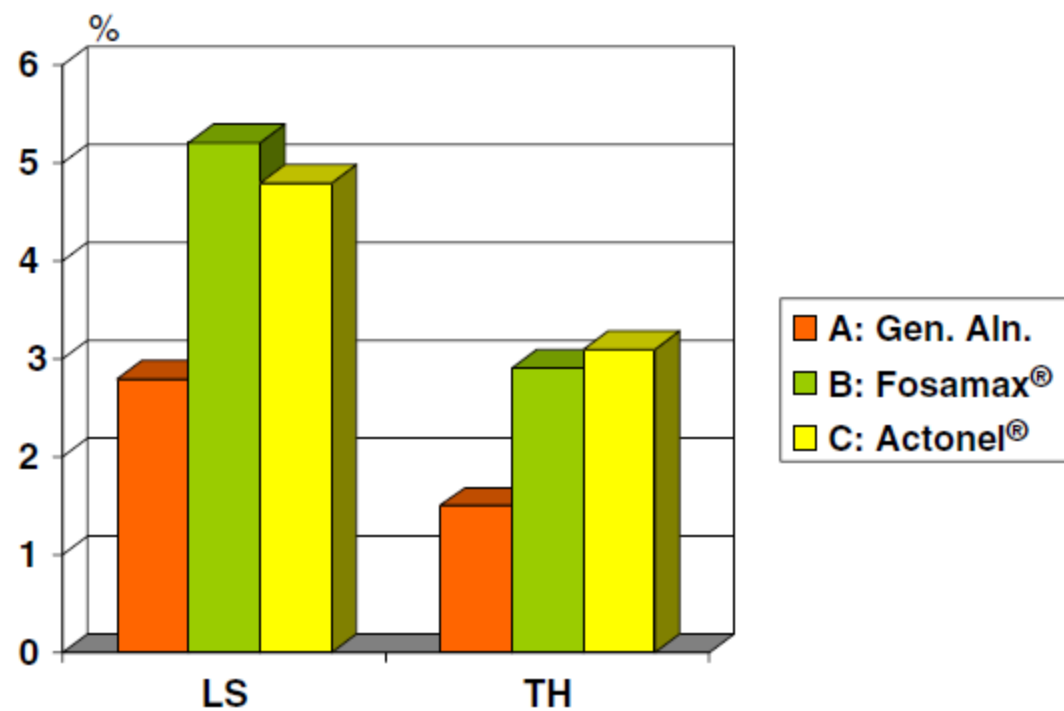


.....αλλά

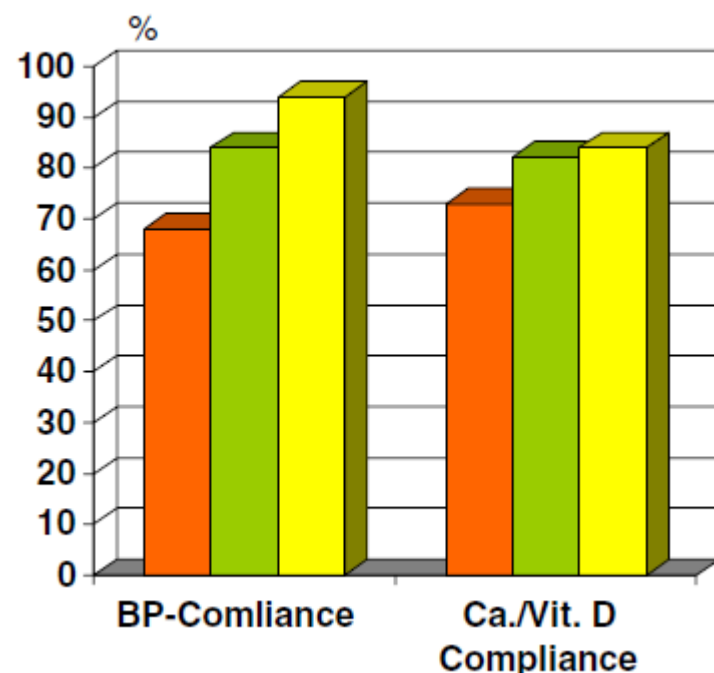
Rheumatology Int 2009 Dec;30(2):213-21.

Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis

Johann D. Ringe · Gerd Möller



LS: A vs B and C $p < 0.05$ TH: A vs B and C $p < 0.01$



BP: A vs B $p < 0.03$, A vs C $p < 0.01$ Ca/D: A vs B and C $p < 0.05$

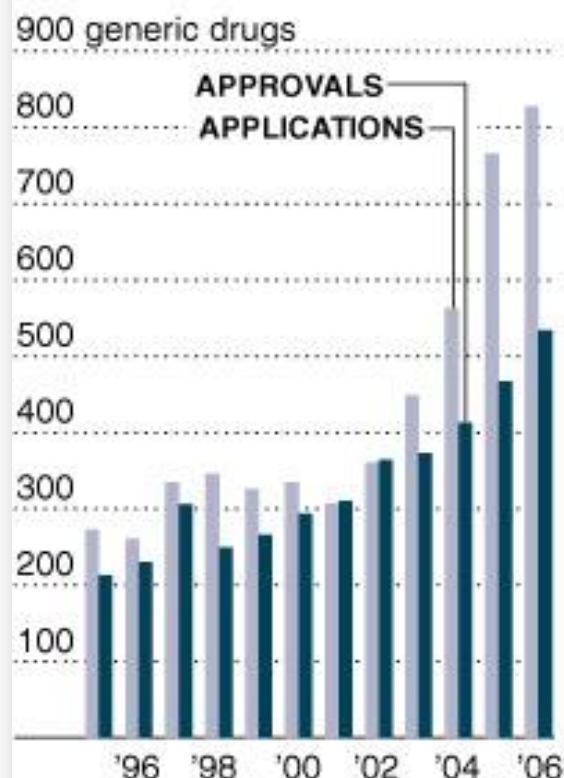
	Gen. Aln. (n = 62)	Fosamax [®] (n = 62)	Actonel [®] (n = 62)
Patients still on BP at month 12, n (%)	40 (68)	52 (84)	58 (94)
Mean duration of (m) intake of BP*	9.5	11.0	11.6
Patients still on Ca/D at month 12 n (%)	43 (73)	51 (82)	52 (84)
Mean duration of (m) intake of Ca/D	8.8	10.2	10.7

	Gen. Aln. (n = 62)	Fosamax [®] (n = 62)	Actonel [®] (n = 62)
Mild epigastric discomfort	4	2	1
Epigastric pain	7	2	3
Esophageal burning	5	3	0
Nausea	5	2	1
Vomiting	2	0	0
Diarrhea	3	1	1
Obstipation	2	3	2
Meteorism	4	2	1
All GI adverse events	32*	15	9

	Gen. Aln. (n = 62)	Fosamax [®] (n = 62)	Actonel [®] (n = 62)
Arthralgia	2	2	1
Bone pain	1	1	0
Muscle cramps	2	1	0
Headache	2	0	1
Dizziness	1	1	0
Vertebral Fx	4	3	2
Non-vertebral Fx	2	1	1
All other AE*	14	9	5

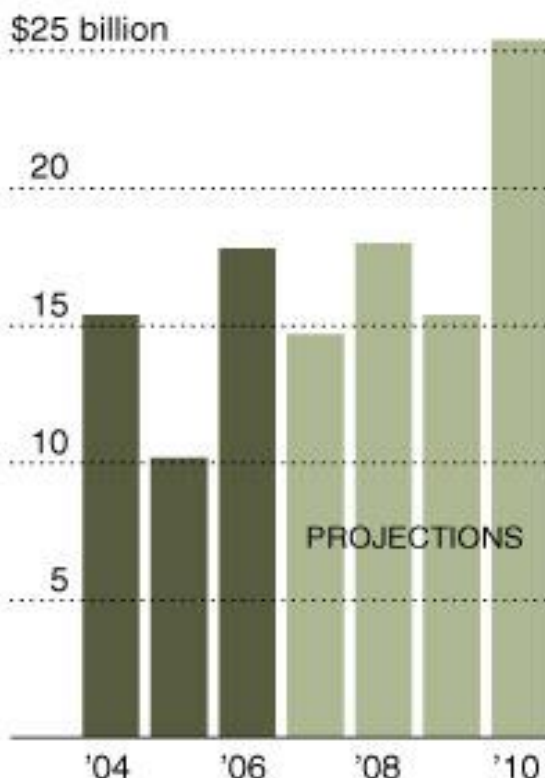
A Boom in Generic Drugs ...

Generic drug applications to the Food and Drug Administration have risen, as have approvals.



Is Expected To Grow ...

One analyst's projection of the value, based on sales, of brand name drugs coming off patent.



As Some Blockbuster Drugs Lose Patents

Some top-selling drugs that are projected to lose their patent protection.

U.S. SALES, LAST 12 MONTHS, IN BILLIONS*		
2007	MAKER	
Norvasc†	Pfizer	\$2.68
Ambient†	Sanofi-Aventis	2.12
2008		
Risperdal	Johnson & Johnson	\$2.34
Fosamax	Merck	2.00
2009		
Prevacid	Tap Pharma	\$3.50
Adderall XR	Shire Pharmaceuticals	1.08
2010		
Lipitor	Pfizer	\$8.50
Effexor XR	Wyeth Pharmaceuticals	2.74

*Sales of some drugs are already falling as generics become available. For example, some people are already substituting a generic form of Zocor for Lipitor.

†Already lost patent protection.

Sources: Food and Drug Administration; IMS Health; Bernstein Research



generics

LIPITOR

Towel

Οι
Ανεπιθύμητες
Ενέργειές μου
δεν περιλαμβάνουν
οικονομικές
κεφαλαλγίες



.....μόνο στην Ελλάδα τα γενόσημα έχουν ξεπεράσει σε τιμή τα πρωτότυπα.....



Πέμπτη, 18 Οκτωβρίου 2012

Η ιατρική κοινότητα
εμπιστεύεται την ηλεκτρονική
συνταγογράφηση και τα γενόσημα



Ιατροί με πιστοποίηση στον ΕΟΠΥΥ, που συμμετείχαν στην έρευνα:

78% Θετική γνώμη για τα γενόσημα

91% συνταγογραφεί γενόσημα εφόσον γνωρίζει ότι κυκλοφορούν νόμιμα και είναι καλής ποιότητας.

87% Θεωρούν ότι αρμόδιος για να κρίνει το σκεύασμα που θα δοθεί στον ασθενή, βάσει δραστικής ουσίας είναι ο ιατρός.

38% Θεωρούν ότι η συνταγογράφηση με βάση τη δραστική ουσία δε θα μειώσει τη δαπάνη

34% Θα μειώσει τη δαπάνη, αλλά με κίνδυνο της υγείας των ασθενών

23% Θα μειώσει τη δαπάνη χωρίς κίνδυνο της υγείας των ασθενών.

Πανελλαδική έρευνα Hellas Health IV
Ασθενείς, που συμμετείχαν στην έρευνα,

56% : οι ιατροί συνταγογραφούν ακριβά φάρμακα χωρίς να είναι πάντα απαραίτητα,

64%: συνταγογραφούν περισσότερα φάρμακα από ό,τι χρειάζεται.

63% δε γνωρίζει τι είναι τα γενόσημα,

26% όσων γνωρίζουν τι είναι τα γενόσημα θεωρεί ότι έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα με τα πρωτότυπα.

92% δήλωσε ότι οι ιατροί δεν προτείνουν την αντικατάσταση πρωτότυπου φαρμάκου με ισοδύναμο αντίγραφο.

25% λαμβάνει συνταγογραφούμενα φάρμακα από τον φαρμακοποιό του χωρίς συνταγή γιατρού.

50% το φάρμακο το έχει συστήσει ο φαρμακοποιός

41% το έχει συστήσει ο ιατρός

8% το έχει συστήσει φίλος ή γνωστός.

Rx

ANXIETY...
HEART PALPITATIONS...
NAUSEA...
UPSET STOMACH...

DRUGS

WIT HANDLISHMAN © 2003
Newsday

I WARNED
YOU NOT TO
LOOK AT THE
PRICE...



Biosimilars



Ορολογία - Ετυμολογία

- Biosimilar = Bio + similar
- Bio = Ελληνική πρόθεμα (=βιο)
- Similar = αντίστοιχος
όμοιος
παρόμοιος
πανομοιότυπος
παρεμφερής

- Bio + παρόμοιος = Βιοπαρόμοια  Βιοομοειδή
Βιοϊσοδύναμα

Similar
Biotherapeutic
Products
Biosimilars
FOLLOW-ON BIOLOGICS
biocomparables
Subsequent entry
biologics
BIOLOGICS
Biogenerics
me-too biologics
similar biopharmaceuticals

Ορισμός - στίγμα

Βιοϊσοδύναμα: προϊόντα που είναι
« πάρα πολύ όμοια προς το προϊόν αναφοράς παρά τις
ελάχιστες διαφορές στα κλινικά ανενεργή συστατικά του »

και για τα οποία

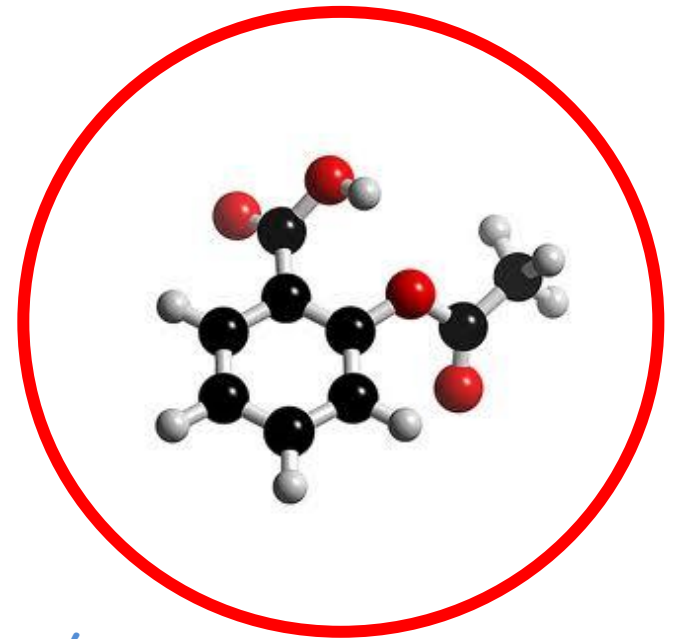
«δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του
παραγώγου και του προϊόντος αναφοράς σ' ότι αφορά την
ασφάλεια, καθαρότητα και δραστητικότητα »

Biosimilars vs generics

Γενόσημα = πιστά αντίγραφα
"copycat" μικρομοριακών
φαρμάκων, που μπορούν
να συντεθούν στο εργαστήριο
ακολουθώντας τυποποιημένες
προκαθορισμένες διαδικασίες



Χρησιμοποιώντας καλά
τυποποιημένες αναλυτικές
τεχνικές το γενόσημο μπορεί να
είναι πανομοιότυπο δομικά και
χημικά με το πρωτότυπο



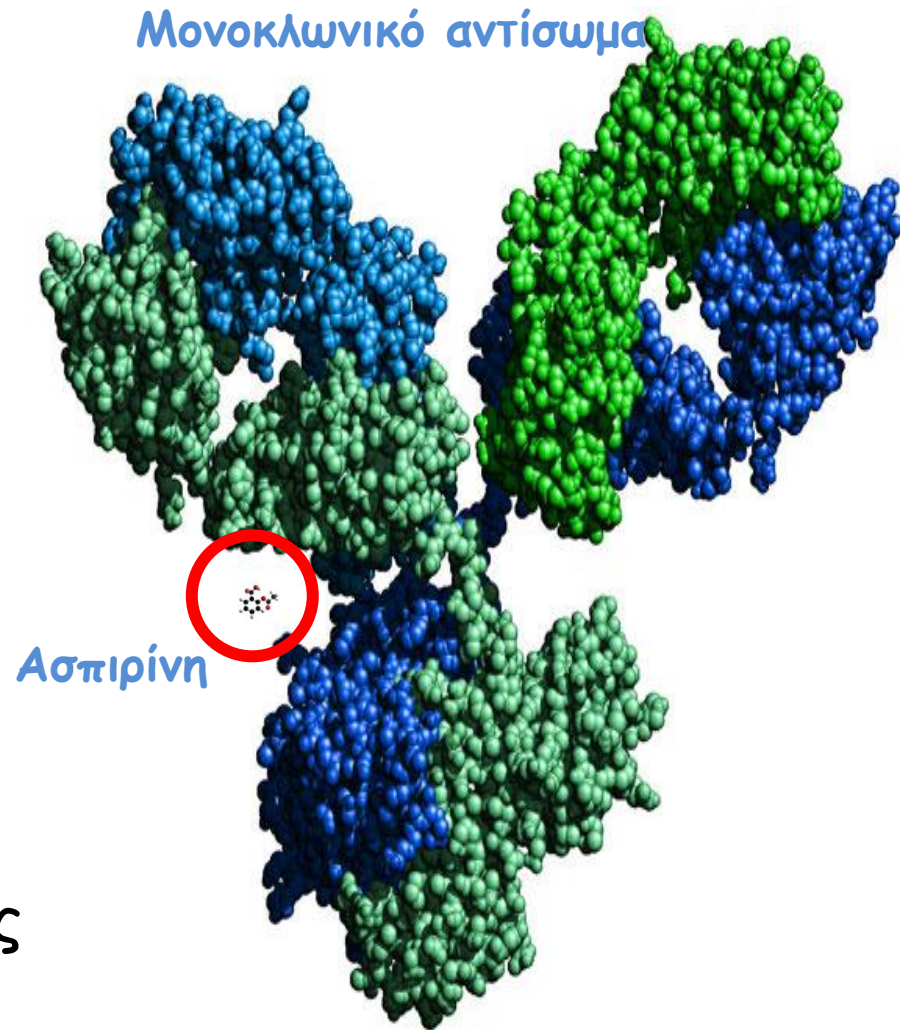
Ασπιρίνη

Biosimilars vs generics

Τα βιολογικά προϊόντα γενικά παράγονται με τη χρήση ζώντος συστήματος ή οργανισμού

Δεν παρασκευάζονται στο εργαστήριο με τυποποιημένες τεχνικές

Μπορεί να παρασκευαστούν μέσω της βιοτεχνολογίας προερχόμενα από φυσικές πηγές ή παραγόμενα συνθετικά



Μέγεθος και πολυπλοκότητα - Μικρομοριακά φάρμακα και πρωτεΐνες

Μέγεθος

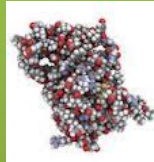
Μικρομοριακά
φάρμακα

Ασπιρίνη
21 άτομα



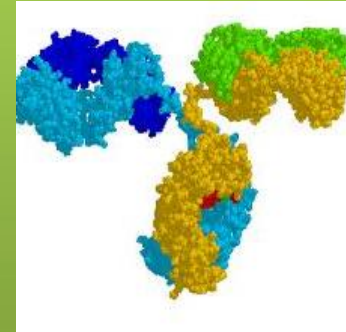
Μεγαλομοριακά
φάρμακα

hGH
~3000 άτομα



Μεγάλα Βιολογικά

Αντίσωμα IgG
~25000 άτομα



Πολυπλοκότητα

Ποδήλατο
8,6 kg



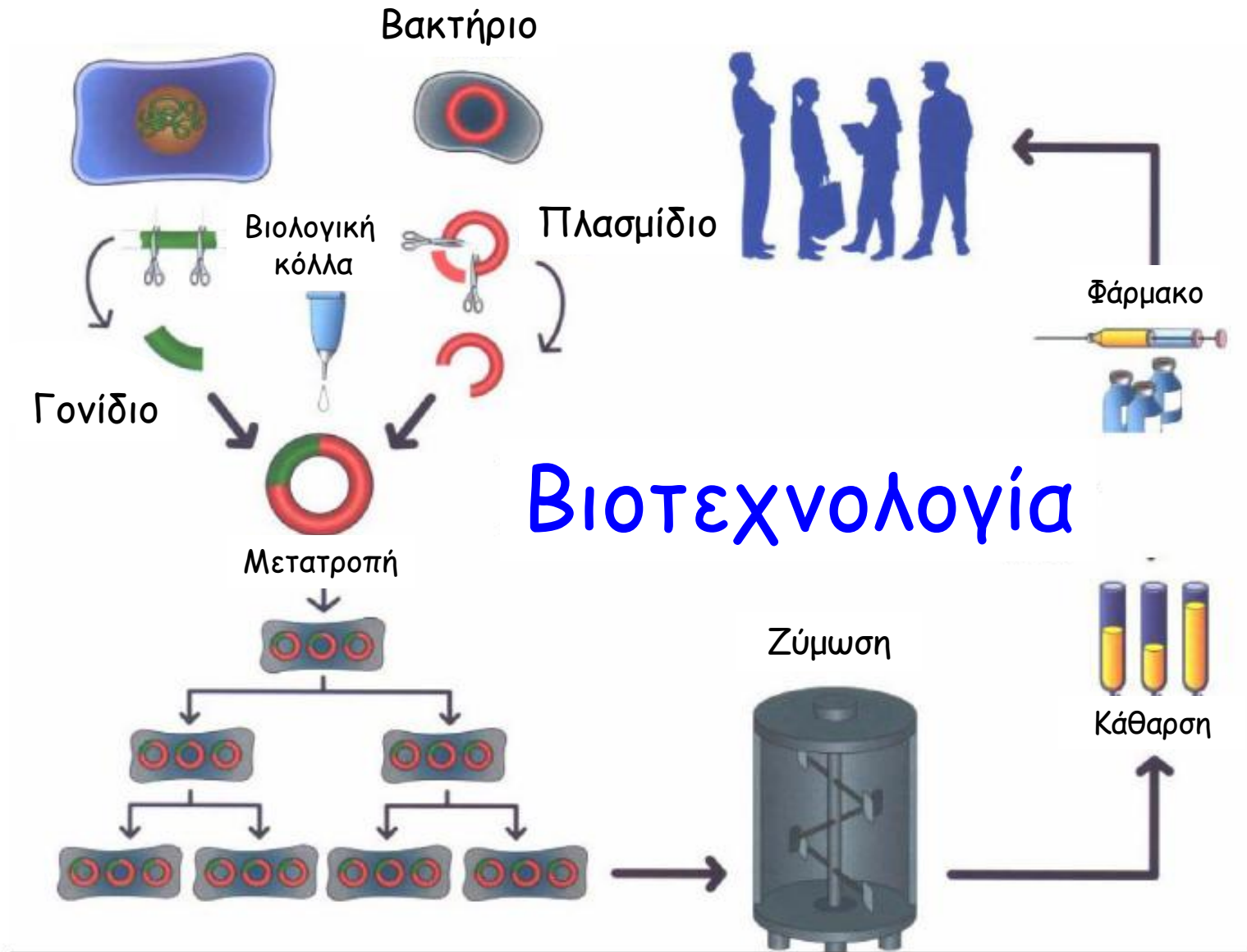
Αυτοκίνητο
1360 kg



Business Jet
13607 kg



Γενική γραμμή παραγωγής βιοπροϊόντων



Καμιά σχέση με τα γνωστά γενόσημα



«Συμβατικά»
Γενόσημα
Κόστος

\$3M-\$8M

Βιο«γενόσημα»
Κόστος

\$35M-\$100M

Απαιτούμενες
επενδύσεις
\$50M-\$500M

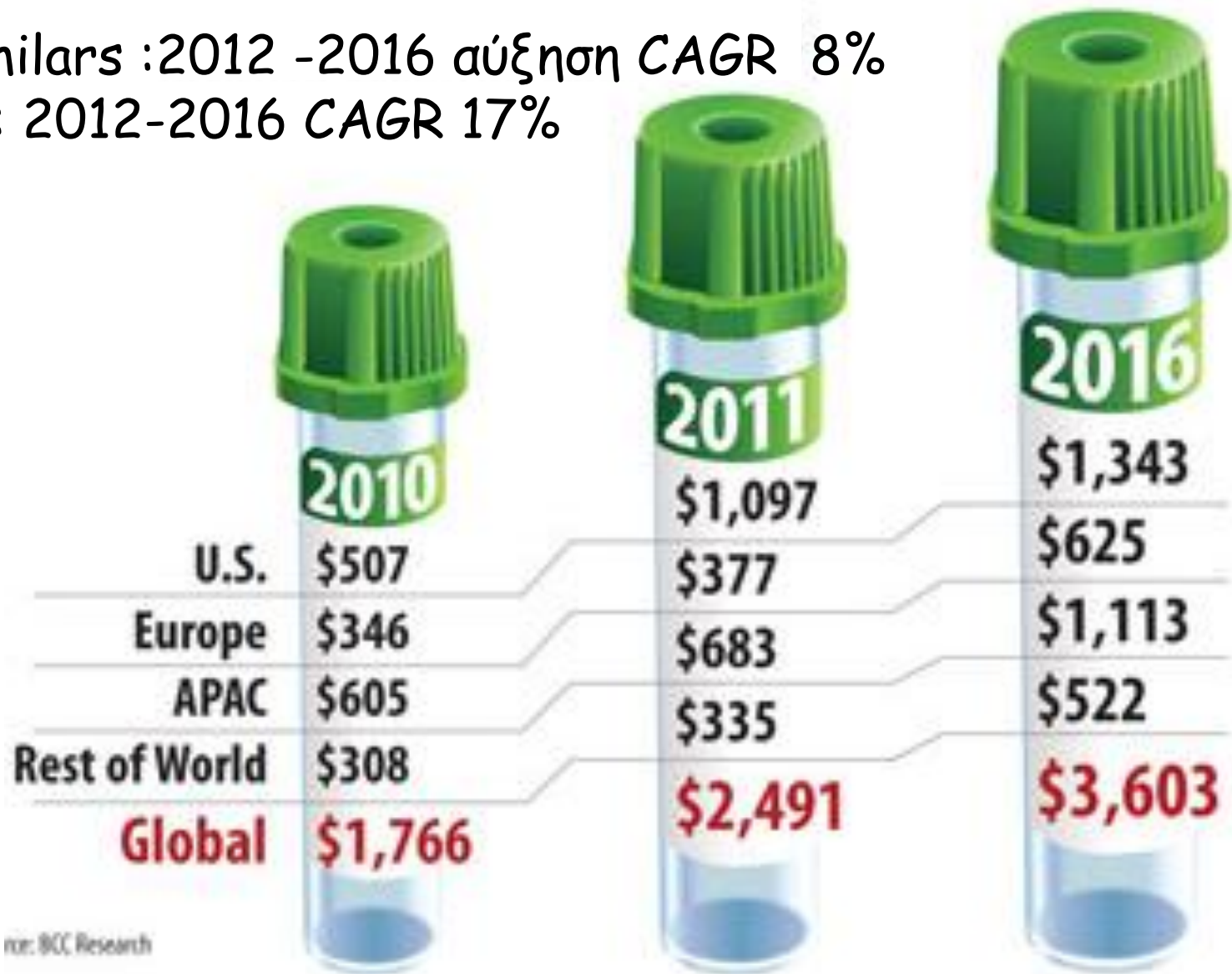
Πολύ ισχυροί φραγμοί για την
ένταξη

ΤΟΠ 10 φαρμακευτικών πωλήσεων 2010-2016

Τοπ 10 2010 (συνολικές πωλήσεις σε USD bn)	
Lipitor	12
Plavix	9,1
Seretide	8,1
Enbrel	7,3
Humira	6,7
Remicade	6,5
Avastin	6,2
Diovan	6,1
Rituxan	6,1
Crestor	6,1

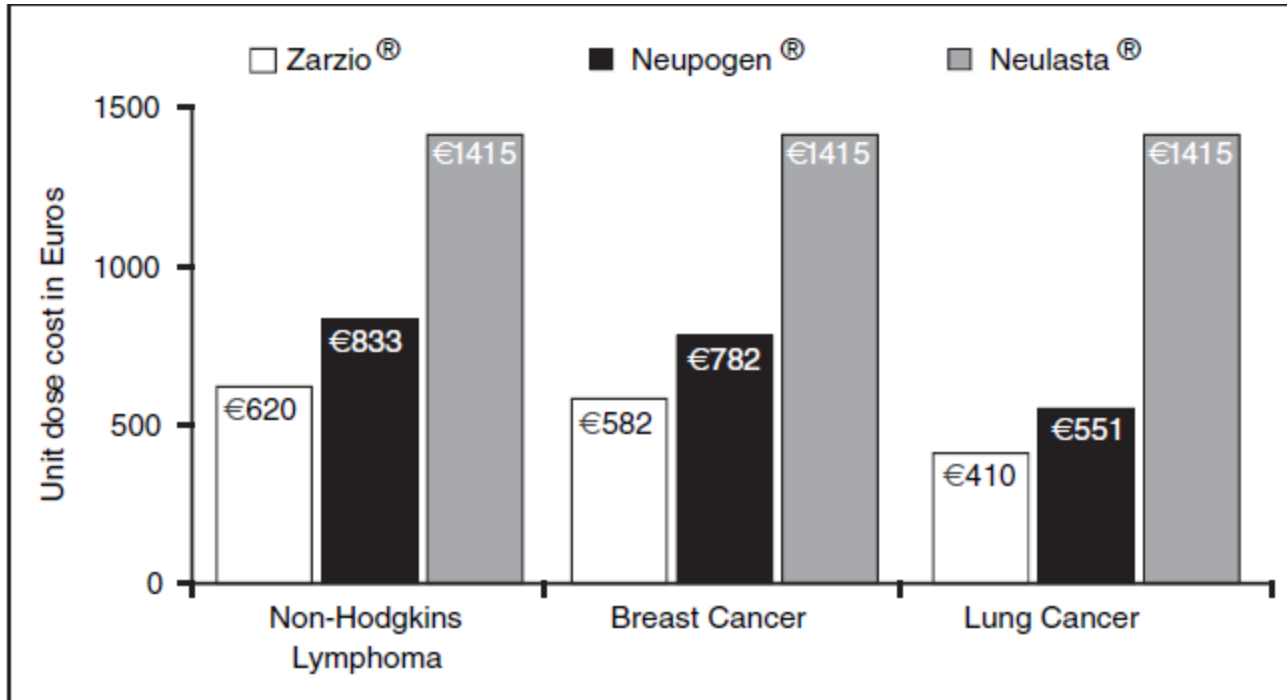
2016: 45% του τοπ 100 φαρμακευτικών πωλήσεων από τα βιολογικά
(ανασυνδυασμένα, εμβόλια)

Biosimilars :2012 -2016 αύξηση CAGR 8%
Bmab: 2012-2016 CAGR 17%



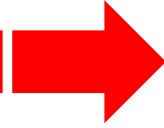
Compound annual growth rate (CAGR)

Μαθήματα από άλλες ειδικότητες: Μείωση κόστους



Τα Biosimilars ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ Generics

Διαφορές στην παραγωγή



Διαφορές στην δομή

- Κλωνοποίηση
- Κυτταρικές σειρές
- Θρεπτικά υλικά
- Μέθοδοι κυτταροκαλλιέργειας
- Συνθήκες βιοαντιδραστήρα
- Μέθοδοι απομόνωσης και καθαρισμού της δραστικής ουσίας
- Ανάλυση (Μέθοδοι, αντιδραστήρια, πρότυπα αναφοράς)
- Φαρμακοτεχνική μορφή (έκδοχα, περιέκτης)
- Αποθήκευση, χειρισμός

- Τρισδιάστατη
- Γλυκοζυλίωση
- Μίγμα ισομορφών (όξινες/βασικές)



Διαφορές στην λειτουργικότητα

- Φαρμακοκινητική (αλλαγές χρόνου ημιζωής)
- Φαρμακοδυναμική (Σύνδεση με υποδοχέα, δραστηριότητα)
- Ασφάλεια (ανοσογονικότητα)

Generic



Biosimilars



The advent of biosimilar therapies in rheumatology—“O Brave New World”

Scheinberg, M. A. & Kay, J. *Nat. Rev. Rheumatol.* 8, 430–436 (2012); published online 5 June 2012;

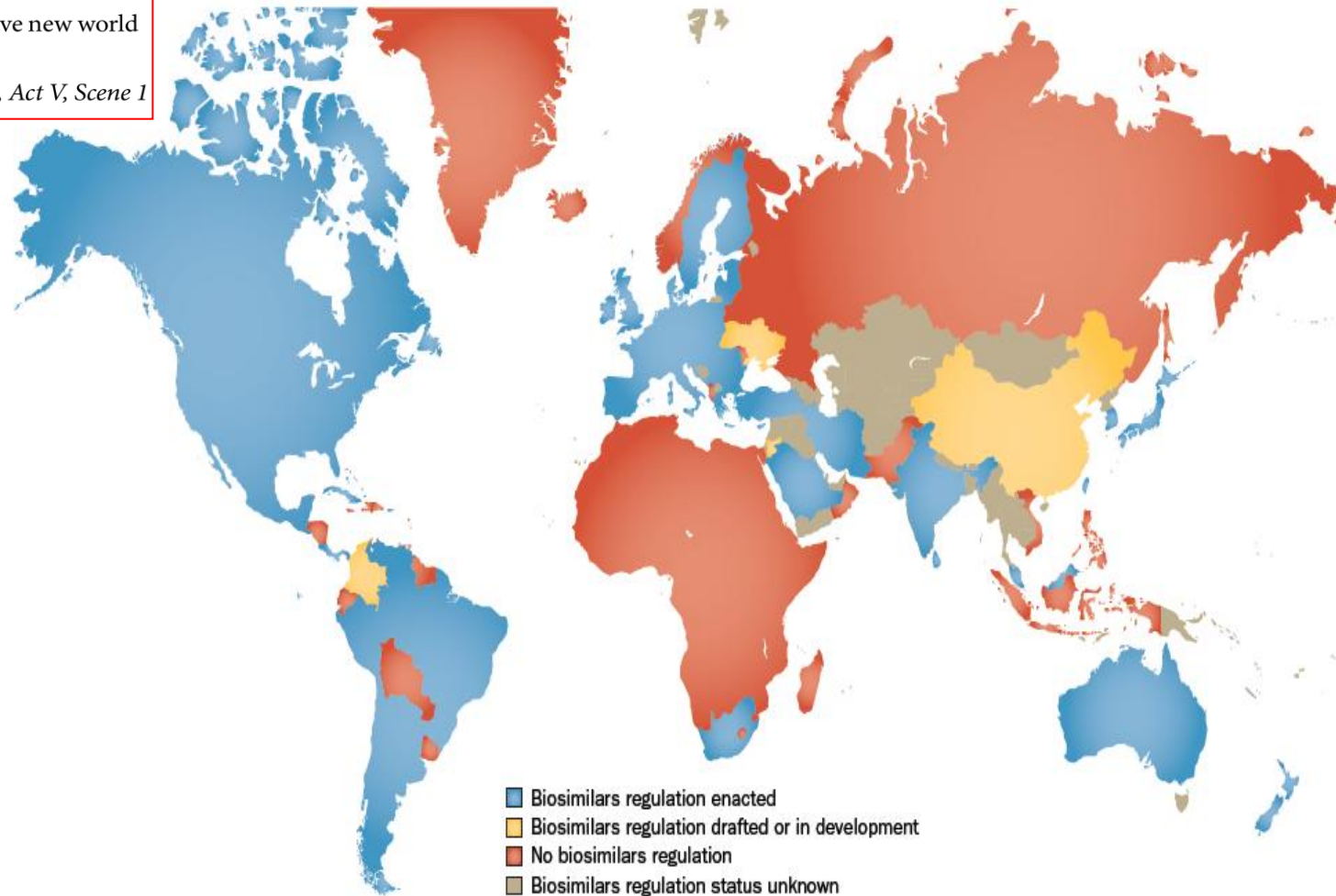
“O wonder!

How many goodly creatures are there here!

How beauteous mankind is! O brave new world

That has such people in’t!”

William Shakespeare, The Tempest, Act V, Scene 1



Βιοϊσοδύναμα στην αγορά και το εργαστήριο

Table 1 | Biosimilar therapies based on biologic agents used to treat rheumatic diseases

Drug*	Manufacturer (location)	Current status‡
<i>Adalimumab biosimilar</i>		
BI695501	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Germany)	Clinical trials (Phase I in New Zealand)
<i>Etanercept biosimilar</i>		
Yisaipu	Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co. (China)	Marketed in China
Etanar®	Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co. (China)	Marketed in Colombia
HD203	Hanwha Chemical (South Korea)	Clinical trials (Phase III in South Korea)
TuNEX	Mycenax Biotech (Taiwan)	Clinical trials (Phase III in Japan & South Korea)
LBEC0101	LG Life Sciences Ltd. (South Korea)	Clinical trials (Phase I in South Korea)
Avent™	Avesthagen (India)	Preclinical studies
PRX-106	Protalix Biotherapeutics (Israel)	Preclinical studies

*BioXpress Therapeutics S. A. (Switzerland) is currently developing biosimilars for abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, and tocilizumab.³⁷ ‡April 2012.

Βιοϊσοδύναμα στην αγορά και το εργαστήριο

Table 1 | Biosimilar therapies based on biologic agents used to treat rheumatic diseases

Drug*	Manufacturer (location)	Current status‡
<i>Infliximab biosimilar</i>		
CT-P13	Celltrion (South Korea)	Clinical trials (Phase III in South Korea and UK)
<i>Rituximab biosimilar</i>		
Reditux®	Dr Reddy's Laboratories (India)	Marketed in Bolivia, Chile, India and Peru
Kikuzubam®	Probiomed (Mexico)	Marketed in Bolivia, Chile, Mexico, and Peru
GP2013	Sandoz Biopharmaceuticals (Switzerland)	Clinical trials (Phase II in Argentina, Austria, Brazil, France, Germany, India, Italy, Spain and Turkey)
TLO11	Teva Pharmaceutical Industries (Israel)	Clinical trials (Phase II in Czech Republic, Hungary, Italy, Spain and UK)
CT-P10	Celltrion (South Korea)	Clinical trials (Phase I in South Korea)
PF-05280586	Pfizer (US)	Clinical trials (Phase I in US)

*BioXpress Therapeutics S. A. (Switzerland) is currently developing biosimilars for abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, and tocilizumab.³⁷ ‡April 2012.

Κατευθύνσεις WHO για την αξιολόγηση

Box 1 | WHO guidance for evaluation of similar biotherapeutic products

Required όμοιων βιοθεραπευτικών προϊόντων

- Documentation of the manufacturing process (according to Good Manufacturing Guidelines) that includes all available information about the RBP

Διενεργούμενα

- Preclinical physicochemical & biological studies with a head-to-head comparison to the RBP
- **Μια κλινική φασμαδοδυναμική μελέτη σύγκρισης H2H με το RBP (αν υπάρχει σχετικός biomarker)** τις διαθέσιμες πληροφορίες για τα RBP

- A head-to-head single dose clinical pharmacokinetic study comparing the similar biotherapeutic product to the RBP
- **Αποκρίσεις φασμαδοδυναμικές & βιολογικές μελέτες σύγκρισης H2H με RBP**

- **Φάσης I μελέτες αποτελεσματικότητας**
- **Φάσης II μελέτες αποτελεσματικότητας**
- **Φάσης III μελέτες αποτελεσματικότητας**
- Immunogenicity studies in humans
- **Τοξικότητας σε πειραματικό μοντέλο όπου το RBP ήταν αποτελεσματικό.**

Πιθανές προεκτάσεις

- **Επείγουσα φασμαδοδυναμική φαρμακοδυναμική και ασφαλείας σε άλλες ενδείξεις (στον άνθρωπο) σχεδόν με το RBP (αν υπάρχει σχετικός biomarker)**

Not required

- **Μελέτες ανοσογονικότητας σε ανθρώπους**
- Phase I clinical dose-ranging studies
- Phase II clinical efficacy studies
- **Σχέδιο φαρμακοεπαγρύπνησης**

Possible extrapolations

- Extrapolation of efficacy and safety data to other indications for which the RBP is approved

Abbreviation: RBP, reference biotherapeutic product.

RBP= Reference Biotherapeutic Product

Προοπτικές με τα Βιοϊσοδύναμα

- 2009 - 2019: λήξη πατέντας 21 σημαντικών βιολογικών
- Οι βιολογικοί αποτελούν ευκαιρία οικονομίας για τους ασθενείς
- Οι περισσότεροι είναι mAbs (ογκολογία, φλεγμονώδη καρδιαγγειακά νοσήματα)
- > 50 δισ. \$ της συνολικής αγοράς
- 150 βιολογικοί στην αγορά, 500 υπό παραγωγή
- Αγορά βιοϊσοδύναμων 2010 2,43 δισ. \$ 2015 3,7 δισ. \$

Table 1. Epoetin alfa products

Sample	Concentration (IU/ml)	Country*
IA	2,000	Korea
IB	4,000	Korea
IIA	2,000	Korea
IIB	10,000	Korea
IIIA	2,000	Korea
IIIB	10,000	Korea
IV	2,000	Argentina
V	10,000	Argentina
VI	4,000	India
VII	10,000	China
VIII		China

*Location where the marketed samples were obtained.

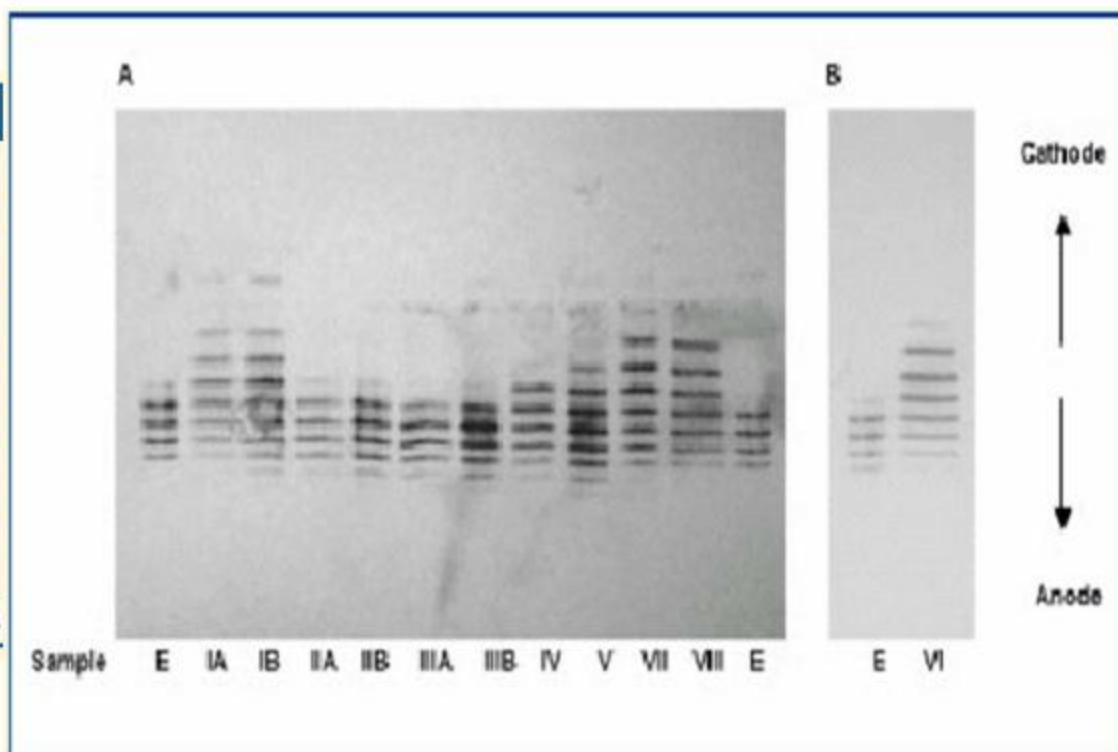


Figure 1

Isoelectric Focusing / Western Blot. Isoform distribution of each sample is shown. For comparison, the Eprex® (E) control is shown in the first and last lanes of Figure A and in the first lane of Figure B.



GaBi JOURNAL
Generics and Biosimilars Initiative

GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE JOURNAL
Building trust in cost-effective treatments

Παράμετροι κόστους Θεραπείας των ρευματικών παθήσεων στην εποχή της οικονομικής κρίσης

Κώστας Αθανασάκης BScHS, BSCEcon, MSc, PhD
Οικονομολόγος της Υγείας, Ερευνητής
Τομέας Οικονομικών της Υγείας, ΕΣΔΥ