



NATIONAL
SCHOOL
OF PUBLIC
HEALTH
ATHENS SCHOOL
OF HYGIENE 1929-1994



Βιο-ομοειδή : μια "μικρή επανάσταση" (και) σε όρους πολιτικής και οικονομίας της υγείας

Κώστας Αθανασάκης BScHS, BSCEcon, MSc, PhD, PD
Επιστημονικός Συνεργάτης, Τομέας Οικονομικών της Υγείας, ΕΣΔΥ

Σχεδιάγραμμα της παρουσίασης

1. Από τα biologics στα biosimilars: κίνητρα και ευκαιρίες
2. Η «ερώτηση του εκατομμυρίου»
3. Το παράθυρο ευκαιρίας για τα biosimilars
 - Τεκμηρίωση της ισοδυναμίας
 - Μείωση στην τιμή
4. Biosimilars και ρευματολογία: η αλλαγή του παραδείγματος
5. Σύντομα συμπεράσματα

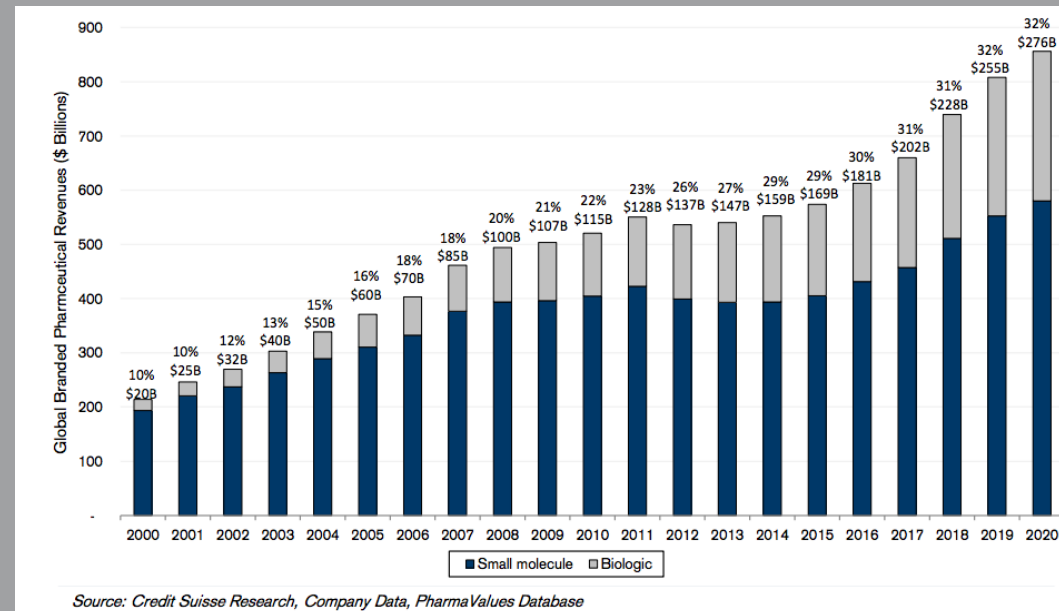
Εισαγωγή

- Τα βιολογικά φάρμακα (*medicinal products that consist of, or have been produced by the use of living organisms*) (EC2003) από την εμφάνισή τους τη δεκαετία του 1980 έχουν επανακαθορίσει τη θεραπευτική πρακτική
 - Προσέφεραν (και συνεχίζουν να προσφέρουν) λύσεις σε δύσκολα προβλήματα κλινικών/θεραπευτικών επιλογών
 - Συνετέλεσαν στην ανάπτυξη και θεμελίωση του ζητήματος της εξατομικευμένης ιατρικής
 - Το μέλλον της ιατρικής
 - Συνέβαλαν κατά πολύ στη βελτίωση του ανθρώπινου κεφαλαίου μέσω του R&D

Βιολογικοί παράγοντες και φαρμακευτική κατανάλωση

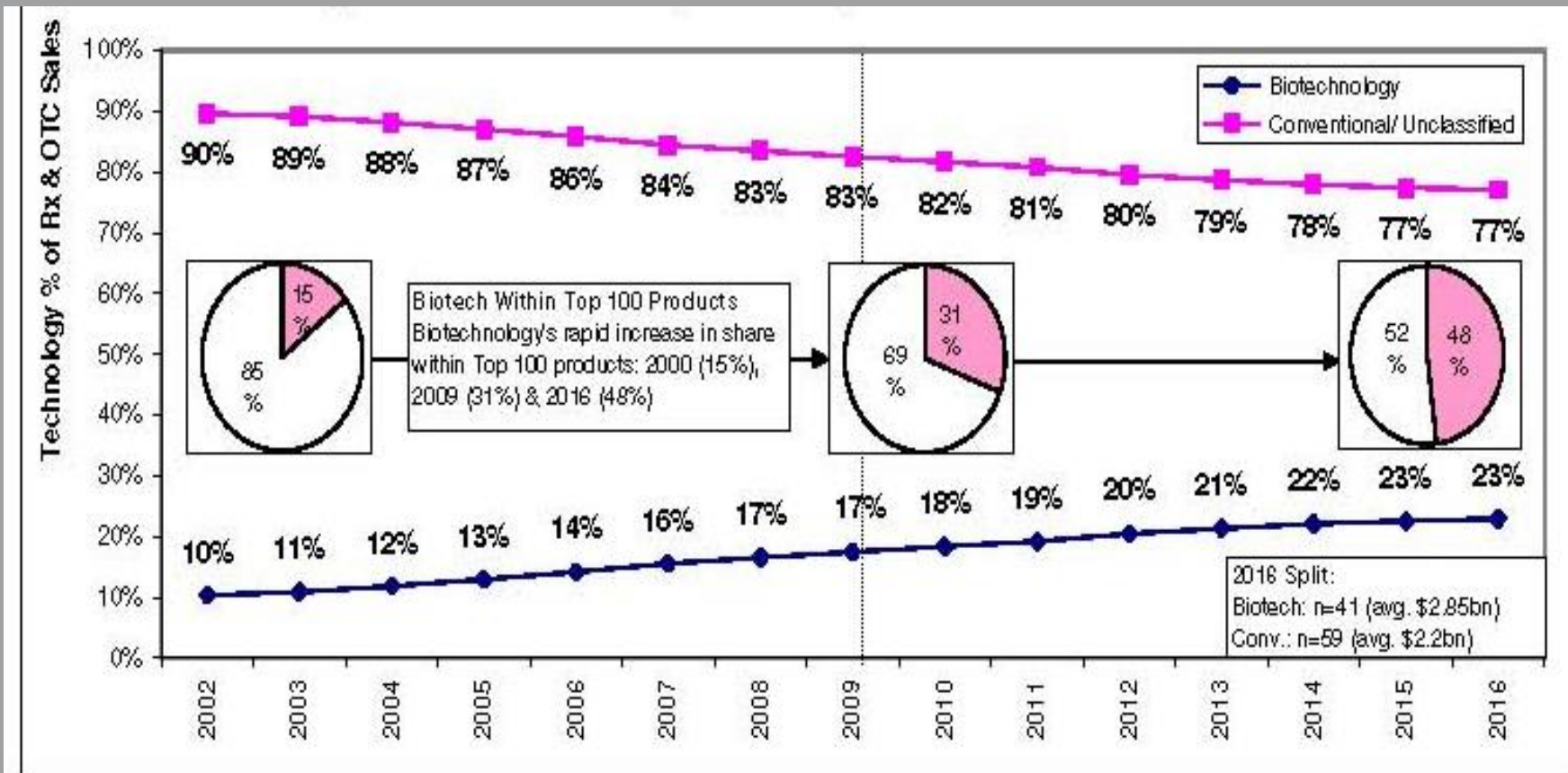
- Τα ανωτέρω χαρακτηριστικά βοήθησαν στην ευρεία χρήση των βιολογικών παραγόντων

Σε συνδυασμό με το αυξημένο τους κόστος, συνεπεία της διαδικασίας παραγωγής, οι βιολογικοί παράγοντες κρατούν ένα μεγάλο ποσοστό της αξίας στην φαρμακευτική αγορά



Βιολογικοί παράγοντες και φαρμακευτική κατανάλωση

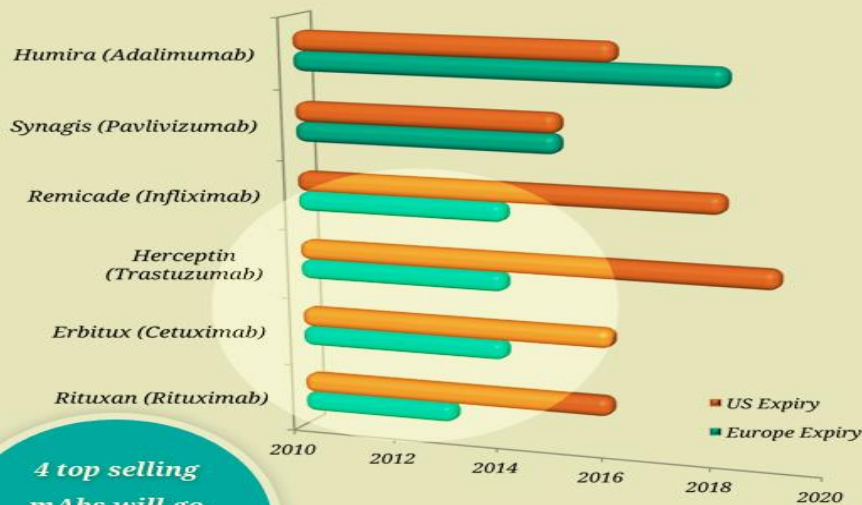
- Με τις προβλέψεις να υποστηρίζουν περαιτέρω αύξηση, κατά τα επόμενα έτη



Η εμφάνιση των βιο-ομοειδών φαρμάκων

- Τα αυξημένα μερίδια αγοράς των βιολογικών παραγόντων σε συνδυασμό με τη λήξη της προστασίας για σημαντικής αξίας φάρμακα έχουν δώσει κίνητρα για την ανάπτυξη βιοομοειδών φαρμάκων

Patent Expiration of Leading mAbs



4 top selling mAbs will go off patent in Europe by 2014

©SkyQuest Group

Top 10 Reference Products ranked by biosimilars in clinical and preclinical development 2013

Reference Product	Sales 2012 USD millions	Total in development
Rituxan/Mabthera	6,449.9	22
Enbrel	7,973.0	17
Neupogen	1,260.0	14
Neulasta	4,092.0	12
Epogen	3,403.0	10
Herceptin	6,150.0	9
Avastin	5,543.1	8
Aranesp	2,703.5	7
Humira	9,265.0	7
NovoSeven	1,542.0	5

Τι είναι ένα βιο-ομοειδές (biosimilar);

- Ένα biosimilar, επί της αρχής είναι ένας βιολογικός παράγοντας ο οποίος είναι *όμοιος* με έναν ήδη εγκεκριμένο προς χρήση βιολογικό παράγοντα
 - το λεγόμενο “προϊόν αναφοράς”
- Ένα biosimilar σε σχέση με το προϊόν αναφοράς αναμένεται να εμφανίζει το ίδιο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας
- Τα biosimilars λαμβάνουν έγκριση (EMA, FDA κλπ) είτε για όλες είτε για συγκεκριμένες ενδείξεις του προϊόντος αναφοράς [Απόφαση κατά περίπτωση]

The million dollar question (ή, μήπως του
δισεκατομμυρίου;):
Μπορούν τα βιο-ομοειδή να κάνουν “την
ίδια δουλειά” με μικρότερο κόστος;

Κάνοντας «την ίδια δουλειά» με μικρότερο κόστος: generics vs. biosimilars

- Η θεραπευτική υποκατάσταση λόγω κόστους ήταν το βασικό επιχείρημα της εισαγωγής (και του υψηλού ποσοστού επί του όγκου πωλήσεων) των γενοσήμων
- Στην περίπτωση όμως των βιοομοειδών υπάρχουν σημαντικές διαφορές

Table 6 Summary of Key Differences Between How Biosimilars and Small-Molecule Generics Compare With Their Respective Reference Product

Area		Biosimilars	Small-Molecule Generics
Product	Chemical structure	The amino acid sequence is the same, but there is expected to be slight differences in terms of protein folding and glycosylation	The active drug is chemically identical to the reference product
	Analytical characterization	The final structure cannot be fully defined based on current analytical techniques; therefore, the degree of structural similarity to the reference product is unknown	Current techniques are available to ensure that the active drug in the generic product is identical to the reference product
Manufacturing	Complexity	Very complex; produced in living cells and involves several stages of purification, production, and validation of the final product	Relatively simple, uses organic medicinal chemistry reactions
	Impact of a change in manufacturing process	Small changes in process may alter the final structure and function of the protein	Likely to be negligible because the end product is identical
Regulation	Legislation approving an abbreviated pathway	The Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 establishes framework for an abbreviated approval pathway for biosimilars; guidance yet to be released by the FDA	Hatch-Waxman Act allows generics to be approved through an Abbreviated New Drug Application (ANDA)

Το παράθυρο ευκαιρίας για τα βιο-ομοειδή

- Παρόλα αυτά, όπως και τεκμηριώνεται, υπάρχουν σημαντικά περιθώρια ανάπτυξης του κλάδου των βιοομοειδών αναλόγως:
 1. της τεκμηρίωσης της ισοδυναμίας
 2. του χαμηλότερου κόστους θεραπείας

1. Τεκμηρίωση της ισοδυναμίας

1. Τεκμηρίωση της ισοδυναμίας

- Σε αντίθεση με τη σχετικά απλή διαδικασία εισαγωγής ενός generic, η διαδικασία έγκρισης ενός biosimilar είναι μακράν πιο σύνθετη:
 - i) Τα βιολογικά προϊόντα (άρα και τα biosimilars) είναι πολύ πιο σύνθετα
 - ii) Τα βιολογικά προϊόντα έχουν ιδιαίτερη διαδικασία παραγωγής (κύτταρα ή οργανισμοί)
 - iii) μικρές αλλαγές στη διαδικασία παραγωγής μπορούν σε μεγάλες αλλαγές στο προϊόν – άρα και στη δραστηκότητά του. (Ledford 2010, Shaldon 2009)

Η διαδικασία έγκρισης

- Συνεπώς η διαδικασία έγκρισης για ένα biosimilar είναι μακράν πιο δύσκολη
- Διεθνώς, ο EMA έχει κάνει σημαντική πρόοδο στην κατεύθυνση αυτή, εκδίδοντας αρκετές οδηγίες (μετά το 2006)

Table 3 Overview of European Medicines Agency biosimilar guidelines

Applicable to all biosimilars

Overarching	Guideline on similar biological medicinal products ³²
Quality	Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues ³³
Non-clinical and clinical	Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues ³⁴
Immunogenicity	Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins ³⁵

Product specific - Annexes non-clinical and clinical

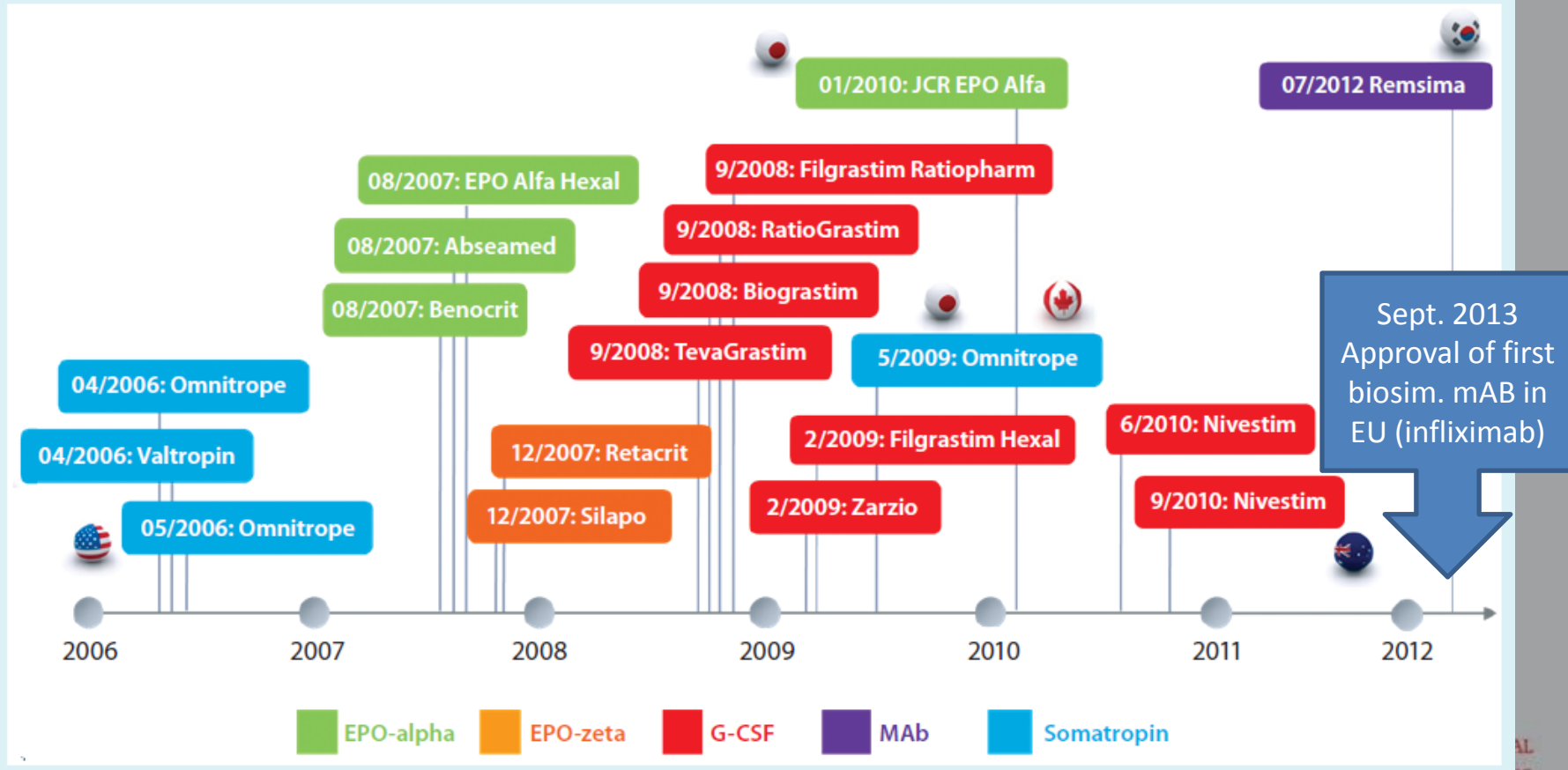
Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins ³⁶
Guidance on similar medicinal products containing somatropin ³⁷
Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor ³⁸
Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin ³⁹
Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha ⁴⁰
Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins ⁴¹

Η διαδικασία έγκρισης στην ΕΕ

- Βάσει νόμου τα biosimilars εγκρίνονται κεντρικά από τον EMA (πρώτη θετική απόφαση έγκρισης: 2006)
- Οι αποφάσεις βασίζονται σε κριτήρια:
 - Συγκρισιμότητας (*Comparability*): εστιάζει στη διαδικασία παραγωγής
 - Βιο-ομοιότητας (*Biosimilarity*): ομοιότητα με το προϊόν αναφοράς σχετικά με την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια
 - Επέκτασης των ενδείξεων (*Extrapolation of indications*) όπου οι αιτούντες πρέπει να παρουσιάσουν σχετικά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη θέση. Το συγκεκριμένο αποφασίζεται κατά περίπτωση

Χρονολόγιο των εγκρίσεων

Figure 1: Global biosimilar approvals, 2006–2012 (in Europe, unless otherwise indicated)



2. Η επίδραση των biosimilars στο κόστος θεραπείας

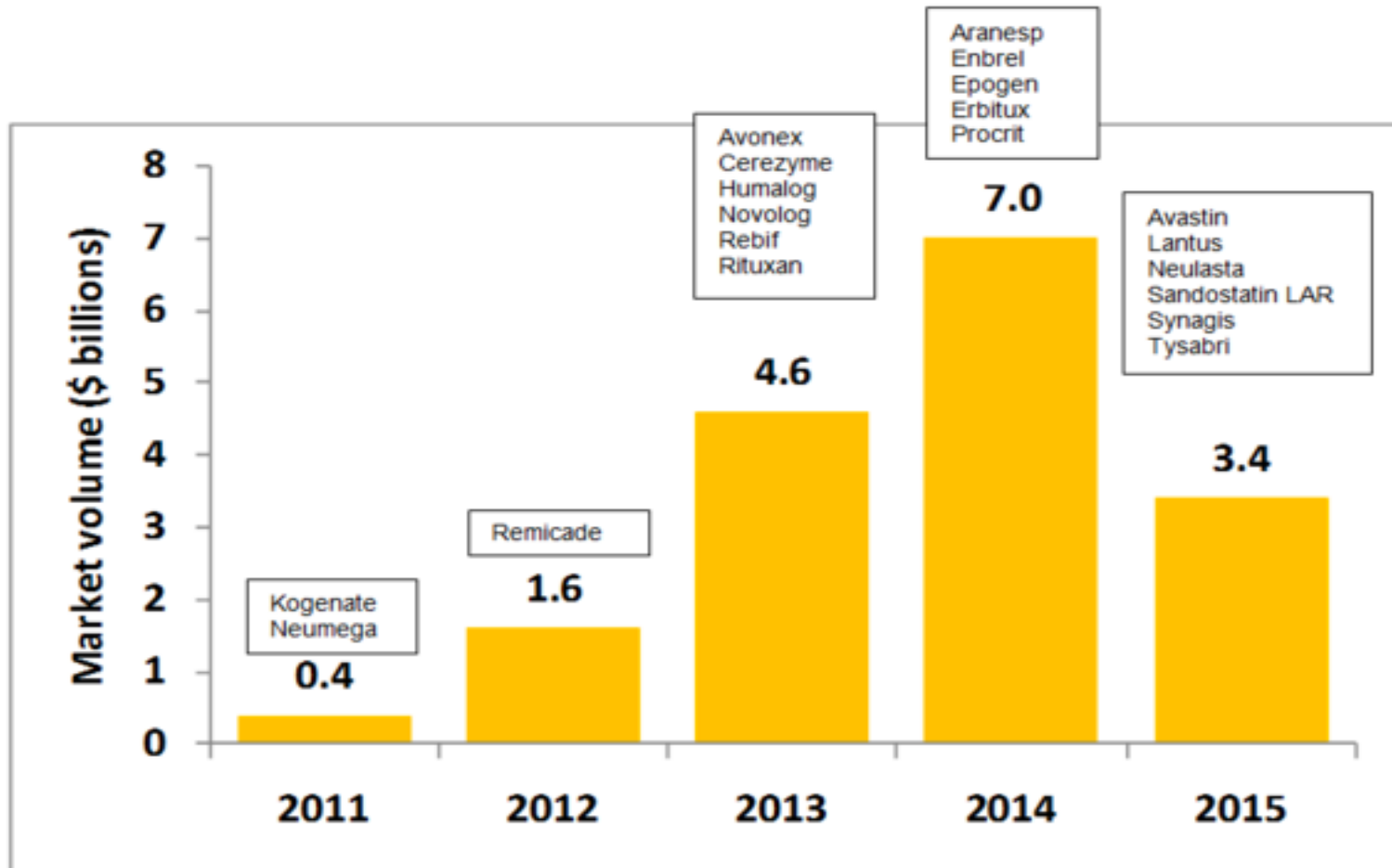
2. Το ζήτημα του χαμηλότερου κόστους θεραπείας

- Ο ρόλος των biosimilars θα είναι ευθέως ανάλογος του οικονομικού οφέλους το οποίο θα συνοδεύει κάθε παράγοντα
 - Δηλαδή, ανάλογο της μείωσης στο κόστος θεραπείας
- Συνεπώς για **αποδεδειγμένα ισοδύναμα προϊόντα**, πρόκειται για καθαρά ένα ζήτημα τιμών
 - Η, αλλιώς για μια εφαρμογή της Cost-Minimization Analysis
 - CMA: Επιλογή της φθηνότερης μεταξύ δύο (η περισσότερων) ισοδύναμων εναλλακτικών

Συγκρίνοντας τις τιμές των biosimilars με τα προϊόντα αναφοράς

- Η παραγωγή ενός biosimilar γενικά είναι μια δύσκολη υπόθεση (6-9 χρόνια ανάπτυξης, ανάγκη για RCTs etc.) (Declerck 2012)
 - Συνεπώς: μικρότερα περιθώρια κέρδους για τον κατασκευαστή (σε σχέση π.χ. με ένα γενόσημο)
- Γενικά, η βιβλιογραφία αναμένει τιμές 15%-30% φθηνότερες σε σχέση με τα πρ. αναφοράς (Simoens 2012)
 - EU data 2009: price diff between reference and biosimilar amounted to 14% for somatropin, 17% for erythropoietin, and 35% for filgrastim (Rovira 2012)
 - Other cases: up to 45% discount (India)

Παρόλα αυτά, τα biosimilars φαίνεται πως βρίσκουν τον δρόμο τους στην αγορά



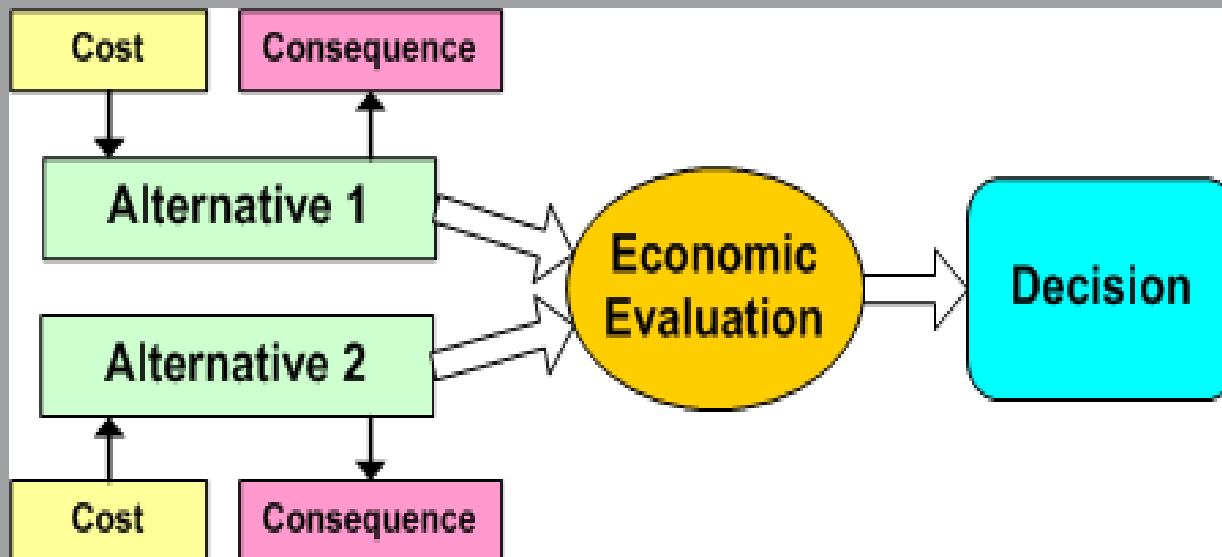
Source: IMS Health

Αγορά των biosimilars: μια μικρή ανασκόπηση

- Η ανάπτυξη ενός biosimilar απαιτεί ένα μεγάλο κόστος εκκίνησης (10-40 mil\$ για RCTs, 250-400 mil\$ για υποδομές κατασκευής) (Grabowski 2006)
 - Μόνο μεγάλες εταιρίες μπορούν να μπουν στην αγορά
- Παρόλο που η υποκατάσταση δεν συμβαίνει (σε μεγάλο βαθμό), τα biosimilars επιτυγχάνουν μερίδια
- Η μείωση στην τιμή είναι καθοριστικός παράγοντας
 - Και εξαρτάται από το κόστος παραγωγής και το indication extrapolation
- Γενικά, αν μια εταιρία δεν μπορεί να επιτύχει σημαντική μείωση στην τιμή, καλύτερα να επιδιώξει την παραγωγή ενός bio-better

Τι γίνεται αν τα προϊόντα δεν είναι όμοια;

- Non similarity όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σημαίνει μια τελείως διαφορετική οπτική
- Στην περίπτωση αυτή χρειαζόμαστε την cost-effectiveness (ή cost-utility) analysis



$$ICER = \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0} = \Delta C / \Delta E$$

Λαμβάνοντας αποφάσεις με βάση τη σχέση cost-effectiveness

- Στην περίπτωση αυτή, η έγκριση του βιο-ομοειδούς ακολουθεί τη διαδικασία ενός πρωτότυπου φαρμάκου

Table 1 Threshold incremental cost-effectiveness ratios in selected countries

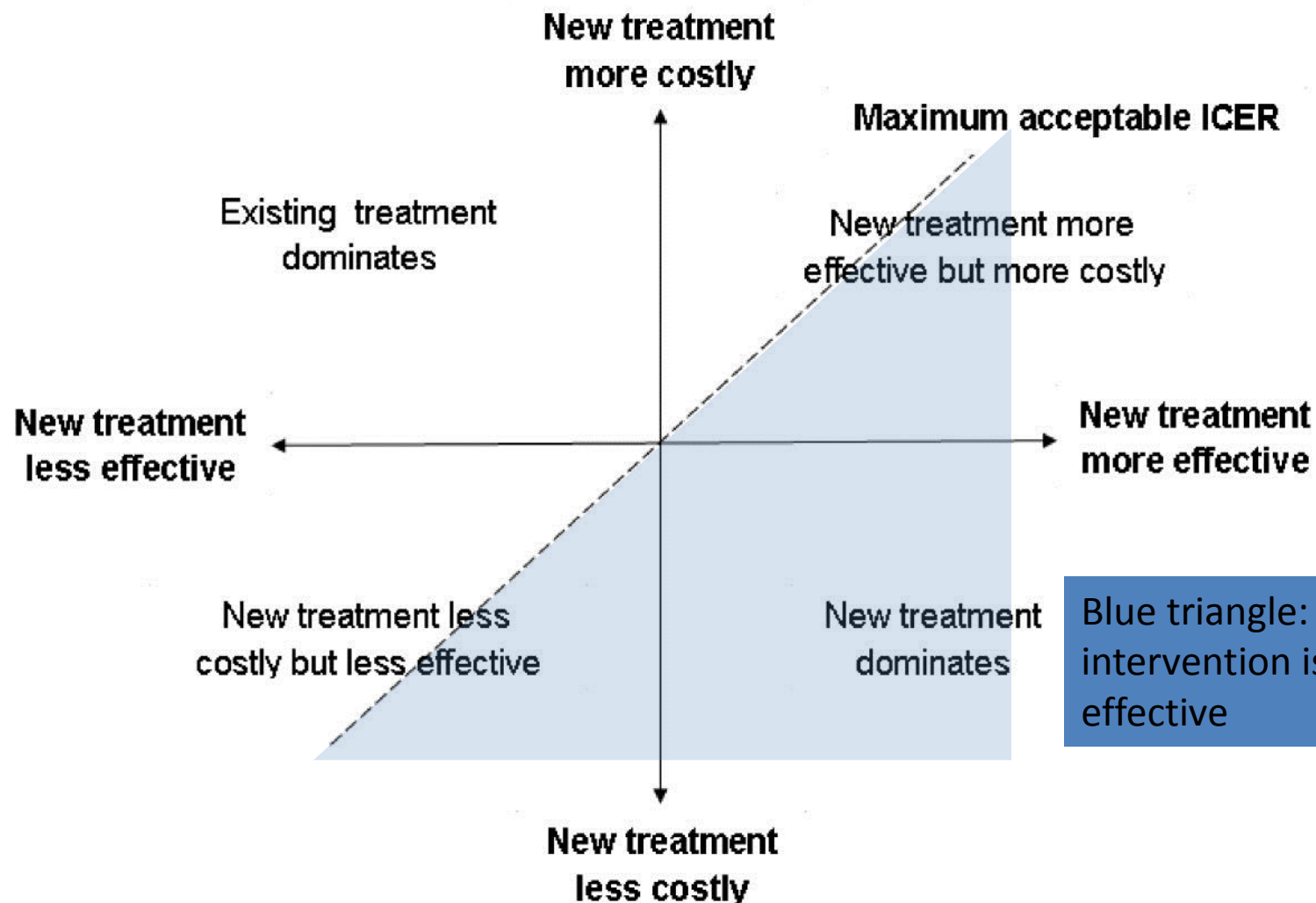
Country	Threshold value in local currency	Threshold value in Euro
Australia ³⁵	AUS\$42,000–\$76,000 per life year	€24,700–€44,700 per life year
Canada ³⁶	CAN\$20,000–\$100,000 per QALY	€12,700–€63,300 per QALY
England/Wales ³⁷	£20,000–£30,000 per QALY	€22,800–€34,100 per QALY
Netherlands ³⁸	€20,000–€80,000 per QALY	€20,000–€80,000 per QALY
New Zealand ³⁹	NZ\$3000–15,000 per QALY	€1400–€7200 per QALY
United States ⁴⁰	US\$50,000 per QALY	€34,400 per QALY

Notes: Local threshold values were converted into Euro using market exchange rates.

Abbreviation: QALY, quality-adjusted life year.



Λαμβάνοντας αποφάσεις με βάση τη σχέση cost-effectiveness



Biosimilars και ρευματολογική πράξη: ζητήματα οικονομίας και πολιτικής της υγείας

«Η εισαγωγή των βιο-ομοειδών μονοκλωνικών αντισωμάτων στη κλινική ρευματολογική πράξη»

Company	Product/stage of development			
	Preclinical	Early phase	Phase III	Approved in EU
abatacept				
Harvest Moon	*			
BioExpress	*			
adalimumab				
Amgen/Watson	*			
BioExpress	*			
Biocon/Mylan	*			
Harvest Moon	*			
Boehringer Ingelheim		BI-695501		
certolizumab				
Harvest Moon	*			
etanercept				
Avesthagen	Avext			
Biocon/Mylan	*			
BioExpress	*			
Coherus/Daiichi Sankyo	*			
Harvest Moon	*			
Protalix	PRX-106			
LG Life Sciences		LBEC0101		
TuNEX			*	
golimumab				
Harvest Moon	*			
infliximab				
BioExpress	*			
Harvest Moon	*			
Aprogen		GS071		
Epirus			BOW015	
Celltrion/Hospira				Remsima/Inflectra
rituximab for unknown indication				
Amgen/Watson	*			
Aprogen	AP052			
Avesthagen	Avetux			
Coherus/Daiichi Sankyo	*			
Harvest Moon	*			
Richter/Stada	*			
rituximab for non-Hodgkin lymphoma				
Mabion	MabionCD20			
Celltrion		CT-P10		
Sandoz		GP2013		
rituximab for rheumatoid arthritis				
BioExpress	*			
Mabion	MabionCD20			
Celltrion		CT-P10		
Merck		MK-8808		
Pfizer		PF-05280586		
Samsung/Quintiles		SAIT101		
Sandoz		GP2013		
Teva		TL011		



GaBi
initiative,
11/2014



*See Editor's comment; *Name not known.

The list is not exhaustive. Trials may have moved forward or been discontinued.

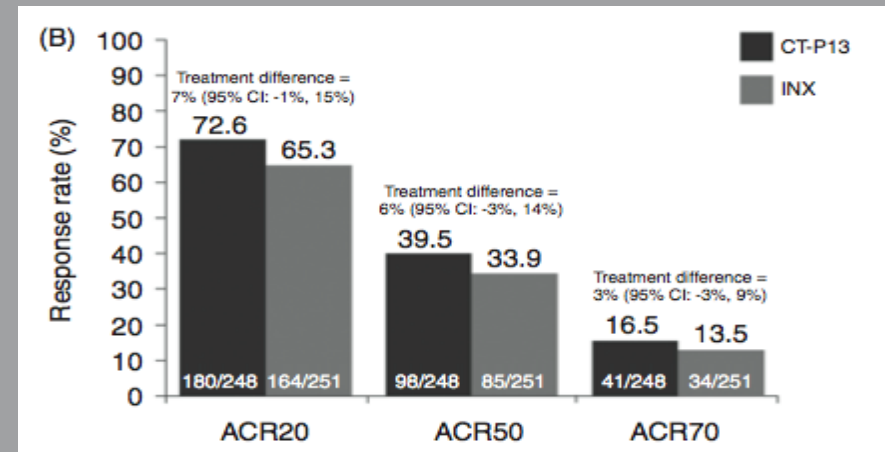
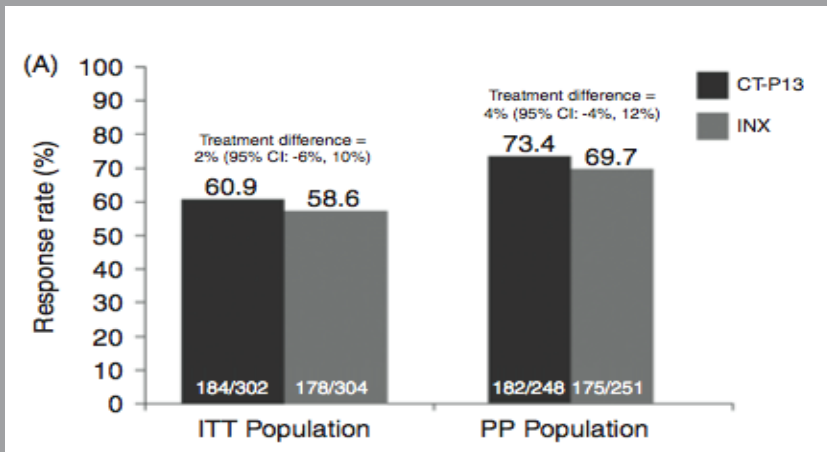
Η περίπτωση του πρώτου biosimilar στην ΡΑ ως case study

- Προαπαιτούμενο: θεμελίωση της κλινικής αποτελεσματικότητας

Ann Rheum Dis. 2013 Oct;72(10):1613-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090. Epub 2013 May 16.

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.

Yoo DH¹, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, Kovalenko V, Prodanovic N, Abello-Banfi M, Gutierrez-Ureña S, Morales-Olazabal L, Tee M, Jimenez R, Zamani O, Lee SJ, Kim H, Park W, Müller-Ladner U.



CONCLUSIONS: CT-P13 demonstrated equivalent efficacy to INX at week 30, with a comparable PK profile and immunogenicity. CT-P13 was well tolerated, with a safety profile comparable with that of INX. CLINICALTRIALS.GOV IDENTIFIER: [NCT01217086](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01217086).

Η περίπτωση του πρώτου biosimilar στην ΡΑ ως case study

- Εκτίμηση της οικονομικής αποδοτικότητας: budget impact

Table 4 Results of the scenario analyses

	Budget impact (€)				Number of new RA patients on biological treatment if budget savings would be spent on biosimilar infliximab		
	Year 1	Year 2	Year 3	Total	Year 1	Year 2	Year 3
Biosimilar scenario 1	-945,241	-4,782,462	-9,612,331	-15,340,034	165	672	1,205
Biosimilar scenario 2	-2,394,545	-6,968,620	-11,463,059	-20,826,224	242	1,002	1,790

Biosimilar scenario1: interchanging of biosimilar and original biologicals is not allowed

Biosimilar scenario2: interchanging of biosimilar and original biologicals is allowed at least 6 months after treatment start

approximately 17,300 RA patients were treated with bio- logical drugs in the six CEE countries.

introduction of biosimilar infliximab in the biologic treatment setting led to a total savings of **€15.3 M in the first 3 years** of its introduction.

Allowing for **inter- changing** original infliximab with biosimilar infliximab the total saving was estimated to be **€20.8 M over the 3 years**.



Η περίπτωση του πρώτου biosimilar στην ΡΑ ως case study

- Εκτίμηση της οικονομικής αποδοτικότητας: budget impact
 - Η σημασία της τιμής εισόδου του biosimilar

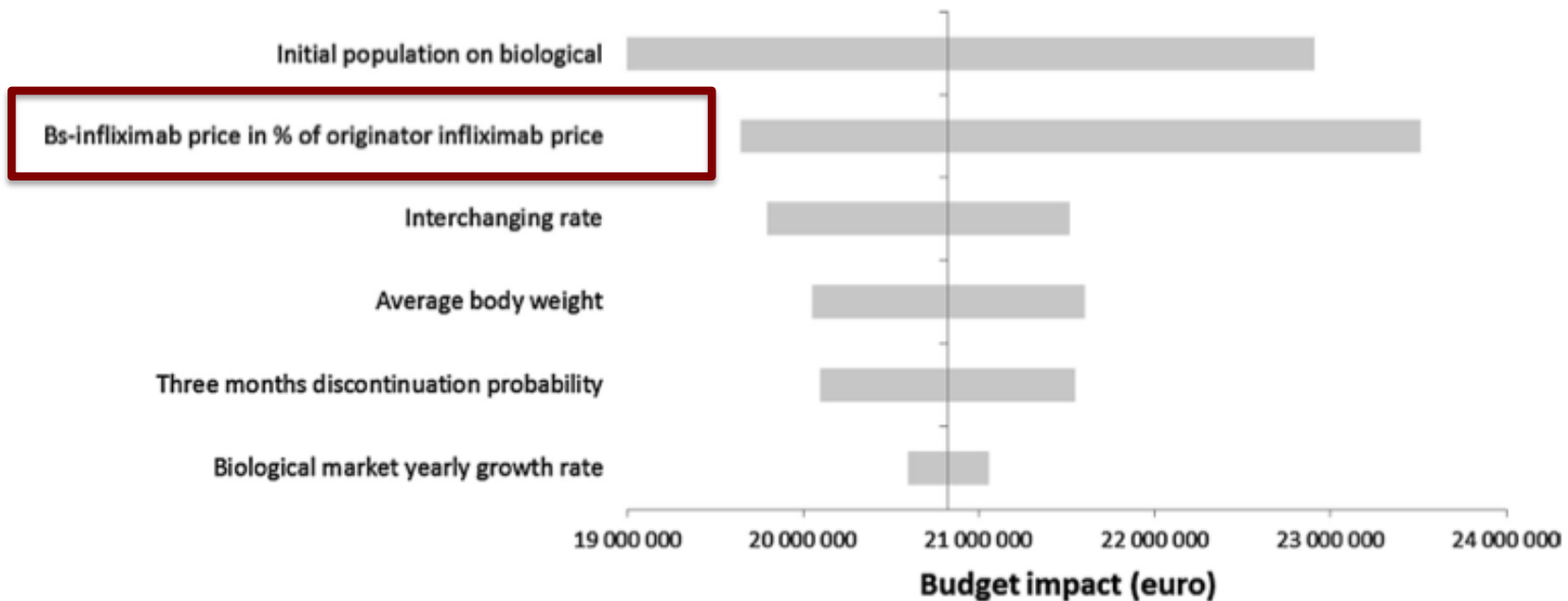


Fig. 1 One-way sensitivity analysis results. Variables included in the one-way sensitivity analysis are listed on the *vertical axis*. The *bars* represent the budget impacts with the lowest and highest values of the

given variable. The variables are ordered so that the widest budget impact interval appears at the *top* of the figure, the next largest appears second from the *top*, and so on

Η περίπτωση του πρώτου biosimilar στην ΡΑ ως case study

- Και αρκετά ακόμη παραδείγματα επίπτωσης στον προϋπολογισμό

PMS22

INTRODUCTION OF AN INFLIXIMAB BIOSIMILAR (CT-P13): A FIVE-YEAR BUDGET IMPACT ANALYSIS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN IRELAND

McCarthy G¹, Ebel Bitoun C², Guy H³

for years one to five, with a cumulative budget saving of €5,313,184. **CONCLUSIONS:** Introducing an infliximab biosimilar as a treatment option for RA patients in Ireland represents a cost saving of up to €5,313,184 over five years; equivalent to treating an extra 337 new patients with a biosimilar for one year.

5 Year Budget Impact Analysis of Biosimilar Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in UK, Italy, France and Germany

Conclusion:

The introduction of the biosimilar infliximab as a treatment option for patients with Rheumatoid arthritis could achieve substantial cost savings. In the scenarios tested, the total 5 year saving across UK, Italy, France and Germany ranged from €96 million to €433 million.

JiSeon et al ACR 2014 (abstract)

Assumptions for discount: 10%-30%

Ορισμένα σύντομα συμπεράσματα

Ορισμένα σύντομα συμπεράσματα

- Οι βιολογικοί παράγοντες θα διαμορφώσουν το μέλλον της κλινικής πρακτικής
 - Ανοίγοντας και ένα παράθυρο ευκαιρίας για τα biosimilars, ιδίως υπό το φως της περιστολής της δαπάνης υγείας
- Η ιδιαιτερότητα του προϊόντος καθιστά ιδιαίτερη και τη ρυθμιστική διαδικασία
 - Ανάγκη για ισχυρά κλινικά δεδομένα (κλιν. δοκιμή - κόστος)
 - Το ζήτημα του **extrapolation of indications** είναι το μεγάλο διακύβευμα (και από την πλευρά των οικονομικών)

Ορισμένα σύντομα συμπεράσματα

- Στην περίπτωση ισοδυναμίας, οι τιμές θα είναι ο αποφασιστικός παράγοντας της χρήσης των biosimilars
 - Ακόμα και σε 20% discount δημιουργούνται ισχυρά κίνητρα (φαρμακευτική δαπάνη= όγκος* τιμή)
 - Ιδίως σε ένα νόσημα υψηλού επιπολασμού, όπως η ΡΑ όπου τα περιθώρια για savings καθίστανται σημαντικά
- Η διαφοροποίηση στην ισοδυναμία αλλάζει πλήρως το σκεπτικό
- Λεπτομερείς διαδικασίες έγκρισης και guidelines (και για τα οικονομικά της υγείας) είναι απαραίτητες
 - Το κλινικό input στη διαδικασία οικονομικής αξιολόγησης είναι πολύτιμο



Ευχαριστώ

k.athanasakis@gmail.com

kathanasakis@esdy.edu.gr