



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



Βιο-ομοειδή: ένα εργαλείο της σύγχρονης πολιτικής και των οικονομικών της υγείας

Κώστας Αθανασάκης BScHS, BSCEcon, MSc, PhD, PD

Επιστημονικός Συνεργάτης, Τομέας Οικονομικών της Υγείας, ΕΣΔΥ

Σχεδιάγραμμα παρουσίασης

1. Βιο-ομοειδή: το ρυθμιστικό πλαίσιο
2. Τα βιο-ομοειδή ως εργαλείο της πολιτικής υγείας
3. Μπορούν τα βιο-ομοειδή να επιδράσουν στα οικονομικά του συστήματος; - Έχουμε παραδείγματα;
4. Ορισμένα συμπεράσματα

Εισαγωγή: βιοομοειδή και ρυθμιστικό πλαίσιο

Εισαγωγή: βιολογικά φάρμακα

- 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

Βιο-ομοειδή (biosimilars)

- biosimilar: ένας βιολογικός παράγοντας ο οποίος είναι *όμοιος* με έναν ήδη εγκεκριμένο προς χρήση βιολογικό παράγοντα
 - το λεγόμενο “προϊόν αναφοράς” [EMA 2012]
- Ο όρος “ομοιότητα” (similarity) αφορά σε χαρακτηριστικά ποιότητας, δομής, δραστηκότητας, ασφάλειας, αποτελεσματικότητας [EMA 2014]
- Η διαδικασία της πιστοποίησης της συγκρισιμότητας (comparability) έχει συγκεκριμένες προϋποθέσεις και διαδικασίες [EMA 2012]
 - Τα βιοομοειδή **δεν είναι γενόσημα!**

Η εγκριτική διαδικασία των βιο-ομοειδών: Τεκμηριώνοντας την ισοδυναμία

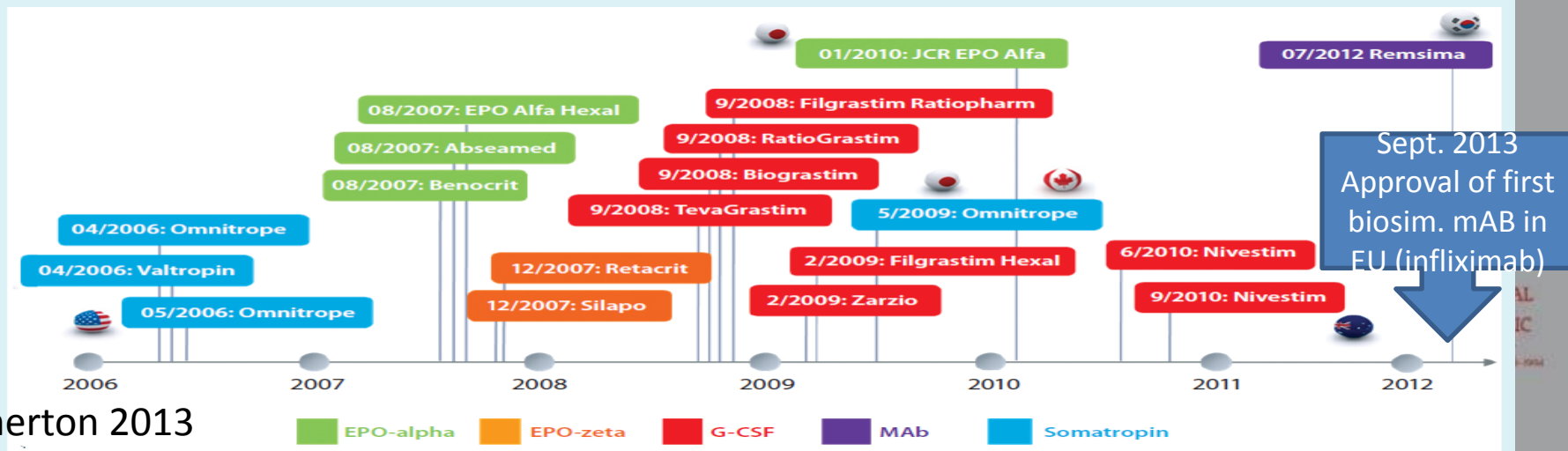
- Σε αντίθεση με τη σχετικά απλή διαδικασία εισαγωγής ενός generic, η διαδικασία έγκρισης ενός biosimilar είναι μακράν πιο σύνθετη
 - Θεμελιώδης διαφορά: τεκμηρίωση της κλινικής ισοδυναμίας (και όχι απλώς της βιοισοδυναμίας)
 - Με άλλα λόγια: **ανάγκη ύπαρξης κλινικών δοκιμών** (άρα και προεκτάσεις ως προς το κόστος ανάπτυξης του παράγοντα)



Η εγκριτική διαδικασία των βιο-ομοειδών: Τεκμηριώνοντας την ισοδυναμία

- Ο EMA θεωρείται **πρωτοπόρος** ως προς το κανονιστικό τμήμα των εγκριτικών διαδικασιών για τα biosimilars
- Η εγκριτική διαδικασία του EMA είναι **κεντρική** (δηλαδή με ισχύ σε όλα τα κράτη-μέλη της ΕΕ)
- Απαιτεί έναν (σχεδόν) παρόμοιο φάκελο με τα αντίστοιχα προϊόντα αναφοράς

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

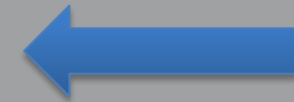
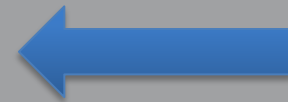


Βιοομοειδή στην ΕΕ: ο κατάλογος των εγκρίσεων

Table 1: EMA approved biosimilars*

Product name	Active substance	Therapeutic area	Authorization date	Manufacturer/Company name
Abasaglar (previously Abasria)	insulin glargine	Diabetes	9 Sep 2014	Eli Lilly/Boehringer Ingelheim
Abseamed	epoetin alfa	Anaemia Cancer Chronic kidney failure	28 Aug 2007	Medice Arzneimittel Pütter
Accofil	filgrastim	Neutropenia	18 Sep 2014	Accord Healthcare
Benepali	etanercept	Axial spondyloarthritis Psoriatic arthritis Plaque psoriasis Rheumatoid arthritis	14 Jan 2015	Samsung Bioepis
Bemfola	folitropin alfa	Anovulation (IVF)	24 March 2014	Finos Biotech
Binoerit	epoetin alfa	Anaemia Chronic kidney failure	28 Aug 2007	Sandoz
Biograstim	filgrastim	Cancer Haematopoietic stem cell transplantation Neutropenia	15 Sep 2008	CT Arzneimittel
Epoetin alfa Hexal	epoetin alfa	Anaemia Cancer Chronic kidney failure	28 Aug 2007	Hexal
Filgrastim Hexal	filgrastim	Cancer Haematopoietic stem cell transplantation Neutropenia	6 Feb 2009	Hexal
Filgrastim ratiopharm	filgrastim	Cancer Haematopoietic stem cell transplantation Neutropenia	15 Sep 2008 Withdrawn on 20 Apr 2011	Ratiopharm
Grastofil	filgrastim	Neutropenia	18 Oct 2013	Apotex
Inflixtra	infliximab	Ankylosing spondylitis Crohn's disease Psoriatic arthritis Psoriasis Rheumatoid arthritis Ulcerative colitis	10 Sep 2013	Hospira
Nivestim	filgrastim	Cancer Haematopoietic stem cell transplantation Neutropenia	8 Jun 2010	Hospira
Omnitrope	somatropin	Pituitary dwarfism Prader-Willi syndrome Turner syndrome	12 Apr 2006	Sandoz
Ovaleap	folitropin alfa	Anovulation (IVF)	27 Sep 2013	Teva Pharma
Ratiograstim	filgrastim	Cancer Haematopoietic stem cell transplantation Neutropenia	15 Sep 2008	Ratiopharm
Remsima	infliximab	Ankylosing spondylitis Crohn's disease Psoriatic arthritis Psoriasis Rheumatoid arthritis Ulcerative colitis	10 Sep 2013	Celltrion
Retacrit	epoetin zeta	Anaemia Autologous blood transfusion Cancer Chronic kidney failure	18 Dec 2007	Hospira
Silapo	epoetin zeta	Anaemia transfusion Cancer Chronic kidney failure	18 Dec 2007	STADA R & D
Tevagrastim	filgrastim	Cancer Haematopoietic stem cell transplantation Neutropenia	15 Sep 2008	Teva Generics
Valtropin	somatropin	Pituitary dwarfism Turner syndrome	24 Apr 2006 Withdrawn on 10 May 2012	BioPartners
Zarzio	filgrastim	Cancer Haematopoietic stem cell transplantation Neutropenia	6 Feb 2009	Sandoz

20 προϊόντα
μέχρι στιγμής



*Data collected on 12 May 2011, updated on 5 February 2016
IVF: in vitro fertilization.
Source: EMA

Ένα μείζον ζήτημα: η επέκταση των ενδείξεων (extrapolation of indication)

- Αναλόγως των δεδομένων της εγκριτικής διαδικασίας, ένα βιοισοδύναμο **αναμένεται** να εγκριθεί για **όλες** τις ενδείξεις του φαρμάκου αναφοράς (NICE 2016)
- Η επέκταση των ενδείξεων **δεν είναι** αυτόματη διαδικασία. Αντιθέτως:
 - Εξετάζεται κατά περίπτωση
 - Βασίζεται στα δεδομένα του φαρμάκου και της νόσου
- Η επέκταση των ενδείξεων είναι ζήτημα με **σημαντικές προεκτάσεις** στην πολιτική και την οικονομία του φαρμάκου

extrapolation of indication: η περίπτωση του infliximab στον FDA

- *“FDA approved Inflectra (infliximab- dyyb), a biosimilar version of Remicade (infliximab) for the treatment of several indications including rheumatoid arthritis.*
- *The approval of Inflectra marks the first authorisation of a biosimilar of infliximab in the US and the second approval of any biosimilar in the country,*
- *In February, an FDA advisory panel voted 21 to 3 backing approval of Inflectra for all indications for which Remicade is currently approved. In documents released ahead of an advisory panel meeting, FDA staff concluded that the biosimilar was "highly similar" to Remicade”.*



Βιοομοειδή και Health Technology Assessment

- Επί της αρχής: άδεια κυκλοφορίας $\neq$ απόφαση αποζημίωσης (για όλα τα φάρμακα)
- Η απόφαση αποζημίωσης βασίζεται σε αποφάσεις Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας (συνεκτίμηση κλινικών δεδομένων και δεδομένων cost-effectiveness)
- Στην περίπτωση των βιοομοειδών:
 - Πρακτικά μιλάμε για μια ανάλυση cost-minimization σε περίπτωση αποδεδειγμένης κλινικής ισοδυναμίας (το σύνηθες σενάριο – “no brainer”)
 - Χρειαζόμαστε μια ανάλυση cost-effectiveness στις περιπτώσεις διαφορών στην κλινική αποτελεσματικότητα μεταξύ βιολογικού-βιοϊσοδύναμου [σπάνια περίπτωση που δεν έχει συμβεί μέχρι στιγμής]

Βιοομοειδή και Health Technology Assessment: η άποψη του NICE στην PA

Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed

NICE technology appraisal guidance [TA375] Published date: 26 January 2016

Further analyses by the Assessment Group

The Assessment Group did further analyses after consultation on the updated assessment report and appraisal consultation document and an update to the scope of the appraisal to include infliximab biosimilars.

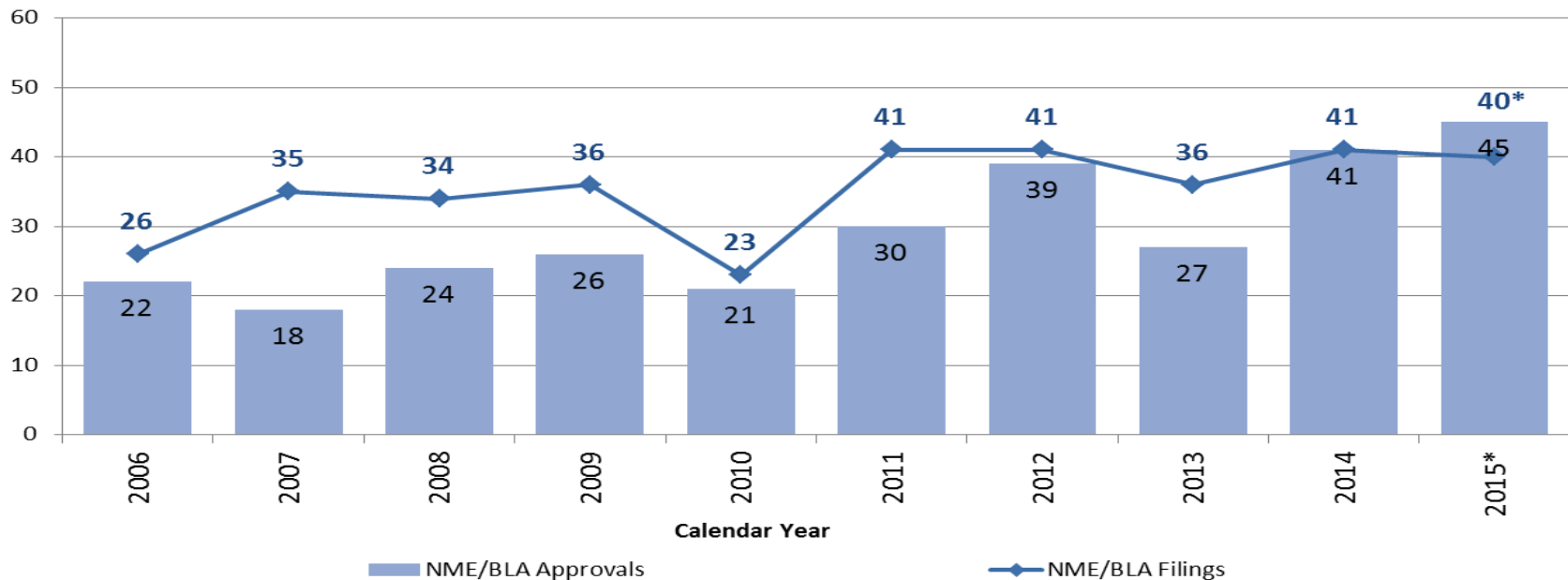
understood that the approach adopted by NICE in this appraisal was consistent with the NICE position statement on biosimilars and that the regulatory authorities had concluded that infliximab biosimilars were sufficiently similar to the originator product to be granted marketing authorisation. The Committee

- 1.5 Start treatment with the least expensive drug (taking into account administration costs, dose needed and product price per dose). This may need to be varied for some people because of differences in the mode of administration and treatment schedules.

Τα βιοομοειδή ως εργαλείο των οικονομικών και της πολιτικής υγείας: εμπειρικά δεδομένα

Γιατί μας ενδιαφέρει τόσο έντονα το πεδίο των βιολογικών θεραπειών;

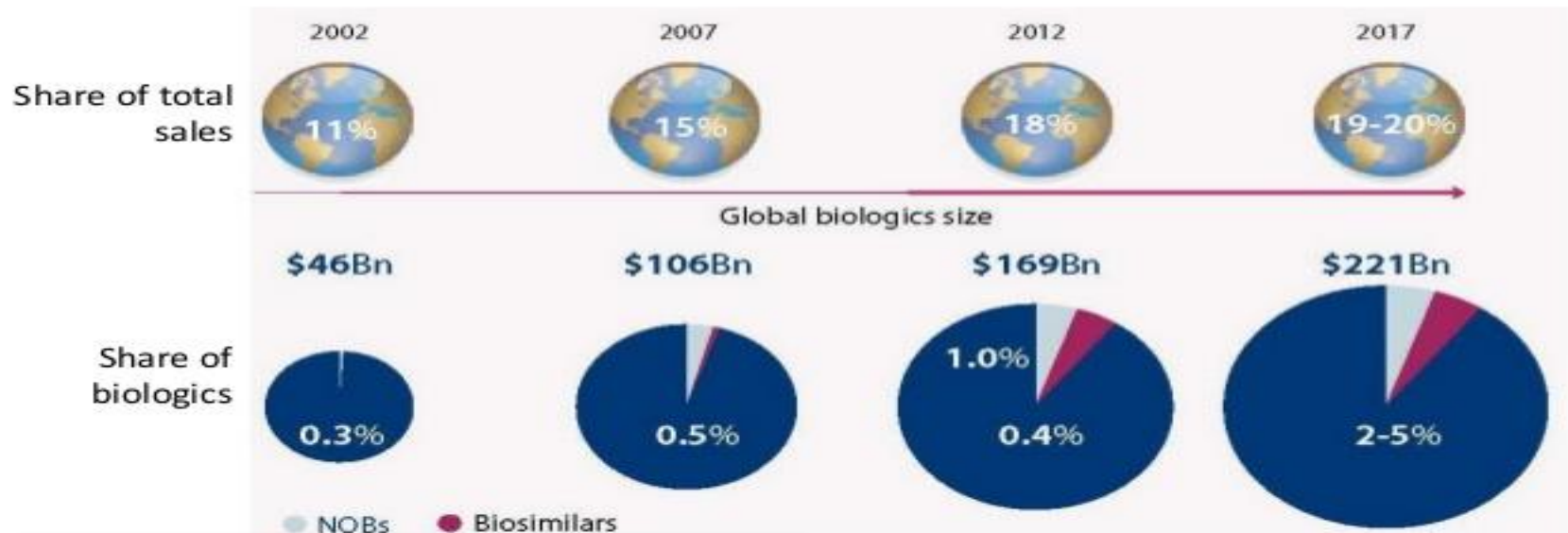
CDER New Molecular Entity (NME) and New Biologic License Application (BLA) Filings and Approvals



- Source: FDA 2016

Γιατί μας ενδιαφέρει τόσο έντονα το πεδίο των βιολογικών θεραπειών;

The world-wide biologics market

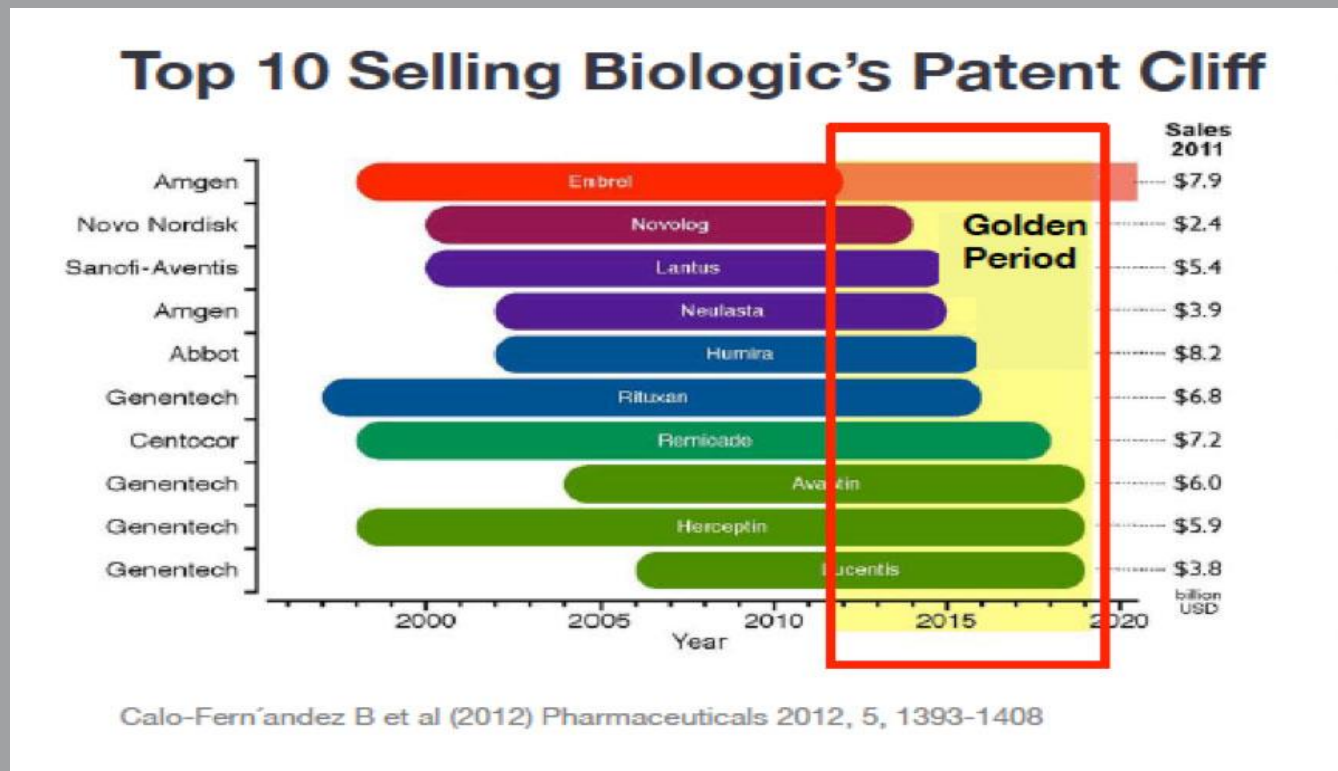


Global sales of biologics predicted to grow twice as fast as small molecules. Mark McCamish and Gillian Woollett 2011

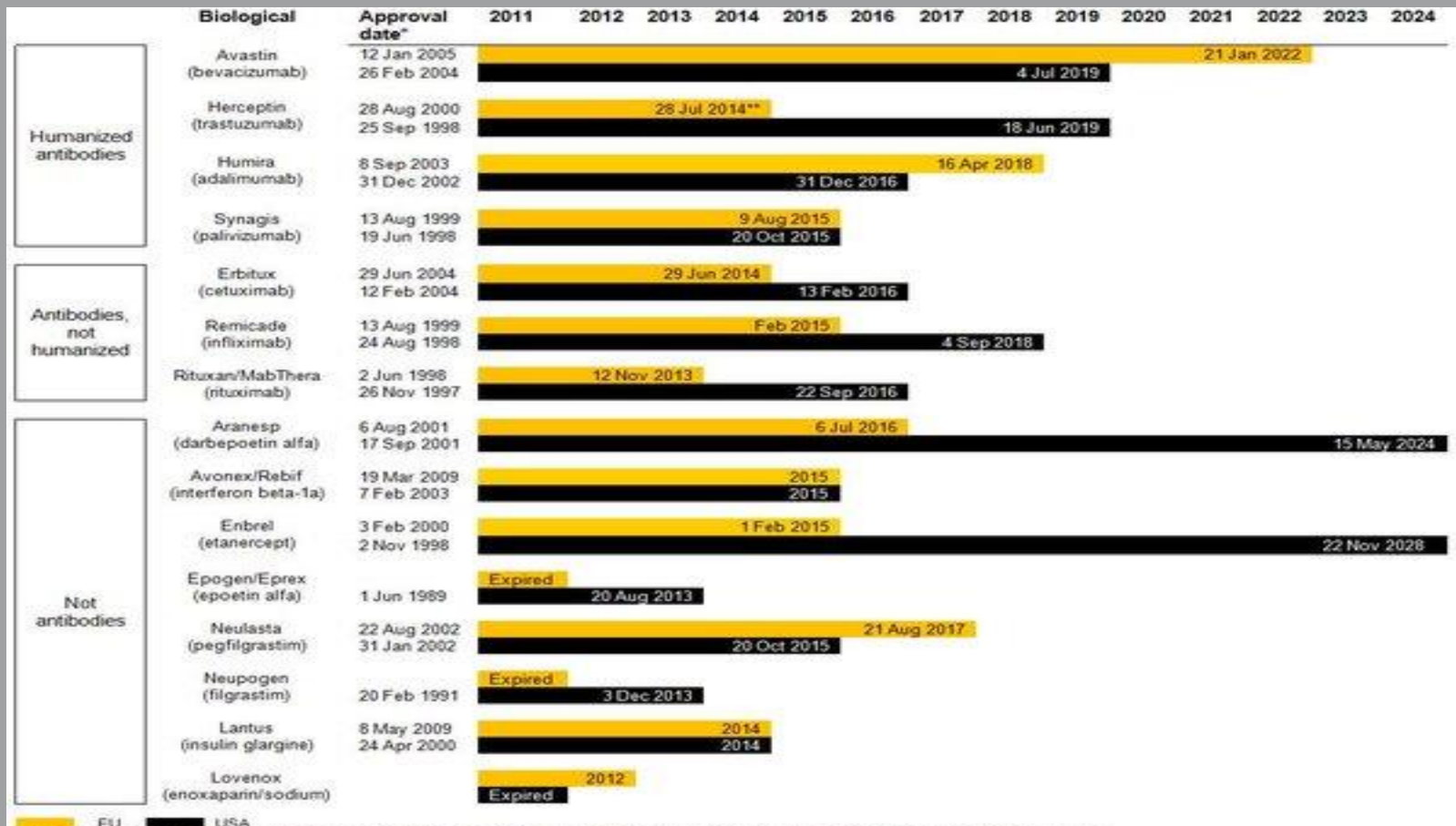
IMS Health, Thought Leadership, Sept 2013

Γιατί μας ενδιαφέρει τόσο έντονα το πεδίο των βιολογικών θεραπειών;

- Σημαντικό τμήμα της δαπάνης, λήξεις προστασίας, ευκαιρίες για περιστολή της δαπάνης και δημιουργία χώρου για την επερχόμενη καινοτομία:



Γιατί μας ενδιαφέρει τόσο έντονα το πεδίο των βιολογικών θεραπειών;



* EU provides 10 years of data exclusivity. US BPCI Act provides 12 years exclusivity. ** In the UK. Other major EU markets follow on 28 August 2015.
Source: GaBI Online (www.gabionline.net), Sheppard et al. [1], Bernstein Research [2]
Notes: 1. Data updated on 17 January 2014. 2. Patent expiry dates are subject to change

Υπάρχουν ευκαιρίες για την βελτίωση της αποδοτικότητας της δαπάνης μέσω των βιοομοειδών;

- Με βάση τα ισχύοντα στην Ελλάδα:
 - Τιμή ενός γενοσήμου μετά τη λήξη της περιόδου προστασίας του πρωτοτύπου $\approx 32,5\%$ της τιμής του προϊόντος αναφοράς
 - Τιμή ενός βιοομοειδούς $\approx 80\%$ της τιμής του προϊόντος αναφοράς
 - Είναι λίγο;
 - Κόστος ετήσιας θεραπείας/ασθενή με ΡΑ υπό βιολογική θεραπεία στην Ελλάδα ≈ 10.000 ευρώ/έτος
 - Δυνητική **περιστολή στη δαπάνη: 2.000Ε/ασθενή/έτος**
- Στην περίπτωση που υπήρχε υποκατάσταση, 5 ασθενείς θα μπορούσαν να λαμβάνουν θεραπεία για κάθε 4 που λαμβάνουν τον παράγοντα σήμερα

Έχουμε δεδομένα επίδρασης των
βιοομοειδών στη δαπάνη θεραπείας;

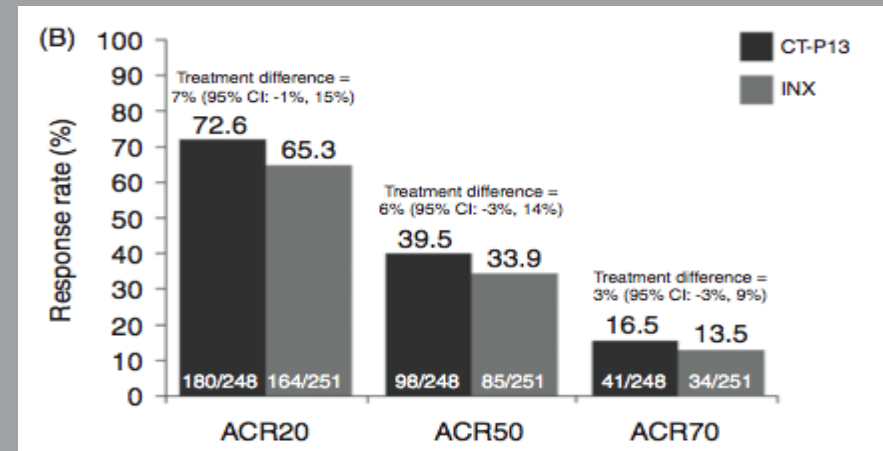
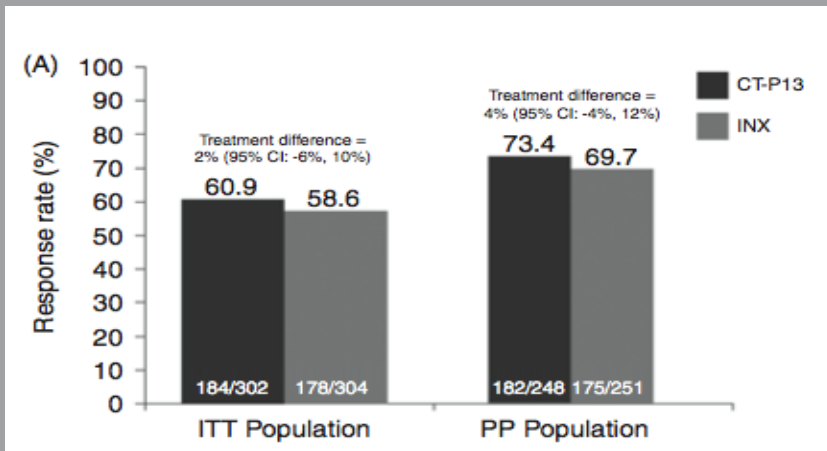
Η περίπτωση του πρώτου biosimilar στην PA ως case study

- 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, Ramiterre 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).

ORIGINAL RESEARCH

The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries

- *The uptake of biosimilar infliximab (expressed as the proportion of patients receiving the biosimilar who would otherwise have received Remicade) was estimated at 25% in the switch and 50% in the naïve populations*
- *Annual cost savings resulting from the introduction of the biosimilar: €2.89 million (Belgium, 10% discount) to €33.80 million (Germany, 30% discount).*
- *Additional patients with the biosimilar: 250 (Belgium, 10% discount) to 2602 (Germany, 30% discount)*



The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries

Table 4 Projected drug cost savings resulting from the introduction of Remsima during the first year after launch; combined for switch and naïve patient populations

Million € ^a	RA	AS	CD	UC	PsA	Psoriasis	Total
20% discount scenario							
Germany	1.149	1.623	11.939	4.225	2.481	1.117	22.532
UK	1.194	0.380	4.235	0.654	0.370	0.409	7.242
Italy	1.291	1.355	1.469	1.863	1.935	1.339	9.252
The Netherlands	0.515	0.471	3.569	1.934	0.203	0.087	6.778
Belgium	0.480	0.474	2.686	1.621	0.345	0.169	5.775
Total	4.630	4.301	23.897	10.295	5.333	3.121	51.578

ORIGINAL RESEARCH

The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries

Table 5 Number of additional patients who could be treated with Remsima using the drug cost savings made during the first year after launch of Remsima; combined for switch and naïve patient populations

	RA	AS	CD	UC	PsA	Psoriasis	Total
20% discount scenario							
Germany	128	93	792	275	156	74	1517
UK	211	35	444	69	37	42	838
Italy	189	113	144	178	178	121	924
The Netherlands	71	34	293	148	16	7	570
Belgium	77	39	257	142	31	16	562
Total	676	313	1,930	812	419	260	4410



For a total number of 60.160 patients in the scenario (>15% increase)

The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima[®]) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries

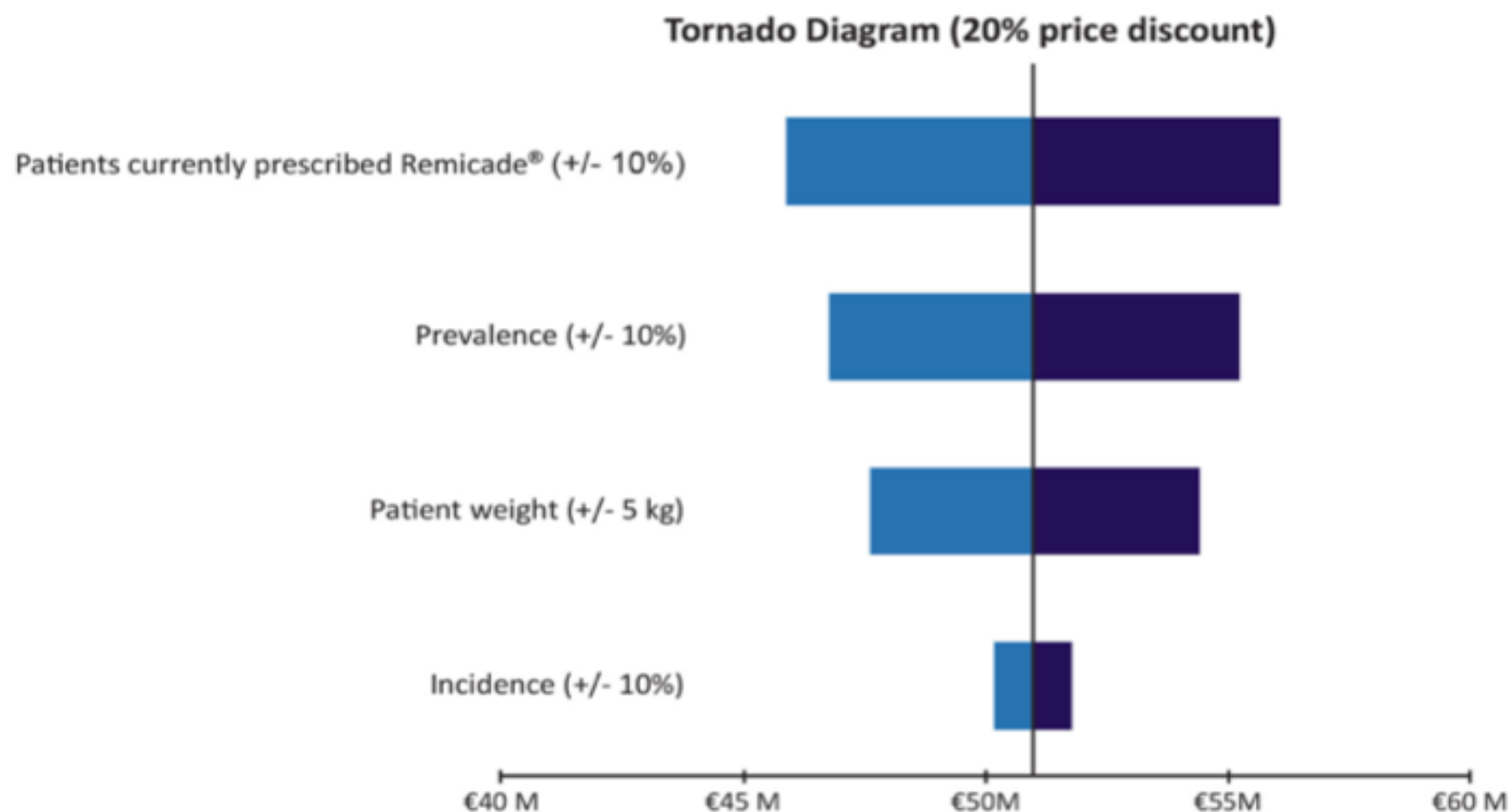


Fig. 2 Sensitivity analyses of projected drug cost savings resulting from the introduction of Remsima; 20% discount scenario. *M* million

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

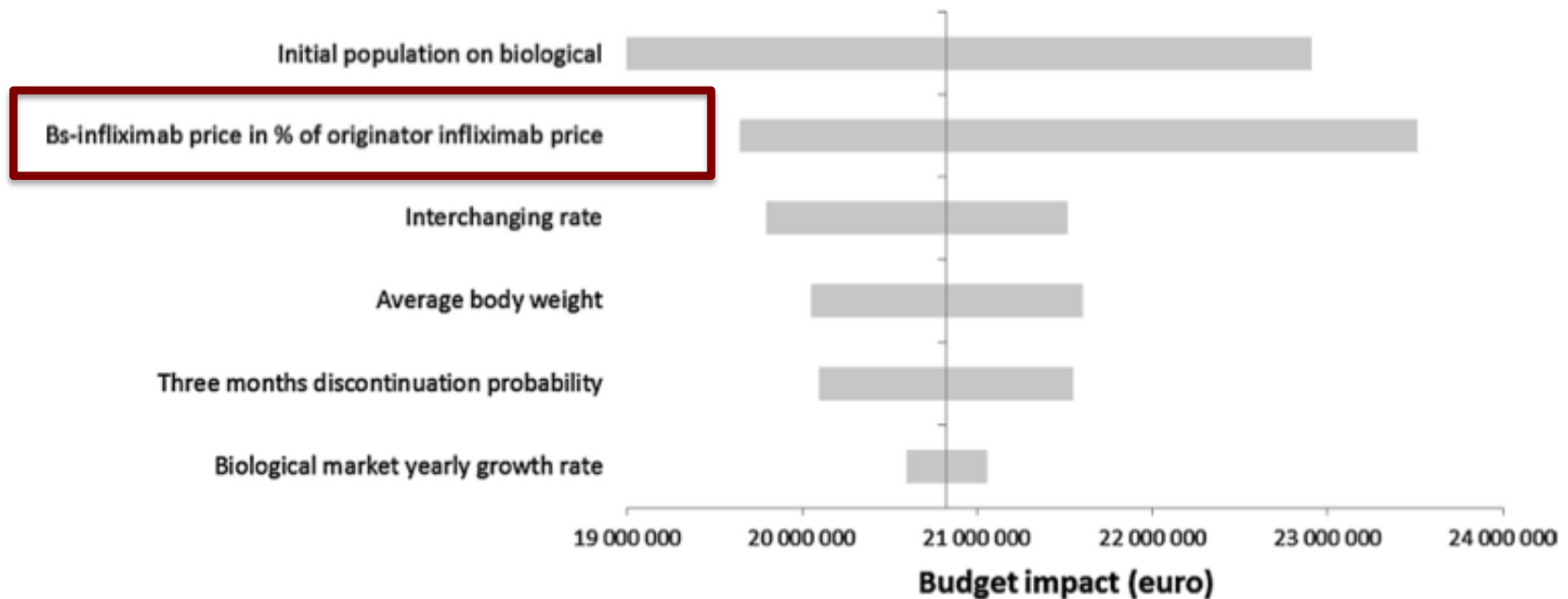


Fig. 1 One-way sensitivity analysis results. Variables included in the one-way sensitivity analysis are listed on the *vertical axis*. The *bars* represent the budget impacts with the lowest and highest values of the

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

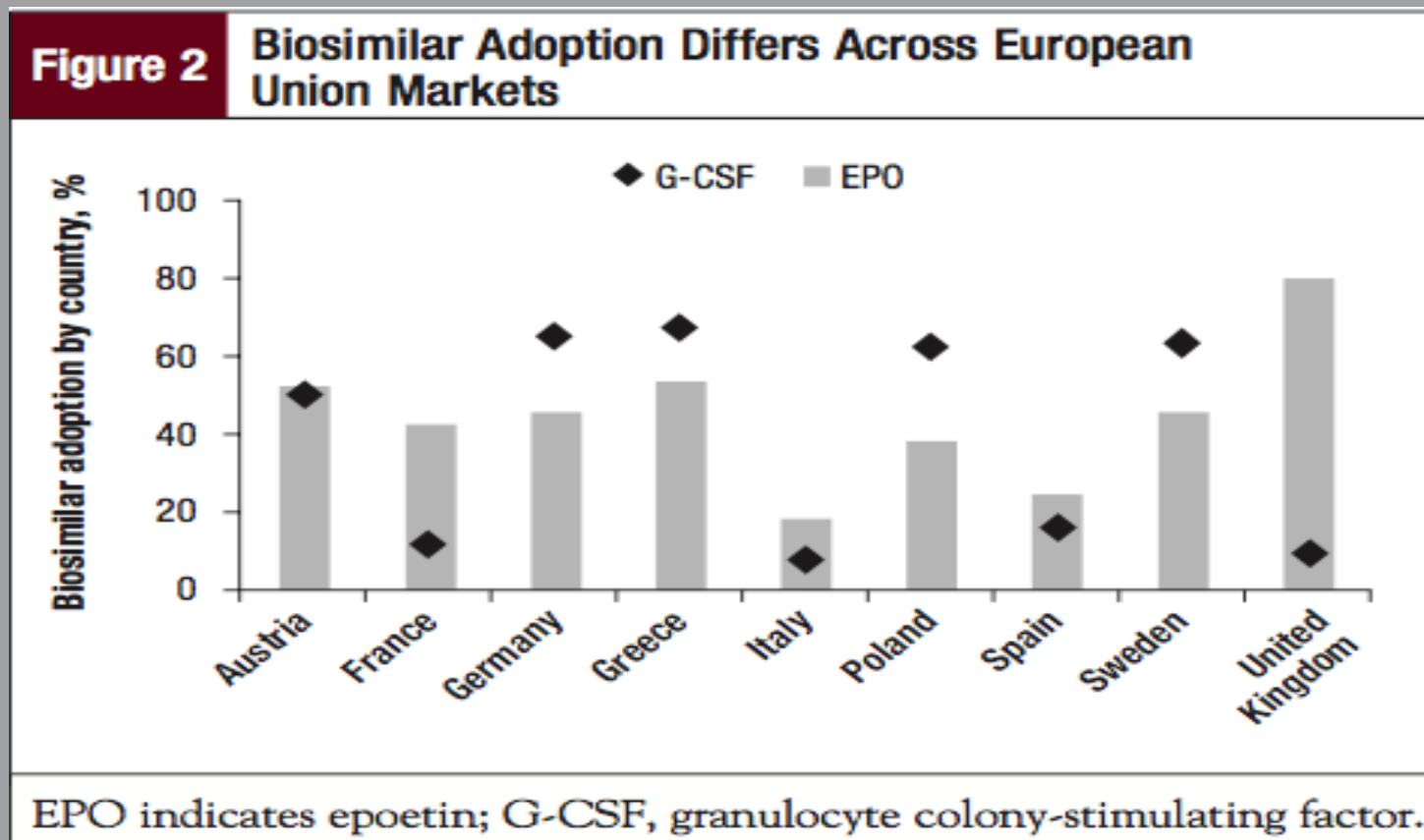
Ορισμένα συμπεράσματα

Ορισμένα συμπεράσματα

- Οι βιολογικοί παράγοντες θα διαμορφώσουν το μέλλον της κλινικής πρακτικής
 - Ανοίγοντας και ένα παράθυρο ευκαιρίας για τα biosimilars, ιδίως υπό το φως των περιορισμένων προϋπολογισμών
- Το παράθυρο αυτό της ευκαιρίας είναι μάλλον μεγάλο: η χρήση των biosimilars αναμένεται να δημιουργήσει **περιστολή στη δαπάνη υγείας κατά 11.8-33.4 δισ. € στην Ευρώπη έως το 2020**
- Το μέλλον είναι υποσχόμενο – οι νέες θεραπευτικές κατηγορίες (π.χ. ογκολογία) αναμένεται να βελτιώσουν περαιτέρω την αποδοτικότητα της δαπάνης (Bennett Lancet Oncol 2014)

Ορισμένα συμπεράσματα

- Είμαστε στο σημείο που θα θέλαμε να είμαστε;



Ορισμένα συμπεράσματα

- Η αποδοτική χρήση του εργαλείου των βιοομοειδών απαιτεί συμμετοχικές πολιτικές υγείας, με βάση την **ομοφωνία** του ιατρικού σώματος
 - Η **μονομερής** εστίαση σε περιοριστικές πολιτικές (cost-containment) έχει αποδειχθεί **ανεπαρκής** (Menditto 2015)
- Η ορθή χρήση των βιο-ομοειδών αναμφίβολα μπορεί να συνδράμει στη βελτίωση της δαπάνης
 - Αλλά και σε ένα άλλο ζήτημα στο οποίο τα συστήματα υγείας σήμερα πάσχουν: στη βελτίωση της πρόσβασης στη θεραπεία (Dorner, BMJ March 2016)

Ευχαριστώ

k.athanasakis@gmail.com

kathanasakis@esdy.edu.gr