



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Βιολογικά & Βιο-ομοειδή Φάρμακα (Βιολογική & Θεραπευτική ισοδυναμία)

Δημήτριος Κούβελας, MD, Bpharm, FRCGP, PhD

*Καθηγητής & Διευθυντής Εργ. Φαρμακολογίας – Κλινικής Φαρμακολογίας
Delegate CHMP – EMA*

- Σε Αγγλία και Ουαλία 1.100 θάνατοι σε ένα εξάμηνο συσχετίστηκαν με φαρμακευτικό λάθος

1. Τοξικότητα
2. Φαρμακευτική αντιμετώπιση ανεπιθύμητης δράσης
3. Αλληλεπίδραση
4. Αντένδειξη
5. Λάθος επιλογή φαρμάκου
6. Λάθος δόση φαρμάκου
7. Λάθος ένδειξη

ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

- Αποτελεί σημαντικό ποσοστό των συνολικών δαπανών για την υγεία
- Αυξάνεται σταθερά με την πάροδο του χρόνου

Table 2 The evolution of health and pharmaceutical expenditure in Greece 1995–2004 (in million €)

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Total health expenditure	7,692	8,417	9,188	9,910	10,871	11,780	13,429	14,345	15,776	16,399
Total pharmaceutical expenditure	1,210	1,355	1,489	1,374	1,566	1,812	2,068	2,380	2,749	2,916
Public pharmaceutical expenditure	858	993	1,111	961	1,098	1,278	1,502	1,793	2,132	2,272
Private pharmaceutical expenditure	352	362	378	412	468	534	566	587	617	644
Pharmaceutical expenditure as percentage of GDP	1.5	1.5	1.5	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.7
Pharmaceutical expenditure as percentage of total health expenditure	15.7	16.1	16.2	13.9	14.4	15.4	15.4	16.6	17.4	17.8

Source: National Statistical Service of Greece. National Accounts

Yfantopoulos. Eur J Health Econ 2008; 9: 87-97



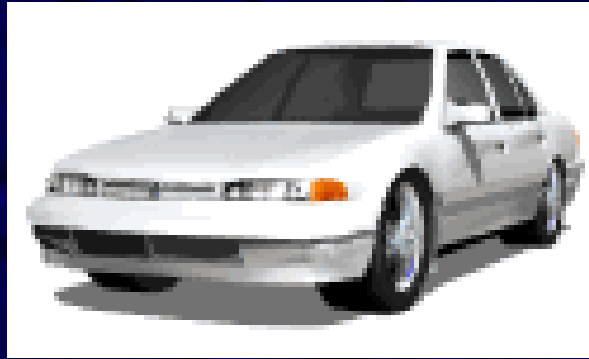
Illegal OTC antibiotic sale in the EU

Athens, Greece 2008 (174 pharmacies)
2008:

- 100% of all visited pharmacies sold Amoxicillin/clavulanate acid OTC
- 53% sold Ciprofloxacin OTC, despite extra restrictions for fluoroquinolone prescriptions

(Pharmacies of Athens Survey, 2008)





Μία κυρία οδηγεί γρήγορα σε κάποιο
επαρχιακό δρόμο!



Ταυτοχρόνως ένας κύριος οδηγεί στο ίδιο δρόμο,
προς στην αντίθετη κατεύθυνση!

Τη στιγμή που διασταυρώνονται ο κύριος
της φωνάζει από το παράθυρο:

- Ζώο!!!

Χωρίς καμία καθυστέρηση η ετοιμόλογη
κυρία του απαντάει ουρλιάζοντας:

- Μ...α !!!



Άμεσο Συμπέρασμα:

“Οι γυναίκες δεν είναι σε θέση να ακούσουν και να καταλάβουν τι εννοεί ένας άνδρας!”

Αναγωγή:

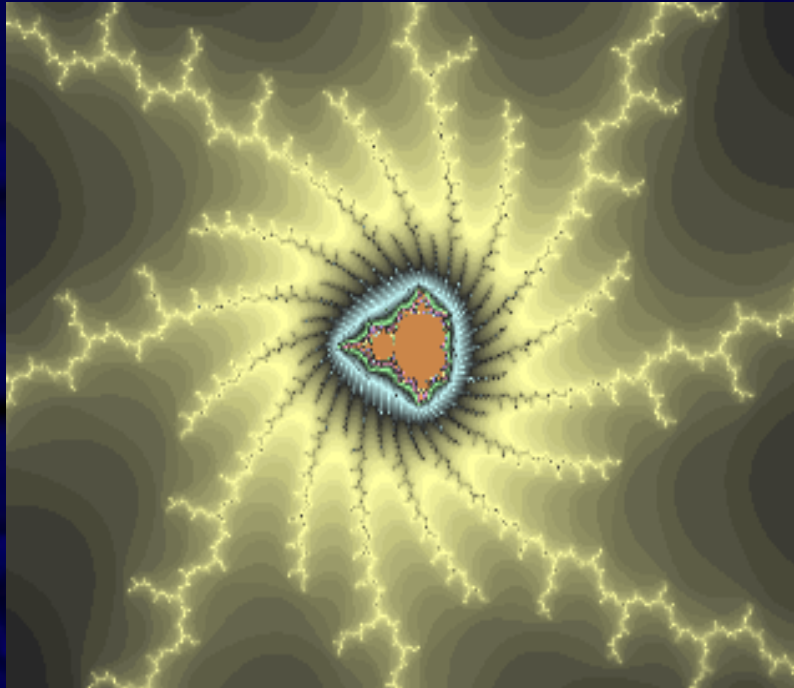
“ουδείς είναι σε θέση να ακούσει και να καταλάβει τι εννοεί ο άλλος!”

Ο λόγος περιλαμβάνει ΠΑΡΑΔΟΧΕΣ

Δεν είναι τόσο αυτά που δεν γνωρίζουμε τα οποία
μας δημιουργούν προβλήματα...

όσο κυρίως αυτά που νομίζουμε ότι ξέρουμε,
αλλά δεν είναι έτσι!

Εγώ $\neq$ Περιβάλλον



Εγώ? ... Ποτέ !!!



Εν αρχή ...



Φάρμακο

- **Ετυμολογία**

Φέρων + Άκος (θεραπεία)

- **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ**

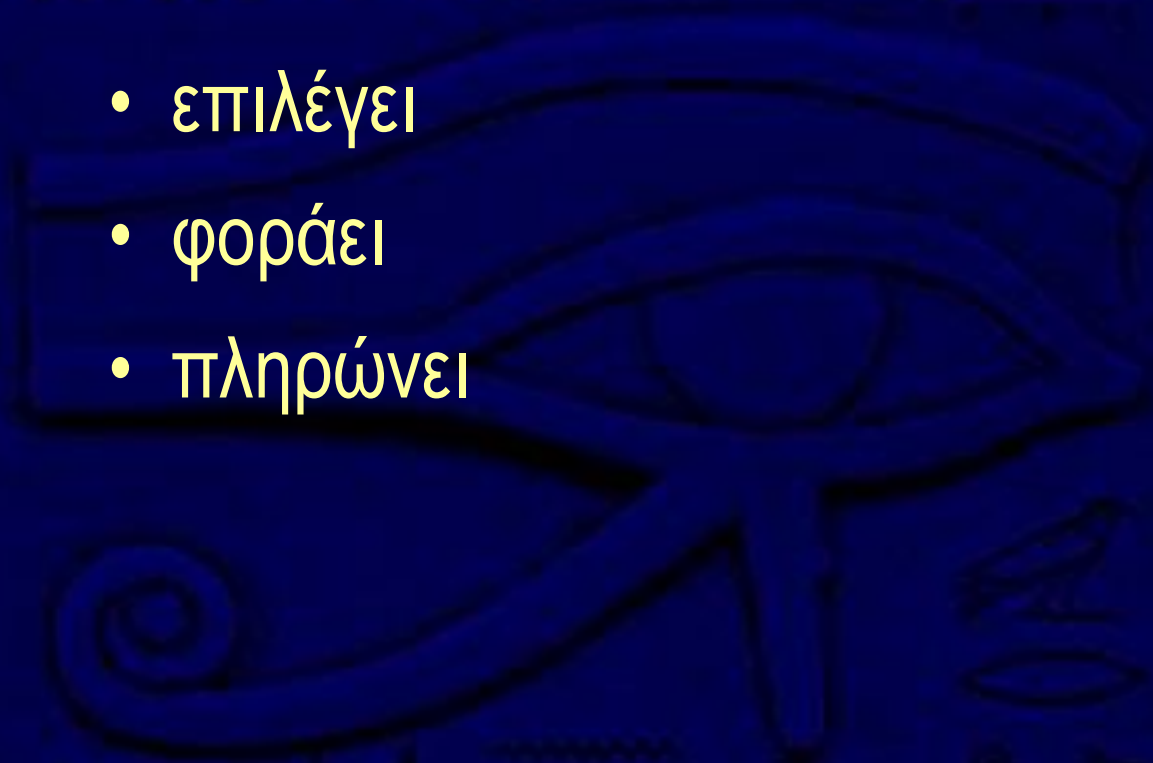
Η επιστήμη που ασχολείται με την αλληλεπίδραση μορίων και έμβιων όντων (υποστρώματα)

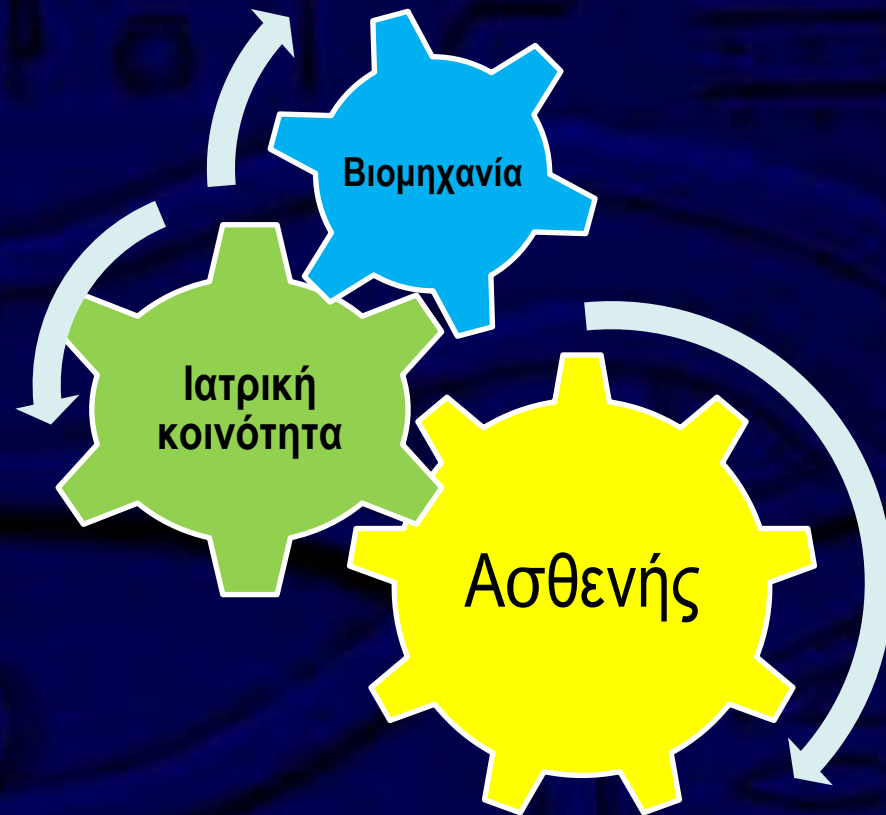
- **ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ**

Η μεταφραστική τέχνη για τη μεταφορά των αρχών της Φαρμακολογίας στην καθημέρα θεραπευτική πρακτική (σειρά γνώσεων και δεξιοτήτων)

Φάρμακο = Αγαθό

- επιλέγει
- φοράει
- πληρώνει







ΦΑΡΜΑΚΑ

- Δεν έχουν πάντα αποτέλεσμα (NNT)
- Έχουν πάντα ανεπιθύμητες δράσεις (NNH)
 - Τοξικότητα (οξεία και χρόνια)
 - Αλλεργίες
 - Ιδιοσυγκρασία
 - Δυσανεξίες
- Αλληλεπιδρούν με άλλα φάρμακα, φυσικά προϊόντα και τροφές
- Έχουν μη αναμενόμενες δράσεις (εξωτικές)
- Στην καλύτερη περίπτωση επιβαρύνουν ηπατική και νεφρική λειτουργία

Mission impossible !!!



Τυπικές Παράμετροι του Φαρμάκου

- Αποτελεσματικότητα (Efficacy [0,5])
- Ασφάλεια (Safety – Tolerance [0,3])
- Καταλληλότητα - βολή (Convenience [0,1])
- Τιμή (Price [0,1])
- **Κριτήρια Parish**

Πληροφόρηση και τεκμηρίωση

Ομάδες	ελέγχου	πειράματος
απόκριση	α	β
μη απόκριση	γ	δ

- Control event rate : $CER = \alpha / (\alpha + \gamma)$
- Experimental event rate : $EER = \beta / (\beta + \delta)$

Πληροφόρηση και τεκμηρίωση

- Relative risk reduction : $RRR = \frac{CER - EER}{CER}$
- Absolute risk reduction : $ARR = CER - EER$!!!
- Number needed to treat : $NNT = \frac{1}{ARR}$!!!
- Relative risk : $RR = EER / CER$

Helsinki Heart study

Θέμα: 4081 ασυμπτωματικοί άνδρες ηλικίας 40–55 με δυσλιπιδαιμία

Θεραπεία: gemfibrozil 600 mg 2 φορές την ημέρα (2051 men) ή placebo (2030 men) σε πενταετή τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή μελέτη.

Αποτελέσματα: Αριθμός περιστατικών (number of events) (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα οξεία εμφράγματα του μυοκαρδίου ή θάνατος λόγω καρδιακής δυσλειτουργίας)

gemfibrozil : 56 events,

placebo: 84 events.

Helsinki Heart study

gemfibrozil : 56 events (40% του συνόλου)

placebo: 84 events (60% του συνόλου) δηλαδή προκύπτει:

διαφορά της τάξης του 20% και άρα =>

ένας ασθενής στους πέντε έχει την δυνατότητα να αποφύγει το συμβάν

ΑΛΛΑ !!!

Helsinki Heart study - Υπολογισμοί

Event rate placebo = $84/2030 = 0.041$ (4.1%)

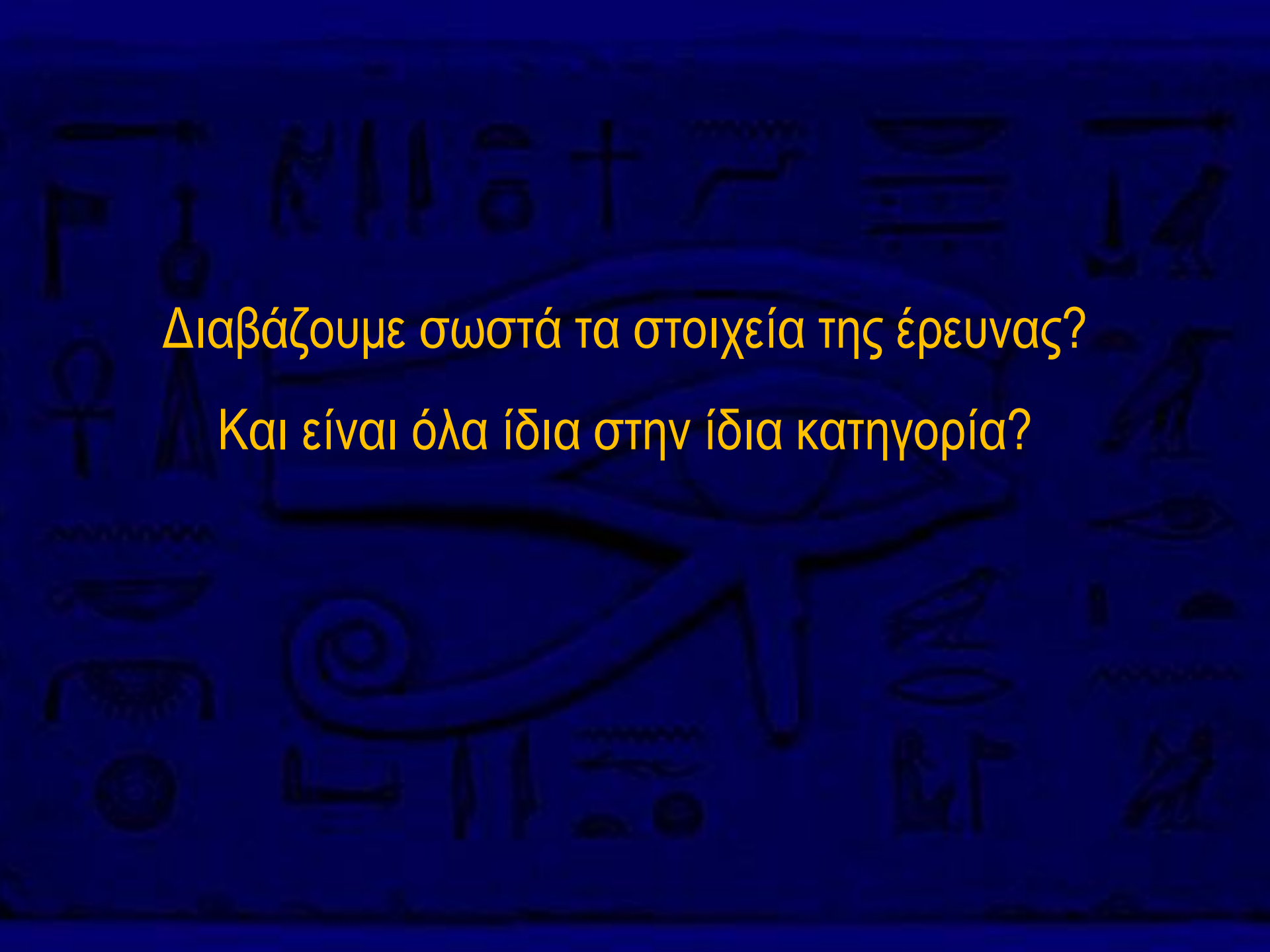
Event rate active = $56/2051 = 0.027$ (2.7%)

Relative risk reduction % = $0.014 \times 100 / 0.041 = 34\%$

Absolute risk Reduction = $0.041 - 0.027 = 0.014$ (1.4%)

Ο **NNT** για να αποφευχθεί ένας θάνατος σε πέντε χρόνια είναι:

$1/0.014 = 71$ ασθενείς.



Διαβάζουμε σωστά τα στοιχεία της έρευνας?

Και είναι όλα ίδια στην ίδια κατηγορία?

Σιμβαστατίνη vs. Πραβαστατίνη

Σιμβαστατίνη 40 mg 26% μείωση χοληστερόλης

Πραβαστατίνη 10 mg 27% μείωση χοληστερόλης

Πραβαστατίνη πολύ φθηνότερη σε Μεγάλη Βρετανία =>
υποχρεωτική αντικατάσταση σιμβαστατίνης από πραβαστατίνη

Όμως σε μελέτες κοόρτης, η πραβαστατίνη δεν προστάτευε
σημαντικά από καρδιαγγειακά επεισόδια και θανάτους σε
σχέση με το Placebo!!!!!!!!!!

Η χοληστερόλη είναι μόνο Βιολογικός Δείκτης!!!!!!!!!!

Φάρμακα

- Πρωτότυπα

Κλασσικά

Βιολογικά φάρμακα

- Αντίγραφα, γενόσημα, ουσιαστικά όμοια
- Βιοολογικώς όμοια

ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ (υποβολή στον ΕΜΑ)
- ΑΜΟΙΒΑΙΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ (μεταξύ κρατών της ΕΕ)
- ΕΘΝΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ...

Πρωτότυπα

- Προ-κλινικές μελέτες

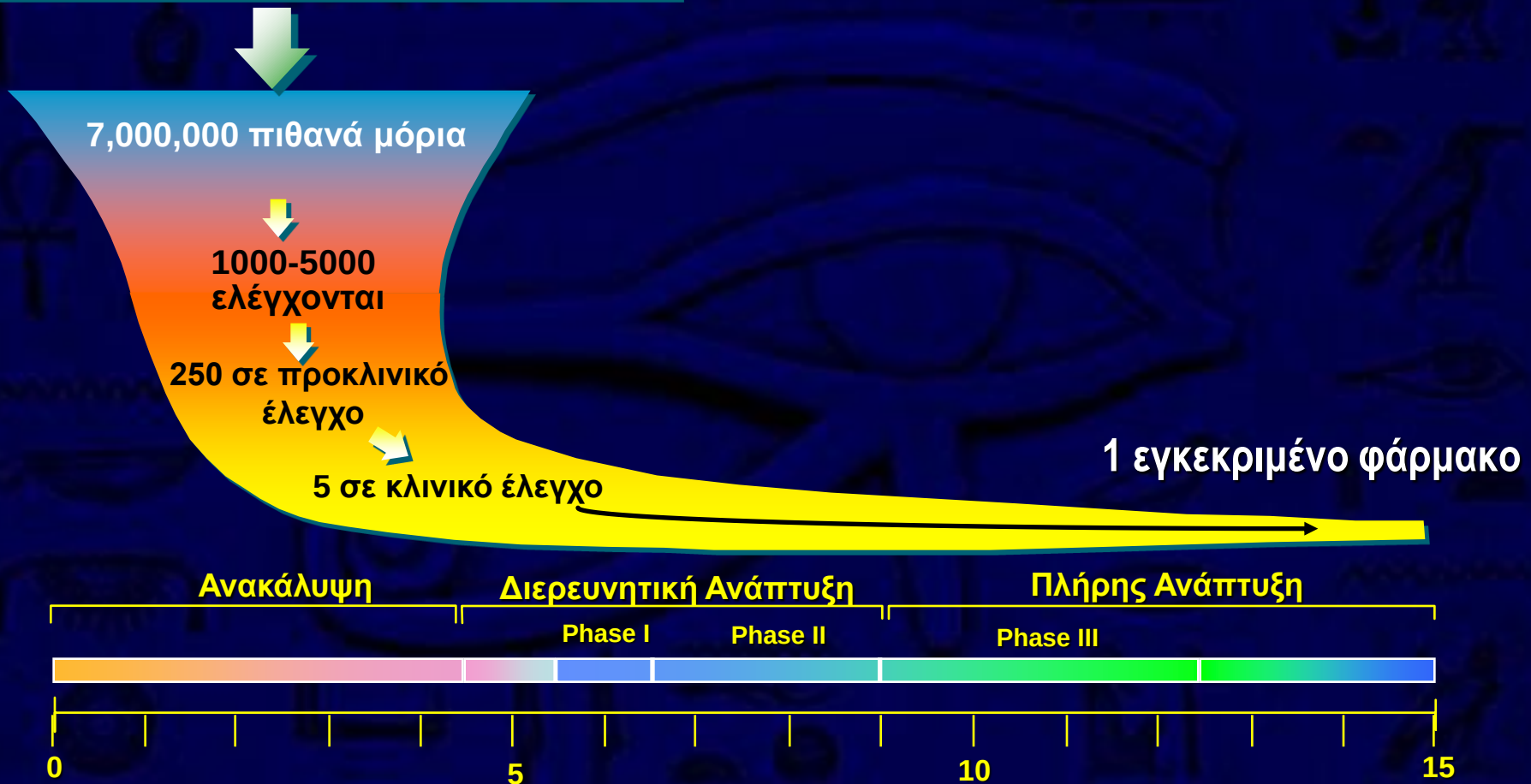
GLP, BLP, φαρμακολογικές, τοξικολογικές, γονιδιοτοξικές, μεταλλαξιγόνες...

- Περιβαλλοντικές μελέτες (ERA)
- Κλινικές μελέτες

Φάσεις I, II, III, IV

Η πολυπλοκότητα και δυσκολία της φαρμακευτικής έρευνας

~100 Προσεγγίσεις Ανακάλυψης

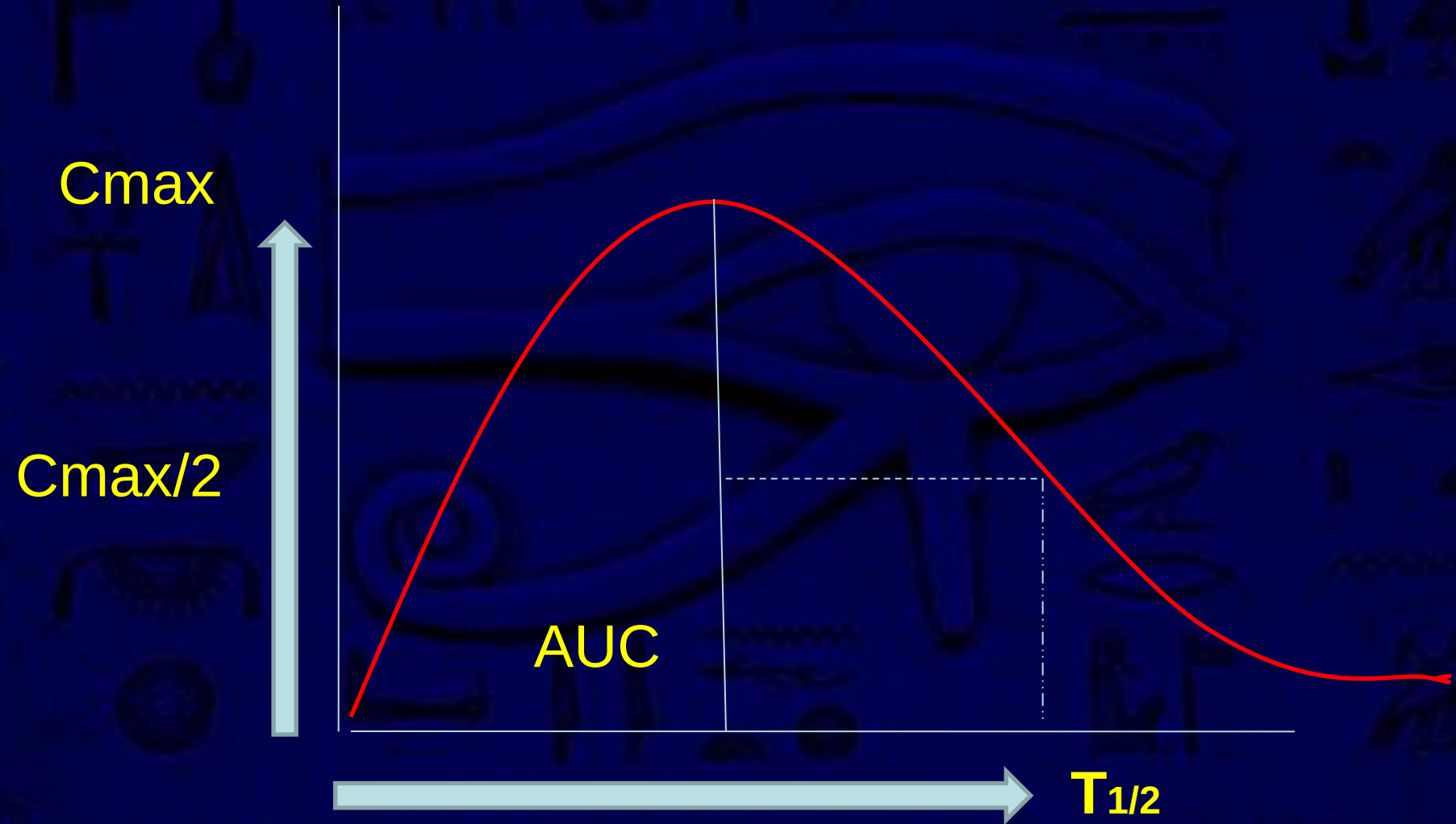


Ιδέα

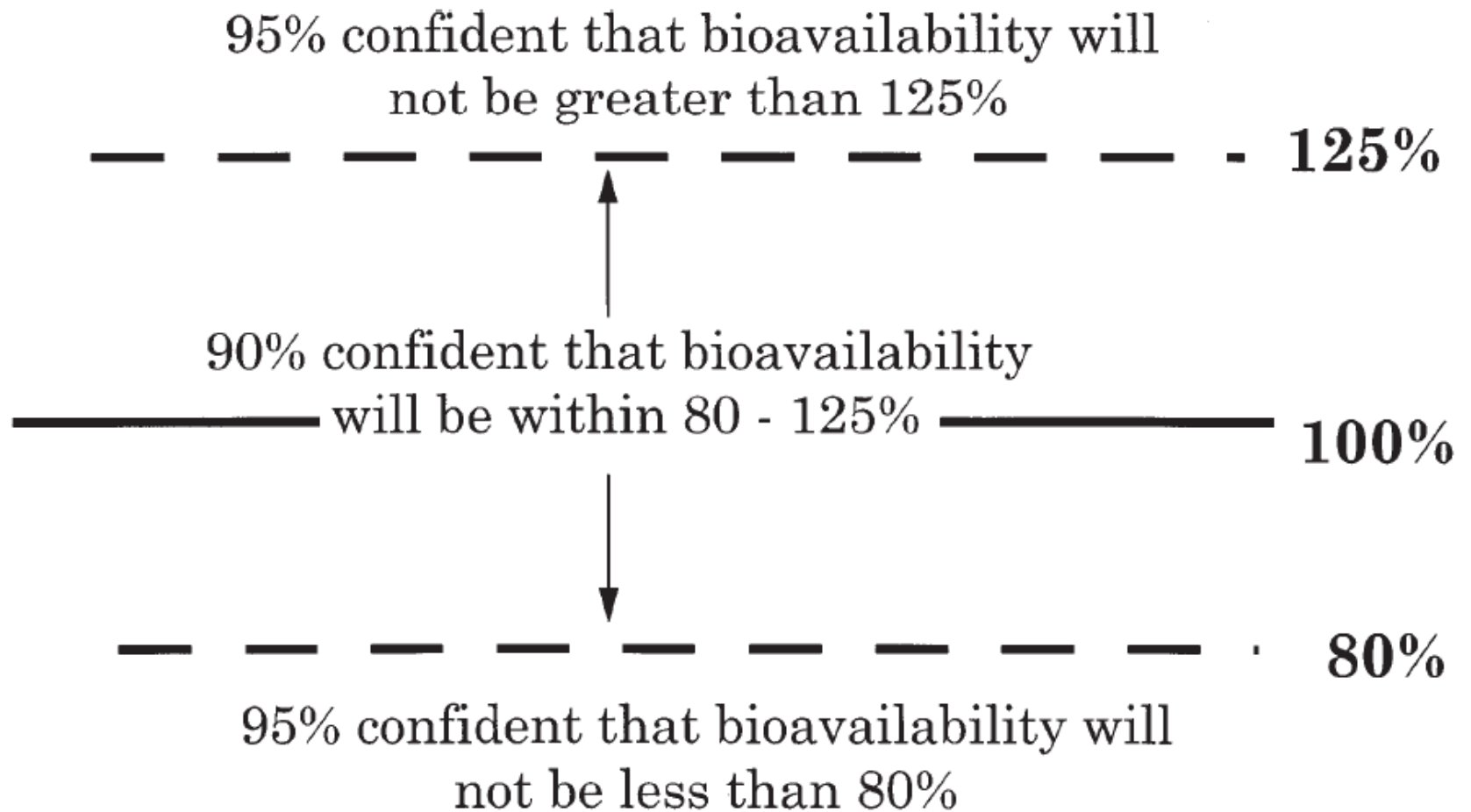
Φάρμακο

Sources: 1) Increased Length and Complexity of the Research and Development Process. Chapter 1 in: PhRMA Pharmaceutical Industry Profile 2003. 2) DiMasi, JA, Hansen, RW, Grabowski, HG. The Price of Innovation: new estimates of drug development costs. Journal of Health Economics. 2003; 22:151-185.

Λοιπόν...

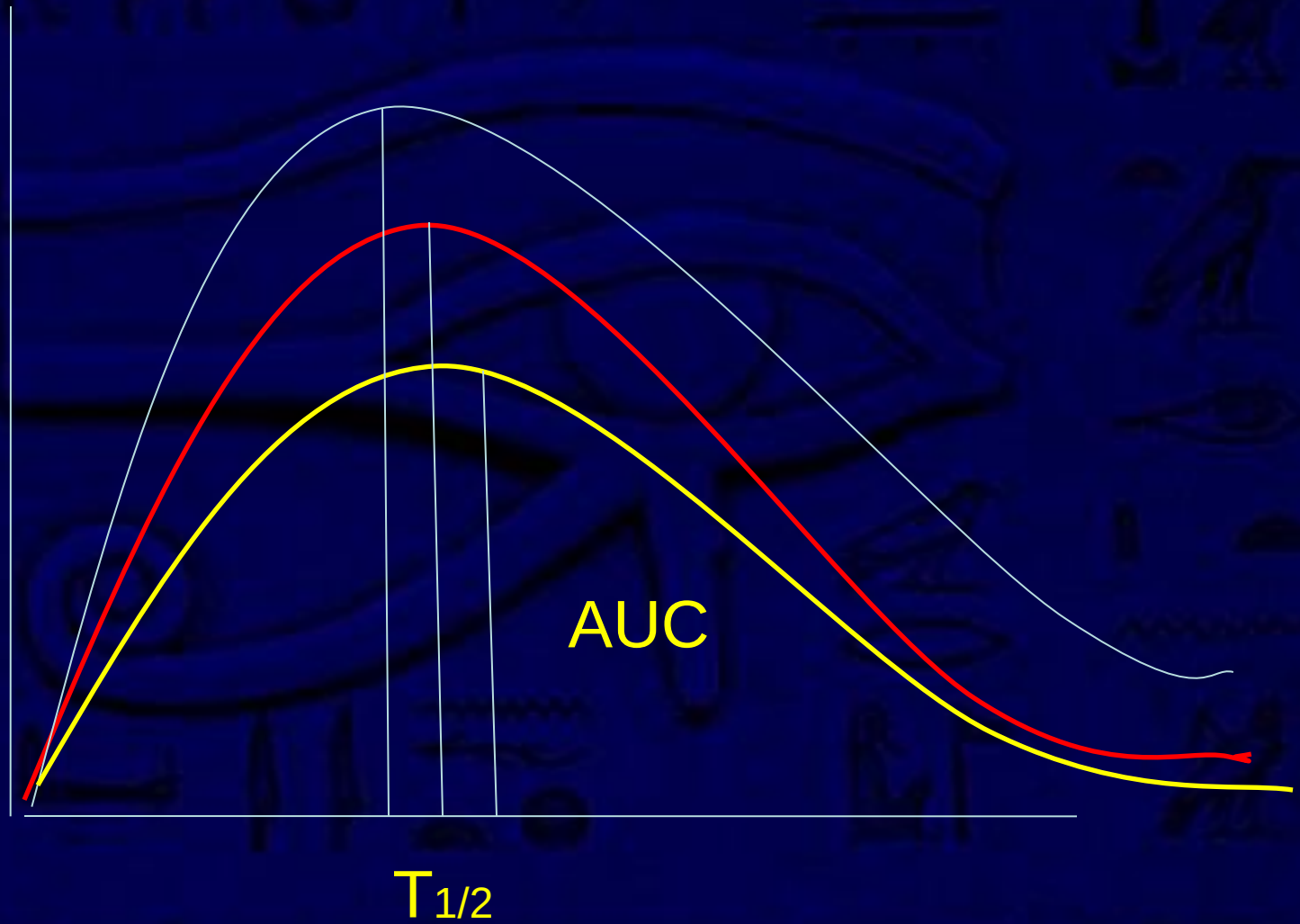


Αποκλίσεις κατά το «Νόμο»



Δηλαδή...

C_{max}



Παράδειγμα ποιότητας Docetaxel

Από τα «ουσιωδώς όμοια» σε περιεκτικότητα

- $21 < 90\%$
- $11 < 80\%$

Ως το χείριστο

- $1 < 40\%$
- pH πολύ σημαντικό στη σταθερότητα
- Προσμίξεις (ανεπιθύμητες πάντα)

Βιο-ομοειδή (biosimilars)

- Ως βιο-ομοειδές φάρμακο ορίζεται αυτό το οποίο είναι παρόμοιο, με ένα βιολογικό φάρμακο το οποίο έχει ήδη εγκριθεί και κυκλοφορεί στην αγορά.
- Η δραστική ουσία ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου είναι **παρόμοια** με αυτήν του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς. Εμφανίζουν διαφορές πρωτοταγούς δομής και διαφορετικές **προσμίξεις** (πιθανώς βιο-δραστικές)
- Το βιο-ομοειδές και το βιολογικό φάρμακο αναφοράς γενικώς χρησιμοποιούνται στην **ίδια δόση** και για τη θεραπεία της **ίδιας πάθησης**.

Biosimilarity

- *Biosimilar* or *biosimilarity* means that “the biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components,” and that “there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity, and potency of the product.”
 - *FDA Guidance for Industry (Draft): Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. February 2012.*

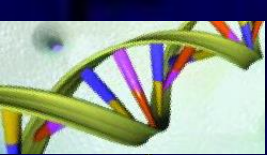
Interchangeability

- “*Interchangeable* products may be substituted for the reference product without the intervention of the prescribing healthcare provider.”
- **FDA Requirement:**
 - “...demonstrate that the biological product [biosimilar] can be **expected to produce the same clinical result** as the reference product in any given patient and, if the biological product is administered more than once to an individual, the risk in terms of safety or diminished efficacy of alternating or switching between the use of the biological product and the reference product is not greater than the risk of using the reference product without such alternation or switch. “

Data Extrapolation

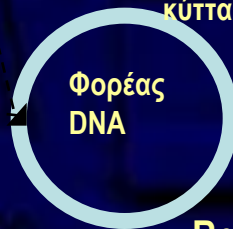
- *Extrapolation* allows for the use of clinical data obtained in one indication to be used in filing for other indications already approved for the innovator product
- **FDA Requirement:**
 - “the sponsor will need to provide sufficient scientific justification for extrapolating clinical data to support a determination of **biosimilarity for each condition of use for which licensure is sought.**”
 - “sponsor should be cautious with respect to the extrapolation of safety risk profiles across indications, because **patient populations for different indications may have different comorbidities and receive different concomitant medications.**”

Η διαδικασία παρασκευής πρωτεΐνης



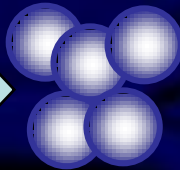
Καθορισμός των γενετικά τροποποιημένων κυττάρων που παράγουν το επιθυμητό προϊόν

Ανθρώπινο γονίδιο



Κλωνοποίηση στον φορέα DNA

Μεταφορά στο κύτταρο ξενιστή



Βακτηριακά ή κύτταρα θηλαστικών παράγουν την πρωτεΐνη

Αύξηση της παραγωγής σε μεγάλες ποσότητες



Καλλιέργεια

Διαδικασία μείωσης της παραγωγής & αποστείρωση



ασθενής



Γαληνικές μορφές

Διαφορετική διαδικασία = διαφορετικό προϊόν

Ακόμη και αν
χρησιμοποιηθεί το ίδιο
ανθρώπινο γονίδιο όπως στο
πρωτότυπο φάρμακο....

Θα υπάρχουν διαφορές
σε άλλα σημεία της διαδικασίας

Ανθρώπινο
γονίδιο

Φορέας
DNA

Μεταφορά στο
κύτταρο ξενιστή

Βακτηριακά
ή κύτταρα θηλαστικών
παράγουν την πρωτεΐνη

Κλωνοποίηση
στον φορέα DNA



Καλλιέργεια



φαρμακομορφή

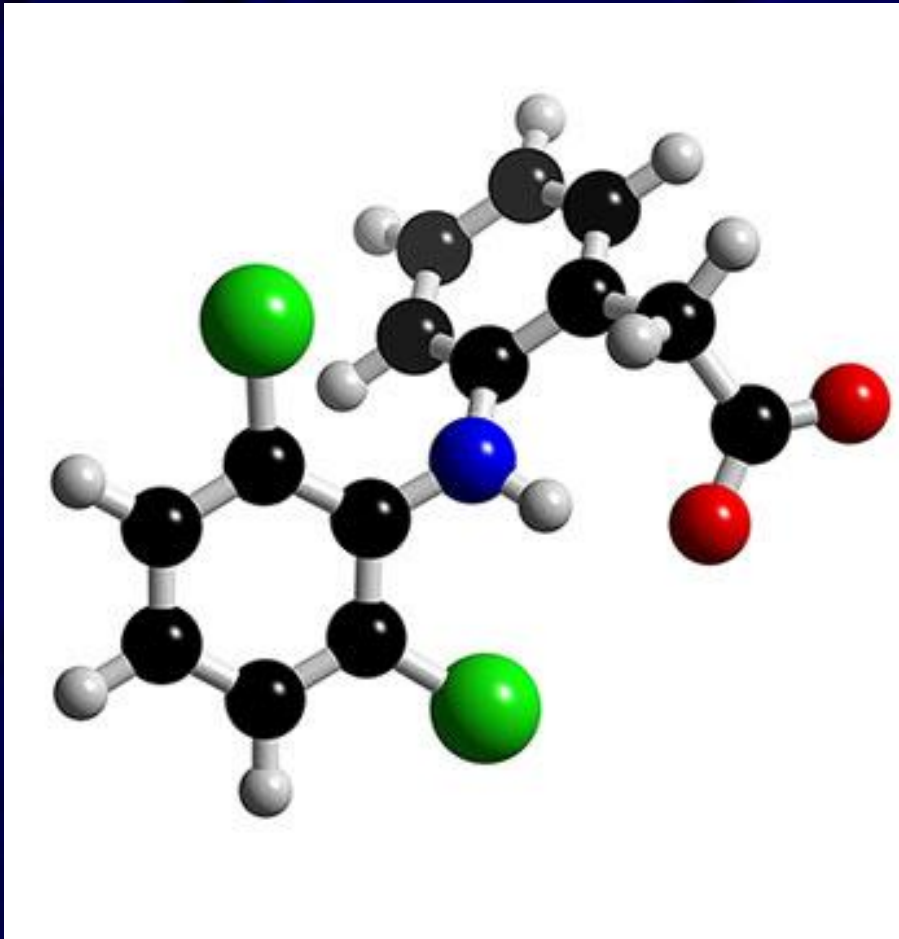
Το βιο-ομοειδές θα είναι διαφορετικό από το
πρωτότυπο φάρμακο

Πρόποθέσεις βιολογικής ομοιότητας



Προσδιορισμός μικρού μορίου στο πλάσμα

Diclofenac



HPLC

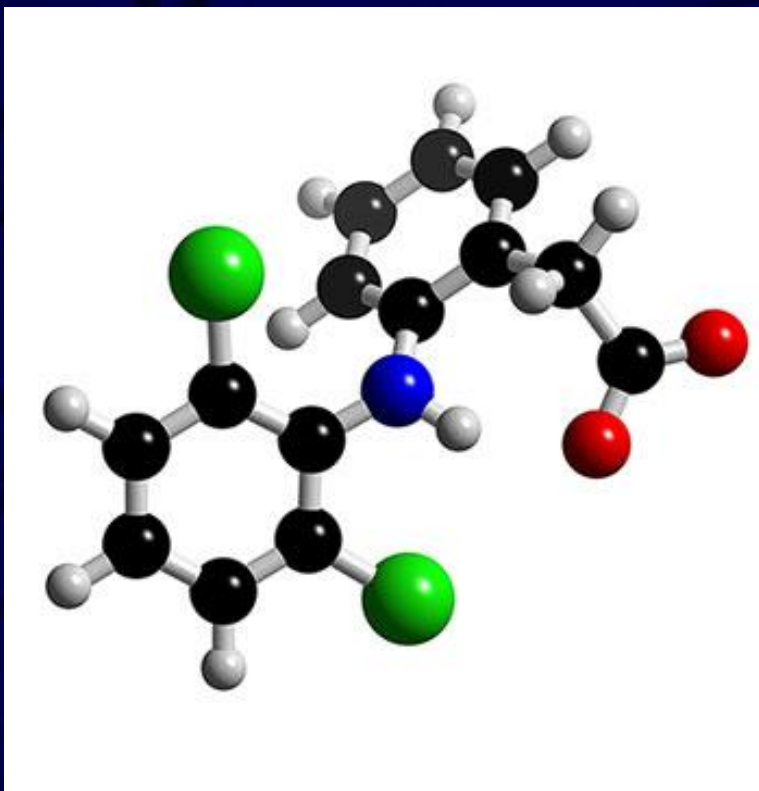


ΔΙΚΛΟΦΕΝΑΚΗ

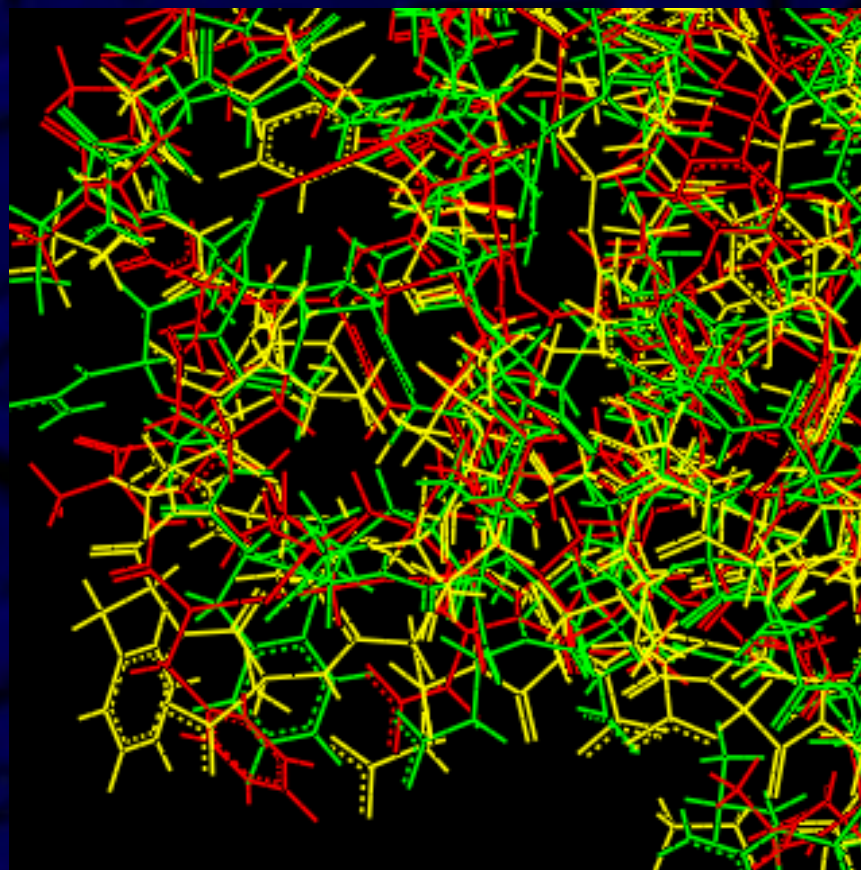
Μοριακό βάρος σε kDa

Aspirin 0.180	Insulin 5.8
Adrenaline 0.183	Filgrastim 18.8
Diclofenac 0.296	Interferon alpha 19.5
Paroxetine 0.329	Somatotropin 22
Ranitidine 0.351	Erythropoietin 30.4
Doxorubicin 0.580	Rituximab 145
Levofloxacin 0.740	Trastuzumab 146
Tacrolimus 0.804	Infliximab 149
Paclitaxel 0.854	Bevacizumab 149

Το μέγεθος τελικά “έχει σημασία”



Δικλοφενάκη



Ερυθροποιητίνη



**World Health
Organization**

**WHO/ BS/09.2110
ENGLISH ONLY**

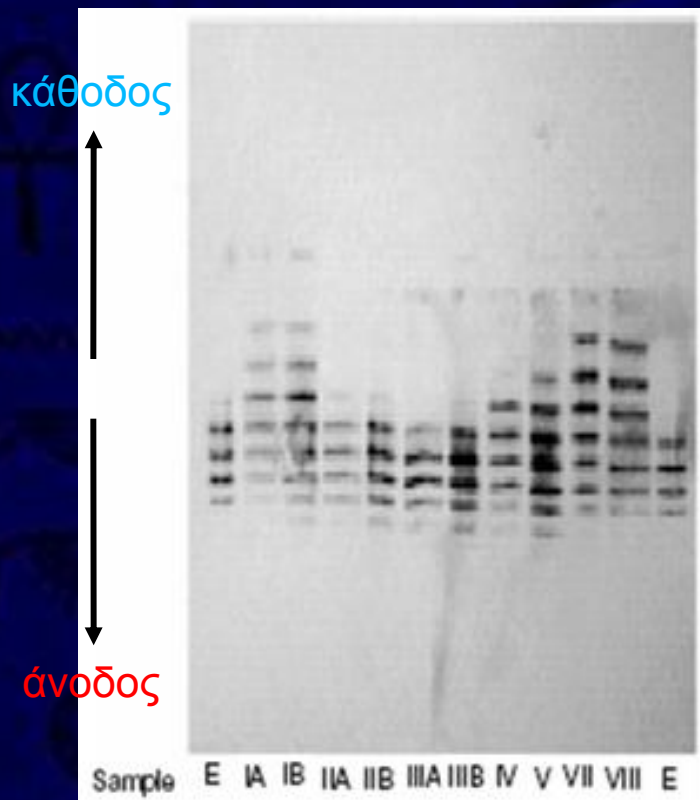
EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION
Geneva, 19 to 23 October 2009

Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)

The term 'generic' medicine is used to describe chemical, small molecule medicinal products that are structurally and therapeutically equivalent to an originator product whose patent and/or data protection period has expired. The demonstration of bioequivalence of the generic medicine with a reference product is usually appropriate and sufficient to infer therapeutic equivalence between the generic medicine and the reference product. However, the approach established for generic medicines is not suitable for development, evaluation and licensing of SBPs since biotherapeutics consist of relatively large, and complex proteins that are difficult to characterize.

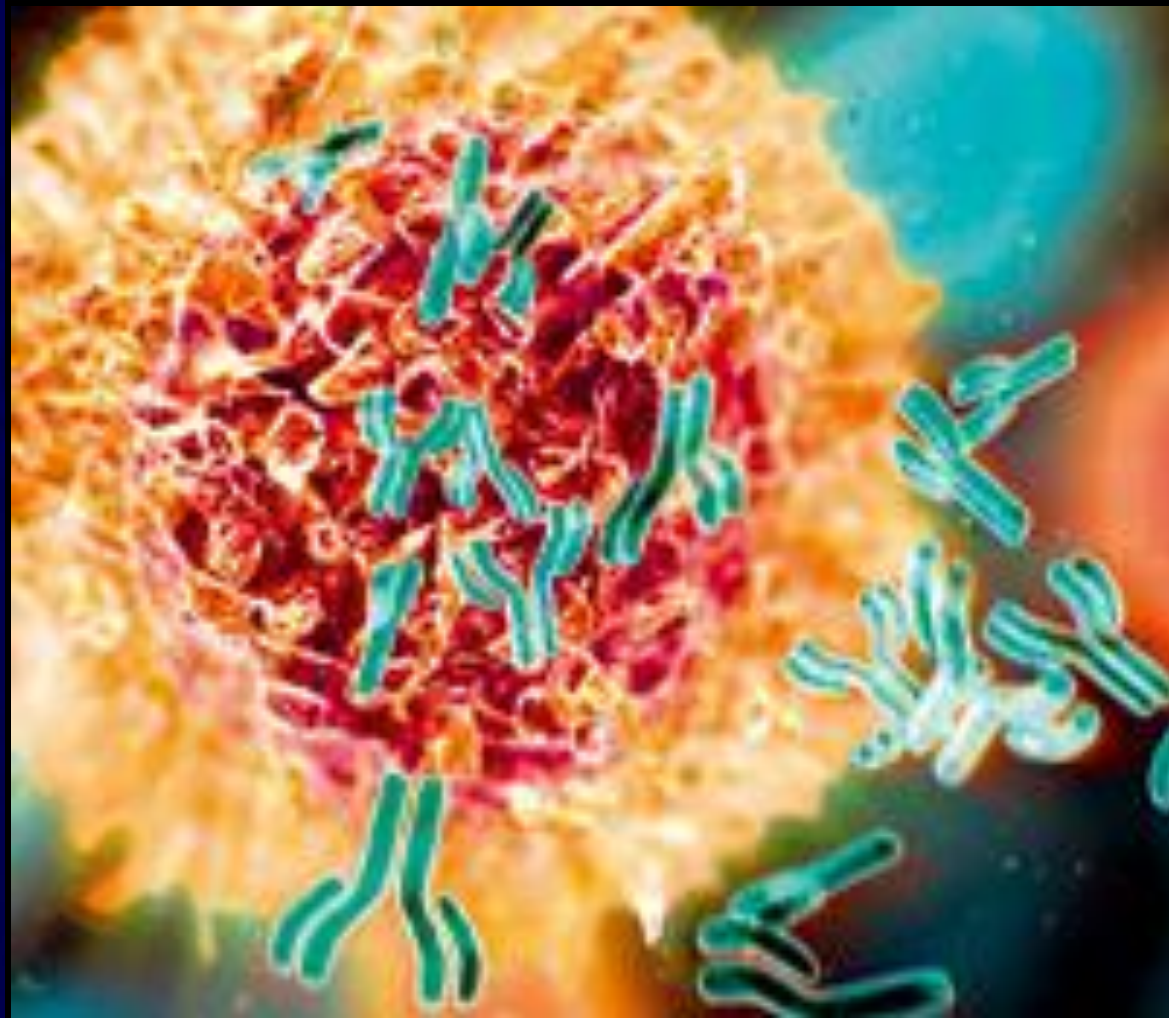
The clinical performance of biotherapeutics can also be much influenced by the manufacturing process and so some clinical studies will also be required to support the safety and efficacy of an SBP.

Καθαρότητα: παρουσία ακαθαρσιών σε σκευάσματα ερυθροποιητικής από την Ασία και Ν. Αμερική

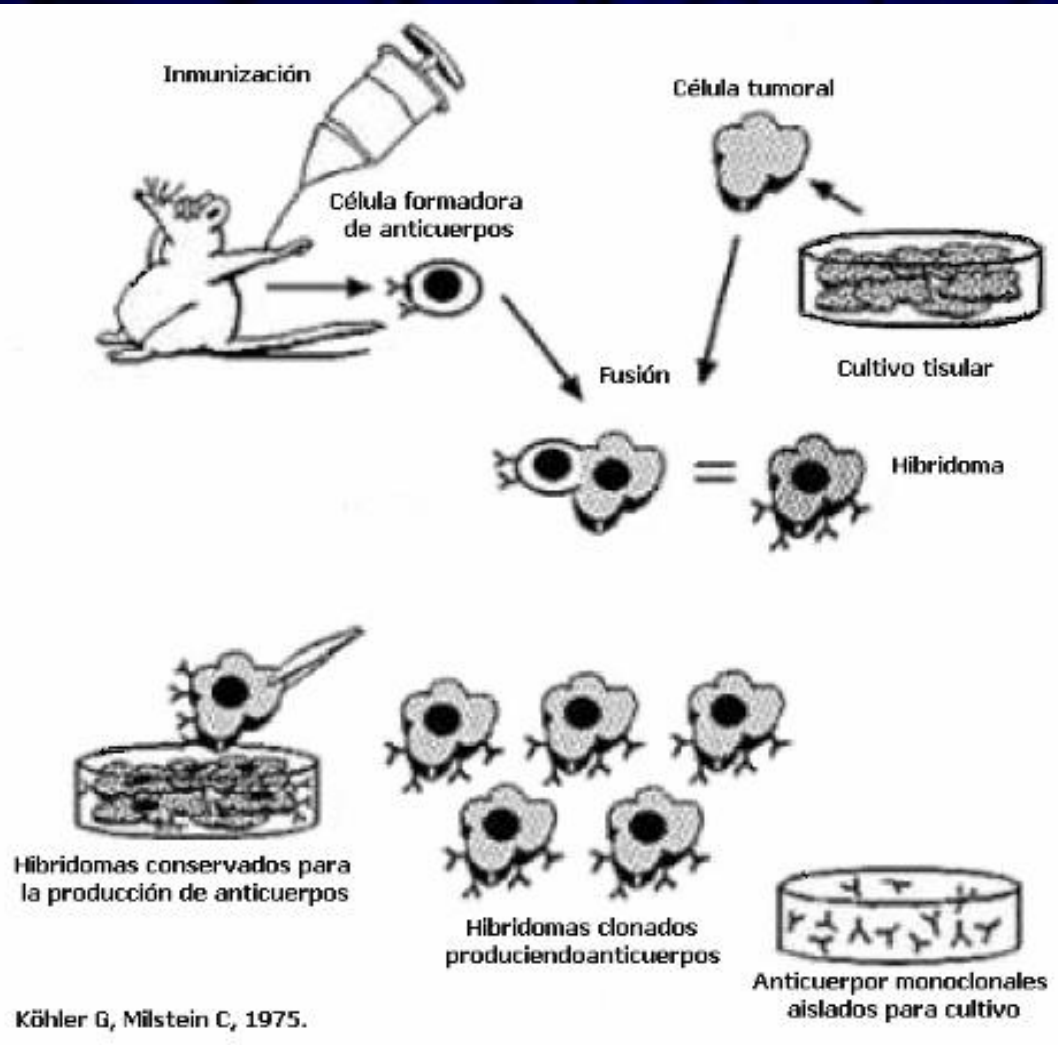


Epoetin alfa products			
Sample	Expiration date	Concentration (IU/mL)	Country
IA	April 2004	2000	Korea
IB	April 2004	4000	Korea
IIA	August 2003	2000	Korea
IIB	Nov 2003	10000	Korea
IIIA	January 2004	2000	Korea
IIIB	January 2004	10000	Korea
IV	April 2004	2000	Argentina
V	July 2003	10000	Argentina
VI	March 2004	4000	India
VII	July 2004	10000	China
VIII	August 2003	6000	China

Άλλα βιοτεχνολογικά προϊόντα: μονόκλωνα αντισώματα



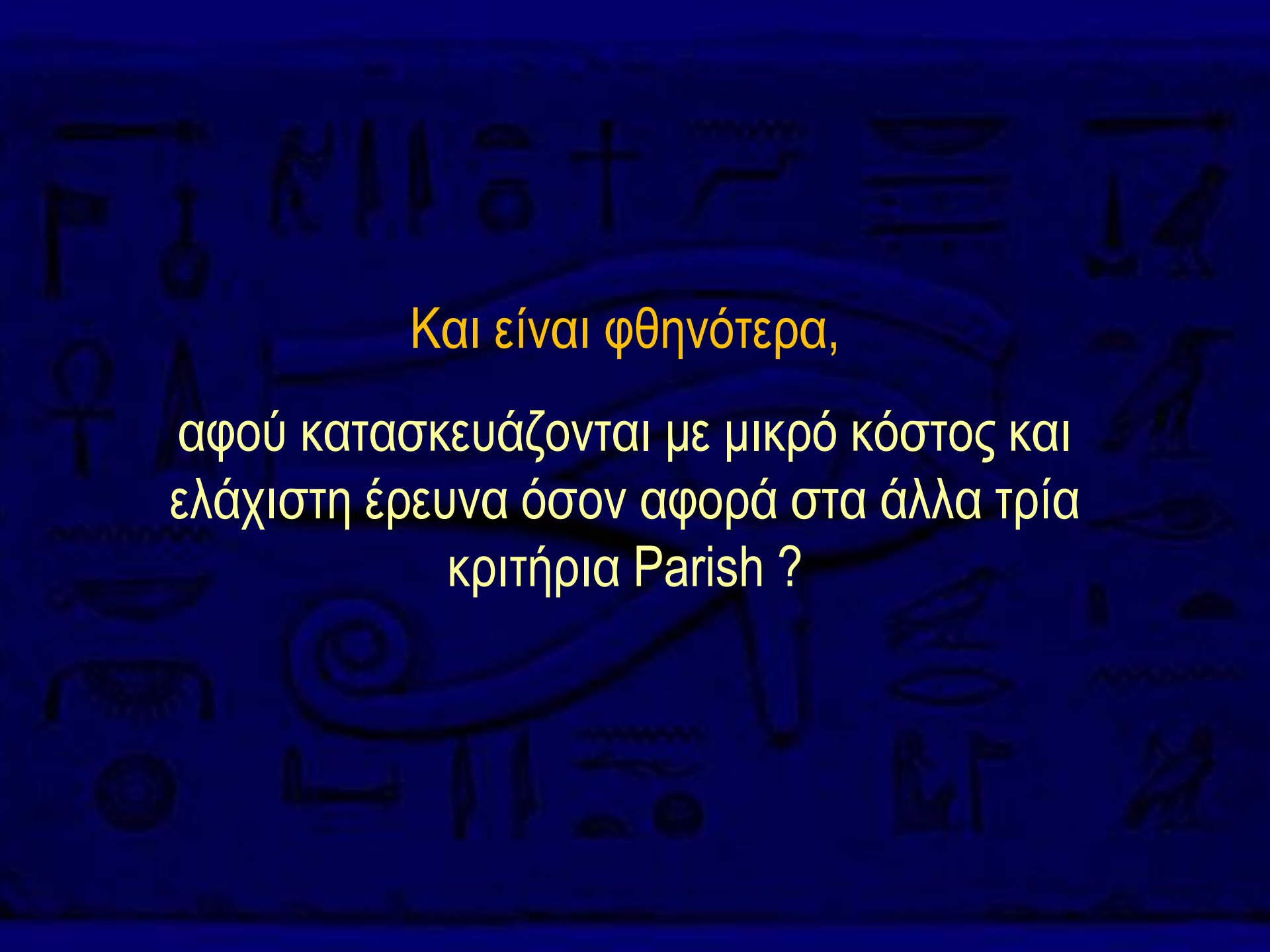
Παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων



ΠΟΝΤΙΚΙ/ΑΝΘΡΩΠΟΣ

Σημεία διαφοροποίησης βιο-ομοειδών

- Τα βιο-ομοειδκή είναι σύνθετα και εγγενώς ετερογενή μόρια
- Οι ετερογένειες πρέπει να είναι ελεγχόμενες κατά τη διαδικασία παραγωγής και ταυτοποίησης
- Εφόσον η διαδικασία, οι κυτταρικές σειρές και η συνολική παραγωγή διαφέρει από το πρωτότυπο προϊόν
 - ΘΑ ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΟΙ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΕΣ
- Είναι άγνωστο κατά πόσον αυτές οι ετερογένειες θα επηρεάζουν την δραστικότητα και ασφάλεια του βιοομοειδούς
- Ο μόνος τρόπος προσδιορισμού των δράσεων των ετερογενειών είναι η πραγματοποίηση κλινικών δοκιμών προσπαρομένες στους πληθυσμούς των ασθενων και των σταδίων της νόσου για την οποία το βιοομοειδές έχει πάρει ένδειξη.

The background is a solid blue color. Overlaid on this is a faint, white grid of various icons. These icons include symbols like a cross, a heart, a flower, a leaf, a spiral, and other abstract shapes, arranged in a regular pattern across the entire page.

Και είναι φθηνότερα,
αφού κατασκευάζονται με μικρό κόστος και
ελάχιστη έρευνα όσον αφορά στα άλλα τρία
κριτήρια Parish ?



WARNING!!!

Sometimes what is shown is
not what it seems!

Ο ρόλος του κόστους

- Το **υψηλό κόστος** δεν είναι κριτήριο αποκλεισμού
- Συγκριτικές μελέτες κόστους/αποτελεσματικότητας γίνονται με φάρμακα της ίδιας θεραπευτικής ομάδας
- Απλοί δείκτες αξιολόγησης χρησιμοποιούνται: κόστος ανά μονάδα, κόστος ανά θεραπεία ανά μήνα, κόστος/θεραπεία, κόστος ανά κάθε περίπτωση που προλαμβάνεται

- Υπάρχουν χιλιάδες λόγοι για να μην κάνουμε κάτι,
- (είναι νωρίς, τι θα πουν οι άλλοι, ας διαμορφωθεί ένα κλίμα πρώτα, εγώ θα βγάλω το φίδι από την τρύπα, δεν είμαι πολιτικός, εγώ κοιτάω τη δουλειά μου...)
- Ένας μόνον για να το κάνουμε...
- γιατί πρέπει!

F.M. Cornford 1908



Το φάρμακό μας είναι ΤΟ κόκκινο αυτοκίνητο με ΤΟ αλογάκι ?



ή το κόκκινο αυτοκίνητο με ΤΟ αλογάκι ?



Ερωτήσεις & Απαντήσεις

Αν δεν γίνονται ηλίθιες ερωτήσεις...

Παραμένουμε ηλίθιοι !

Alban Feinstein