

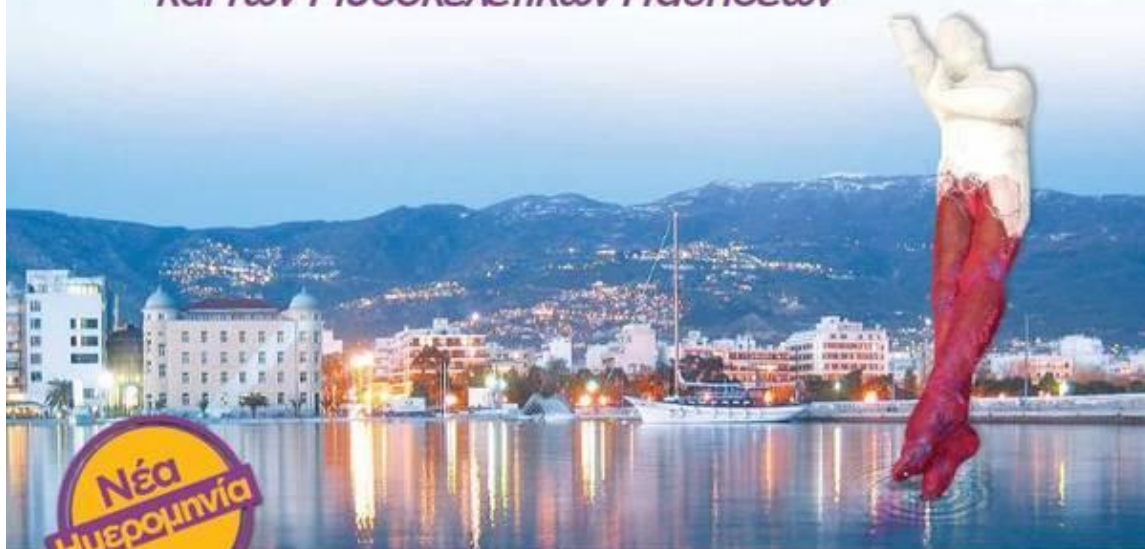


ΕΠΕΜΥ

Επιστημονική Εταιρεία
για τη Μυοσκελετική Υγεία

12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο

*Ολοκληρωμένη διαχείριση των Φλεγμονωδών
και των Μυοσκελετικών Παθήσεων*



29 Οκτωβρίου - **01** Νοεμβρίου 2020

Ξενοδοχείο Valis

Βόλος

www.epemy.gr

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Δηλώνω ότι έχω λάβει τιμητική αμοιβή για αυτή την παρουσίαση

Ορισμός βιοομοειδών

✓ World Healthcare Organization (WHO)¹

.... ένα βιοθεραπευτικό προϊόν παρόμοιο όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα με ένα ήδη αδειοδοτημένο βιοθεραπευτικό προϊόν αναφοράς

(A biotherapeutic product similar in terms of quality, safety, and efficacy to an already licensed reference biotherapeutic product)

✓ European Medicines Agency (EMA)²

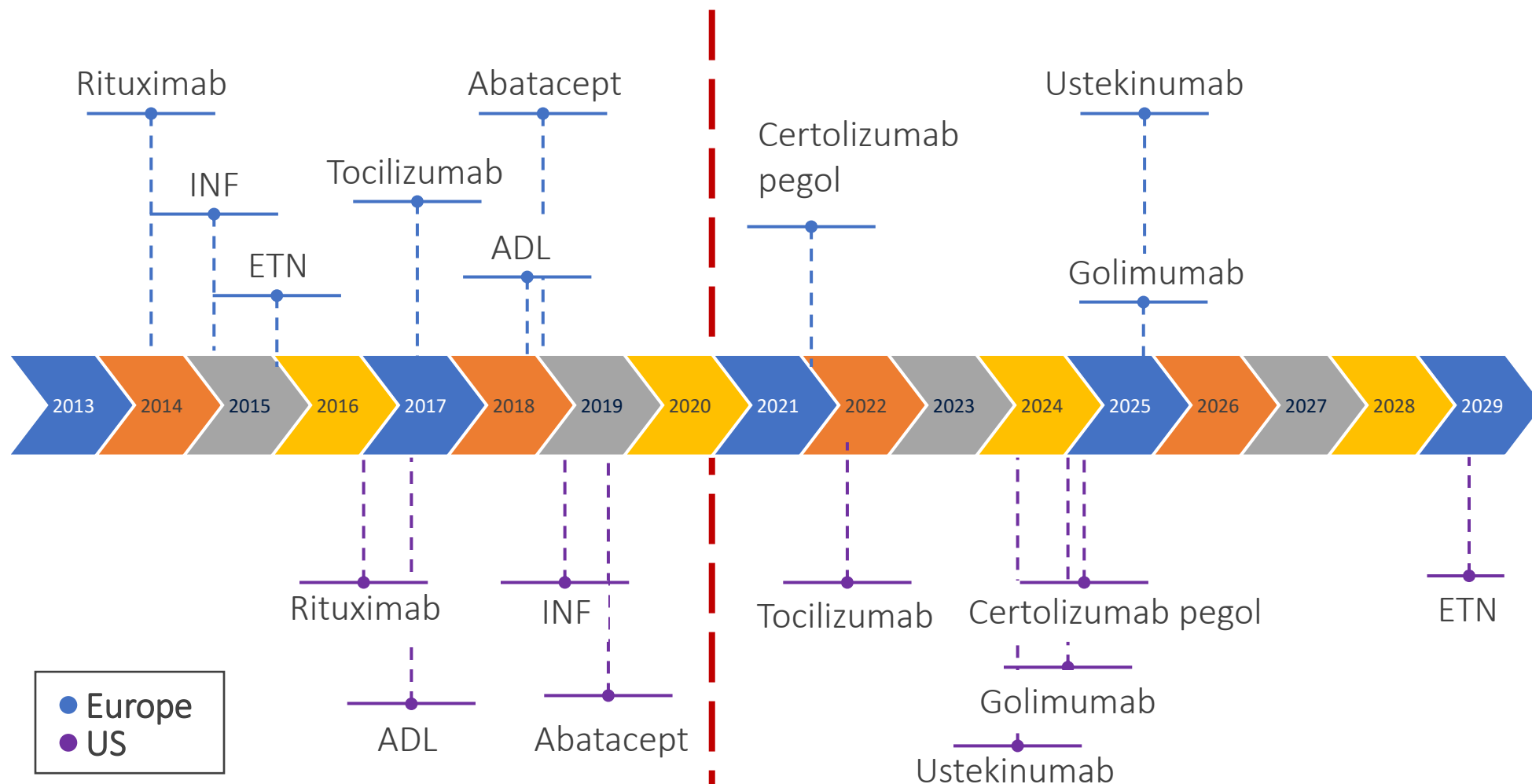
... βιολογικό φάρμακο πολύ παρόμοιο με ένα άλλο ήδη εγκεκριμένο στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) βιολογικό φάρμακο, για το οποίο τα δικαιώματα αποκλειστικότητας εμπορίας έχουν λήξει. Τα βιοομοειδή πρέπει να αποδείξουν μέσω ολοκληρωμένων μελετών συγκρισιμότητας με το βιολογικό φάρμακο "αναφοράς" ότι είναι πολύ παρόμοια και ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του βιοομοειδούς και του φαρμάκου αναφοράς αναφορικά με την ασφάλεια, την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα

(A biosimilar is biological medicine highly similar to another already approved biological medicine in the European Union (EU), for which marketing exclusivity rights have expired. They are required to demonstrate through comprehensive comparability studies with the “reference” biological medicine that it is highly similar and that there are no clinically meaningful differences between the biosimilar and the reference medicine in terms of safety, quality and efficacy)

1. “WHO Questions and Answers: similar biotherapeutic products”, https://www.who.int/biologicals/expert_committee/QA_for_SBP_ECBS_2018.pdf?ua=1 as accessed October 2020

2. “Biosimilar medicines: Overview”, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview> as accessed October 2020

Διανύουμε την “εποχή των βιομοειδών”;



Ανάπτυξη βιοομοειδών:

Η ανάπτυξη ενός βιοομοειδούς είναι μια πολυετής διαδικασία υψηλής τεχνολογίας και κόστους¹

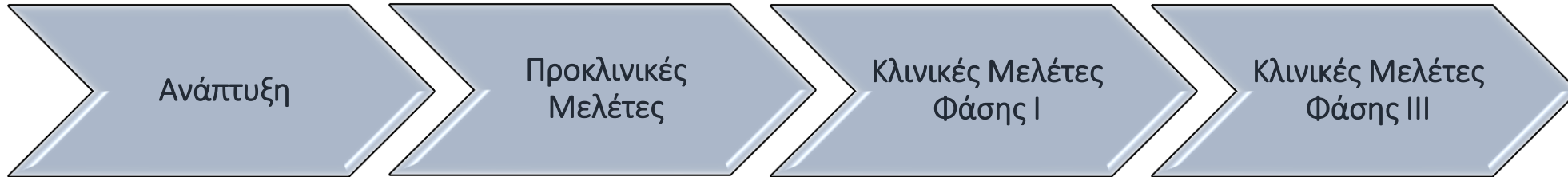
Βιοομοειδές



8 χρόνια¹



300M USD²



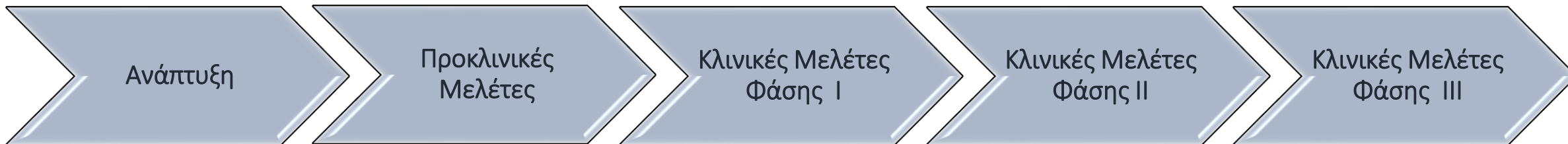
Βιολογικός παράγοντας αναφοράς



>10 χρόνια³



1.2B USD⁴



1. Agbogbo FK, et al. Current perspectives on biosimilars. Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology (2019) 46:1297 -1311
2. Rickwood S, Di Base S. IMS Health, 2013.
3. <https://www.graduateinstitute.ch/sites/internet/files/2019-10/GHC-webinar-data-drugs.pdf> as accessed October 2020
4. C.J. Kelly and F.A. Mir, BMJ 2009;339:b3276. European Generic Medicines Association, Biosimilar Medicines (2007)

ΦΑΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

ΦΑΣΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ	ΣΤΟΧΟΣ	ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ
1	10 - 100	Έλεγχος με χαμηλή δόση φαρμάκου για ασφάλεια, δοσολογία παρενέργειες	Όχι
2	Άνω των 100	Δοσολογία Placebo ελεγχόμενη	Μερικές φορές
3	Εκατοντάδες έως χιλιάδες	Αποτελεσματικότητα, πλεονεκτήματα , παρενέργειες	Ναι συνήθως πολυκεντρικές
4	Εκατοντάδες έως χιλιάδες	Μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι	Όχι

Η ανάπτυξη των βιοομοειδών ρυθμίζεται αυστηρά από τον EMA: απαιτείται μια σταδιακή προσέγγιση για την επιβεβαίωση της ομοιότητας του βιοομοειδούς με το προϊόν αναφοράς του¹

Η βηματική προσέγγιση

Παραδοσιακή προσέγγιση για το φάρμακο αναφοράς



Καθιέρωση αποτελεσματικότητας
/ ασφάλειας

Προσέγγιση για το βιοομοειδές



Καθιέρωση κλινικής ισοδυναμίας
με το φάρμακο αναφοράς

Ευαισθησία στις διαφορές

Το προϊόν εμπιστοσύνης είναι πολύ παρόμοιο

Προσαρμογή από EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. EMA 2014. Richardson P 2015

- ✓ Τα μη κλινικά και κλινικά δεδομένα που απαιτούνται για την έγκριση ενός βιοομοειδούς είναι διαφορετικά από εκείνα που απαιτούνται για ένα νέο βιολογικό φάρμακο¹
- ✓ Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι, με την απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας, το βιοομοειδές βασίζεται στην εμπειρία που αποκτήθηκε με το φάρμακο αναφοράς²

1. "Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues", (EMA), https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf as accessed October 2020

2. "Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product", <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product> as accessed October 2020

Τα βιοομοειδή στην ΕΕ



Τα βιοομοειδή στην ΕΕ

- Δεδομένου ότι η ΕΕ ενέκρινε το πρώτο βιοομοειδες φάρμακο το **2006**, η ΕΕ πρωτοστάτησε σχετικά με το ρυθμιστικό πλαίσιο των βιοομοειδων. Πάνω από 10 χρόνια, **η ΕΕ ενέκρινε τον υψηλότερο αριθμό βιοομοειδων παγκοσμίως**, συγκεντρώνοντας σημαντική εμπειρία από τη χρήση και την ασφάλειά τους.¹
- Τα αποδεικτικά στοιχεία που αποκτήθηκαν **σε διάστημα 10 ετών κλινικής εμπειρίας** δείχνουν ότι τα βιοομοειδή που έχουν εγκριθεί μέσω του EMA μπορούν να χρησιμοποιηθούν με **ασφάλεια και αποτελεσματικότητα** σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους όπως και τα άλλα **βιολογικά φάρμακα**.¹
- Τα βιοομοειδή εγκρίνονται σύμφωνα **με τα ίδια πρότυπα φαρμακευτικής ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας** που ισχύουν για **όλα τα βιολογικά** φάρμακα που εγκρίνονται στην ΕΕ.¹

Ανάπτυξη βιοομοειδών

✓ Σύμφωνα με τον EMA

Στόχος της διαδικασίας συγκρισιμότητας είναι να αποδειχθεί ότι το βιοομοειδές προϊόν και το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που επέλεξε ο αιτών είναι παρόμοια σε επίπεδο του τελικού φαρμάκου

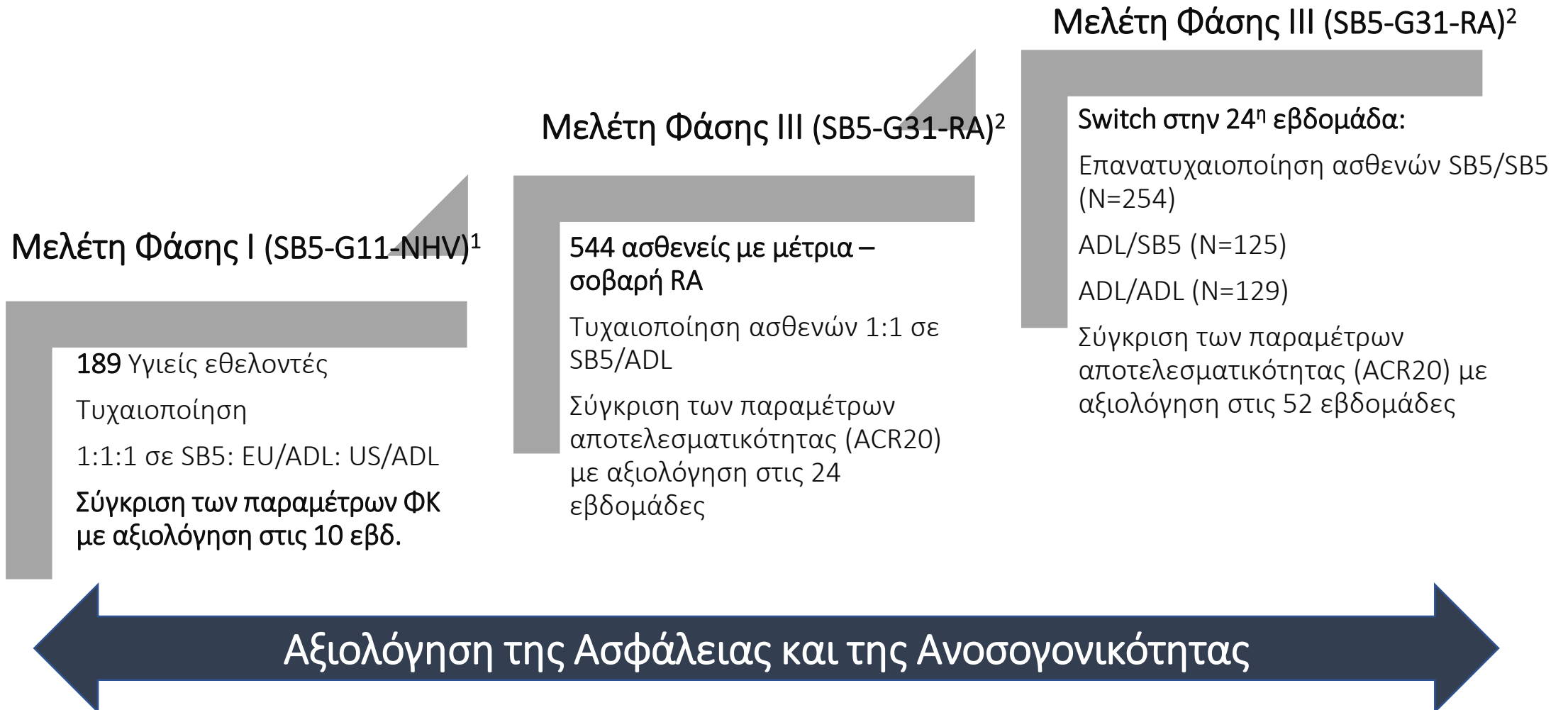
- Οι μελέτες συγκρισιμότητας πρέπει να δείχνουν ότι το βιοομοειδές είναι παρόμοιο με το φάρμακο αναφοράς (στις παραμέτρους της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας και των δεδομένων ανοσογονικότητας) σε μια βασική ένδειξη σε έναν πληθυσμό στον οποίο οι δυνητικές διαφορές στην κλινική απόδοση θα μπορούσαν να εντοπιστούν

Επέκταση ενδείξεων (indication extrapolation)

✓ Σύμφωνα με τον EMA

- Εάν ένα βιοομοειδές είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοιο με ένα φάρμακο αναφοράς και έχει συγκρίσιμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα για μία θεραπευτική ένδειξη, τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας μπορούν να επεκταθούν σε άλλες ενδείξεις ήδη εγκεκριμένες για το φάρμακο αναφοράς.
- Η επέκταση πρέπει να υποστηρίζεται από όλα τα επιστημονικά στοιχεία που προέρχονται από μελέτες συγκρισιμότητας (ποιότητας, μη κλινικές και κλινικές). Αυτό σημαίνει ότι δύναται να διεξαχθούν λιγότερες (ή καθόλου) κλινικές δοκιμές για το βιοομοειδές σε ορισμένες ενδείξεις

SB5: το βιοομοειδές Adalimumab από την Biogen



ADL, reference adalimumab; EU-ADL, EU-sourced adalimumab; SB5, Samsung Bioepis adalimumab; US-ADL, US-sourced adalimumab.

1. Shin D, Lee Y, Kim H, Körnicke T, Fuhr R. A randomized phase I comparative pharmacokinetic study comparing SB5 with reference adalimumab in healthy volunteers. J Clin Pharm Ther. 2017;1-7
2. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, et al. Phase III randomized study of SB5, an adalimumab biosimilar, versus reference adalimumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheum. 2018;70(1):40-48

Μελέτη Φάσης Ι (SB5-G11-NHV)

Στόχοι, Σχεδιασμός

Φαρμακοκινητική

Ασφάλεια

Ανοσογονικότητα

Μελέτη Φάσης I (SB5-G11-NHV)

Στόχοι και πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία

☐ Φαρμακοκινητική ισοδυναμία μεταξύ:

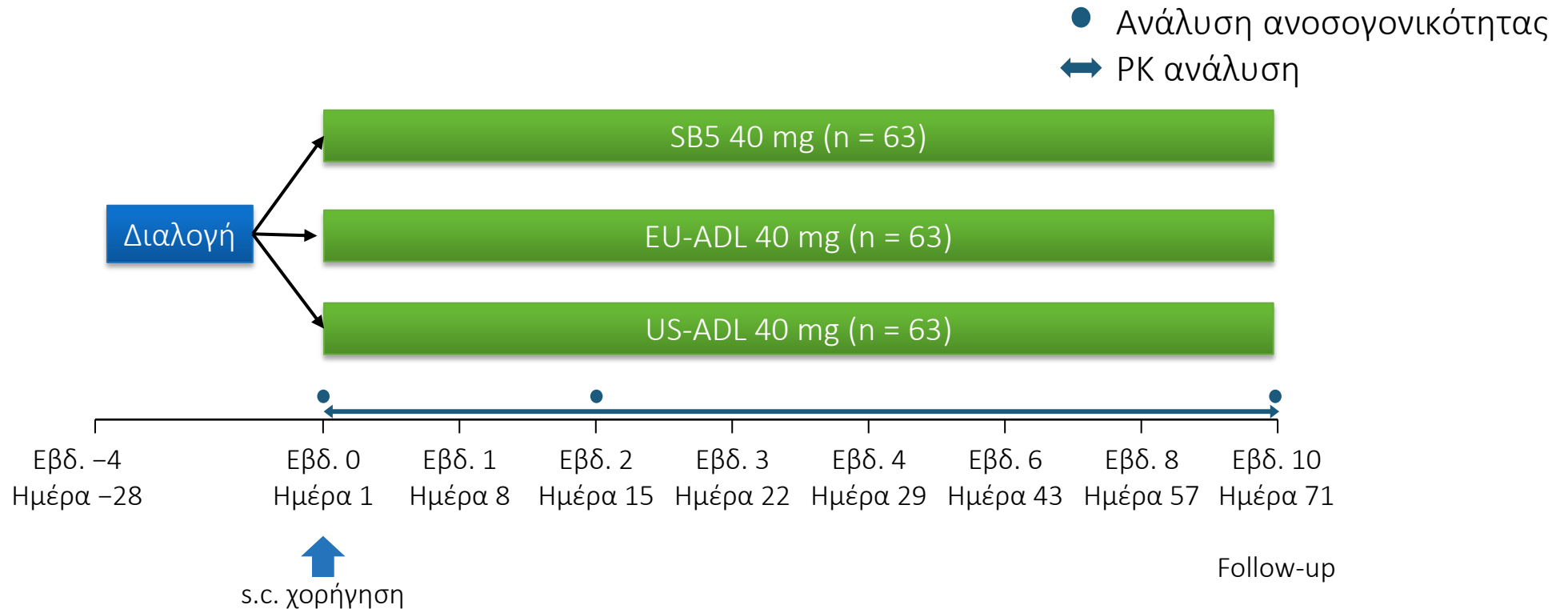
- SB5 και EU-ADL
- SB5 και US-ADL
- EU-ADL και US-ADL

☐ Ασφάλεια, ανοχή και ανοσογονικότητα του SB5 συγκριτικά με του ADL σε υγιή άτομα (γυναίκες και άνδρες)

ADL, reference adalimumab; EU-ADL, EU-sourced adalimumab; SB5, Samsung Bioepis adalimumab; US-ADL, US-sourced adalimumab.

Μελέτη Φάσης Ι: Σχεδιασμός

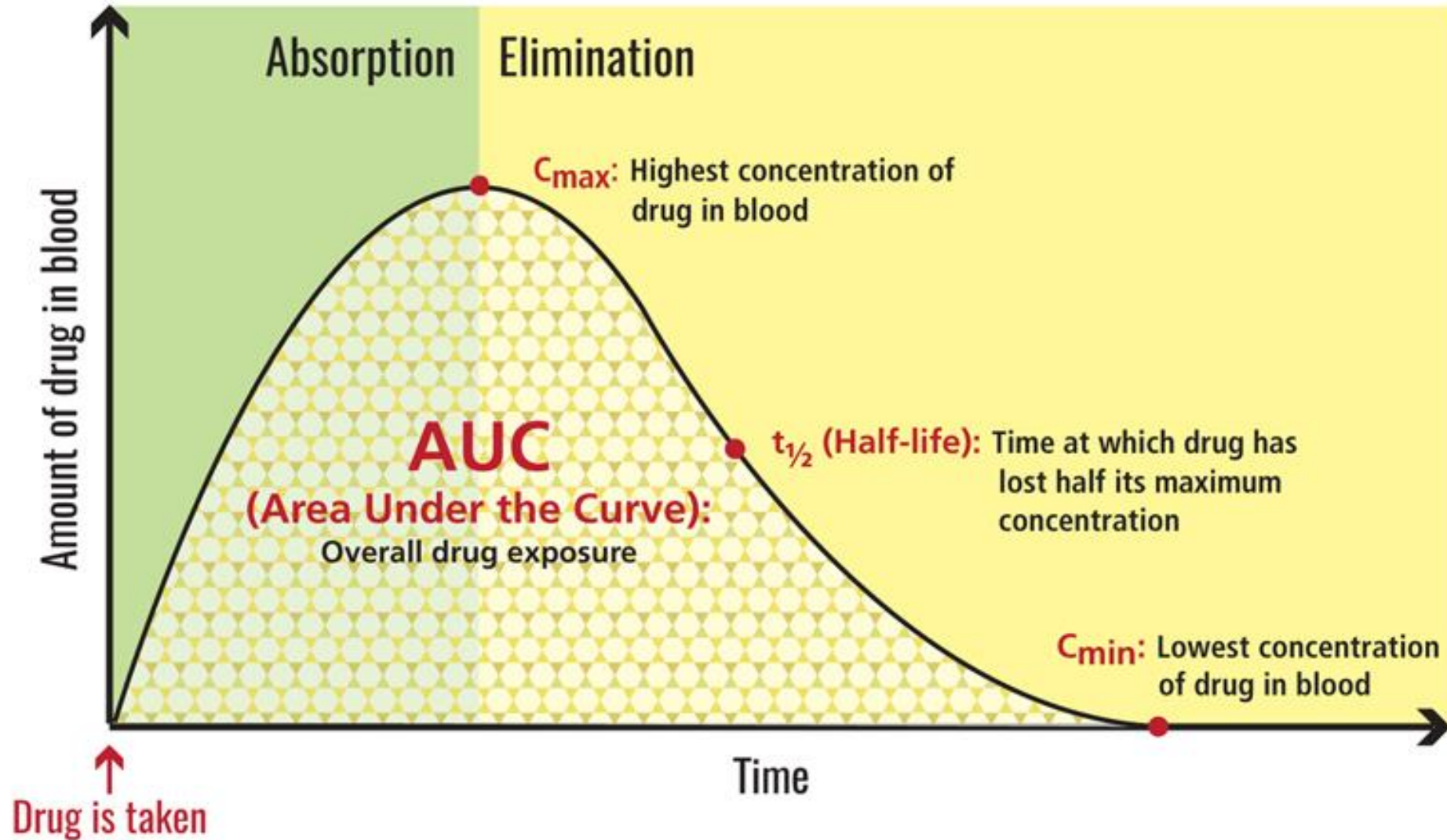
- ✓ **189 υγιείς συμμετέχοντες** τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μία εφάπαξ δόση είτε SB5, είτε EU-ADL ή US-ADL 40 mg μέσω s.c. προγεμισμένης ένεσης (σύριγγα)



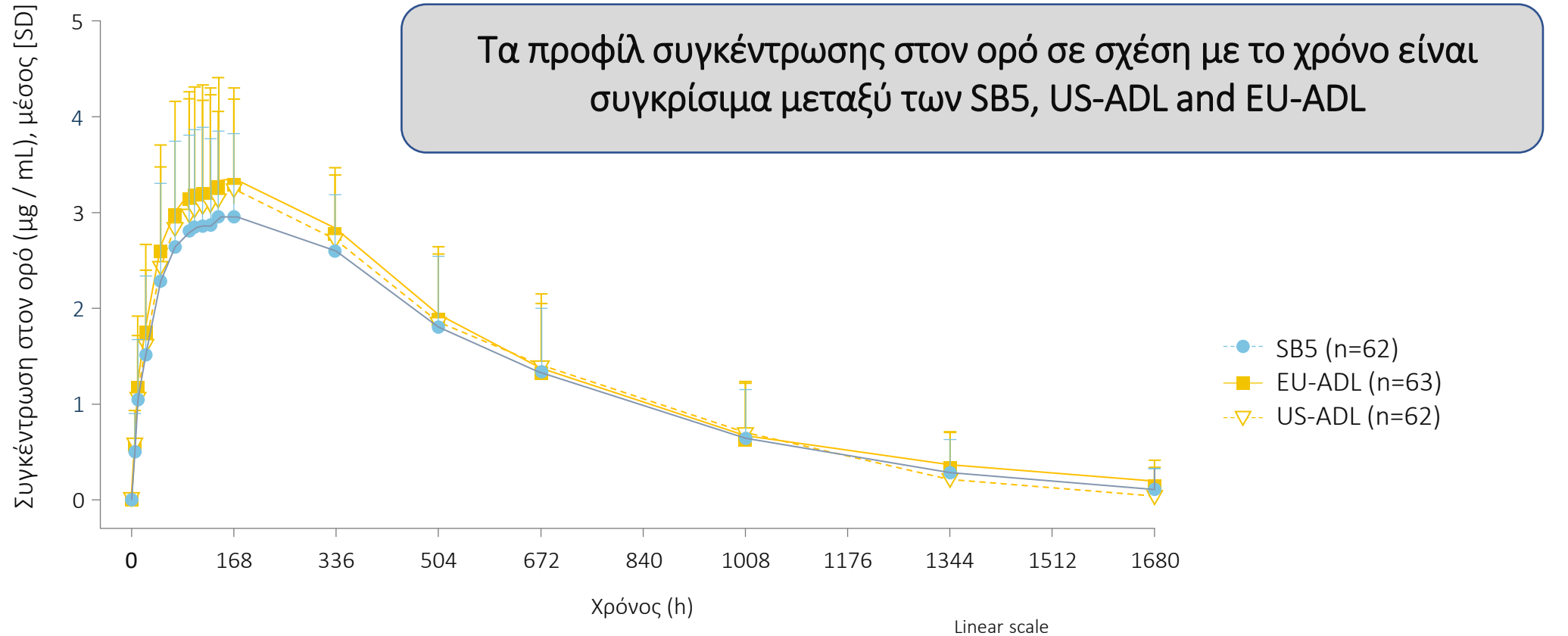
ADL, reference adalimumab; CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use; EU-ADL, EU-sourced adalimumab; PK, pharmacokinetics; SB5, Samsung Bioepis adalimumab; s.c., subcutaneous; US-ADL: US-sourced adalimumab.

Κατάσταση ADA θετικό ορίζεται ως τουλάχιστον ένα ADA-θετικό δείγμα κατά την Ημέρα 15 ή την Ημέρα 71.
Κατάσταση NAb-θετικό ορίζεται τουλάχιστον ένα NAb-θετικό δείγμα την Ημέρα 15 ή την Ημέρα 71 μεταξύ των ADA-θετικών εθελοντών

Pharmacokinetics

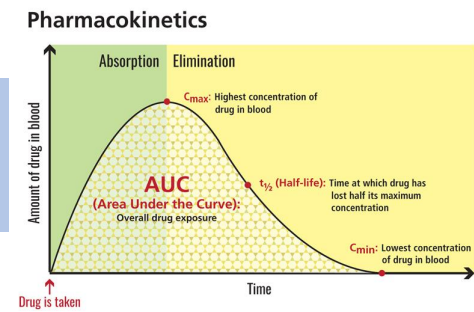


Μελέτη Φάσης Ι: Παράμετροι Φαρμακοκινητικής



SB5, Samsung Bioepis adalimumab; ADL, reference adalimumab; EU-ADL, European Union-sourced adalimumab; PK, pharmacokinetics; US-ADL, United States-sourced adalimumab.

Μελέτη Φάσης I: Παράμετροι Φαρμακοκινητικής



✓ Οι μέσες τιμές των παραμέτρων PK ήταν παρόμοιες μεταξύ των θεραπειών

	SB5 (n=62)	EU-ADL (n=63)	US-ADL (n=62)
Συμμετέχοντες στην ανάλυση PK (n)	53	61	57
AUC _{inf} (h·μg/mL)	2406 ± 826	2436 ± 916	2423 ± 957
AUC _{last} (h·μg/mL)	2126 ± 690	2096 ± 791	2102 ± 796
C _{max} (μg/mL)	3.37 ± 0.98	3.55 ± 1.18	3.49 ± 1.08
T _{max} (hours)	144 (24–505)	144 (24–338)	144 (24–336)
Vz/F (mL)	8279 ± 2564	8558 ± 3311	8639 ± 3658
T _{1/2} (h)	342 ± 153	358 ± 181	340 ± 134
CL/F (mL/h)	19.0 ± 7.8	18.6 ± 6.5	19.0 ± 7.3

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως (μέσος ± SD) εκτός του T_{max}, το οποίο αναφέρεται ως διάμεσος (min-max); 16 συμμετέχοντες από τον πληθυσμό PK αποκλείστηκαν από την ανάλυση PK.

SB5, Samsung Bioepis adalimumab; ADL, reference adalimumab; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last}, area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; CL/F, clearance; C_{max}, maximum serum concentration; EU-ADL, European Union-sourced adalimumab; PK, pharmacokinetics; T_{1/2}, elimination half-life; T_{max}, time at which C_{max} is observed; US-ADL, United States-sourced adalimumab; Vz/F, apparent volume of distribution.

Shin D, Lee Y, Kim H, Körnicke T, Fuhr R. A randomized phase I comparative pharmacokinetic study comparing SB5 with reference adalimumab in healthy volunteers. J Clin Pharm Ther. 2017;1-7.

Μελέτη Φάσης Ι: Παράμετροι Φαρμακοκινητικής

✓ Οι πρωτογενείς PK παράμετροι τόσο των προϊόντων δοκιμής όσο και αναφοράς ήταν εντός του προκαθορισμένου περιθωρίου ισοδυναμίας

Προϊόν δοκιμής	Προϊόν αναφοράς	Παράμετροι PK	Γεωμετρικός LS μέσος		Ratio (90% CI)*
			Δοκιμής	Αναφοράς	
SB5	EU-ADL	AUC _{inf} (h·μg/mL)	2262.1	2284.3	0.990 (0.885–1.108)
		AUC _{last} (h·μg/mL)	2007.0	1954.0	1.027 (0.915-1.153)
		C _{max} (μg/mL)	3.229	3.373	0.957 (0.870-1.054)
SB5	US-ADL	AUC _{inf} (h·μg/mL)	2262.1	2259.4	1.001 (0.890–1.126)
		AUC _{last} (h·μg/mL)	2007.0	1958.4	1.025 (0.911-1.153)
		C _{max} (μg/mL)	3.229	3.321	0.972 (0.881-1.073)
EU-ADL	US-ADL	AUC _{inf} (h·μg/mL)	2284.3	2259.4	1.011 (0.904–1.131)
		AUC _{last} (h·μg/mL)	1915.4	1851.1	1.035 (0.916–1.169)
		C _{max} (μg/mL)	3.373	3.321	1.016 (0.920-1.121)

*Προκαθορισμένο περιθώριο ισοδυναμίας: 90% CI του γεωμετρικού μέσου των LS εντός 0,80-1,25

ADL, reference adalimumab; EU-ADL, EU-sourced adalimumab; SB5, Samsung Bioepis adalimumab; US-ADL, US-sourced adalimumab.

Μελέτη Φάσης Ι (SB5-G11-NHV)

Στόχοι, Σχεδιασμός

Φαρμακοκινητική

Ασφάλεια

Ανοσογονικότητα



ΑΣΦΑΛΕΙΑ



Μελέτη Φάσης I: Ασφάλεια

- ✓ Συγκρίσιμα προφίλ ασφάλειας σε υγιείς εθελοντές για το SB5 και το ADL αναφοράς

Θεραπεία	SB5, n (%) (n = 63)	EU-ADL, n (%) (n = 63)	US-ADL, n (%) (n = 63)
Οποιαδήποτε TEAE	36 (57.1)	29 (46.0)	39 (61.9)
Ρινοφαρυγγίτιδα	12 (19.0)	8 (12.7)	11 (17.5)
Πονοκέφαλος	11 (17.5)	4 (6.3)	7 (11.1)
Στοματικός έρπης	4 (6.3)	1 (1.6)	4 (6.3)
Ρινίτιδα	2 (3.2)	4 (6.3)	3 (4.8)

Δεν αναφέρθηκαν διακοπές θεραπείας λόγω TEAE ή θανάτων κατά τη διάρκεια της μελέτης.

2 ΣΑΕ αναφέρθηκαν (και οι δυο αξιολογήθηκαν ως μη σχετιζόμενες με το σκεύασμα της μελέτης)

- 1 συμμετέχων από την ομάδα του SB5 εμφάνισε ψυχωτική διαταραχή
- 1 συμμετέχων από την ομάδα US-ADL εμφάνισε σκωληκοειδίτιδα

SB5, Samsung Bioepis adalimumab; ADL, reference adalimumab; EU-ADL, EU-sourced adalimumab; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event; US-ADL: US-sourced adalimumab.

Μελέτη Φάσης Ι (SB5-G11-NHV)

Στόχοι, Σχεδιασμός

Φαρμακοκινητική

Ασφάλεια

Ανοσογονικότητα

Μελέτη Φάσης Ι: Ανοσογονικότητα

✓ Συγκρίσιμη επίπτωση ADAs και NAb's μεταξύ SB5, EU-ADL και US-ADL σε υγιείς εθελοντές
Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μετά την δοσολόγηση. Η εμφάνιση ADAs παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας

Χρονικό σημείο	Παράμετρος	SB5 (n=63) n/n' (%)	EU-ADL (n=63) n/n' (%)	US-ADL (n=63) n/n' (%)
Ημέρα 1 προ-δοσολογικά	ADA	5/63 (7.9)	2/63 (3.2)	5/63 (7.9)
	NAb	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	1/5 (20.0)
Ημέρα 15	ADA	43/63 (68.3)	46/63 (73.0)	41/63 (65.1)
	NAb	1/43 (2.3)	1/46 (2.2)	1/41 (2.4)
Ημέρα 71	ADA	61/63 (96.8)	59/63 (93.7)	62/63 (98.4)
	NAb	49/61 (80.3)	48/59 (81.4)	51/62 (82.3)
Μετα-δοσολογικά συνολικά	ADA	62/63 (98.4)	60/63 (95.2)	63/63 (100.0)
	NAb	49/62 (79.0)	48/60 (80.0)	52/63 (82.5)

Τα ποσοστά για τα αποτελέσματα των ADA's βασίστηκαν στον αριθμό των ατόμων με διαθέσιμα αποτελέσματα αξιολόγησης ADA σε κάθε χρονικό σημείο. Τα ποσοστά για τα αποτελέσματα των Nab's βασίστηκαν στον αριθμό των ατόμων με θετικά ADA σε κάθε σχετικό χρονικό σημείο. Μετά τη δοσολόγηση συνολικά ορίζονται ως υποκείμενα αυτοί που είχαν θετικά ADA ή NAb κατά την Ημέρα 15 ή την Ημέρα 71.
SB5, Samsung Bioepis adalimumab ADA, anti-drug antibody; ADL, reference adalimumab; n, number of subjects with applicable result; EU-ADL, European Union- sourced adalimumab; n', number of subjects with available assessment results at each time point; NAb, neutralizing antibody; US-ADL, United States-sourced adalimumab.

Συνολικά συμπεράσματα φαρμακοκινητικής (Ph I)

- Η φαρμακοκινητική του SB5 ήταν ισοδύναμη με αυτή του EU-ADL και US-ADL
- Το SB5 ήταν καλά ανεκτό με παρόμοιο προφίλ ασφάλειας και ανοσογονικότητας με αυτό του ADL αναφοράς

