

Ανάπτυξη φαρμάκων ανοικτού κώδικα:
εμπειρίες και προοπτικές

Γ. Παπανικολάου, MD, PhD
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Περιεχόμενα

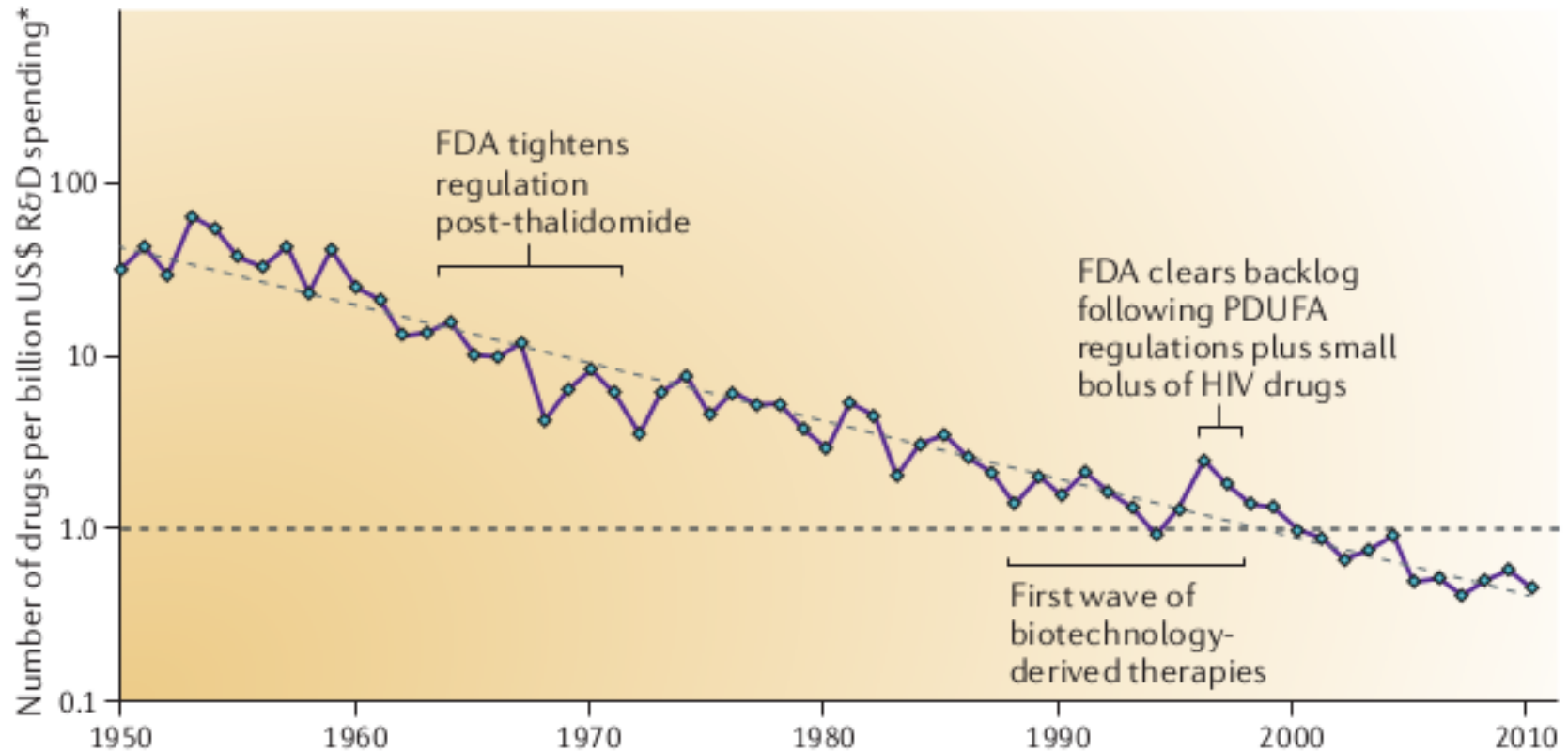
- Αστοχίες του σημερινού μοντέλου έρευνας – ανάπτυξης, παραγωγής και διάθεσης
- Το πρόβλημα των νέων χρήσεων εγκεκριμένων φαρμάκων
- Μια ιστορική αναφορά
- Η προσέγγιση της αποσύνδεσης της έρευνας και ανάπτυξης από τις τιμές της αγοράς
- Φάρμακα ανοικτού κώδικα έναντι ανοικτής καινοτομίας
- Οδικός χάρτης

Μειωμένη απόδοση των επενδύσεων σε R&D

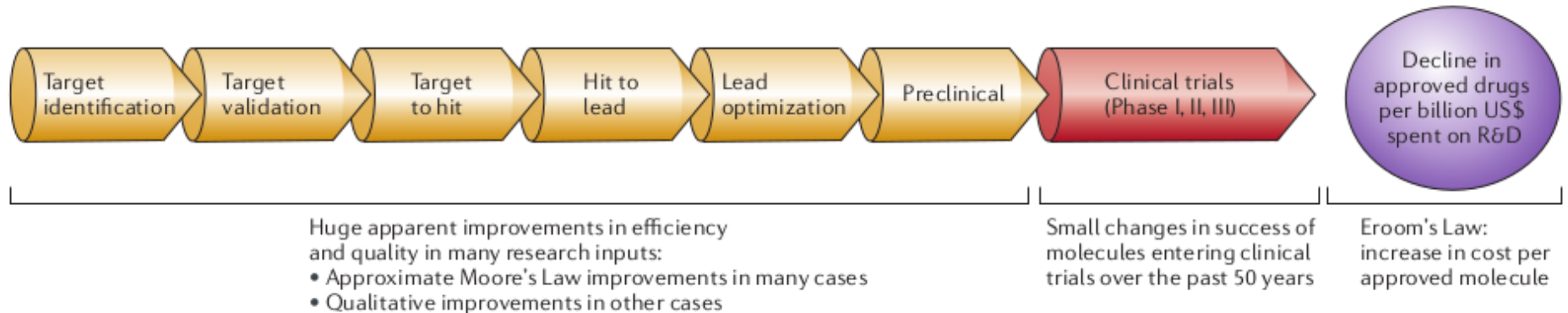
- Χαμηλή απόδοση των επενδύσεων σε R&D
 - Το σύστημα των ευρεσιτεχνιών έχει σαν αποτέλεσμα να αντιστοιχεί περίπου 1 ευρώ R&D για 8-9 ευρώ δαπάνης του καταναλωτή
- Σημαντικά κίνητρα για ανάπτυξη φαρμάκων με οριακά ιατρικά οφέλη σε σύγκριση με υφιστάμενα
 - μεταξύ 1990-2004 μόλις 22% των προϊόντων αποτελούσαν σημαντικές καινοτομίες ενώ τα NME αποτελούσαν 14%
- Μεγάλο κόστος ανάπτυξης me-too προϊόντων
 - σύμφωνα με μια μελέτη εμπλέκουν περίπου 2πλάσιο αριθμό ασθενών σε κλινικές μελέτες
- Απουσία ουσιαστικού επιστημονικού περιεχομένου σε πολλές από τις κλινικές μελέτες / μελέτες για σκοπούς marketing
 - εκτίμηση ότι τα κόστη έρευνας χωρίς σημαντική ιατρική σημασία κυμαίνονται μεταξύ του 50%-75% του συνολικού κόστους

Eroom's Law

a Overall trend in R&D efficiency (inflation-adjusted)



“Παράδοξο”



- Συνολική μείωση απόδοσης παρά την αύξηση της παραγωγικότητας σε πολλά στάδια της διαδικασίας
- Λανθασμένες επιλογές στις διαδικασίες που βελτιστοποιήθηκαν;

Άλλες αστοχίες

- Ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά
 - Κίνητρο να συνταγογραφηθούν τα νέα φάρμακα / πολιτική συγκράτησης της χρήσης μόνο για τις απαραίτητες περιπτώσεις
- Τρόποι χορήγησης
 - Ευρεσιτεχνίες που εμποδίζουν την ανάπτυξη νέων και καλύτερων τρόπων χορήγησης ή συνδυασμούς φαρμάκων
- Παράλογη συνταγογράφηση
 - Πιέσεις marketing και μεγάλα έξοδα marketing που οδηγούν σε σπατάλη πόρων
- Υπο-επένδυση σε νόσους που αφορούν φτωχότερους πληθυσμούς
 - Υποεπένδυση σε νοσήματα τύπου II-III αλλά και τύπου I

Τιμές που δυσχαιρένουν ή αποκλείουν την πρόσβαση

- Υψηλές τιμές νέων φαρμάκων
 - Τιμολόγηση με βάση την μεγιστοποίηση των κερδών – τιμές που απευθύνονται στις πλουσιότερες ελίτ που κατέχουν το εισόδημα
 - Παράδειγμα εταιρείας που θεωρούσε πιθανή αγορά της στην Ινδία μόνο το 5% του πληθυσμού
- Σημαντικά προβλήματα πρόσβασης αναπτυσσομένων χωρών σε νέα φάρμακα
 - AIDS, TBC, ηπατίτιδα C κ.α.
- Προβλήματα στον ανεπτυγμένο κόσμο
 - Πρόσβαση σε ακριβές θεραπείες (π.χ. ογκολογικά φάρμακα κ.α.)
 - Πίεση στα συστήματα υγείας από τις περικοπές προϋπολογισμών
 - Αύξηση του πληθυσμού εκτός ιατροφαρμακευτικής κάλυψης

Νέες χρήσεις παλαιών φαρμάκων

- Τα φάρμακα δρουν σε πολλαπλούς στόχους
- Περισσότερα από 2000 φάρμακα εγκεκριμένα από τον FDA δεν προστατεύονται από ευρεσιτεχνίες
- Μεταξύ 2000 & 2009 οι μεγάλες εταιρείες αποκάλυψαν 791,722 μοναδικούς παράγοντες σε 14,335 ευρεσιτεχνίες (συγκρινόμενα με τα 230 NMEs που εγκρίθηκαν)
- Πρακτικά πολύ μικρές επενδύσεις της βιομηχανίας
 - Δύσκολη η κατοχύρωση ενός μονοπωλίου μακράς χρονικής διάρκειας για να εξασφαλιστούν ικανοποιητικά κέρδη
 - Μεγάλες δυσκολίες επιβολής μονοπωλιακών δικαιωμάτων σε ήδη κυκλοφορούντα φάρμακα που δεν προστατεύονται
- Απουσία του δημοσίου τομέα και ιδιαίτερα στην διεξαγωγή κλινικών μελετών φάσης III

Δυνατότητες

- Εκτιμώμενα κόστη ανάπτυξης και χρόνος
 - Νέο φάρμακο \$1.2 δις / 10-16 χρόνια
 - Νέες ενδείξεις \$300 εκατ. / 3-12 χρόνια
 - Εκτιμώμενο ποσοτό επιτυχίας 30% (έναντι 20%)
- Γνωστό προφίλ ασφαλείας
- Αναγνωρισμένη δυναμική
 - “...a conservative estimate indicates at least 109 previously approved drugs have shown activity in vitro against additional diseases”
Sean Ekins & Antony J. Williams, Finding Promiscuous Old Drugs for New Uses, 28 P HARM R ES . 1785 (2011)
 - existing drugs could “convert cancer into a treatable chronic disease”
Carlos M. Telleria, Drug Repurposing for Cancer Therapy, 4 J. CANCER SCI. THER.ix (2012)
 - There is a growing “expectation that a substantial percentage of rare diseases if not all 8000 rare diseases might be treatable with drugs in the current pharmacopeia.”
Ramaiah Muthyala, Orphan/Rare Drug Discovery Through Drug Repositioning, 8 DRUG DISCOV TODAY THER STRATEG. 71 (2011)

Ανάγκη για αλλαγή υποδείγματος

- Ο μόνος λόγος για τον οποίο γίνονται ανεκτά τα μονοπωλιακά δικαιώματα, οι υψηλές τιμές των προϊόντων και οι διαπιστωμένες αστοχίες είναι ένας:

Η εξασφάλιση μονοπωλιακών δικαιωμάτων θεωρείται ως ο μόνος τρόπος να δωθούν κίνητρα για την έρευνα και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων

Εμβόλιο πολιομυελίτιδας



Albert Sabin, March of Dimes poster, Franklin D. Roosevelt (FDR), and Jonas Salk

Εμβόλιο πολιομειλίτιδας

- Βασικοί χρηματοδότες
 - Rockefeller University
 - National Foundation for Infantile Paralysis (March of dimes)
 - Rotary International
- Συνέντευξη του Salk στον Edward R. Murrow (1955)
 - Murrow: Who owns the patent?
 - Salk: The people I'd say. There is no patent. Could you patent the sun?
- Η μεγαλύτερη κλινική μελέτη στις ΗΠΑ (1.8 εκ άτομα)
- Sabin κλινική μελέτη με 10 εκτ. άτομα στην ΕΣΣΔ (από αμερικάνο επιστήμονα!)
- Κόστος (2014): \$ 0,25 (Sabin) / \$ 0,75 (Salk)

Αποσύνδεση του κόστους έρευνας και ανάπτυξης από τις τιμές αγοράς

- Γνωστή ως “delinkage” [<http://delinkage.org/>]
- Πληρώνουμε την καινοτομία αλλά όχι μέσα από το σύστημα των τιμών των μονοπωλιακών δικαιωμάτων
- Τρόποι:
 - Άμεση χρηματοδότηση (ερευνητικά προγράμματα, συμβόλαια)
 - Επιδοτήσεις (συμπεριλαμβανομένου φοροαπαλαγών)
 - Κίνητρα (market entry rewards or innovation inducement prizes)
 - Διεθνείς συνεργασίες
- Η σχέση μεταξύ δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας και delinkage εξαρτάται από τον τρόπο που αυτό είναι σχεδιασμένο. Για παράδειγμα η πρόταση του B. Sanders περιορίζει τα αποκλειστικά δικαιώματα εκμετάλλευσης αλλά οι ευρεσιτεχνίες συνεχίζουν να παίζουν ρόλο ως προς τον καθορισμό των εφευρετών και την διεκδίκηση των χρηματικών ποσών των βραβείων.

Πρόταση νόμου στις ΗΠΑ

115TH CONGRESS
1ST SESSION

S. 495

To provide incentives for investment in research and development for new medicines, to enhance access to new medicines, and for other purposes.

IN THE SENATE OF THE UNITED STATES

MARCH 2, 2017

Mr. SANDERS introduced the following bill; which was read twice and referred to the Committee on Health, Education, Labor, and Pensions

A BILL

To provide incentives for investment in research and development for new medicines, to enhance access to new medicines, and for other purposes.

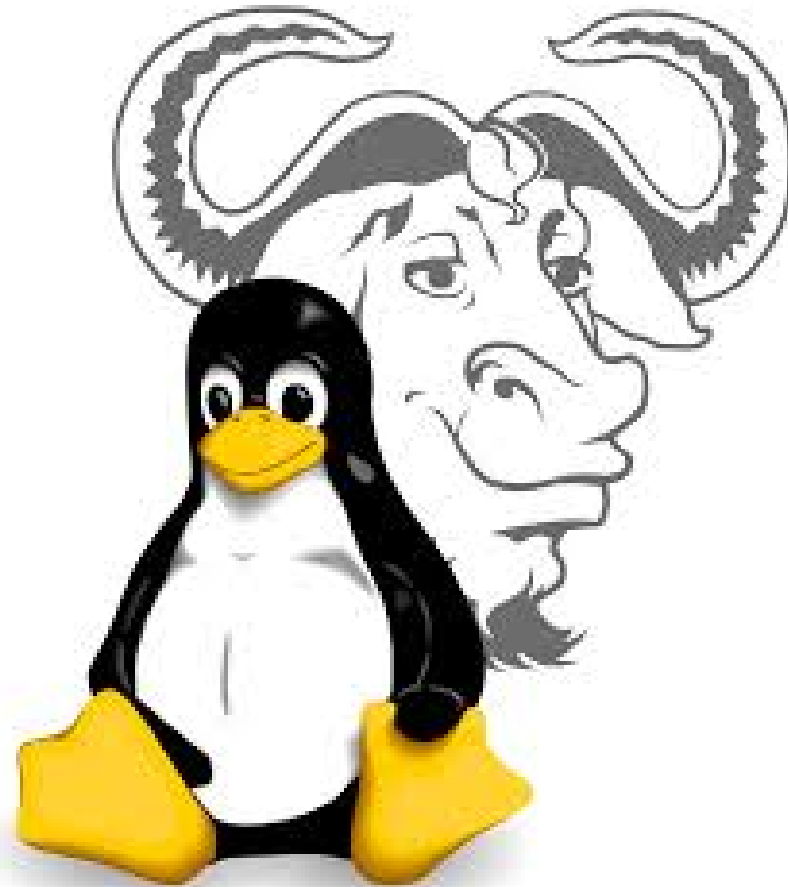
- Congress makes the following findings:
- (1) The development of new medicines and vaccines is necessary to improve health care outcomes.
- (2) Market exclusivity for new products is an expensive, inefficient, and unfair mechanism to reward investments in new products.
- (3) By de-linking research and development incentives from product prices, and by eliminating legal monopolies to sell products, it is possible to induce investments that are medically more important, procure products at low prices from competitive suppliers, radically lower pricing barriers for access to new medicines, reduce wasteful marketing and research and development activities, and dramatically lower the overall costs of acquiring innovation, while expanding access to that innovation.
- (4) By funding innovation prizes at .55 percent of gross domestic product, the United States would provide more than \$100,000,000,000 in rewards for successful innovation in 2016.
- (5) The development of new medicines benefits from greater sharing of knowledge, data, materials, and technologies.
- SEC. 3. Purpose.
- It is the purpose of this Act to provide incentives to encourage entities to invest in research and development of new medicines and to share knowledge, data, materials, and technology, through the establishment of a Medical Innovation Prize Fund, while enhancing access to such medicines by eliminating legal monopolies on the manufacture, distribution, and sale of such medicines.

<https://www.congress.gov/bill/115th-congress/senate-bill/495/text>

Βραβεία έναντι μονοπωλιακών δικαιωμάτων εκμετάλλευσης

- Μακρόχρονη συζήτηση ανάμεσα στους οικονομολόγους σχετικά με τον πιο αποδοτικό τρόπο χρηματοδότησης της καινοτομίας
- Κρίσιμα ζητήματα:
 - Καθορισμός του οικονομικού μεγέθους των βραβείων
 - Ζητήματα διακυβέρνησης και ιεράρχησης προτεραιοτήτων
 - Ζητήματα υπολογισμού και τρόπων απόδοσης των χρηματικών βραβείων
- Επαρκής ανάλυση, εμπειρία και επεξεργασία των προβλημάτων ώστε να καθιστούν τις δοκιμές εφικτές
- Δημιουργία διεθνούς συνθήκης για την χρηματοδότηση R&D στην ανάπτυξη φαρμάκων (πρόταση στον WHO) / παγκοσμιοποιημένο delinkage

ΕΛ/ΛΑΚ: νεό υπόδειγμα οργάνωσης της παραγωγικής διαδικασίας



Ανοιχτή καινοτομία

- Στρατηγική ακολουθούμενη από πολλές εταιρείες με σκοπό να βελτιώσουν την παραγωγικότητα
- Πολλές παραλλαγές
- Χωρίς απολύτως αποσαφηνισμένα χαρακτηριστικά (βαθμός ανοιχτότητας, ζητήματα διανοητικής ιδιοκτησίας και εμπορικών μυστικών)
- Γενικό χαρακτηριστικό:
 - Το πρόβλημα εκτίθεται δημόσια – πληθοποριστικές μεθοδολογίες
 - Οι επιλύσεις του προβλήματος παραμένουν “κλειστές” ώστε να διασφαλιστούν τα δικαιώματα ιδιοκτησίας

Ανοιχτή ανάπτυξη φαρμάκων

- Δεν στοχεύει μόνο στην αύξηση της παραγωγικότητας αλλά στην αντιμετώπιση περισσότερων αστοχιών
 - Τιμές και πρόσβαση στα φάρμακα
 - Ανάπτυξη φαρμάκων σε τομείς όπου υπάρχει ουσιαστική ιατρική ανάγκη (και δεν πραγματοποιούνται επενδύσεις)
- Στην ανοιχτή ανάπτυξη φαρμάκων τόσο το πρόβλημα όσο και η δυνατές επιλύσεις του εκτίθενται “δημόσια”
- Θεμελιωδώς ασύμβατη με το κλασσικό μοντέλο ανάπτυξης που πραγματοποιείται σε κλειστό κύκλο προκειμένου να διασφαλίσει την λειτουργία του κυρίρχου οικονομικού μοντέλου χρηματοδότησης
- Αβεβαιότητα στον τρόπο χρηματοδότησης λόγω απουσίας ιστορικών προηγούμενων

Πλεονεκτήματα της ανάπτυξης ανοιχτών φαρμάκων vs κλασικής προσέγγισης

- Ευρύτατη δυνατή εμπλοκή των ενδιαφερομένων κοινοτήτων
 - Καλύτερη προσαρμογή στις ανάγκες των τελικών χρηστών
 - Σχεδιασμός του τρόπου ανάπτυξης του προϊόντος
 - Ορισμός των απαραίτητων μελετών
 - Διαφανή κριτήρια συνέχισης διακοπής της ανάπτυξης
 - Καθοριζόμενες από τις ανάγκες προτεραιότητες
- Διαφάνεια
 - Αύξηση της αποτελεσματικότητας – εισροές συμβολών
 - Παραμονή της πληροφορίας στον δημόσιο χώρο ακόμα και μετά τη διακοπή της ανάπτυξης
 - Peer review δεδομένων
- Ιδιαίτερα σημαντική για την ανάπτυξη νέων χρήσεων παλαιών φαρμάκων
- Ανάπτυξη σε κλειστό κύκλο με γνώμονα την μεγιστοποίηση του κέρδους
 - Περιορισμένη συμμετοχή τελικών χρηστών
 - Αποφυγή διερεύνησης ουσιωδών επιστημονικών ερωτημάτων
 - Προβλήματα διαφάνειας
 - Καθοριζόμενες από την αγορά προτεραιότητες
- Μυστικότητα
 - Απώλεια πολύτιμης πληροφορίας (50% των μελετών δεν ανακοινώνουν αποτελέσματα – 50% αυτών που ανακοινώνουν δεν παρέχουν επαρκή στοιχεία αναπαραγωγής των δεδομένων)
 - 85% των επενδύσεων έρευνας στο φάρμακο “χάνεται” κυρίως λόγω μη διαμοιρασμού των δεδομένων
 - Έκθεση των ασθενών σε άσκοπους κινδύνους (πχ διαμοιρασμός δεδομένων ασφαλείας)

Οδικός χάρτης

- Πρώιμα στάδια ανάπτυξης
 - Αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα “ανοιχτών” προσεγγίσεων
 - Πολλαπλές προσεγγίσεις in silico ανάπτυξης (βιοπληροφορική, χημειοπληροφορική, βάσεις βιολογικών δεδομένων, δεδομένων κλινικών δοκιμών, ασφάλειας φαρμάκων κ.α.)
 - Ήδη διαμορφωμένα παραδείγματα από πλατφόρμες συνεργασίας (π.χ. <http://opensource malaria.org>)
- Κλινικές μελέτες
 - Μη κερδοσκοπικοί οργανισμοί, δημόσιοι ή κοινοπραξίες
 - Αναλαμβάνουν την διεξαγωγή και την διεκπεραίωση έναντι των ρυθμιστικών αρχών
 - Χρηματοδότηση: μη κερδοσκοπικά ιδρύματα, δημόσιοι πόροι (Ευρωπαϊκά ή εθνικά προγράμματα), φιλανθρωπικά ιδρύματα

Συμπεράσματα

- Η ανάπτυξη φαρμάκων ανοικτού κώδικα είναι τεχνικά εφικτή και υπόσχεται να δώσει λύσεις σε πολλά από τα προβλήματα του σημερινού μοντέλου ανάπτυξης
- Αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος σε πολλούς επιμέρους τομείς της διαδικασίας έρευνας και ανάπτυξης δεν υπάρχει ακόμα ένα ολοκληρωμένο παράδειγμα ανάπτυξης ανοικτού κώδικα
- Υπάρχουν ώριμες προτάσεις για το πως μπορεί να οργανωθεί η χρηματοδότηση του νέου μοντέλου

Συνιστώμενα άρθρα για μια πρώτη προσέγγιση

- JAMES LOVE & TIM HUBBARD, THE BIG IDEA: PRIZES TO STIMULATE R&D FOR NEW MEDICINES
(http://www.keionline.org/sites/default/files/Love_Hubbard_Big_Idea.pdf)
- Balasegaram M, et al, J. An open source pharma roadmap. PLoS Med. 2017 Apr 18;14(4):e1002276. doi: 10.1371/journal.pmed.1002276. eCollection 2017 Apr. PubMed PMID: 28419094; PubMed Central PMCID: PMC5395155.