



Επιστημονική Εταιρεία για τη Μυοσκελετική Υγεία (ΕΠΕΜΥ)

6ο Επιστημονικό Συμπόσιο Μυοσκελετικών Παθήσεων - ΕΠΕΜΥ 2014

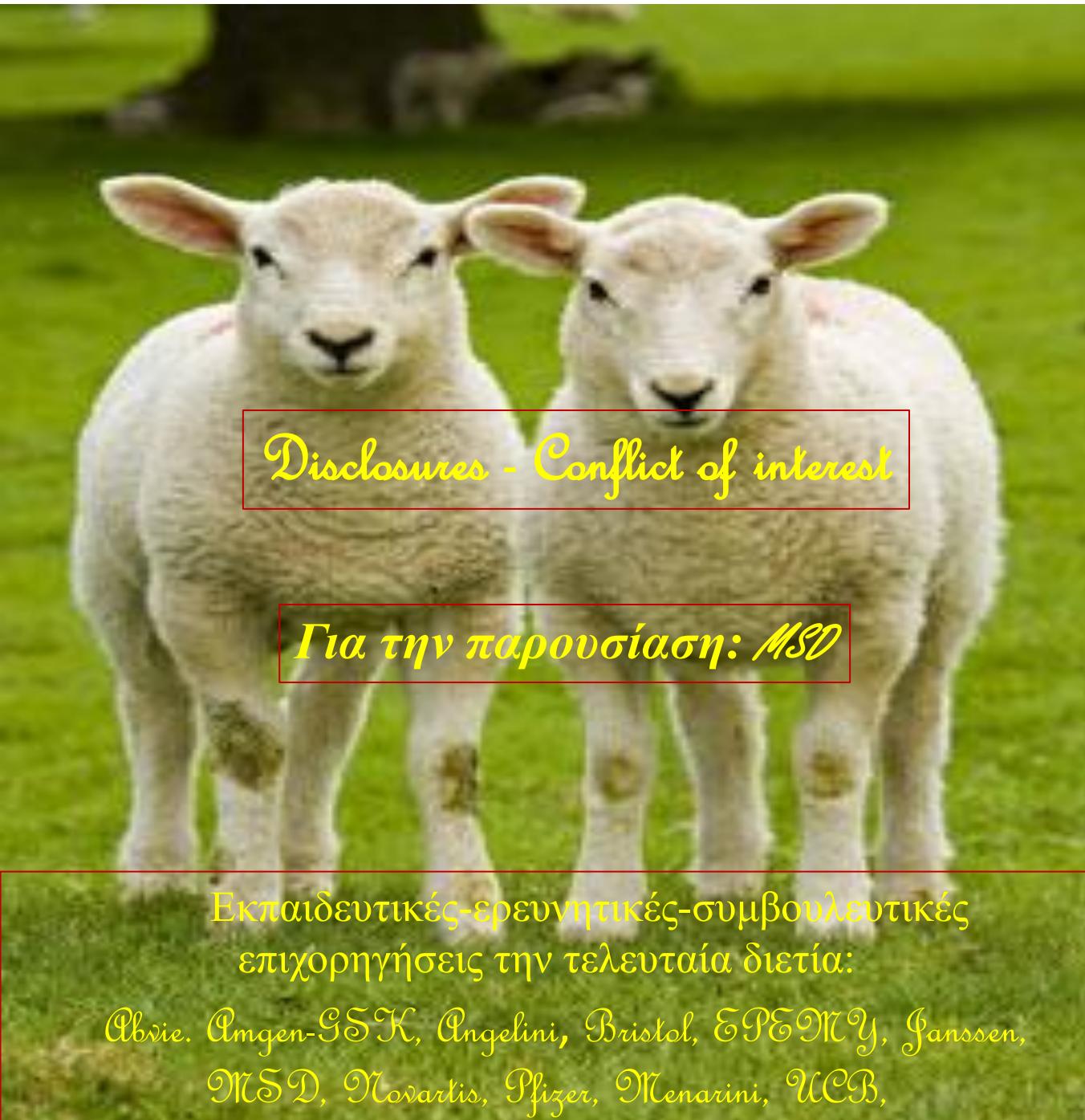
«Εξελίξεις στις φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις και στα νοσήματα του οστικού μεταβολισμού»

10-13 Απριλίου 2014

Αράχοβα Βοιωτίας

**Η εμπειρία παραγωγής βιο-ομοειδών βιολογικών παραγόντων (bs DMARDs) στις αναδυόμενες χώρες:
Μαθήματα και προβληματισμοί από τις πρώτες κλινικές μελέτες**

Δήμος Κ Πατρίκος
Δντης Ρευματολόγος
Νοσοκομείο Metropolitan



Disclosures - Conflict of interest

Για την παρονσίαση: MSD

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές
επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

Abbvie, Amgen-GSK, Angelini, Bristol, EPEMY, Janssen,
MSD, Novartis, Pfizer, Menarini, UCB,

Εμπειρία....

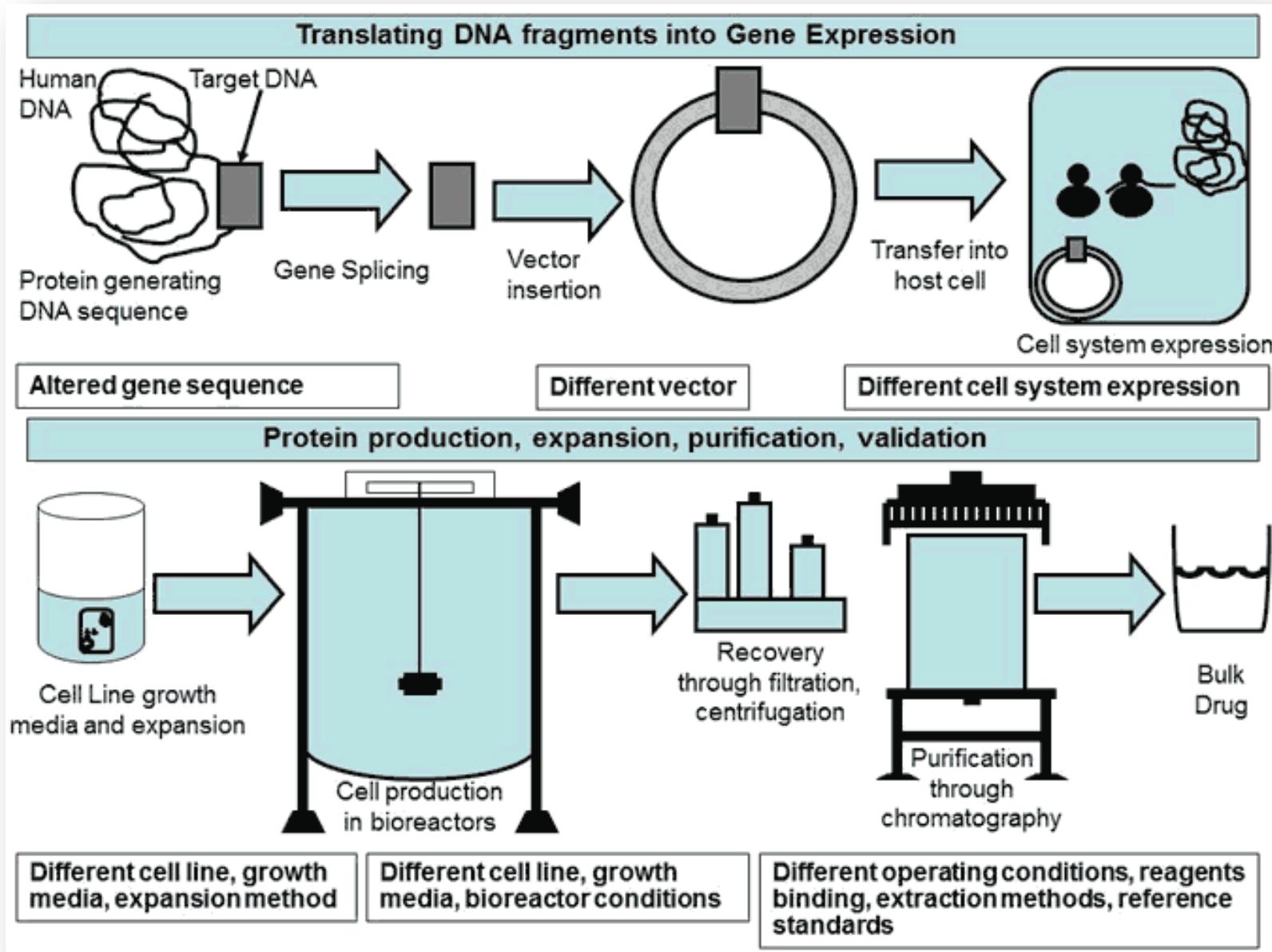


Ε X P E R I E N C E

Εμπειρία αποκτάται όταν δεν κάνεις το ίδιο πράγμα 2^η φορά

Τι κάνοντας κάτι ανεπανόρθωτο ή καταστροφικό μια φορά
οπότε την εμπειρία την αποκτούν οι άλλοι

Παραγωγής....



Βιοομειδή

Ταντόσημα

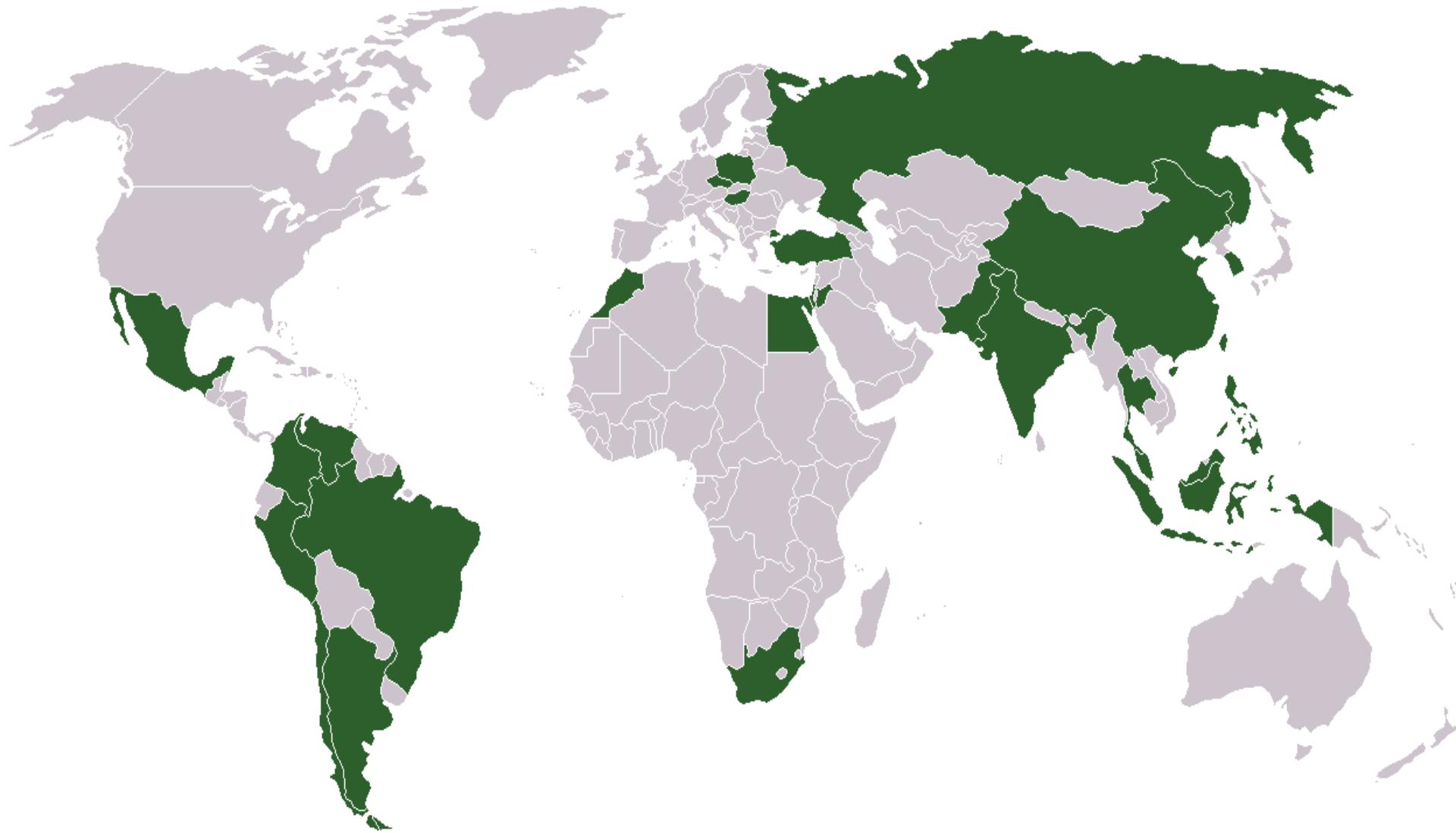


Βιοομειδή



Βιοομειδή είναι όρος που χρησιμοποιείται για την περιγραφή
επίσημα αποδεκτών επακόλουθων εκδόσεων , καινοτόμων
βιοφαρμακευτικών προϊόντων που γίνονται από άλλο ανάδοχο
μετά από τη λήξη της πατέντας και της αποκλειστικότητας του
πρωτότυπου

Αναδυόμενες χώρες (αγορές)



Μαθήματα και προβληματισμοί από τις κλινικές μελέτες



FirstWordSM

DOSSIER

Where people who know first, go first

March 2014

Biosimilars in Emerging Markets

What are the implications for regulators, biosimilar companies and branded manufacturers?

There are few areas of the pharmaceutical market more hotly debated than biosimilars yet the pathway to developing a viable global product marketplace is not clear. Biosimilar interest is being driven by the potential offered by a range of high-value brands which will be subject to patent challenges in the next 5-10 years such as Roche's Herceptin and Avastin.

The US market remains the big prize for biosimilars but is stalled with an untried regulatory process. Europe is more advanced but there are significant barriers to entry. It is no surprise, then, that biosimilar developers are turning to emerging markets as a preferred market entry point.

The fundamentals of biosimilars in emerging markets are sound: high unmet clinical need in large and expanding populations, growing GDP and health spending, increasing patient expectation and often amenable regulatory regimes all provide a fertile environment for biosimilar products. Many biosimilar companies in emerging markets are developing networks and alliances outside of the US and Europe which is providing valuable revenue and knowledge of international trade. Are we seeing a 2-speed biosimilars sector in which emerging markets and companies are taking a lead?

Understanding this complex market requires a detailed analysis of the trends which are shaping its development. **Biosimilars in Emerging Markets** is a 2-volume report which provides both a comprehensive overview of the biosimilars sector and highly detailed expert analysis of

Publication date: March 2013

Product code: 400200176

Format: PDF

Pages: 226

Price:

- £565 Single User License ?
- £2,825 Team License ?
- £5,655 Global License ?

Prices listed above include a discount of 25%

 ORDER NOW!

The benefits of this 2 volume report...

- Critically evaluate which emerging markets are best placed to exploit biosimilars
- Evaluate the patent expiry profile of leading brands likely to be subject to biosimilar competition
- Identify the position, products, pipelines and ambitions of leading companies from emerging markets
- Gain valuable expert insights as to what the real situation is in emerging markets and their approach to biosimilars
- Bring clarity to your understanding of the often confused regulatory pathways to be found worldwide
- Knowledgeably define strategic responses to the opportunities and threats from biosimilars

Γενικά

- 2004: PubMed 1η φορά Biosimilars (bs)
- Ευρώπη έως 2013: 7 βιο-ομοειδή (bs) στην αγορά
13 διαφορετικά ονόματα

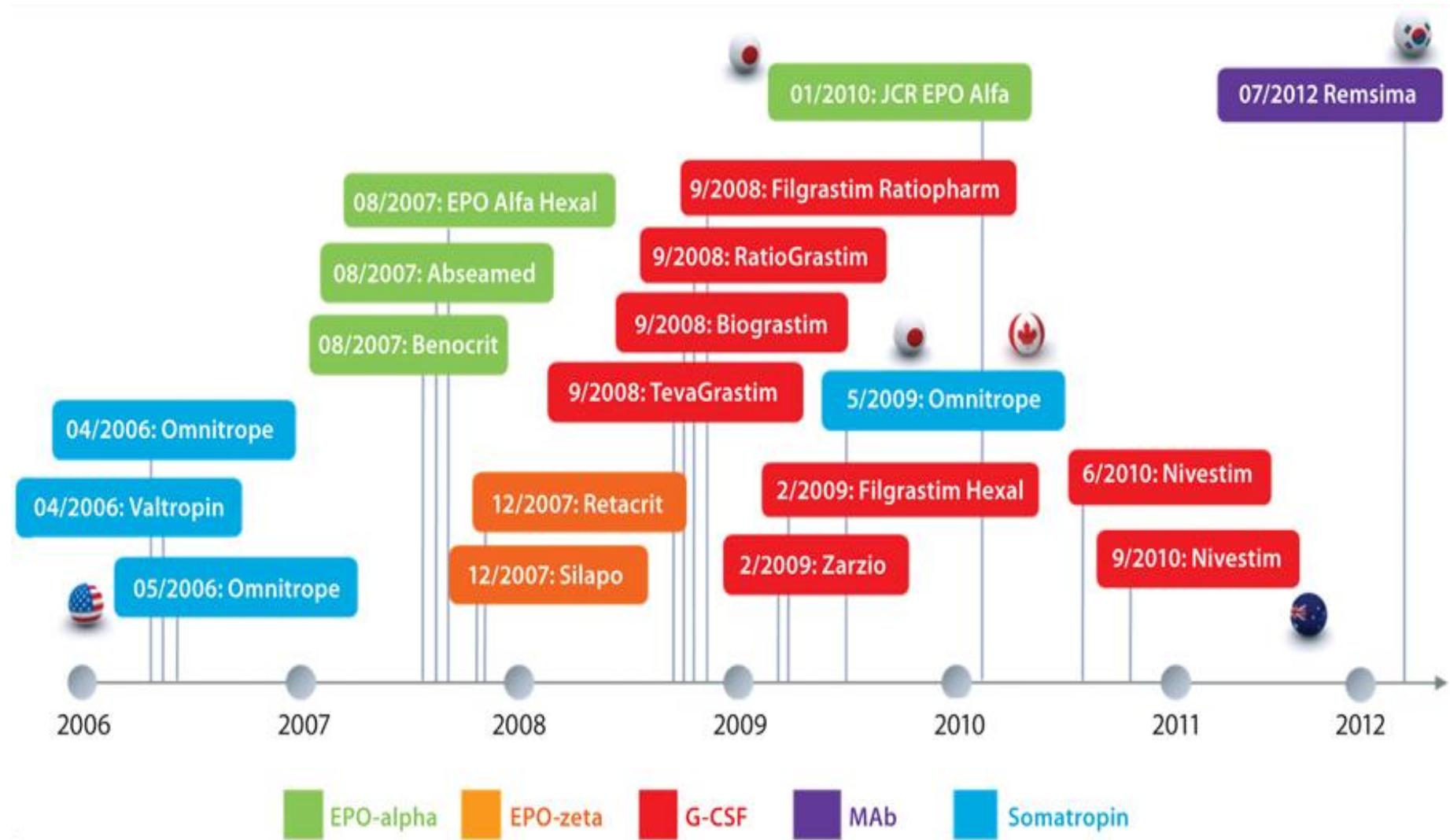


- hGH 2
- G-CSF 3
- EPO 2 (διαφορετικά INN)

3 παράμετροι δημιουργούν την ευκαιρία:

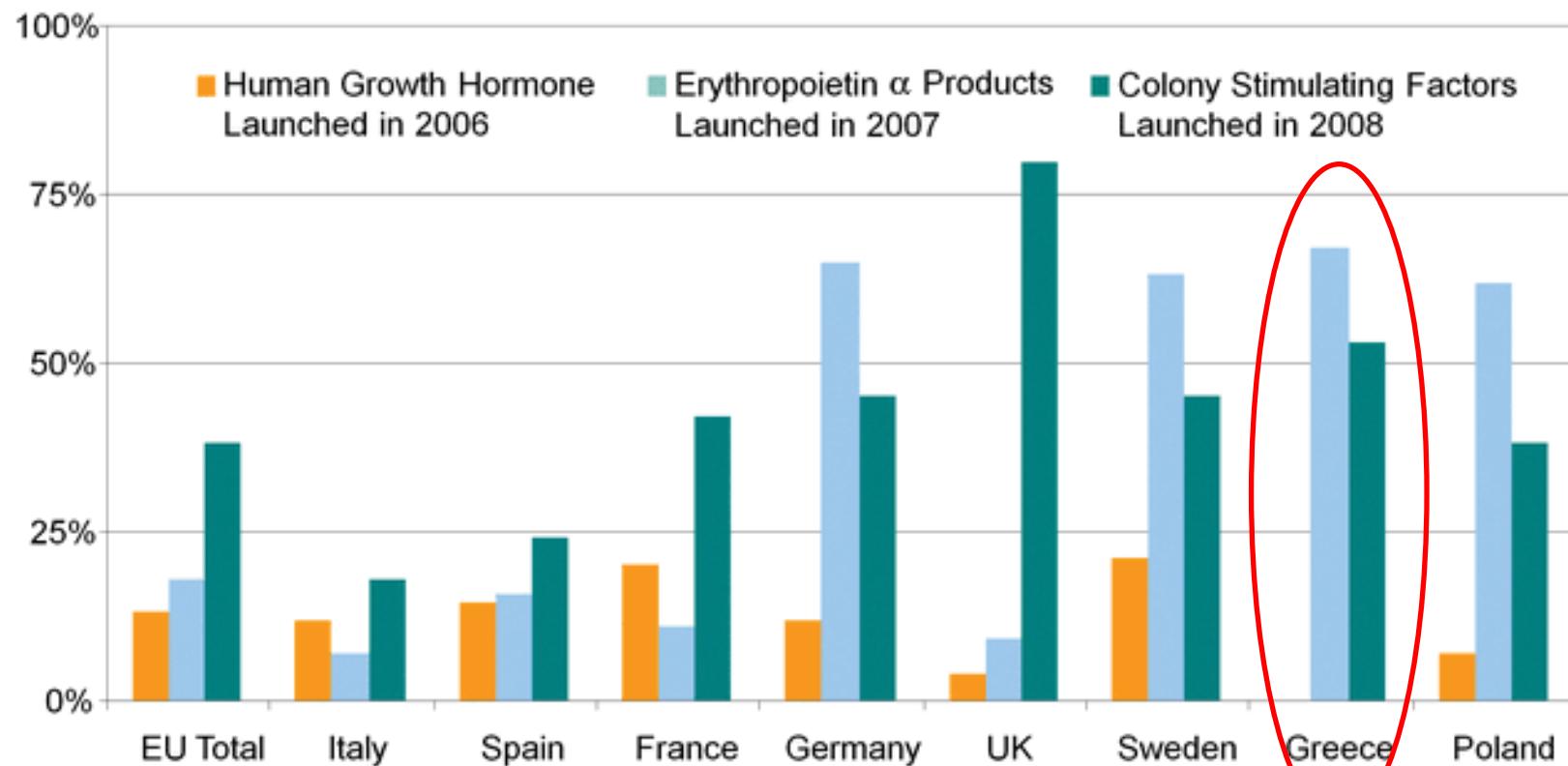
- Αυξημένη ζήτηση βιολογικών
- Λήξη πατέντας των 4 μεγάλων βιολογικών
- Οι αυξημένες δαπάνες υγείας λόγω βιολογικών
- Αναζήτηση μείωση δαπανών υγείας

Βιο-ομοειδή στην Ευρωπαϊκή αγορά 2006 - 2012



Αυξανόμενη χρήση βιοομοειδών στην Ευρώπη

Market Share



Biosimilar products have achieved market share >50% in select countries.

Εκτίμηση παγκόσμιας ζήτησης βιοομοειδών

Μόνο προϊόντα με βάση κριτήρια EMA



Λήξη πατέντας κυριότερων βιολογικών στη Ρευματολογία

Εμπορικό	Χημικό	2012 US \$ bil (20130)	Λήξη EU / US
<i>Humira</i>	Adalimumab	9,5 (11)	4 ^{ος} 2018 / 12 ^{ος} 2016
<i>Enbrel</i>	Etanercept	8,4 (8,8)	2 ^{ος} 2015 / 11 ^{ος} 2028
<i>Remicade</i>	Infliximab	7,5 (8,4)	8 ^{ος} 2014 / 9 ^{ος} 2018
<i>Mabthera</i>	Rituximab	7,1 (7,5)	11 ^{ος} 2013 / 12 ^{ος} 2018

Εταιρείες ασχολούμενες με την παραγωγή sB

Innovator companies	Generics companies	Other players
Amgen Biogen Idec Boehringer Ingelheim Merck Pfizer	Actavis Cipla Dr Reddy's Gedeon Richter Hospira Mylan Sandoz Stada Arzneimittel Teva Watson	Fujifilm (Fujifilm Kyowa Kirin Biologics) GE Healthcare Samsung
Potential entrants*:		
Astra Zeneca Lilly Sanofi		
Contract research and manufacturing organisations**		
Biocon Bioton Celltrion Harvest Moon Intas Lonza Parexel Quintiles Wockhardt Zydus		



Review Is it time for biosimilars in autoimmune diseases?

Pipeline for development of biosimilars in autoimmune diseases.

Drug	Correspondent biological	Manufacturer (location)	Primary outcome measures
Preclinical trials			
Avent™ ^a	Etanercept	Avesthagen (India)	Efficacy and toxicity
PRX-106 ^b	Etanercept	Protalix Biotherapeutics (Israel) ^a	Efficacy and toxicity



Review Is it time for biosimilars in autoimmune diseases?

Pipeline for development of biosimilars in autoimmune diseases.

Drug	Correspondent biological	Manufacturer (location)	Primary outcome measures
Clinical trials (phase/state)^c			
BI695501 (I/completed) ^c	Adalimumab	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Germany)	- Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma over the time interval from 0 extrapolated to infinity [Time Frame: 72 days] - Maximum measured concentration of the analyte in plasma [Time Frame: 72 days]
LBEC0101 (I/completed) ^c	Etanercept	LG Life Sciences Ltd. (South Korea)	Etanercept levels in blood [time frame: 22 day]
CT-P10 (I in AR/recruiting) ^c	Rituximab	Celltrion (South Korea)	Compare pharmacokinetics in terms of C_{max} [time frame: up to week 24]
PF-05280586 (I and II in AR/recruiting) ^c	Rituximab	Pfizer (US)	Pharmacokinetic parameter C_{max} [time frame: week 25] Pharmacokinetic parameter $AUC_{0-\infty}$ [Time Frame: Week 25]
GP2013 (I and II in AR/recruiting) ^c	Rituximab	Sandoz Biopharmaceuticals (Switzerland)	Compare pharmacokinetics of GP2013 and rituximab following IV infusion in patients with RA [time frame: 24 weeks]
TL011 (I and II in AR/completed) ^c	Rituximab	Teva Pharmaceutical Industries (Israel)	Compare pharmacokinetics of rituximab following IV infusions of TL011 and MabThera® in subjects with RA



Review Is it time for biosimilars in autoimmune diseases?

Pipeline for development of biosimilars in autoimmune diseases.

Drug	Correspondent biological	Manufacturer (location)	Primary outcome measures
Clinical trials (phase/state^c)			
HD203 (I and III in AR/completed; Active, not recruiting) ^c	Etanercept	Hanwha Chemical (South Korea)	Etanercept levels in blood [time frame: 21 days] - To prove the equivalence between two groups by comparing the ACR20 of W24 with the baseline after injecting HD203 and Enbrel® into rheumatoid arthritis patients for 24 weeks
TuNEX (III) ^c	Etanercept	Mycenax Biotech (Taiwan)	The primary efficacy endpoint is defined as ACR20 responder at last treatment visit (Week 24).
GP2017 (III)	Adalimumab	Shandow Swiss	Moderate to severe chronic plaue-type psoriasis
ABP 501 (III)	Adalimumab	Amgen	Moderate to severe RA
PF-06410293 (I)	Adalimumab	Pfizer	



Review Is it time for biosimilars in autoimmune diseases?

Pipeline for development of biosimilars in autoimmune diseases.

Drug	Correspondent biological	Manufacturer (location)
Marketed (location)		
Yisaipu (China)	Etanercept	Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co. (China)
Etanar® (Colombia)	Etanercept	Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co. (China)
Reditux® (Bolivia, Chile, India and Peru)	Rituximab	Dr Reddy's Laboratories (India)
Kikuzubam® (Bolivia, Chile, Mexico, and Peru)	Rituximab	Probiomed (Mexico)
Remsima/Inflectra (Korea, EU)	Infliximab	Long term efficacy evaluated by American College of Rheumatology (ACR) criteria and Long term safety evaluated by immunogenicity and clinical laboratory test [time frame: up to week 40]
Development or pipeline		
Development	Adalimumab, rituximab	BioXpress Therapeutics S. A. (Switzerland)
Pipeline	Abatacept, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Tocilizumab	BioXpress Therapeutics S. A. (Switzerland)

ETANERCEPT

- 10^{ος} 2009 Mycenax (Taiwan) TuNEX φάσης I 23 υγιείς
- 2011 JCMA δημοσίευση αποτελεσμάτων φάσης I/II
- Εμπόριο Yisaipu (Κίνα) Etanar (Κολομβία)
- HD203 υπό αξιολόγηση (MSD)



RITUXIMAB

- Ινδία 2007 **Reditux** (Dr Reddy's Lab), 50% τιμής του πρωτότυπου
- Μεξικό **Kikuzubam** (Probiomed) (Μεξικό, Βολιβία, Περού, Χιλή)
- Boehringer Ingelheim φάση III Απρίλιος 2015
- 10^{ος} 2012 Teva Αναστολή φάσης III
- Samsung Electronics σταμάτησε μελέτη (Λόγοι? Οικονομικοί?
Τεχνικοί?)



INFLIXIMAB

- 2^{ος} 2012 Celtrion Ολοκλήρωση μελέτης CT-P13 RA , AS 19 χώρες, 100 Νοσοκομεία)
- 7^{ος} 2012 KFDA αποδοχή **Remsima/Inflectra** (RA, AS, Crohn, UC, PSA)
- 30% χαμηλότερη τιμή
- 9^{ος} 2013 Αποδοχή από EMEA
- 1^{ος} 2014 Νορβηγία Πολωνία 32% χαμηλότερη τιμή (HIS POLI)



Αντίγραφα βιολογικών (“Inteded copies”) σε κυκλοφορία χωρίς ρυθμιστικές κατευθύνσεις βιοομοειδών

Έτος	Rituximab	Etanercept
2007	Ινδία (Reditux)	
2008	Περού (Kikuzubam)	Κολομβία (Etanar)
2010	Χιλή, Βολιβία, Μεξικό	
2011	Τζαμάικα, Εκουαδόρ	Μεξικό, Κίνα (Yisaipu)
2012	Παραγουάη	Μεξικό

**"In God we trust, all others
must bring data."**

W. Edwards Deming



EXTENDED REPORT

A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study

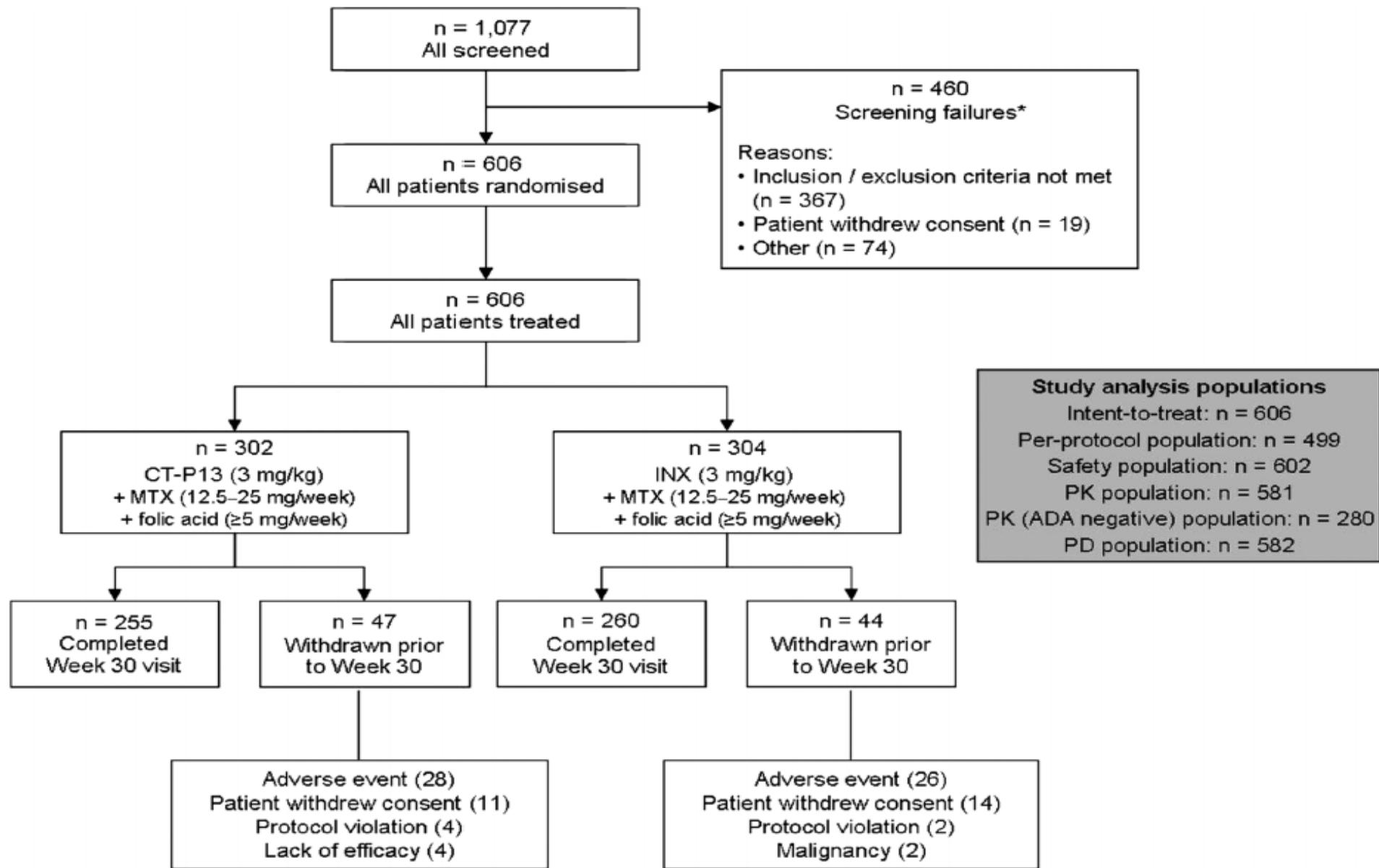
Σκοπός: Σύγκριση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας INX & CT-P13 σε ενεργό PA με μη επαρκή ανταπόκριση σε MTX .

EXTENDED REPORT

A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study

Θεραπευτική ισοδυναμία κλινικής απάντησης με βάση απάντηση ACR20 υπήρχε αν τα 95% CI για τη διαφορά της θεραπείας ήταν μεταξύ $\pm 15\%$.

Σχεδιασμός



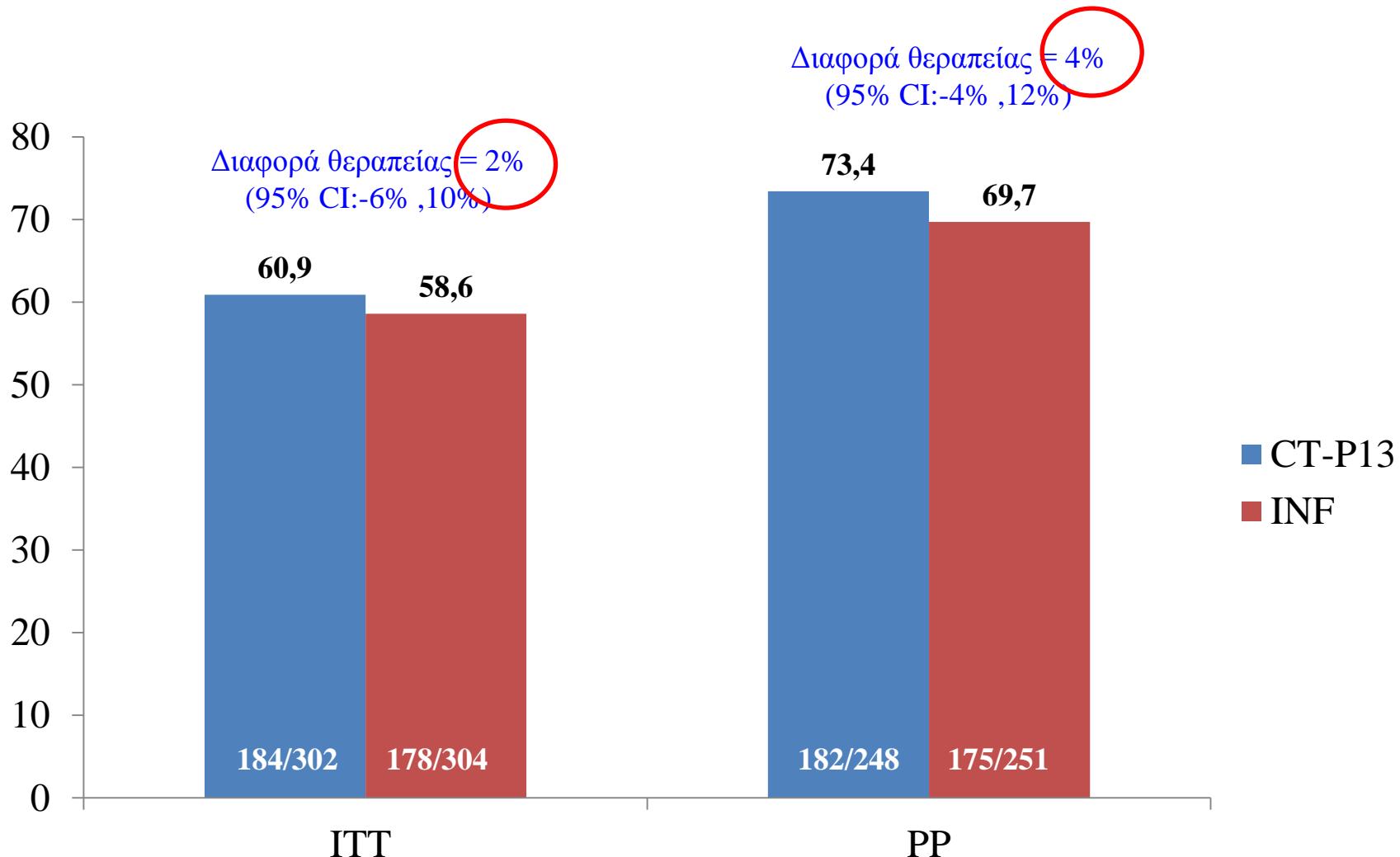
Δημογραφικά

Table 1 Baseline demographics and disease characteristics*

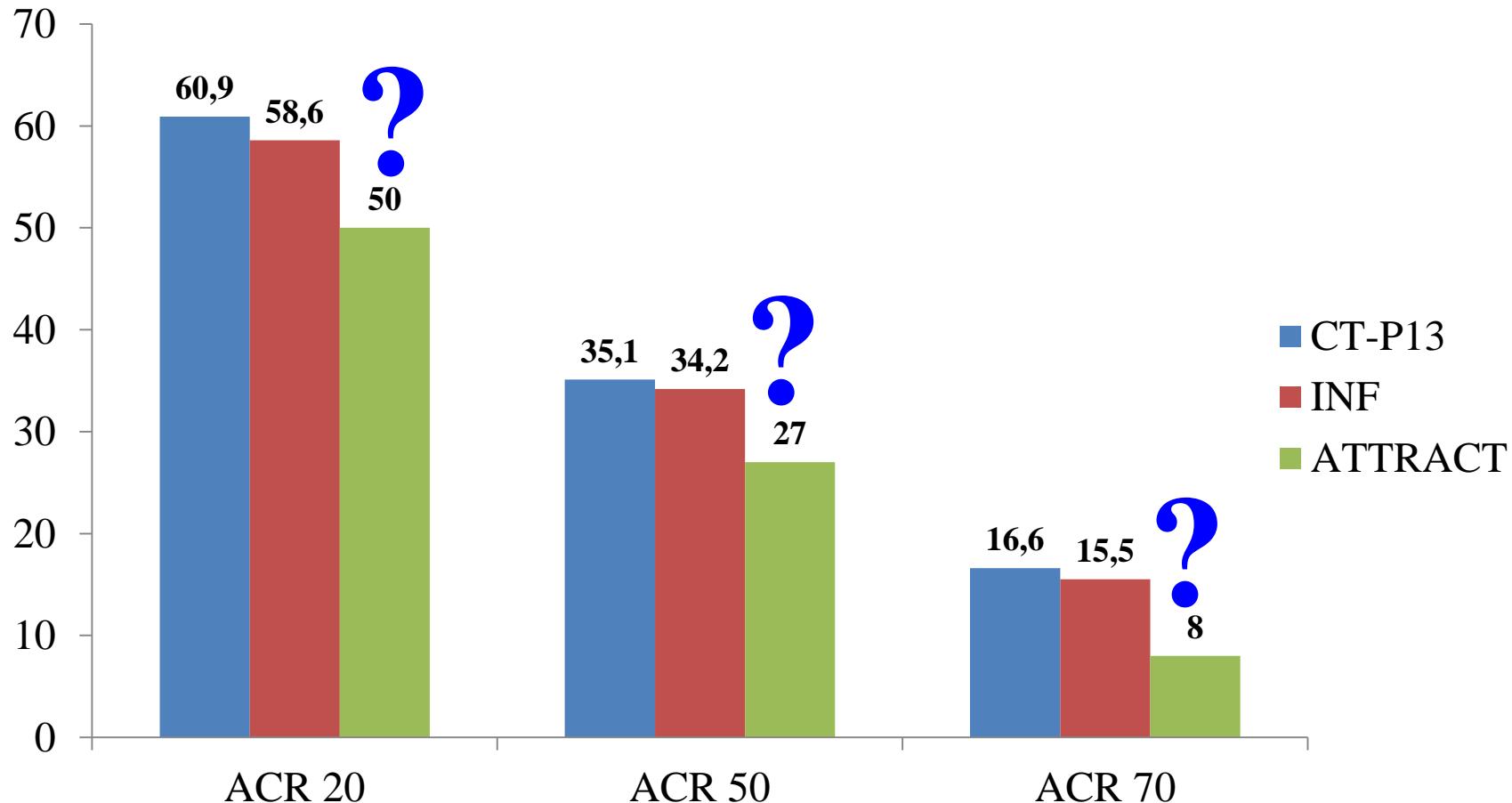
	CT-P13 3 mg/kg (N=302)	INX 3 mg/kg (N=304)	Total (N=606)
Age (years)			
Median (range)	50 (18–75)	50 (21–74)	50 (18–75)
Gender, no (%)			
Female	245 (81.1)	256 (84.2)	501 (82.7)
Male	57 (18.9)	48 (15.8)	105 (17.3)
Ethnicity, no (%)			
Asian	34 (11.3)	37 (12.2)	71 (11.7)
Black	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
White	220 (72.8)	222 (73.0)	442 (72.9)
Other	46 (15.2)	44 (14.5)	90 (14.9)
Height (cm), median (range)	162.3 (144.0–186.0)	162.0 (124.0–190.0)	162.0 (124.0–190.0)
Weight (kg), median (range)	69.0 (36.5–134.0)	68.0 (36.0–136.0)	68.6 (36.0–136.0)
BMI (kg/m^2), median (range)	26.3 (13.9–49.8)	25.4 (15.0–53.1)	25.9 (13.9–53.1)
Anti-CCP antibody-positive, no (%)	205 (67.9)	213 (70.1)	418 (69.0)
Joint count			
TJC (68 joints)	25.6 (13.9)	24.0 (12.9)	24.8 (13.4)
SJC (66 joints)	16.2 (8.7)	15.2 (8.3)	15.7 (8.5)
TJC (28 joints)	15.9 (6.4)	15.1 (6.1)	15.5 (6.2)
SJC (28 joints)	12.0 (4.9)	11.2 (4.7)	11.6 (4.8)
Duration of prior MTX therapy (weeks)	97.7 (141.2)	89.4 (96.5)	93.6 (120.8)
MTX dose (mg)	15.6 (3.1)	15.6 (3.2)	15.6 (3.1)

Διάρκεια νόσου ?

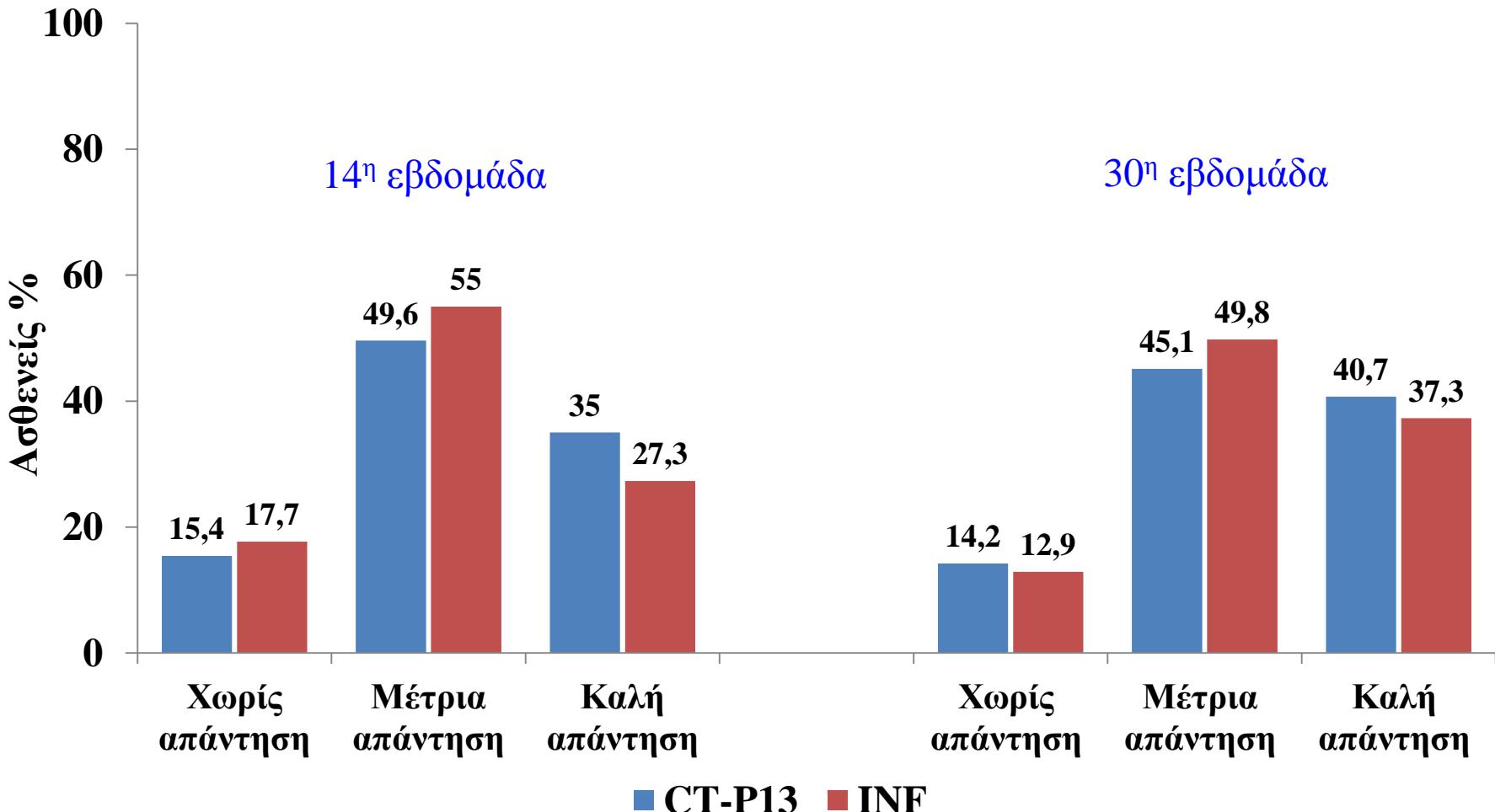
30η εβδομάδα: Ρυθμός απάντησης ACR₂₀



30η εβδομάδα: Ρυθμός απαντήσεων ACR και σύγκριση με ATTRACT



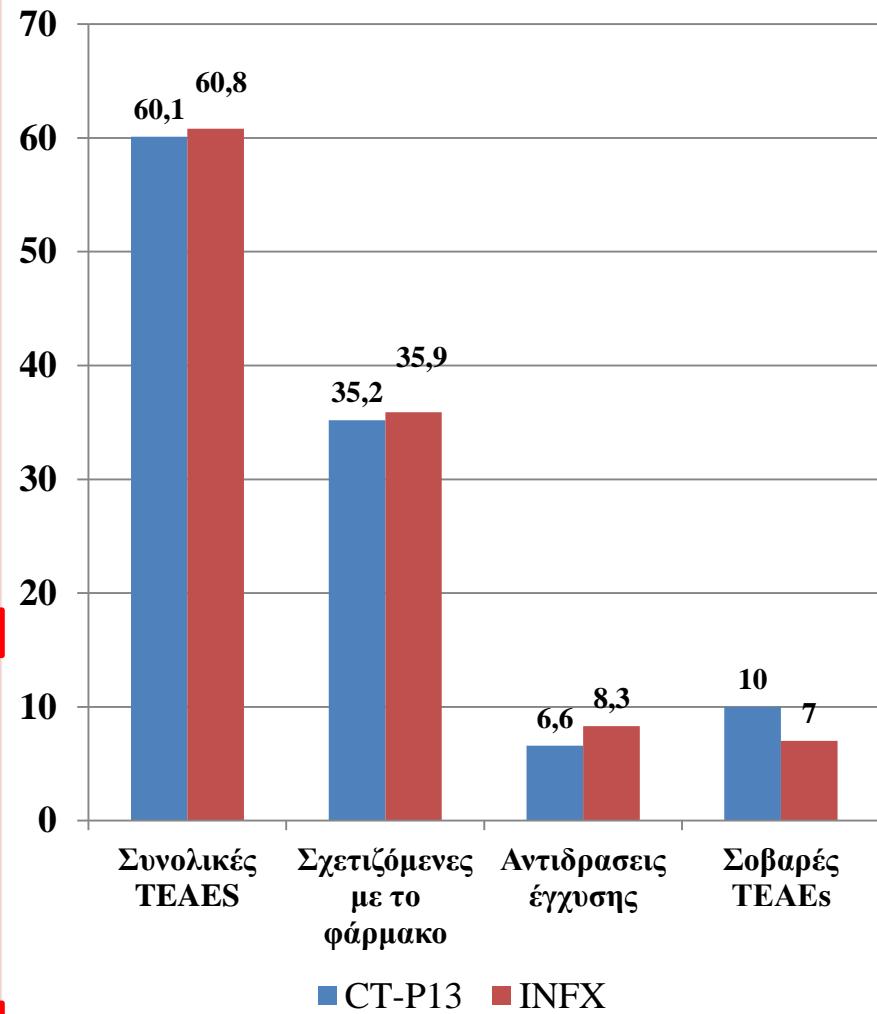
Απαντήσεις EULAR_{CRP}



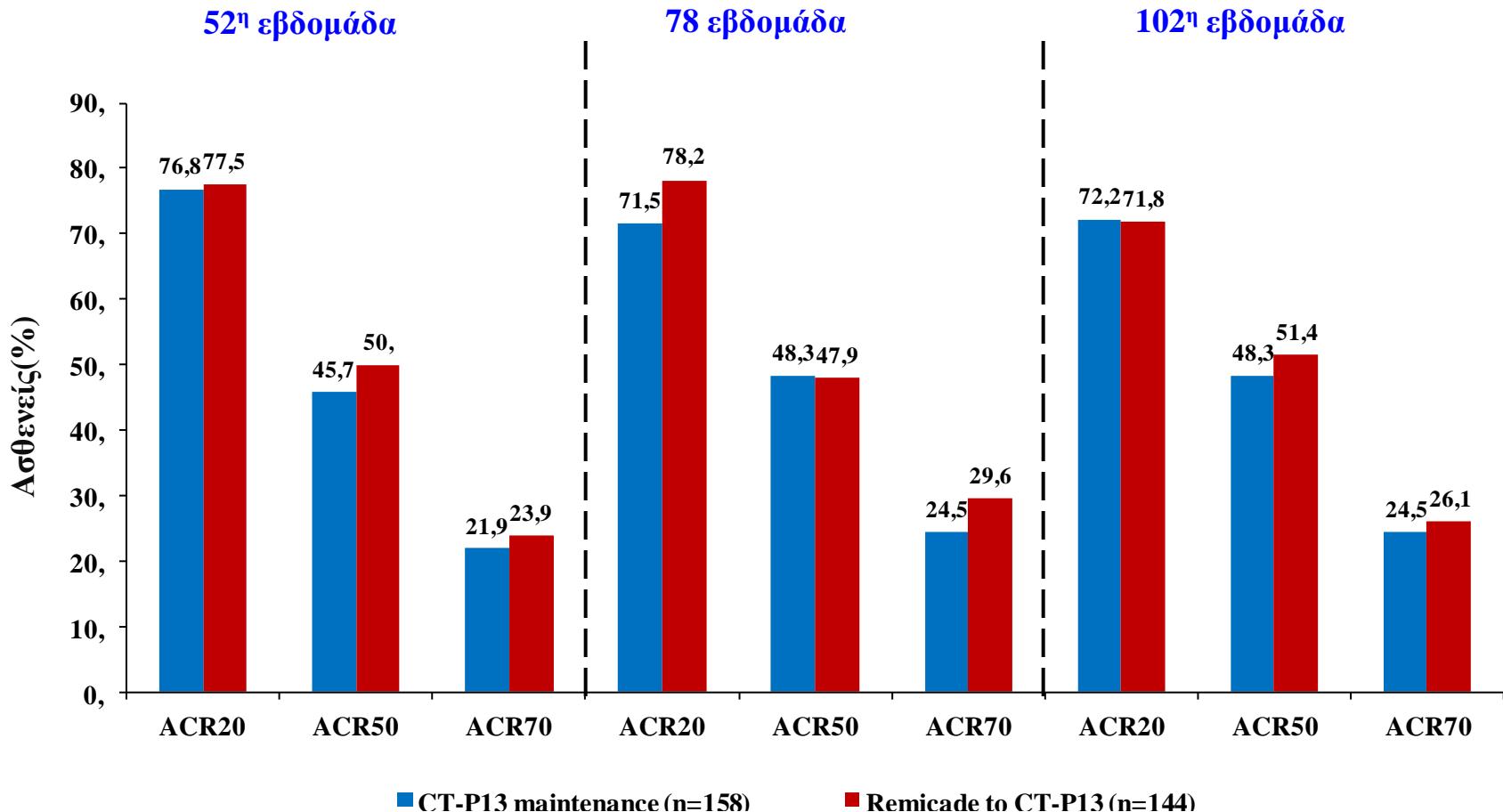
Ανεπιθύμητες ενέργειες

Table 3 Treatment-emergent adverse events (TEAEs) reported as related in at least 1% of patients in either treatment group, no (%)

Related TEAEs reported in at least 1% of patients in either treatment group	CT-P13 3 mg/kg (N=301)*	INX 3 mg/kg (N=301)*	Total (N=602)
Alanine aminotransferase increased	12 (4.0)	11 (3.7)	23 (3.8)
Aspartate aminotransferase increased	8 (2.7)	8 (2.7)	16 (2.7)
γ-Glutamyltransferase increased	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
Latent tuberculosis	13 (4.3)	14 (4.7)	27 (4.5)
Upper respiratory tract infection	4 (1.3)	4 (1.3)	8 (1.3)
Urinary tract infection	4 (1.3)	7 (2.3)	11 (1.8)
Bronchitis	4 (1.3)	4 (1.3)	8 (1.3)
Nasopharyngitis	6 (2.0)	4 (1.3)	10 (1.7)
Gastroenteritis	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
Herpes zoster	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Rhinitis	0	3 (1.0)	3 (0.5)
Tuberculosis	3 (1.0)	0	3 (0.5)
Infusion-related reaction	20 (6.6)	25 (8.3)	45 (7.5)
Anaemia	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
Neutropenia	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.8)
Leucopenia	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Headache	4 (1.3)	6 (2.0)	10 (1.7)
Pyrexia	0	3 (1.0)	4 (0.7)
Rash	1 (0.3)	4 (1.3)	5 (0.8)
Nausea	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Flare in RA activity	7 (2.3)	4 (1.3)	11 (1.8)
Bone pain	3 (1.0)	0	6 (1.0)
Hypertension	5 (1.7)	3 (1.0)	8 (1.3)



Επέκταση PLANETRA 2 έτη με αλλαγή του φαρμάκου



Συμπεράσματα

- Ισοδυναμία αποτελεσματικότητας
- Μη κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια
- Η εμφάνιση ADA χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις
- PK, PD όμοια
- Καλώς ανεκτά

EXTENDED REPORT

A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study

ΣΚΟΠΟΣ: Σύγκριση φαρμακοκινητικής, ασφάλειας, αποτελεσματικότητας

ΜΕΘΟΔΟΣ: Φάσης I τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, πολυεθνική μελέτη, παράλληλων ομάδων

Ενεργός ΑΣ (ΝΥ) >3 μήνες BASDAI>4 πόνος ΣΣ>4 5mg/kg CT-P13 ή INFX

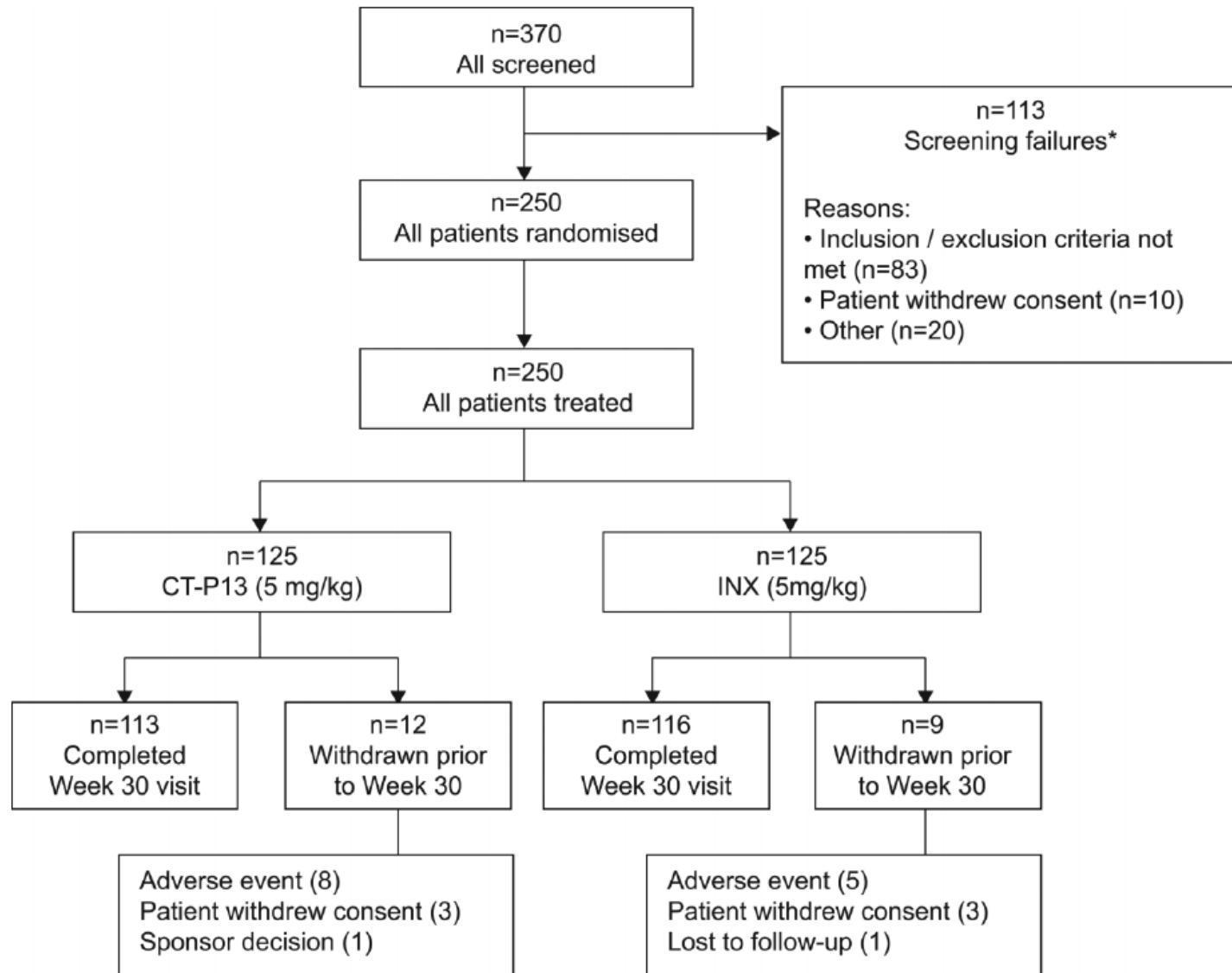
ΚΥΡΙΟΣ ΤΕΛΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ:

1. AUC (συγκέντρωσης - χρόνου)
2. Παρατηρηθείσα μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{maxss}) τις εβδομάδες από 22-30
3. ASAS₂₀ ASAS₄₀
4. Ασφάλεια

CT-13

- IgG1 χιμαιρικό ανθρωπο-ποντικίσιο mAb βιοομοειδές του Infliximab
- Προϊόν ίδιας κυτταρικής σειράς (Sp2/0-AG14 ATCC, Cat.CRL-1581)
- Ταυτόσημη αλληλουχία αμινοξέων
- Σε πολλές μελέτες συγκρίσιμη βασική φαρμακοδυναμική (PD)
- Συγκρίσιμη συγγένεια σύνδεσης σ' όλες τις μορφές TnF
- Συγκρίσιμη μη συνδεσιμότητα με TnFβ

Σχεδιασμός



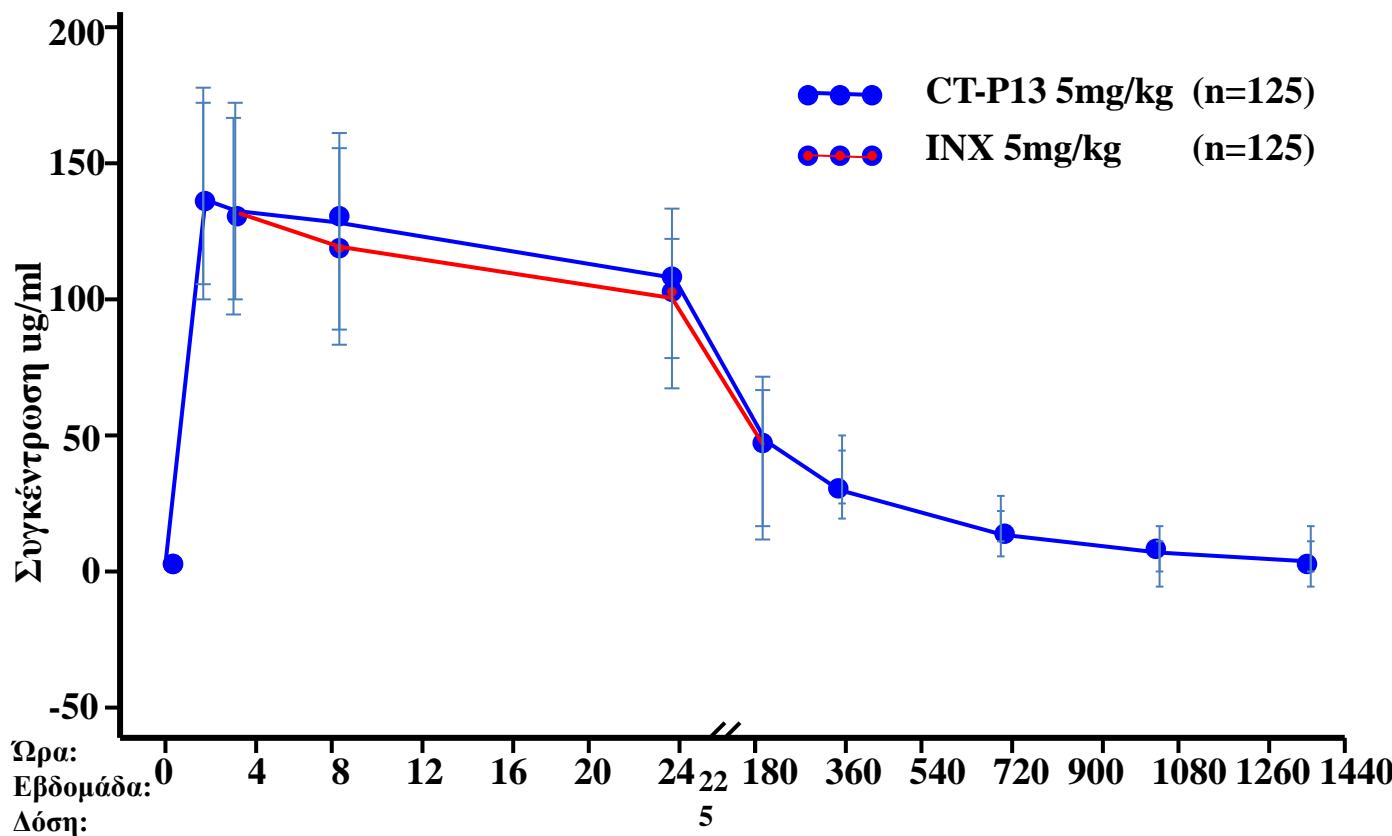
Δημογραφικά

Table 1 Baseline demographics*

Characteristic	CT-P13 5 mg/kg (N=125)	INX 5 mg/kg (N=125)	Total (N=250)
Age, years	38.0 (18–69)	38.0 (18–66)	38.0 (18–69)
Gender, no. (%)			
Male	99 (79.2)	103 (82.4)	202 (80.8)
Female	26 (20.8)	22 (17.6)	48 (19.2)
Ethnicity, no. (%)			
Caucasian	97 (77.6)	92 (73.6)	189 (75.6)
Asian	16 (12.8)	13 (10.4)	29 (11.6)
Other	12 (9.6)	20 (16.0)	32 (12.8)
Height, cm	172.0 (148–198)	171.0 (147–193)	172.0 (147–198)
Weight, kg	72.70 (45.0–120.0)	76.00 (45.5–122.7)	73.75 (45.0–122.7)
Body mass index, kg/m ²	24.39 (18.0–38.7)	25.64 (17.5–42.0)	25.12 (17.5–42.0)
ASDAS, mean (SD)	3.8 (0.8)	3.9 (1.1)	3.9 (1.0)
BASDAI (stratification factor), no. (%)			
4~≤8	92 (73.6)	95 (76.0)	187 (74.8)
>8–10	33 (26.4)	30 (24.0)	63 (25.2)
BASDAI score, 0–10	6.8 (3.4–10.0)	6.6 (1.8–10.0)	6.7 (1.8–10.0)
BASFI score, 0–10	6.3 (0.7–9.8)	6.3 (0.1–10.0)	6.3 (0.1–10.0)
BASMI score, 0–10	4.0 (0.0–9.0)	4.0 (0.0–9.0)	4.0 (0.0–9.0)
Chest expansion, cm	3.0 (0.5–9.0)	2.5 (0.0–7.0)	3.0 (0.0–9.0)
SF-36 summary scores			
Physical component	34.1 (16.2–49.7)	33.1 (15.3–54.3)	33.4 (15.3–54.3)
Mental component	38.2 (15.1–63.7)	37.2 (12.5–63.6)	37.8 (12.5–63.7)
CRP level, mg/dl	1.1 (0.0–13.0)	1.4 (0.0–17.4)	1.3 (0.0–17.4)
ESR level, mm/h	33.0 (2.0–110.0)	34.0 (1.0–119.0)	34.0 (1.0–119.0)

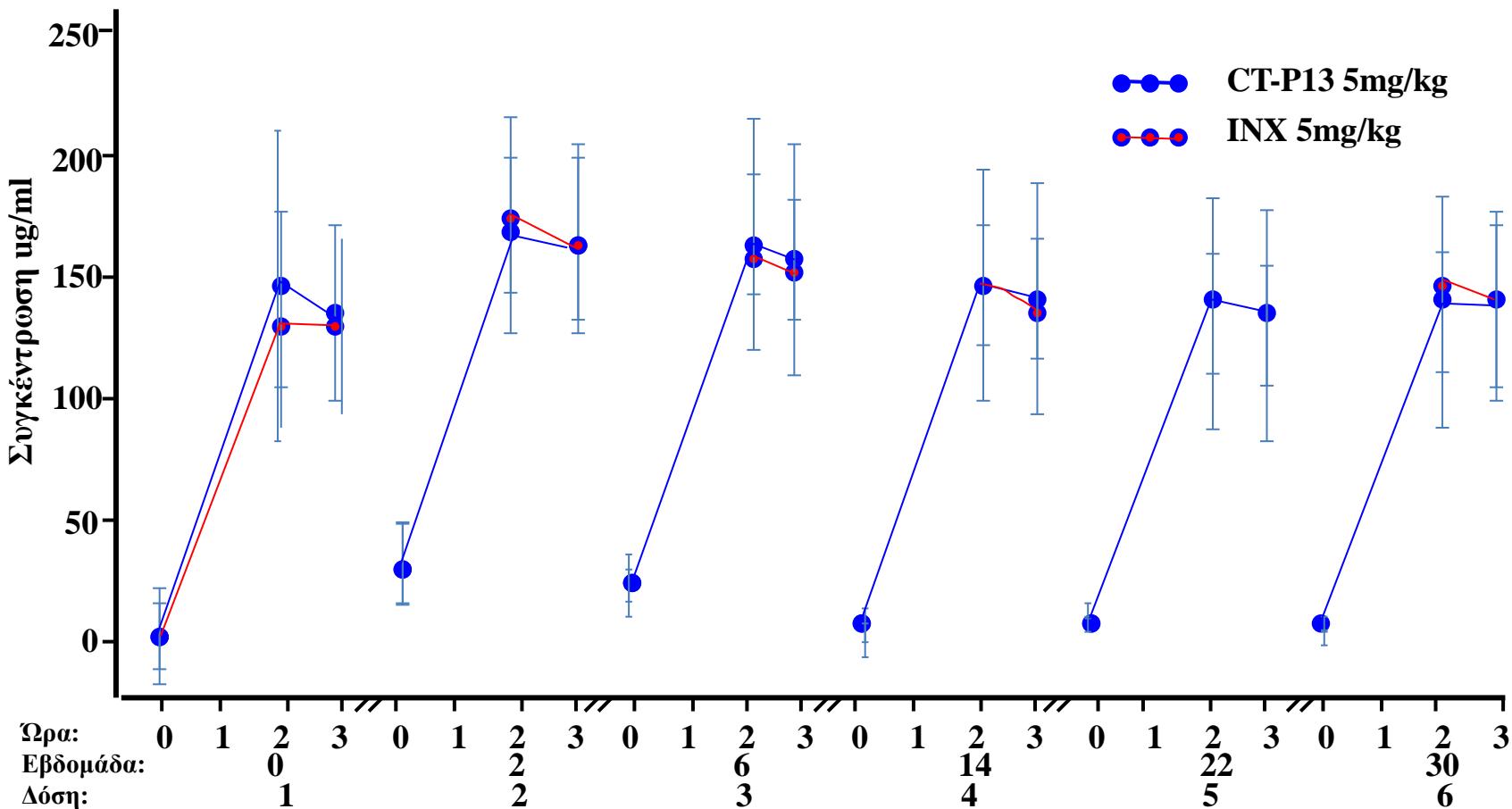
Διάρκεια
νόσου ?

Φαρμακοκινητική



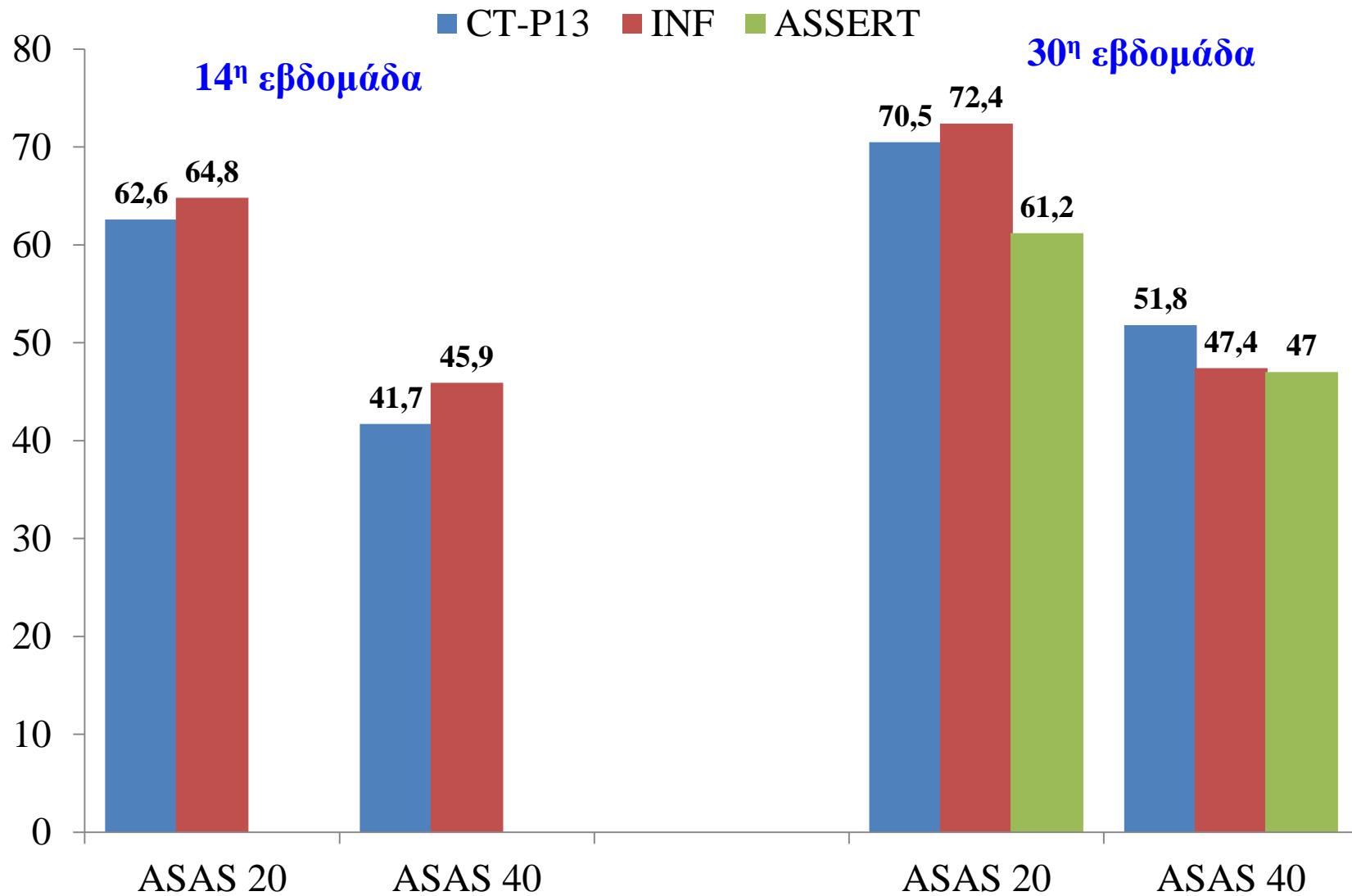
		Geometric mean	Ratio of geometric means, % (90% CI)
AUC_{τ}	CT-P13	32765,8	104,5 (94,3-115,8)
	Infliximab	31359,3	

Φαρμακοκινητική



		Geometric mean	Ratio of geometric means, % (90% CI)
$C_{\max ss}$ ($\mu\text{gh}/\text{ml}$)	CT-P13	147	101,5 (94,7-108,9)
	Infliximab	144,8	

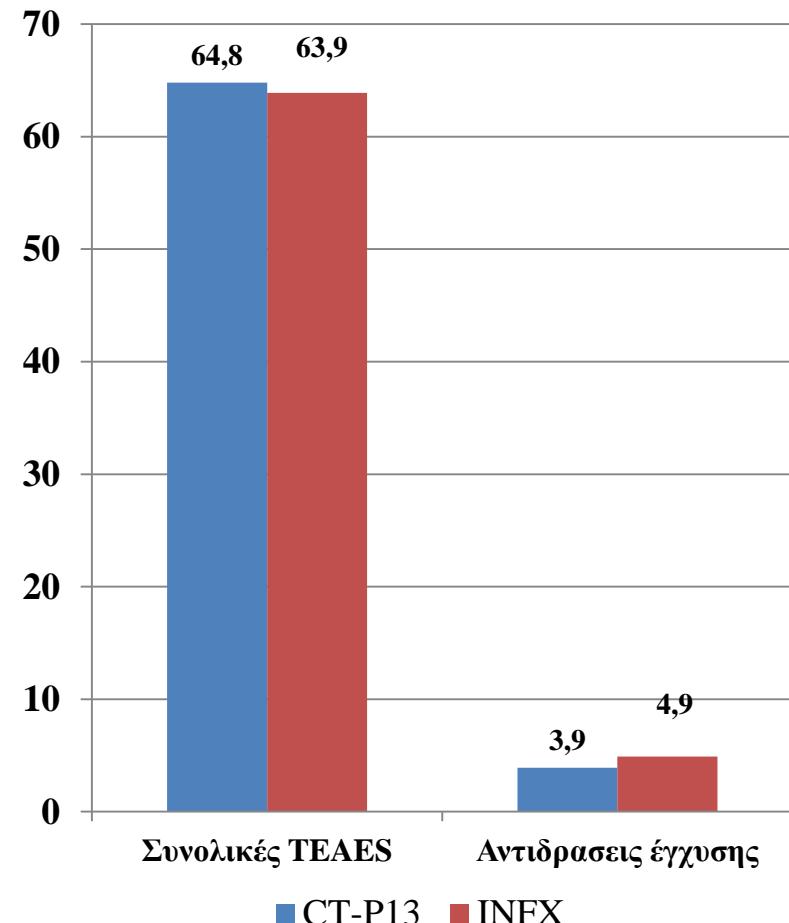
Κλινική αποτελεσματικότητα



Ασφάλεια

Table 4 Related treatment-emergent adverse events reported in at least 1% of patients in either treatment group, no (%)

	CT-P13 5 mg/kg (N=128)	INX 5 mg/kg (N=122)	Total (N=250)
Alanine aminotransferase increased	14 (10.9)	13 (10.7)	27 (10.8)
Aspartate aminotransferase increased	12 (9.4)	10 (8.2)	22 (8.8)
γ-glutamyltransferase increased	4 (3.1)	5 (4.1)	9 (3.6)
Latent tuberculosis*	5 (3.9)	4 (3.3)	9 (3.6)
Upper respiratory tract infection	3 (2.3)	2 (1.6)	5 (2.0)
Nasopharyngitis	3 (2.3)	2 (1.6)	5 (2.0)
Pharyngitis	2 (1.6)	3 (2.5)	5 (2.0)
Urinary tract infection	5 (3.9)	0	5 (2.0)
Bacteriuria	0	2 (1.6)	2 (0.8)
Tonsillitis	0	2 (1.6)	2 (0.8)
Tuberculosis	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
Infusion-related reaction	5 (3.9)	6 (4.9)	11 (4.4)
Serum creatinine phosphokinase increased	4 (3.1)	1 (0.8)	5 (2.0)
Neutropenia	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
Leukopenia	0	2 (1.6)	2 (0.8)
Pyrexia	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
Headache	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (1.6)
Rash	0	3 (2.5)	3 (1.2)
Urticaria	0	2 (1.6)	2 (0.8)
Nausea	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)

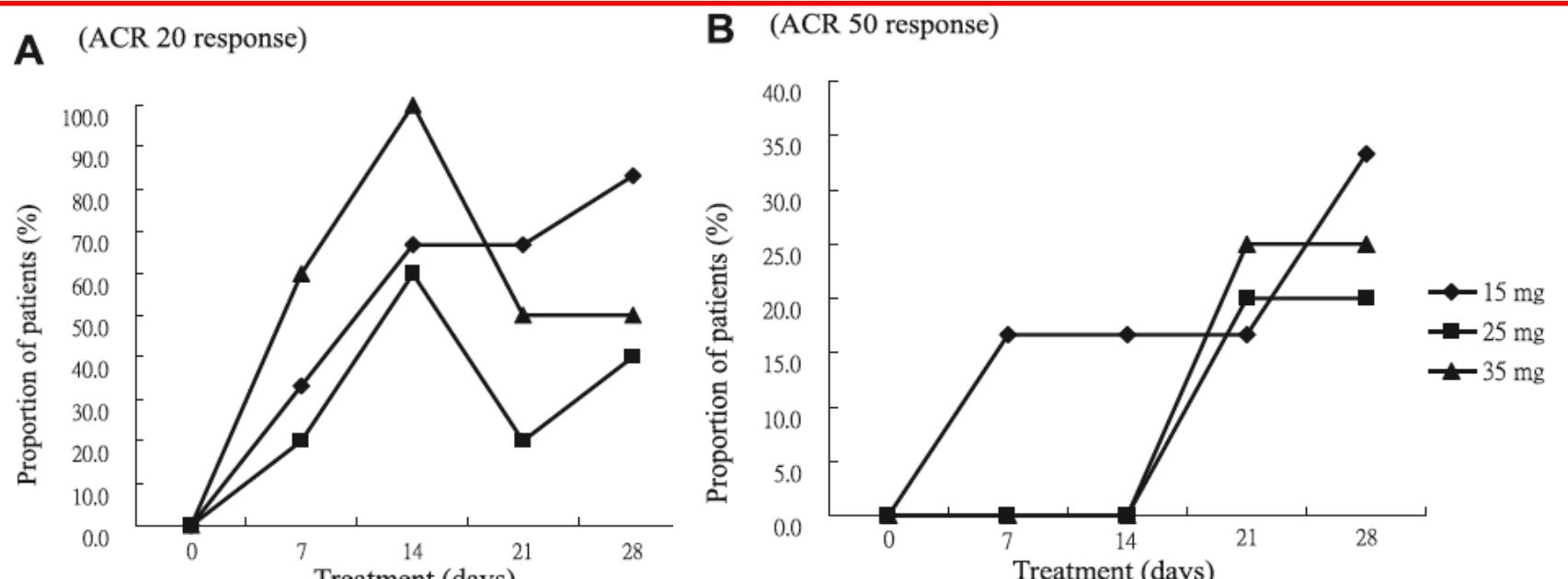


Συμπεράσματα

- Ισοδυναμία Φαρμακοκινητικής (AUC, $C_{max,ss}$)
- Ισοδύναμη απάντηση αποτελεσματικότητας
- Καλά ανεκτό
- Παρόμοια ποσοστά ΑΕ και ανοσογονικότητας

Original Article

A multicenter open-label phase I/II study to assess the safety, tolerability, and efficacy of three dose levels of TuNEX in patients with rheumatoid arthritis



Προβληματισμοί



Αποδοχή Remsima/Inflectra (έως 1^ο 2014)

	Ημερομηνία	PA	AΣ	ΨΑ	NC	π NC	EK	π EK	Ψ
South Korea	2012	+	+	+	+	X	+	X	+
Philippines	2013	+	+	+	+	+	+	+	+
Colombia	2013	+	+	+	+	+	+	+	+
Chile	2013	+	+	X	X	X	X	X	X
Kazakhstan	2013	+	+	X	X	X	X	X	X
Canada	2014	+	+	+	X	X	X	X	+
EU	2013	+	+	+	+	+	+	+	+

Προσεχώς: Mexico, Brazil, Russia, Australia, Jordan
Υποβολή φακέλου σε >100 χώρες (Celltrion Press Release)

Διαθέσιμα κλινικά δεδομένα

	PA	AΣ
INFLIXIMAB	✓	✓
CT-P13	✓	✓

Συνολική εμπειρία: Remicade vs CT-P13

	REMICADE (infliximab)			CT-P13 (sb infliximab)		
	Ασθενείς	Αριθμός μελετών ¹⁻³⁴		Ασθενείς	Αριθμός μελετών ^{35,36}	
		Φάση Ι/II	Φάση III/IV		Φάση I	Φάση III
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	3,293	5	6	302		1
Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα	385	1	1	125	1	
Ψωριασική αρθρίτιδα	311		3			
Νόσος Crohn (Ενηλίκων)	1393	4	3			
Νόσος Crohn (Παιδική)	133	1	1			
Ελκώδης κολίτις	647	1	3			
Ελκώδης κολίτις (Παιδική)	60		1			
Ψωρίαση	2,496	1	4			
Σύνολο	8,718	35		427		2

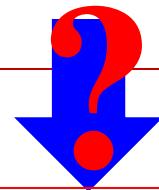
Επαγωγική ιδιότητα?

Infliximab = αντί TNF με **αποδεδειγμένη** αποτελεσματικότητα PA

AΣ
Crohn
EK
Ψ
ΨΑ

CT-P13 = αντί TNF **αποδεδειγμένα** αποτελεσματικός στη PA

AΣ



Το CT-P13 είναι αποτελεσματικό και σε Crohn

EK
Ψ
ΨΑ

Είναι σωστή η επέκταση των δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από μια ένδειξη σε άλλη?

- 7ος 2012: KFDA αποδοχή CT-P13 (Remsima®, Celltrion)
- 9ος 2013: EMA αποδοχή CT-P13 (Remsima®, Celltrion)
- Μία και μόνη μελέτη ισοδυναμίας σε ασθενείς με PA
- Μία μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ΑΣ
- KFDA: επέκταση ενδείξεων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας αν:
 - Εναίσθητο κλινικό μοντέλο έχει χρησιμοποιηθεί ικανό να ανιχνεύσει πιθανές διαφορές sb vs ob +
 - Οι κλινικά σχετικοί MoA και/ή οι εμπλεκόμενοι υποδοχείς είναι οι ίδιοι στις διαφορετικές ενδείξεις +
 - Έχει προσδιοριστεί επακριβώς το προφίλ ασφάλειας και ανοσογονικότητας του sb

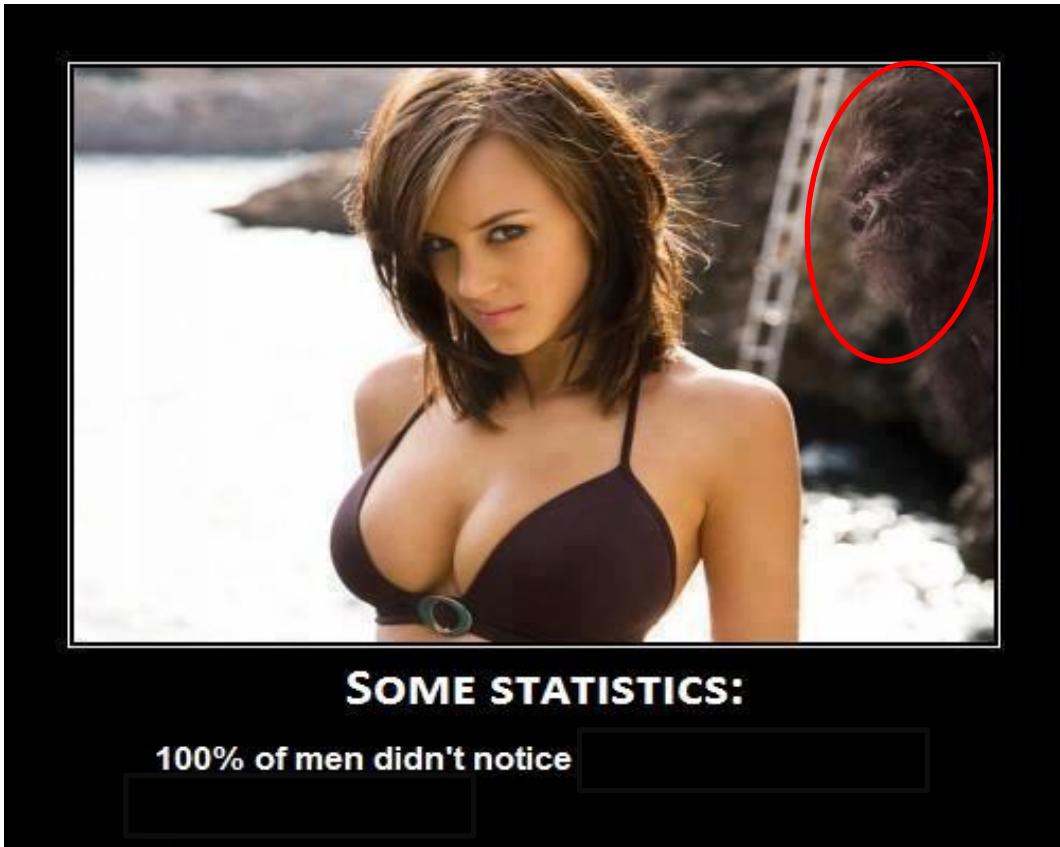
Crohn
ΕΚ
Ψ
ΨΑ



Table II. Efficacy of Infliximab in the Approved Indications

Indication	Study	Efficacy Endpoint	Week	Response, %		
				Infliximab	Placebo	Difference ^a
Crohn's disease	Targan <i>et al.</i> (18)	Clinical response	4	81	16	65
		Clinical response	12	41	12	29
	ACCENT I (15)	Clinical remission	30	42	21	21
	Present <i>et al.</i> (16)	Fistula response	6	68	26	42
	ACCENT II (17)	Fistula response	54	46	23	23
Ulcerative colitis	UC I (38)	Clinical response	8	69	37	32
		Clinical response	30	52	30	22
		Clinical response	54	45	20	25
	UC II (38)	Clinical response	8	65	29	36
		Clinical response	30	47	26	21
Rheumatoid arthritis	ATTRACT (12)	ACR20	54	42	17	25
		ACR50	54	21	9	12
		ACR70	54	11	2	9
	ASPIRE (13)	ACR20	54	62	54	8
		ACR50	54	46	32	14
		ACR70	54	33	21	12
Ankylosing spondylitis	ASSERT (39)	ASAS20	24	61	19	42
		ASAS50	24	47	12	35
		ASAS70	24	28	4	24
	IMPACT 1 (40)	ACR20	16	66	10	56
		ACR50	16	46	0	46
		ACR70	16	29	0	29
Psoriatic arthritis	IMPACT 2 (41)	ACR20	24	54	16	38
		ACR50	24	41	4	37
		ACR70	24	27	2	25
	EXPRESS (30)	PASI 75	10	80	3	77
		PASI 75	10	76	2	74
	SPIRIT (42)	PASI 75	10	88	6	82

Η στατιστική είναι σαν το μπικίνι.....



SOME STATISTICS:

100% of men didn't notice

.....ότι αποκαλύπτει είναι ενδιαφέρον

Όμως ότι κρύβει είναι ζωτικό.....

Είναι η PA ένα εναίσθητο κλινικό μοντέλο ?

Μικρές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ θεραπείας
και εικονικού \Rightarrow δυσχέρεια ανάδειξης διαφοράς bo vs bs

Έστω κλινικά σημαντική Δ bo vs bs = 20%

Αν η plc adjusted efficacy του bo είναι μεγάλη πχ =50% τότε Δ bo
vs bs = 20% = 10 εύκολα ανιχνεύσιμη

Αν plc adj. Effic. bo = 5 τότε Δ bo vs bs = 20% = 1 \Rightarrow Για την
ανίχνευση τέτοιας μικρής διαφοράς με επαρκή ισχύ απαιτείται
τεράστιος αριθμός ασθενών οπότε χάνεται η εναίσθησία.

Ο ανταγωνισμός του TnFa γίνεται με τον ίδιο μηχανισμό σ' όλες τις αποδεκτές ενδείξεις του Infliximab?

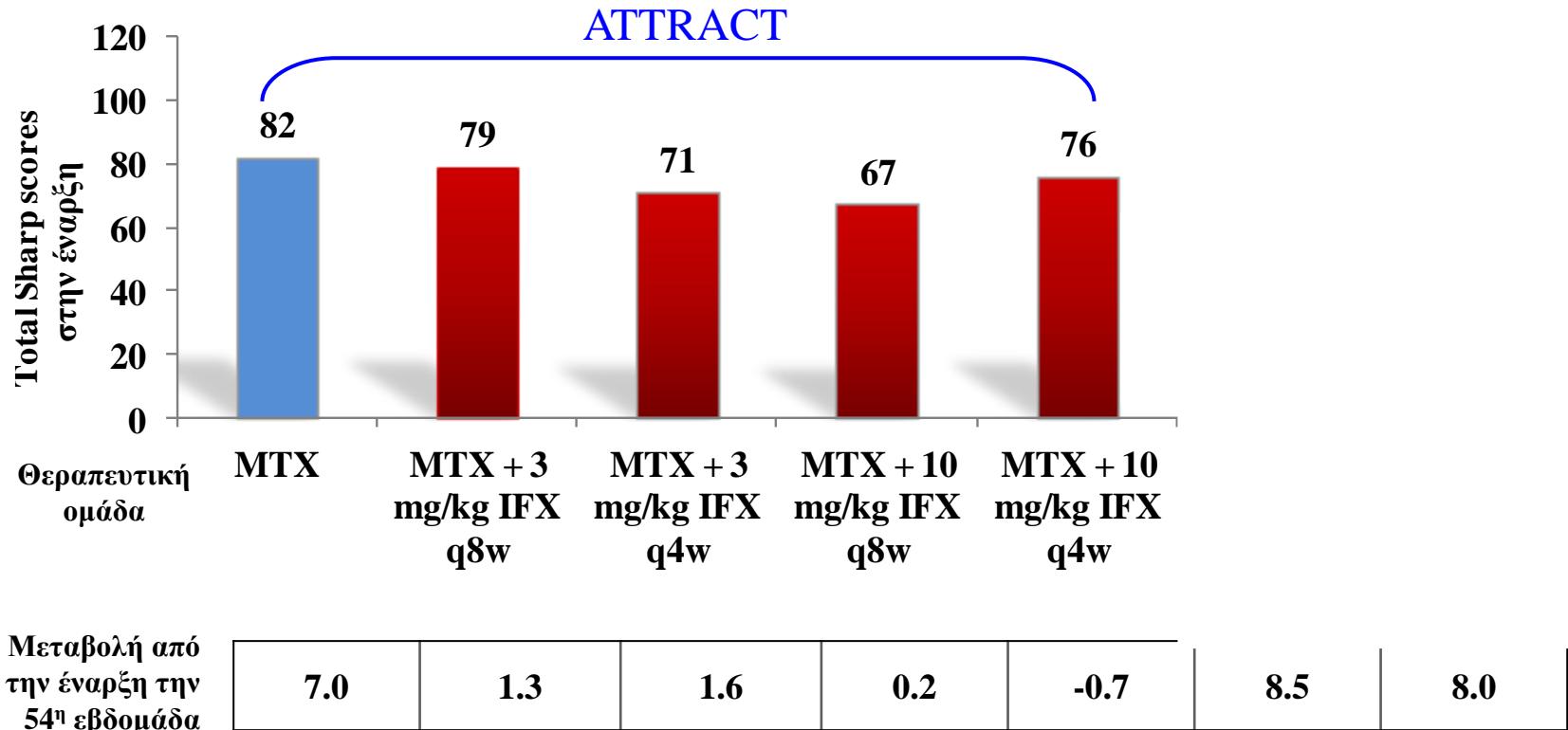
- Ο MoA είναι πολυσύνθετος και μερικώς αποσαφηνισμένος
- Crohn INF (+) ETN (-) RA INF (+) ETN (+)
- Crohn INF απόπτωση φλεγμονωδών κυττάρων όχι στη RA

Μπορεί να υπάρχουν διαφορές στον MoA του INF και CT-P13 Άρα και διαφορές στην αποτελεσματικότητα και ΑΕς σε άλλες ενδείξεις

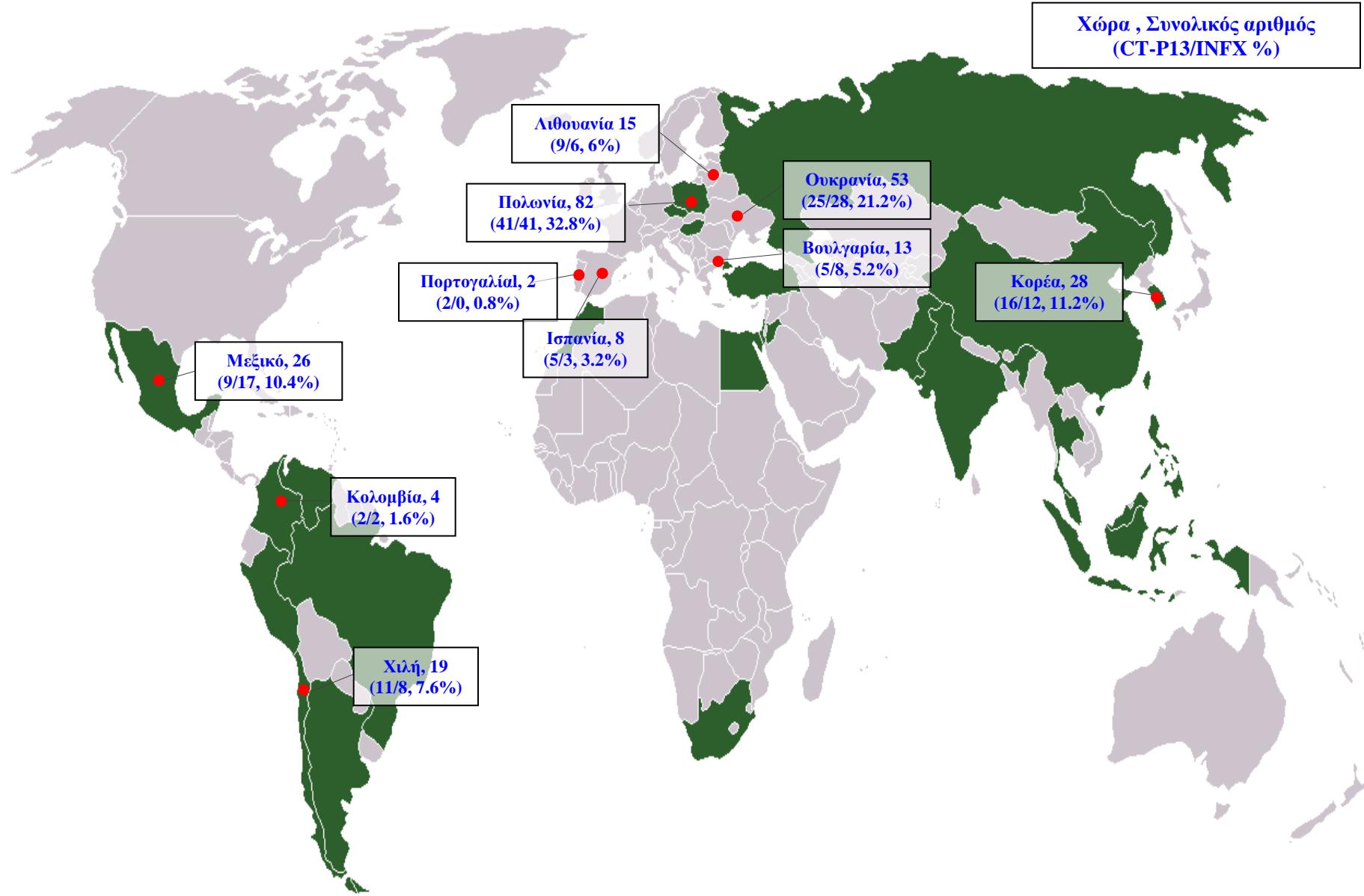
Υπάρχει επαρκής προσδιορισμός ασφάλειας και αντιγονικότητας του CT-P13 ?

- ADA ή ανοσογονικότητα σημαντικά
- Ελάχιστη μεταβολή σε EPO \Rightarrow θανατηφόρα απλαστική αναιμία
- INF σε Crohn: οι ADA (+) 2,9 x αντιδράσεις έγχυσης
- Μελέτες ανοσογονικότητας στον υψηλότερου κινδύνου πληθυσμό?
- Ανοσογονικότητα Crohn $\leq 61\%$, Ψ 20-51%, PA $\sim 10\%$ (MTX?) \Rightarrow επαγωγή ?
- Ο λιγότερο ευαίσθητος πληθυσμός για την ανάδειξη διαφοράς στην ανοσογονικότητα
- Ίσως δεν είναι δόκιμο να επεκταθεί στις άλλες ενδείξεις

PLANETRA: Ακτινολογική εξέλιξη



PLANET: Κατανομή ασθενών κατά χώρα



Αυτόματη υποκατάσταση και ανταλλαξιμότητα



BIO-ΟΜΟΕΙΔΗ

Διευκρινιστική 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, I356/65, 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 ΕΜΠ4 (ΦΕΚ 3057/Β/18.11.2012).

Σύμφωνα με τα παραπάνω και λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα α) δεν είναι πανομοιότυπα ή ταυτόσημα με τα βιολογικά προϊόντα αναφοράς, καθώς δεν ακολουθείται η ίδια ακριβώς διαδικασία παραγωγής και β) εξ ορισμού δεν θεωρούνται γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα,

Διευκρινίζουμε ότι:

1. Δεν ενδείκνυται η αυτόματη υποκατάσταση των βιολογικών προϊόντων αναφοράς με τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα τους, καθώς και η ανταλλαξιμότητα μεταξύ τους. Κάπι τέτοιο θα απαιτούσε τον συνδυασμό κλιμικής εμπειρίας και επαρκών κλινικών δεδομένων.

2. 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 ιχνηλασμότητα και ο έλεγχος της ασφάλειας του ασθενή που λαμβάνει τα εν λόγω προϊόντα.

Τέλος, εφιστούμε 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.

Τα ανωτέρω ισχύουν μέχρι νεωτέρας.

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ Δ/Σ ΕΟΦ

ΚΑΘ. ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΟΥΝΤΑΣ

Προβληματικά και ερωτηματικά

- **Δεδομένο:** Το μοριακό μέγεθος, η σύνθετη διαδικασία παρασκευής και η πολύπλοκη δομή των ob, έχει σαν αποτέλεσμα την σχεδόν αδύνατη απόλυτη αντιγραφή τους.

Λογική: Διαφορετική φαρμακοκινητική, αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, ανοσογονικότητα.

- **Παρατήρηση 1:** Διαφορετικά ob και sb που στοχεύουν το ίδιο μόριο δεν έχουν ταυτόσημη αποτελεσματικότητα και τοξικότητα ακόμη και στην ίδια νόσο
- **Παρατήρηση 2:** Ένας βιολογικός αποτελεσματικός στη PA δεν είναι πάντα αποτελεσματικός στις ΦΝΕ
- **Σκέψη:** Ένα sb που αποδεικνύεται αποτελεσματικό και ασφαλές για μια νόσο, μπορεί να μην είναι σε άλλη που το ob είναι.
- **Στατιστική:** Λόγω του μικρού μεγέθους διαφοράς στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια απαιτείται μεγάλος αριθμός συμμετεχόντων ασθενών στις μελέτες

Ανάγκες που προκύπτουν από τους προβληματισμούς και τα μαθήματα

Τ' άκουσες
αντιπρόεδρε;

- Στενή συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες

χρήσης

- Μελέτες για όλα τα νεοεμφανιζόμενα βιοομοειδή
- Η πραγματικότητα θ' αποδειχθεί στην καθημερινή κλινική πράξη

ΑΡΑ χρειαζόμαστε δυνατά και αξιόπιστα Registries

