

Βιο-ομοειδή φάρμακα: τι πρέπει να γνωρίζει ο κλινικός γιατρός



Λουκία Κουτσογεωργοπούλου
Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ
Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας
Λαϊκό Νοσοκομείο

Conflict of interest

 Παρούσα παρουσίαση Pfizer

*“Οι απόψεις που εκφράζονται σε αυτή την παρουσίαση ανήκουν στον ομιλητή και δεν εκφράζουν
απαραίτητα τις απόψεις της εταιρείας.*

*Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείσθε να συμβουλευέσθε τις εγκεκριμένες
Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων”.*

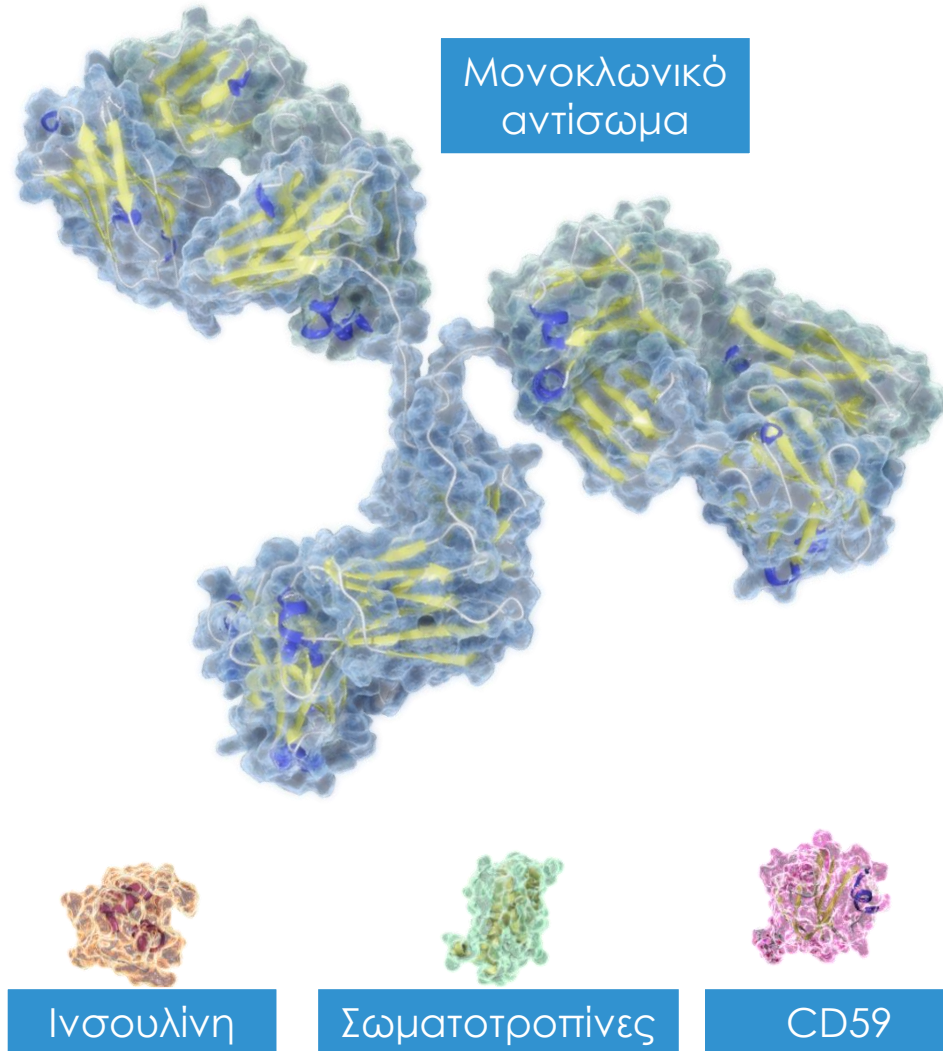


Θεματολογία

- Τι είναι το βιο-ομοειδές;
- Πώς παρασκευάζονται τα βιολογικά προϊόντα;
- Τι συνέπειες έχει ο τρόπος παρασκευής στις ιδιότητες των προϊόντων (ποιότητα, αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, ανοσογονικότητα);
- Πώς αξιολογούνται και επιβεβαιώνονται η «βιο-ομοιότητα» και η «συγκρισιμότητα»;
- Ποιες είναι οι απαιτήσεις για την ανάπτυξη βιο-ομοειδών;
- Τρέχοντα ζητήματα για τα βιο-ομοειδή
 - ✓ Βιο-ομοιότητα / συγκρισιμότητα στην πάροδο του χρόνου
 - ✓ Βιο-ομοιότητα στα βιο-ομοειδή
 - ✓ Επέκταση ενδείξεων
 - ✓ Ανταλλαξιμότητα
 - ✓ Υποκατάσταση
 - ✓ Αλλαγή θεραπείας
 - ✓ Φαρμακοεπαγρύπνηση
 - ✓ Επισήμανση



Ορισμός του βιολογικού φαρμάκου



- Φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η δραστική ουσία δημιουργείται μέσω βιολογικών διαδικασιών και όχι μέσω χημικής σύνθεσης¹
- Συνήθως πρόκειται για μεγάλα μόρια (πρωτεΐνες) που παρασκευάζονται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA¹
- Τα βιολογικά φάρμακα έχουν επιφέρει σημαντικές εξελίξεις στη θεραπεία πολλών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών νόσων²

Ορισμός του βιο-ομοειδούς

Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA)

Ορισμός του βιο-ομοειδούς¹⁻³

Τα βιο-ομοειδή είναι δομικά εξαιρετικά παρόμοιες εκδόσεις ενός ήδη εγκεκριμένου βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος (του προϊόντος αναφοράς) με αποδεδειγμένη ομοιότητα ως προς τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, βάσει ενός ολοκληρωμένου ελέγχου συγκρισιμότητας

Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA)

Ορισμός του βιο-ομοειδούς⁴

Βιολογικό προϊόν το οποίο είναι εξαιρετικά παρόμοιο με ένα εγκεκριμένο στις Η.Π.Α. βιολογικό προϊόν αναφοράς, παρά τις ελάχιστονες διαφορές στα αδρανή συστατικά, και το οποίο δεν έχει κλινικά ουσιαστικές διαφορές ως προς την ασφάλεια, την καθαρότητα ή την ισχύ

1. EMA Web site. Glossary. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/glossary.jsp&mid=&startLetter=B. [Last accessed (LA): Aug 2017]. 2. Biosimilar medicines. EMA website. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp [LA: Aug 2017]. 3. Weise M et al. Nat Biotechnol. 2011;29(8):690-693. 4. H. R. 3590-686. Title VII. Subtitle A- BPCI Act.§7002.



Τι είναι το βιο-ομοειδές;

Ο χαρακτηρισμός «βιο-ομοειδές» δεν αποτελεί επιστημονικό ορισμό του προϊόντος,
αλλά έναν ρυθμιστικό όρο

- ◈ Το βιο-ομοειδές¹
 - ◈ Είναι ένα βιολογικό φάρμακο που έχει εγκριθεί μέσω μιας **αυστηρά καθορισμένης ρυθμιστικής οδού** που αποδεικνύει τη συγκρισιμότητα
 - ◈ Αποτελεί διάδοχο ενός βιοφαρμακευτικού προϊόντος του οποίου έχει λήξει η αποκλειστικότητα
 - ◈ Είναι συγκρίσιμο με το επιλεγμένο προϊόν αναφοράς ως προς την ποιότητα, την κλινική ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα
 - ◈ Έχει μια εξαιρετικά ανάλογη δομή (βάσει ισχυρής αναλυτικής περιγραφής)
 - ◈ Έχει συγκρίσιμη ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα (βάσει κλινικών μελετών)
 - ◈ Μπορεί να είναι ή να μην είναι ανταλλάξιμο

Το βιο-ομοειδές ΔΕΝ είναι γενόσημο βιοφαρμακευτικό προϊόν^{2,3}

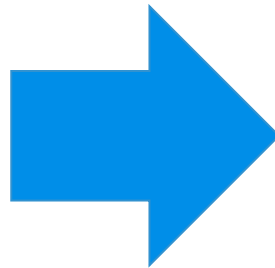
Λόγω πολυπλοκότητας: μέγεθος, δομή, διαδικασία ανάπτυξης και τρόπος παρασκευής

◈ 1. Biosimilar medicines. EMA website. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp [last accessed: Sep 2017]. 2. de Mora F. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(5):949-56. 3. Woodcock J, et al. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:437-442

Η ανάπτυξη ενός βιο-ομοειδούς είναι σαν να επαναδημιουργείται ένα «παλιό πρωτότυπο»



Το προϊόν αναφοράς



Το βιο-ομοειδές

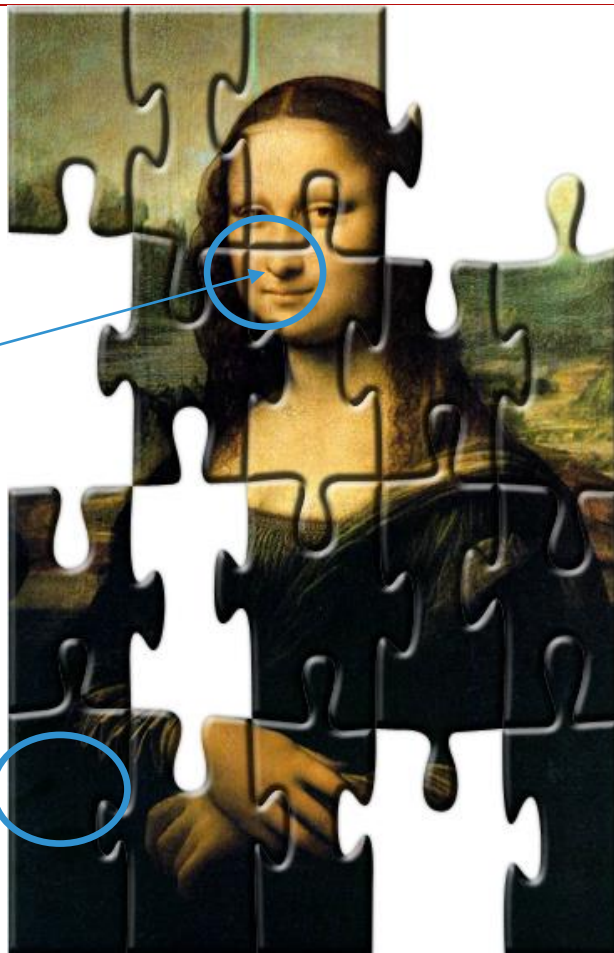


Θα υπάρχουν διαφορές. Όμως, ποιες διαφορές έχουν σημασία;

= Μόνο αυτές που είναι κλινικά ουσιαστικές

Πιθανώς **αποτελεί** «κλινικά ουσιαστική διαφορά»

Πιθανώς **δεν αποτελεί** «κλινικά ουσιαστική διαφορά»



Το σχέδιο ανάπτυξης εστιάζει στη διασφάλιση της ομοιότητας (όχι στο κλινικό όφελος)



Βιο-ομοειδή ≠ γενόσημα

Επειδή τα βιολογικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των βιο-ομοειδών, είναι μεγαλύτερα και πιο πολύπλοκα μόρια από ό,τι τα μικρά χημικά φάρμακα και τα γενόσημα, είναι πολύ πιο δύσκολο να παρασκευαστούν, δεν είναι δυνατή η ακριβής αντιγραφή τους και υπόκεινται σε διαφορετικούς ρυθμιστικούς ελέγχους:^{1,2}

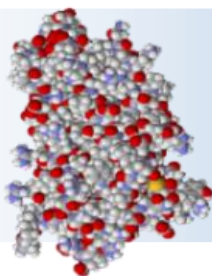
Μικρομο-
ριακό
φάρμακο



- Απόδειξη ποιότητας
- Βιοϊσοδυναμία στη φαρμακοκινητική
- Όχι ουσιαστικά κλινικά δεδομένα
- 2 έτη για την ανάπτυξη³, κόστος 1-2 εκατομ. δολαρίων

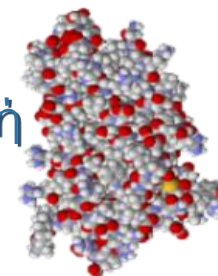
Γενόσημα

Βιολογικό
φάρμακο



- Απόδειξη ποιότητας & ομοιότητας
- Βιοϊσοδυναμία στη φαρμακοκινητική
- Δεδομένα συγκρισιμότητας κλινικής ασφάλειας και αποτελεσματικότητας
- 5-9+ έτη για την ανάπτυξη³, κόστος 42-135 εκατομ. δολαρίων

Βιο-ομοειδή



Τα βιο-ομοειδή δεν μπορούν ποτέ να είναι πανομοιότυπα αντίγραφα των πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων και, συνεπώς, πρέπει να υπόκεινται σε πιο αυστηρή ρύθμιση από ό,τι τα γενόσημα

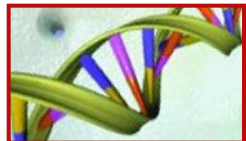
1. European Commission. What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products. A Consensus Information Paper 2013

2. Schellekens H et al. NDT Plus. 2009;2(suppl 1):i27-i36

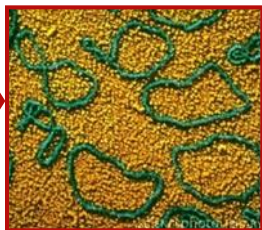
3. GaBI. Development of Biosimilars. website. January 2011. Available at: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Development-of-biosimilars> (accessed August 2014)

Η διαδικασία παραγωγής βιολογικού προϊόντος

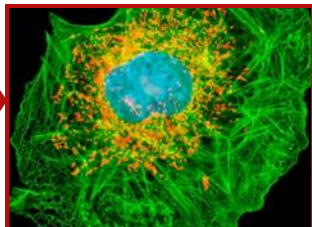
ΑΡΧΗ



Κλωνοποίηση
γονιδίου σε
έναν φορέα



Διαμόλυνση
ενός κυττάρου-
ξενιστή με τον
φορέα



Επιλογή του βέλτιστου
κυττάρου για την
παραγωγή



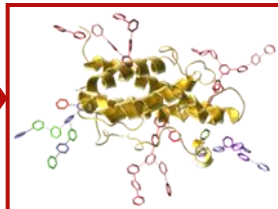
Επέκταση της
κυτταροκαλλιέργειας
σε εμπορική κλίμακα

Η τελική μοριακή δομή της
πρωτεΐνης είναι ευαίσθητη στις
αλλαγές σε οποιοδήποτε
στάδιο της διαδικασίας
παρασκευής



Καθοδική (down-
stream)
επεξεργασία, π.χ.
κάθαρση

ΤΕΛΟΣ

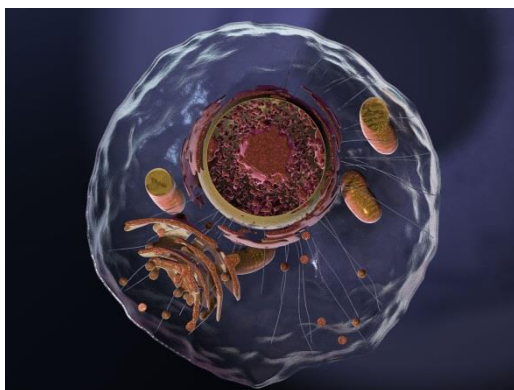


Εξαιρετικά
πολύπλοκη
πρωτεΐνη με 3 ή 4
επίπεδα δομής

- Η παραγωγή ενός βιολογικού προϊόντος είναι εξαιρετικά ευαίσθητη και μεταβλητή σε σύγκριση με την παραγωγή ενός χημικού φαρμάκου¹⁻³
- Δεν μπορεί να γίνει πανομοιότυπη αντιγραφή του προϊόντος χωρίς την ίδια ακριβώς κυτταρική σειρά και μεθοδολογία παραγωγής^{1,3}
- Το προϊόν είναι ειδικό/συγκεκριμένο ως προς τη διαδικασία παρασκευής

Πιθανές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις

- Η πολύπλοκη τρισδιάστατη δομή των βιολογικών προϊόντων είναι πιο εύθραυστη από αυτήν των μικρών μορίων^{1,2}
- Μπορεί να αλλοιωθεί σε οποιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας παρασκευής¹
- Η τριτοταγής και τεταρτοταγής δομή είναι συνήθως συνάρτηση διαφόρων τροποποιήσεων στην πρωτεΐνη μετά την ενδοκυτταρική μετάφραση^{3,4}



ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗ

ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΣΗ

- Η λειτουργία ενός βιολογικού μορίου εξαρτάται από τη δομή του και, συνεπώς, ακόμη και μικρές αλλαγές θα μπορούσαν να προκαλέσουν μεγάλες διαφορές στην κλινική αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ανοσογονικότητα¹

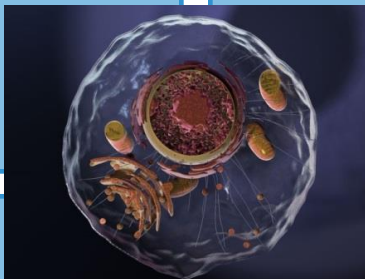
Συνέπειες των μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων

ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗ ΛΙΠΙΔΙΩΝ¹

- Η προσθήκη ενός λιπαρού οξέος στον πρωτεϊνικό σκελετό
- Αυτό μπορεί να έχει επίδραση:
 - Στη σύνδεση στην πλασματική μεμβράνη

ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΣΗ¹

- Η προσθήκη μιας φωσφορυλιομάδας (PO₄-3)
- Αυτό μπορεί να έχει επίδραση:
 - Στην πρωτεϊνική δράση



ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗ^{2,3}

- Η διαδικασία της προσθήκης σακχάρων στον πρωτεϊνικό σκελετό
- Αυτό μπορεί να έχει επίδραση:
 - Στην πρωτεϊνική δομή, αναδίπλωση και σταθερότητα
 - Στη βιολογική δράση
 - Στη σήμανση
 - Στην ημίσεια ζωή και την κάθαρση των φαρμάκων
 - Στην ανοσογονικότητα

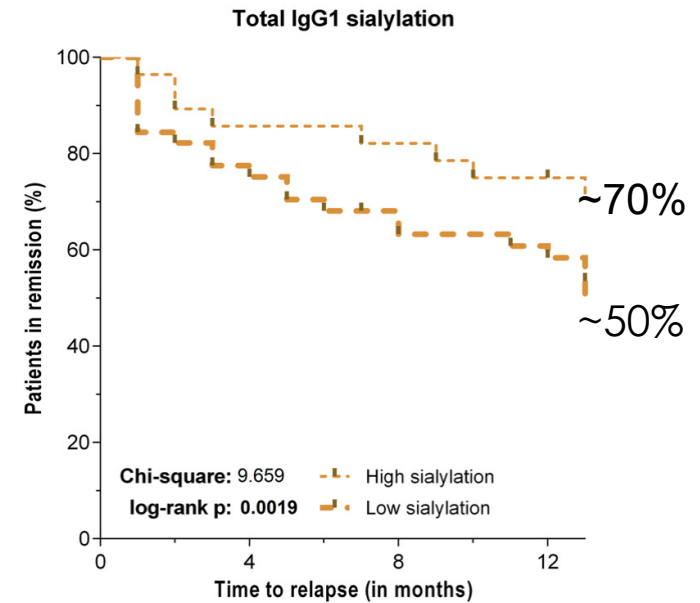
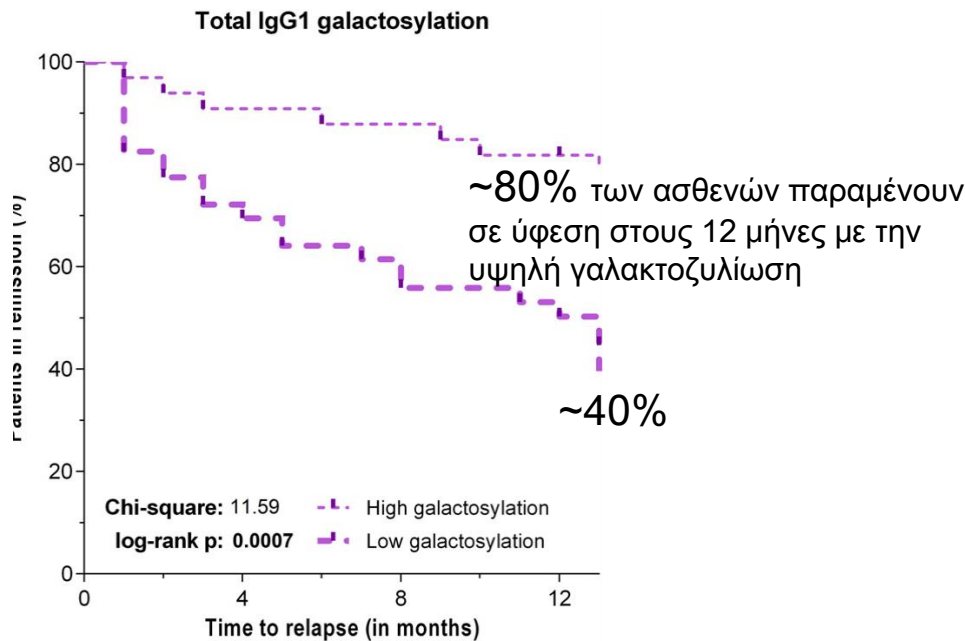
ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ¹

- Η διάσπαση των πρωτεϊνικών αλυσίδων σε μικρότερα πολυπεπτίδια ή αμινοξέα
- Αυτό μπορεί να έχει επίδραση:
 - Στην πρωτεϊνική δομή
 - Στην πρωτεϊνική δράση

«Μικρές διαφορές προκαλούν μεγάλες αλλαγές»

Μοριακή δομή & PTM

- Η **γλυκοζυλίωση** εκθέτει ή κρύβει αντιγονικούς επίτοπους
- Η υψηλή **γαλακτοζυλίωση** προστατεύει τους ασθενείς σε ύφεση
- Η υψηλή **σιαλυλίωση** προστατεύει τους ασθενείς, ΑΛΛΑ λιγότερο από ό,τι η γαλακτοζυλίωση



Αξιολόγηση της βιο-ομοιότητας

- ❖ Η προσέγγιση που χρησιμοποιείται για την έγκριση των μικρού μοριακού βάρους γενόσημων δεν επαρκεί για τα βιο-ομοειδή, λόγω του μεγέθους, της πολυπλοκότητας και της δυσκολίας περιγραφής αυτών των προϊόντων¹⁻²
- ❖ Για να αποδειχθεί η βιο-ομοιότητα απαιτείται μια ιεραρχική προσέγγιση, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει:¹⁻³
 - ❖ Πλήρη αξιολόγηση της ποιότητας του προϊόντος
 - ❖ Μη κλινικά δεδομένα
 - ❖ Κλινικά δεδομένα
- ❖ Η αξιολόγηση της βιο-ομοιότητας περιλαμβάνει έναν **έλεγχο συγκρισιμότητας** προκειμένου να διασφαλιστεί ότι ένα βιο-ομοειδές έχει εξαιρετικά παρόμοιο προφίλ ποιότητας σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς και ότι τυχόν διαφορά δικαιολογείται όσον αφορά τις επιπτώσεις στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια^{1,3}

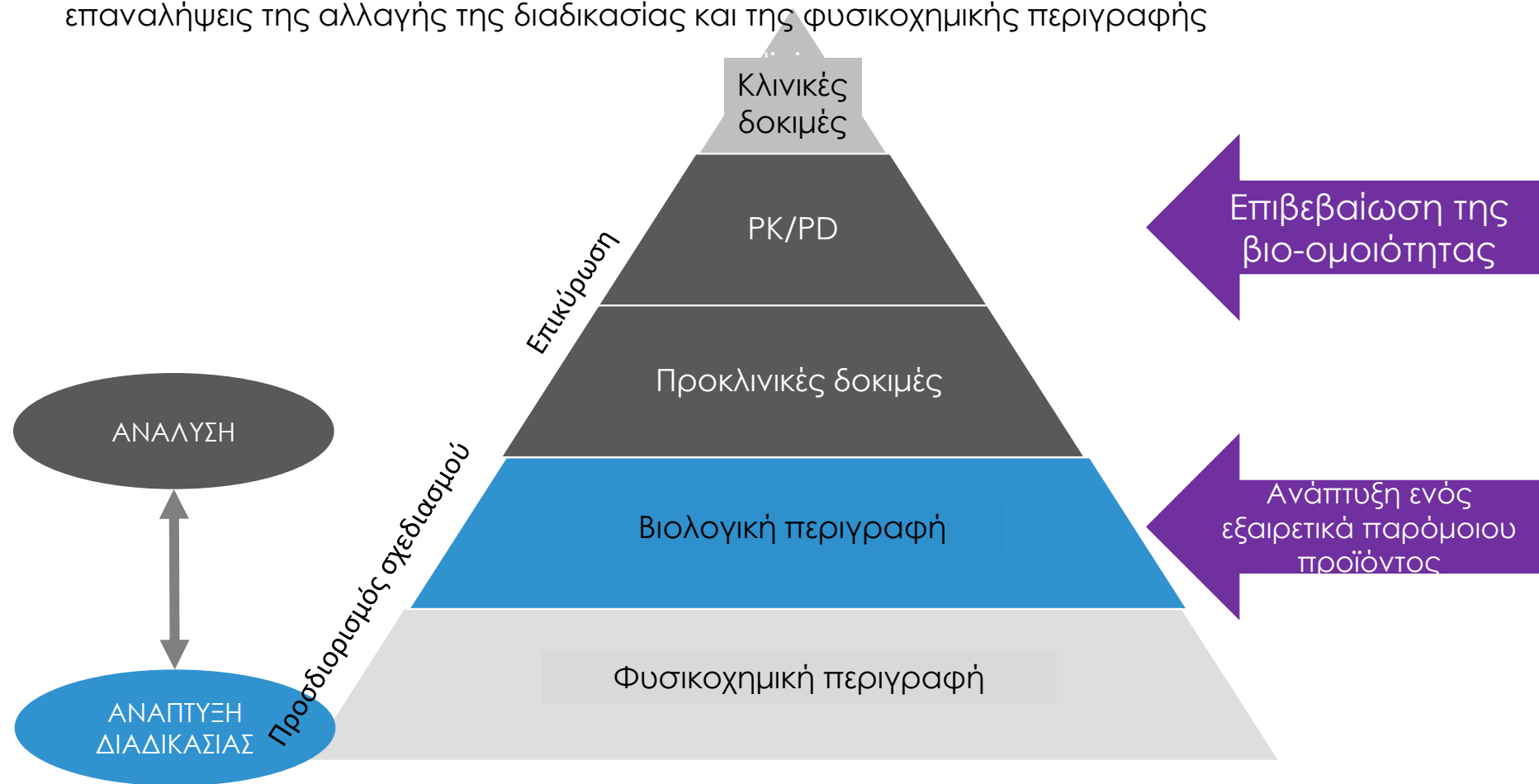
Βιο-ομοιότητα: Η επιστημονική αξιολόγηση μιας σύγκρισης ενός βιο-ομοειδούς προϊόντος και ενός προϊόντος αναφοράς για τον καθορισμό της απουσίας τυχόν ανιχνεύσιμων διαφορών σε επίπεδο ποιοτικών, μη κλινικών και κλινικών μελετών¹

1. EMA. CHMP/437/04 Rev 1. May 2012. 2. WHO. Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 2009.

3. FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Bio-ομοιότητα to a Reference Protein Product; Draft Guidance; 9 February.

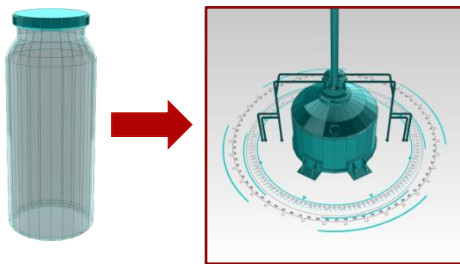
Ανάπτυξη ενός βιο-ομοειδούς

- Προκειμένου να αποδειχθεί η βιο-ομοιότητα με το προϊόν αναφοράς, συχνά απαιτούνται πολλές επαναλήψεις της αλλαγής της διαδικασίας και της φυσικοχημικής περιγραφής

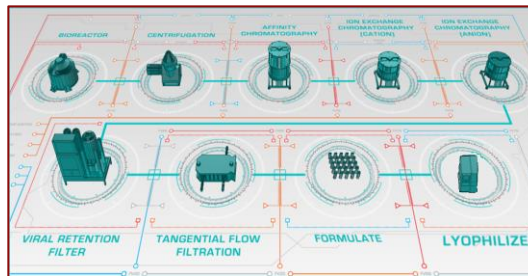


Τα προϊόντα αναφοράς δεν είναι βιο-ομοειδή του εαυτού τους

- Οι παρασκευαστές των προϊόντων αναφοράς μπορεί να κάνουν αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής, συνήθως μετά την έγκριση, για νόμιμους λόγους:



Κλιμάκωση παραγωγής



Βελτιώσεις διαδικασίας
Βελτίωση της ποιότητας ή
της σταθερότητας



Για κάλυψη των
ρυθμιστικών
απαιτήσεων

- Όταν συμβεί αυτό, πραγματοποιείται ένας **έλεγχος αξιολόγησης της συγκρισιμότητας** μεταξύ του προϊόντος πριν και μετά την αλλαγή

Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του προϊόντος πριν και μετά την αλλαγή δεν είναι απαραίτητα πανομοιότυπα, αλλά είναι πολύ παρόμοια. Οι **υπάρχουσες γνώσεις του παρασκευαστή** επαρκούν για προβλέψεις, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι τυχόν διαφορές δεν έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος

Οι κατευθυντήριες οδηγίες αξιολόγησης της συγκρισιμότητας και της βιο-ομοιότητας διαφέρουν ως προς τις απαιτήσεις τους

	Αξιολόγηση συγκρισιμότητας	Αξιολόγηση βιο-ομοιότητας
Μελέτες ποιότητας	Απαιτούνται Σταδιακοί αναλυτικοί έλεγχοι όταν υπάρχει πιθανότητα επιπτώσεων ¹	Απαιτούνται – θα πρέπει να πραγματοποιούνται μελέτες εκτεταμένης περιγραφής ³
Μη κλινικές μελέτες	Μπορεί να απαιτούνται Ανάλογα με τις εκβάσεις των μελετών αξιολόγησης της ποιότητας ¹	Απαιτούνται – διασφαλίζουν ότι η φαρμακοκινητική/ φαρμακοδυναμική είναι εντός των απαιτούμενων παραμέτρων ⁴
Κλινικές μελέτες	Μπορεί να απαιτούνται Ανάλογα με τις εκβάσεις των μελετών αξιολόγησης της ποιότητας ¹	Απαιτούνται – διασφαλίζουν ότι η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα είναι εντός των απαιτούμενων παραμέτρων ⁴
Μελέτες ανοσογονικότητας	Μπορεί να απαιτούνται Ανάλογα με την προηγούμενη εμπειρία με το προϊόν/την κατηγορία ως προς την ανοσογονικότητα ¹	Απαιτούνται – απαιτούνται μακροχρόνιες κλινικές και μη κλινικές μελέτες ⁴
Φαρμακο-επαγρύπνηση	Μπορεί να απαιτούνται Ανάλογα με την προηγούμενη εμπειρία με το προϊόν/την κατηγορία ¹	Απαιτούνται – απαιτείται μακροχρόνιο σχέδιο σύμφωνα με τη νομοθεσία της Ε.Ε. ²

1. European Medicines Agency. CPMP/ ICH/5721/03. June 2005.

2. European Medicines Agency. June 2012. EMA/873138/2011.

3. European Medicines Agency. EMA/CHMP/BWP/247713/2012. May 2012.

4. European Medicines Agency. EMEA/CHMP/ BMWP/42832/2005. May-June 2013.

Γιατί το πρωτότυπο βιοτεχνολογικό προϊόν δεν είναι βιο-ομοειδές του εαυτού του

- ◈ Η ενσωμάτωση αλλαγών στις διαδικασίες παρασκευής ενός βιολογικού προϊόντος μετά την αρχική έγκρισή του αποτελεί σύνηθες μέρος του κύκλου ζωής ενός φαρμάκου – οι αλλαγές κυμαίνονται από φαινομενικά ελάχιστονες αλλαγές (π.χ. αλλαγή στον προμηθευτή υλικών) έως μείζονες αλλαγές (π.χ. εισαγωγή νέων βημάτων κάθαρσης) και υπόκεινται σε αυστηρές διαδικασίες ρύθμισης
- ◈ Από το 1998, η παρασκευή του πρωτότυπου Etanercept έχει υποστεί 19 βελτιώσεις, οι οποίες εγκρίθηκαν από τον EMA, προκειμένου να βελτιωθεί η απόδοση της παραγωγής και/ή το θεωρητικό προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου. Όλες έχουν υποστηριχθεί από έλεγχο συγκρισιμότητας προκειμένου να αποδειχθεί ότι τα προϊόντα πριν και μετά την αλλαγή είναι συγκρίσιμα. Τρεις από αυτές τις αλλαγές ήταν μείζονες

Schneider CK. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:315-8

European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (19 July 2007). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. Accessed Feb. 22, 2016.

Gramp G, Ramanan S. *BioDrugs*. 2013;27:305-16

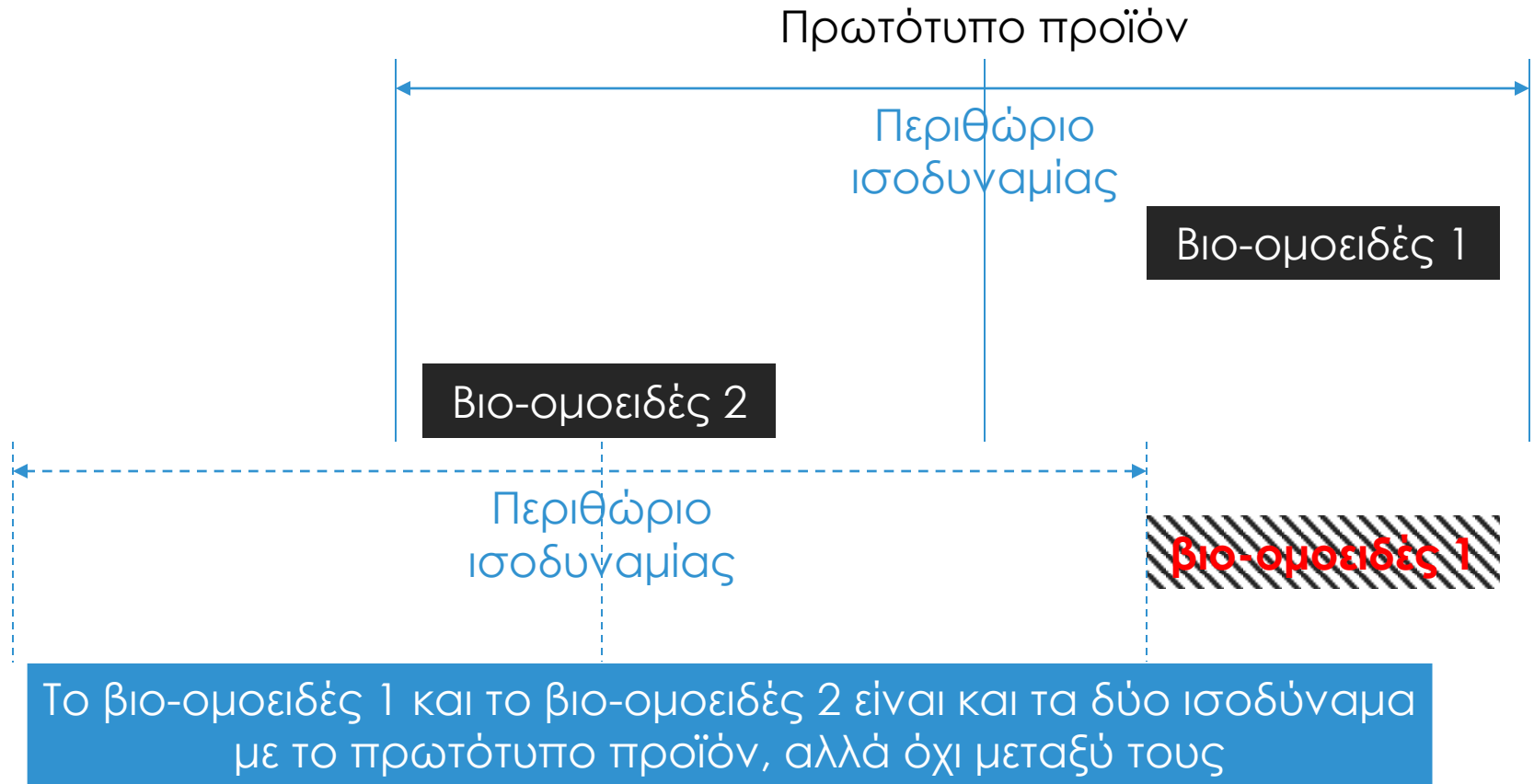
. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf. Accessed Feb. 22, 2016.



Τρέχοντα ζητήματα για τα βιο-ομοειδή:

Βιο-ομοιότητα μεταξύ πολλαπλών βιο-ομοειδών

- Σε περίπτωση πολλαπλών βιο-ομοειδών του ίδιου προϊόντος, είναι θεωρητικά πιθανό τα βιο-ομοειδή να είναι ισοδύναμα με το πρωτότυπο προϊόν, αλλά όχι μεταξύ τους



Επέκταση της έγκρισης για τα βιο-ομοειδή

Επέκταση έγκρισης

Έγκριση ενός βιο-ομοειδούς για μια ένδειξη για την οποία δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές¹

Επέκταση της κατάλληλης χρήσης/έγκρισης ενός βιο-ομοειδούς για πρόσθετες ενδείξεις που έχουν εγκριθεί για το πρωτότυπο βιολογικό προϊόν¹

Δυνατή η επέκταση έγκρισης βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών του EMA² και του FDA³ με επαρκή επιστημονική αιτιολόγηση

Εφόσον το βιο-ομοειδές είναι ισοδύναμο με το πρωτότυπο βιολογικό προϊόν ως προς τις φυσικοχημικές, λειτουργικές και φαρμακοκινητικές του ιδιότητες, η επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας σε μία ένδειξη επαρκεί για την επέκταση έγκρισης σε άλλες νόσους για τις οποίες είναι εγκεκριμένο το πρωτότυπο βιολογικό προϊόν⁴

Η Ε.Ε. ενέκρινε πρόσφατα το βιο-ομοειδές infliximab, με ολόκληρο το εύρος ενδείξεων που έχει και το προϊόν αναφοράς⁵

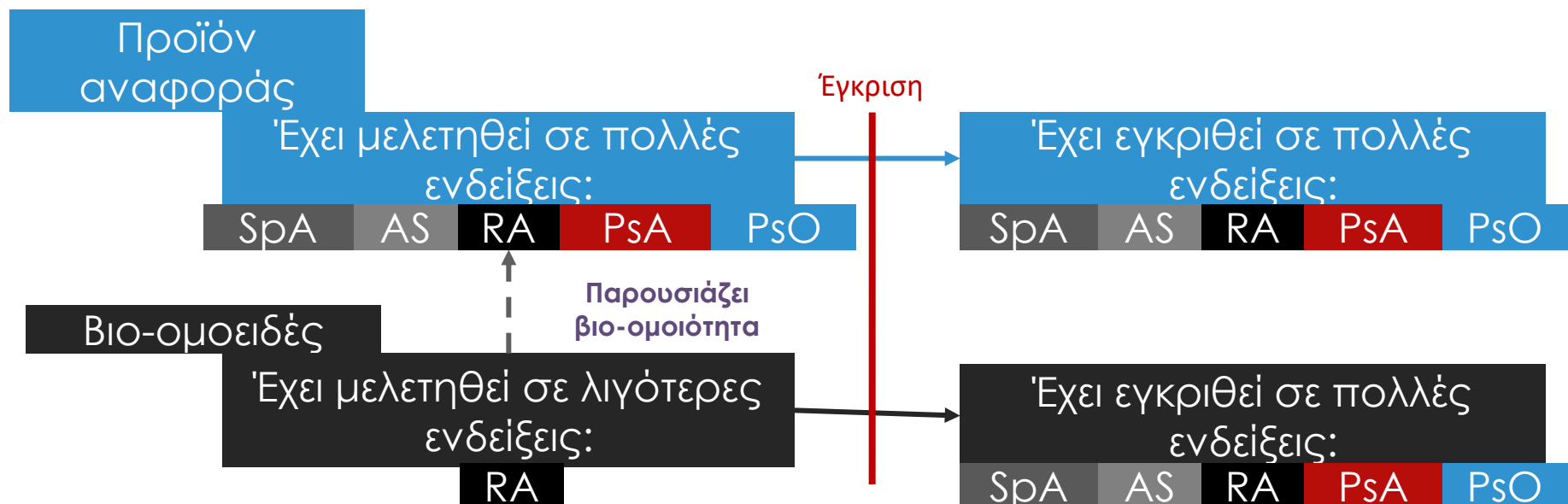
EMA: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, FDA: Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α.



1. Mellstedt H et al. *Ann Oncol*. 2008;19(3):411-419. 2. EMA. *Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies*. London, UK: EMA; 2010. 3. FDA. *Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product*. Rockville, MD: FDA; 2012. 4. Kay J, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. [Epub ahead of print]. 5. Hospira's Inflectra (infliximab) the first biosimilar monoclonal antibody to be approved in Europe. September 13, 2013. Leamington Spa, England: Hospira. <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=175550&p=irol-newsArticle&ID=1853480&highlight=inflectra>. Accessed October 17, 2013.

Σκεπτικό για την επέκταση των ενδείξεων: Η θέση των ρυθμιστικών αρχών

- ◉ Η επέκταση ενδείξεων επιτρέπεται από **τον EMA και τον FDA**, εφόσον:
- Έχει αποδειχθεί η βιο-ομοιότητα μέσω συγκριτικών ελέγχων για τουλάχιστον μία ένδειξη
 - Ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου θεωρείται ο ίδιος σε όλες τις ενδείξεις
 - Η επέκταση έγκρισης δικαιολογείται επιστημονικά



1. FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. 2012.

2. EMA. CHMP/BMWP/403543/2010.

AS: αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, EMA: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, FDA: Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων, PsA: ψωριασική αρθρίτιδα, PsO: ψωρίαση, RA: ρευματοειδής αρθρίτιδα, SpA: σπονδυλοαρθρίτιδα.

Επέκταση ενδείξεων (E.P.E)



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

4. ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

- Δεν θα πρέπει να γίνεται επέκταση 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 αλληλεπικαλυπτόμενοι 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.

Ανταλλαξιμότητα ,αυτόματη υποκατάσταση και αλλαγή θεραπείας

Ανταλλαξιμότητα (Interchangeability)

Η περίπτωση που δυο προϊόντα μπορούν να είναι ανταλλάξιμα χωρίς σημαντικό κίνδυνο για ανεπιθύμητες επιπτώσεις για την υγεία ¹

Αυτόματη υποκατάσταση (Automatic substitution)

Πρακτική αυτόματης υποκατάσταση που γίνεται στο σημείο διανομής όταν ο φαρμακοποιός έχει την πιστοποίηση να κάνει την αλλαγή αυτή χωρίς προηγούμενη συγκατάθεση του γιατρού¹

Αλλαγή θεραπείας (Switching)

Απόφαση του θεράποντος ιατρού να αλλάξει την θεραπεία του ασθενούς με νέα θεραπεία συνήθως για να βελτιστοποίηση της θεραπείας ή ελαχιστοποίηση των Α.Ε ^{2,3}



Ανταλλαξιμότητα

Ανταλλαξιμότητα (Interchangeability)¹

- Ο EMA δεν ρυθμίζει την ανταλλαξιμότητα, την αλλαγή θεραπείας και την αυτόματη υποκατάσταση ενός φαρμάκου αναφοράς από το βιομοειδές του. Αυτά εμπίπτουν στην αρμοδιότητα των κρατών μελών της ΕΕ ²



3. ΑΝΤΑΛΛΑΞΙΜΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Η πρακτική της ανταλλαξιμότητας (*interchangeability*) μεταξύ του πρωτότυπου μορίου και των βιομοειδών είναι δόκιμη μόνο για λόγους κόστους με την απαραίτητη προϋπόθεση ότι υπάρχουν επαρκή δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη διαδοχική (sequential) χορήγηση και ότι αποφασίζεται από το θεράποντα ιατρό μετά από ενημέρωση και συναίνεση του ασθενούς για την αλλαγή.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Αυτόματη υποκατάσταση

Αυτόματη υποκατάσταση (Automatic substitution)

Πρακτική αυτόματης υποκατάστασης που γίνεται στο σημείο διανομής όταν ο φαρμακοποιός έχει την πιστοποίηση να κάνει την αλλαγή αυτή χωρίς προηγούμενη συγκατάθεση του γιατρού¹

- Ο EMA δεν ρυθμίζει την ανταλλαξιμότητα, την αλλαγή θεραπείας και την αυτόματη υποκατάσταση ενός φαρμάκου αναφοράς από το βιομοειδές του. Αυτά εμπίπτουν στην αρμοδιότητα των κρατών μελών της ΕΕ ²



2. ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟ

- Η αυτόματη υποκατάσταση (*substitution*) δεν είναι αποδεκτή.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

1. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol. 2008;19(3):411-419; . 2. GaBI: Glossary of key terms. Generics and Biosimilars Initiative website. Updated February 13, 2015. 3. Biosimilars: Substitution and Interchangeability. On Amgen website. 2015



2. ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟ

- Η αυτόματη υποκατάσταση (*substitution*) δεν είναι αποδεκτή. Αν τα βιομοειδή έχουν το ίδιο INN (International Nonproprietary Name), όπως το πρωτότυπο μόριο, η συνταγογράφηση πρέπει να γίνεται με την εμπορική ονομασία, για να γίνεται εφικτή η ιχνηλασιμότητα σε περίπτωση μη επαρκούς αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πιθανές συνέπειες της ανταλλαξιμότητας, της αλλαγής φαρμάκου και της αυτόματης υποκατάστασης

❖ Ανταλλαξιμότητα

- ❖ Δεν αποδεικνύεται πλήρως σε κλινικές δοκιμές των βιο-ομοειδών (θα απαιτούνταν μακροχρόνιες και δύσκολες μελέτες)
- ❖ Μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη υποκατάσταση από τους φαρμακοποιούς
- ❖ Μπορεί να συνεπάγεται ορισμένους κινδύνους, όπως αυξημένη ανοσογονικότητα
- ❖ Θα μπορούσε να αποσταθεροποιήσει έναν καλά «ρυθμισμένο» ασθενή
- ❖ Μπορεί να προκύψει «βίαιη» / υποχρεωτική αλλαγή φαρμάκου

❖ Ενδέχεται να γίνει δύσκολη η παρακολούθηση των δεδομένων **φαρμακοεπαγρύπνησης** εάν πραγματοποιηθεί αυτόματη υποκατάσταση¹

- ❖ Οι ασθενείς θα μπορούσαν να λάβουν πολλαπλά βιολογικά/βιο-ομοειδή προϊόντα
- ❖ Θα μπορούσε να είναι δύσκολο να καθοριστεί ποιο προϊόν ευθύνεται για το ανεπιθύμητο συμβάν. Η πολλαπλή αλλαγή φαρμάκων θα μπορούσε να επηρεάσει την ιχνηλασιμότητα

❖ Ανοσογονικότητα

- ❖ Το προφίλ **ανοσογονικότητας** ενός βιο-ομοειδούς μπορεί να διαφέρει από το προφίλ του πρωτότυπου προϊόντος και μπορεί να γίνει εμφανές μόνο όταν γίνει χρήση σε έναν μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών στην πραγματική κλινική πρακτική.
- ❖ Οι επαναλαμβανόμενες αλλαγές μεταξύ των βιο-ομοειδών και του πρωτότυπου προϊόντος μπορεί να αυξήσουν την ανοσογονικότητα, με πιθανές κλινικές επιδράσεις.^{2,3,4}

Η αλλαγή φαρμάκου αποτελεί κλινική απόφαση

- ❖ Τα δεδομένα είναι περιορισμένα, καθώς δεν απαιτούνται μελέτες αλλαγής φαρμάκου
- ❖ Έως τώρα, μόνο ο FDA απαιτούσε μελέτες αλλαγής φαρμάκου για την επισήμανση «ανταλλαξιμότητας»
 - ❖ Το βιο-ομοειδές αναμένεται να παράγει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα με το βιολογικό προϊόν
 - ❖ Καμία απώλεια ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας με τις πολλαπλές αλλαγές προς το ένα και το άλλο φάρμακο
 - ❖ Κανένας χορηγός δεν το έχει επιτύχει αυτό ακόμη



Απαιτείται ενίσχυση του συνόλου δεδομένων της πραγματικής κλινικής πρακτικής για τα βιο-ομοειδή



National Rheumatoid Arthritis Society. NRAS position paper on biosimilar medicines, revised March 2016. Available at <http://www.nras.org.uk/publications/the-introduction-of-biosimilars-uncharted-waters->. Accessed 14 March 2016.

Pfizer external position paper on international nonproprietary name (INN) prescribing. October 2015. Available at: <http://ecfd.pfizer.com/sites/Policy%20Papers%20Search/SiteContent/Pages/default.aspx>

Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2013;72(3):322-328.



Δεν υπάρχουν ούτε δύο ασθενείς που να είναι όμοιοι

- Δεν μπορεί να υπάρξει η λογική «ένα για όλους» στην αλλαγή φαρμάκου.
- Εξέταση των χαρακτηριστικών και των ατομικών κινδύνων του κάθε ασθενούς
- Κάθε απόφαση αλλαγής φαρμάκου θα πρέπει να λαμβάνεται για έναν μεμονωμένο ασθενή
- Συζήτηση με τον ασθενή



Τον τελευταίο λόγο θα πρέπει να τον έχουν οι ασθενείς και οι ιατροί

EULAR:

Οι ασθενείς θα πρέπει....

- ⬡ Να μπορούν να λαμβάνουν αποφάσεις μετά από ενημέρωση σχετικά με το βιολογικό προϊόν έναντι του βιο-ομοειδούς
- ⬡ Να λαμβάνουν επαρκή ενημέρωση για την αξιολόγηση του κινδύνου έναντι του οφέλους

ACR:

Οι ιατροί θα πρέπει....

- ⬡ Να αποφασίζουν για την υποκατάσταση του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς με ένα βιο-ομοειδές ή για την αλλαγή μεταξύ βιο-ομοειδών
- ⬡ Να έχουν το δικαίωμα να γράψουν μια συνταγή καθορίζοντας την εμπορική ονομασία, όταν απαιτείται

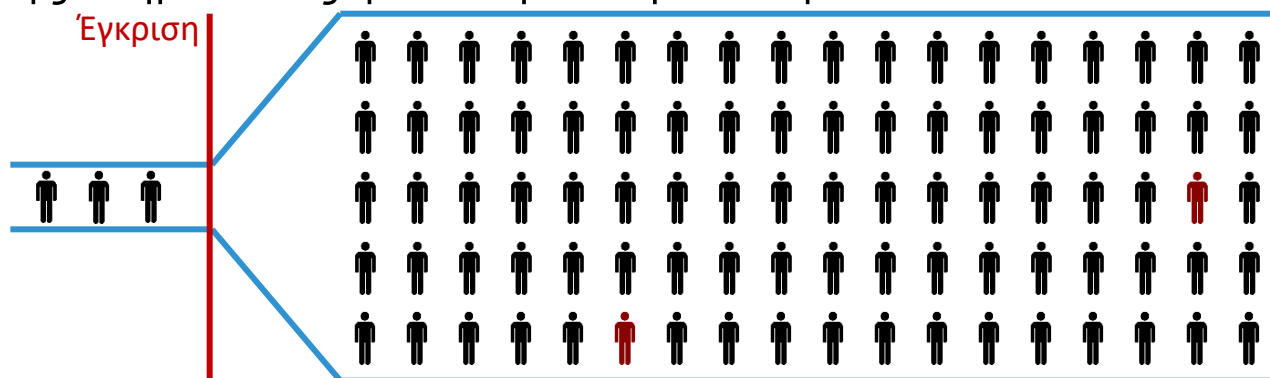
EULAR, Biosimilars: What do patients need to consider? Available at: http://www.eular.org/myUploadData/files/Biosimilars_2015.pdf. Accessed 7 March 2016.

ACR Press Release: ACR Releases New Position Statement on Biosimilars: Encourages Strict Oversight, Scientific Study & Physician Involvement. Available at: <http://www.rheumatology.org/About-Us/Newsroom/Press-Releases/ArticleType/ArticleView/ArticleID/33>. Accessed 7 March 2016.



Φαρμακοεπαγρύπνηση και βιο-ομοειδή

Όπως με όλα τα νέα βιολογικά φάρμακα, η μετεγκριτική επιτήρηση είναι κρίσιμης σημασίας για τα βιο-ομοειδή^{1,2}



Κλινικές μελέτες προ έγκρισης

Οι μικροί αριθμοί ασθενών σημαίνουν ότι ενδέχεται να μην είναι δυνατή η ανίχνευση πιθανών κινδύνων πριν από την έγκριση

Μετεγκριτική φαρμακοεπαγρύπνηση

Παρακολουθεί πολύ μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία για πολύ μεγαλύτερο διάστημα από ό,τι στις RCT, γεγονός που επιτρέπει την ανίχνευση πιο σπάνιων σημάτων ασφάλειας

Ο EMA χρησιμοποιεί το σύστημα Μαύρου Τριγώνου για πρόσθετη μετεγκριτική επιτήρηση όλων των νέων φαρμάκων για χρήση στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένων των βιο-ομοειδών⁴

Figure created from ³



1. FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. 2012. 2. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. 3. MRHA. Pharmacovigilance - how we monitor the safety of medicines. Available at: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/Pharmacovigilance/index.htm> [Accessed December 2013]. 4. EMA/144772/2013.

EMA: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων,
RCT: τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη.

Φαρμακοεπαγρύπνηση

The EMA use the Black Triangle system for additional post-marketing surveillance for all new medicines for human use, including biosimilars¹

Τα τελευταία 10 χρόνια, το σύστημα παρακολούθησης της ΕΕ για θέματα ασφαλείας δεν έχει εντοπίσει καμία σχετική διαφορά στη φύση, τη σοβαρότητα ή τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των βιομοειδών και των φαρμάκων αναφοράς τους²

Η ασφάλεια των βιομοειδών παρακολουθείται μέσω δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως και για οποιοδήποτε άλλο φάρμακο. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη απαίτηση ασφαλείας που να ισχύει μόνο για τα βιομοειδή λόγω της διαφορετικής τους οδού ανάπτυξης².



Φαρμακοεπαγρύπνηση

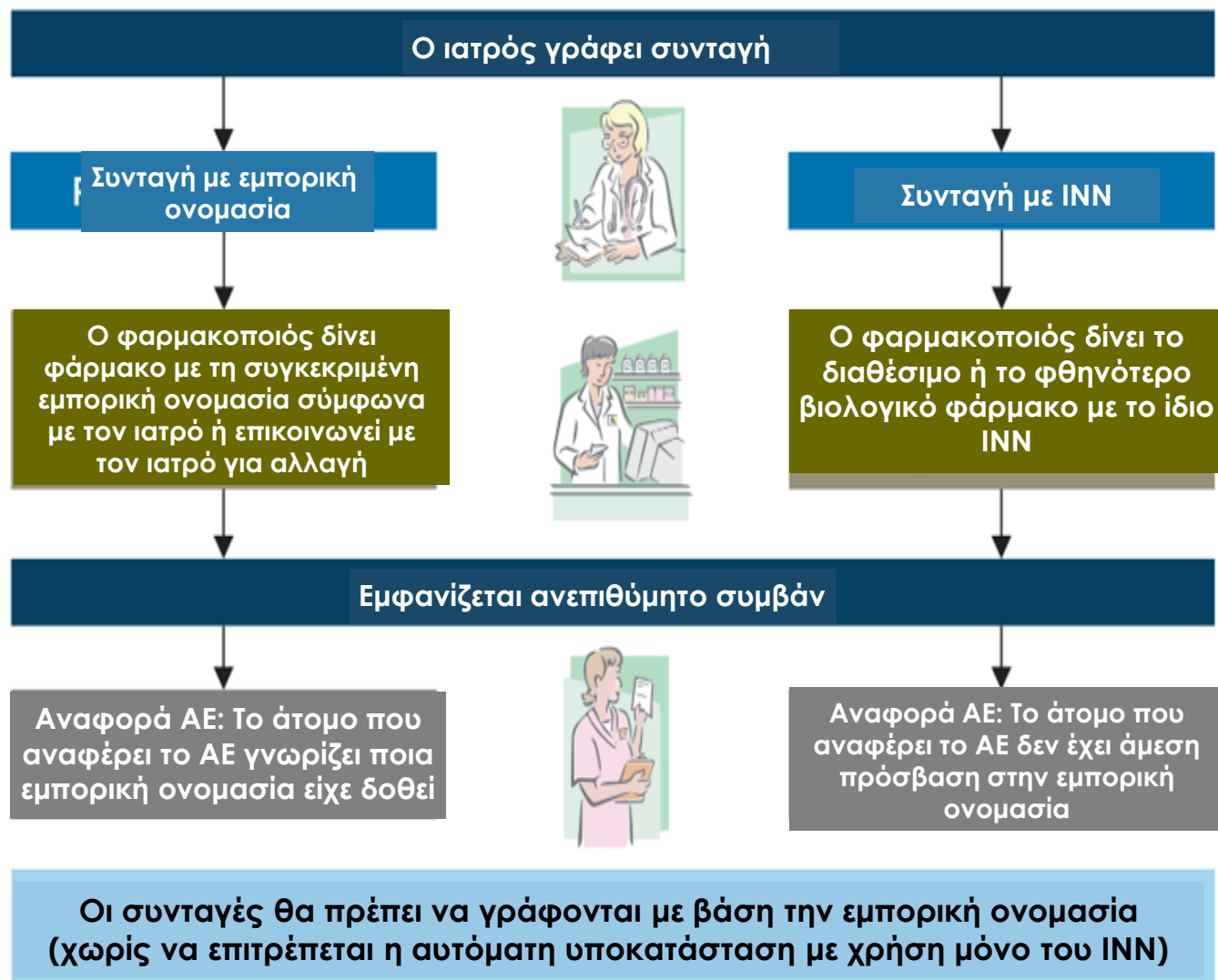


ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- Οι ρυθμιστικές αρχές, ο κάτοχος της εμπορικής εξουσιοδότησης (πρώην κάτοχος άδειας του προϊόντος) και οι επαγγελματίες υγείας - με τη συνδρομή των Ενώσεων Ασθενών, 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.

Φαρμακοεπαγρύπνηση: το πρόβλημα της ιχνηλασιμότητας των βιο-ομοειδών



Επισήμανση

- ❖ Στην Ευρώπη, η ΠΧΠ των βιο-ομοειδών δεν περιλαμβάνει καθόλου πληροφορίες για τις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για τη λήψη έγκρισης – επαναλαμβάνει εξ ολοκλήρου την επισήμανση του πρωτότυπου βιολογικού φαρμάκου, κάτι που συχνά ερμηνεύεται λανθασμένα από τους ιατρούς.
- ❖ Τα Φύλλα Οδηγιών Χρήσης παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια και οδηγίες προς τους ασθενείς σχετικά με τον τρόπο χρήσης του φαρμάκου. Στην Ευρώπη, δεν δηλώνεται ότι το φάρμακο είναι βιο-ομοειδές.



Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε θέση να λαμβάνουν αποφάσεις κατόπιν ενημέρωσης σχετικά με τα φάρμακα που συνταγογραφούν στους ασθενείς τους

Οι ασθενείς έχουν δικαίωμα να γνωρίζουν ποια φάρμακα λαμβάνουν.

Η έλλειψη διαφάνειας στέλνει λανθασμένο μήνυμα στην ιατρική κοινότητα και στους ασθενείς.

Αντί να εμπνεύσει εμπιστοσύνη στη χρήση των βιο-ομοειδών, η προσέγγιση αυτή δεν εκπαιδεύει και μπορεί να δημιουργεί περισσότερα ερωτήματα.



Επισήμανση των βιο-ομοειδών – Έκθεση αξιολόγησης

- ◻ Η Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης (EPAR) ενός βιο-ομοειδούς περιέχει τις πληροφορίες για τις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν για την έγκριση και το σκεπτικό για την επέκταση των ενδείξεων



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

27 June 2013
EMA/CHMP/589317/2013
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Assessment report

Remsima

International non-proprietary name: Infliximab

Procedure No. EMEA/H/C/002576/0000

Table 28 Proportion of ACR20 responders at Week 30 (exact binomial method)

Treatment Group	n/N ¹ (%)	Estimate of Treatment Difference ¹	95% CI of Treatment Difference ²
All-Randomized Population			
CT-P13	184/302 (60.9)	0.02	(-0.06, 0.10)
Remicade	178/304 (58.6)		
Per-Protocol Population			
CT-P13	182/248 (73.4)	0.04	(-0.04, 0.12)
Remicade	175/251 (69.7)		

ACR20, American College of Rheumatology definition of a 20% improvement; CI, confidence interval.
Note: N¹=the number of patients with an assessment, n=the number of patients with the event, (%) = $n/N^1 \times 100$.

1. Estimate of the difference in proportions between the 2 treatment groups (CT-P13 – Remicade) using the exact binomial test.
2. Therapeutic equivalence was concluded if the 95% CI for the difference in proportions between the 2 treatment groups was entirely contained within the range -15% to 15%.

Κατάλογος ελέγχου για παρόχους φροντίδας υγείας – πληροφορίες που απαιτούνται για τους ασθενείς προκειμένου να λάβουν αποφάσεις κατόπιν ενημέρωσης για τη χρήση των βιο-ομοειδών:

- Χρήση βιολογικών θεραπειών στη συγκεκριμένη νόσο
- Ορισμός του βιο-ομοειδούς
- Σύνολο στοιχείων που απαιτούνται για ένα βιο-ομοειδές
- Παρόμοια αποτελεσματικότητα με το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο
- Παρόμοια ασφάλεια με το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο
- Χορήγηση του παράγοντα
- Χρήση συσκευής (εάν χρησιμοποιείται)
- Πρόσβαση σε θεραπεία
- Κάλυψη από τα ασφαλιστικά ταμεία και συμμετοχή ασθενούς
- Διαθέσιμες υπηρεσίες υγείας που παρέχουν υποστήριξη στον ασθενή
- Κλινικές μελέτες που περιλάμβαναν τυπικό σχεδιασμό δοκιμής βιο-ομοειδούς (ενεργό πρωτότυπο φάρμακο ως συγκριτικός παράγοντας, χωρίς σκέλος εικονικού φαρμάκου)
- Ταυτότητα παρασκευαστή



Το κλειδί για την ανάπτυξη εμπιστοσύνης στα βιο-ομοειδή:

- Σαφήνεια → Σαφής επισήμανση
- Συνέπεια → Διακριτές ονομασίες
- Συνοχή → Επίσημες πολιτικές που διέπουν τη μη ιατρική αλλαγή φαρμάκου, εάν απαιτούνται
- Προσοχή → Απαιτούνται κλινικά δεδομένα για τις μακροχρόνιες συνέπειες της ανταλλαξιμότητας και της υποκατάστασης για την κατάλληλη λήψη ιατρικών αποφάσεων



Switch in a Danish hospital: reference ETN to SB4

Background

- In Denmark, a nationwide non-medical switch from reference ETN to SB4 (Samsung Bioepis' Benepali®) took place in 2016
- King Christian X's Hospital for Rheumatic Diseases monitored outcomes in its **85** patients undergoing the nationwide non-medical switch from reference ETN to SB4

4-month outcomes of switch to SB4 in a Danish hospital

Objective: To investigate 4-month outcomes in ETN-treated patients with RA or AS in a single centre who underwent mandatory non-medical switch to SB4

Conclusions:

- 89% of the patients experienced the non-medical switch without complications, but LOE or AEs were experienced by 11% of
- In 5 cases, the medical team determined that LOE or AE was potentially caused by SB4; switch back to reference ETN was successful in all cases
- Even though LOE or AE might not be due to switch in other cases, patients often associate these poor outcomes with the transition to SB4

	n (N=85)
Patients without complications	76
Patients with AE or LOE who were stable but not in remission before switch	4
Patients with AE or LOE who were in remission before switch	5 (1 AE; 3 LOA; 1 AE+LOE)

Switching: USA patient preference

Background

- Some **patient organisations** have raised concerns about the impact on patients of non-medical switching from originator biologics to biosimilars
- **Patient surveys** are being used to assess patient perceptions and experiences of switching, such as this survey of 1,696 US patients conducted by Global Healthy Living Foundation and National Psoriasis Foundation

A US online survey

Objective: To investigate perceptions of non-medical switching to biosimilars among US patients receiving biologics for RA, CD, UC, PsO or PsA

Conclusions:

- **Patients reported multiple concerns about non-medical switching that would impact treatment outcomes**
- Most (79%) patients who were asked to switch tried to stay on the original treatment, and 56% succeeded in avoiding the switch
- Many of the patients (56%) who non-medically switched missed treatments after transition

