

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ



«SB4: Απαντήσεις σε ερωτήματα καθημερινής κλινικής πρακτικής»

Συντονιστής: Δρόσος Α.
Εισηγητές: Παπαγόρας Χ.
Καλλιτσάκης Ι.



Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis

Tina D. Mahajan^a and Ted R. Mikuls^{a,b}

Curr Opin Rheumatol 2018, 30:231–237

KEY POINTS

- Recent advances in RA treatment include the availability of biosimilars as well as novel agents inhibiting IL-6 and Janus kinase.
- Although several promising trials suggest that biologic therapies can be successfully tapered in some patients with RA, further study is needed to identify optimal candidates and approaches of treatment de-escalation.

Current biosimilars on the market and pending approval in United States

Drug	Reference product	Approval status	Trial
CT-P13	Infliximab	Approved in the United States in 2016	PLANETRA, PLANETRA extension
SB2	Infliximab	Approved in the United States in 2017	Choe et al. Smolen et al.
SB4	Etanercept	Approved in Europe, Current US clinical trial	ClinicalTrials.gov:NC T01895309 Emery et al.
ABP501	Adalimumab	Current US clinical trial	ClinicalTrials.gov:NC T01970475 Cohen et al.
GP2013	Rituximab	Current US clinical trial	ClinicalTrials.gov:NC T01274182 Smolen et al.

HEALTH LAW, ETHICS, AND HUMAN RIGHTS

Rationale, Opportunities, and Reality of Biosimilar Medications

Gary H. Lyman, M.D., M.P.H., Robin Zon, M.D., R. Donald Harvey, Pharm.D.,
and Richard L. Schilsky, M.D.

Biologic therapies for cancer and other disorders contribute to improved outcomes for many patients but also account for a large proportion of health care expenditures. Opportunities for cost containment may emerge as the patents on originator products expire and highly similar agents known as biosimilar medications reach the clinic. Biosimilar formulations of myeloid growth factors that are used to reduce chemotherapy toxicity are already available, and the recent approval of what is likely to be the first wave of biosimilar cancer therapies will provide treatment options that, if accepted by providers and patients, may help constrain health care spending. In this article, we summarize the current status of biosimilar agents in the United States. Although we focus on oncology, the regulatory issues and challenges related to naming, labeling, and postmarketing surveillance, as well as challenges related to implementation in practice (including compliance with guidelines, coverage, and reimbursement), are relevant across all medical disciplines. Considerable professional and patient education will be important, along with rational and sustainable policies, to ensure the appropriate and effective use of biosimilar medications in clinical practice.

INTRODUCTION

THE OPPORTUNITIES

The continuing rise in health care costs, highlighted by the rapid increase in the price of cancer drugs in the United States, has prompted a concerted effort to find new strategies to contain costs while improving access to safe and effective treatments. Nowhere is this more apparent than with biologic therapies, which represent a large proportion of the new anticancer agents introduced over the past two decades. Several of these drugs now face patent expiration and competition from a new class of agents known as

biosimilars. A biosimilar is a biologic agent that is not chemically identical, but is highly similar, to an approved reference biologic agent, with no meaningful differences in efficacy, safety, and purity.^{1,2} The biologic oncology products that are expected to lose patent protection by 2020 account for more than \$20 billion in global annual spending, and biosimilars are anticipated to assume the majority of the market share for a number of these drugs.³ Although the effect of biosimilars on health care costs is not yet clear, a recent analysis from the RAND Corporation estimates that the introduction of biosimilars could potentially reduce direct spending by \$54 billion between 2017 and 2026.⁴

THE CHALLENGES

The Food and Drug Administration (FDA) has so far approved nine biosimilar products, including a biosimilar formulation of a myeloid growth factor that is used to reduce the toxicity of cancer chemotherapy (filgrastim-sndz as an alternative to Neupogen [Amgen]) and two biosimilar products for the treatment of cancer (bevacizumab-awwb as an alternative to Avastin [Genentech] and trastuzumab-dkst as an alternative to Herceptin [Genentech]). However, challenges remain concerning the acceptance of biosimilars by physicians and patients in the United States. Their overall effect on health care costs will be heavily influenced by provider, payer, and patient understanding of their safety and efficacy.⁵⁻⁷ The regulatory process for approval of biosimilars is based largely on preclinical studies and deemphasizes the need for large phase 3 clinical trials.¹ Therefore, clinician confidence in the usefulness of these products will depend less on large randomized studies than on preclinical and pharmacologic data, along with clinical experience. Currently, confusion and uncertainty exist about the naming and labeling of biosimilars and their ap-

Table 3. Biosimilar Agents Approved for Use in the European Union.*

Molecule	Biosimilar Agent by Trade Name (Manufacturer)	Year Approved
Nononcology		
Somatropin		2006 2006, withdrawn 2012
Epoetin alfa		2007 2007 2007
Epoetin zeta		2007 2007
Infliximab		2013 2013 2016
Follitropin alfa		2013 2014
Insulin glargine		2014 2017 CHMP positive opinion 2018
Insulin lispro		CHMP positive opinion 2017
Enoxaparin		2016 2016
Etanercept		2016 2017
Teriparatide		2017 2017
Adalimumab		2017 2017 2017 CHMP positive opinion 2017
Oncology		
Filgrastim		2008, withdrawn 2016 2008 2008 2009 2009 2010 2013 2104
Rituximab		2017 CHMP positive opinion 2017 2017 2017 2017
Trastuzumab		2017 CHMP positive opinion 2017
Bevacizumab		2018



Expert Opinion on Biological Therapy

ISSN: 1471-2598 (Print) 1744-7682 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/iebt20>

ABP 501 for the treatment of rheumatoid arthritis

Eleftherios Pelechas, Paraskevi V. Voulgari & Alexandros A. Drosos



Expert Opinion on Biological Therapy

ISSN: 1471-2598 (Print) 1744-7682 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/iebt20>

Etanercept biosimilar SB-4

Eleftherios Pelechas & Alexandros A. Drosos

B. Glintborg, A. Gitte Loft, E. Omerovic et al.

To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry

Ann Rheum Dis 2019;78:192–200.

Biosimilarity is an Innovative Concept for Patients

The potential benefits of biosimilars



Release of funds to support:

Increased
patient access¹

Re-investment
to under-served
needs²

Future innovations¹

Expensive
combinations

1. IMS Institute for Healthcare Informatics, March 2016

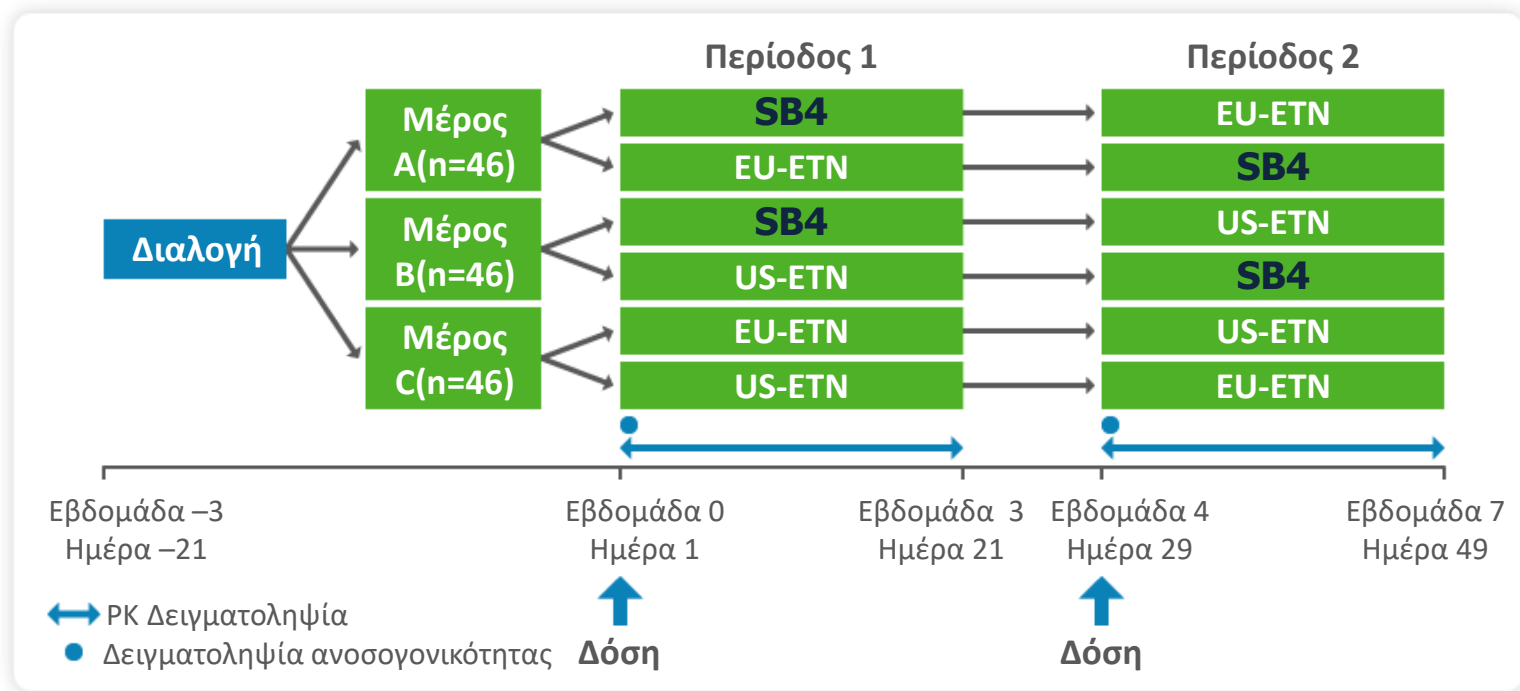
2. NICE Guidance 329 Introducing biosimilar versions of infliximab: Inflectra and Remsima; July 2016

ΕΡΩΤΗΜΑ 1

Πόσο «όμοιο» είναι το **SB4** με την Ετανερσέπτη αναφοράς (ETN);

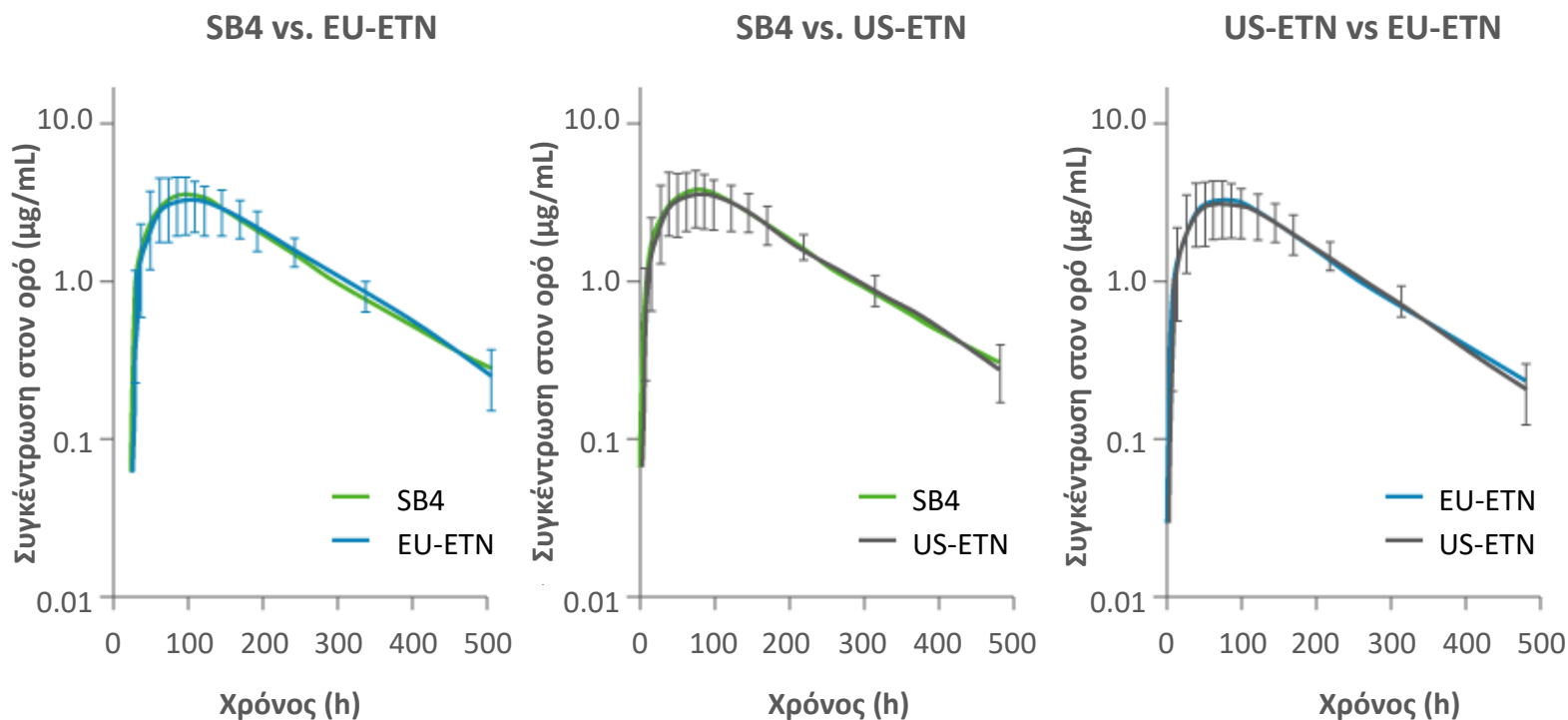
Σχεδιασμός μελέτης

138 υγιείς άρρενες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μία εφάπαξ δόση **SB4**, EU-ETN ή US-ETN 50 mg με υποδόρια ένεση την περίοδο 1, ακολουθούμενη από διασταυρούμενη θεραπεία στην περίοδο 2.



Τα προφίλ PK των **SB4** και ΕΕ-ΗΠΑ για το ETN ήταν παρόμοια

Συγκέντρωση στον ορό – χρονικά προφίλ (mean $\pm$ SD)

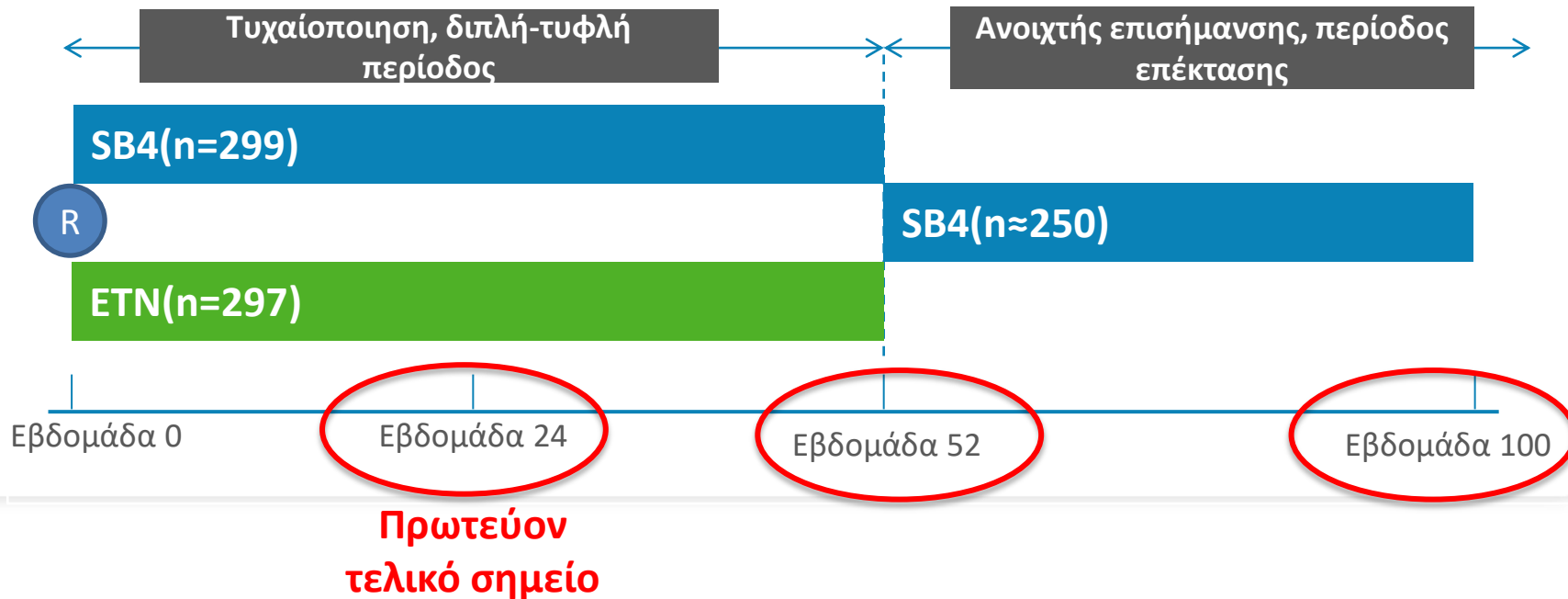


Σχόλιο των ερευνητών

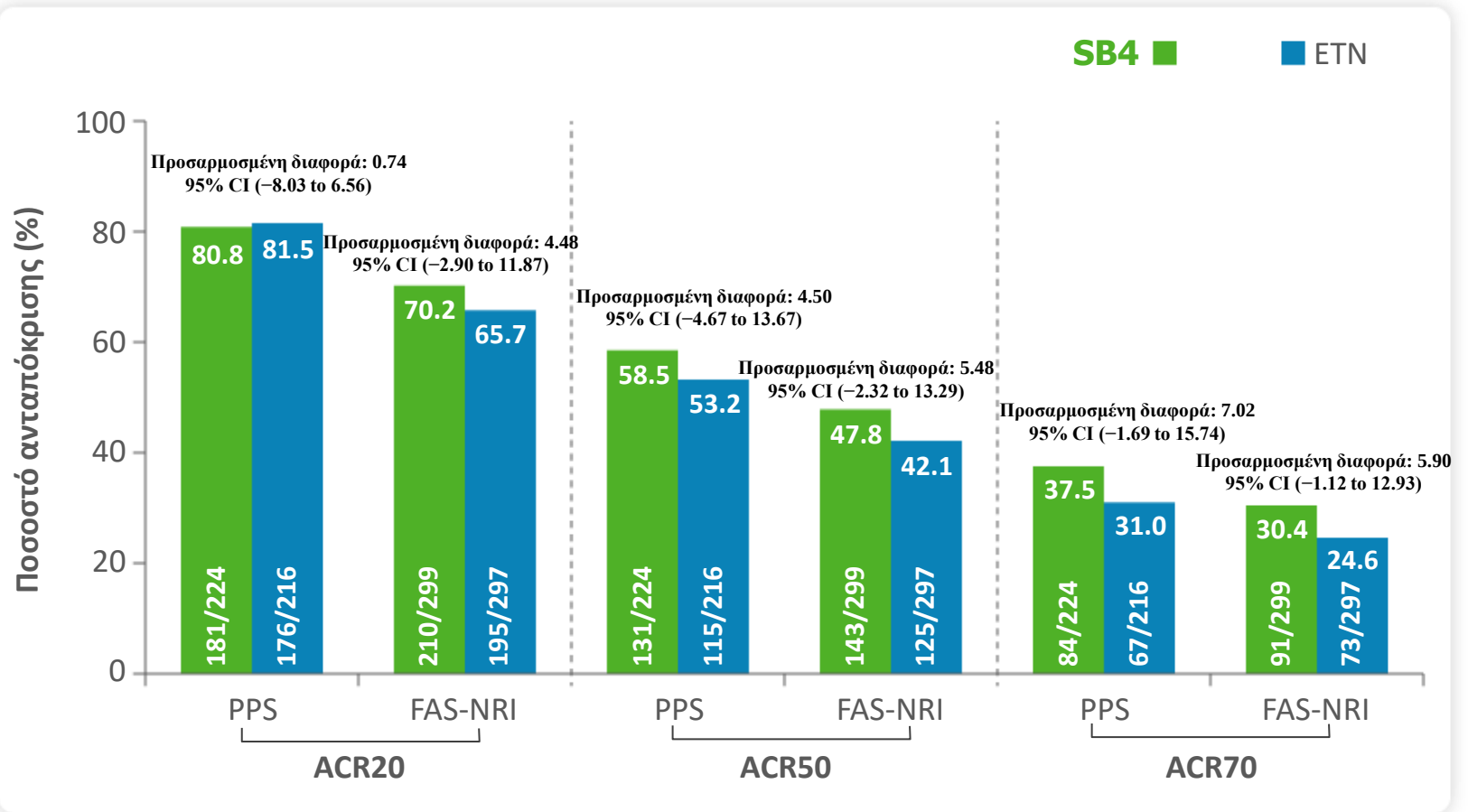
The intrasubject variability, which is product dependent, in PK parameters was 12–14% between SB4 and EU-ETN, 15–18% between SB4 and US-ETN, and 24–26% between EU-ETN and US-ETN (Table 3). These data imply that the differences in PK between SB4 and either of the two reference products are smaller than those between the EU-sourced and US-sourced reference products.

Σχεδιασμός μελέτης

- Τυχαιοποιημένη μελέτη 52 εβδομάδων με ανοικτή επέκταση 48 εβδομάδων
- 1: 1 τυχαιοποίηση σε 50 mg / εβδομάδα **SB4** έναντι ETN με υπόβαθρο MTX
- Ανοικτή περίοδο επέκτασης ενός βραχίονα έως την εβδομάδα 100

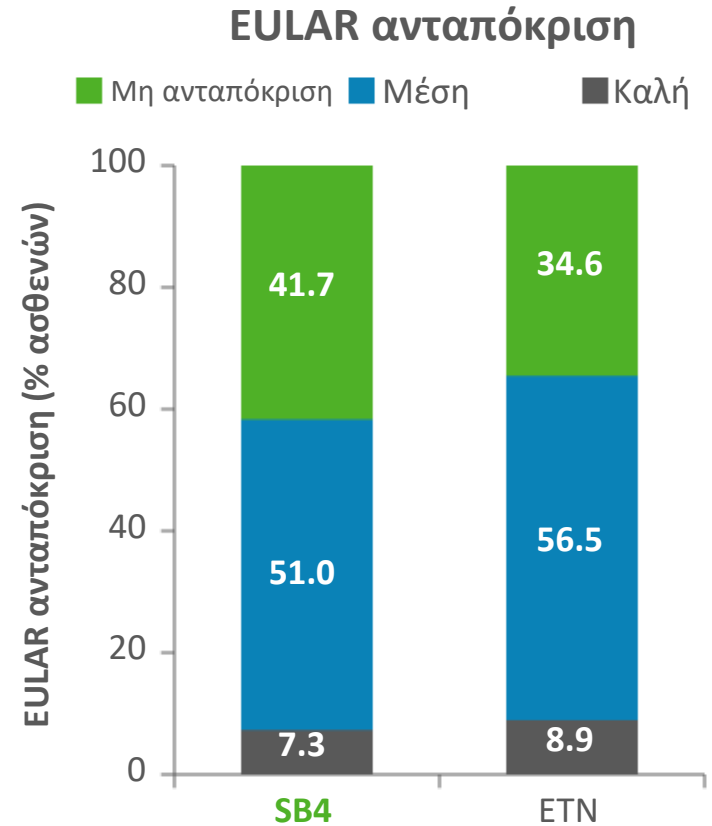
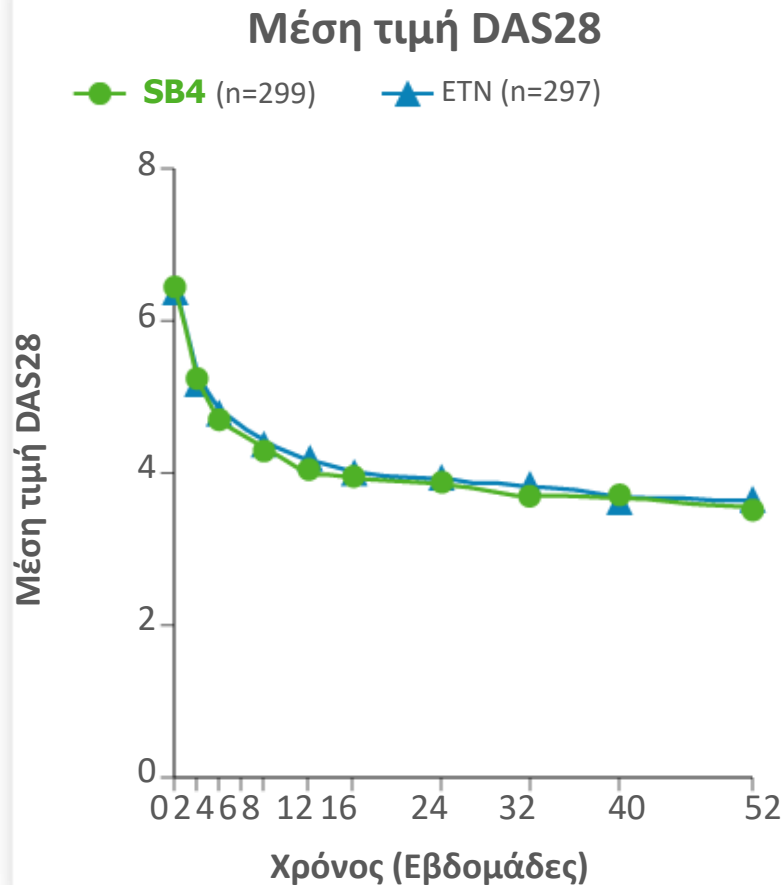


Συγκρίσιμα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20,50,70 SB4 και ETN την Εβδομάδα 52



ACR20/50/70, American College of Rheumatology 20/50/70% improvement criteria; FAS-NRI, full analysis set, non-responder imputation; PPS2, per-protocol set 2.

Συγκρίσιμη βαθμολογία DAS28 έως την εβδομάδα 52 και ανταπόκριση EULAR την εβδομάδα 52 για **SB4** και ETN



Συγκρίσιμα τελικά σημεία ασφαλείας για **SB4** και ETN την Εβδομάδα 52

Τελικό σημείο	SB4 (n=299)		ETN (n=297)	
	n	(%)	n	(%)
Τουλάχιστον 1 TEAE	175	(58.5)	179	(60.3)
Τουλάχιστον 1 SAE	18	(6.0)	15	(5.1)
Τουλάχιστον 1 TEAE που οδηγεί στη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης	16	(5.4)	20	(6.7)
Σοβαρή λοίμωξη	1	(0.3)	5	(1.7)
Ενεργός φυματίωση	0	(0.0)	0	(0.0)
Αντιδράσεις στη θέση ένεσης*	11	(3.7)	52	(17.5)
Κακοήθειες†	4	(1.3)	1	(0.3)
Θάνατος§	2	(0.7)	0	(0.0)

*Defined under the higher level term “administration site reactions”.

†SB4: gastric adenocarcinoma, basal cell carcinoma, breast cancer, lung cancer metastatic; ETN: invasive ductal breast carcinoma.

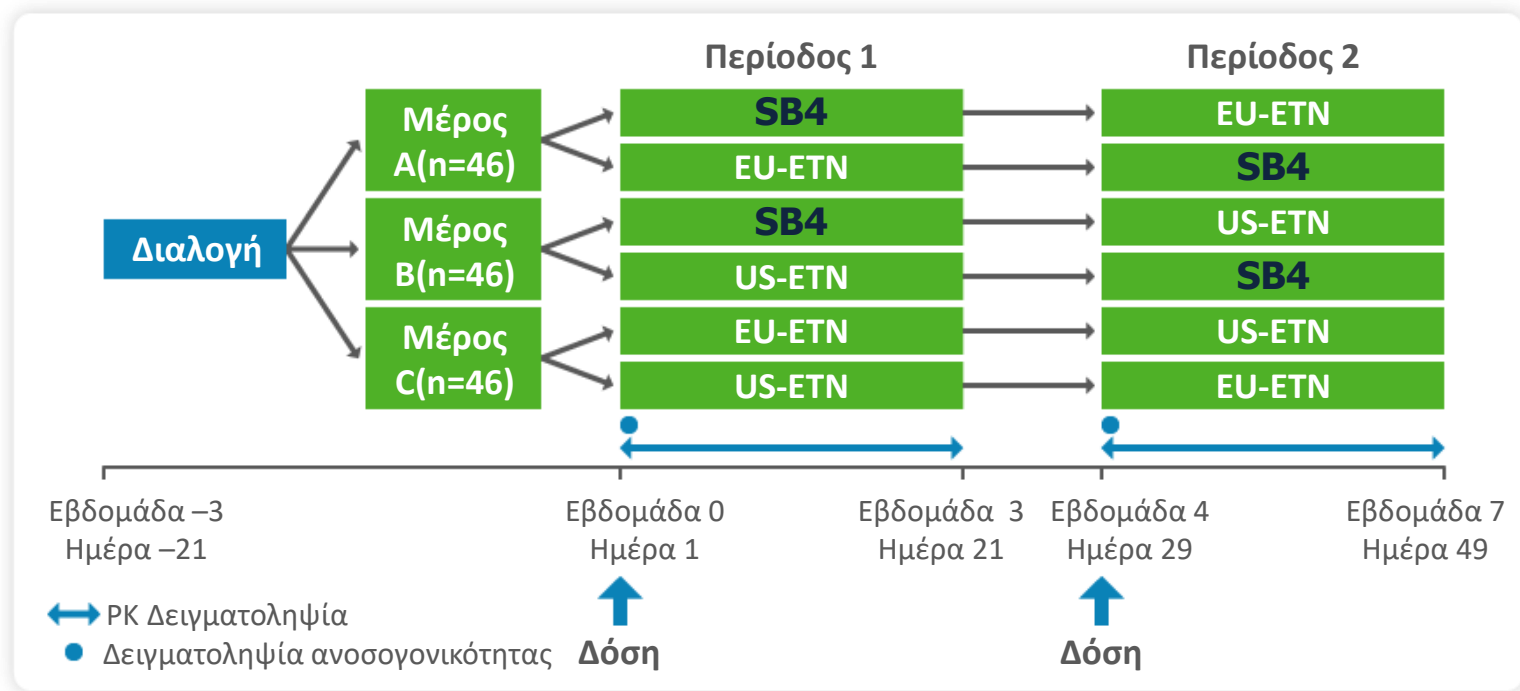
§SB4: Two deaths due to adenocarcinoma gastric and cardiopulmonary failure, which were not considered related to study drug.

ΕΡΩΤΗΜΑ 2

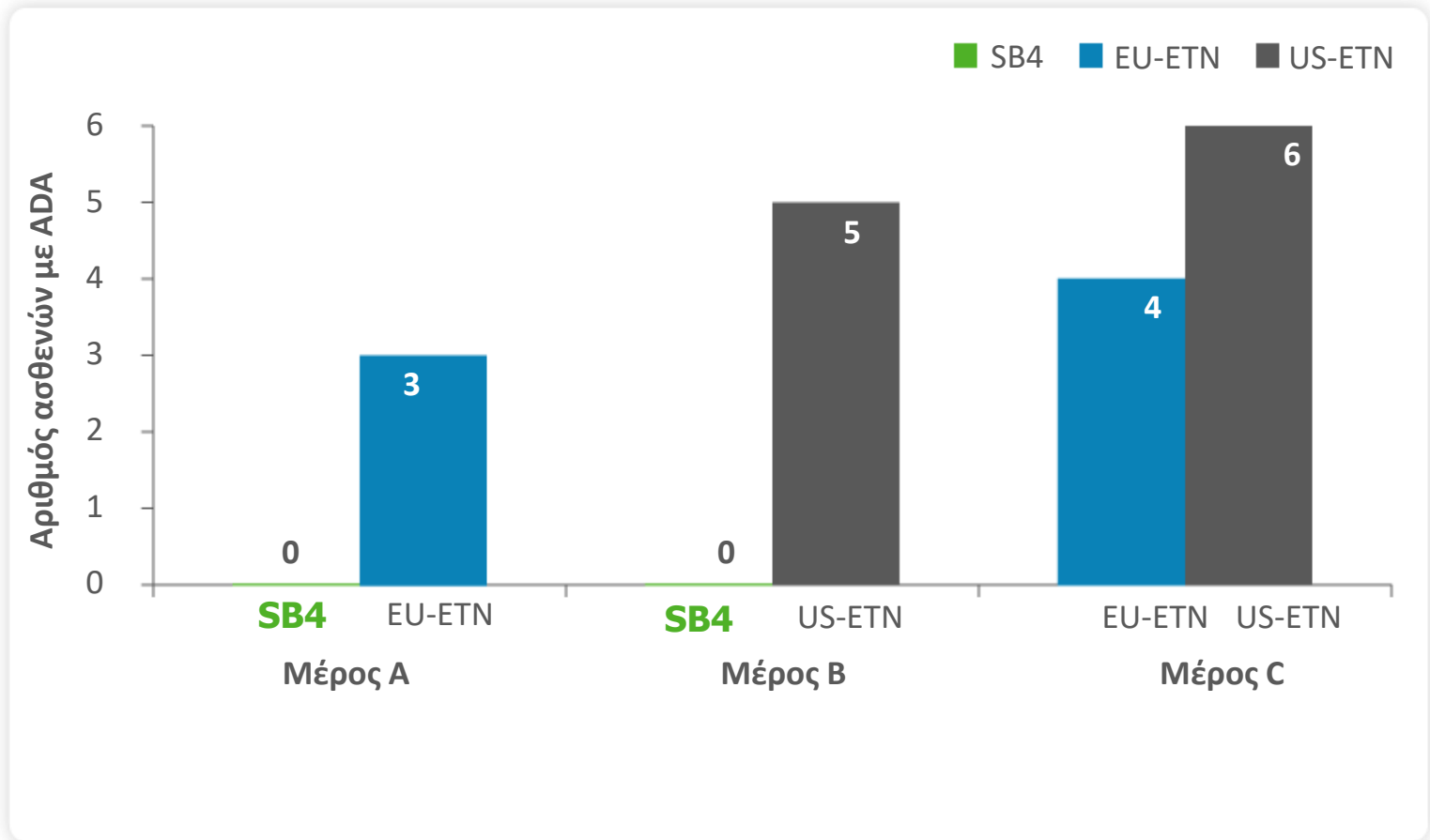
Υπάρχουν στοιχεία διαφοροποίησης του SB4 σε σχέση με την Ετανερσέπτη αναφοράς (ETN);

Σχεδιασμός μελέτης

138 υγιείς άρρενες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μία εφάπαξ δόση **SB4**, EU-ETN ή US-ETN 50 mg με υποδόρια ένεση την περίοδο 1, ακολουθούμενη από διασταυρούμενη θεραπεία στην περίοδο 2.



Ανοσογονικότητα: χαμηλότερη συχνότητα ADAs στο **SB4**



ADA, anti-drug antibody; ETN, etanercept; NAb, neutralising antibodies.

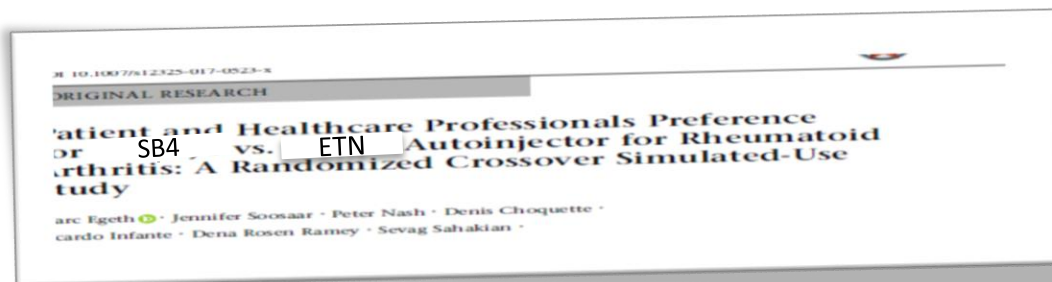
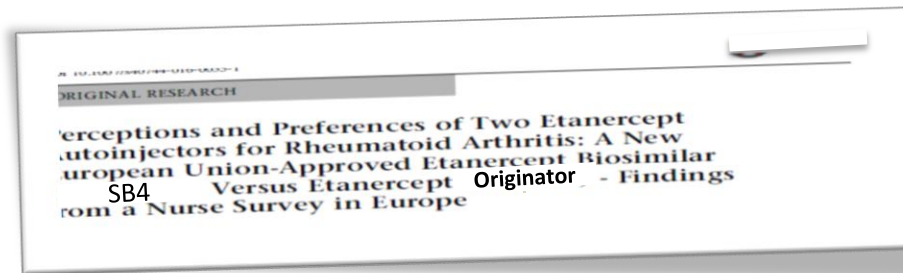
Αριθμητική ανισορροπία στις αντιδράσεις στο σημείο χορήγησης (ISR's: injection site reactions)

ISR: "Αντιδράσεις στο σημείο χορήγησης"

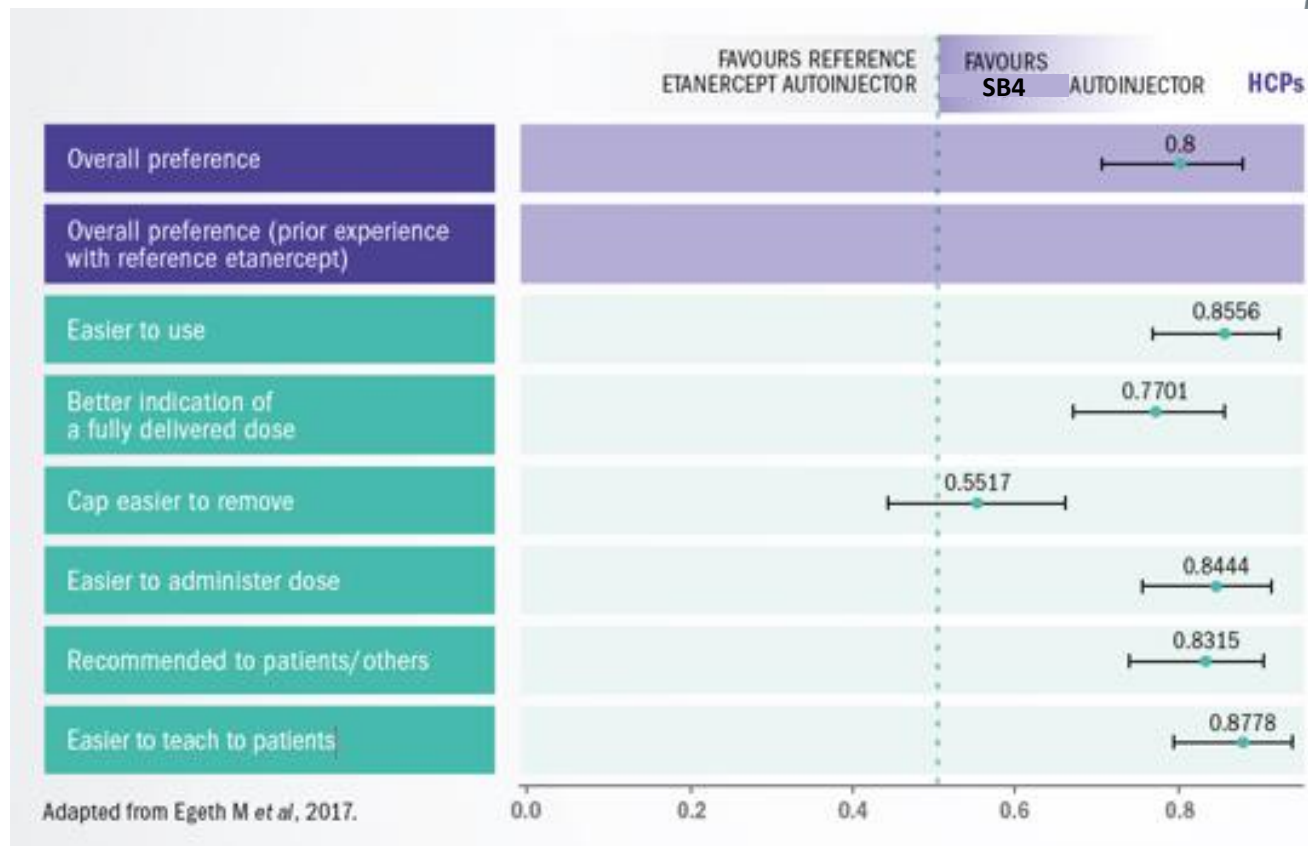
SB4 n=299			ETN n=297		
Συμβάντα	Αριθμός Ασθενών	%	Συμβάντα	Αριθμός Ασθενών	%
22	11	3.7	156	51	17.2

- Η ανάλυση της υποομάδας αποκάλυψε ότι η επίπτωση των ISR's δεν επηρεάστηκε από τη θετική ή αρνητική κατάσταση των αντισωμάτων κατά του φαρμάκου

Δημοσιεύσεις για την προτίμηση ασθενών και Ε.Υ στην πένα του **SB4** σε σύγκριση με την πένα ETN

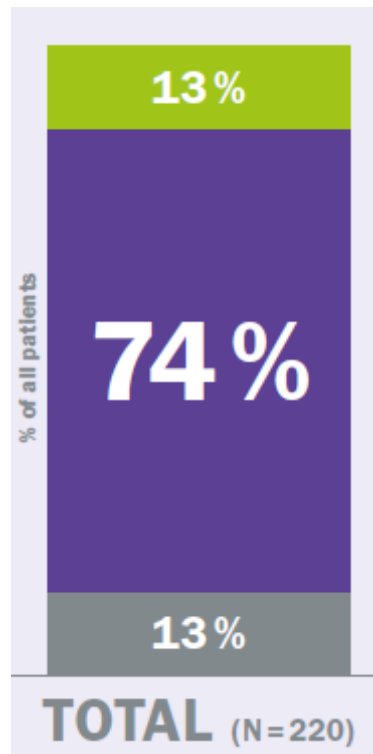


Εκτιμήσεις Ιατρών αναφορικά με τις πένες της Ετανερσέπτης (**SB4** και ETN αναφοράς)



(N = 90)

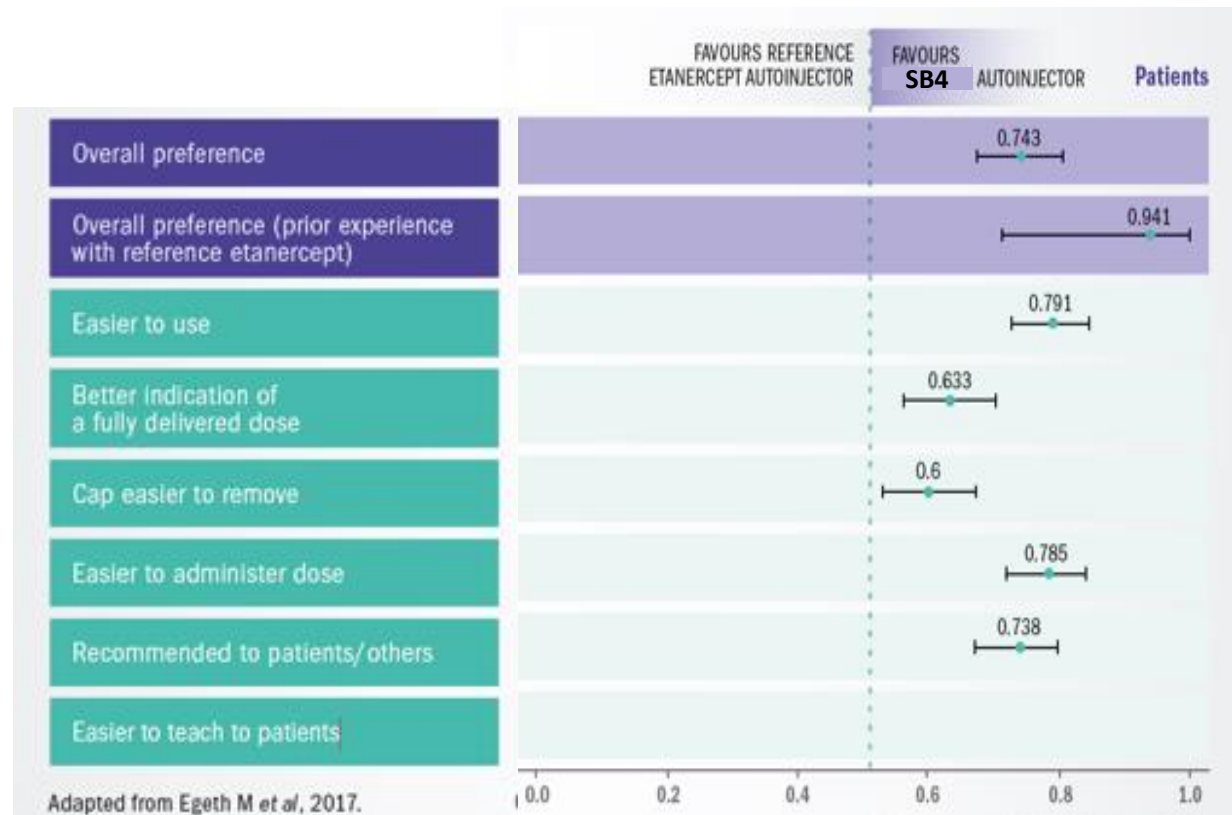
Εκτιμήσεις ασθενών αναφορικά με τις πένες της Ετανερσέπτης (**SB4** και ETN αναφοράς)^{1,2}



■ NO PREFERENCE FOR EITHER DEVICE

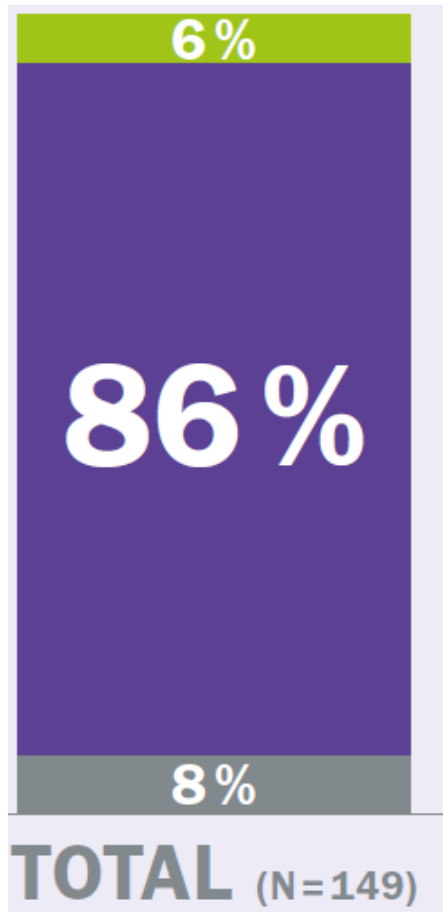
■ SB4 PEN

■ ETN PEN

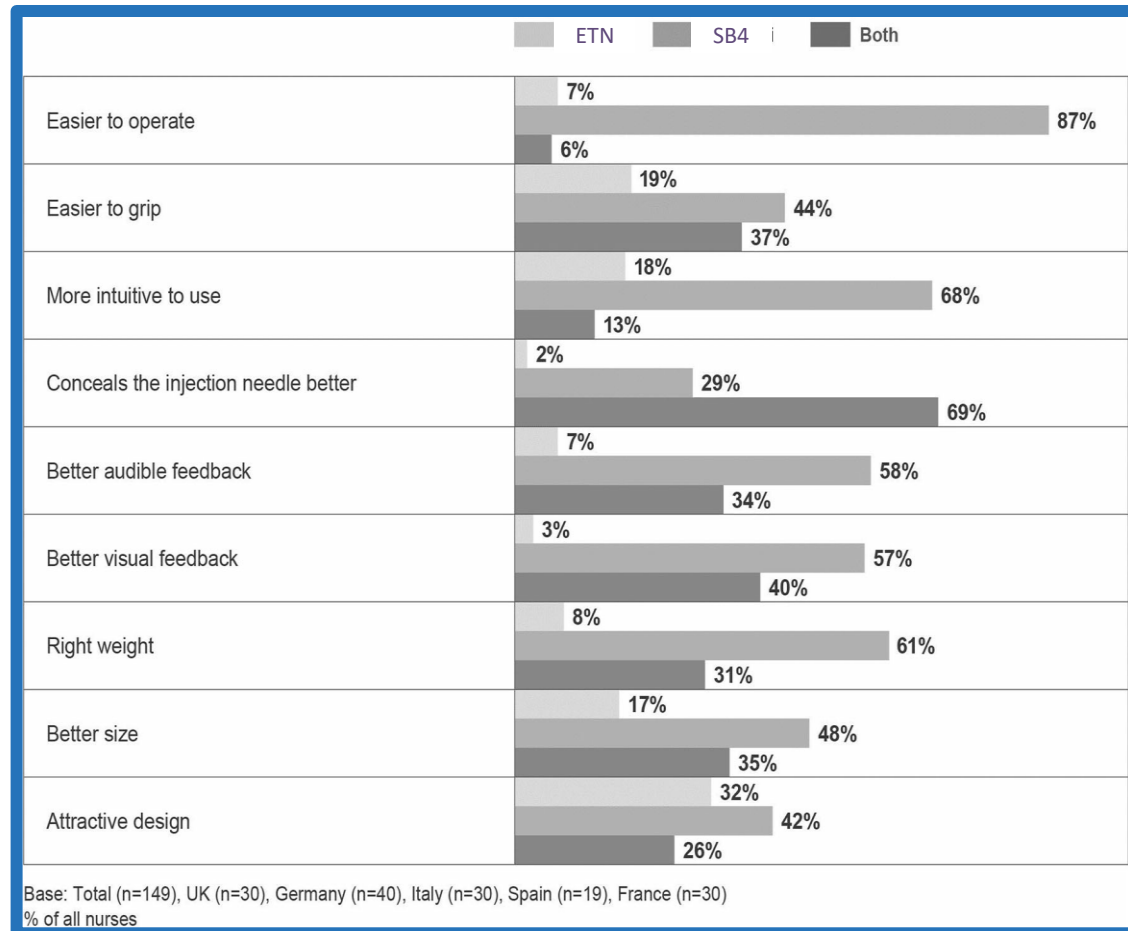


Patients (N = 191)

Εκτιμήσεις Νοσηλευτριών αναφορικά με τις πένες της Ετανερσέπτης (SB4 και ETN αναφοράς)



■ NO PREFERENCE FOR EITHER DEVICE
 ■ SB4 ■ PEN
 ■ ETN PEN



ΕΡΩΤΗΜΑ 3

Ποιοι είναι οι «κατάλληλοι ασθενείς» για το SB4 ?

- Ασθενείς πρωτοθεραπευόμενοι με Β.Π (naïve);
- Ασθενείς που αποτυγχάνουν με άλλους Β.Π;
- Ασθενείς σε θεραπεία με Ετανερσέπτη αναφοράς (ETN) ;

Σύνοψη των ανακοινωμένων και δημοσιευμένων RWE μελετών για το SB4

Study	No. of patients included	Study design	Control group	Duration of follow-up	Key results
Glintborg B et al (DANBIO)¹	1,623	Prospective Danish registry (DANBIO) study	ETN-treated non-switchers	1 year	80% of patients were switched to SB4 18% of switchers discontinued
Glintborg B et al (DANBIO)²	1,641	Prospective Danish registry (DANBIO) study	Back-switchers vs switchers	1 year	Reasons for back switching appeared to be subjective rather than objective (nocebo effect)
Tweehuysen L, et al. (BIO-SPAN)³	635	Prospective single-centre transition study (BIO-SPAN)	Historic cohort	6 months	90% patients persisted vs 92% in the comparison cohort
Szlumper C, et al.⁴	103	Reported early experience from Guy's and St Thomas' Hospital	N/A	5 months	103/109 patients agreed to switch Cost saved in first 7 months of financial year: £112,410
Rabbitts R, et al.⁵	44	Masgrove Park Hospital (UK) early clinical review	N/A	~5 months	84% have confirmed efficacy Patients expressed a preference for SB4 pen due to ease of use and fewer ISRs
De Cock, et al. (BSRBR)⁶	173	Preliminary retrospective study using BSRBR registry	N/A	~6 months*	Cost was the main reason for switching 83% of patients
Holroyd C, et al.⁷	92	Retrospective cross-over RCT	Historic cohort	6 months	Educational program prior to switch led to high uptake by patients There was a low rate of discontinuation due to inefficacy or AE
Sigurdardottir V, et al.⁸	147	Swedish single-centre experience	Historic cohort	9 months	Switching was acceptable Low mean DAS28 maintained in RA and PsA groups
Strangfeld A, et al. (RABBIT)⁹	283	Prospective German registry (RABBIT) study	ETN-treated patients	6 months	Comparable retention rates and AE profile between biologic-naïve patients starting on SB4 or ETN
Al Tabaa O, et al.¹⁰	183	French single-centre experience	N/A	>1 year [†]	Physician's behaviour affects patient's acceptance to switch to a biosimilar
Haugeberg G, et al.¹¹	191	Norwegian single-centre experience	N/A	1.23 years	Non-medical switch is well tolerated with no impairment in disease measures

N/A, not applicable; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; RCT, randomized controlled trial; RWE, real-world evidence; SB4, biosimilar etanercept.

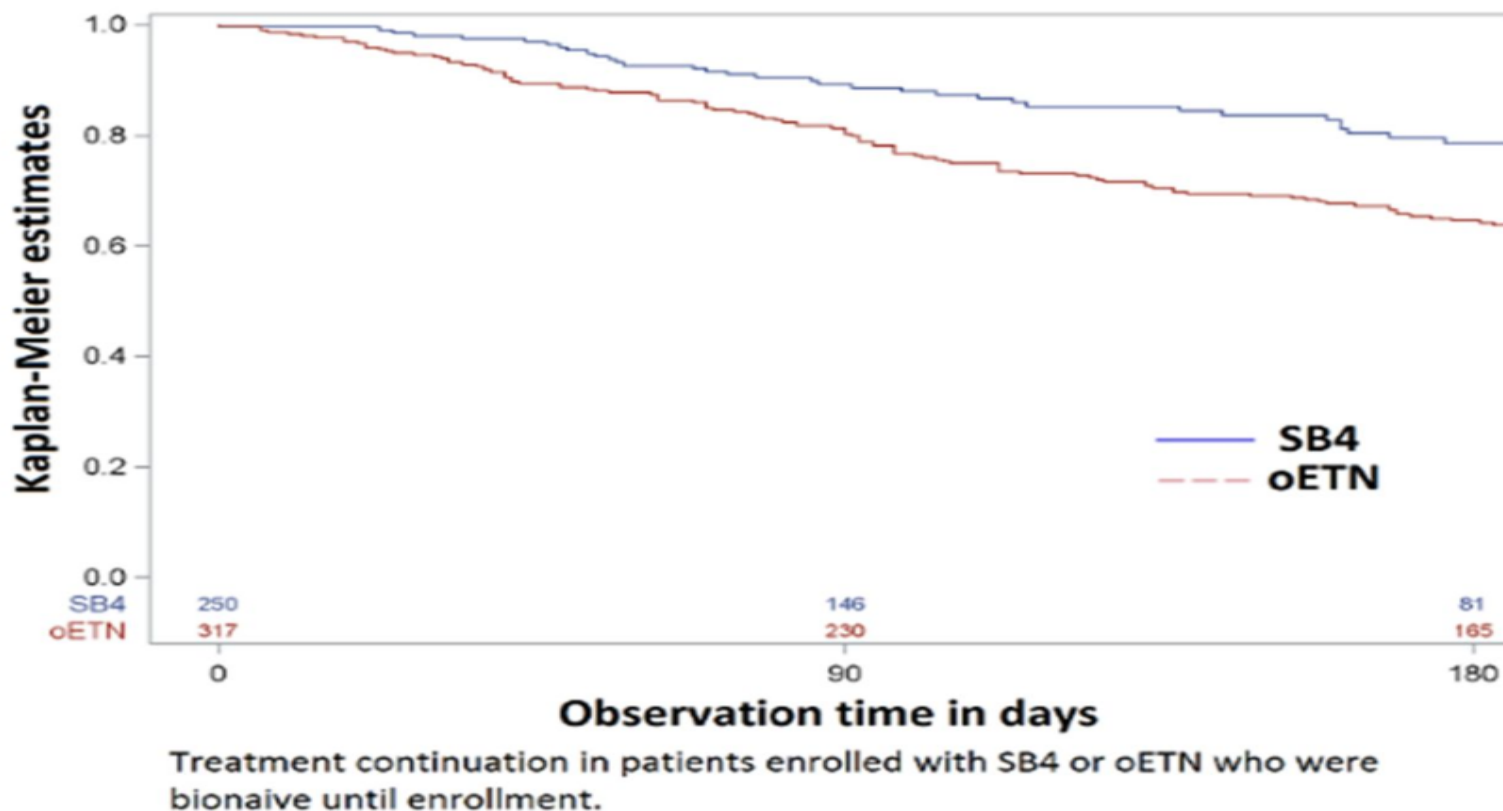
Ασθενείς πρωτοθεραπευόμενοι με Β.Π (naïve)

Μελέτες Έναρξης Βιολογικών Παραγόντων (Naïve Ασθενείς)

Το ποσοστό διακοπής και το προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμο για τις ομάδες που ξεκίνησαν θεραπεία είτε με το βιοομοειδές είτε με το φάρμακο αναφοράς



Ποσοστά διατήρησης στη θεραπεία σε διάστημα 6 μηνών για SB4 και Ετανερσέπτη αναφοράς οETN



Ασθενείς που αποτυγχάνουν με άλλους Β.Π

Ασθενείς σε θεραπεία με Ετανερσέπτη αναφοράς (ETN)

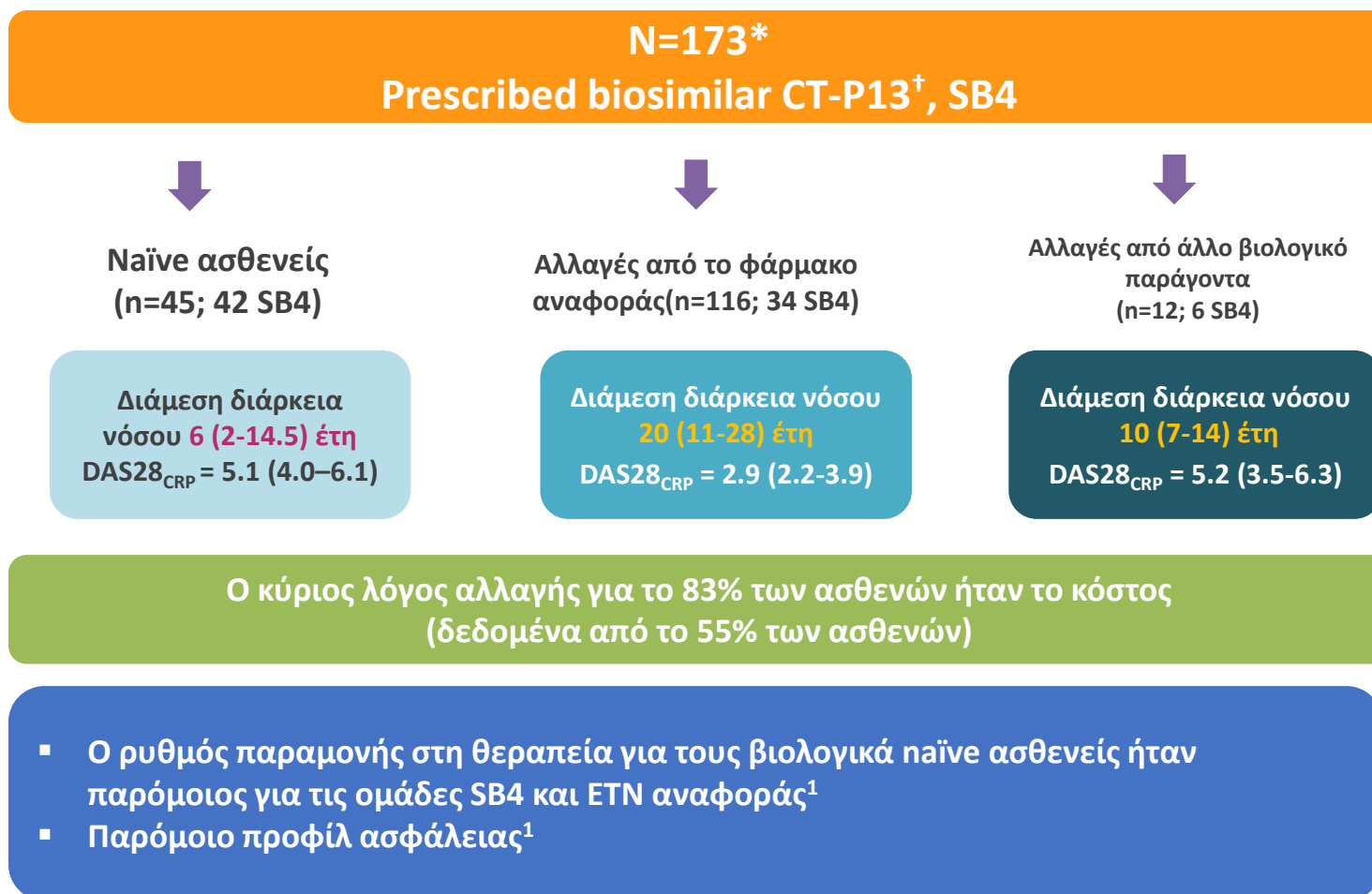
Δεδομένα από registries για “switching”



Οι περισσότερες μελέτες switching έδειξαν ότι:

Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν θεραπεία από το φάρμακο αναφοράς στο βιοομοειδές χωρίς μείωση αποτελεσματικότητας ή αύξηση των ΑΕ.

Τα biosimilars χρησιμοποιούνται τόσο σαν πρώτη γραμμή θεραπείας όσο και σε αλλαγές επί αποτυχίας άλλων βιολογικών παραγόντων



*As of 10/04/2016.†Study included both infliximab biosimilars. BSRBR-RA, British Society for Rheumatology Biologics Register for RA.

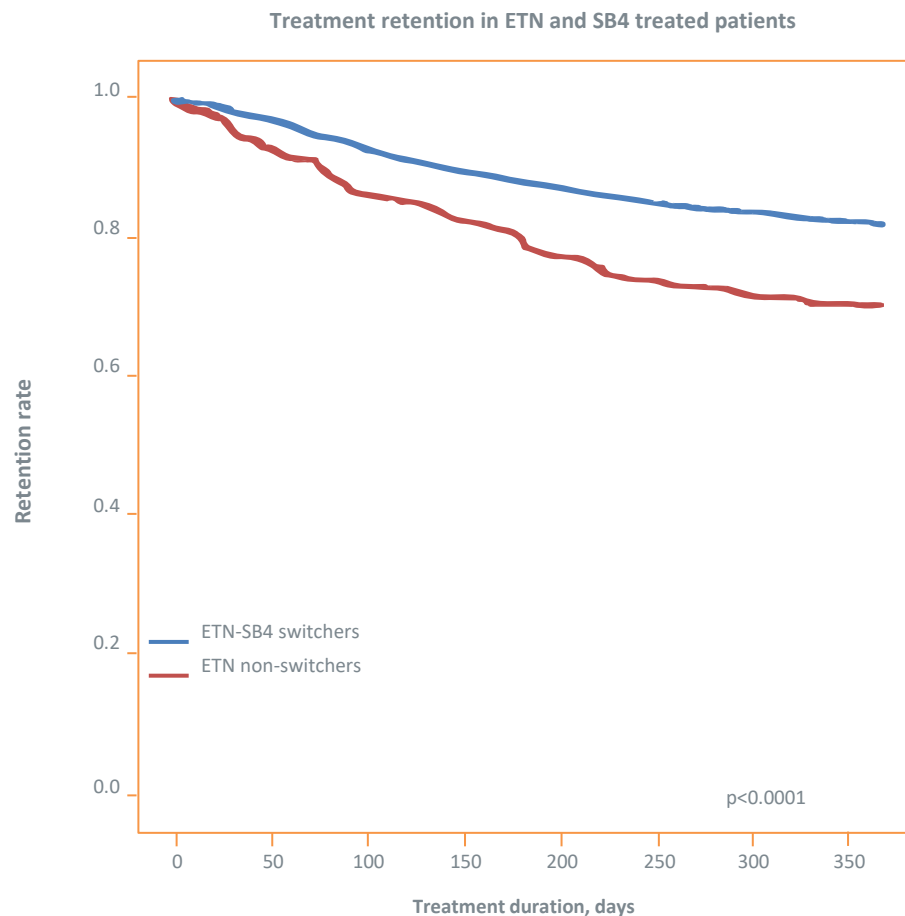
1,621 ασθενείς που άλλαξαν (79%) θεραπεία σε **SB4**
και 440 ασθενείς που δεν άλλαξαν (21%)

	Disease activity, median(IQR)			P*
	pre-switch	switch	post-switch	
RA, n=891				
DAS28	2.1 (1.7-2.9)	2.1 (1.6-2.9)	2.2 (1.6-3.1)	0.2
HAQ	0.6 (0.2-1.3)	0.8 (0.1-1.3)	0.8 (0.3-1.3)	0.7
CRP, mg/l	3 (1-7)	2 (1-6)	3 (1-6)	0.02
VAS global, mm	30 (13-57)	28 (13-55)	31 (11-62)	0.1
PsA, n=335				
DAS28	2.0 (1.5-2.6)	2.0 (1.6-2.8)	2.1 (1.5-3.0)	0.7
HAQ	0.5 (0.1-1.1)	0.5 (0.0-1.1)	0.5 (0.1-1.1)	0.7
CRP, mg/l	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	0.04
VAS global, mm	31 (12-58)	30 (13-54)	32 (13-59)	0.2
SpA, n=322				
BASDAI, mm	33 (15-51)	27 (12-48)	29 (16-47)	0.03
CRP, mg/l	3 (1-6)	3 (1-5)	3 (1-5)	0.4
VAS global, mm	34 (16-59)	30 (12-53)	31 (15-53)	0.04
ASDAS	2.0 (1.3-2.8)	1.9 (1.2-2.7)	1.9 (1.3-2.7)	0.1

Παρόμοια δραστηριότητα νόσου 3 μήνες πριν και 3 μήνες μετά την
μη ιατρική αλλαγή από ETN σε **SB4**.

Μικρότερο ποσοστό ασθενών που άλλαξε στο βιοομοειδές διέκοψε τη θεραπεία σε σύγκριση με τους non-switchers

- Παραμονή στη θεραπεία για 1 έτος:
 - **Switchers: 83%** (79–87)
 - *Non-switchers: 77%* (72–82)
- Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε ύφεση και από τις δύο ομάδες παρέμειναν στη θεραπεία σε σχέση με αυτούς σε μη ύφεση (HR=1.7 [95% CI 1.3–2.2]) and *non-switchers* (HR=2.4 [95% CI 1.7–3.6])

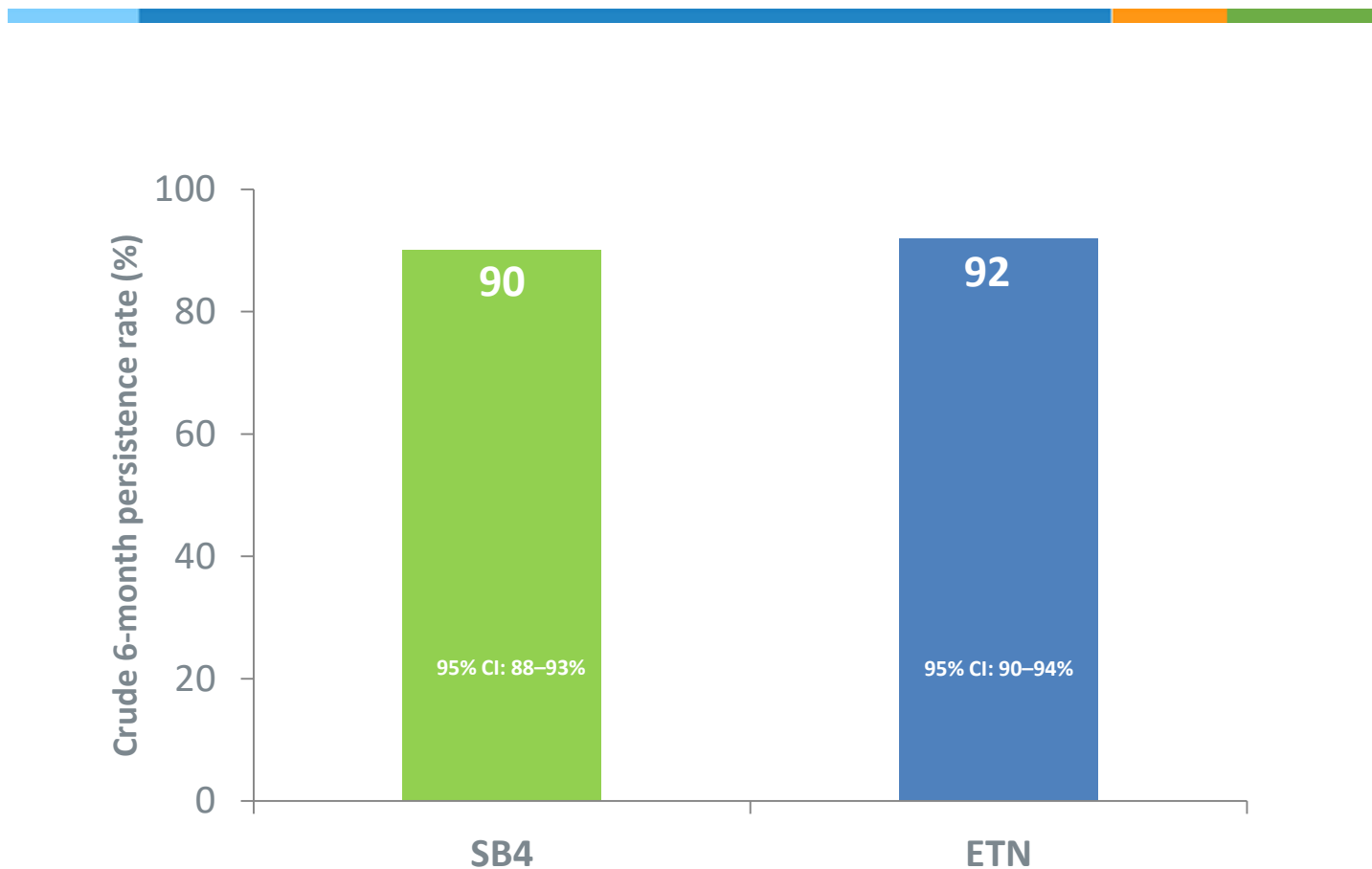


Baseline δημογραφικά χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με την απόσυρση από την θεραπεία, ανά κατηγορία νόσου

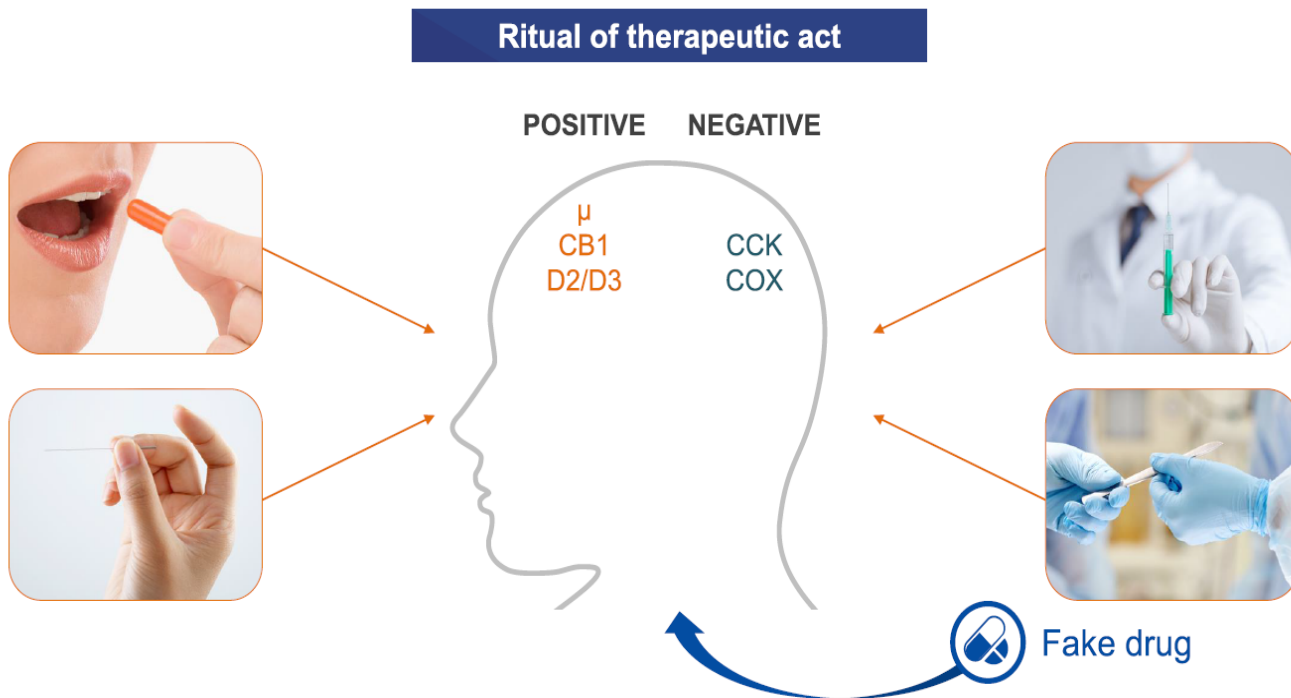
RA	p	PsA		AxSpA	p
Μη συγχορήγηση MTX	<0,05	Μη συγχορήγηση MTX	<0,05	Υψηλότερο PGA	0,07
Υψηλότερο PGA	<0,05	Γυναίκες	<0,05		
		Χαμηλότερες δόσεις SB4	<0,05		
		Υψηλότερο PGA	0,08		



Παρόμοια ποσοστά παραμονής στη θεραπεία
για την ομάδα του **SB4** σε σχέση με την ιστορική κοόρτη του ETN



Τι είναι το Placebo και το Nocebo?



Θετική η επίδραση των στρατηγικών επικοινωνίας κατά την αλλαγή θεραπείας σε βιοομοειδή

Οι μελέτες *BIO-SWITCH* και *BIO-SPAN* εξέτασαν την επίδραση των διαφορετικών στρατηγικών επικοινωνίας στα ποσοστά αποδοχής και παραμονής μετά την μετάβαση από τα προϊόντα αναφοράς στα βιοομοειδή

BIO-SWITCH N=196

- Επιστολή στον ασθενή σχετικά με την αλλαγή
- Τηλεφωνική επικοινωνία για παρακολούθηση
- 4 χορηγήσεις της θεραπείας

BIO-SPAN N=636

- Επιστολή στον ασθενή σχετικά με την αλλαγή
- Τηλεφωνική επικοινωνία για παρακολούθηση
- Θεραπεία που χορηγείται ατομικά
- Τα χαμηλά κόστη και οι μειωμένες ISRs επισημαίνονται στους ασθενείς
- Εκπαιδεύσεις των επαγγελματιών υγείας σχετικά με το χειρισμό των ενστάσεων για την αποφυγή του **nocebo effect**

Συμπεράσματα από δεδομένα registries (naïve & switching)



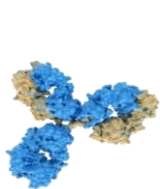
- Ο ρυθμός παραμονής στη θεραπεία για τους βιολογικά naïve ασθενείς, αλλά και για αυτούς που αλλάξαν ήταν παρόμοιος για τις ομάδες SB4 και ETN αναφοράς^{1,2,3,4}
- Παρόμοιο προφίλ ασφάλειας και διατήρησης αποτελεσματικότητας^{1,2,3,4}
- Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν θεραπεία από το φάρμακο αναφοράς στο βιοομοειδές χωρίς μείωση αποτελεσματικότητας ή αύξηση των ΑΕ^{3,4}
- Ο συνδυασμός της **μη υποχρεωτικής αλλαγής** και της **σωστής επικοινωνίας** προς τον ασθενή σχετίστηκε με ελαφρά αυξημένη παραμονή στη θεραπεία και λιγότερη αύξηση στη δραστηριότητα της νόσου⁴
- Η διακοπή της θεραπείας μετά από switching ήταν αυξημένη για τους ασθενείς που δεν ήταν σε **ύφεση**³

ΕΡΩΤΗΜΑ 4

Ποια είναι η εξοικονόμηση που μπορούν να προσφέρουν τα biosimilars ;

- Με την εμφάνιση της βιοομοιότητας, ένα βιοομοειδές μπορεί να βασιστεί στην εμπειρία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που αποκτήθηκε με το φάρμακο αναφοράς. Έτσι αποφεύγεται η περιττή επανάληψη των κλινικών δοκιμών που έχουν ήδη διεξαχθεί για το φάρμακο αναφοράς.

Reference products



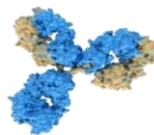
10–15 years



>1B USD



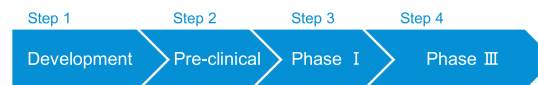
Biosimilars



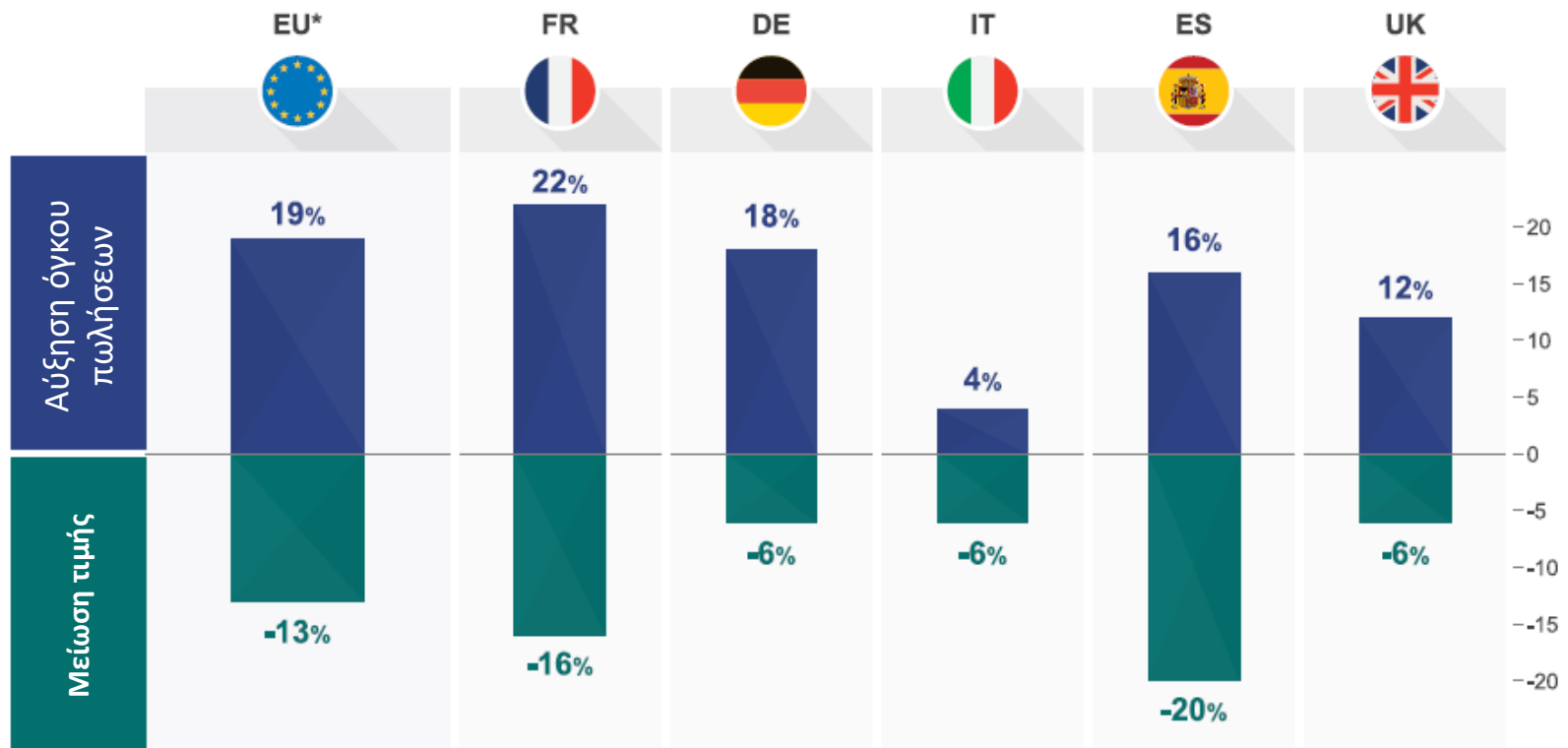
8–10 years



0.1–0.2B USD

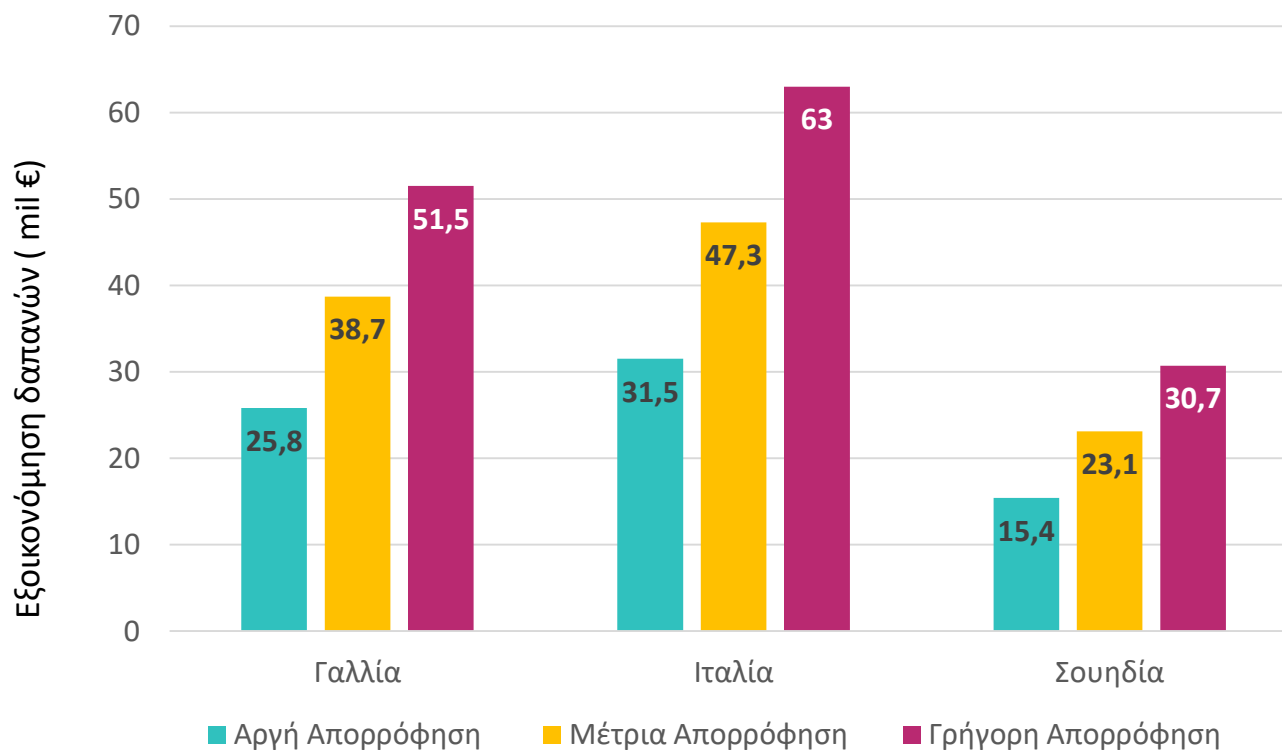


Φαρμακοοικονομικός αντίκτυπος των αντί-TNF βιοομοειδών στην Ευρώπη από τον Δεκέμβριο του 2016



*EU (AU, BE, BU, CZ, DK, FI, FR, DE, GR, HU, IE, IT, NL, NO, PL, PT, RO, SK, SJ, ES, SE, CH, UK)

Εξοικονόμηση δαπανών μετά τη κυκλοφορία του βιοομοειδούς ETN σε Γαλλία, Ιταλία και Σουηδία συγκεντρωτικά σε 3 έτη



Η είσοδος των βιοομοειδών των τριών anti-TNFs (infliximab, etanercept και adalimumab) στην Ευρώπη εκτιμάται να αποφέρει μια συνολική εξοικονόμηση **11,44 δις** δολαρίων μεταξύ 2015 και 2020.¹

Τα biosimilars προσφέρουν άμεση εξοικονόμηση δαπανών και αυξάνουν την πρόσβαση των ασθενών σε αποτελεσματική θεραπεία

- Οι δαπάνες για βιολογικούς παράγοντες στις ρευματικές παθήσεις είναι > € 10.000 ανά ασθενή ανά έτος παγκοσμίως¹
- Το 2012 οι ετήσιες παγκόσμιες πωλήσεις για τις ρευματικές παθήσεις ανέρχονταν στα 30 δισεκατομμύρια δολάρια, εκ των οποίων τα 20 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ αφορούσαν βιολογικούς παράγοντες¹



*2007–2020: αναμενόμενη εξοικονόμηση από 16 biosimilars που βρίσκονται σε κυκλοφορία στην Ε.Ε³.

TNF-α, tumor necrosis factor-alpha.; ADL, reference adalimumab; ETN, reference etanercept; INF, reference infliximab.

1. Rovira J, et al. Available at: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.357.2218&rep=rep1&type=pdf>. Last accessed September 2018; 2. Rovira J, et al. GaBI Journal 2013;2:30–5;

3. Hausteiner R, et al. GaBI Journal 2012;1:120–6; 4. Biogen. First Quarter 2018: Financial Results and Business Update. Available at: <http://investors.biogen.com/static-files/32f74a57-0180-4f4e-8540-f9480f4403e7>. Last accessed September 2018.

Οφέλη των βιοομοειδών στην κλινική πρακτική

