



ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ

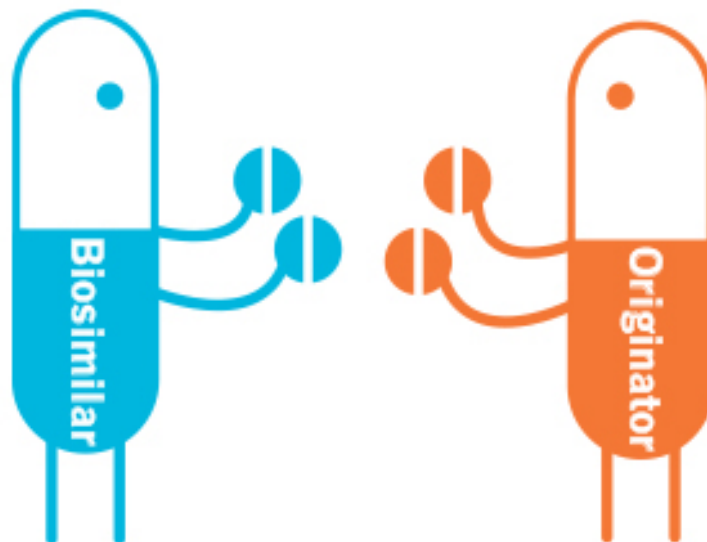
«Βιο-ομοειδείς βιολογικοί παράγοντες»

Η είσοδος του πρώτου υποδόριου βιο-ομοειδούς
βιολογικού παράγοντα στην Ελλάδα για
Ρευματικές και Δερματικές παθήσεις

Δήμος Κ. Πατρίκος
Διευθυντής Ρευματολόγος
Νοσοκομείο Metropolitan
ΕΠΕΜΥ 2018

Σύγκρουση συμφερόντων

Conflict of interest



Για την παρούσα τιμητική αμοιβή: Γένεσις Φάρμα ΑΕ

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

Abbvie, Amgen, Angelini Pharma, Uianex, Enorasis, Lilly, Jannsen, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Genesis Pharma, RAFARM, UCB

Σύγκριση απαιτούμενων δεδομένων για την αποδοχή ενός βιοομοειδούς σε σχέση με το προϊόν αναφοράς



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



European
Commission

Biosimilars in the EU

Information guide for healthcare professionals

Prepared jointly by the European Medicines Agency
and the European Commission

Risk management plan

Clinical studies

- ▶ *Safety and efficacy*
- ▶ *PK/PD*
- ▶ *Immunogenicity*

Non-clinical studies

Pharmaceutical
quality studies

Reference medicine

Risk management plan

Comparative clinical studies

- ▶ *Safety and efficacy*
- ▶ *PK/PD*
- ▶ *Immunogenicity*

Comparative
non-clinical studies

Comparative quality studies

Pharmaceutical
quality studies

Biosimilar medicine

Επεξηγήσεις συντμήσεων

- Ετανερσέπτη αναφοράς :ETN
- Βιοομοειδής Ετανερσέπτη :SB4

Φαρμακοκινητική μελέτη Φάσης I σύγκρισης του SB4 με ETN, σε υγιείς άρρενες

Br J Clin Pharmacol (2016) **82** 64–73 64



British Journal of Clinical
Pharmacology

PHARMACOKINETICS

A randomized phase I pharmacokinetic study
comparing SB4 and etanercept reference
product (ETN) in healthy subjects

Στόχοι μελέτης

Πρωτεύον Τελικό Σημείο

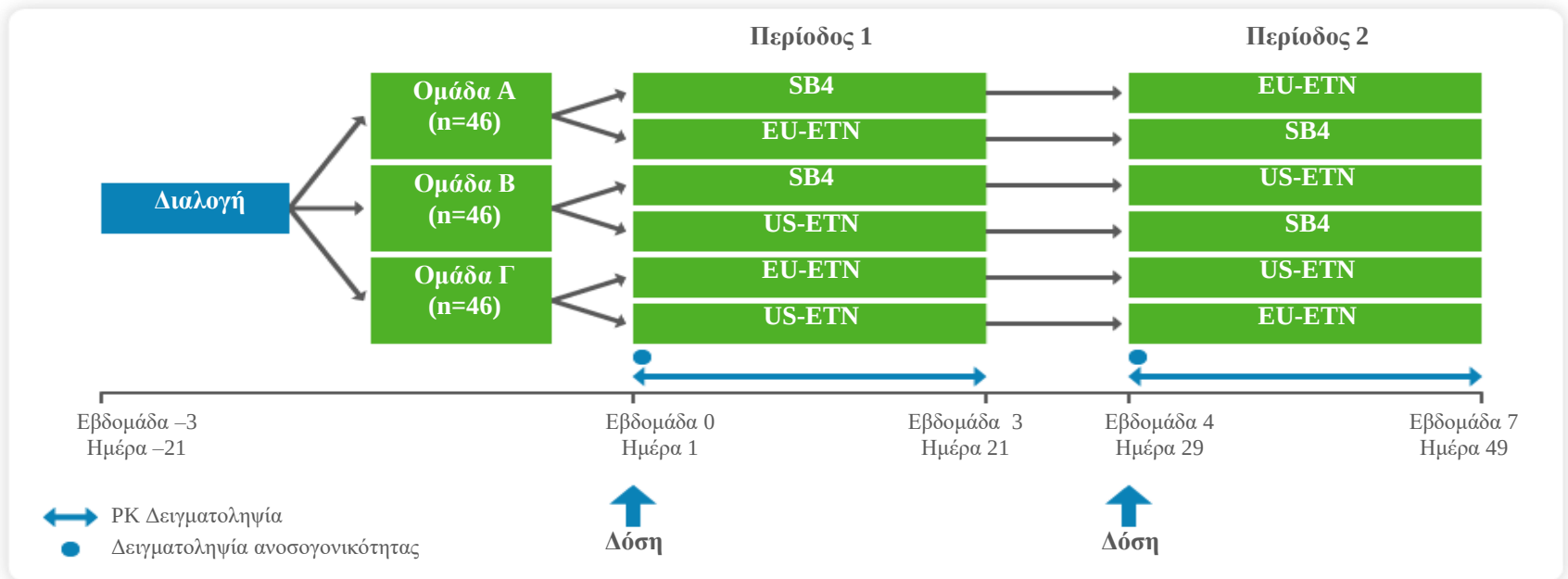
- **Φαρμακοκινητική βιοϊσοδυναμία του:**
 1. SB4 και του προερχόμενου ETN από την ΕΕ (EU-ETN)
 2. SB4 και του προερχόμενου ETN από τις ΗΠΑ (US-ETN)
 3. EU-ETN και US-ETN

Δευτερεύοντα Τελικά Σημεία

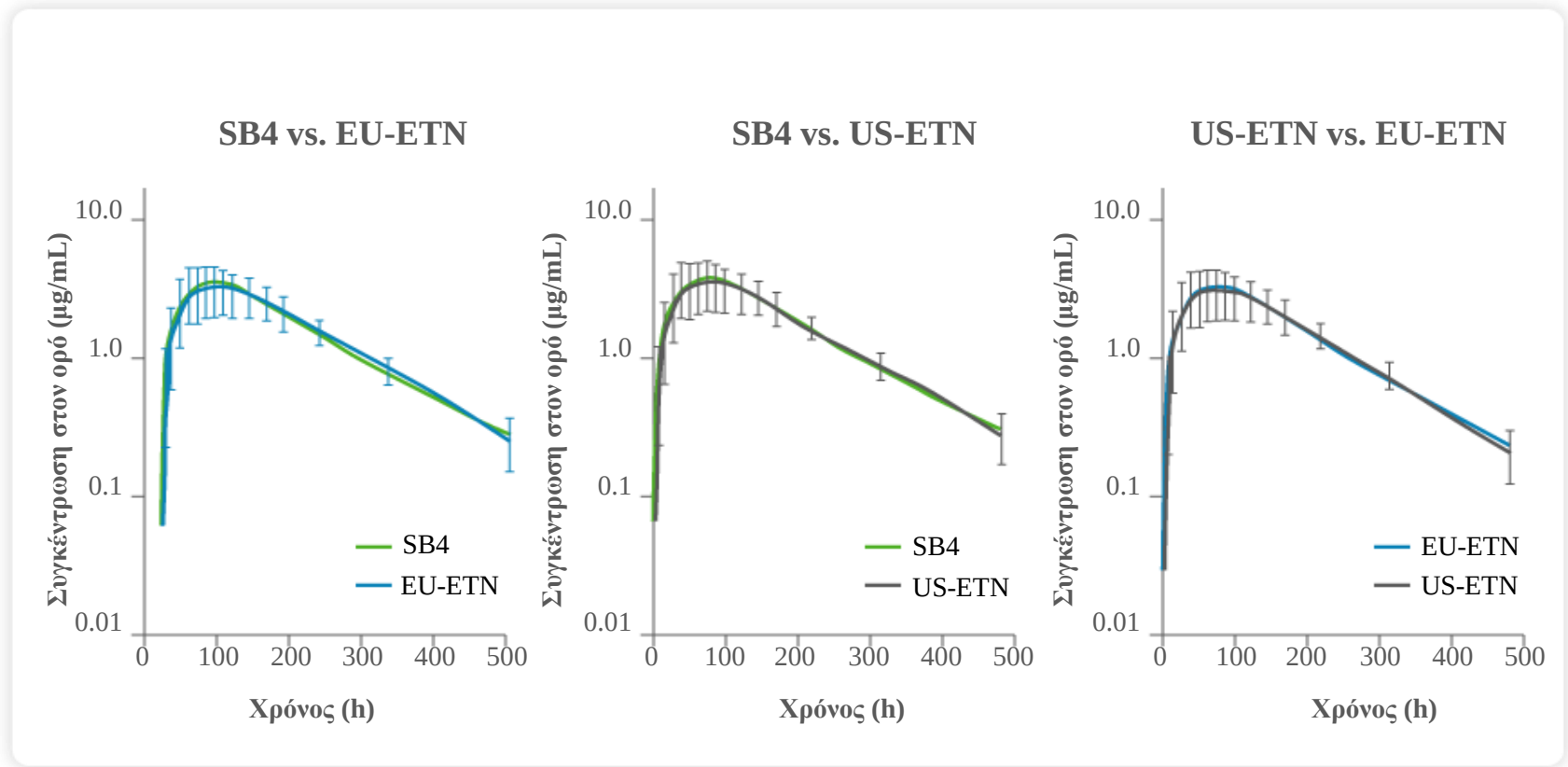
- Σύγκριση **ασφάλειας, ανοχής και ανοσογονικότητας** του SB4 με αυτά της EE-ETN και των ΗΠΑ-ETN σε υγιείς άρρενες

Σχεδιασμός μελέτης

138 υγιείς άρρενες τυχαιοποιήθηκαν σε δόση 50 mg εφάπαξ με sc ένεση SB4, EU-ETN ή US-ETN την 1^η περίοδο , ακολουθούμενη από διασταυρούμενη θεραπεία στην 2^η περίοδο.



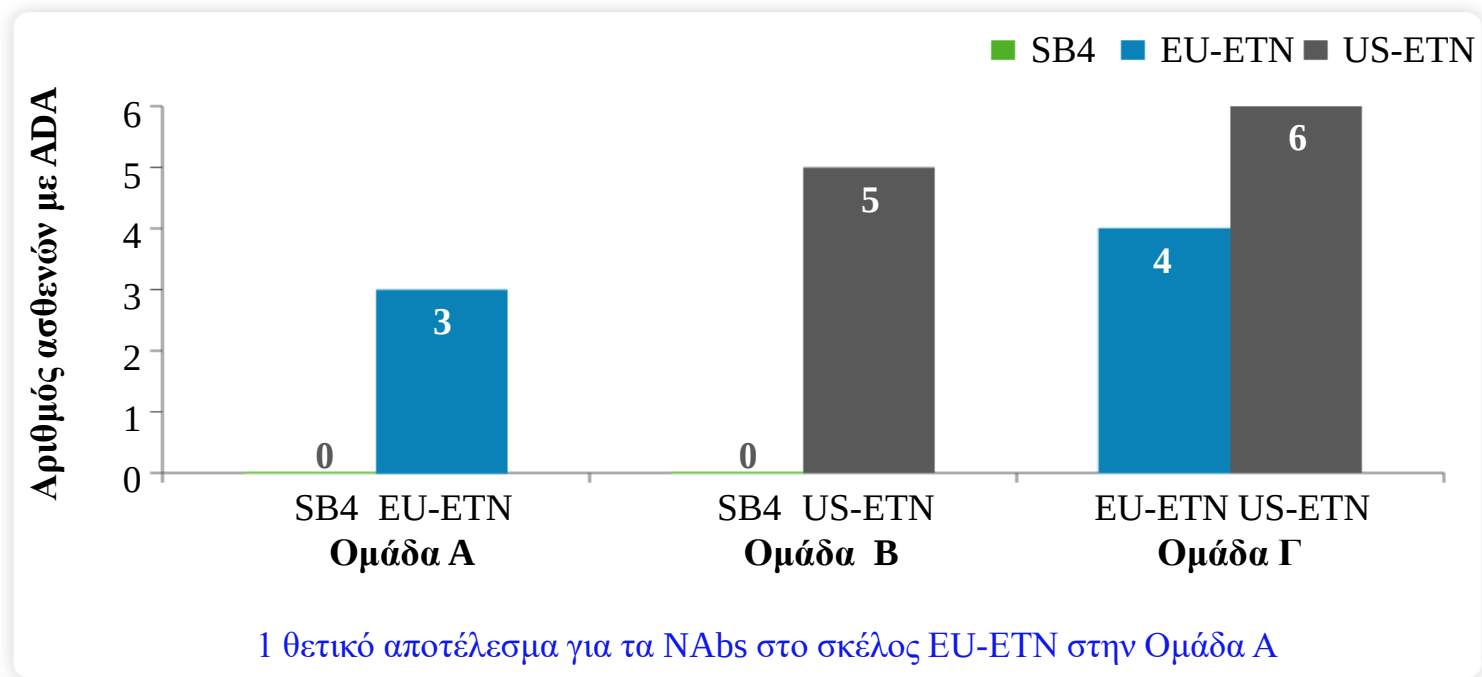
Συγκριτική φαρμακοκινητική των 3 Etanercept (SB4, ΕΕ, ΗΠΑ)



Συγκρίσιμο προφίλ ασφάλειας SB4 και φαρμάκων αναφοράς

	Ομάδα Α		Ομάδα Β		Ομάδα Γ	
	SB4	EU-ETN	SB4	US-ETN	EU-ETN	US-ETN
Συμμετέχοντες (n)	46	46	46	46	46	46
Κάθε TEAE, n (%)	18 (39.1)	16 (34.8)	23 (50.0)	20 (43.5)	17 (37.0)	14 (30.4)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις n (%)						
Ρινοφαρυγγίτιδα	5 (10.9)	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.3)	1 (2.2)
Διαταραχές Κ.Ν.Σ. n (%)						
Ζάλη	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	1 (2.2)	0 (0.0)
Πονοκέφαλος	4 (8.7)	2 (4.3)	3 (6.5)	4 (8.7)	4 (8.7)	3 (6.5)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης n (%)						
Αντιδράσεις σημείου ένεσης	2 (4.3)	3 (6.5)	3 (6.5)	3 (6.5)	1 (2.2)	3 (6.5)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού n (%)						
Πόνος στην πλάτη	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.2)	3 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Ανοσογονικότητα: χαμηλότερη συχνότητα ADAs στο SB4



Συμπεράσματα

Επίτευξη τελικών στόχων μελέτης

- **Βιοομοιότητα** του SB4 σε σχέση με τα φάρμακα αναφοράς σ' ότι αφορά το προφίλ PK
- Το SB4 ήταν γενικά **καλά ανεκτό**, με **προφίλ ασφαλείας συγκρίσιμο** με εκείνο των φαρμάκων αναφοράς
- **Μικρότερη επίπτωση ADAs** στην ομάδα SB4 από όσους έλαβαν EU-ETN ή US-ETN

Κλινικό πρόγραμμα αξιολόγησης SB4

Σχεδιασμός μελέτης

- Τυχαιοποιημένη μελέτη 52 εβδ. με ανοικτή επέκταση 48 εβδ.
- Τυχαιοποίηση 1: 1 σε 50 mg / εβδομάδα SB4 έναντι ETN με συνοδό MTX
- Ανοικτή περίοδο επέκτασης μιας ομάδας έως την 100^η εβδομάδα





OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy

Paul Emery,^{1,2} Jiří Vencovský,³ Anna Sylwestrzak,⁴ Piotr Leszczyński,⁵
Wiesława Porawska,⁶ Asta Baranauskaite,⁷ Vira Tseluyko,⁸ Vyacheslav M Zhdan,⁹
Barbara Stasiuk,¹⁰ Roma Milasienė,¹¹ Aaron Alejandro Barrera Rodriguez,¹²
Soo Yeon Cheong,¹³ Jeehoon Ghil¹³

Μελέτη 24 εβδομάδων

Σκοπός της μελέτης

Σύγκριση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας SB4 και ETN αναφοράς σε ασθενείς με μέτρια - σοβαρή PA, με συνοδό MTX

Μέθοδος

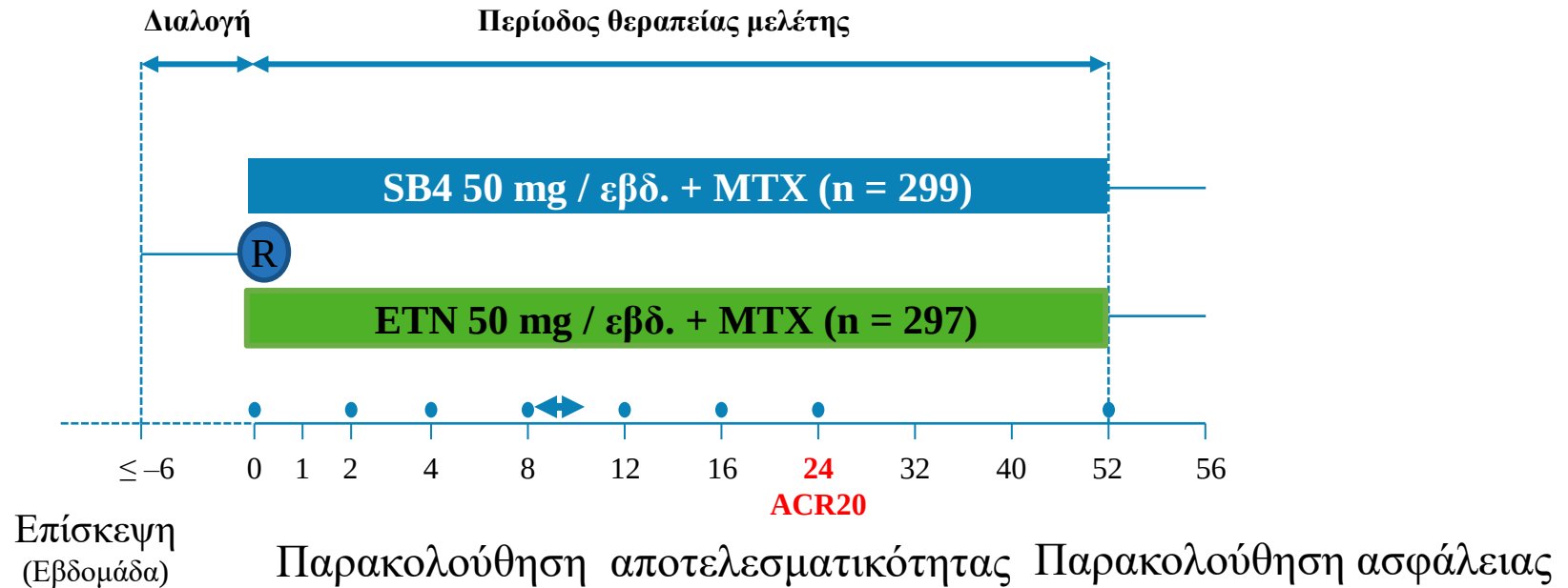
Πολυκεντρική (73 κέντρα 10 χώρες), τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης III, παράλληλων ομάδων

Τυχαιοποίηση σε 50 mg υποδορίως ETN ή SB4

Κύρια κριτήρια εισαγωγής

Κριτήρια εισαγωγής	Κριτήρια αποκλεισμού
♀ ♂ 18-75 ετών	Προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα
Διάγνωση PA με αναθεωρημένα κριτήρια ACR 1987 (≥ 6 μηνών, ≤ 15 ετών)	Παθολογική αιματολογική, νεφρική ή ηπατική λειτουργία
Μέτρια έως σοβαρή, ενεργή PA με ≥ 6 SJC και ≥ 6 TJC	■ Θετική ορολογική εξέταση για ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C ■ Ενεργή φυματίωση ■ Σοβαρή λοίμωξη ή θεραπεία με ΕΦ αντιβιοτικά για λοίμωξη 8 εβδομάδες ή αντιβιοτικά po 2 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση
TKE ≥ 28 mm/h ή CRP ≥ 1.0 mg/dL	■ Ιστορικό οποιασδήποτε κακοήθειας κατά τα προηγούμενα 5 χρόνια πριν από την εξέταση ■ Ιστορικό λεμφοϋπερπλαστικής νόσου συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος ■ Ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (NYHA III / IV) ή ασταθής στηθάγχη ■ Ιστορικό απομυελινωτικών διαταραχών ■ Άλλες φλεγμονώδεις ή ρευματικές παθήσεις ■ Εγκυμοσύνη ή θηλασμός κατά την περίοδο της διαλογής
MTX για τουλάχιστον 6 μήνες σε σταθερή δόση 10-25 mg / εβδομάδα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από τη διαλογή	

Σχεδιασμός μελέτης



- Ανάλυση ανοσογονικότητας
- ↔ Ανάλυση PK

Τελικά σημεία μελέτης

Αποτελεσματικότητα

- **Πρωτεύον:** ποσοστό ανταπόκρισης **ACR20** την εβδομάδα **24** στο σύνολο ανά πρωτόκολλο (PPS)

Περιθώριο ισοδυναμίας για το ποσοστό απόκρισης ACR20 καθορίστηκε στο -15% έως +15% την Εβδομάδα 24

- **Δευτερεύοντα:**
 - **ACR50, ACR70, ACR-N, DAS28_{ESR}, AUC του ACR-N, AUC μεταβολής στο DAS28, EULAR ανταπόκριση, Ύφεση**

Τελικά σημεία μελέτης

Φαρμακοκινητικής

- **Ctrough:** Κατώτατη συγκέντρωση στον ορό πριν την επόμενη χορήγηση
- **(AUC_τ):** Περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου κατά τη διάρκεια του διαστήματος δοσολόγησης σε σταθερή κατάσταση

Τελικά σημεία μελέτης

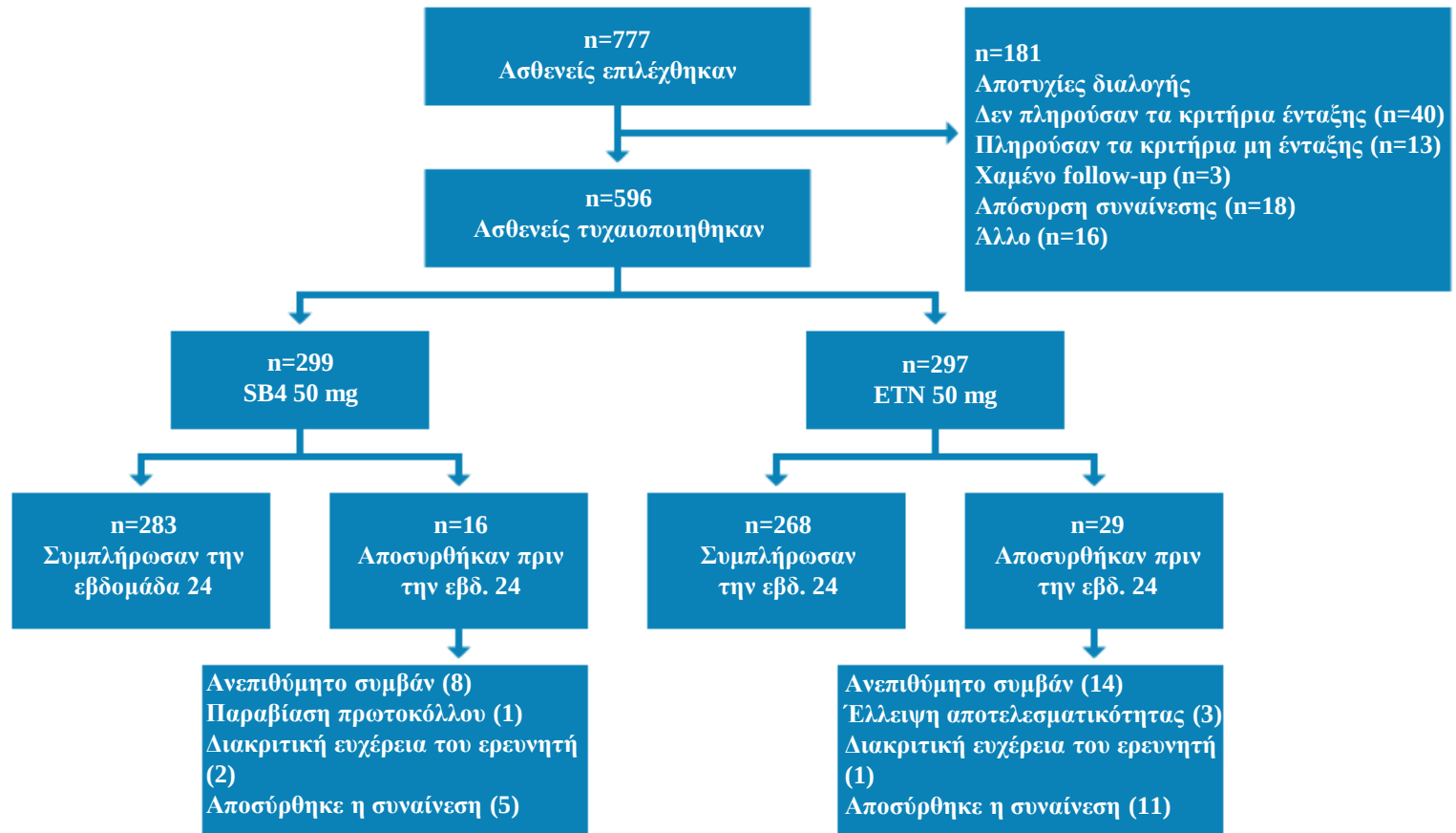
Ασφάλειας

- Επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων (AEs)
- Επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (SAEs)

Ανοσογονικότητας

- Συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADAs)
- Η συχνότητα εμφάνισης εξουδετερωτικών αντισωμάτων (NAbs)

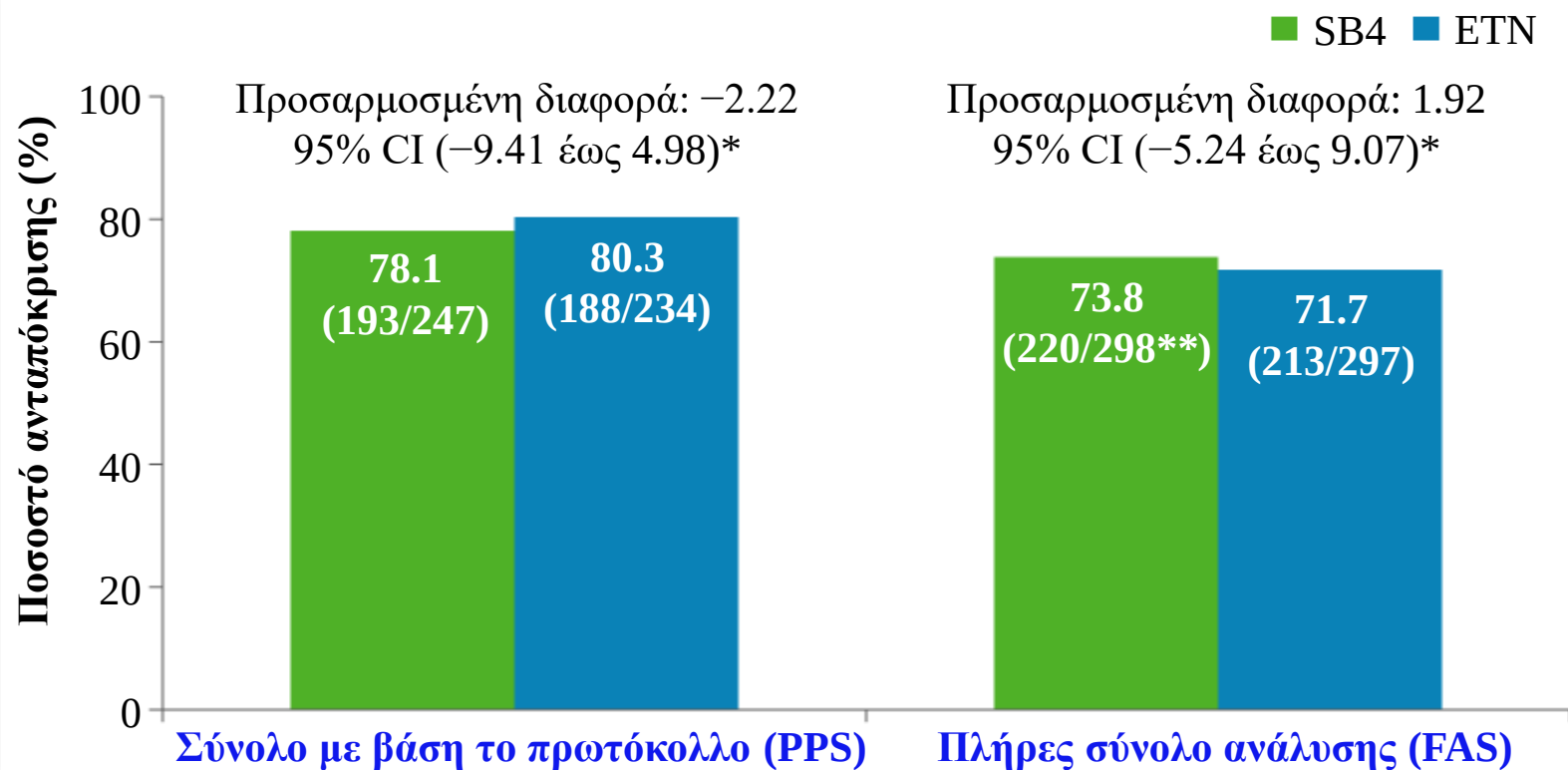
Κατανομή Ασθενών



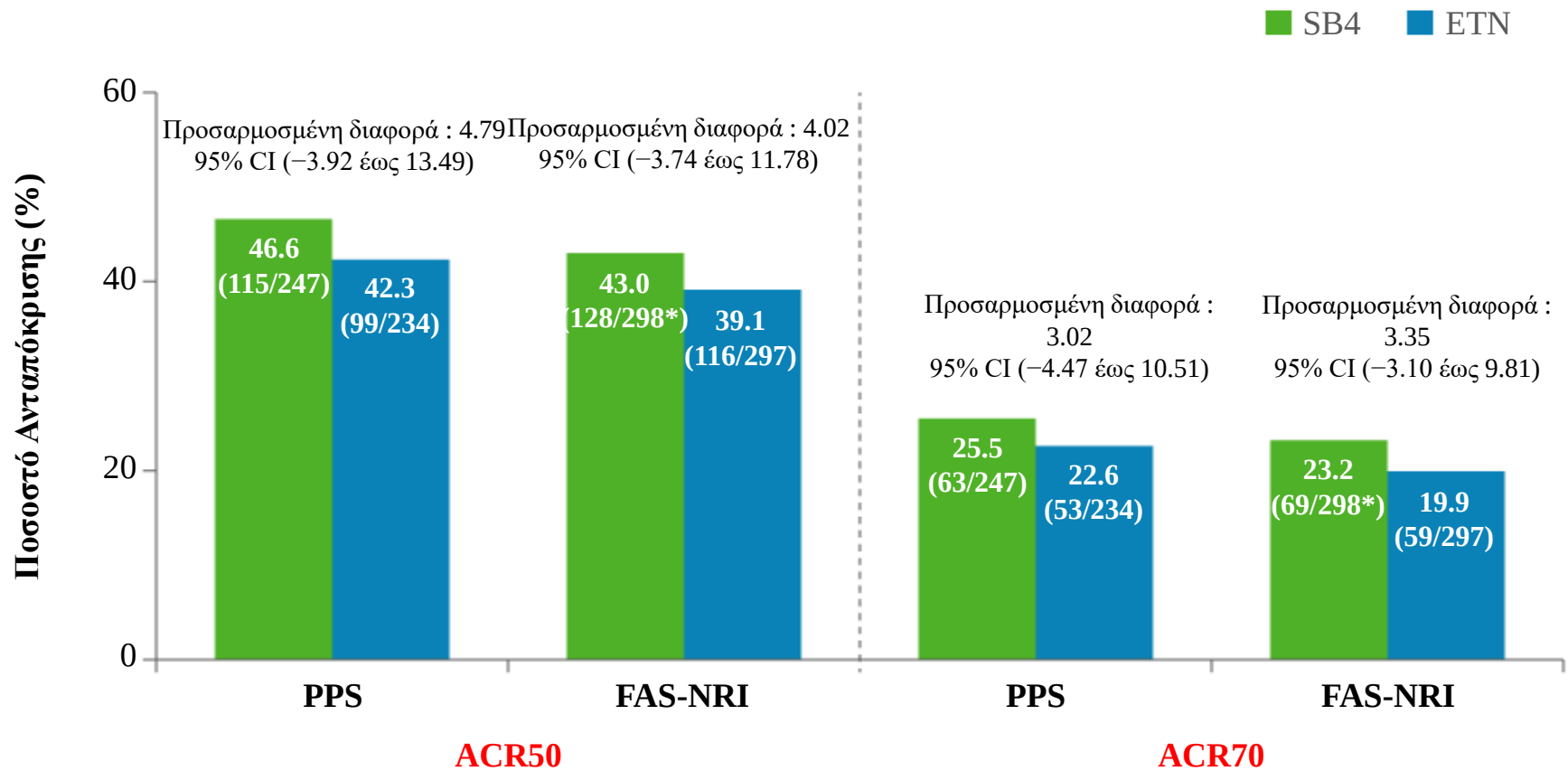
Δημογραφικά και βασικά χαρακτηριστικά

Χαρακτηριστικά έναρξης	SB4 (n=299)	ETN (n=297)	Σύνολο (n=596)
Ηλικία (έτη)	52.1 ± 11.72	51.6 ± 11.63	51.8 ± 11.67
Φύλο (Θήλεα)	83.3%	85.2%	84.2%
Φυλή (Λευκή)	93.3%	91.9%	92.6%
BMI (kg/m ²)	26.8 ± 5.51	26.3 ± 5.30	26.6 ± 5.41
Ρευματοειδής παράγοντας θετικός	79.3%	77.8%	78.5%
Διάρκεια νόσου (έτη)	6.0 ± 4.20	6.2 ± 4.41	6.1 ± 4.30
Σύνολο ευαίσθητων αρθρώσεων (68 αρθρώσεις)	23.5 ± 11.90	23.6 ± 12.64	23.5 ± 12.26
Σύνολο διογκωμένων αρθρώσεων (66 αρθρώσεις)	15.4 ± 7.48	15.0 ± 7.30	15.2 ± 7.39
CRP (mg/dL)	1.5 ± 2.00	1.3 ± 1.60	1.4 ± 1.81
ESR (mm/h)	46.5 ± 22.10	46.4 ± 22.62	46.5 ± 22.34
HAQ-DI	1.5 ± 0.55	1.5 ± 0.56	1.5 ± 0.56
Πόνος VAS (mm)	61.8 ± 20.22	62.3 ± 19.22	62.1 ± 19.71
Ασθενής GA, VAS (mm)	61.7 ± 18.97	63.0 ± 17.70	62.4 ± 18.35
Θεράπων GA, VAS (mm)	62.2 ± 15.09	63.2 ± 14.76	62.7 ± 14.92
DAS28-ESR	6.5 ± 0.91	6.5 ± 0.88	6.5 ± 0.89

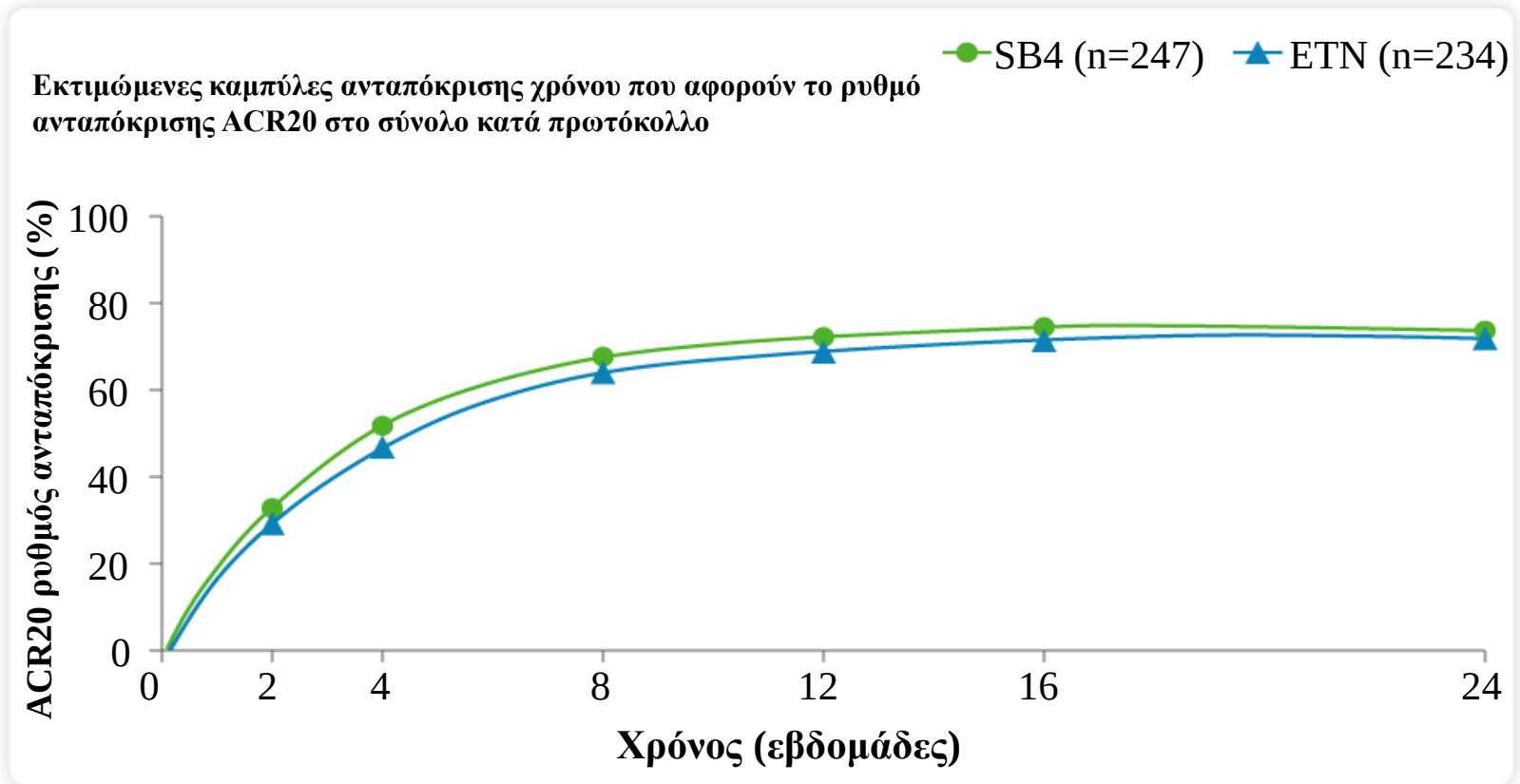
24^η Εβδομάδα: Απάντηση ACR₂₀



24^η Εβδομάδα: Απάντηση ACR_{50,70}

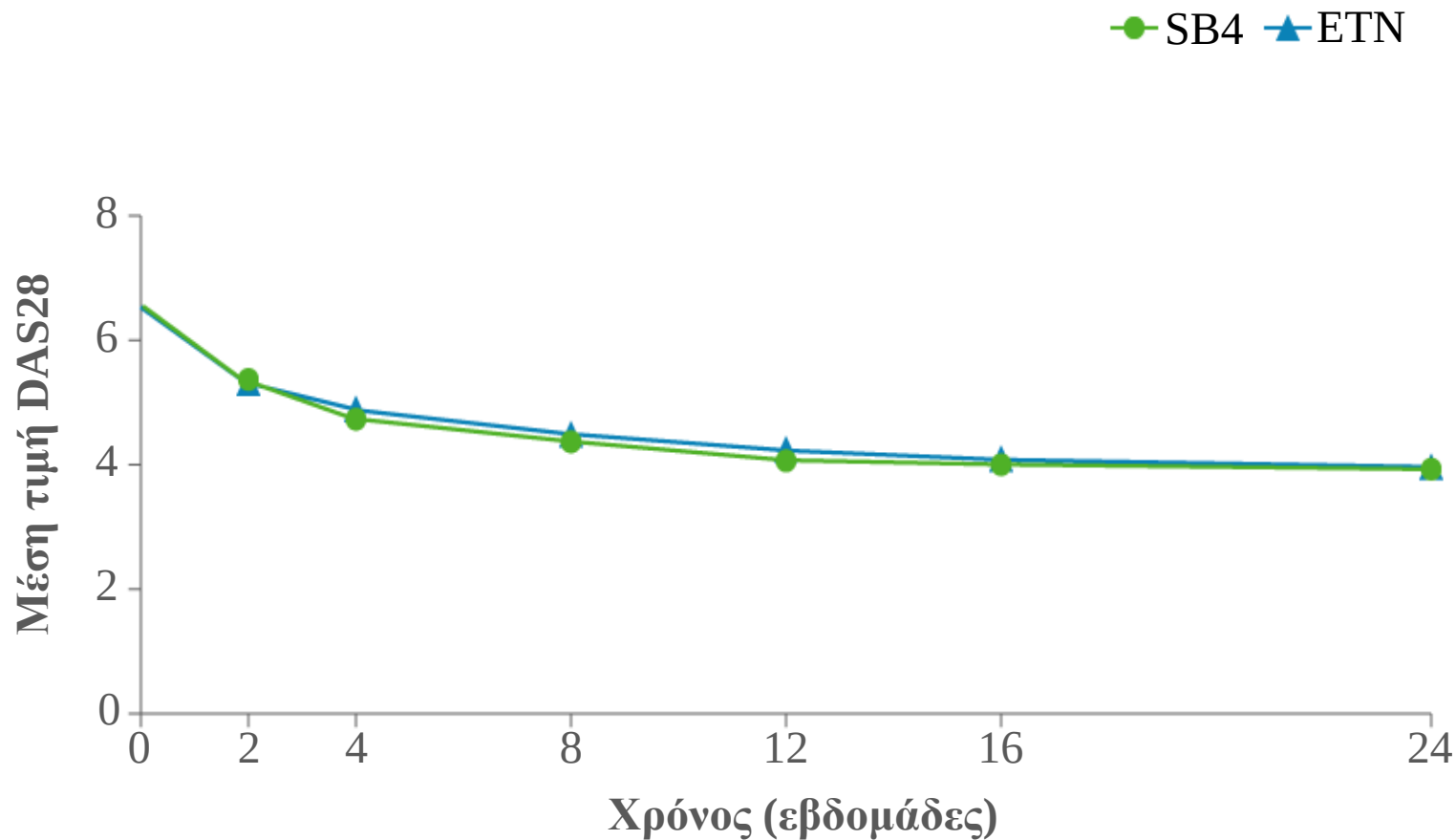


ACR₂₀ : Καμπύλες ανταπόκρισης-χρόνου



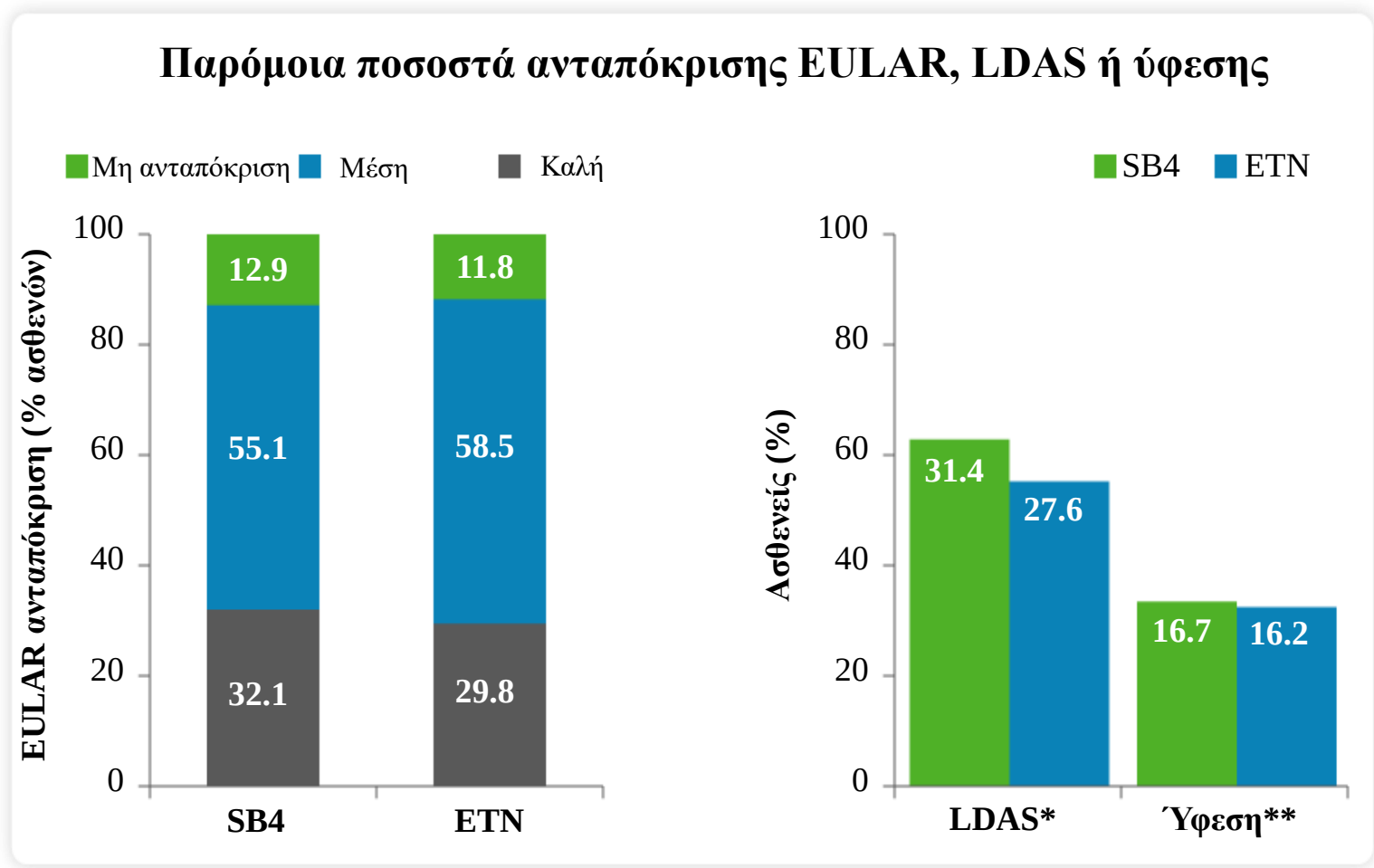
Μεταβολή μέσης τιμής DAS₂₈

Συγκρίσιμη βελτίωση



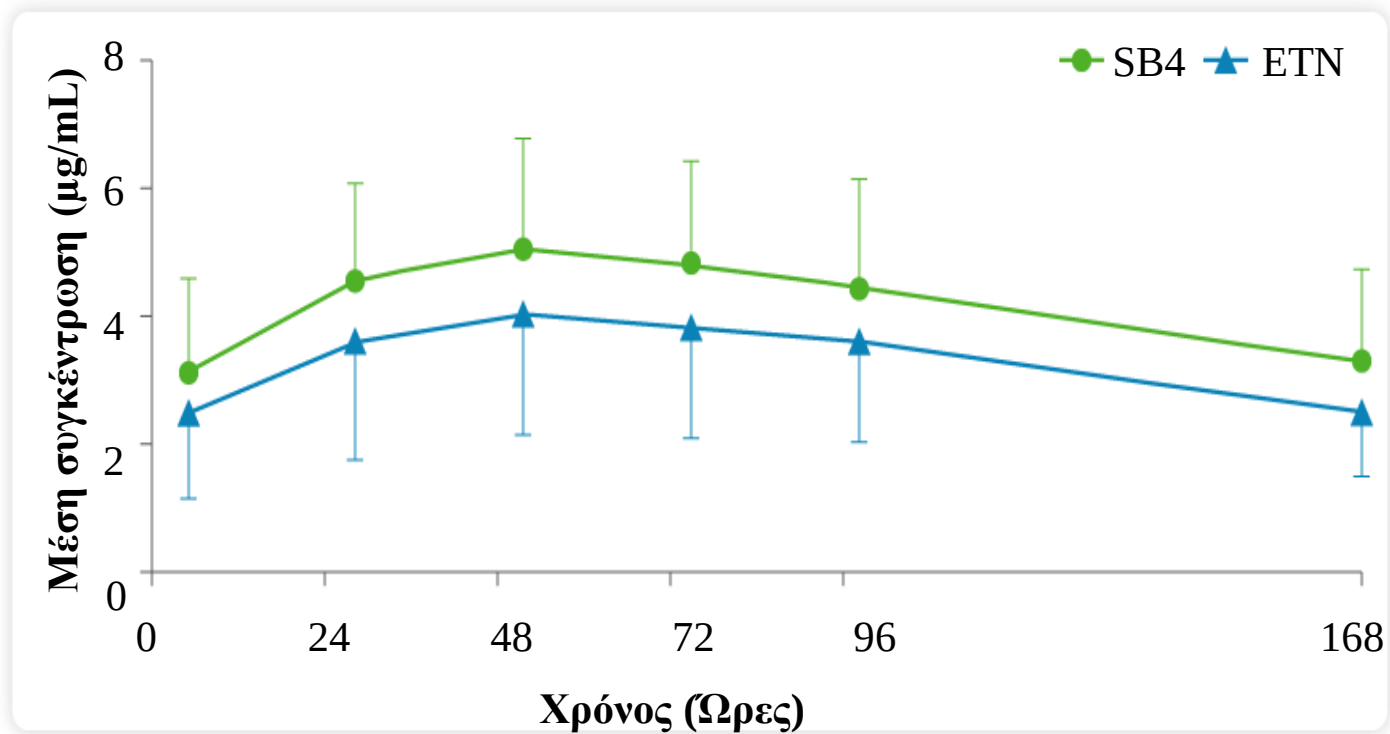
DAS28, disease activity score in 28 joints.

Ασθενείς % με απαντήσεις EULAR, LDAS, ύφεσης



* DAS28 ≤ 3.2; ** DAS28 ≤ 2.6

Φαρμακοκινητική



Προφίλ ασφάλειας

	SB4 50 mg (n=299), n (%)	ETN 50 mg (n=297), n (%)
TEAE's που αναφέρθηκε σε $\geq 2\%$ των ασθενών		
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	21 (7.0)	15 (5.1)
Αύξηση SGPT	15 (5.0)	14 (4.7)
Ρινοφαρυγγίτιδα	14 (4.7)	15 (5.1)
Πονοκέφαλος	13 (4.3)	8 (2.7)
Υπέρταση	10 (3.3)	10 (3.4)
Αύξηση SGOT	7 (2.3)	8 (2.7)
Ιογενής λοίμωξη	7 (2.3)	5 (1.7)
Ερύθημα στο σημείο της ένεσης	6 (2.0)	33 (11.1)
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	6 (2.0)	9 (3.0)
Βρογχίτιδα	6 (2.0)	6 (2.0)
Διάρροια	5 (1.7)	7 (2.4)
Φαρυγγίτιδα	4 (1.3)	8 (2.7)
Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος	4 (1.3)	7 (2.4)
Μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων	4 (1.3)	6 (2.0)
Βήχας	3 (1.0)	10 (3.4)
Ερύθημα	2 (0.7)	10 (3.4)
Ζάλη	2 (0.7)	7 (2.4)
Εξάνθημα στο σημείο της ένεσης	2 (0.7)	6 (2.0)
Αντίδραση στη θέση της ένεσης	1 (0.3)	7 (2.4)

Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης: Αριθμητική διαφορά

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

Η παρουσία ADA δεν επηρεάζει την εμφάνιση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης

Η αντίδραση στη θέση ένεσης ανάλογα με την συνολική κατάσταση ADA 24 εβδομάδων (FAS)

Συνολική κατάσταση ADA 24 εβδομάδων	SB4 (n=299)			ETN (n=297)		
	n/n'	(%)	Events	n/n'	(%)	Events
Ασθενείς με ISRs	11/299	3.7	22	51/297	17.2	156
ADA Θετικοί	0/2	(0.0)	0	7/39	(17.9)	23
ADA Αρνητικοί	11/297	(3.7)	22	44/258	(17.1)	133

Εμφάνιση ADA ανά εβδομάδα θεραπείας

	SB4 (n=299)		ETN (n=297)	
Χρονικό σημείο	n/n'	(%)	n/n'	(%)
Εβδομάδα 0	0/299	(0.0)	0/297	(0.0)
Εβδομάδα 2	0/298	(0.0)	1/295	(0.3)
Εβδομάδα 4	1/299	(0.3)	32/291	(11.0)
Εβδομάδα 8	1/298	(0.3)	6/288	(2.1)
Εβδομάδα 12	0/294	(0.0)	1/280	(0.4)
Εβδομάδα 16	0/290	(0.0)	0/277	(0.0)
Εβδομάδα 24	0/288	(0.0)	0/272	(0.0)
Εβδομάδα 24 συνολικά	2/299	(0.7)	39/297	(13.1) (p < 0.001)

Συχνότητα εμφάνισης ADA χωρίς τις εβδομάδες 4 και 8

Συνολική κατάσταση ADA	SB4 n/n' (%)	ETN n/n' (%)	p-value
Γενική συχνότητα ADA 24 εβδομάδων	0/299 (0.0)	2/296 (0.7)	0.2471
Συνολική επίπτωση ADA 52 εβδομάδων	1/299 (0.3)	2/296 (0.7)	0.6225

Ποσοστό ανταπόκρισης ACR₂₀ ανάλογα με την παρουσία ή όχι ADA την 24^η Εβδομάδα

	SB4		ETN	
	n/n'	%	n/n'	%
Ποσοστό ανταπόκρισης ACR 20 Σύνολο	193/247	78.1	188/234	80.3
Ποσοστό ανταπόκρισης ACR 20 ADA +	2/2	100	21/29	72.4
Ποσοστό ανταπόκρισης ACR 20 ADA -	191/245	78.0%	167/205	81.5

Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ανάπτυξης ADA και κλινικής αποτελεσματικότητας (ETN SmPc)

Συμπεράσματα SB4 vs ETN 24η εβδομάδα

- **Ισοδυναμία στην κλινική αποτελεσματικότητα**
 - Ισοδύναμα ποσοστά ανταπόκρισης ACR20
 - Συγκρίσιμη απάντηση ACR50, ACR70, DAS28, EULAR, LDAS, και ποσοστά ύφεσης
- **Συγκρίσιμο φαρμακοκινητικό προφίλ**
- **Συγκρίσιμο προφίλ ασφαλείας**
 - Οι αριθμητικές διαφορές στις ISRs, τα ηπατοχολικά συμβάντα και οι κακοήθειες θεωρήθηκαν πολύ μικρές ώστε να αξιολογηθούν
- **Χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ADAs στην ομάδα SB4**
 - Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ανάπτυξης ADA και κλινικής αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας

RHEUMATOLOGY

Original article

**52-week results of the phase 3 randomized study
comparing SB4 with reference etanercept in patients
with active rheumatoid arthritis**

**Paul Emery^{1,2}, Jiří Vencovský³, Anna Sylwestrzak⁴, Piotr Leszczyński⁵,
Wiesława Porawska⁶, Asta Baranauskaite⁷, Vira Tseluyko⁸,
Vyacheslav M. Zhdan⁹, Barbara Stasiuk¹⁰, Roma Milasienė¹¹,
Aaron Alejandro Barrera Rodriguez¹², Soo Yeon Cheong¹³ and Jeehoon Ghil¹³**

Rheumatology 2017;56:2093–2101
doi:10.1093/rheumatology/kex269
Advance Access publication 19 August 2017

Μελέτη 52 εβδομάδων

Σκοπός

Σύγκριση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ETN - SB4 σε ασθενείς με ενεργό PA

Μέθοδος

Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης III, παράλληλων ομάδων

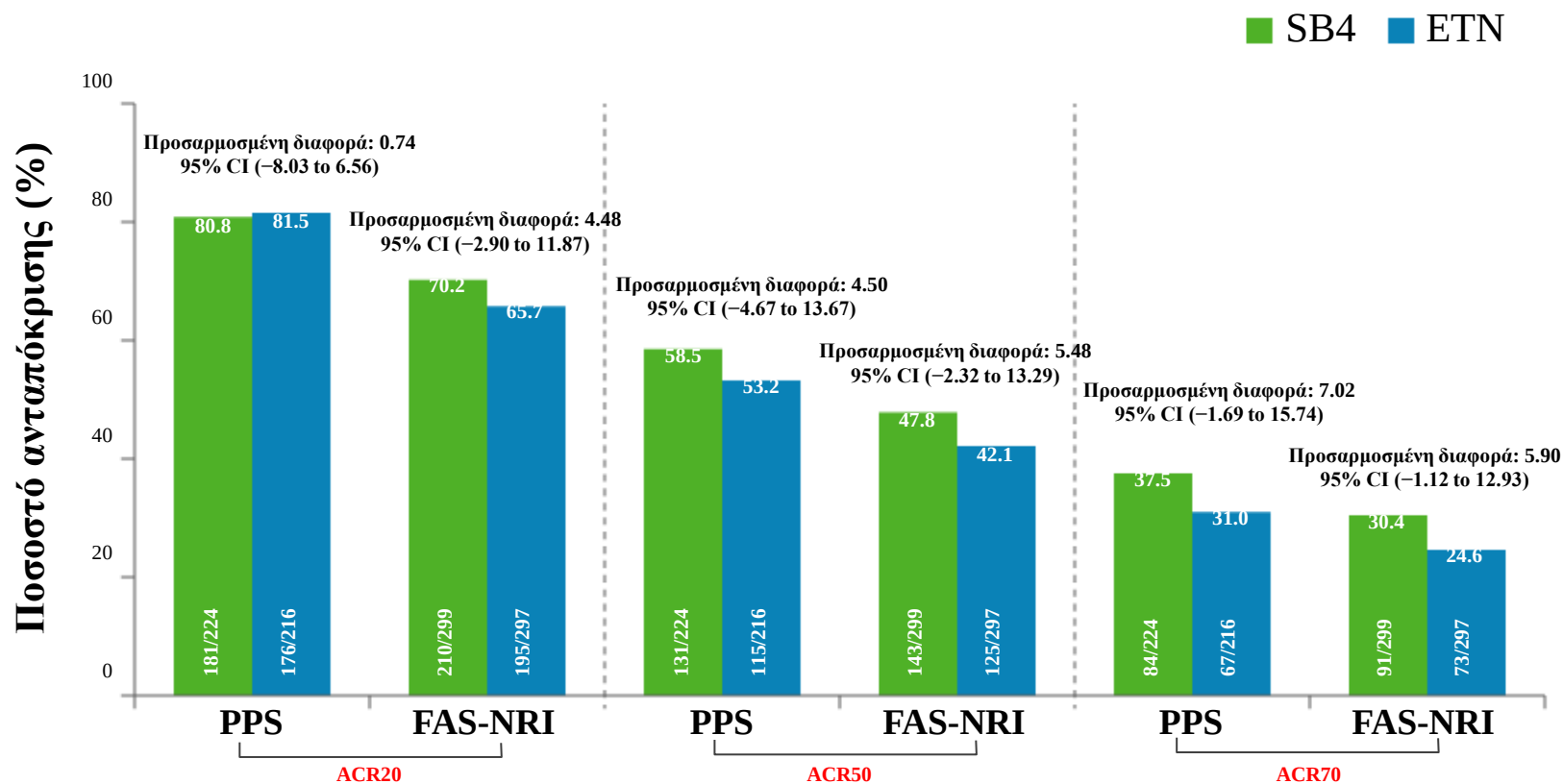
Συνέχισαν 259 (SB4) και 246 (ETN) ασθενείς

Τυχαιοποίηση σε 50mg sc ETN ή SB4 με σύγχρονη χρήση MTX

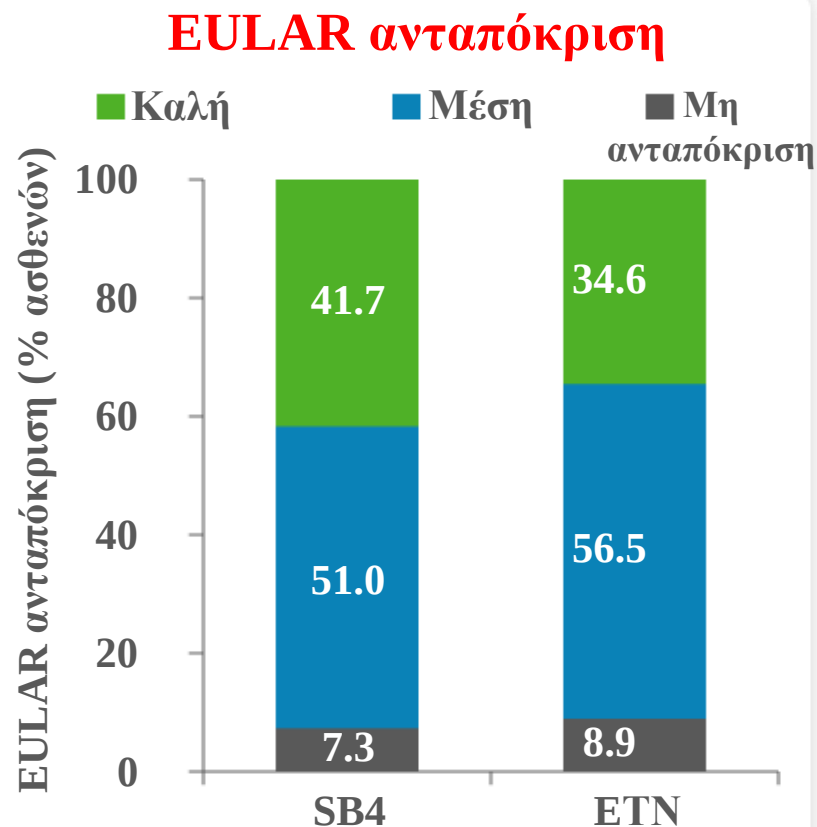
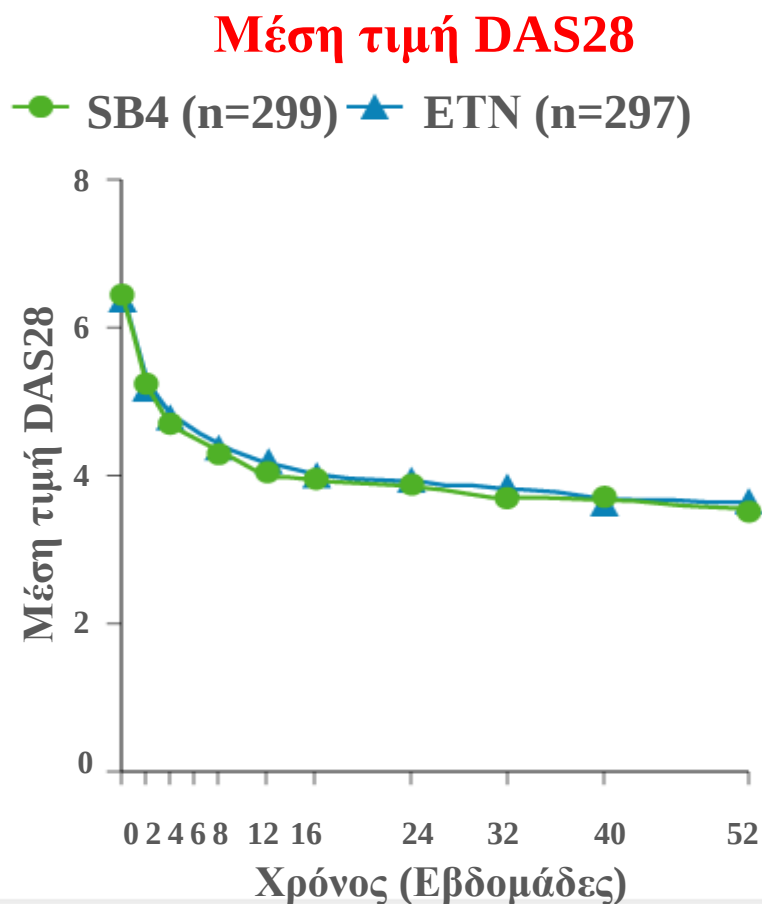
Τελικά σημεία

- Ανταπόκριση κατά **ACR20, DAS 28, CDAI, SDAI, mTSS**
- **Ασφάλεια** και η **ανοσογονικότητα**

52^η εβδομάδα: Ποσοστά ανταπόκρισης ACR_{20,50,70}



52^η εβδομάδα: Μεταβολή DAS₂₈ , ανταπόκριση EULAR



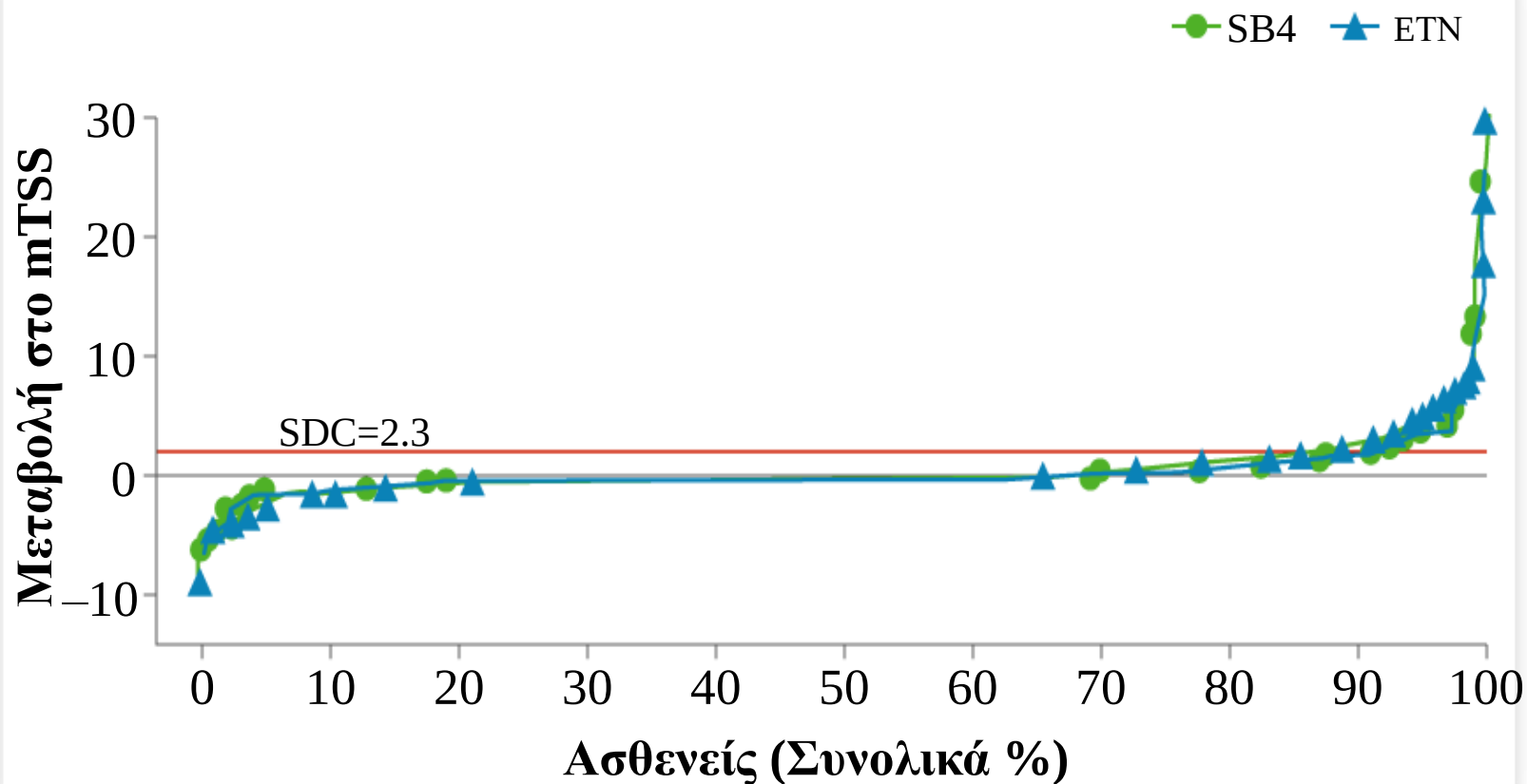
52^η εβδομάδα: Μεταβολή ακτινολογικού δείκτη mTSS

Προσαρμοσμένος ρυθμός διαφοράς: -0,27 95% CI: (0,80, 0,26)

	SB4 (n=250)	ETN (n=228)
mTSS κατά την έναρξη	43.26 (67.083)	38.88 (52.256)
mTSS την εβδ. 52	43.70 (67.081)	39.62 (53.414)
Μεταβολή του mTSS	0.45 (2.497)	0.74 (3.356)

52^η εβδομάδα: Μεταβολή mTSS

Ποσοστό με μεταβολή στο mTSS > SDC (2,3)
SB4 < ETN (8,4% vs 14,0%, $p = 0,050$)



52^η Εβδομάδα: Ασφάλεια

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 σε διακοπή	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.

SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Συγκρίσιμες μείζονες TEAEs

	SB4 (n=299)		ETN (n=297)		Σύνολο (n=596)	
TEAE > 3% των ασθενών	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Λοίμωξη ανωτ. αναπνευστικού	24	(8.0)	16	(5.4)	40	(6.7)
Ερύθημα στο σημείο της ένεσης	6	(2.0)	33	(11.1)	39	(6.5)
Αυξημένη SGPT	18	(6.0)	17	(5.7)	35	(5.9)
Ρινοφαρυγγίτιδα	15	(5.0)	16	(5.4)	31	(5.2)
Υπέρταση	11	(3.7)	11	(3.7)	22	(3.7)
Πονοκέφαλος	13	(4.3)	8	(2.7)	21	(3.5)
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	9	(3.0)	10	(3.4)	19	(3.2)
Αυξημένη SGOT	8	(2.7)	9	(3.0)	17	(2.9)
Βήχας	4	(1.3)	10	(3.4)	14	(2.3)
Ερύθημα	2	(0.7)	10	(3.4)	12	(2.0)

Συμπεράσματα

Αποτελεσματικότητα

- Διατήρηση ισοδυναμίας των 2 ETN στις 52 εβδομάδες

Ασφάλεια

- Συγκρίσιμη

Ανοσογονικότητα

- Τα προφίλ ανοσογονικότητας ήταν συγκρίσιμα

Φαρμακοκινητική

- Ισοδύναμη

Clinical and epidemiological research



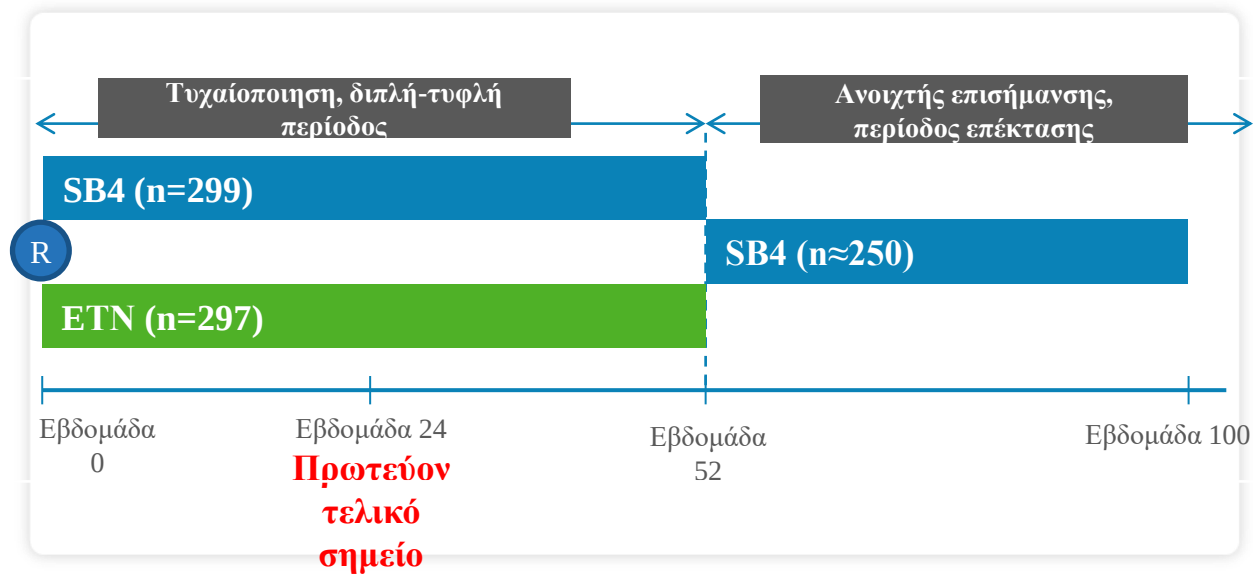
EXTENDED REPORT

Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4

Paul Emery,^{1,2} Jiří Vencovský,³ Anna Sylwestrzak,⁴ Piotr Leszczyński,⁵
Wiesława Porawska,⁶ Barbara Stasiuk,⁷ Joanna Hilt,⁸ Zdenka Mosterova,⁹
Soo Yeon Cheong,¹⁰ Jeehoon Ghil¹⁰

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



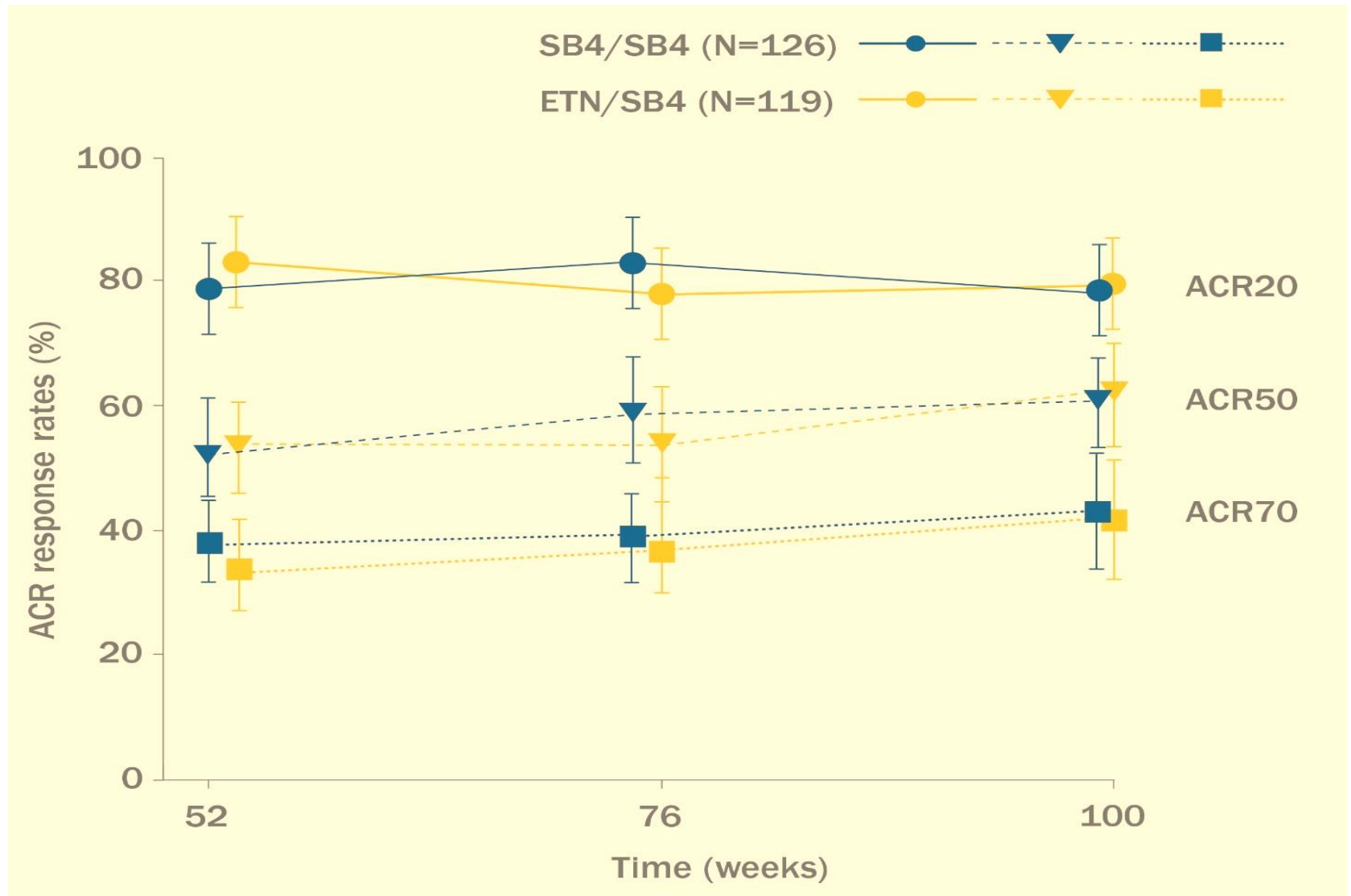
Δημογραφικά ασθενών στην έναρξη

	SB4/SB4 (N=126)	ETN/SB4 (N=119)
Ηλικία	49.9 (12.05)	52.1 (10.91)
Γυναίκες (%)	107 (84.9%)	100 (84.0%)
BMI, kg/m ²	26.7 (5.80)	26.1 (5.05)
Διάρκεια νόσου (έτη)	5.7 (3.94)	5.8 (4.18)
Δόση έναρξης MTX mg/week	16.9 (4.92)	16.5 (4.91)
Διάρκεια χρήσης MTX μήνες	46.0 (35.63)	43.9 (39.81)
Διογκωμένες	14.4 (7.25)	14.4 (7.74)
Ευαίσθητες	21.0 (9.96)	21.4 (11.08)
HAQ-DI	1.38 (0.555)	1.45 (0.597)
DAS28 (ESR)	6.22 (0.91)	6.3 (0.88)
SDAI	37.01 (12.037)	37.65 (12.052)
CDAI	35.85 (11.586)	36.45 (11.672)
CRP, mg/L	11.5 (15.71)	12.0 (16.35)
TKE, mm/h	41.9 (23.26)	41.7 (19.53)
Ρευματοειδής παράγων + , n (%)	99 (78.6%)	89 (74.8%)

52^η εβδομάδα: Δραστηριότητα νόσου

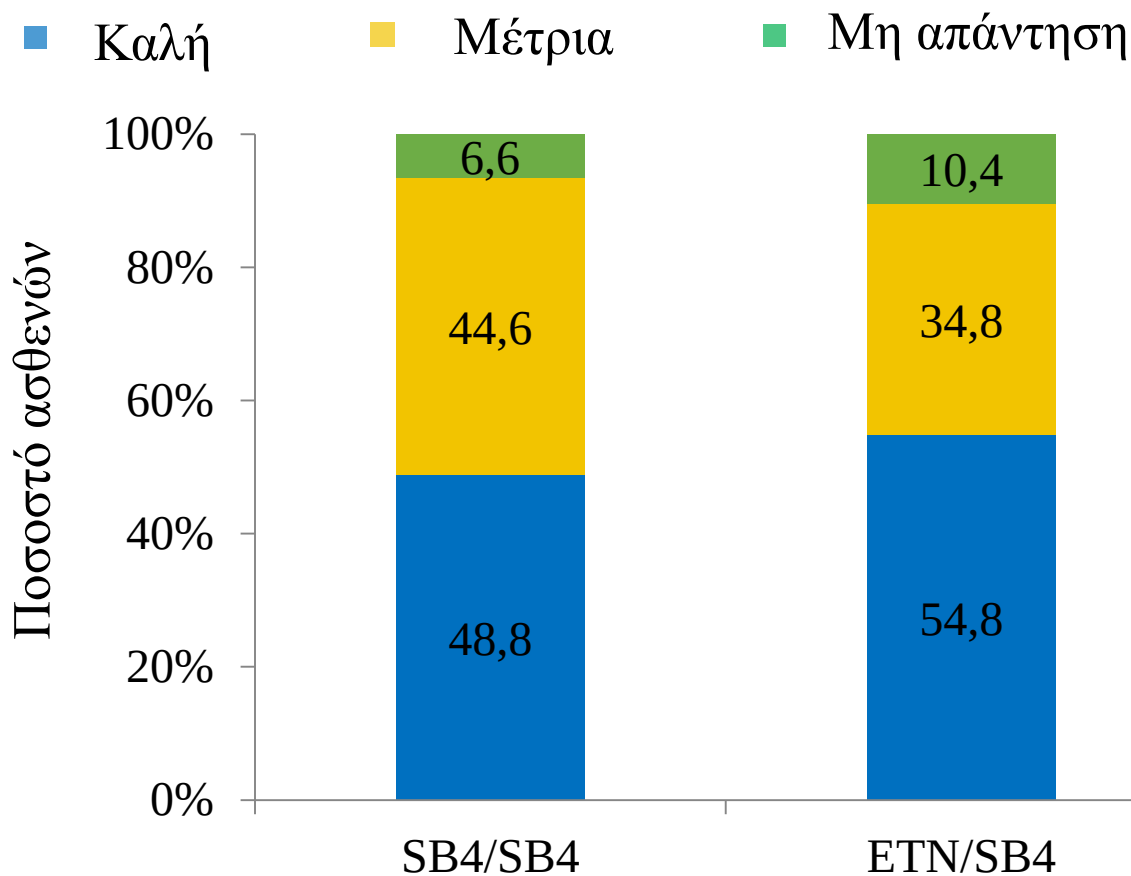
	SB4/SB4 (N=126)	ETN/SB4 (N=119)
Διογκωμένες	2.9 (4.84)	2.8 (4.30)
Ευαίσθητες	5.0 (7.11)	5.6 (7.86)
HAQ-DI	0.68 (0.585)	0.74 (0.651)
Σφαιρική ιατρού VAS, mm	16.8 (14.47)	18.8 (15.27)
Σφαιρική ασθενούς VAS, mm	24.9 (20.97)	26.8 (19.62)
Εκτίμηση πόνου από ασθενή VAS mm	25.8 (21.86)	27.0 (21.32)
CRP, mg/L	6.2 (15.84)	3.8 (5.47)
TKE, mm/h	24.5 (18.63)	22.2 (16.21)

52^η -100^η εβδομάδα: Απαντήσεις ACR



Απαντήσεις EULAR την 100^η εβδομάδα

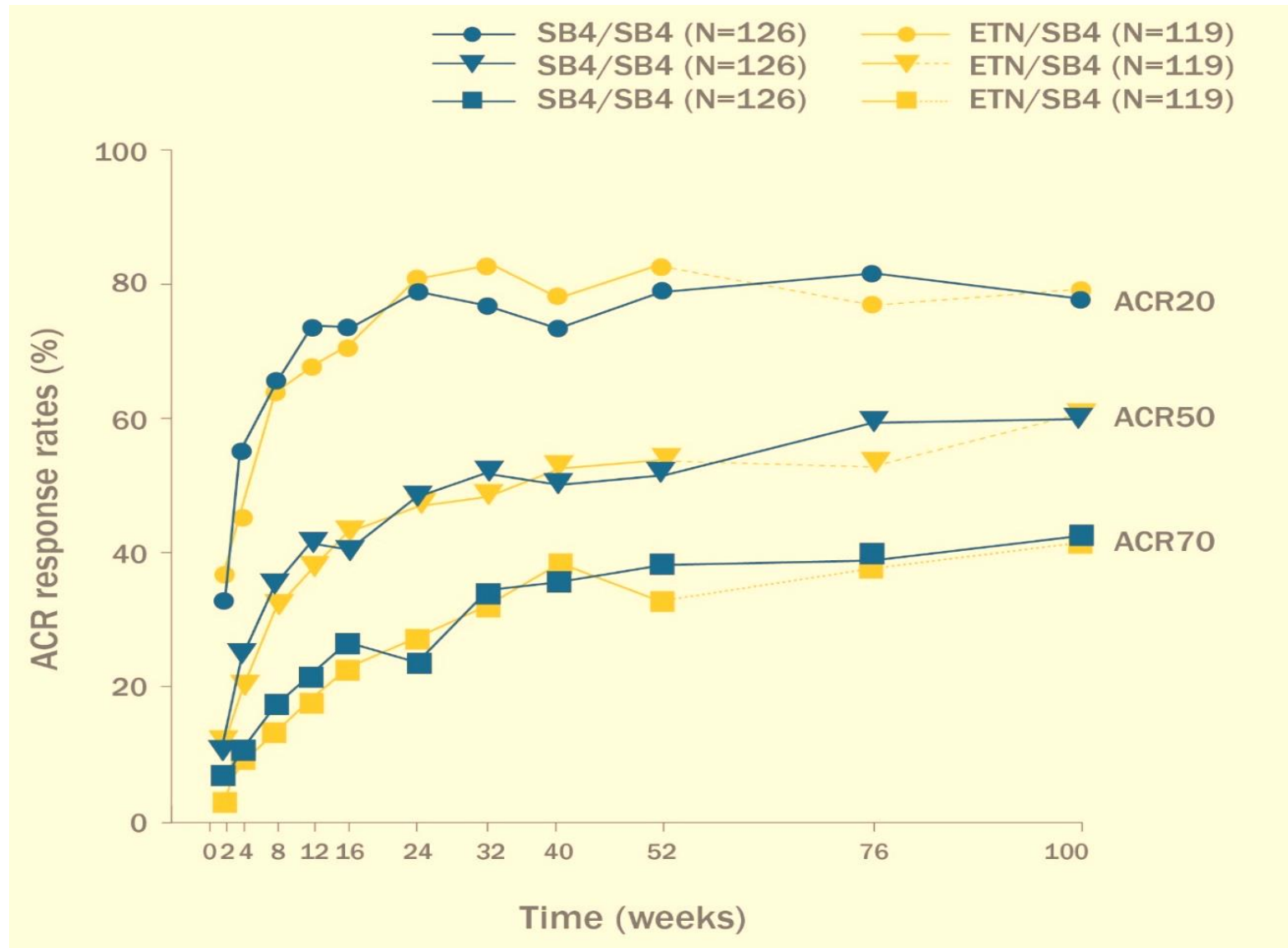
Απάντηση EULAR *



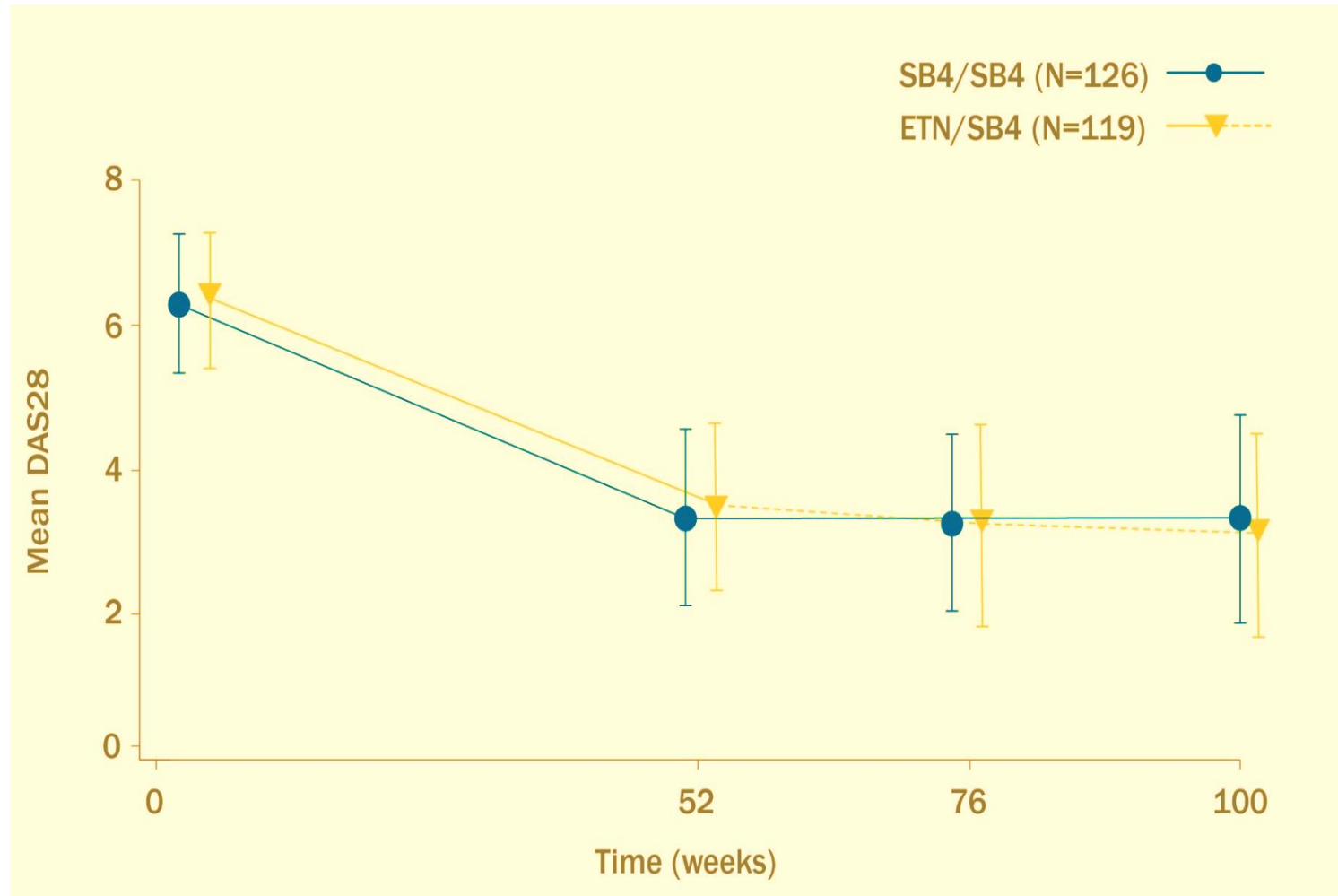
Συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα την 100^η εβδ.

	SB4/SB4 (n=126)	ETN/SB4 (n=119)
DAS28		
Μέση βελτίωση από την έναρξη, (SD)	2.9 (1.5)	3.0 (1.5)
Ενεργότητα νόσου n/N* (%)		
Χαμηλή (≤ 3.3)	60/121 (49.2)	63/115 (54.8)
Ύφεση (< 2.6)	37/122 (30.3)	40/115 (34.8)
SDAI Score		
Μέση βελτίωση από την έναρξη(SD)	27.4 (15.5)	28.7 (14.6)
Ενεργότητα νόσου, n/N* (%)		
Χαμηλή (> 3.3 and ≤ 11)	41/123 (33.3)	44/115 (38.3)
Ύφεση (≤ 3.3)	38/123 (30.9)	39/115 (33.9)
CDAI Score		
Μέση βελτίωση από την έναρξη(SD)	26.8 (15.0)	27.9 (14.1)
Ενεργότητα νόσου , n/N* (%)		
Χαμηλή (> 2.8 and ≤ 10)	38/123 (30.9)	46/115 (40.0)
Ύφεση (≤ 2.8)	40/123 (32.5)	33/115 (28.7)
Boolean-based ύφεση, n/N* (%)	31/123 (25.2)	23/115 (20.0)

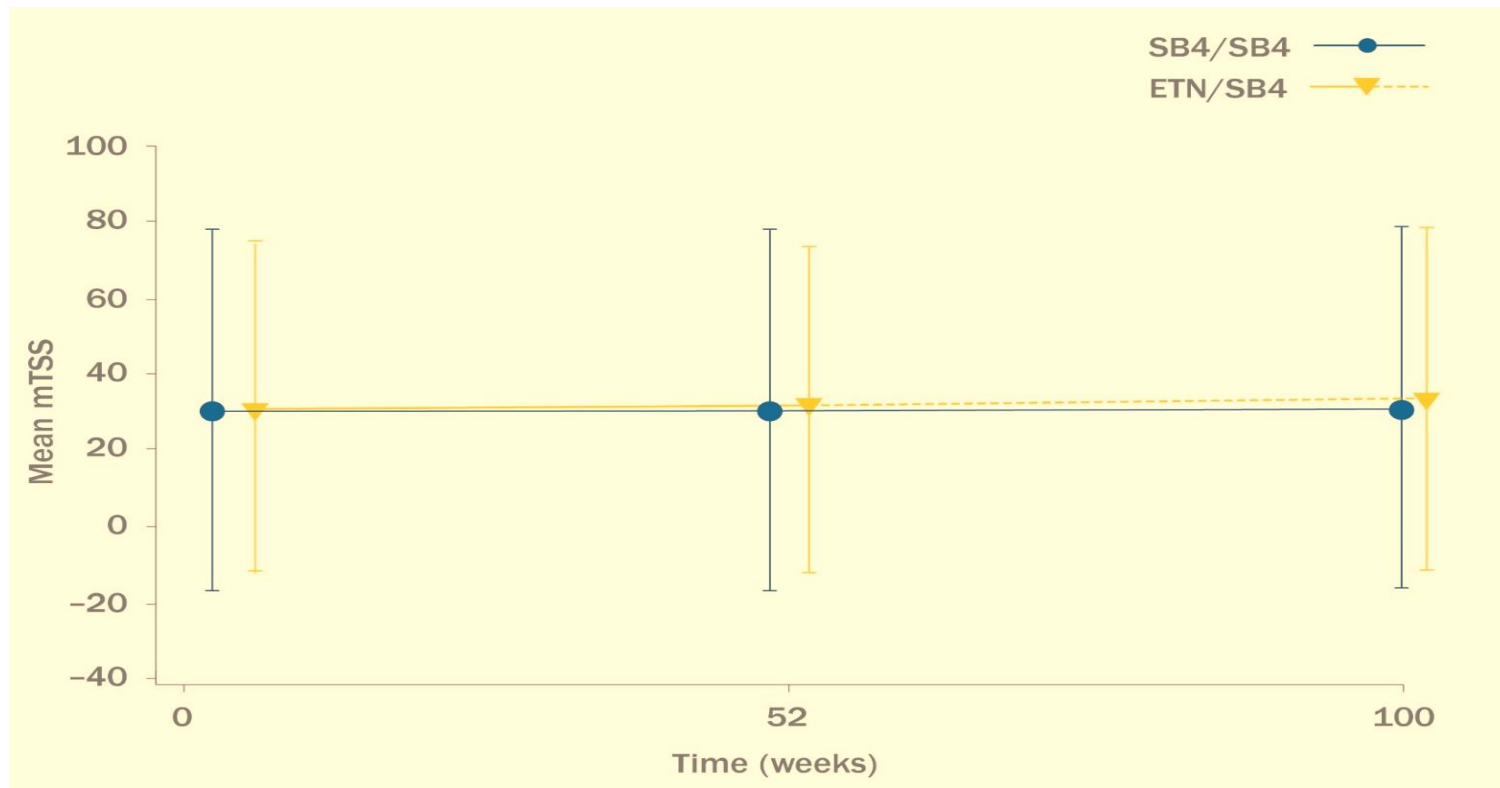
Απαντήσεις ACR μέχρι την 100^η εβδομάδα



Πορεία μέσης τιμή DAS₂₈ μέχρι την 100^η εβδομάδα



Ακτινολογική εξέλιξη μέχρι την 100^η εβδομάδα



Ασφάλεια μετά την 52^η εβδομάδα και μετά την αλλαγή

Αριθμός ασθενών	SB4/SB4 (N=126) n (%)	ETN/SB4 (N=119) n (%)
Τουλάχιστον 1 TEAE	60 (47.6)	58 (48.7)
Συχνά αναφερόμενες TEAEs		
Λοιμώξεις Αν Αναπνευστικού	10 (7.9)	9 (7.6)
Φαρυγγίτιδα	9 (7.1)	5 (4.2)
RA	7 (5.6)	3 (2.5)
Βρογχίτιδα	6 (4.8)	7 (5.9)
Ρινοφαρυγγίτιδα	6 (4.8)	5 (4.2)
Ιογενείς λοιμώξεις	4 (3.2)	1 (0.8)
Λαρυγγίτιδα	4 (3.2)	0 (0)
Υπέρταση	1 (0.8)	5 (4.2)
Σοβαρές TEAE	6 (4.8)	2 (1.7)
TEAEs διακοπής αγωγής	4 (3.2)	2 (1.7)
Σοβαρές λοιμώξεις	1 (0.8)	1 (0.8)
Ενεργός TB	0 (0.0)	0 (0.0)
Αντιδράσεις σημείου ένεσης*	0 (0.0)	0 (0.0)
Κακοήθειες†	1 (0.8)	0 (0.0)
Θάνατοι†	1 (0.8)	0 (0.0)

Ανοσογονικότητα

Συχνότητα ADAs	SB4/SB4 (N=126)	ETN/SB4 (N=119)
	n/N (%)	n/N (%)
Σύνολο 52 ^η εβδομάδα* (μετά την εβδ 0)	3/126 (2.4)	17/119 (14.3)
76 ^η εβδομάδα	0/126 (0.0)	1/117 (0.9)
100 ^η εβδομάδα	1/123 (0.8)	0/115 (0.0)
100 ^η εβδομάδα συνολικά (μετά την εβδ 0)	4/126 (3.2)	18/119 (15.1)
100 ^η εβδομάδα συνολικά * (Μετά την εβδ 52)	1/126 (0.8)	1/117 (0.9)

Συμπεράσματα

- Η αλλαγή από ETN σε SB4* δεν εμφάνισε προβλήματα σχετιζόμενα με τη θεραπεία:
 - αύξησης των ΑΕ,
 - ανοσογονικότητας
 - απώλειας αποτελεσματικότητας
- Το SB4 ήταν **καλά ανεκτό** και **αποτελεσματικό** κατά τη διάρκεια των **2 ετών** στους ασθενείς με PA

*Δεν ενδείκνυται η αυτόματη υποκατάσταση των βιολογικών προϊόντων αναφοράς με τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα τους, καθώς και η ανταλλαξιμότητα μεταξύ τους.

Δεδομένα καθημερινότητας

Author	Institution/registry	N	Acceptance %	patients maintained on SB4 treatment (follow-up duration)	Post-switch efficacy	Safety
Glintborg B et al. ¹	DANBIO registry, Denmark	1548	100%*	91% (median 154 days)	Disease activity largely unaffected at 3 months post-switch vs. 3 months pre-switch	Discontinuations (n=129): 59, lack of efficacy; 42, AEs; 28, other reasons
Tweehuysen L et al. ²	BIO-SPAN study, Netherlands	643	99% (636 of 643 patients switched to SB4)	92% (6 months)	Not reported	Discontinuations (n=36): 53%, lack of effect; 42% AEs; 5% remission
Sigurdardottir V et al. ³	Falun hospital, Sweden	147	99%*	86% (mean duration since switching at follow-up was 22 weeks for the RA and PsA patients)	Low mean disease activity was maintained in evaluated RA/PsA patients	Discontinuations (n=21): 5, lack of efficacy; 7, inactive disease; 9 requested to switch back
Szlumper C et al. ⁴	Guy's & St Thomas' Hospital, United Kingdom	109	94%	Not reported	No loss of efficacy observed	No complications observed
Holroyd C et al. ⁵	University Hospital Southampton, United Kingdom	92	99%	91% (6 months)	At 6 months post-switch: mean last DAS28 -2.67 (1.32) mean last BASDAI -4.58 (2.47)	Discontinuations (n=8): 7, lack of efficacy; 1, AEs
Rabbitts R et al. ⁶	Musgrove Park Hospital, United Kingdom	70	100%*	Not reported	Of the 44 patients reviewed, 84% have had continued efficacy	Discontinuations (n=8): 5, lack of efficacy; 3, AEs or surgery

SB4: Μέθοδοι και οδοί χορήγησης

50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προ γεμισμένη σύριγγα

Κάθε προ γεμισμένη σύριγγα περιέχει 50 mg SB4 σε συνολικό όγκο 1 ml



50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προ γεμισμένη συσκευή τύπου πένα

Κάθε προ γεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 50 mg SB4 σε συνολικό όγκο 1 ml



Το SB4 διατίθεται **μόνο σε μορφή 50 mg** προγεμισμένης σύριγγας και 50mg προγεμισμένης συσκευής πένα. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατή η χορήγηση SB4 σε παιδιατρικούς ασθενείς που απαιτούν δόση μικρότερη από την πλήρη δόση των 50 mg . Οι παιδιατρικοί ασθενείς που απαιτούν δόση πέραν της πλήρους δόσης 50 mg δεν θα πρέπει να λαμβάνουν SB4. Αν απαιτείται εναλλακτική δόση , θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα προϊόντα Ετανερσέπτης τα οποία προσφέρουν αυτήν την επιλογή.

SB4: Θεραπευτικές ενδείξεις

ΕΝΗΛΙΚΟΙ

- Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
- Ψωριασική Αρθρίτιδα
- Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα
 - Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
 - Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα
- Κατά πλάκας ψωρίαση

ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΙ

- Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (≥ 2 ετών)
- Πολυαρθρίτιδα (≥ 2 ετών)
- Επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα (≥ 2 ετών)
- Ψωριασική αρθρίτιδα (≥ 12 ετών)
- Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα (≥ 12 ετών)
- Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (≥ 6 ετών)

Το SB4 διατίθεται **μόνο σε μορφή 50 mg** προγεμισμένης σύριγγας και 50mg προγεμισμένης συσκευής πένα. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατή η χορήγηση SB4 σε παιδιατρικούς ασθενείς που απαιτούν δόση μικρότερη από την πλήρη δόση των 50 mg. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που απαιτούν δόση πέραν της πλήρους δόσης 50 mg δεν θα πρέπει να λαμβάνουν SB4. Αν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα προϊόντα Ετανερσέπτης τα οποία προσφέρουν αυτήν την επιλογή.

heumatol Ther (2016) 3:77–89
OI 10.1007/s40744-016-0035-1

ORIGINAL RESEARCH

Perceptions and Preferences of Two Etanercept Autoinjectors for Rheumatoid Arthritis: A New European Union-Approved Etanercept Biosimilar (SB4) Versus Etanercept (ETN) - Findings from a Nurse Survey in Europe

Gunal Thakur · Anna Biberger · Alexandra Handrich · Mourad Farouk Rezk

Adv Ther (2017) 34:1157–1172
OI 10.1007/s12325-017-0523-x

ORIGINAL RESEARCH

Patient and Healthcare Professionals Preference for Brenzys vs. ETN Autoinjector for Rheumatoid Arthritis: A Randomized Crossover Simulated-Use Study

Jens Ege · Jennifer Soosaar · Peter Nash · Denis Choquette · Ricardo Infante · Dena Rosen Ramey · Sevag Sahakian · Angela Lai · Bin Lu Kim · David Wu

heumatol Ther (2016) 3:245–256
DOI 10.1007/s40744-016-0048-9

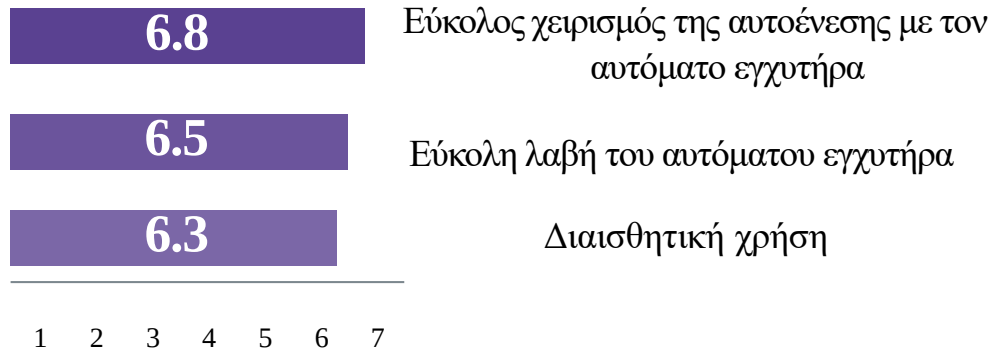
ORIGINAL RESEARCH

Patient Perceptions and Preferences of Two Etanercept Autoinjectors for Rheumatoid Arthritis: Findings from a Patient Survey in Europe

Gunal Thakur · Anna Biberger · Alexandra Handrich · Mourad Farouk Rezk

Λόγοι προτίμησης αυτόματου εγχυτήρα

ΕΡΕΥΝΑ ΑΣΘΕΝΩΝ¹



ΕΡΕΥΝΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΩΝ²



Μέσες τιμές κλίμακας 1–7: 1 = καθόλου σημαντικό 7 = Σημαντικότατο

1. Thakur K, Biberger A, Handrich A, Farouk-Rezk M. Patient Perceptions and Preferences of Two Etanercept Autoinjectors for Rheumatoid Arthritis: Findings from a Patient Survey in Europe. Rheumatol Ther. 2016
2. Thakur K, Biberger A, Handrich A, Rezk MF. Perceptions and preferences of two etanercept autoinjectors for rheumatoid arthritis: A new European Union-approved etanercept biosimilar (SB4) versus etanercept (ETN) - Findings from a nurse survey in Europe. Rheumatol Ther. 2016

Γενικά συμπεράσματα για το SB4:

1. Είναι **φαρμακοκινητικά όμοιο** με το φάρμακο αναφοράς
2. Είναι **εξίσου αποτελεσματικό** με το φάρμακο αναφοράς
3. Είναι **εξίσου ασφαλές** με το φάρμακο αναφοράς (πλην **μικρότερου αριθμού τοπικών αντιδράσεων** στο σημείο έγχυσης)
4. Εμφανίζει την **ίδια ανοσογονικότητα** με το πρωτότυπο
5. Έχει **συσκευή αυτοέγχυσης**, που χαρακτηρίστηκε από ασθενείς και επαγγελματίες υγείας καλύτερη του φαρμάκου αναφοράς
6. Έχει **χαμηλότερη τιμή** του φαρμάκου αναφοράς

