

BIO-ΟΜΟΕΙΔΗ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ



ΜΙΧΑΛΗΣ Μ ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ, MD, PhD
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
Γ.Ν.ΑΘΗΝΩΝ «ΟΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

10^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΕΜΥ
ΠΟΡΤΟ ΧΕΛΙ 27/4-1/5 2018



N/M «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», ΚΑΒΑΛΑ ΑΡΧΕΣ 20^{ου} ΑΙΩΝΑ



ΣΠ. ΣΕΡΚΕΤΖΗΣ 19/8/1900



Δημοτικό Μουσείο Καβάλας

Ι.Δ.Μ.Κ. Φ.Σ. 9, I/4953

Αρχές του 20ου αιώνα: Φωτογραφία του παλιού νοσοκομείου Καβάλας «Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - 1



- Ένα φαρμακευτικό βιο-ομοειδές προϊόν έχει δραστική ουσία «παρόμοια» με εκείνη του βιολογικού προϊόντος αναφοράς και συνεπώς είναι «παρόμοιο» με το αντίστοιχο βιολογικό φάρμακο που έχει άδεια κυκλοφορίας. Το βιο-ομοειδές και το βιολογικό προϊόν αναφοράς χρησιμοποιούνται κατά κανόνα στην ίδια δόση και για την αντιμετώπιση της ίδιας νόσου.
- Τα βιο-ομοειδή προϊόντα δεν είναι γενόσημα. Το κλασικό παράδειγμα της βιοϊσοδυναμίας δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε προϊόντα βιολογικής προέλευσης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - 2



- Ο EMA και το FDA αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν προτάσεις που να συνιστούν αυτόματες αντικαταστάσεις (interchangeability) πρωτοτύπων από βιο-ομοειδή, ή βιο-ομοειδών από άλλα βιο-ομοειδή.
- Για τον σκοπό αυτό απαιτείται συνδυασμός κλινικής εμπειρίας και επαρκών κλινικών δεδομένων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ -3



- Πρώτη η ανάπτυξη epoetins το 2007 και αργότερα των granulocyte-colony stimulating factors.
- Η ανάπτυξη των βιο-ομοειδών είναι περισσότερο περίπλοκη σε σχέση με τα γνωστά μικρομοριακά συνήθως χρησιμοποιούμενα φάρμακα.
- Δύο οι περισσότερο σημαντικές μελέτες για τον κλινικό .

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



- Aapro MS. What do prescribers think of biosimilars? *Target Oncol* 2012; 7(Suppl 1): S51–S55.
- Schellekens H, Smolen JS, Dicato M, Rifkin RM. Safety and efficacy of biosimilars in oncology. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): e502–e509.
- Tabernero J, Vyas M, Giuliani R et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open* 2017; 1(6): e000142.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ BIO-ΟΜΟΕΙΔΩΝ



- Το βιο-ομοειδές έχει ουσιαστικά την ίδια δραστικά βιολογική ουσία με το φάρμακο αναφοράς, μολονότι ενδέχεται να υπάρχουν ελάσσονες διαφορές λόγω της πολύπλοκης δομής και των μεθόδων παραγωγής της. Το βιο-ομοειδές φάρμακο, όπως και το φάρμακο αναφοράς, χαρακτηρίζεται από κάποιον βαθμό εκ φύσεως μεταβλητότητας.
- Πριν από την έγκριση ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου, πρέπει να τεκμηριώνεται ότι η μεταβλητότητά του και οι όποιες διαφορές με το φάρμακο αναφοράς δεν επηρεάζουν την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητά του.

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ – ΓΕΝΟΣΗΜΩΝ-1



- Τα βιο-ομοειδή είναι βιολογικά φάρμακα (η δραστική τους ουσία παράγεται από ζώντες οργανισμούς) που σχεδιάζονται ώστε να είναι παρεμφερή με τα ήδη υπάρχοντα βιολογικά φάρμακα.
- Τα γενόσημα, έχουν απλούστερη χημική δομή και θεωρούνται πανομοιότυπα με τα φάρμακα αναφοράς τους.

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ – ΓΕΝΟΣΗΜΩΝ –2



Τα βιο-ομοειδή φάρμακα συνήθως λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας αρκετά χρόνια μετά την έγκριση του Φ.Α. Αυτό οφείλεται στο ότι το Φ.Α. απολαμβάνει μια χρονική περίοδο αποκλειστικότητας.

Τα γενόσημα είναι φάρμακα πανομοιότυπα με ήδη κυκλοφορούντα νομίμως («φάρμακα αναφοράς»). Το γενόσημο περιέχει την ίδια δραστική ουσία με το Φ.Α. και χορηγείται στην ίδια δόση για θεραπεία της ίδιας ασθένειας με το φάρμακο αναφοράς. Ωστόσο, τα γενόσημα και τα φάρμακα αναφοράς μπορεί να διαφέρουν ως προς την ονομασία, την εμφάνιση (για παράδειγμα το χρώμα ή το σχήμα) και τη συσκευασία τους.

ΟΦΕΛΗ -1



- Είναι φθηνότερα σε σύγκριση με τα πρωτότυπα σκευάσματα, γιατό και προωθούνται από τα συστήματα υγείας.
- Η απελευθέρωση πόρων μπορεί να επιτρέψει την ασφαλιστική κάλυψη καινοτόμων θεραπειών, χωρίς επί πλέον περαιτέρω επιβάρυνση του προϋπολογισμού των ασφαλιστικών ταμείων.

ΤΙ ΕΚΤΙΜΑΤΑΙ...



- Στο 15ο Συνέδριο για τα βιο-ομοειδή (Λονδίνο 23-24/3/2017}μετά από δέκα χρόνια χρήσης τους, τα βιο-ομοειδή, θεωρούνται πολύ αποτελεσματικά φάρμακα, εύκολα προσβάσιμα, με πολύ μικρότερη οικονομική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας.
- Ως αποτέλεσμα, οι ευρωπαϊκές αρχές συνιστούν τη στροφή από τα φάρμακα αναφοράς στα βιο-ομοειδή, αρκετά από τα οποία απευθύνονται σε ογκολογικούς ασθενείς.
- Εξάλλου σε εποχές οικονομικής δυσπραγίας, δεν είναι δυνατόν η επιστημονική κοινότητα να αγνοεί τα οφέλη των βιο-ομοειδών.

ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ -1



- Μετά την 1^η δημοσίευση (5^{ος}/2008), η γενετική τεχνική φαίνεται ότι προσέφερε πολύ αποτελεσματικά φάρμακα, χαμηλότερου κόστους και εξελίχθηκε ταχύτατα.
- Ήδη οι βιολογικές θεραπείες χρησιμοποιούνται ευρύτατα στις ΗΠΑ, με επακόλουθο τον εταιρικό ανταγωνισμό σε αυτό το επίπεδο.
- Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol. 2008;19:411-41

ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ -1



- Το 1982, η Eli Lilly ανέπτυξε μέθοδο, χρησιμοποιώντας βακτήρια και συνέθεσε ανθρώπινη ινσουλίνη με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Το αποτέλεσμα αυτού του επιστημονικού breakthrough ήταν η δημιουργία μιας νέας τάξεως βιολογικών φαρμάκων διαφορετικών από τα κλασσικά που συνετίθεντο από ζώντες οργανισμούς.
- ≈ 30 χρόνια αργότερα οι βιολόγοι καθιέρωσαν την ανάπτυξη φαρμάκων με τον νέο τρόπο και χρησιμοποίησαν τον όρο biosimilars

ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ -2



- Το 1984, the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (Hatch-Waxman Amendments) θέσπισε νόμο που επέτρεπε στο FDA να αποδέχεται εφαρμογές για ποικιλίες με (βιο)χημικό τρόπο δημιουργούμενες, κλασσικών φαρμάκων. Προϋπόθεση είναι τα νέα προϊόντα να ήταν ασφαλή και αποτελεσματικά σε συγκρίσιμο βαθμό με τα πρωτότυπα.

ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ -3



- Η έγκριση από την Ε.Ε. του βιο-ομοειδούς ριτυχιμάμπης (rituximab) ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ογκολογικούς ασθενείς τον 2^ο/2017 ήταν η πρώτη σημαντική κίνηση προς αυτήν την κατεύθυνση.

ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ -4 – ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ



- Το 2006, ο ΕΟΦ εξέδωσε τις πρώτες ειδικές κατευθυντήριες γραμμές για έγκριση 4 κατηγοριών βιο-ομοειδών :
 - Ανθρώπινη ινσουλίνη
 - Αυξητική ορμόνη (HGH)
 - Erythropoietin
 - GCS-F

ΟΙ ΟΠΟΙ BIOLOGIC KAI BIOSIMILAR



- Χρησιμοποιούνται στις ΗΠΑ και την Ευρώπη για την περιγραφή φαρμάκων από ζώντες οργανισμούς με χρήση βιοτεχνολογίας, τα οποία είναι παρόμοια, αλλά όχι ταυτόσημα με τα πρωτότυπα φάρμακα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



- Janssen WF. The stories of the laws behind the labels. The US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Overviews/ucm056044.htm>. Accessed May 5, 2017.
- Zaykov AN, Mayer JP, DiMarchi RD. Pursuit of a perfect insulin. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(6): 425-439.

TA BIOSIMILARS EINAI...



- Βιολογικά φάρμακα με πολύ μεγάλες ομοιότητες του δραστικού συστατικού του φαρμάκου αναφοράς.
- Μεγάλης ομοιότητας με το Φ.Α., σε ποιοτικά χαρακτηριστικά, βιολογική δραστικότητα, ασφάλεια, ανοσογονικότητα και δραστικότητα. Με βάση ΜΤΚΑ.
- Όταν οι ομοιότητες γίνουν αποδεκτές από το FDA, επιτρέπεται η χορήγηση του βιο-ομοειδούς σε τουλάχιστον 1 από τις ενδείξεις του πρωτοτύπου φαρμάκου.
- Η βιοδιαθεσιμότητα των βιο-ομοειδών μειώνει τα κόστη της υγείας (KN).
- Αποδεκτά πολύ χρόνο νωρίτερα σε μη KN.
- Στην ΕΕ αποδεκτά νωρίτερα από ότι στις ΗΠΑ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



- Belsey MJ, Harris LM, Das RR, Chertkow J. Biosimilars: initial excitement gives way to reality. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(7):535-536.
- Finkelstein JB. In US, biosimilars still await FDA decision. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(7):435.

ΜΕΛΕΤΗ ΤΚΑ -1



- Στην πρώτη μελέτη ΤΚΑ σε 209 ασθενείς η σύγκριση βιο-ομοειδούς filgrastim με το κλασσικό αντίστοιχο φάρμακο και δυνατότητα εναλλαγής τους, οι συχνότητες FN (0% versus 3.4% - 1 νοσοκομειακή κάλυψη), λοιμώξεων (9.9% versus 9.3%), A.E. (39.2% versus 42.1%), Μυοσκελετικά συμβάματα (39.2% 35.5%), οστικά άλγη (33.3% versus 30.8%).

ΜΕΛΕΤΗ ΤΚΑ -2 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



- Η χρήση βιο-ισοδυνάμων αποδείχθηκε αποτελεσματική και ασφαλής, άρα αποτελεί αξιόπιστη θεραπευτική επιλογή / πρόκληση για τον κλινικό.
- The ESMO position paper... : ‘In biosimilars, it is important for the physician to know if and when a product is being switched (from originator to biosimilar, biosimilar to originator or biosimilar to biosimilar). The decision to change or switch should be taken by the physician having grasped a deep understanding of the product (via the information on the Summary of Product Characteristics and European Public Assessment Report), and subsequently informing the patient (based on all the factual information) and closely monitoring the patient at all times, in collaboration with nursing teams’.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



- M. Aapro. Biosimilars in oncology: much ado about nothing? Annals of Oncology 2017
doi:10.1093/annonc/mdx732 Published online 15 November 2017

Η ΧΡΗΣΗ BIO-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΣΕ A.N.



- Σε παθήσεις του Σ.I., ή την ΓΕΝ η χρήση των βιο-ομοειδών και η απάντηση στο ερώτημα «switching or not» και η ανάπτυξη ανοσολογικής υφής αντιδράσεων μελετήθηκε με την μελέτη TK 482 ασθενών οι οποίοι έλαβαν κλασσικό infliximab ή το βιο-ισοδύναμό του CT-P13. Επιδείνωση υπό κλασσικό infliximab εμφάνισαν 53 (26%) ασθενείς έναντι 61 (30%) της ομάδας του CT-P13. Η συχνότητα των A.E. Grade III, ήταν πρακτικά η ίδια και στις δύο ομάδες: 24 (10%) για το infliximab έναντι 21 (9%) για το CT-P13 & οι συνολικές A.E., 168 (70%) versus 164 (68%) A.E. που οδήγησαν σε διακοπή του φαρμάκου 9 (4%) versus 8 (3%) αντιστοίχως.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



- Veze'r B, Buzas Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. Curr Med Res Opin 2016; 32(5): 829–834

ESMO POSITION PAPER



- ‘Interchangeability, switching and automatic substitution in the field of generics does not represent a serious concern since the products are identical copies of their reference compound. Switching a patient from the original product to its generic version is common practice and, due to its interchange, a different profile of adverse events is not expected’.

CHARACTERISTICS OF BIOPHARMACEUTICALS VERSUS TRADITIONAL, SMALL-MOLECULE GENERICS

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ -1



- Τα βιο-ισοδύναμα προϊόντα πρέπει να έχουν ταυτόσημη χημική σύσταση με το πρωτότυπο φάρμακο και οι μελέτες βιο ισοδυναμίας να δείχνουν παρόμοιες φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Αλλά όπως φαίνεται είναι πολύ περίπλοκη η διαδικασία παρασκευής.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ -1



- Τα βιο-ομοειδή ανήκουν στα βιοφαρμακευτικά προϊόντα και είναι σύμπλοκες πρωτεΐνες που συνδέονται στην διαδικασία της πολυσταδιακής παρασκευής τους, συμπεριλαμβανομένης κλωνοποίησης, έκφρασης σε μοντέλα κυττάρου-ξενιστή, ζύμωσης, καθαρισμού και τυποποίησης. Οποιαδήποτε αλλαγή σε οποιοδήποτε στάδιο, μπορεί να επιδράσει δραστικά στο τελικό προϊόν.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ -2



- Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση του Eprex (epoetin alpha). Στον σχηματισμό του τελικού προϊόντος η αλλαγή του σταθεροποιητού από ανθρώπινη λευκωματίνη σε polysorbate 80 και glycine, προκάλεσε συχνή antibody-mediated απλασία της ερυθράς σειράς. Για λόγους ασφαλείας η παρασκευή βιο-ομοειδών κατοχυρώνεται με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας. Αντίστοιχο παράδειγμα παρατηρήθηκε στην Γαλλία, όπου η βιο-ομοειδής levothyroxine επήγε μείζονες τοξικότητες...

Biopharmaceuticals	Traditional generics
Complex proteins	Basic molecular structures
Large size: up to 100-1000 times larger than traditional generics	Small size
Genetically modified living cells	Chemical manufacturing process
Multifaceted manufacturing process	Minimal steps to synthesize product
Tied closely to manufacturing process	Manufacturing process easily duplicated
Complex mechanisms of action	Simple, direct mechanism of action
Multiple targets, binding sites	Limited, well-characterized binding sites
Efficacy markers not always clear	Efficacy markers easily quantified
Hard to isolate, purify after production	Product components limited, known
Generally unstable	Stable once produced

БІБЛІОГРАФІА-1



- Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol.* 2008;19:411-419.
- Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP, et al. Biosimilar drugs: concerns and opportunities. *Biodrugs.* 2007;21:351-356.
- Covic A, Kuhlmann MK. Biosimilars: recent developments. *Int Urol Nephrol.* 2007;39:261-266

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ-2



- <https://medicalxpress.com/news/2017-09-france-thyroid-drug-complaints.html> (20 October 2017, date last accessed).
- Casadevall N. Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(90008): 37–41.

ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ



- Η παγκόσμια ρυθμιστική αρχή αποδέχεται αξιοσημείωτες (?) διαφορές μεταξύ βιο-ομοειδών και των παραδοσιακών.
- Επί του παρόντος, η Ευρώπη έχει πιο ανεπτυγμένους κανονισμούς για την έγκριση βιολογικών προϊόντων στην αγορά.



BIOSIMILARS APPROVED AND UNDER
CONSIDERATION

Biosimilar Status	Biosimilar Name	Product (Brand Name)
FDA approved	Adalimumab-atto (Amjevita)	Adalimumab (Humira)
	Etanercept-szzs (Erelzi)	Etanercept (Enbrel)
	Filgrastim-sndz (Zarxio)	Filgrastim (Neupogen)
	tbo-Filgrastim (Granix)	Filgrastim (Neupogen)
	Infliximab-abda (Renflexis)	Infliximab (Remicade)
	Infliximab-dyyb (Inflectra)	Infliximab (Remicade)

Phase 3 trials (completed or under way)	BCD-021 (Biocad) ABP 215 (Amgen)	Bevacizumab (Avastin)
	ABP 494 (Amgen)	Cetuximab (Erbitux)
	GP2013 (Sandoz) BCD-020 (Biocad) CT-P10 (Celltrion) RTXM83 (mAbxience)	Rituximab (Rituxan)
	ABP 980 (Amgen) CT-P6 (Celltrion)	Trastuzumab (Herceptin)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



- Chadi Nabhan, MD, MBA; Sandeep Parsad, PharmD; Anthony R. Mato, MD, MSCE; Bruce A. Feinberg, DO. Biosimilars in Oncology in the United States. A Review. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):241-247.
doi:10.1001/jamaoncol.2017.2004. Published online July 20, 2017. Corrected on August 24, 2017.

ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

ΤΑ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ ΕΙΝΑΙ ΙΔΙΑ ΜΕ ΤΑ ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ? - 1



- Τα Γ.Φ. είναι μικρά μόρια που είναι χημικώς παρόμοια τμήματα με τα αντίστοιχα πρωτότυπα, έχουν τα ίδια ενεργά στοιχεία / το ίδιο brandname και δεν εμφανίζουν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά ανταποκρίσεως και τα νοσήματα για τα οποία έχει την έγκριση το πρωτότυπο φάρμακο. Χρησιμοποιούνται σε ίδιες δόσεις, με την ίδια οδό χορηγήσεως, την ίδια ασφάλεια, έχοντα την ίδια ποιότητα βασικών χαρακτηριστικών, παρασκευάζονται εύκολα με αναπαραγώγιμες χημικές διεργασίες.

ΤΑ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ Ε'ΙΝΑΙ ΙΔΙΑ ΜΕ ΤΑ ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ? - 2



Τα βιολογικά φάρμακα/ προϊόντα είναι σύμπλοκα μόρια που συντίθενται σε ζώντες οργανισμούς με κληρονομούμενες μικροδιαφορές. Αντίθετα, σε φάρμακο που συντίθεται με χημικό τρόπο, οι διαδικασίες μπορεί ελεγχόμενες να δώσουν το ίδιο ακριβώς προϊόν. Τα βιολογικά προϊόντα δεν είναι χημικώς απολύτως ταυτόσημα, μεταξύ τους, ώστε κανένα δεν μπορεί να έχει το βιο-ομοειδές του, αν και μπορεί να συντεθούν ουσίες με υψηλή ομοιότητα. Σε αντίθεση με τα γενόσημα, τα βιο-ομοειδή μπορεί να έχουν μικρές διαφορές μεταξύ τους διότι συντίθενται με διαδικασίες σε ζώντες οργανισμούς, που είναι λιγότερο προβλέψιμες και αναπαραγώγιμες.

ΤΑ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ Ε'ΙΝΑΙ ΙΔΙΑ ΜΕ ΤΑ ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ? -3



- Διαφορές μεταξύ βιο-ομοειδών και των Φ.Α., μπορεί να επάγονται από μικρές διαφορές στην μοριακή δομή τους και την αντιγονικότητά τους. Ο όρος biosimilar πρωτίστως περιγράφει υψηλού βαθμού ομοιότητα με το Φ.Α. και όχι *a priori* κλινικό όφελος. Γι αυτό κανονιστικές αρχές εφαρμόζουν διαφορετικούς κανόνες και οδηγίες στην διαδικασία εντάξεως στην αγορά, βιο-ομοειδών και γενοσήμων, εδώ και >30 χρόνια.

ΤΑ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ Ε'ΙΝΑΙ ΙΔΙΑ ΜΕ ΤΑ ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ? -4



- Για να αποδειχθεί ότι ένα γενόσημο είναι ισοδύναμο με πρωτότυπο φάρμακο, αρκεί η απόδειξη βιο-ισοδυναμίας στο εργαστήριο. Ένα γενόσημο θεωρείται βιο-ισοδύναμο με ένα πρωτότυπο, όταν ίδιες δόσεις των δύο φαρμάκων, επάγουν στον ίδιο χρόνο, στο αίμα, τις ίδιες συγκεντρώσεις, την ίδια δραστικότητα. Για την σύγκριση της δραστικότητας των βιο-ομοειδών απαιτούνται μελέτες με ΤΚΑ. Που να αποδεικνύουν την ισοδυναμία, αφού προηγηθεί εκτενής καταγραφή των δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών.

БІБЛІОГРАФІА-1



- Davit B, Braddy AC, Conner DP, Yu LX. International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: a survey of similarities and differences. AAPS J. 2013;15(4):974-990.
- Zangeneh F, Dolinar R. Biosimilar drugs are not generics. Endocr Pract. 2016;22(1):6-7.
- Mellstedt H. Anti-neoplastic biosimilars—the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. Ann Oncol. 2013;24(suppl 5):v23-v28.
- Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood. 2012;120(26):5111-5117.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ-2



- Bate R, Mathur A, Lever HM, et al. Generics substitution, bioequivalence standards, and international oversight: complex issues facing the FDA. *Trends Pharmacol Sci.* 2016;37(3):184-191.
- Camacho LH, Frost CP, Abella E, Morrow PK, Whittaker S. Biosimilars 101: considerations for US oncologists in clinical practice. *Cancer Med.* 2014;3 (4):889-899.

ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ FDA



- Είναι διαφορετικές για γενόσημα και βιο-ομοειδή.
Η ποικιλότητα στην παραγωγή και οι διαφορές στην μοριακή δομή και την ανοσογονικότητα...
- Η έγκριση των γενοσήμων καθορίζεται γενικώς, από τις οδηγίες για τα νέα φάρμακα, ενώ τα βιο-ομοειδή από τους κανόνες των βιολογικών φαρμάκων.
- Για την έγκριση γενοσήμου φαρμάκου, ο κατασκευαστής ενημερώνει το FDA στέλνοντας μια «New Drug Application». Για φάρμακα από βιολογικό υλικό, ο κατασκευαστής στέλνει την «Biologics License Application». Αυτή περιλαμβάνει κλινικές μελέτες, πληροφορίες παρασκευής του φαρμάκου και τις προτεινόμενες χρήσεις του από την εταιρεία. Σε αυτά υποχρεωτικά υποβάλλονται μελέτες στις οποίες το φάρμακο έχει αποδειχθεί δραστικό, οι πιθανοί κίνδυνοι και οι τρόποι χρήσεώς του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



- Daller J. Biosimilars: a consideration of the regulations in the United States and European Union. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;76:199-208.
- Olech E. Biosimilars: rationale and current regulatory landscape. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45(5)(suppl):S1-S10.

ΠΩΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΠΕΚΤΑΘΟΥΝ ΟΙ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ? -1



- Το FDA απαιτεί από τον κατασκευαστή κλινικές μελέτες για την επιθυμητέα ένδειξη, με παράλληλες μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, συγκρίνουσες στους τομείς αυτούς τα δύο βιοομοειδή.
- Προκλινικές, κλινικές μελέτες... Οδός χορήγησης, δόσεις και απόδειξη βιολογικών χαρακτηριστικών.
- Βιολογία των KN...

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



- Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 2014;124(22):3191-3196.
- Burstein HJ, Schrag D. Biosimilar therapy for ERBB2 (HER2)-positive breast cancer: close enough? *JAMA*. 2017;317(1):30-32.
- Curigliano G, O'Connor DP, Rosenberg JA, Jacobs I. Biosimilars: extrapolation for oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:131-137.
- Tsiftsoglou AS, Trouvin JH, Calvo G, Ruiz S. Demonstration of biosimilarity, extrapolation of indications and other challenges related to biosimilars in Europe. *BioDrugs*. 2014;28(6): 479-486.
- Cohen H, Beydoun D, Chien D, et al. Awareness, knowledge, and perceptions of biosimilars among specialty physicians. *Adv Ther*. 2017;33(12):2160-2172.

ΕΙΝΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΑ? -1



- Το 80% των συνταγών στις ΗΠΑ το 2010 περιελάμβαναν γενόσημα με όφελος 15800000000\$.
- Τα βιολογικά προϊόντα συμμετείχαν κατά 32% από 9.500.000.000 \$ που δαπανήθηκαν για υπηρεσίες Medicare Part B και στο 62% από τα 18.500000000 \$ το 2014.

ΕΙΝΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΑ? -2



- Τα βιο-ομοειδή πιστεύεται ότι θα μειώσουν κατά 20%-30% τα έξοδα για τα αντίστοιχα βιολογικά προϊόντα.
- Εντούτοις το βιο-ισομερές της filgrastim αποδείχθηκε φτηνότερο μόνο κατά 15% της πρωτοτύπου...
- Χαμηλότερες τιμές δεν σημαίνουν χαμηλότερη ποιότητα (Ν/Μ γιατροί...)

ΕΙΝΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΑ? -3



- Οι Mulcahy et al πιστεύουν ότι η χρήση βιο-ομοειδών θα επάγει μείωση 44.20000000 \$ (range, \$13 billion-\$66 billion) μεταξύ 2014 - 2024, ΤΟ ΟΠΟΙΟ Ε'ΙΝΑΙ ΜΟΛΙΣ ΤΟ 4% ΤΟΥ ΠΟΣΟΥ ΠΟΥ ΘΑ ΔΑΠΑΝΗΘΕΙ ΓΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΑΥΤΗ. (This conclusion was based on a peer reviewed literature search that encompassed 18 retrospective studies examining existing markets for biosimilars in European countries, 37 prospective analyses that projected prices and impact for biosimilars on US and European markets, 6 case series examining European experiences with individual biosimilars, and 23 non-peer reviewed relevant articles, 6 of which were industry perspective). Το infliximab παραμένει το πρώτο με συνολικό όφελος 15% από την χρήση του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ-1



- Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(2):117-128.
- Hede K. First biosimilar drug approved for sale in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(7): djv191.
- Johnson SR. What happened to the innovation and competition Zarxio was supposed to spark? *Mod Healthc.* 2016;46(13):11.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ-2



- Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008915.
- Jacobs I, Singh E, Sewell KL, Al-Sabbagh A, Shane LG. Patient attitudes and understanding about biosimilars: an international cross-sectional survey. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:937-948.
- Roger SD, Goldsmith D. Biosimilars: it's not as simple as cost alone. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33(5): 459-464. 33. Mulcahy AW, Predmore Z, Mattke S. The cost savings potential of biosimilar drugs in the United States.
https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/perspectives/PE100/PE127/RAND_PE127.pdf. Published 2014. Accessed February 16, 2017.
- Hakim A, Ross JS. Obstacles to the adoption of biosimilars for chronic diseases. *JAMA*. 2017;317(21): 2163-2164.

ΠΩΣ ΑΠΟΖΗΜΙΩΝΟΝΤΑΙ...-1



- Εξωνοσοκομειακές υπηρεσίες...(φθηνότερες ?, ασφάλεια? Καταγραφή?).
- Η έννοια της average sale price (ASP) πόσο ? (4.3%) επηρεάζεται...

ΠΩΣ ΑΠΟΖΗΜΙΩΝΟΝΤΑΙ...-2



- Κέντρα για Medicaid & Medicare K.O., για βιο-ομοειδή δεν έχουν καθορίσει σαφώς τα αποδεκτά κόστη από την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη.
- Πριν καθορισθεί μια ASP οι φορείς πρέπει να καθορίσουν μια αποδεκτή τιμή κόστους του προϊόντος, που δεν μπορεί να αυξάνει την τιμή του Α.Φ., πέραν του 4%-6%. Αν το Α.Φ., κοστίζει \$1000, χρησιμοποιώντας τον τύπο $ASP + 6\%$, το όριο ανώτατης τιμής είναι \$1060, (όριο \$60, margin rate, 6%). Εάν η ASP του βιο-ισοδύναμου του συγκεκριμένου προϊόντος είναι \$800, η ανώτατη τιμή του είναι \$860 ($\$800 + [\$1000 \times 6\%] = \860).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ -1



- Kantarjian H, Chapman R. Value of the 340B Drug Discount Program.JAMA Oncol. 2015;1(8): 1029-1030.
- Kantarjian HM, Chapman R. Role of the 340B Drug Discount Program in recent cancer care trends.J Oncol Pract. 2015;11(4):303-307.
- CMS.gov. Centers for Medicare & Medicaid Services. Part B biosimilar biological product payment and required modifiers. <https://www.cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Part-B-Drugs/McrPartBDrugAvgSalesPrice/Part-B-Biosimilar-Biological-Product-Payment.html>. Updated November 22, 2016. Accessed May 5, 2017.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ -2



- 39. Falit BP, Singh SC, Brennan TA. Biosimilar competition in the United States: statutory incentives, payers, and pharmacy benefit managers. *Health Aff (Millwood)*. 2015;34(2): 294-301.
- Malik AN, Keeping K, Fletcher-Louis M. US payer expectations for reimbursement of biosimilars. *Value Health*. 2015;18(7):A545

ΟΙ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΤΩΝ ΚΡΑΤΩΝ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΠΗΡΕΑΣΟΥΝ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ?

1. Η χρήση βιο-ομοειδών έφερε επανάσταση σε πολλούς τομείς της κοινωνικής πολιτικής των διαφόρων κρατών.
2. Η αυστηρότητα ή η χαλαρότητα στην ένταξή τους στην φαρμακευτική αγορά εξαρτάται από την οικονομική πολιτική των κρατών, την δυνατότητα παρεμβάσεων των ρυθμιστικών αρχών στις σχετικές προτεραιότητες των κρατών...Που μεταβάλλονται...
3. Η ποιότητα ή η ποσότητα έχουν αξία και για ποια νοσήματα?
4. Πρέπει να ισορροπούν η υψηλής ποιότητας ιατρική με το χαμηλότερο δυνατό κόστος...

EPMHNEIA



- The Biologic Price Competition and Innovation Act of 2009 (BPCI Act), enacted as part of the Affordable Care Act (ACA) of 2008, created an abbreviated licensure pathway for biosimilars to FDA-approved biological drugs (approved reference product).

Μέχρι σήμερα 35 βιοομοειδή έχουν εγκριθεί στην ΕΕ

Product	INN	Sponsor
Amgevita	adalimumab	Amgen
Cyltezo	adalimumab	Boehringer Ingelheim
Imraldi	adalimumab	Samsung Bioepis/Biogen Idec
Solymbic	adalimumab	Amgen
Mvasi	bevacizumab	Amgen
Inhixa	enoxaparin sodium	Techdow Europe AB
Thorinane	enoxaparin sodium	Pharmathen S.A.
Abseamed	epoetin alfa	Medice
Binocrit	epoetin alfa	Sandoz
Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	Hexal
Retacrit	epoetin zeta	Hospira
Silapo	epoetin zeta	Stada
Benepali	etanercept	Samsung Bioepis
Erelzi	etanercept	Sandoz
Accofil	filgrastim	Accord
Filgrastim Hexal	filgrastim	Hexal
Grastofil	filgrastim	Apotex
Nivestim	filgrastim	Hospira
Ratiograstim	filgrastim	Ratiopharm
Tevagrastim	filgrastim	Teva
Zarzio	filgrastim	Sandoz
Ovaleap	follitropin alfa	Teva
Bemfola	follitropin alfa	Finox Biotech
Flixabi	infliximab	Samsung Bioepis
Inflectra	infliximab	Hospira
Remsima	infliximab	Celltrion
Abasaglar	insulin glargine	Eli Lilly
Lusduna	insulin glargine	Merck Sharp & Dohme
Insulin lispro Sanofi	insulin lispro	Sanofi
Rixathon	rituximab	Sandoz
Truxima	rituximab	Celltrion
Omnitrope	somatropin	Sandoz
Movymia	teriparatide	Stada
Terrosa	teriparatide	Gedeon Richter
Ontruzant	trastuzumab	Samsung Bioepis

**βιοομοειδή
έχουν εγκριθεί
στην EU**

**16 από αυτά
στην
ογκολογία /
αιματολογία**

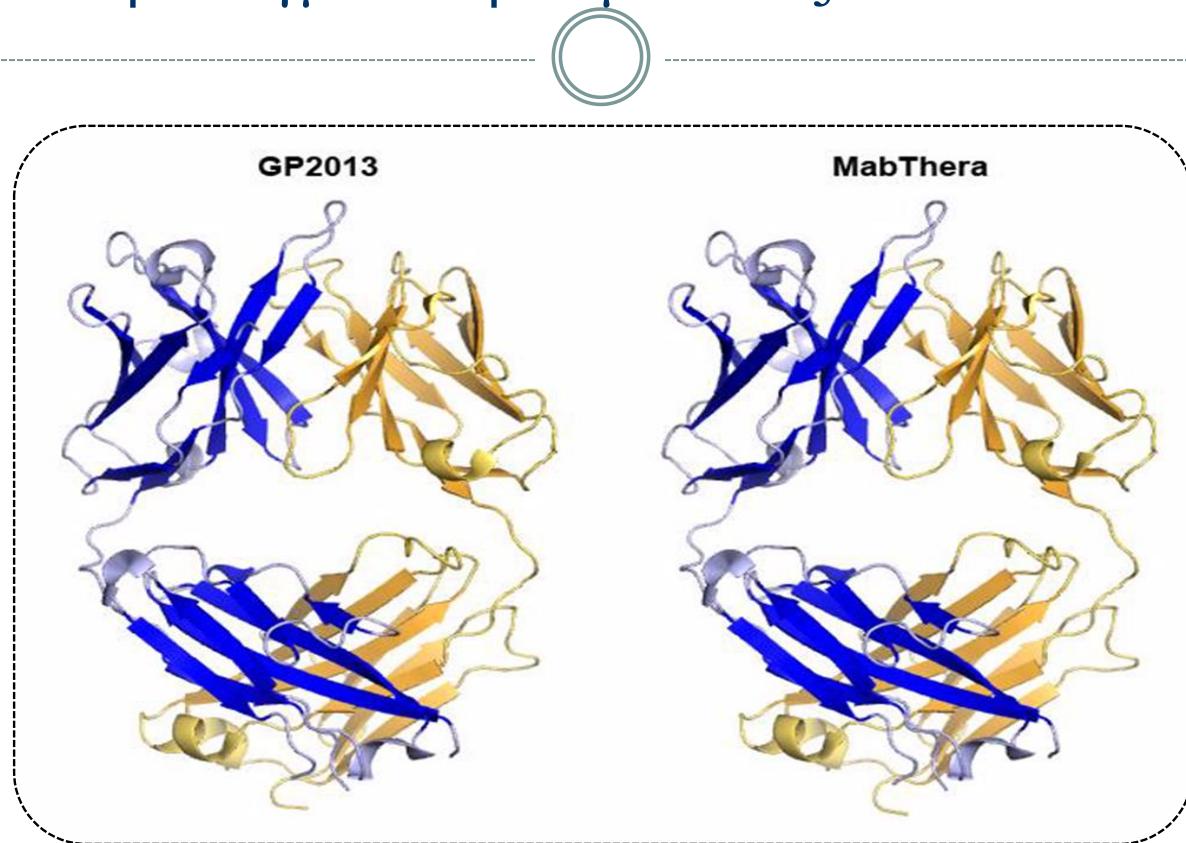
Product	INN	Sponsor
Amgevita	adalimumab	Amgen
Cyltezo	adalimumab	Boehringer Ingelheim
Imraldi	adalimumab	Samsung Bioepis/Biogen Idec
Solymbic	adalimumab	Amgen
Mvasi	bevacizumab	Amgen
Inhixa	enoxaparin sodium	Techdow Europe AB
Thorinane	enoxaparin sodium	Pharmathen S.A.
Abseamed	epoetin alfa	Medice
Binocrit	epoetin alfa	Sandoz
Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	Hexal
Retacrit	epoetin zeta	Hospira
Silapo	epoetin zeta	Stada
Benepali	etanercept	Samsung Bioepis
Erelzi	etanercept	Sandoz
Accofil	filgrastim	Accord
Filgrastim Hexal	filgrastim	Hexal
Grastofil	filgrastim	Apotex
Nivestim	filgrastim	Hospira
Ratiograstim	filgrastim	Ratiopharm
Tevagrastim	filgrastim	Teva
Zarzio	filgrastim	Sandoz
Ovaleap	follitropin alfa	Teva
Bemfola	follitropin alfa	Finox Biotech
Flixabi	infliximab	Samsung Bioepis
Inflectra	infliximab	Hospira
Remsima	infliximab	Celltrion
Abasaglar	insulin glargine	Eli Lilly
Lusduna	insulin glargine	Merck Sharp & Dohme
Insulin lispro Sanofi	insulin lispro	Sanofi
Rixathon	rituximab	Sandoz
Truxima	rituximab	Celltrion
Omnitrope	somatropin	Sandoz
Movymia	teriparatide	Stada
Terrosa	teriparatide	Gedeon Richter
Ontruzant	trastuzumab	Samsung Bioepis

ΙΣΤΟΡΙΑ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ



- 1^ο εγκεκριμένο βιοομοειδές 2006, σωματοτροπίνη
- 1^ο εγκεκριμένο βιοομοεδιές στην ογκολογία 2007, ερυθροποιητίνη
- 1^ο εγκεκριμένο βιοομοειδές αντίσωμα στην ογκολογία 2017, rituximab

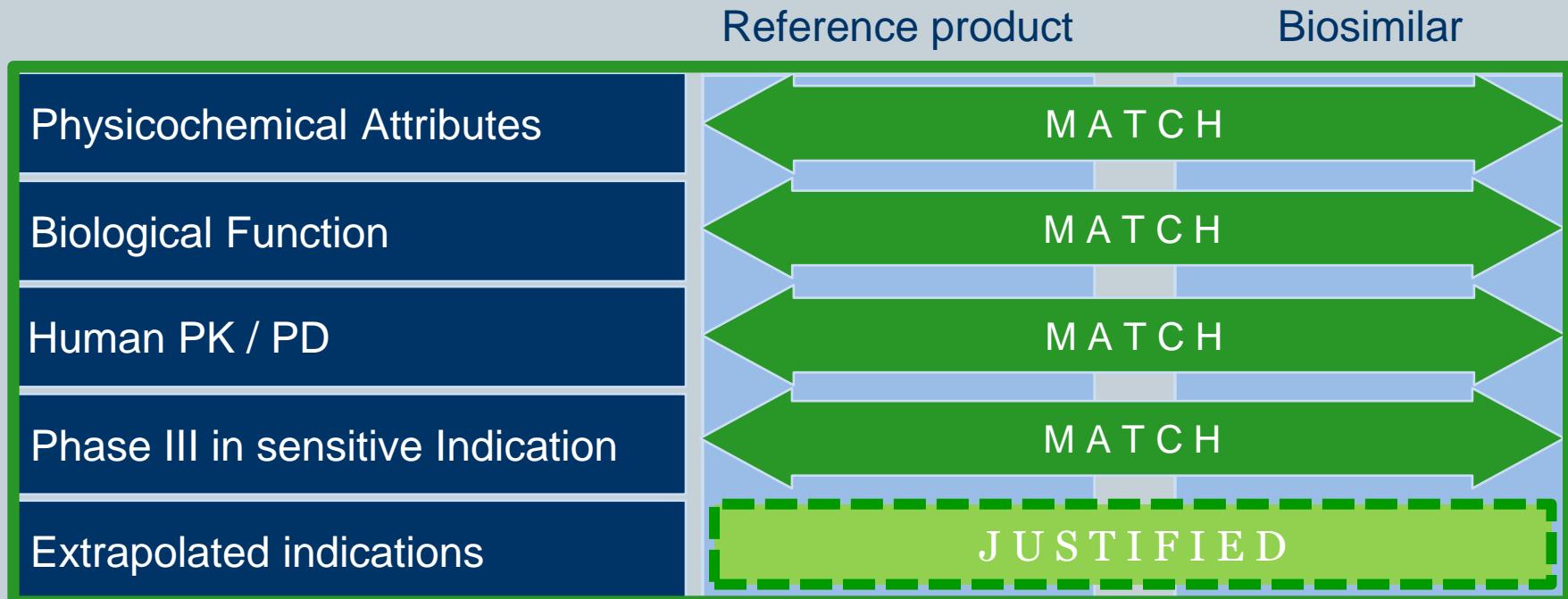
Σύγκριση τεταρτοταγών δομών με X-ray κρυσταλλογραφία – το παράδειγμα του βιοομοειδούς **rituximab**



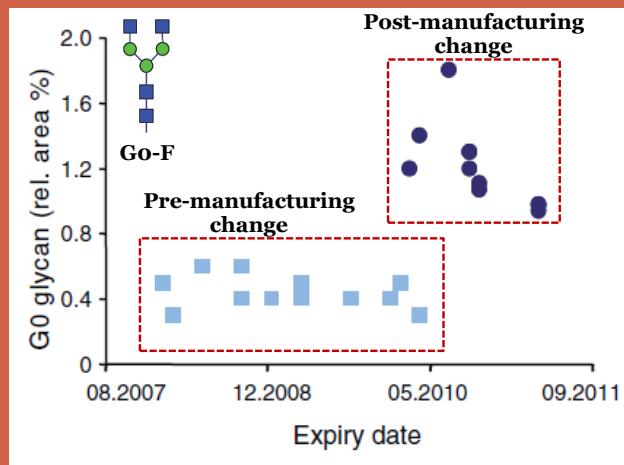
Το υψηλό ποσοστό δομικής και λειτουργικής ομοιότητας
εξασφαλίζει και την ομοιότητα ασφάλειας και
αποτελεσματικότητας στις προ-κλινικές και κλινικές μελέτες

Extrapolation is based on the totality of evidence

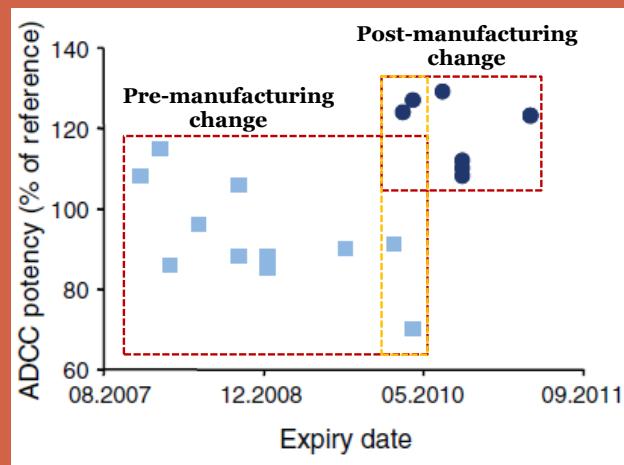
Definition: Approval of a product (e.g. Biosimilar or post change product) for indications in which the new product was not directly tested



Μεταβλητότητα των θεραπευτικών mAbs Η δομή επηρεάζει τη λειτουργία - MabThera®/Rituxan



Glycan variability in commercial mAb



Functional variability in commercial mAb

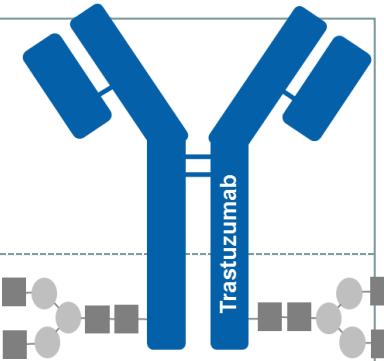
ADCC = Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

Characterization of glycan profile is therapeutically relevant as Fc-effector function is highly dependent on glycosylation Frequency of Go glycoform (which does not contain fucose residue) increased ~3-fold after manufacturing change The ADCC potency of therapeutic mAbs, including rituximab, is dramatically enhanced by a reduction in fucose levels¹

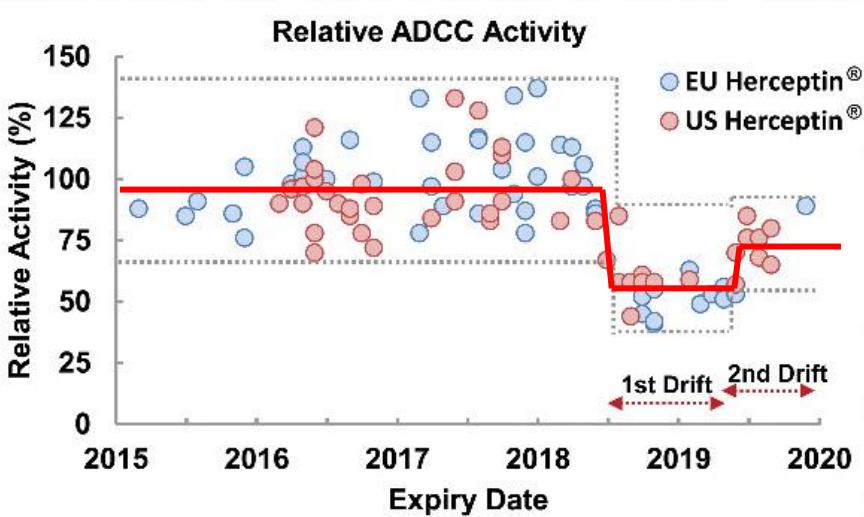
Despite observed variations, all mAb products remained on the market with unaltered labels as these variations fell within an acceptable range known not to alter the clinical safety and efficacy

Go-F = unfucosylated glycan

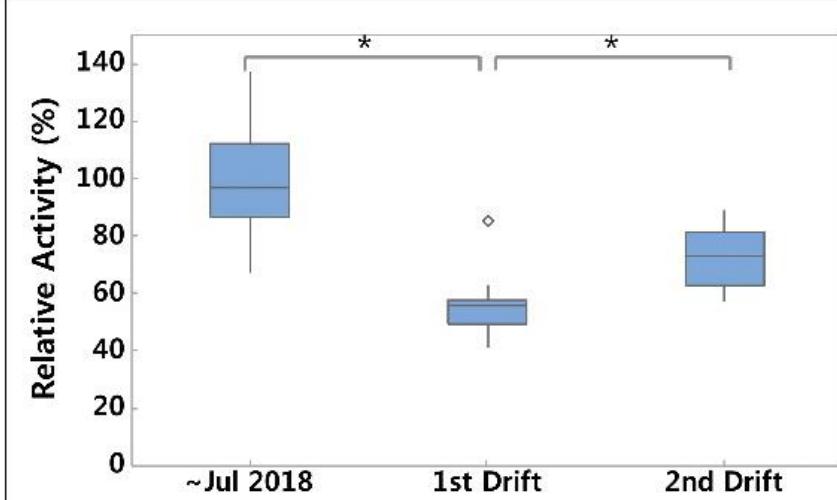
Trastuzumab - Herceptin® structure–function shifts



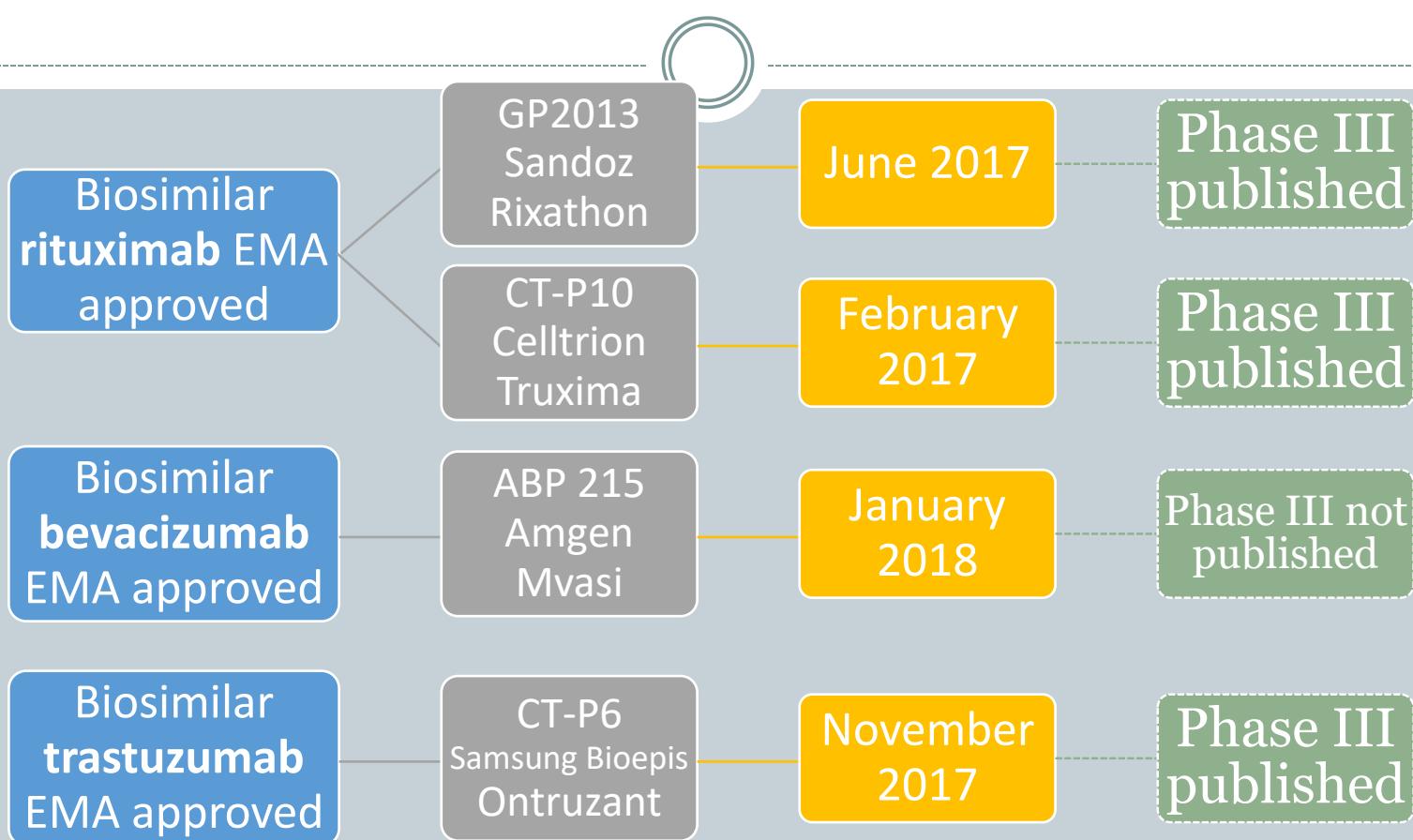
- Shift in ADCC and α-fucosylated glycans (putative process changes)
- Shift in sensitive analytical data does not implicitly correlate with clinical shift
- Comparability ensures no clinically meaningful difference



adapted from Kim et al. (2017) Mabs



EMA-approved biosimilar antibodies in oncology / hematology: The published data that support the biosimilarity with the reference medicine vary among the approved biosimilars



Rugo HS, *et al.* Cancer Treatment Rev 2016;46:73-9; Visser *et al.* BioDrugs 2013;27:495-507; da Silva *et al.* Leuk Lymphoma 2014;55:1609-17; Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2017;0:1-5; Jurczak W *et al.* Lancet Haematol 2017;4(8):350-361; Kim WS, *et al.* Lancet Haematol. 2017;4(8):362-373; Yoo DH, *et al.* Ann Rheum Dis. 2017;76:566-570; Truxima European public assessment report. Available from:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004112/human_med_002077.jsp&mid=WCoBo1aco58001d124 [Accessed July 2017].

ASSIST-FL (GP13-301) study – Rixathon

An efficacy, safety and PK confirmatory study of GP2013 plus CVP vs. Rituximab plus CVP, followed by GP2013 or Rituximab maintenance therapy in patients with previously untreated, advanced stage FL



CVP: cyclophosphamide, vincristine, prednisone, FL: follicular lymphoma, PK: pharmacokinetics

Methods

Study objectives

Primary objective

- Overall response rate (ORR)

Secondary objectives

Efficacy

- Complete response (CR) / Partial response (PR) / Progression free survival (PFS)
- Overall survival (OS)

PK/PD

- PK parameters evaluation and peripheral CD19+ B cell counts (absolute and relative to baseline)

Safety

- Overall safety and tolerability of GP2013 *monitoring of haematology, blood chemistry and urine, vital signs, performance status, ECG, and body weight*
- Incidence of ADA formation

ADA: Anti drug antibody, ECG: electro cardio gram

Methods

Study design and setting

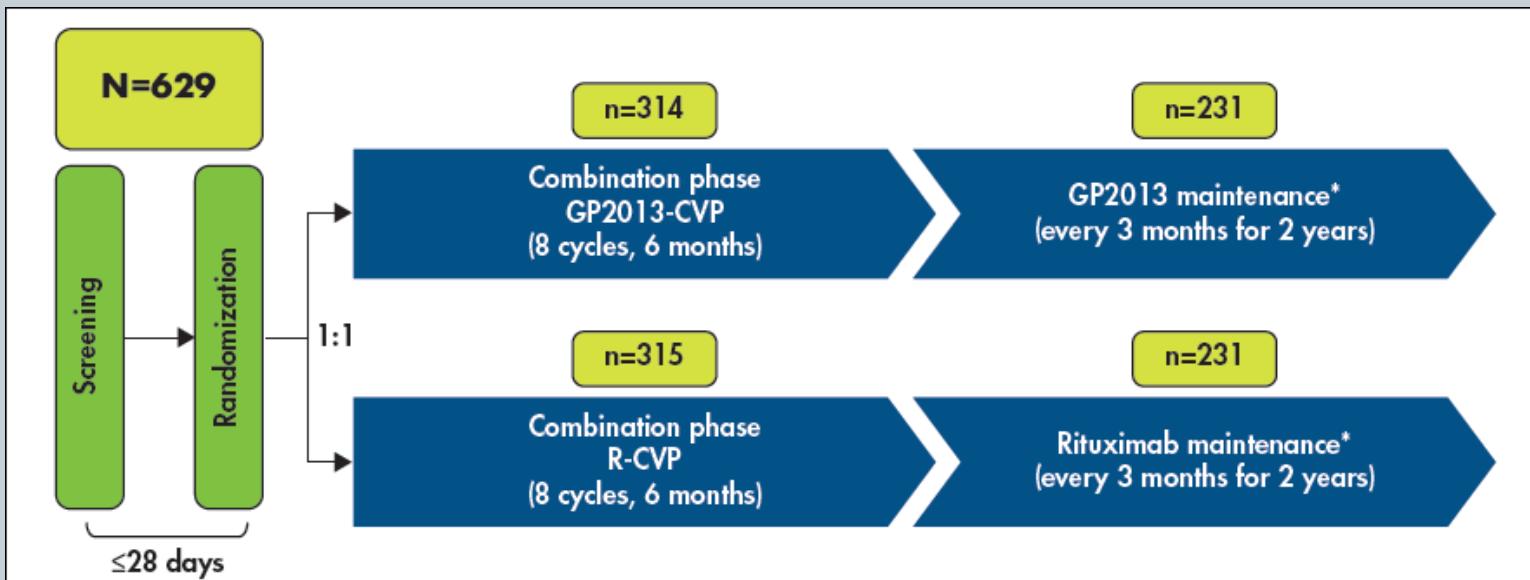
- A prospective, multi-center, randomized, double blind, active-controlled, parallel group, confirmatory, phase III trial was conducted in:

- 629 patients
- 159 centers
- 26 countries



Methods

Study design



GP-2013 (375 mg/m²) + cyclophosphamide (750 mg/m² IV D1) + vincristine (1.4 mg/m² D1) + prednisone (100 mg p.o. D1–D5)

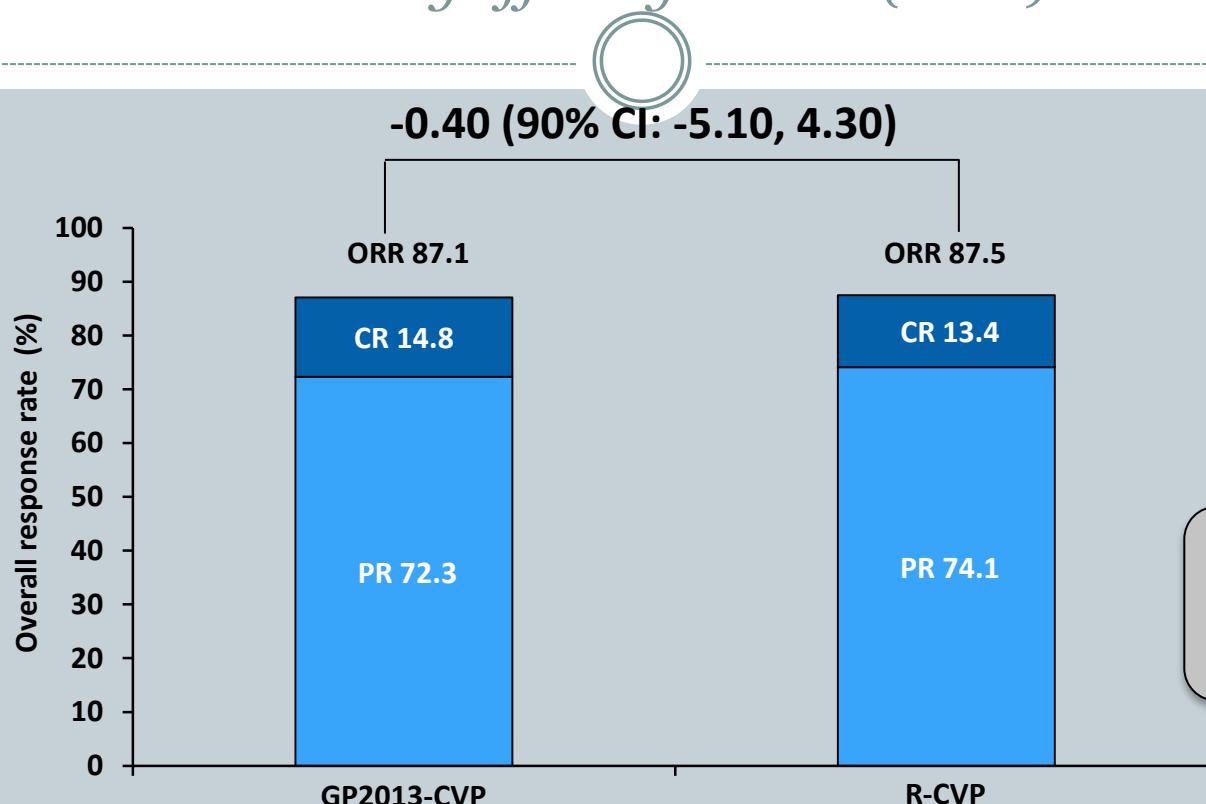
Rituximab (375 mg/m²) + cyclophosphamide (750 mg/m² IV D1) + vincristine (1.4 mg/m² D1) + prednisone (100 mg p.o. D1–D5)

*For responders (partial or complete response) treated with GP2013-CVP or Rituximab-CVP, according to the original treatment assignment

R-CVP: Rituximab-cyclophosphamide, vincristine, prednisone, FL: follicular lymphoma

Results

Primary efficacy results (ORR)



The study met its primary objective showing equivalence of ORR between GP2013 and Rituximab in the PPS* and FAS# population

CI: confidence interval; CR: complete response; PR: partial response; ORR: overall response rate; R-CVP: Rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone

FAS: full analysis set., PPS: per protocol set;

*The PPS population consisted of a subset of the patients in the FAS who received at least one (partial or complete) dose of investigational treatment.
The FAS population consisted of all patients to whom investigational treatment had been assigned by randomization

CT-P10 study – Truxima

Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar **CT-P10** compared with **rituximab** in patients with previously untreated advanced-stage FL: a randomised, double-blind, parallel-group, **non-inferiority** phase 3 trial



Kim WS. *Et al.* Lancet Hematol 2017;4(8):362-373

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02162771. <https://clinicaltrials.gov>

Study assessments

CT-P10 (FL)

Efficacy

- **Efficacy assessments:**
 - **primary endpoint:**
 - **Part 1 - PK equivalence** of CT-P10 and RTX (only US-sourced) AUC_{tau} and C_{max} at week 12
 - **Part 2 - non-inferior efficacy** of CT-P10 compared to RTX in terms of ORR at week 24
 - **Secondary endpoints:**
 - **Part 1 and 2** - to evaluate other PK and efficacy endpoints, PD and safety

Safety

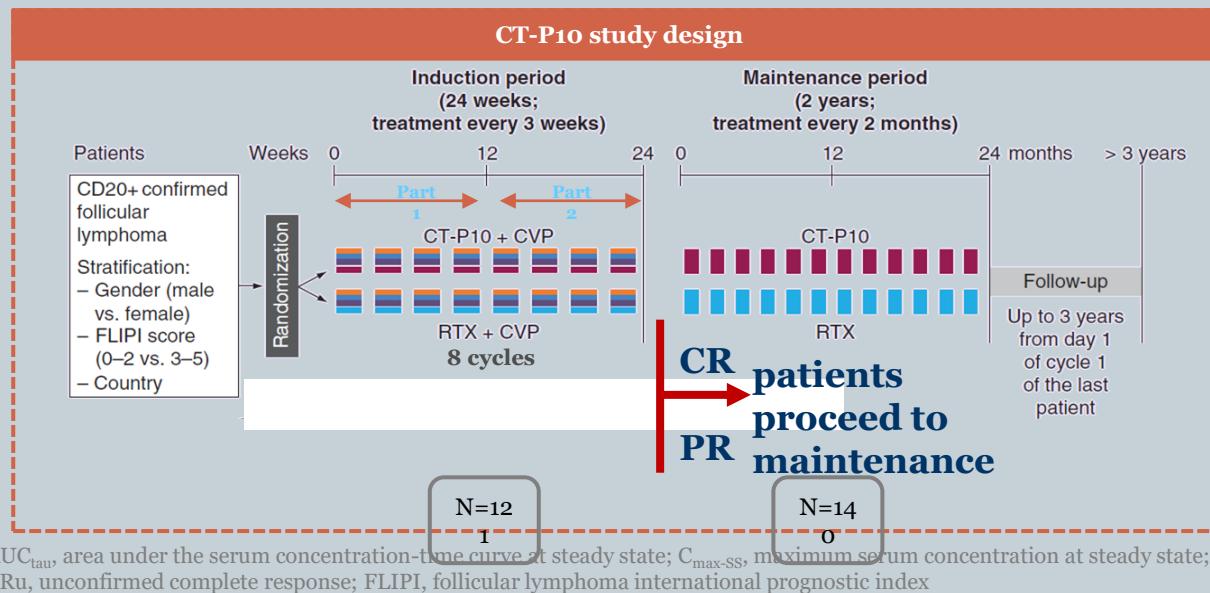
- **Safety assessments:** AEs, SAEs, physical examination findings, vital signs measurements, clinical laboratory analyses, chest x-ray, electrocardiograph findings, immunogenicity testing, immunoglobulin testing, and tuberculosis assessment
- **Immunogenicity:** ADA formation

AUC_{tau}, area under the serum concentration-time curve at steady state; C_{maxSS}, maximum serum concentration at steady state

Coiffier B, et al. Blood 2016;128:1807

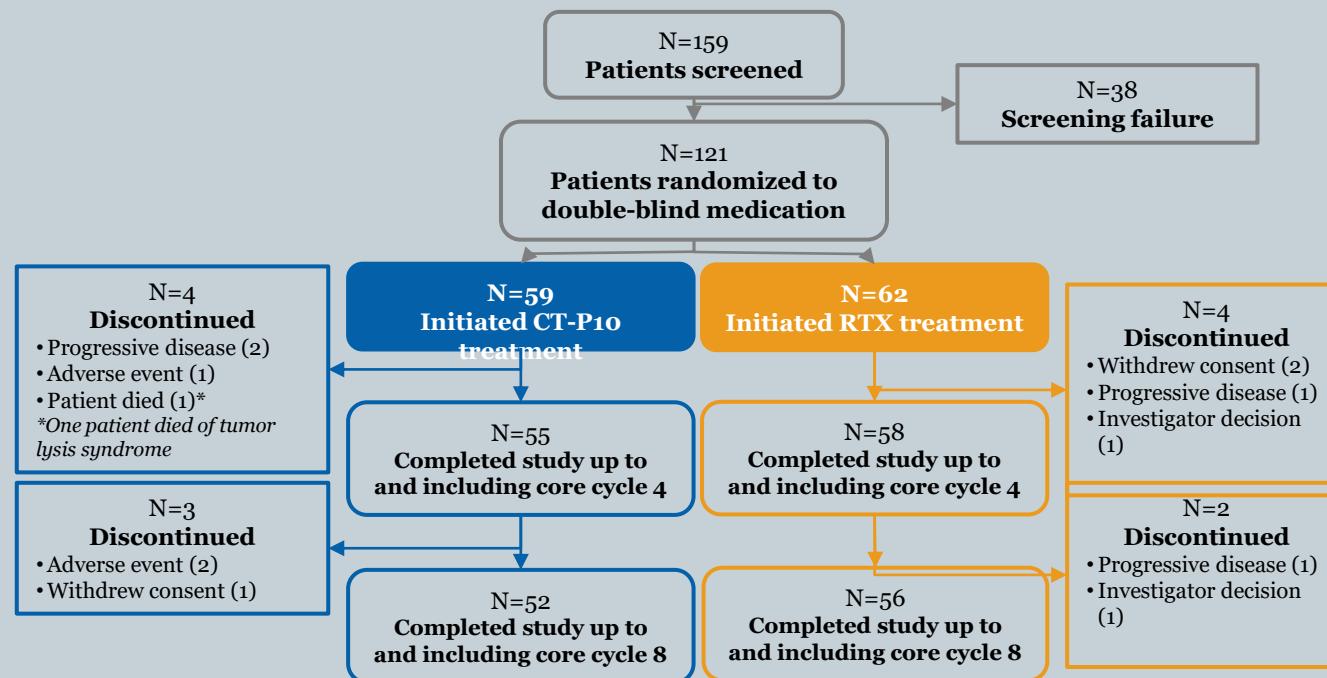
Study design

CT-P10 (FL)



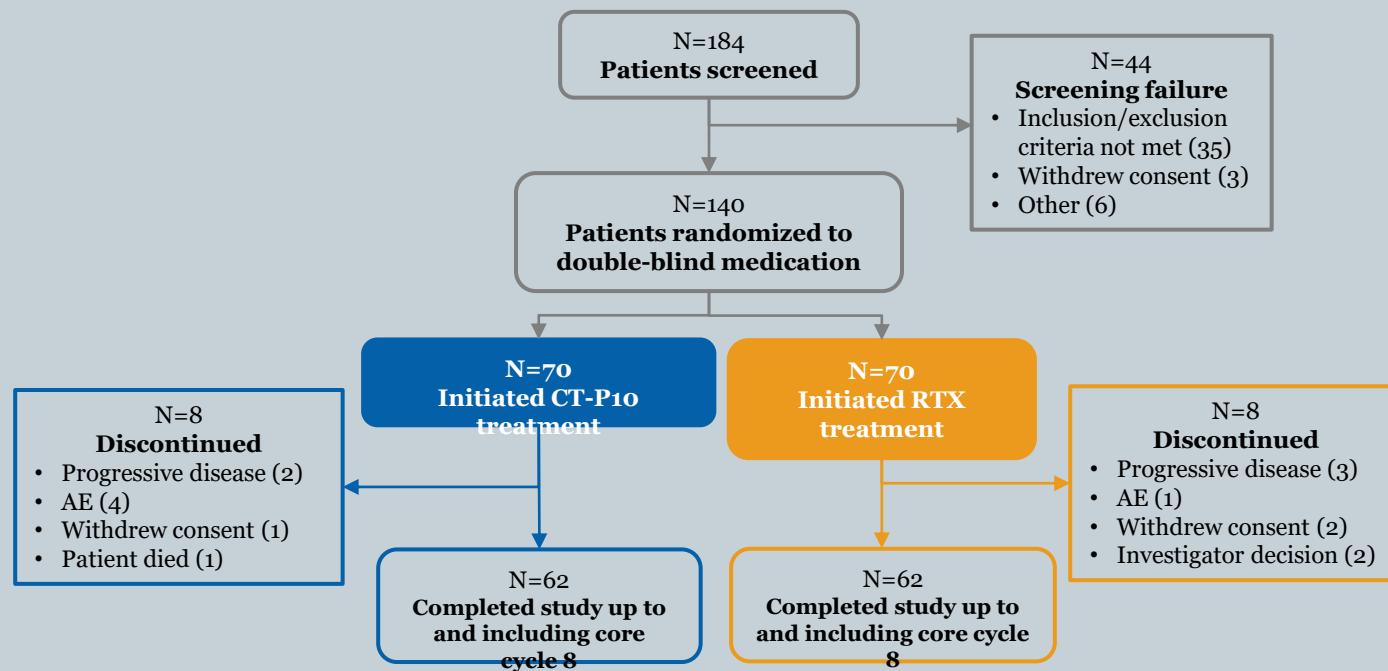
Patient disposition – part 1

CT-P10 (FL) – part 1



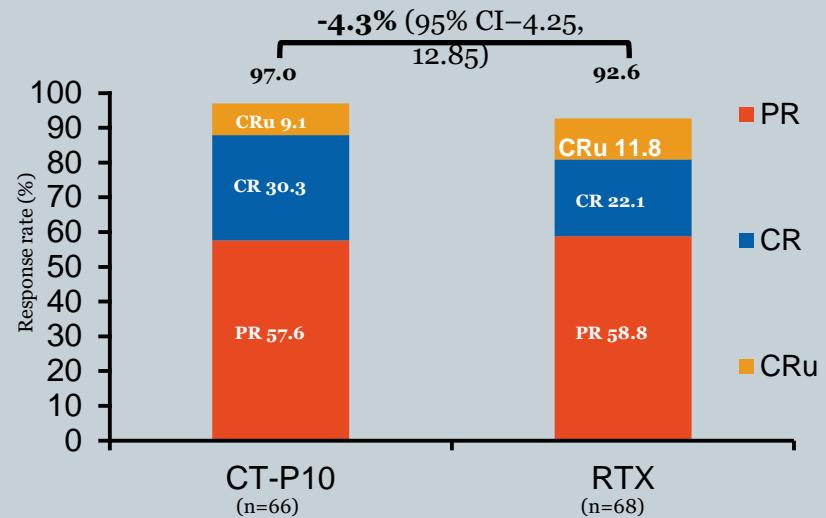
Patient disposition – part 2

CT-P10 (FL) – part 2



Part 2: Primary end point ORR (*non-inferiority*)

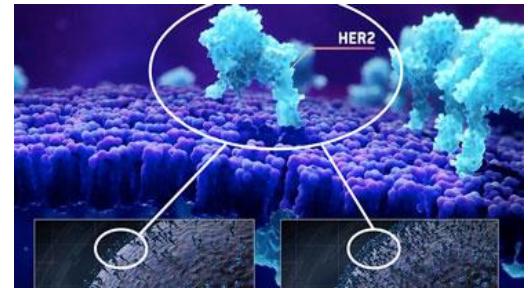
CT-P10 (FL) – part 2



The study met the non-inferiority endpoint ORR between CT-P10 and Rituximab

CT-P6 study – Ontruzant

CT-P6 compared with reference **trastuzumab** for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial



Study assessments

CT-P6 (BC)

Efficacy

- **Efficacy assessments:**
 - **primary endpoint:**
 - **pCR (ypTo/is, ypNo) at the time of definitive surgery**
(absence of invasive tumour cells in the breast and axillary lymph)
 - **nodes**
 - **Secondary endpoints:**
 - Proportion of patients achieving an overall response (ORR)
 - breast conservation
 - disease-free, progression-free, and overall survival (not published)

Safety

- **Safety assessments:** prevalence and severity of adverse events, laboratory measures, and cardiotoxicity
- **Immunogenicity:** ADA formation

Results

Primary efficacy results (pCR)

CT-P6 (BC)

	CT-P6 (n=248)	Reference trastuzumab (n=256)	Difference (95% CI)	Risk ratio (95% CI)
pCR	116 (46·8%; 40·4 to 53·2)	129 (50·4%; 44·1 to 56·7)	-0·04 (-0·12 to 0·05)	0·93 (0·78 to 1·11)
Breast pCR	128 (51·6%; 45·2 to 58·0)	141 (55·1%; 48·8 to 61·3)	-0·03 (-0·12 to 0·05)	0·94 (0·80 to 1·10)
pCR without DCIS	99 (39·9%; 33·8 to 46·3)	106 (41·4%; 35·3 to 47·7)	-0·01 (-0·10 to 0·07)	0·96 (0·78 to 1·19)
pCR according to clinical stage				
Stage I and II	95/190 (50·0%; 42·7 to 57·3)	111/202 (55·0%; 47·8 to 61·9)
Stage IIIa	21/58 (36·2%; 24·0 to 49·9)	18/54 (33·3%; 21·1 to 47·5)
Breast conservation	56 (22·6%; 17·5 to 28·3)	52 (20·3%; 15·6 to 25·8)
Overall response	216 (87·1%; 82·3 to 91·0)	221 (86·3%; 81·5 to 90·3)

Data are n (%; 95% CI), unless otherwise indicated. pCR=pathological complete response. DCIS=ductal carcinoma in situ.

Table 2: Primary and secondary efficacy endpoints in the per-protocol population

	CT-P6	Reference trastuzumab	Difference (95% CI)	Risk ratio (95% CI)
PP* pCR	116 (46·8%); 40·4 to 53·2	129 (50·4%); 44·1 to 56·7	-0·04 (-0·12 to 0·05)	0·93 (0·78 to 1·11)
PP* sensitivity analysis	-0·03 (-0·12 to 0·06)	0·93 (0·79 to 1·10)
ITT† pCR	118 (43·5%); 37·6 to 49·7	131 (47·1%); 41·1 to 53·2	-0·04 (-0·12 to 0·05)	0·92 (0·77 to 1·11)
Data are n (%; 95% CI), unless otherwise indicated. PP=per-protocol. pCR=pathological complete response. ITT=intention-to-treat. *n=248 for CT-p6 and n=256 for reference trastuzumab. †n=271 for CT-P6 and 278 for reference trastuzumab.				
Table 3: pCR analyses in the PP and ITT populations				



Key messages:

- ❖ Different batches of a particular mAb can be considered biosimilar versions of the mAb
- ❖ Generics and biosimilars differ immensely
- ❖ Biosimilars' requirements are close to originator (clinical trials, rigorous comparability exercises)
- ❖ Physician is important to know when a product is being switched
- ❖ The patient must be briefed
- ❖ Any AE are being tracked
- ❖ Products that do not follow EMA/FDA regulations but are approved in other countries are NOT biosimilars, they are biomimics

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ 1



1. Είναι αναμφίβολη η ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών σε θεραπευτικά σχήματα πολλών KN τα επόμενα χρόνια.
2. Εντούτοις το ποσοστό συμμετοχής τους στα θεραπευτικά σχήματα, ο βαθμός αποδοχής τους από τους γιατρούς και το ποσό των χρημάτων που θα εξοικονομηθούν, είναι συζητήσιμα.
3. Η ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών σε κατευθυντήριες οδηγίες της ASCO και του NCCN, μπορεί να αλλάξει το υπάρχον τοπίο. Το GCS-F...
4. Συσχέτιση με το στάδιο της νόσου???

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ-2



5. Η Ευρωπαϊκή εμπειρία...
6. Κανόνες υγιούς ανταγωνισμού, μπορεί να μειώσουν τις τιμές για το καλό των κοινωνιών, των ασθενών και των κρατών.
7. Συνεχής επιμόρφωση όλων των εμπλεκομένων...
8. Οι Cost-saving δυνατότητες πρέπει να συνοδεύονται από πολιτικές φαρμακοεπαγρύπνησης...
9. Απάντηση ειδικών ερωτημάτων, πχ μπορεί να αναπτυχθούν βιο-ομοειδή για όλα τα αντισώματα?
10. Η εναλλαγή αρχικού φαρμάκου και βιο-ομοειδούς μπορεί να τροποποιησει την τελική ανταπόκριση?
11. Χρειάζονται διαφορετικά καταληκτικά σημεία για διαφορετικούς πληθυσμούς?
12. Όταν επεκτείνεται η χρήση του βιο-ομοειδούς μας ενδιαφέρουν οι διαφορές στην δραστικότητα ή η δραστικότητά τους?
13. Είναι αναμενόμενη η διαφορά τοξικότητων των μελετών από την πραγματικότητα? Η εμπορευματοποίηση έχει ρόλο?

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ -3



- Στην Ευρώπη αντισώματα κατά της epoetin alfa (Eprex) προκάλεσαν αμιγή απλασία της ερυθράς σειράς (συνεχής επαγρύπνηση ασφάλειας και ανοσογονικότητας). Μεταξύ των πολλών παραγόντων που επηρεάζουν την αποδοχή των βιο-ομοειδών από την Ο.Κ., κανένας δεν έχει σημαντικότητα του κλινικού περιβάλλοντος. Κυριότερα εξ αυτού είναι η Y.A., οι θεραπείες χρονίων νόσων, η παρηγορική θεραπεία σοβαρών νόσων και η «ριζική» θεραπεία νόσων που απειλούν την ζωή. Προς το παρόν 2 βιο-ομοειδή myeloid growth factors χρησιμοποιούνται στις ΗΠΑ (Filgrastim tbo-Filgrastim Filgrastim-sndz). Το χαρακτηριστικό ήταν η έλλειψη διαπραγμάτευσης γιατί τα σκευάσματα κυκλοφόρησαν σχεδόν παράλληλα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



- Chadi Nabhan, MD, MBA; Sandeep Parsad, PharmD; Anthony R. Mato, MD, MSCE; Bruce A. Feinberg, DO. Biosimilars in Oncology in the United States A Review. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):241-247.
doi:10.1001/jamaoncol.2017.2004 Published online July 20, 2017. Corrected on August 24, 2017







КАВАЛА-1



КАВАЛА-2



КАВАЛА-3



КАВАЛА-4



КАВАЛА-5



КАВАЛА-6

