

Η ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΙΣΟΔΥΝΑΜΩΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ Σ.Δ.



*Δρ. Καραγεώργος Γιώργος
Ευδοκρινολόγος Συντονιστής Διεθ/υτής ΕΣΥ,
Συντονιστής ΕΚΕΠΥ,
Καθηγητής Δημ. Υγείας ΤΕΙ
Msc Διαχείρισης Κρίσεων στο Τομέα Υγείας*

ΛΕΣ ΝΑ ΒΡΕΘΟΥΝ ΤΑ ΙΣΟΔΥΝΑΜΑ ΜΕΤΡΑ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΑ ΝΑ ΜΗΝ ΧΡΕΙΑΣΤΕΙ ΝΑ ΠΕΡΙΚΟΨΟΥΝ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ ΤΟΥ ΠΑΠΠΟΥΣ

ΠΙΘΑΝΟΝ. ΚΑΤΙ ΨΙΘΥΡΙΖΕΤΑΙ ΓΙΑ ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ ΣΤΑ 70.



ΛΟΙΠΟΝ... ΘΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΘΕΙΣ
ΕΠΙ ΤΕΛΟΥΣ ΣΤΑ ΠΡΟΑΓΑΙΤΟΥΜΕΝΑ
Ή ΝΑ ΑΡΧΙΣΩ ΝΑ ΨΑΧΝΩ ΓΙΑ...
ΙΣΟΔΥΝΑΜΑ ; ;

XXXXXXXXXXXXXX!!



ΑΝΤΩΝ ΜΑΝΩΡΑΣ 31/15

Βιοϊσοδύναμα (EMA)

- Κατά την EMA (European Medicines Agency)
 - Βιοϊσοδύναμο φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι παρόμοιο με ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν που έχει ήδη εγκριθεί (το 'βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς').
 - Η δραστική ουσία ενός βιοϊσοδύναμου φαρμακευτικού προϊόντος είναι παρόμοια με εκείνη του βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς.”

Το όνομα, η εμφάνιση και η συσκευασία ενός βιοϊσοδύναμου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να διαφέρει από εκείνα του βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς. Πιθανόν επίσης να περιέχει διαφορετικά αδρανή συστατικά.

<http://gabionline.net/Biosimilars/General/EMA-definitions-of-generics-and-biosimilars>

EMA: European Medicines Agency

Βιοϊσοδύναμα :(FDA)

- Κατά την FDA (Food and Drug Administration)
 - “Βιοϊσοδύναμο είναι ένα βιολογικό προϊόν το οποίο είναι πολύ παρόμοιο με ένα εγκεκριμένο στις ΗΠΑ βιολογικό προϊόν αναφοράς παρά ελάχιστες διαφορές σε κλινικά ανενεργά συστατικά, και για τα οποία δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του βιολογικού προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς όσον αφορά την ασφάλεια, καθαρότητα και δραστικότητα του προϊόντος”

Μη συνώνυμοι όροι

- Βιογενικό (Biogeneric)
- Συγκρίσιμο (Comparable)
- Βιοκαλύτερο (Biobetter)
- Βιοπανομοιότυπο (Bioidentical)
- Θεραπευτικό ισοδύναμο (Therapeutic equivalent)



Βιολογικά φάρμακα (βιοφαρμακευτικά)

- Τα βιολογικά φάρμακα (βιοφαρμακευτικά) είναι μεγάλα μόρια που προέρχονται από κύτταρα μικροοργανισμών, ανθρώπινα ή ζώων
- Τα βιολογικά προϊόντα χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση, θεραπεία, και πρόληψη διαφόρων ασθενειών¹
- Τα βιοφαρμακευτικά περιλαμβάνουν
 - Εμβόλια, αίμα και προϊόντα αίματος, αλλεργιογόνα εκχυλίσματα, ανθρώπινα κύτταρα και ιστούς, θεραπείες γονιδίων, και τεστ ανίχνευσης μολυσματικών παραγόντων από πιθανό αιμοδότη (πχ, HIV)
 - Ανθρώπινη ινσουλίνη, που πρωτοπαρασκευάστηκε φαρμακευτικά από ανασυνδυασμένη τεχνολογία DNA το 1982



Βιοϊσοδύναμα: Το Νέο Κύμα

- Τα Βιολογικά φάρμακα
 - Προσφέρουν νέες επιλογές θεραπείας για σπάνιες ή θανατηφόρες ασθένειες
 - Είναι πιο ακριβά από χημικά φάρμακα μικρών μορίων
 - Οι πωλήσεις μπορεί να υπερβούν τα \$ 167 δισεκατομμύρια μέχρι το 2015
- Επικείμενη λήξη πατεντών θέτει το σκηνικό για να αναπτυχθεί ένα νέο βιοϊσοδύναμο φάρμακο
 - Τα βιοϊσοδύναμα μπορεί να μειώσουν τα έξοδα θεραπείας και να αυξήσουν την πρόσβαση ασθενών
 - Το 2016 η παγκόσμια διείσδυση στην αγορά αναμένεται να είναι \$ 2.0-2.5 δισεκατομμύρια
 - Η κατανόηση της έννοιας “βιοϊσοδυναμίας” είναι ουσιώδης για κλινικούς ιατρούς και ασθενείς



Γενόσημα και Βιοϊσοδύναμα

Γενόσημα

- Αντίγραφα των μικρών μορίων φαρμακευτικών προϊόντων που προέρχονται από χημικές διεργασίες παραγωγής
- Ταυτόσημες χημικές δομές με εκείνες των προϊόντων που ήδη κυκλοφορούν

Βιοϊσοδύναμα

- Παρόμοιοι τύποι βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων που προέρχονται από βιοτεχνολογικές διεργασίες παραγωγής
- Η αλληλουχία των αμινοξέων πρέπει να είναι ταυτόσημη με το προϊόν αναφοράς
- Οι διαφορές στις βιοτεχνολογικές μεθόδους παραγωγής μεταξύ των επιχειρήσεων σημαίνει ότι τα βιοϊσοδύναμα προϊόντα δεν μπορούν να περιγραφούν ως όμοια



Γενόσημο εναντίον Βιοϊσοδύναμου: Βασικές Διαφορές



Γενόσημο

- Χαμηλό μοριακό βάρος¹
- Γνωστή δομή¹
- Σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου^{1,2}
- Χορηγούμενο μέσω διαφορετικών οδών χορήγησης²
- Οργανική / Χημική σύνθεση^{1,2}

- Ομοιογενές προϊόν με υψηλή καθαρότητα σε σχέση με τα καθιερωμένα πρότυπα²
- Σπανίως ανοσογονικό^{1,2}



Βιοϊσοδύναμο

- Υψηλότερου μοριακού βάρους¹
- Σύνθετη, ετερογενής δομή¹
- Ασταθή, ευαίσθητα στη θερμότητα και διάτμηση^{1,2}
- Ως επί το πλείστον παρεντερική χορήγηση²

- Παράγονται από ζωντανά κύτταρα ή οργανισμούς με τη χρήση βιοτεχνολογίας^{1,2}
- Ετερογενές προϊόν που είναι δύσκολο να τυποποιηθεί²
- Υψηλότερος ανοσογονικός κίνδυνος^{1,2}

1. Declerck PJ. *GaBI J* 2012;1:13-6

2. Sekhon BS and Saluja V. *Biosimilars* 2011;1:1-11

Βιοϊσοδύναμα εγκεκριμένα σε ΗΠΑ και ΕΕ

- Κανένα βιοϊσοδύναμο δεν είναι εγκεκριμένο σήμερα σε ΗΠΑ
- Τα βιοϊσοδύναμα εισήχθηκαν για πρώτη φορά στην Ευρώπη το 2006
- Τα βιοϊσοδύναμα που επί του παρόντος είναι εγκεκριμένα στην Ευρώπη ανήκουν σε 6 τύπους προϊόντων
 - Αυξητική ορμόνη (somatropin)
 - Ερυθροποιητίνη (epoetin alfa, zeta)
 - Αποικία κοκκιοκυττάρων - παράγοντας διέγερσης (filgrastim)
 - Μονοκλωνικό αντίσωμα (infliximab)
 - Θυλακιοτρόπος - ορμόνη διέγερσης (follitropin alfa)
 - Μακράς δράσης ανάλογο ινσουλίνης (insulin glargine³)





ΑΝΑΡΤΗΤΕΑ ΣΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ 31 / 03/ 2014

ΓΕΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΥΓΕΙΑΣ

Α.Π.ΔΥΓ35/ ΓΠ οικ.27826

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΙΩΝ

ΤΜΗΜΑ Δ'

ΠΡΟΣ: Όπως πίνακας αποδεκτών

Ταχ. Διεύθυνση: Αριστοτέλους 17

Ταχ. Κώδικας : 101 87

Τηλέφωνο: 210 5237483

FAX : 210 5227360

ΘΕΜΑ: Εγκύκλιος για τα Βιο-ομοειδή Φαρμακευτικά προϊόντα (bio-similars).

Έχοντας υπόψη τα ακόλουθα:

1. Τις κατευθυντήριες γραμμές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), 2009.
2. Τις κατευθυντήριες γραμμές του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων EMA Guidelines CHMP/437/042005.
3. EMA/837805/2011: Questions and answers, 27 September 2012, European Medicines Agency.
4. EU Commission Directive 2012/52/EU, Official Journal of the EU, L356/65, 22.12.2012
5. Την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3α/οικ.82161 (ΦΕΚ 2374/Β/2012).
6. Την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/οικ.104744 (ΦΕΚ 2912/Β/30.10.2012).
7. Την Υπουργική Απόφαση υπ' αριθμ. ΕΜΠ4 (ΦΕΚ 3057/Β/18.11.2012) "Μηχανισμός εφαρμογής και ενημέρωσης ιατρών για τη συνταγογράφηση βάσει δραστικής ουσίας και εξαιρέσεις από το σύστημα συνταγογράφησης βάσει δραστικής ουσίας".
8. Την από 13/3/2014 εγκύκλιο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων με τίτλο: "Διευκρινιστική εγκύκλιος για τα Βιο-ομοειδή Φαρμακευτικά προϊόντα (bio-similar)".
9. Την από 26/11/ 2011 εγκύκλιο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων με τίτλο: "Ανταλλαξιμότητα - Αυτόματη αντικατάσταση (interchangeability) βιο-ομοειδών φαρμάκων".

10. Το υπ' αριθμ. 5239/7.10.2013 έγγραφο της Διεύθυνσης προγραμματισμού και Ελέγχου Προμηθειών της Επιτροπής Προμηθειών Υγείας με θέμα: "Οδηγίες κατάρτισης Προγράμματος Προμηθειών Υπηρεσιών και Φαρμάκων Υγείας (Π.Π.Υ.Φ.Υ) για το έτος 2014.

Σύμφωνα με τα παραπάνω διευκρινίζουμε ότι:

1. Τα βιο-ομοειδή προϊόντα δεν είναι γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα και δεν ενδείκνυται η αυτόματη υποκατάσταση πρωτοτύπων από βιο-ομοειδή, είτε βιο-ομοειδών είτε από άλλα βιο-ομοειδή.
2. Τα βιο-ομοειδή προϊόντα δεν είναι πανομοιότυπα ή ταυτόσημα με τα βιολογικά προϊόντα αναφοράς, καθώς δεν ακολουθείται η ίδια ακριβώς διαδικασία παραγωγής.
3. Συστήνεται η συνταγογράφηση τόσο των βιολογικών προϊόντων αναφοράς όσο και των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων να γίνεται με την εμπορική τους ονομασία, προκειμένου να είναι εφικτή η ιχνηλασιμότητα και ο έλεγχος της ασφάλειας του ασθενή που λαμβάνει τα εν λόγω προϊόντα.
4. Στο Π.Π.Υ.Φ.Υ του έτους 2014 δεν επιτρέπεται να συμπεριληφθούν βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα. Η ίδια διευκρίνιση αφορά και τους διαγωνισμούς παρελθόντων ετών οι οποίοι δεν έχουν ολοκληρωθεί. Σε περίπτωση που εκ παραδρομής έχει δρομολογηθεί διαγωνιστική διαδικασία που αφορά σε βιο-ομοειδή ιδιοσκευάσματα, ματαιώνεται. Ο κατάλογος με τα βιο-ομοειδή σκευάσματα βρίσκεται στην ηλεκτρονική διεύθυνση: www.eof.gr/assets/BIOSIMILARS.doc
5. Δεν συστήνεται η ανταλλαξιμότητα των βιολογικών προϊόντων μεταξύ τους είτε πρόκειται για πρωτότυπα είτε για βιο-ομοειδή.

Τέλος, επιστούμε την προσοχή σε όλους τους εμπλεκόμενους για τη συνταγογράφηση των βιολογικών προϊόντων, αυστηρά σύμφωνα με τα όσα ορίζονται από τις άδειες κυκλοφορίας τους, ήτοι τις εγκεκριμένες ενδείξεις και το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα.

<u>Name of biosimilar product</u>	<u>Active substance</u>	<u>EMA Number</u>	<u>Therapeutic Area</u>	<u>MAH</u>	<u>Reference product</u>	<u>Date of approval</u>
Abseamed	epoetin alfa	EMA/H/C/000727	Anemia Kidney Failure, Chronic Cancer	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	Eprex/Erypo	28/8/2007
Binocrit	epoetin alfa	EMA/H/C/000725	Anemia Kidney Failure, Chronic	Sandoz GmbH	Eprex/Erypo	28/8/2007
Epoetin alfa Hexal	epoetin alfa	EMA/H/C/000726	Anemia Kidney Failure, Chronic Cancer	Hexal AG	Eprex/Erypo	28/8/2007
Retacrit	epoetin zeta	EMA/H/C/000872	Anemia Kidney Failure, Chronic Blood Transfusion, Autologous Cancer	Hospira UK Limited	Eprex/Erypo	18/12/2007
Silapo	epoetin zeta	EMA/H/C/000760	Anemia Kidney Failure, Chronic Blood Transfusion, Autologous Cancer	STADA Arzneimittel AG	Eprex/Erypo	18/12/2007
Biograstim	filgrastim	EMA/H/C/000826	Neutropenia	CT Arzneimittel GmbH	Neupogen / Granulokine	15/9/2008
Filgrastim Hexal	filgrastim	EMA/H/C/000918	Neutropenia Hematopoietic Stem Cell Transplantation Cancer	Hexal AG	Neupogen/Granulokine	6/2/2009
Filgrastim ratiopharm	filgrastim	EMA/H/C/000824	Neutropenia Hematopoietic Stem Cell Transplantation Cancer	Ratiopharm GmbH	Neupogen/Granulokine	15/9/2008
Nivestim	filgrastim	EMA/H/C/001142	Neutropenia Hematopoietic Stem Cell Transplantation Cancer	Hospira UK Ltd	Neupogen/Granulokine	8/6/2010

<u>Name of biosimilar product</u>	<u>Active substance</u>	<u>EMA Number</u>	<u>Therapeutic Area</u>	<u>MAH</u>	<u>Reference product</u>	<u>Date of approval</u>
Ratiograstim	filgrastim	EMA/H/C/000825	Neutropenia Hematopoietic Stem Cell Transplantation Cancer	Ratiopharm GmbH	Neupogen/Granulokine	15/9/2008
Tevagrastim	filgrastim	EMA/H/C/000827	Neutropenia Hematopoietic Stem Cell Transplantation Cancer	Teva Generics GmbH	Neupogen/Granulokine	15/9/2008
Zarzio	filgrastim	EMA/H/C/000917	Neutropenia Hematopoietic Stem Cell Transplantation Cancer	Sandoz GmbH	Neupogen/Granulokine	6/2/2009
Insulin Marvel Intermediate	human insulin	WITHDRAWN	Diabetes Mellitus	Marvel Life Sciences		
Insulin Marvel Long	human insulin	WITHDRAWN	Diabetes Mellitus	Marvel Life Sciences		
Insulin Marvel Short	human insulin	WITHDRAWN	Diabetes Mellitus	Marvel Life Sciences		
Alpheon	recombinant human interferon-alfa- 2a	REFUSED	Hepatitis C, Chronic	BioPartners GmbH	Roferon-A	REFUSED
Omnitrope	somatropin	EMA/H/C/000607	Turner Syndrome Dwarfism, Pituitary Prader-Willi Syndrome	Sandoz GmbH	Genotropin	12/4/2006
Valtropin	somatropin	EMA/H/C/000602	Dwarfism, Pituitary Turner Syndrome	BioPartners GmbH	Humatrope	24/4/2006

Marvel LifeSciences Ltd withdraws its marketing authorisation applications for Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel and Insulin Human 30/70 Mix Marvel

(Ref: EMEA)

January 16th, 2008

LONDON, UK -- The European Medicines Agency (EMA) has been formally notified by Marvel LifeSciences Ltd of its decision to withdraw its applications for a centralised marketing authorisation for the medicines Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel and Insulin Human 30/70 Mix Marvel.

These medicines were expected to be used for the treatment of patients with diabetes mellitus who require insulin for the maintenance of glucose homeostasis and for the initial control of diabetes mellitus and diabetes mellitus in pregnancy.

The applications for marketing authorisation of the three insulins were made as applications for similar biological medicinal products, claiming that the medicines are biologically similar to a reference medicine already authorised in the European Union (Humulin, from Eli Lilly). The applications were submitted to the EMA on 2 March 2007. At the time of the withdrawal, they were under review by the Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

In its official letter, the company stated that the withdrawal of the three applications was based on the decision of the CHMP not to grant an extension to the timeframe given to them to respond to a list of questions. This request was in addition to an earlier extension of three months that had been granted by the CHMP.

More information about Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel and Insulin Human 30/70 Mix Marvel and the state of the scientific assessment at the time of withdrawal will be made available in a question-and-answer document. This document, together with the withdrawal letter from the company, will be published on the EMA website shortly.

Marvel LifeSciences Ltd withdraws its marketing-authorisation applications for Solumary, Isomary medium and Combimary (human insulin)

27/11/2012 |

Marvel LifeSciences Ltd withdraws its marketing-authorisation applications for Solumary, Isomary medium and Combimary (human insulin)

The European Medicines Agency has been formally notified by Marvel LifeSciences Ltd of its decision to withdraw its applications for centralised marketing authorisations for the medicines Solumary, Isomary medium and Combimary (human insulin), all 100 international units (IU)/ml solution for injection. They were intended to be used for the treatment of patients with diabetes mellitus who require insulin for the maintenance of glucose homeostasis.

The medicines were developed as 'biosimilar' medicines. This means that they are similar to a biological medicine already authorised in the European Union that contains the same active substance (also known as the 'reference medicine'), Humulin S.

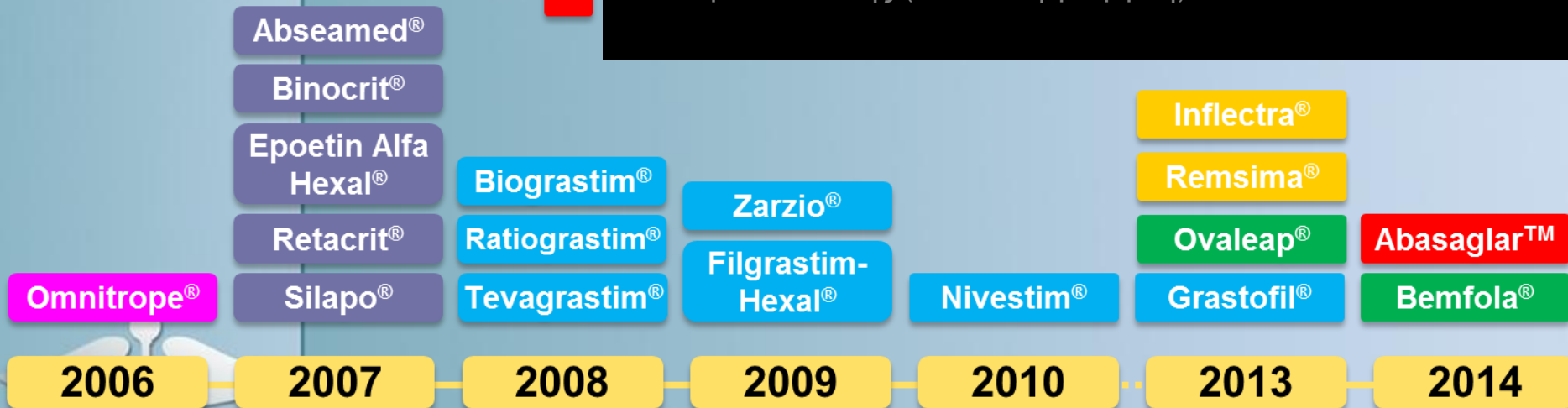
The applications for the marketing authorisation for Solumary, Isomary medium and Combimary were submitted to the Agency on 5 December 2011. At the time of the withdrawal, all three medicines were under review by the Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

In its official letter, the company stated that, "the decision to withdraw is in order to have sufficient time to repeat and submit bioequivalence T1D [type-1 diabetes] PK / PD [pharmacokinetic / pharmacodynamic] data on each clamp study in order to comply with the planned new insulin guideline ... at a validated CRO [contract research organisation]."

More information about Solumary, Isomary medium and Combimary and the state of the scientific assessment at the time of withdrawal will be made available in a question-and-answer document. This document, together with the withdrawal letter from the company, will be published on the Agency's website after the CHMP meeting of 10-13 December 2012.

Επισκόπηση των εγκεκριμένων βιοϊσοδύναμων στην ΕΕ

- Ανθρώπινη αυξητική ορμόνη (σωματοτροπίνη)
- Ερυθροποιητίνη (epoetin alpha, zeta)
- Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (φιλγραστίμη)
- Anti-TNF-α mAB (ινφλιξιμάμπη)
- FSH (φολλιτροπίνη άλφα)
- Ανάλογο ινσουλίνης (ινσουλίνη γλαργίνη)



Βιοισοδυναμο - Ινσουλίνης

Εγκρίθηκε στην Ευρώπη τον Σεπτέμβριο του 2014. Είναι η πρώτη θεραπεία ινσουλίνης που έγινε αποδεκτή από το βιοϊσοδύναμο μονοπάτι του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Ιατρικής.

Χορηγείται σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω, ενώ μπορεί να χορηγηθεί μαζί με φαρμακευτική αγωγή από το στόμα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Είναι μακράς δράσης, ανάλογο της ινσουλίνης, και οι κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι έχει παρόμοιο προφίλ με την ήδη κυκλοφορούσα glargine, με διάρκεια έως 24 ώρες. Οι παρενέργειες και η αποτελεσματικότητα έχουν επίσης δείξει ότι είναι περίπου ίδιο με την ήδη κυκλοφορούσα.



Βιοισοδυναμο - Ινσουλίνης

Χορηγείται μία φορά την ημέρα, την ίδια ώρα, κάθε ημέρα και θα είναι διαθέσιμο έως 100 μονάδες/mL διαλύματος.

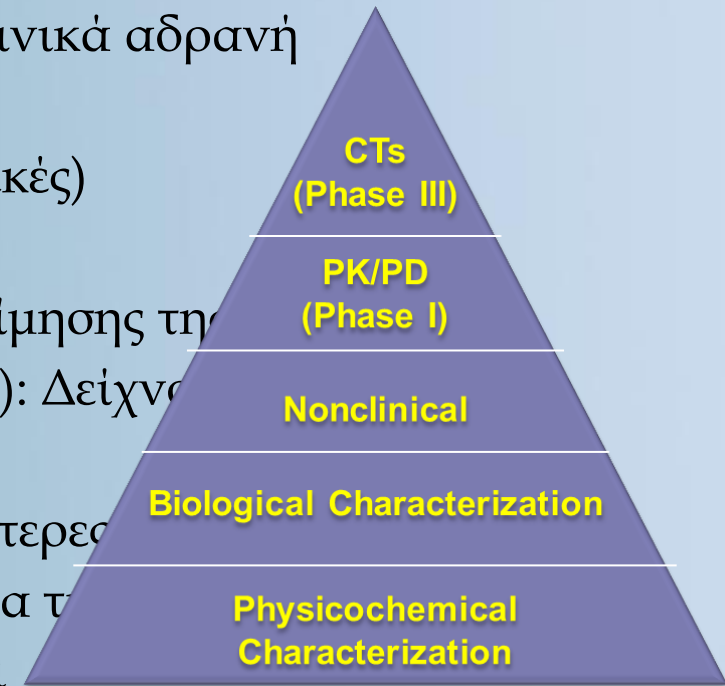
Οι προγραμματιστές του είναι πεπεισμένοι ότι τα βιοϊσοδύναμα θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αύξηση των επιλογών θεραπείας για τον διαβήτη.

Ωστόσο, οι εκθέσεις δείχνουν ότι το βιοισοδυναμο ινσουλίνης θα είναι περίπου 25% φθηνότερο για το ΕΣΥ από την ήδη κυκλοφορούσα.



Πρόγραμμα Ανάπτυξης Βιοϊσοδυνάμων

- **Αναλυτικές μελέτες:** Δείχνουν ότι το βιολογικό προϊόν μοιάζει ιδιαιτέρως με το προϊόν αναφοράς, παρά τις μικρές διαφορές σε κλινικά αδρανή συστατικά
- **Μελέτες σε ζώα** (πχ, τοξικολογικές)
- Μια **κλινική μελέτη ή μελέτες** (συμπεριλαμβανομένου της εκτίμησης της ανοσογονικότητας και PK ή PD): Δείχνουν ασφάλεια, καθαρότητα, και δραστικότητα, σε μια ή περισσότερες κατάλληλες συνθήκες χρήσης για τις οποίες το προϊόν αναφοράς έχει άδεια / πρόκειται να χρησιμοποιηθεί, και για τις οποίες ζητείται άδεια για το βιολογικό προϊόν



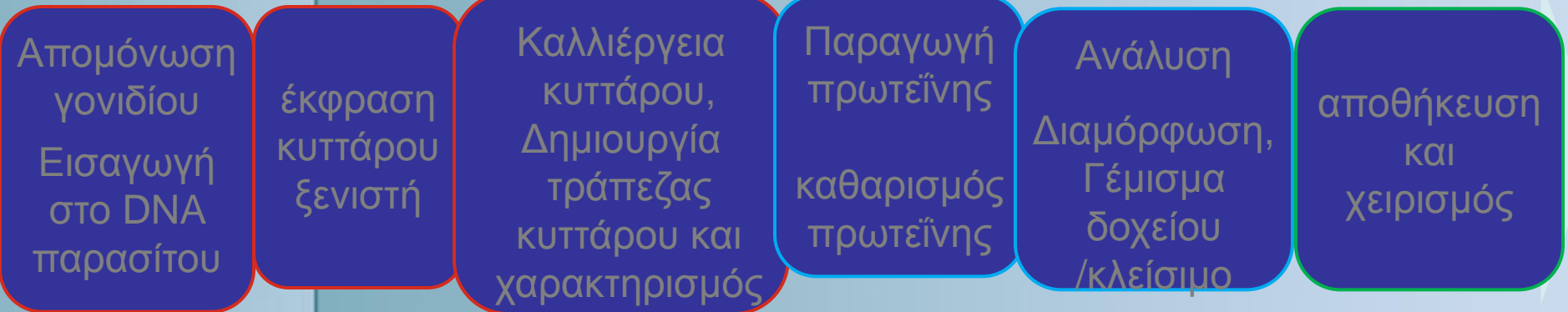
Κατασκευή Βιολογικών Προϊόντων

- ♦ Μεγάλης κλίμακας παραγωγή πρωτεϊνών διεξάγεται σε κυτταρικές γραμμές βακτηρίων, ζυμομυκήτων, ή θηλαστικών

ΚΛΩΝΟΠΟΙΗΣΗ

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ

POST-PRODUCTION



- ♦ Όλα τα βιολογικά προϊόντα που επίσης διατίθενται σήμερα ως βιοϊσοδύναμα ^a παράγονται χρησιμοποιώντας ανασυνδυασμένη τεχνολογία DNA

Επιπτώσεις των διαφορών της διεργασίας παρασκευής μεταξύ των βιοϊσοδύναμων και των βιολογικών αναφοράς τους



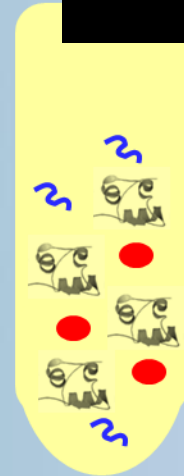
Διαφορά στην αλληλουχία αμινοξέων και **μετα-μεταφραστικές** τροποποιήσεις λόγω της διαφοράς στο κύτταρο ξενιστή



Διαφορά σε προσμίξεις και θραύσματα πεπτιδίου λόγω της διαφοράς στη διαδικασία καθαρισμού



Συσσωμάτωση πρωτεϊνών, υποβάθμιση λόγω διαφοράς στην αποθήκευση και το χειρισμό



Διαφορά στη διαμόρφωση και την επιλογή των εκδόχων

1-9
2.Owens DR et al. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:989-96
3.Sharma. *Biotechnol Adv* 2007;25(3):325-31

Η Βιομηχανία ενδέχεται να επηρεάσει την ομοιότητα των Βιολογικών Προϊόντων

Χαρακτηριστικά κυττάρου ξενιστή

μετα-μεταφραστική γλυκοζυλίωση

Επιδράσεις στην αναδίπλωση των πρωτεϊνών και τη δομή

Σταθερότητα πρωτεΐνης

Φυσική υποβάθμιση

- πρωτεϊνικά συσσωματώματα

Χημική αποδόμηση

- Αποαμινίωση και οξείδωση

Καθαρισμός

Ακαθαρσίες

- κύτταρο ξενιστή (πχ, λιποπολυσακχαρίδια)

Διαμόρφωση και αποθήκευση

Η σταθερότητα της πρωτεΐνης και το τελικό προϊόν μπορεί να επηρεαστούν από:

- Έκδοχα
- Τύπος που χρησιμοποιήθηκε και πηγές
- Δοχεία
- Τύπος, γέμισμα και κλείσιμο

Μπορεί να επηρεάσει:

- PK και PD
- αποτελεσματικότητα
- Ανοσογονικότητα
- Ανεπιθύμητες ενέργειες

1. Schellekens H. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:457-62

2. Hermeling S et al. *Pharm Res* 2004;21:897-903

3. Owens DR et al. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:989-96

PD=Pharmacodynamic; PK=Pharmacokinetic

4. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM273001.pdf>

Βιολογικά Προϊόντα και Ανοσογονικότητα

- Για τα περισσότερα βιολογικά προϊόντα, η παρουσία αντισωμάτων δεν έχει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία
- Παρολαυτά, βιολογικές και κλινικές επιδράσεις ανοσογονικότητας ενδέχεται να περιλαμβάνουν:
 - Εξουδετέρωση της ενδογενούς πρωτεΐνης
 - Απώλεια ή αύξηση της αποτελεσματικότητας
 - Ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών
- Νέες αναλυτικές και ερευνητικές τεχνικές μπορεί να βοηθήσουν να μειωθεί η ανοσογονικότητα των βιολογικών προϊόντων



Το σκεπτικό για την εισαγωγή των βιοϊσοδυνάμων

- Μπορεί να αυξήσει τον αριθμό επιλογών στις θεραπείες που παρέχονται στους ασθενείς, γιατρούς και καλύψεις ταμείων
- Μπορεί να επεκτείνει το φάσμα προγραμμάτων υποστήριξης που παρέχονται στους ασθενείς, γιατρούς και καλύψεις ταμείων
- Μπορεί να αυξήσει την προσβασιμότητα στις θεραπείες

Πιθανές προκλήσεις με την εισαγωγή βιοϊσοδυνάμων

- η θέσπιση του βαθμού ομοιότητας του προφίλ του ΑΕ, της ανοσογονικότητας, PK/PD, και της αποτελεσματικότητας
- Η φήμη εναλλακτικών βιολογικών προϊόντων ρυθμίζεται λιγότερο αυστηρά σε χώρες εκτός από την Ευρωπαϊκή Ένωση και τις Ηνωμένες Πολιτείες
- Μη ξεκάθαρα κριτήρια για εναλλαξιμότητα σε πολλές χώρες
- Χαμηλότερη από ότι προβλεπόταν εξοικονόμηση κόστους συγκριτικά με αυτό των γενόσημων

Επιπρόσθετες εκπαιδευτικές ανάγκες

- Συσκευές διανομής
 - Τα βιοϊσοδύναμα μπορούν να έχουν μια μοναδική συσκευή διανομής που μπορεί να διαφέρει από τα προϊόντα αναφοράς
 - φιαλίδιο, προγεμισμένη σύριγγα
 - Διαφορές σχεδιασμού
 - Η οδός χορήγησης των βιοϊσοδυνάμων πρέπει να είναι η ίδια



Εκτιμώμενη εξοικονόμηση κόστους που συνδέεται με βιοϊσοδύναμα

- Τα Βιοϊσοδύναμα φάρμακα συνήθως σχετίζονται με την εξοικονόμηση κόστους
- Η τιμή των βιοϊσοδυνάμων στην Ευρώπη είναι κατά μέσο όρο μεταξύ 10% και 35% χαμηλότερα από τα αντίστοιχα προϊόντα αναφοράς
- Πρόσφατα, το βιοϊσοδύναμο μονοκλωνικό αντίσωμα ινφλιξιμάμπη τιμολογήθηκε στη Νορβηγία με έκπτωση 39%
- Η τιμολόγηση των βιοϊσοδυνάμων μπορεί να επηρεάσει άμεσα την αποδοχή του ασθενούς (από την δαπάνη της τσέπης του) και έμμεσα (μέσω του προτιμώμενου καθεστώτος συνταγολόγησης)



Συμπεράσματα

- Βιοϊσοδύναμα
 - Είναι θεραπευτικά μόρια πρωτεΐνης που θα πρέπει να έχουν την ίδια αλληλουχία αμινοξέων με εκείνη ενός προϊόντος που διατίθεται στο εμπόριο προηγουμένως, χωρίς κλινικά σημαντική διαφορά στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα
 - Δεν είναι γενόσημα φάρμακα: είναι παρόμοια.
 - Δημιουργούν επιλογή για γιατρούς και τους ασθενείς
 - Διαδικασίες παραγωγής που μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα και / ή την ανοσογονικότητα των βιολογικών προϊόντων περιλαμβάνουν την παραγωγή πρωτεΐνης, καθαρισμού, τυποποίησης, και αποθήκευση και χειρισμό



Συμπεράσματα

- Για να συμμορφωθεί με κατευθυντήριες γραμμές, εν συγκρίσει με τα προϊόντα αναφοράς, ένα βιοϊσοδύναμο φάρμακο πρέπει να επιδεικνύει
 - In vitro και in vivo μη κλινικά χαρακτηριστικά παρόμοια με το προϊόν αναφοράς
 - Παρόμοια φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική (PK και PD) εντός προκαθορισμένων ρυθμιστικών ορίων αποδοχής
 - Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα (π.χ., με βάση τις μελέτες μη κατωτερότητας)
 - Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα ναρκωτικά και την ανοσογονικότητα
 - Επί του παρόντος, υπάρχουν 18 βιοϊσοδύναμα προϊόντα που διατίθενται στην ΕΕ : παρολαυτά, κανένα βιοϊσοδύναμο προϊόν δεν έχει εγκριθεί ως τώρα στις ΗΠΑ⁵

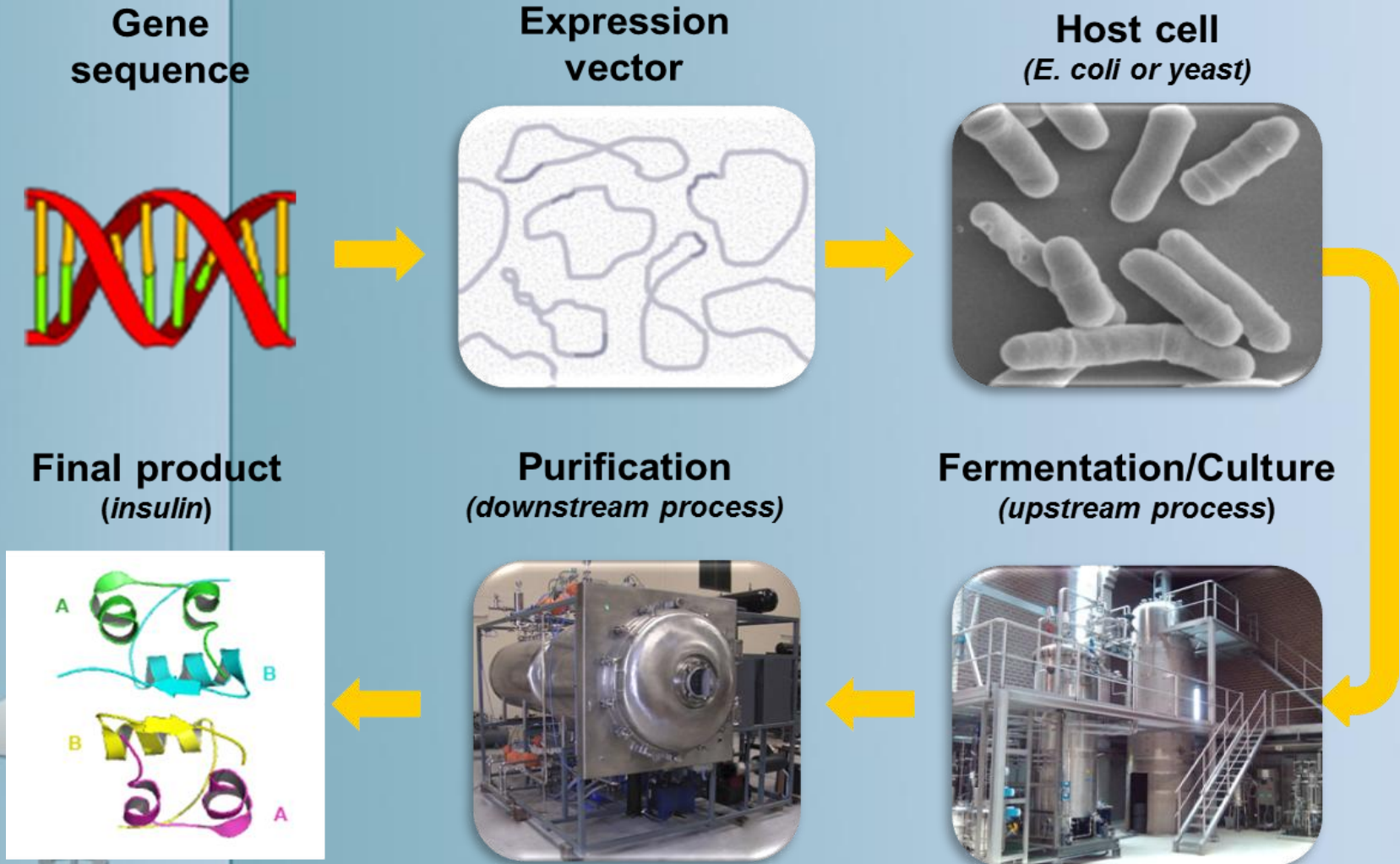


Ρυθμιστικές Προδιαγραφές Βιοϊσοδυνάμων

- EMA
 - Τα προϊόντα μπορούν να καταχωρηθούν στην ΕΕ ως βιοϊσοδύναμα
- Καναδάς
 - Τα προϊόντα μπορούν να καταχωρηθούν στον Καναδά ως “Μεταγενέστερη είσοδος Βιολογικών”
- Ο όρος “βιοϊσοδύναμα” είναι οπότε σε μεγάλο βαθμό μια ρυθμιστική ονομασία



Τυπική Διαδικασία Παραγωγής Ινσουλίνης



Η διαδικασία ξεκινά με μια κυτταρική σειρά

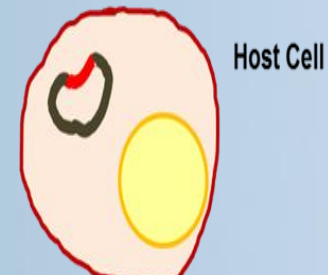


- Η διαδικασία αρχίζει με μια κύρια τράπεζα βιολογικών που παράγουν κύτταρα
- Τα κύτταρα έχουν τροποποιηθεί έτσι ώστε να παράγουν την επιθυμητή πρωτεΐνη
- Τα κύτταρα παράγουν την πρωτεΐνη υπό συγκεκριμένες συνθήκες

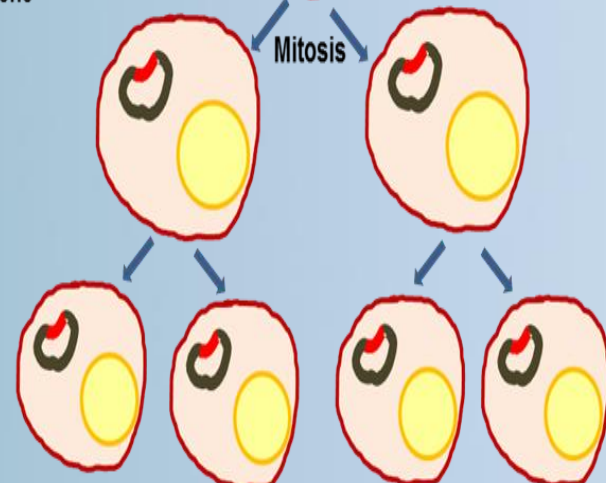


Recombinant plasmid containing the desired gene

Transformation



Mitosis



Cell expansion



Αντίκτυπο των Δομικών Διαφορών ανάμεσα σε Παρόμοιες Πρωτεΐνες

- Αλλαγές στο πρότυπο γλυκοζυλίωσης σύνθετων πρωτεϊνών μπορεί είτε να επιταχύνει ή να επιβραδύνει τον ρυθμό κάθαρσης
- Συσσωμάτωση ή προσθήκη σχηματισμού των πρωτεϊνών μπορεί να διεγείρουν ανοσολογική απόκριση
- Ουσίες που σχετίζονται με διαδικασίες (π.χ., πρωτεΐνες του κυττάρου-ξενιστή, τα λιπίδια κυττάρων, ουσίες που χρησιμεύουν ως ανοσοενισχυτικά) μπορεί να διεγείρουν την ανοσολογική απόκριση
- Τυποποίηση-Διαμόρφωση, έκδοχα, πρωτογενές υλικό συσκευασίας, συσκευή παροχής μπορεί να αλλοιώσουν την ανοσογονικότητα και την βιοδιαθεσιμότητα



Η Ζύμωση Αυξάνει τον Κυτταρικό Όγκο της Επιθυμητής Πρωτεΐνης

- Τα κύτταρα πρώτα καλλιεργούνται σε φιάλες για να αυξηθεί ο επεξεργάσιμος όγκος
- Οι φιάλες μεταφέρονται σε προοδευτικά μεγαλύτερες δεξαμενές καθώς ο όγκος αυξάνεται
- Οι τελικοί αντιδραστήρες ζύμωσης έχουν το ύψος ενός διώροφου σπιτιού!



Απομόνωση και Καθαρισμός της Πρωτεΐνης

- Υψηλές ταχύτητες φυγοκέντρησης διαχωρίζουν την πρωτεΐνη από το κυτταρικό υλικό
- Διαδικασία καθαρισμού αφαιρεί πλεονάζουσες ουσίες
- Η πρωτεΐνη κρυσταλλοποιείται ή ψύχεται ως υγρό και μεταφέρεται σε άλλη θέση για την τελική διαμόρφωση και γέμισμα



Mellstedt H et al. *Ann Oncol* 2008;19:411-9

Τελική Διαμόρφωση και Γέμισμα

- Η διαδικασία της διαμόρφωσης γίνεται υπό συγκεκριμένες συνθήκες για να αποφευχθεί μόλυνση
- Η διαμόρφωση μεταφέρεται στη γραμμή γεμίματος που γίνεται υπό ασηπτικές συνθήκες
- Όλα τα φάρμακα προς χρήση από ασθενή πρέπει να περάσουν από αυστηρά αναλυτικά τεστ



Sharma. *Biotechnol Adv* 20

APT=Active Pharmaceutical Ingredient

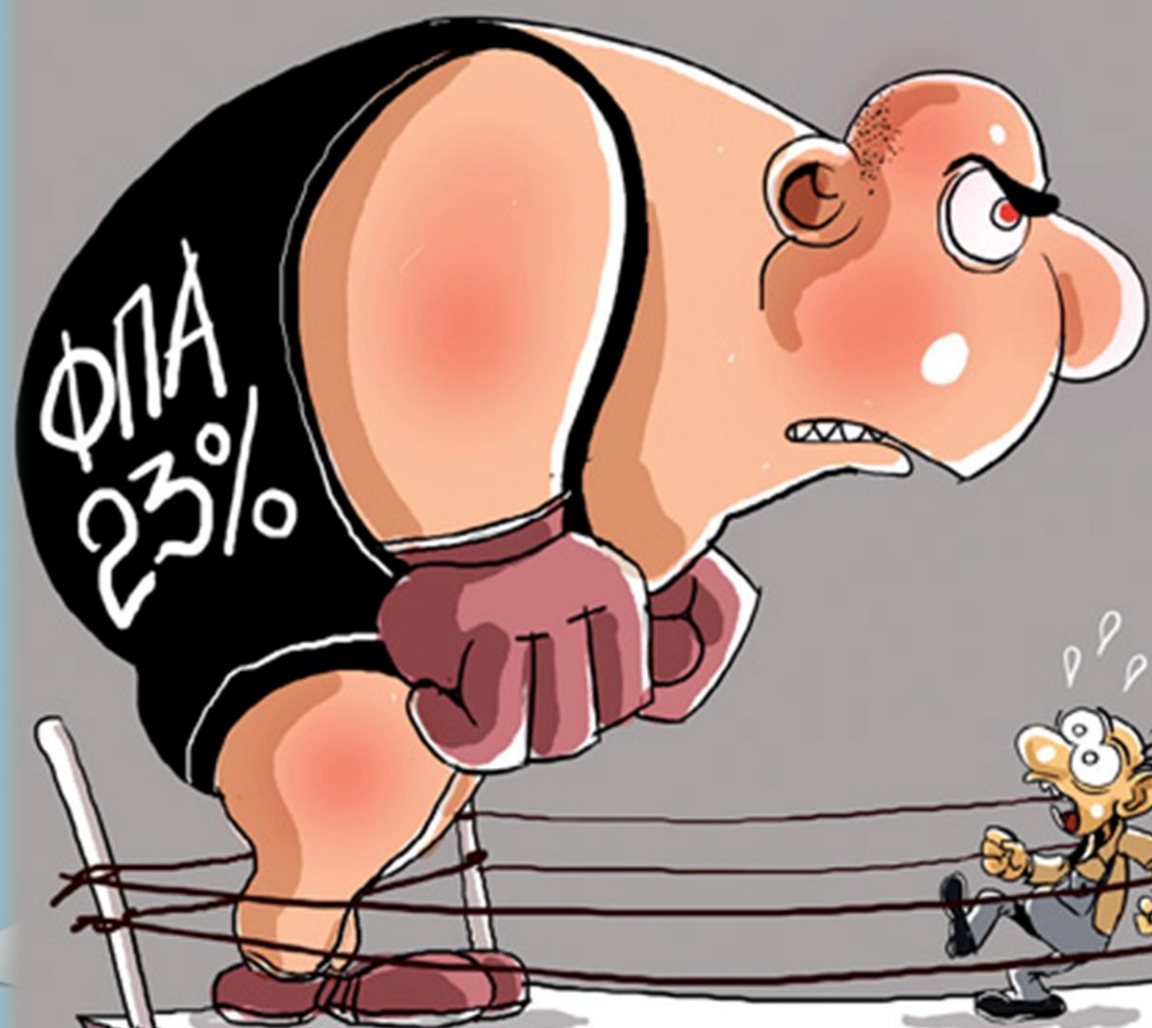
Το σχήμα ινσουλινοθεραπείας που θα διαλέξουμε για τον εκάστοτε διαβητικό είναι:

ΤΟ κόκκινο αυτοκίνητο με ΤΟ αλογάκι ?



ή **ΤΟ ΚΟΚΚΙΝΟ ΑΥΤΟΚΙΝΗΤΟ** με **ΤΟ ΑΛΟΓΑΚΙ ?**





ΜΗ ΦΟΒΑΣΑΙ.
ΘΑ ΤΟΝ ΑΠΟΣΥΡΟΥΜΕ!
ΘΑ ΦΕΡΟΥΜΕ
...ΙΣΟΔΥΝΑΜΟ!!!

