



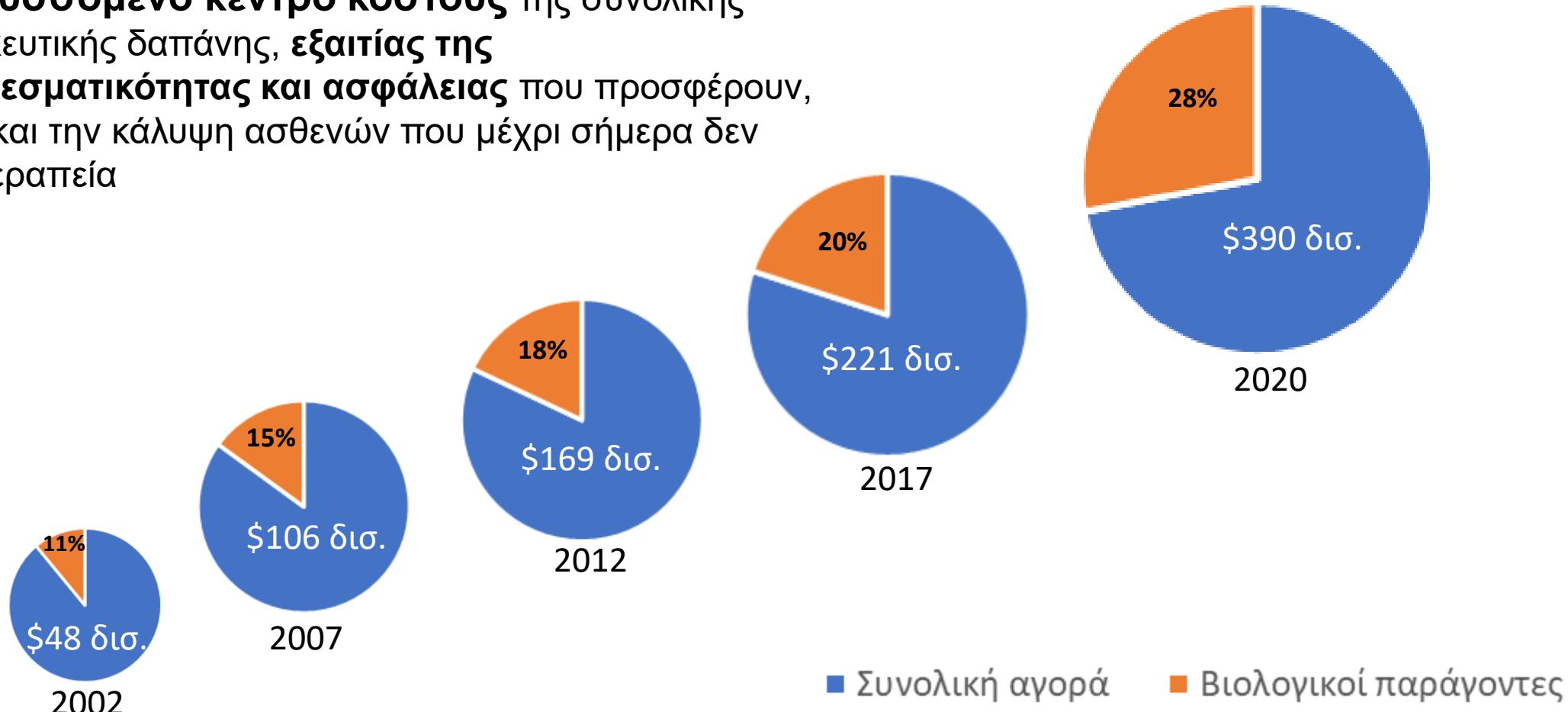
# **Αυτοάνοσες χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι και CT-P13. Νέα δεδομένα που επαληθεύουν την εμπειρία. Η σκοπιά του Ρευματολόγου**

**Γκ. Κατσιφής MD, PhD, RhMSUS  
Διευθυντής Ρευματολογικής Κλινικής  
Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών**

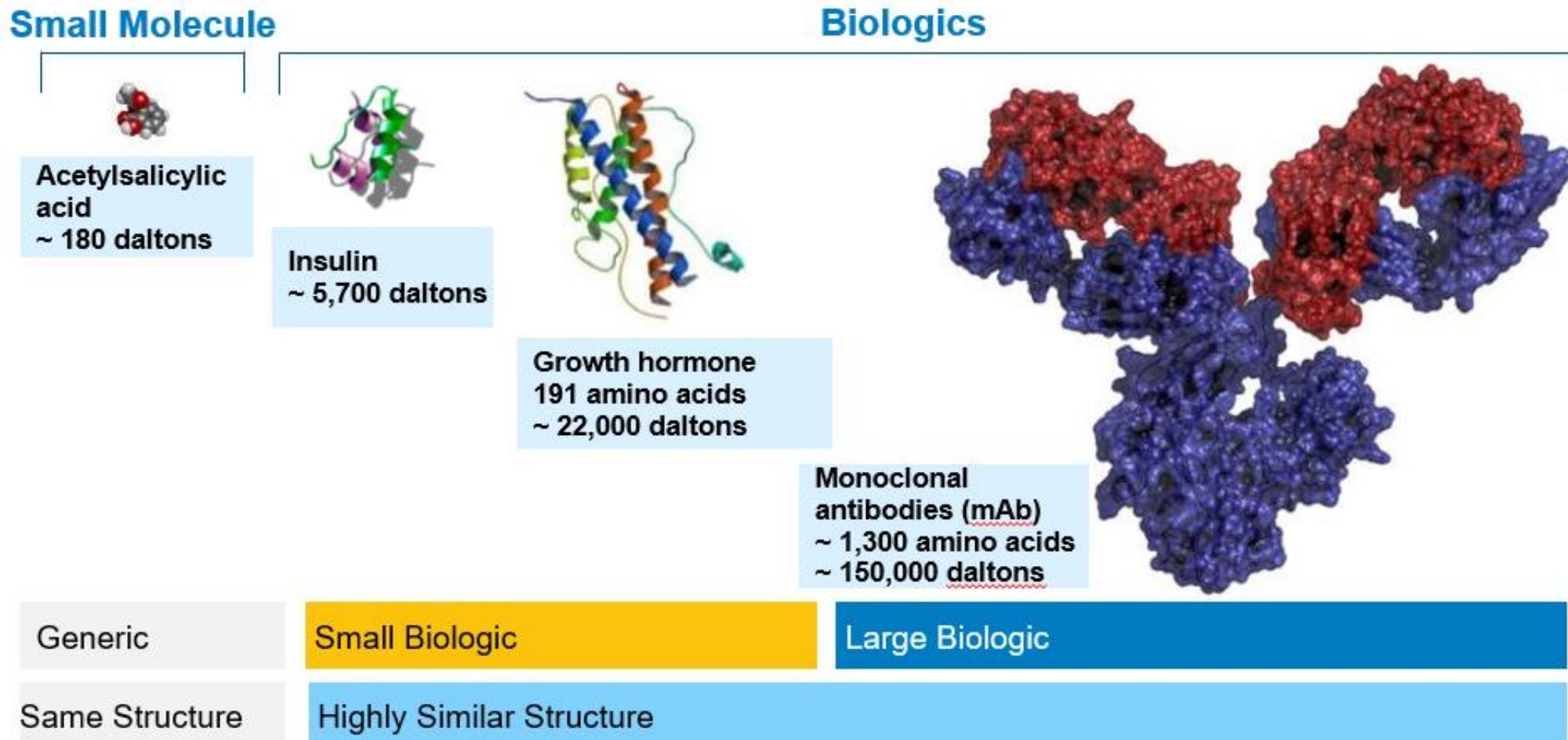
**12ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ  
Βόλος 29/10 -1/11 2020**

# Παγκόσμια φαρμακευτική δαπάνη

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι **το πιο γρήγορα αναπτυσσόμενο κέντρο κόστους της συνολικής φαρμακευτικής δαπάνης, εξαιτίας της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που προσφέρουν, καθώς και την κάλυψη ασθενών που μέχρι σήμερα δεν είχαν θεραπεία**



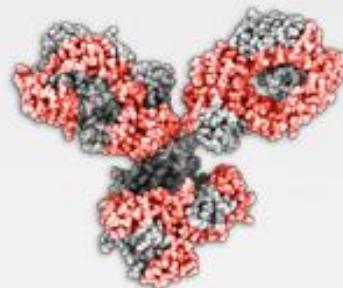
# Οι βιολογικοί παράγοντες είναι πολύπλοκες πρωτεΐνες



# Τα βιο-ομοειδή είναι εξαιρετικά παρόμοια με τα προϊόντα αναφοράς

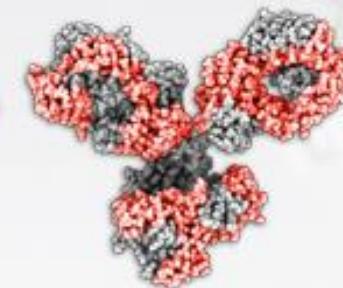
Τα βιοομοειδή αναπτύσσονται έτσι ώστε να μοιάζουν πολύ με το προϊόν αναφοράς

## Biopharmaceutical

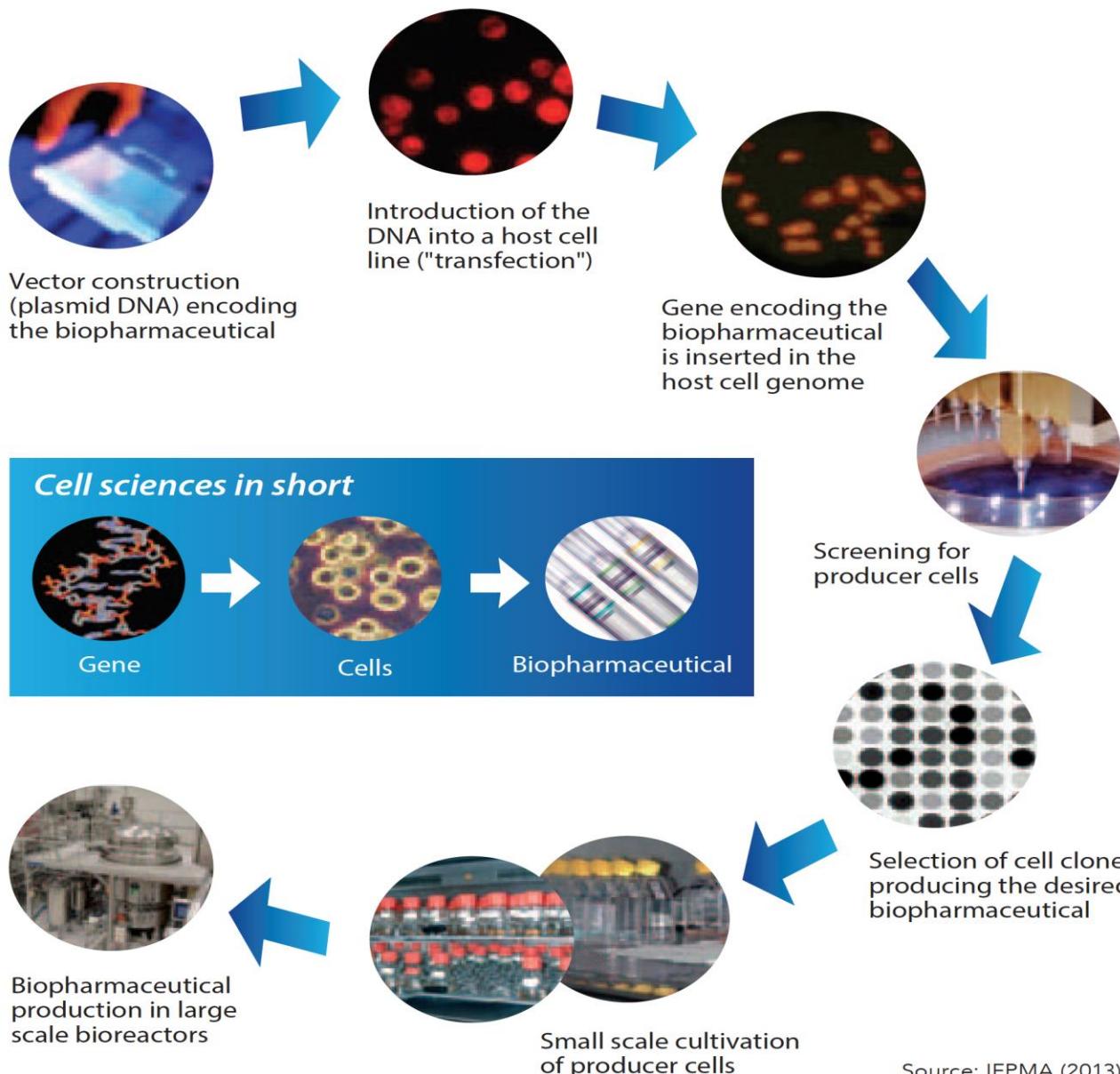


- Version of already authorized biopharmaceutical
- Similar in physiochemical characteristics, biological activity, PK, efficacy, and safety
- Demonstration of similarity by a comprehensive comparability exercise

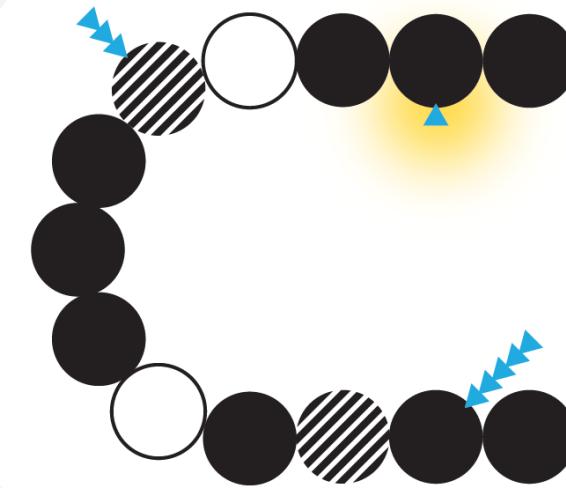
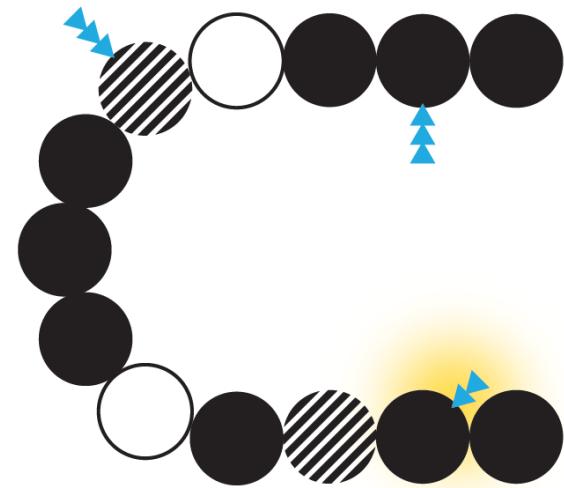
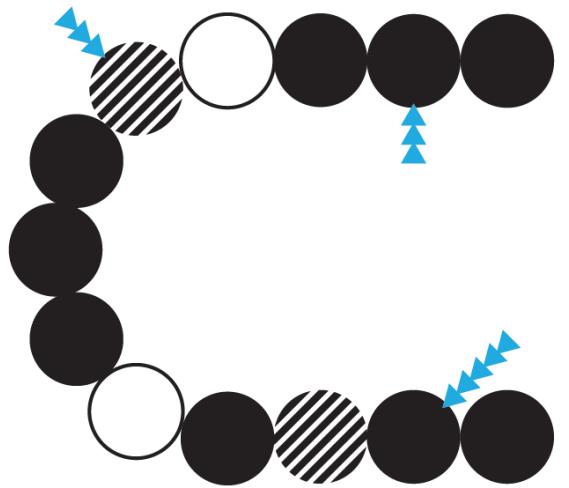
## Biosimilar<sup>2</sup>



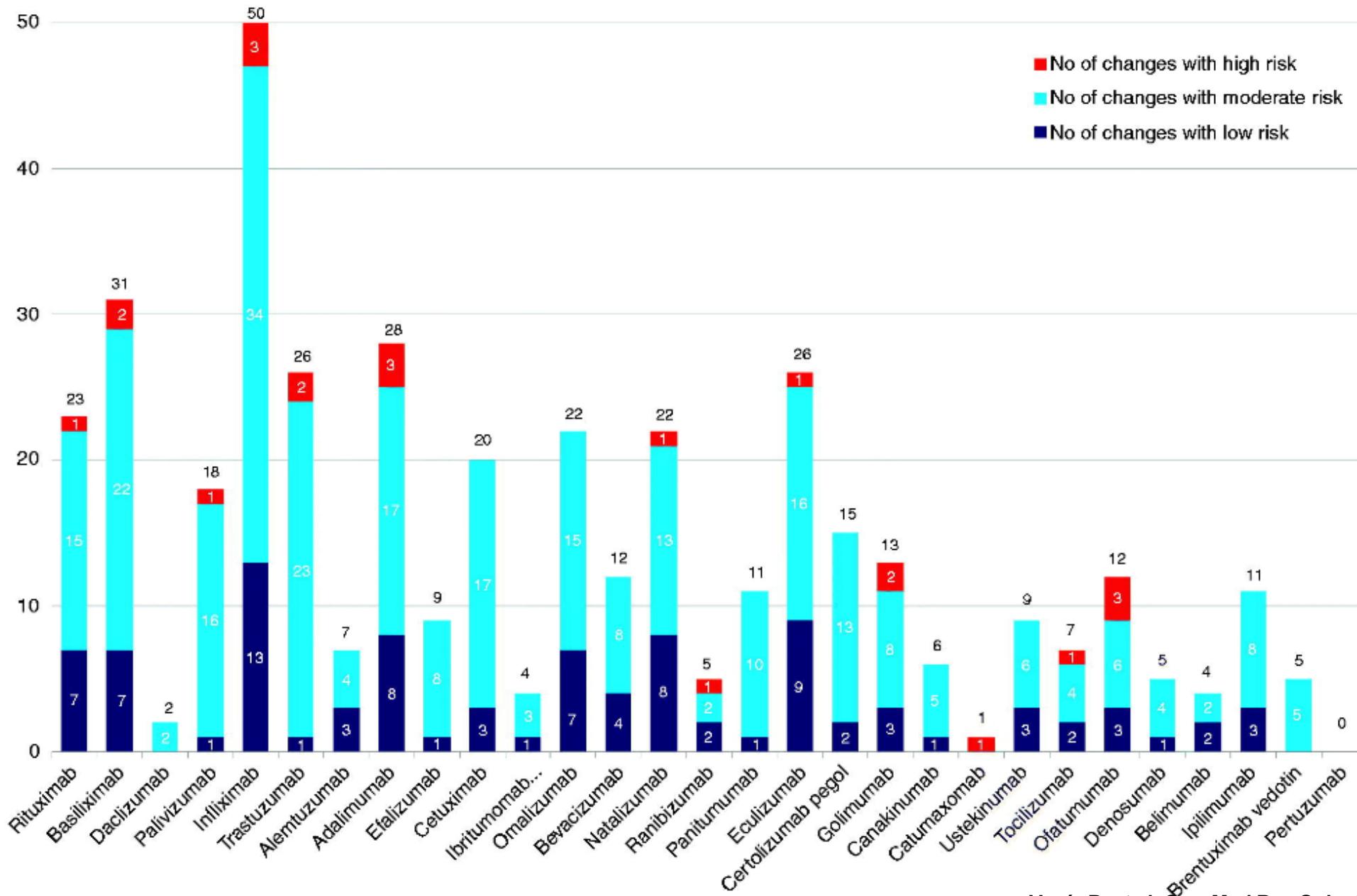
# Η διαδικασία παραγωγής βιολογικών παραγόντων



## Παράδειγμα μεταβλητότητας μεταξύ διαφορετικών παρτίδων ενός βιολογικού παράγοντα



**Η μεταβλητότητα είναι εγγενής σε όλα τα βιολογικά φάρμακα  
Οι συχνές αλλαγές του τρόπου παρασκευής είναι εγκεκριμένες από τον EMA**



## Χαρακτηριστικά βιο-ομοειδών φαρμάκων

- Πανομοιότυπη πρωτοταγή ακολουθία αμινοξέων με του πρωτότυπου
- Η μεταβλητότητα του βιο-ομοειδούς διατηρείται εντός αυστηρών ορίων
- Δεν υπάρχουν διαφορές στην βιολογική δράση, ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα

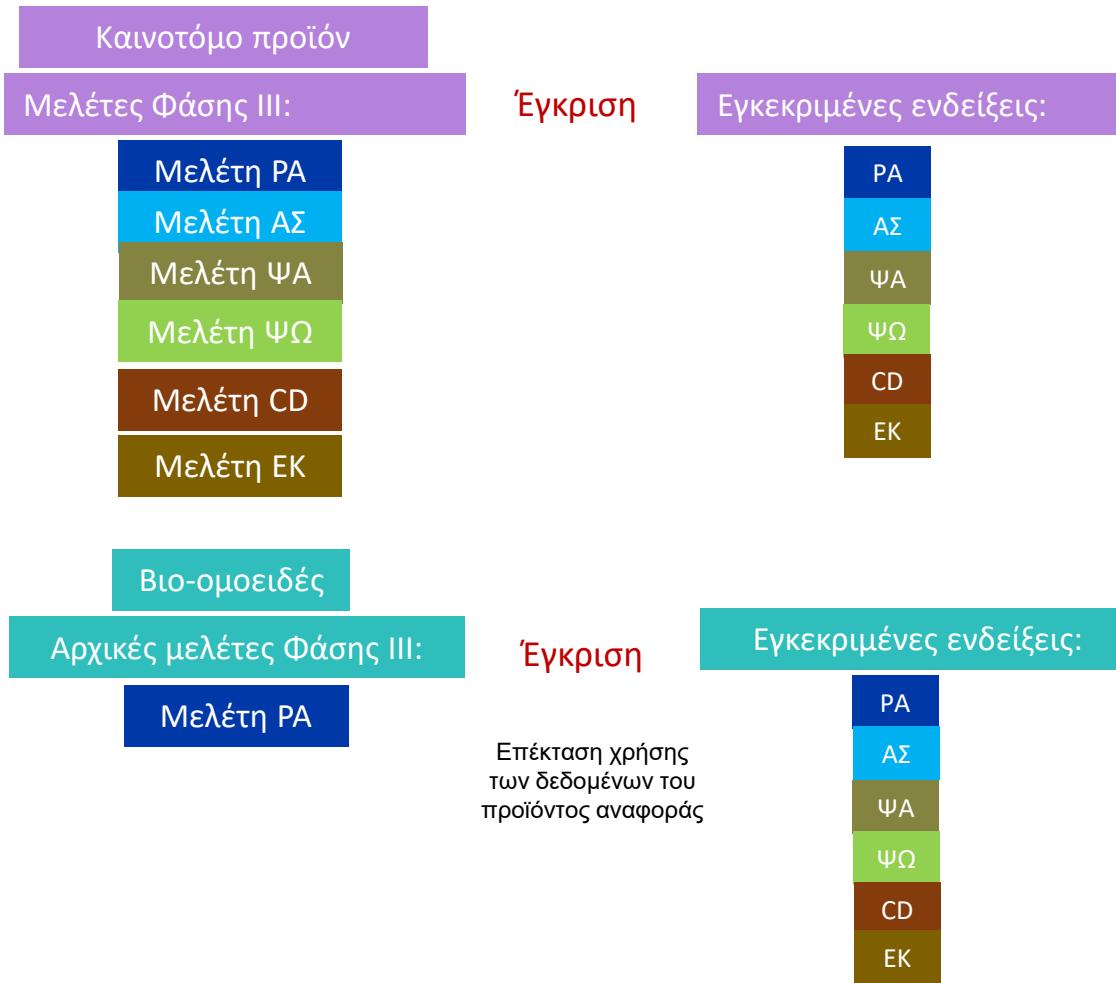
# Η διαδικασία ανάπτυξης και έγκρισης των βιο-ομοειδών διαφέρει από την τυπική διαδικασία έγκρισης του αρχικού παράγοντα

**Να τεκμηριωθεί η ομοιότητα** με βάση τα συνολικά στοιχεία, όχι να τεκμηριωθεί εκ νέου το όφελος



Schneider CK, et al. Nat Biotechnol. 2012;30(12):1179-1185.  
Kozlowski S, et al. N Engl J Med. 2011;365(5):385-388.  
FDA. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

# Επέκταση χρήσης (Extrapolation)



Τα καινοτόμα προϊόντα μπορούν να εγκριθούν μόνο για ενδείξεις οι οποίες έχουν μελετηθεί σε κλινικές μελέτες φάσης III

Τα βιο-ομοιειδή μπορούν να εγκριθούν για όλες ακριβώς τις ενδείξεις για τις οποίες έχει εγκριθεί το προϊόν αναφοράς, βάσει της βιο-ομοιότητας σε μία κλινική μελέτη φάσης III σε έναν ευαίσθητο πληθυσμό

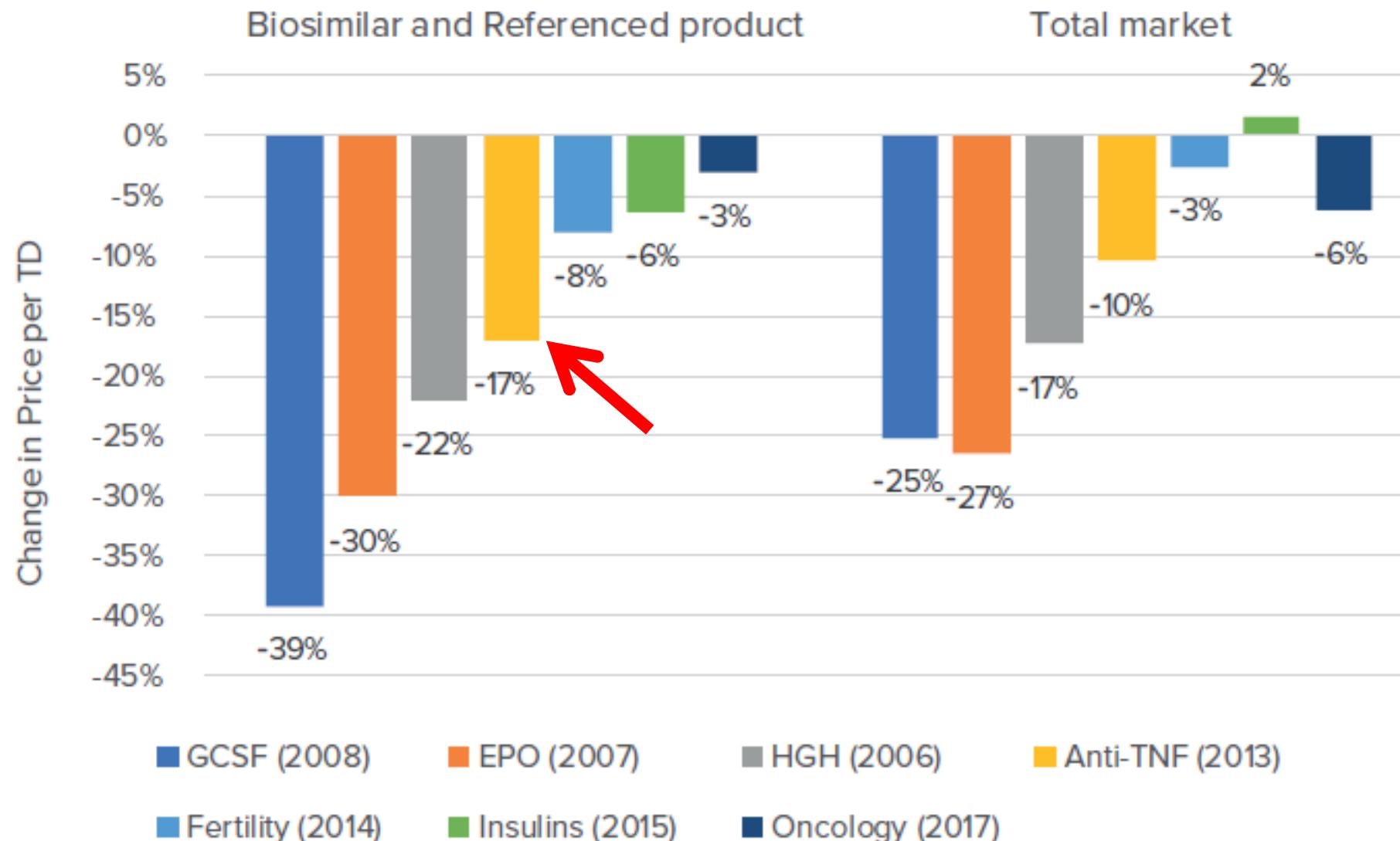
# Ανταλλαξιμότητα

- **Ανταλλαξιμότητα:** αντικατάσταση ενός προϊόντος αναφοράς με ένα βιο-ομοιειδές (ή το αντίστροφο) ή αντικατάσταση ενός βιο-ομοιειδούς με ένα άλλο βιο-ομοιειδές.
- Η αντικατάσταση μπορεί να γίνει με:
  - **Αλλαγή:** ο ιατρός αποφασίζει να αλλάξει ένα φάρμακο με ένα άλλο με την ίδια θεραπευτική πρόθεση
  - **Υποκατάσταση (αυτόματη):** ο φαρμακοποιός χορηγεί ένα φάρμακο αντί για ένα άλλο ισοδύναμο και ανταλλάξιμο φάρμακο, χωρίς να συμβουλευτεί τον ιατρό
- Ο **ΕΜΑ δεν** αξιολογεί αν το βιο-ομοιειδές είναι ανταλλάξιμο με το φάρμακο αναφοράς και αν μπορεί να γίνει αλλαγή ή υποκατάσταση
- Η απόφαση για το εάν θα επιτρέπεται η ανταλλαξιμότητα και η υποκατάσταση του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς και του βιο-ομοιειδούς **λαμβάνεται σε Εθνικό επίπεδο**

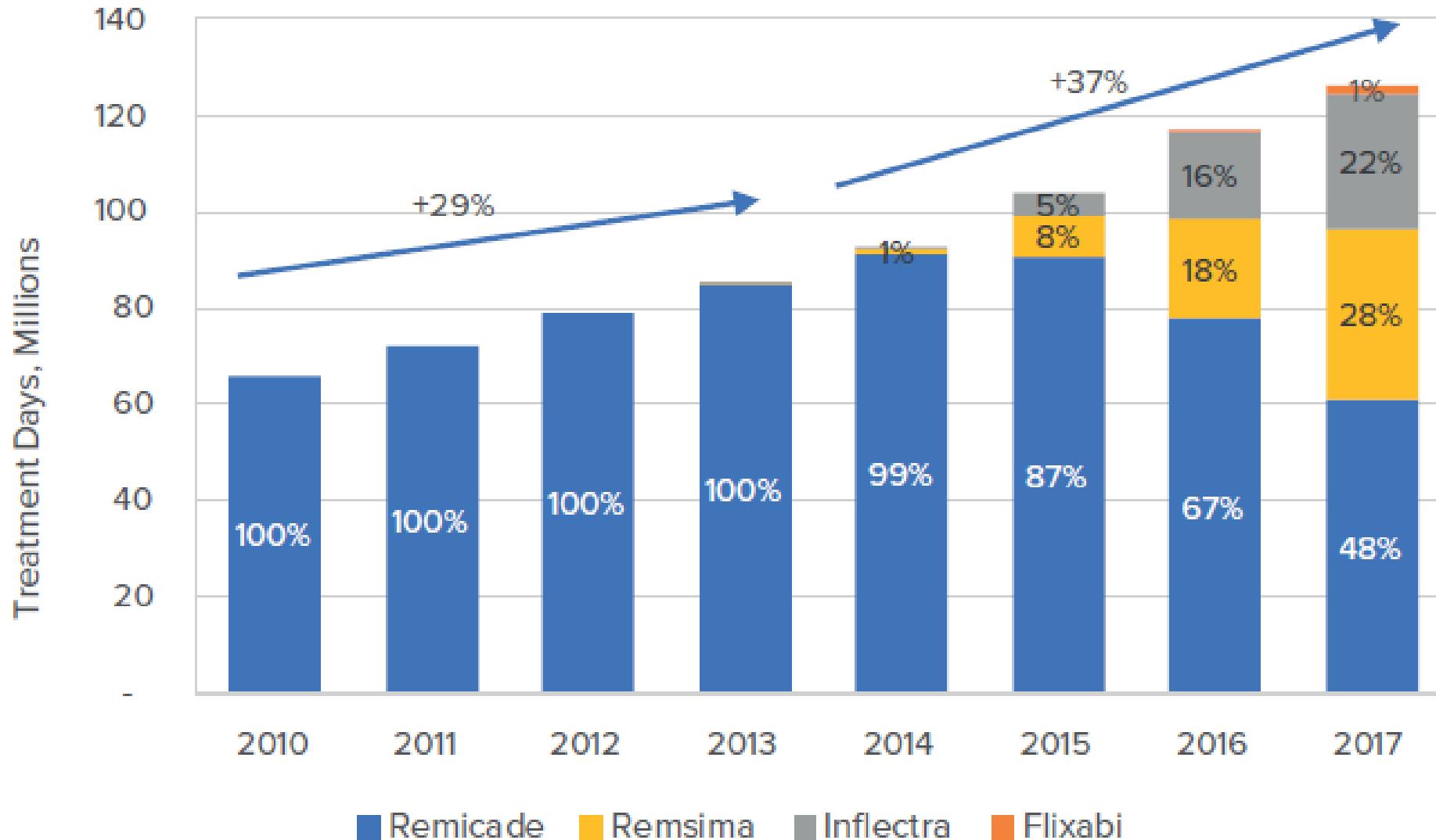
# Over 50 EU authorised\* biosimilar medicines

Active substance	Reference product	Biosimilar medicines
Adalimumab (8)	Humira®	Amgevita®, Solymbic®, Cytelzo®, Imraldi®, Halimatoz®, Hyrimoz®, Hefiya®, Hulio®
Bevacizumab (1)	Avastin®	Mvasi®
Enoxaparin sodium (2)	Lovenox®	Inhixa®, Thorinane®
Epoetin (5)	Erypo®/Eprex®	Abseamed®, Binocrit®, Epoetin Alfa Hexal®, Retacrit®, Silapo®
Etanercept (2)	Enbrel®	Benepali®, Erelzi®
Filgrastim (7)	Neupogen®	Accofil®, Filgrastim Hexal®, Grastofil®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrasst, Zarzio®
Follitropin alfa (2)	Gonal-f®	Bemfola®, Ovaleap®
Infliximab (4)	Remicade®	Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®
Insulin glargine (3)	Lantus®	Abasaglar®, Lusduna®, Semglee®
Insulin Lispro (1)	Humalog®	Insulin Lispro Sanofi®
Pegfilgrastim (5)	Neulasta®	Fulphila®, Pelgraz®, Pelmeg®, Udenyca®, Ziextenzo®
Rituximab (6)	MabThera®	Blitzima®, Ritemvia®, Rituzena®, Rixathon®, Riximyo®, Truxima®
Somatropin (1)	Genotropin®	Omnitrope®
Teriparatide (2)	Forsteo®	Movymia®, Terrosa®
Trastuzumab (5)	Herceptin®	Ontruzant®, Herzuma®, Kanjinti®, Trazimera®, Ogviri®

## EU - Change in Price per treatment day since introduction of biosimilars (year of first biosimilar launch)



## Βιο-ομοειδή – αύξηση των ημερών θεραπείας με αντι-TNF's (ΕU)



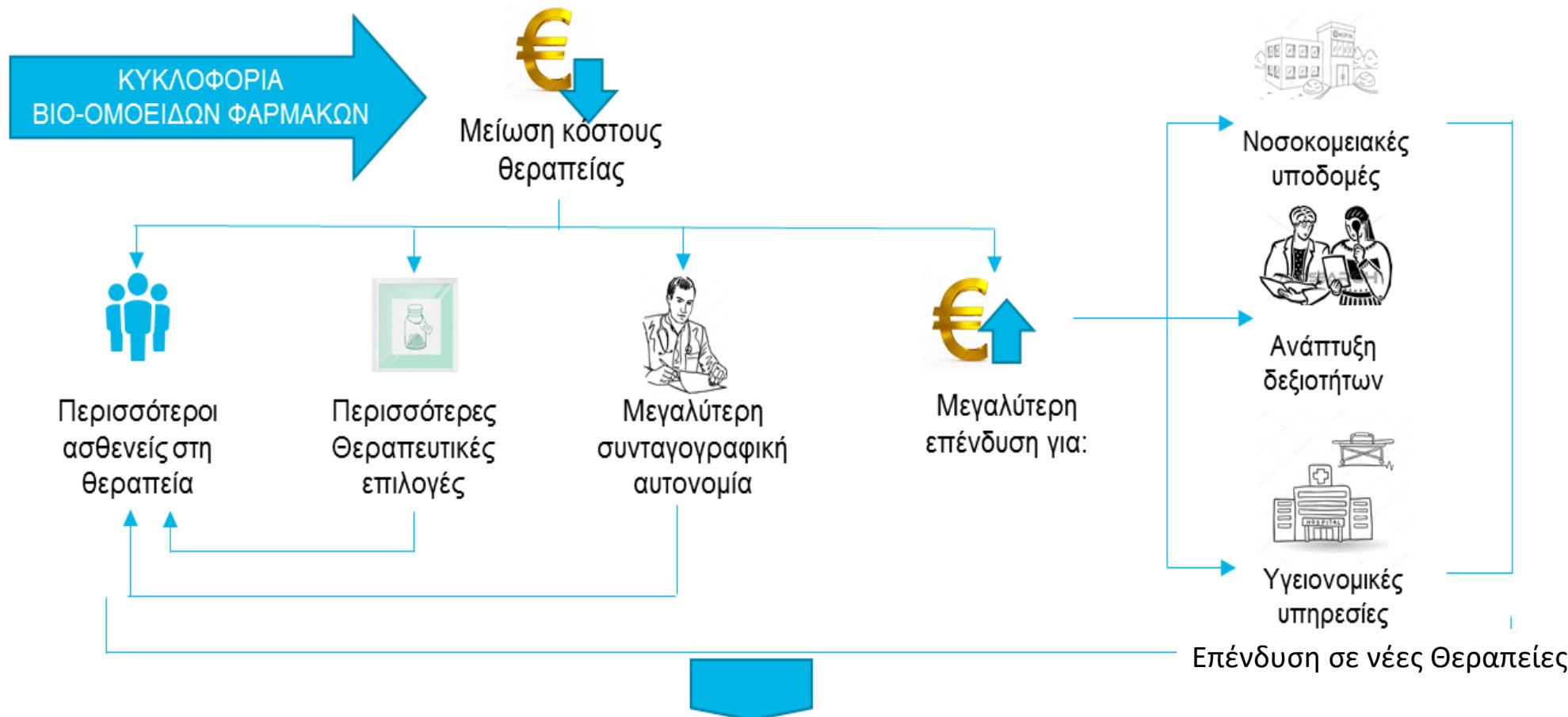
## Projected drug cost savings resulting from the introduction of Remsima during the first year after launch

Million € <sup>a</sup>	RA	AS	CD	UC	PsA	Psoriasis	Total
10% discount scenario							
Germany	0.575	0.811	5.969	2.112	1.241	0.558	11.266
UK	0.597	0.190	2.118	0.327	0.185	0.205	3.621
Italy	0.646	0.677	0.734	0.932	0.967	0.670	4.625
The Netherlands	0.257	0.235	1.784	0.967	0.101	0.044	3.389
Belgium	0.240	0.237	1.343	0.810	0.173	0.085	2.887
<b>Total</b>	<b>2.315</b>	<b>2.150</b>	<b>11.949</b>	<b>5.148</b>	<b>2.667</b>	<b>1.561</b>	<b>25.789</b>
20% discount scenario							
Germany	1.149	1.623	11.939	4.225	2.481	1.117	22.532
UK	1.194	0.380	4.235	0.654	0.370	0.409	7.242
Italy	1.291	1.355	1.469	1.863	1.935	1.339	9.252
The Netherlands	0.515	0.471	3.569	1.934	0.203	0.087	6.778
Belgium	0.480	0.474	2.686	1.621	0.345	0.169	5.775
<b>Total</b>	<b>4.630</b>	<b>4.301</b>	<b>23.897</b>	<b>10.295</b>	<b>5.333</b>	<b>3.121</b>	<b>51.578</b>
30% discount scenario							
Germany	1.724	2.432	17.908	6.337	3.722	1.675	33.798
UK	1.792	0.569	6.353	0.980	0.554	0.614	10.862
Italy	1.937	2.032	2.203	2.795	2.902	2.009	13.878
The Netherlands	0.772	0.706	5.353	2.900	0.304	0.131	10.167
Belgium	0.720	0.711	4.028	2.431	0.518	0.254	8.662
<b>Total</b>	<b>6.944</b>	<b>6.451</b>	<b>35.846</b>	<b>15.443</b>	<b>8.000</b>	<b>4.682</b>	<b>77.367</b>

## Number of additional patients who could be treated with Remsima using the drug cost savings

	RA	AS	CD	UC	PsA	Psoriasis	Total
10% discount scenario							
Germany	57	41	352	122	69	33	674
UK	94	15	197	30	16	19	372
Italy	84	50	64	79	79	54	410
The Netherlands	32	15	130	66	7	3	253
Belgium	34	17	114	63	14	7	250
<b>Total</b>	<b>300</b>	<b>139</b>	<b>858</b>	<b>361</b>	<b>186</b>	<b>116</b>	<b>1960</b>
20% discount scenario							
Germany	128	93	792	275	156	74	1517
UK	211	35	444	69	37	42	838
Italy	189	113	144	178	178	121	924
The Netherlands	71	34	293	148	16	7	570
Belgium	77	39	257	142	31	16	562
<b>Total</b>	<b>676</b>	<b>313</b>	<b>1,930</b>	<b>812</b>	<b>419</b>	<b>260</b>	<b>4410</b>
30% discount scenario							
Germany	219	159	1358	472	268	126	2602
UK	362	60	762	117	64	72	1436
Italy	324	195	247	305	306	208	1583
The Netherlands	122	58	503	253	27	12	976
Belgium	132	67	440	244	54	27	964
<b>Total</b>	<b>1158</b>	<b>538</b>	<b>3309</b>	<b>1392</b>	<b>718</b>	<b>446</b>	<b>7561</b>

# Προσδοκώμενα οφέλη από τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων

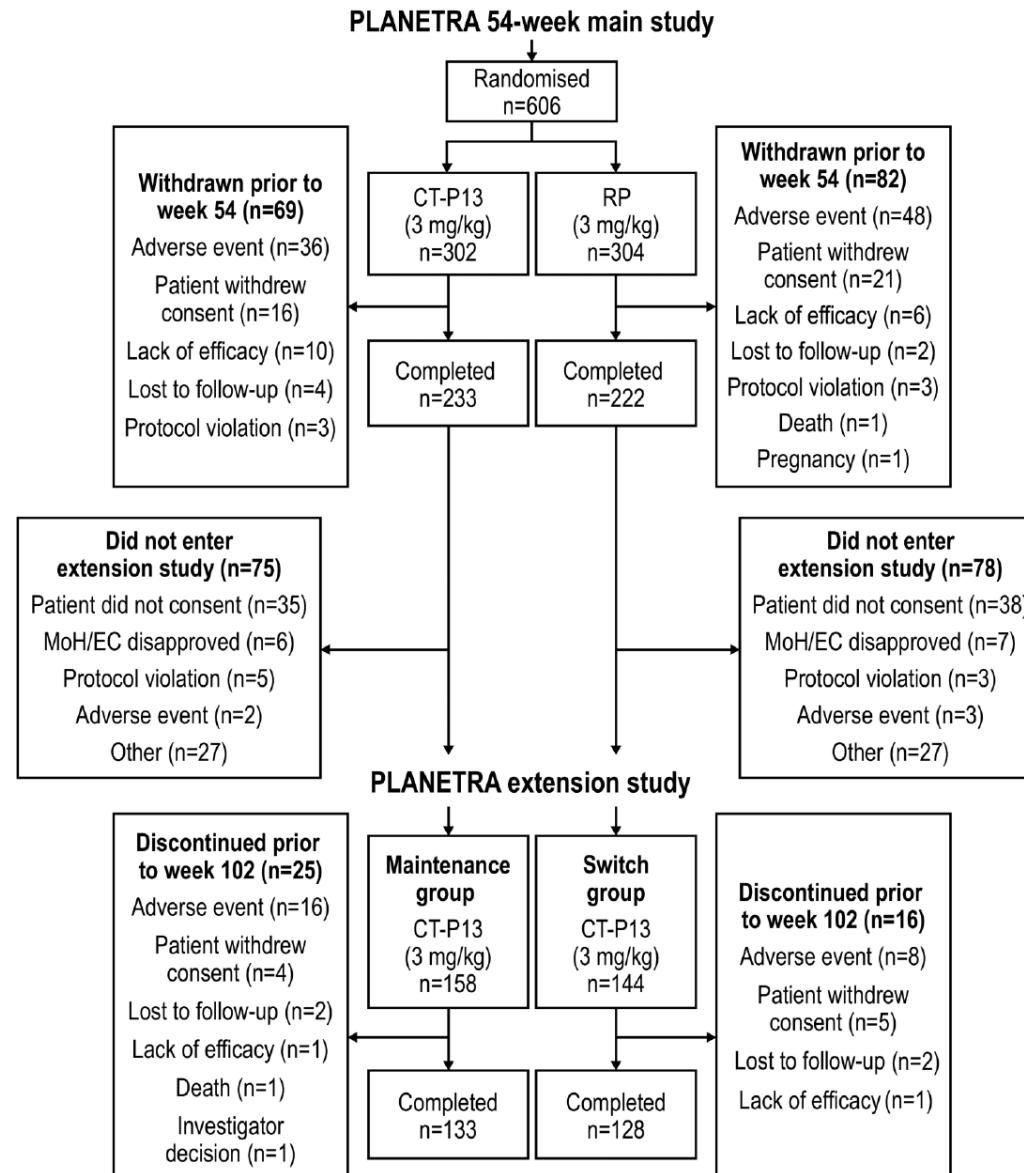


Βελτιωμένα αποτελέσματα υγείας και περίθαλψης για τους ασθενείς

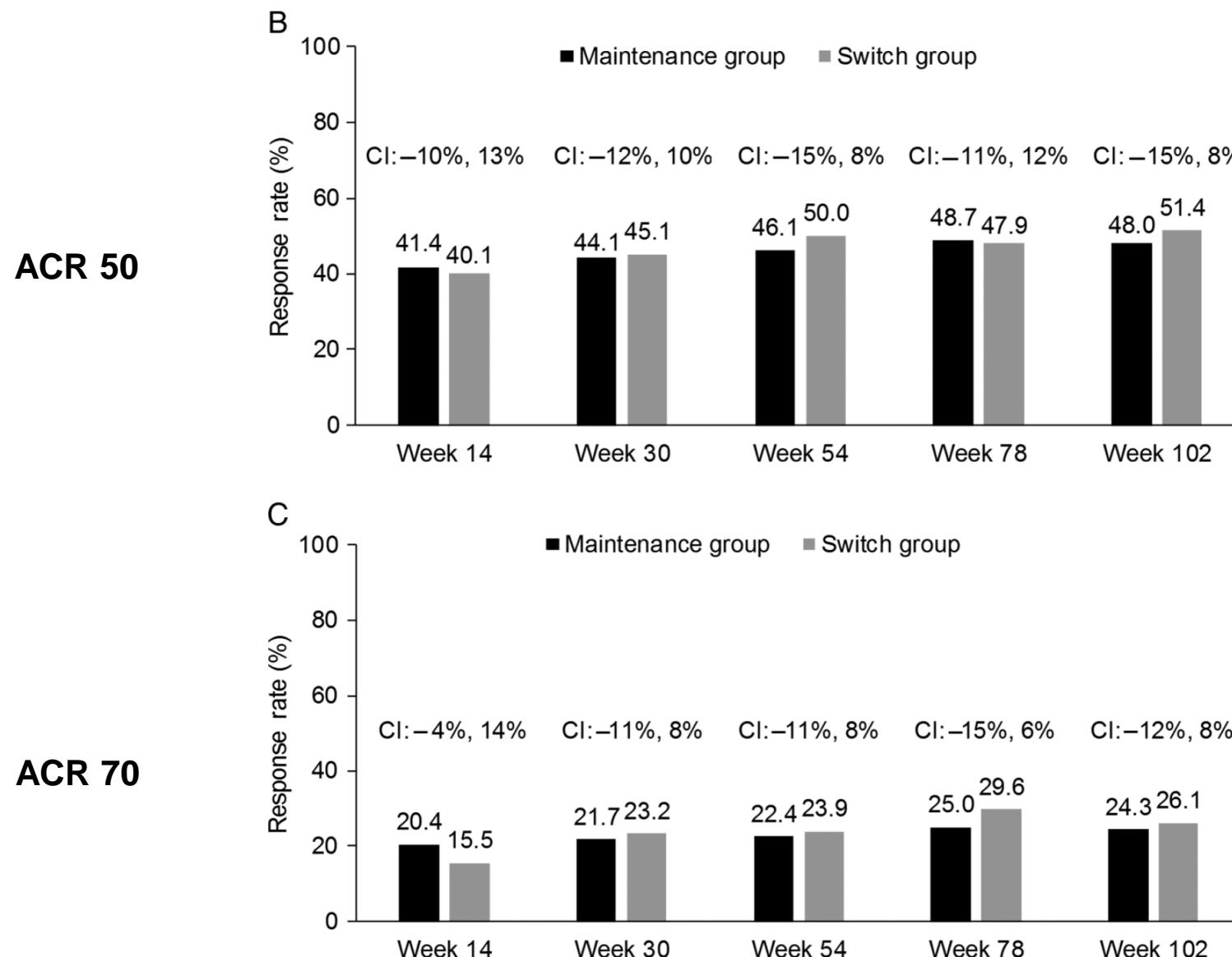


Διασφάλιση της προμηθευτικής αλυσίδας

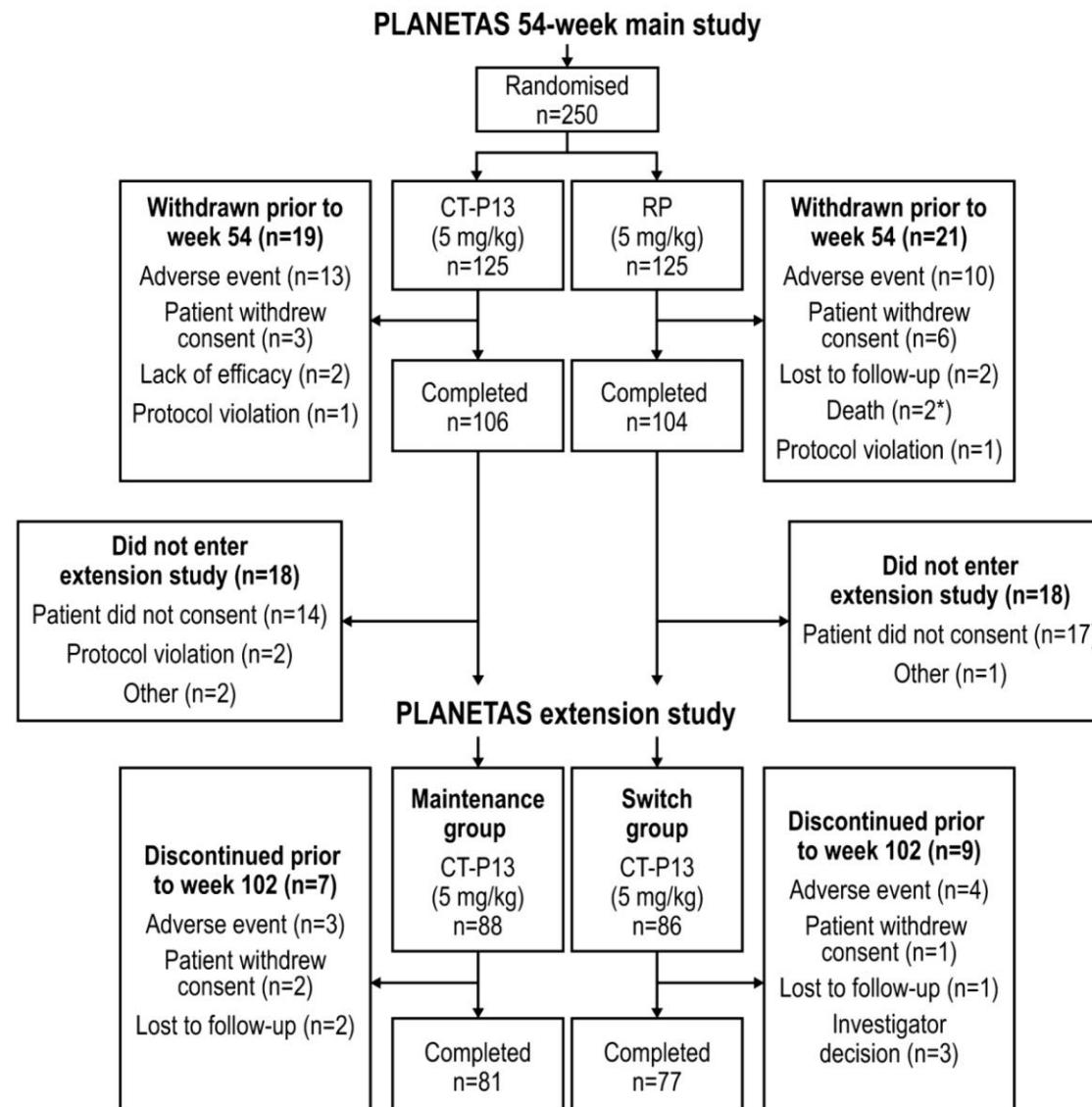
# Efficacy and safety of CT-P13 in RA patients : comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study



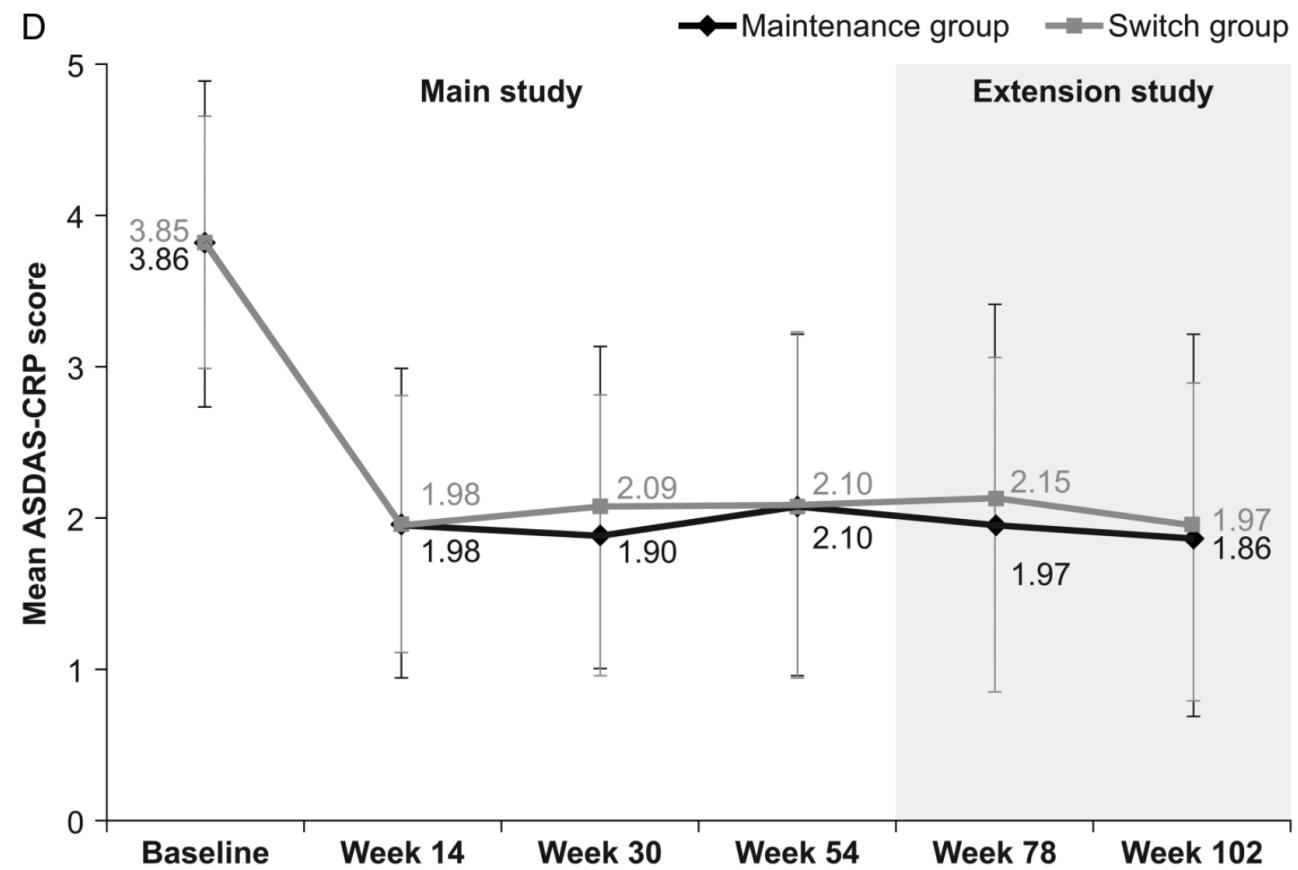
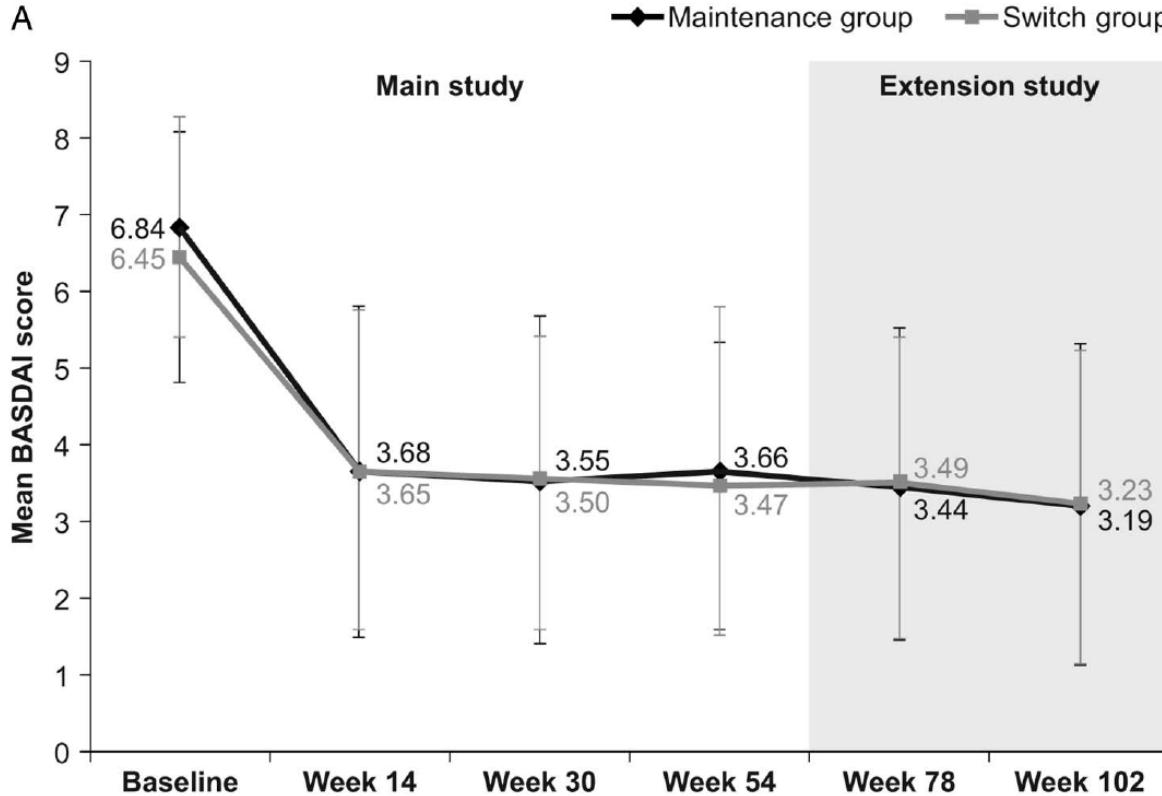
**In RA pts on MTX, switching from RP to CT-P13 was not associated with any detrimental effects on efficacy, immunogenicity or safety. CT-P13 remained efficacious and well tolerated over 2y**



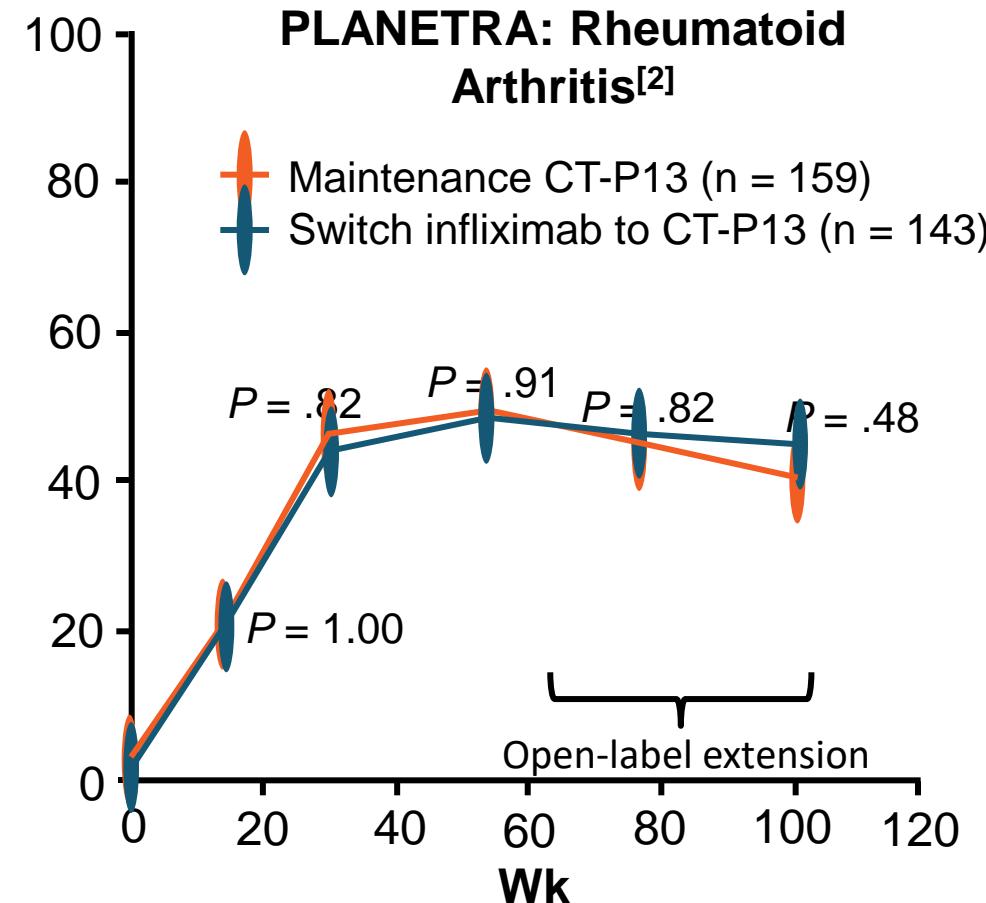
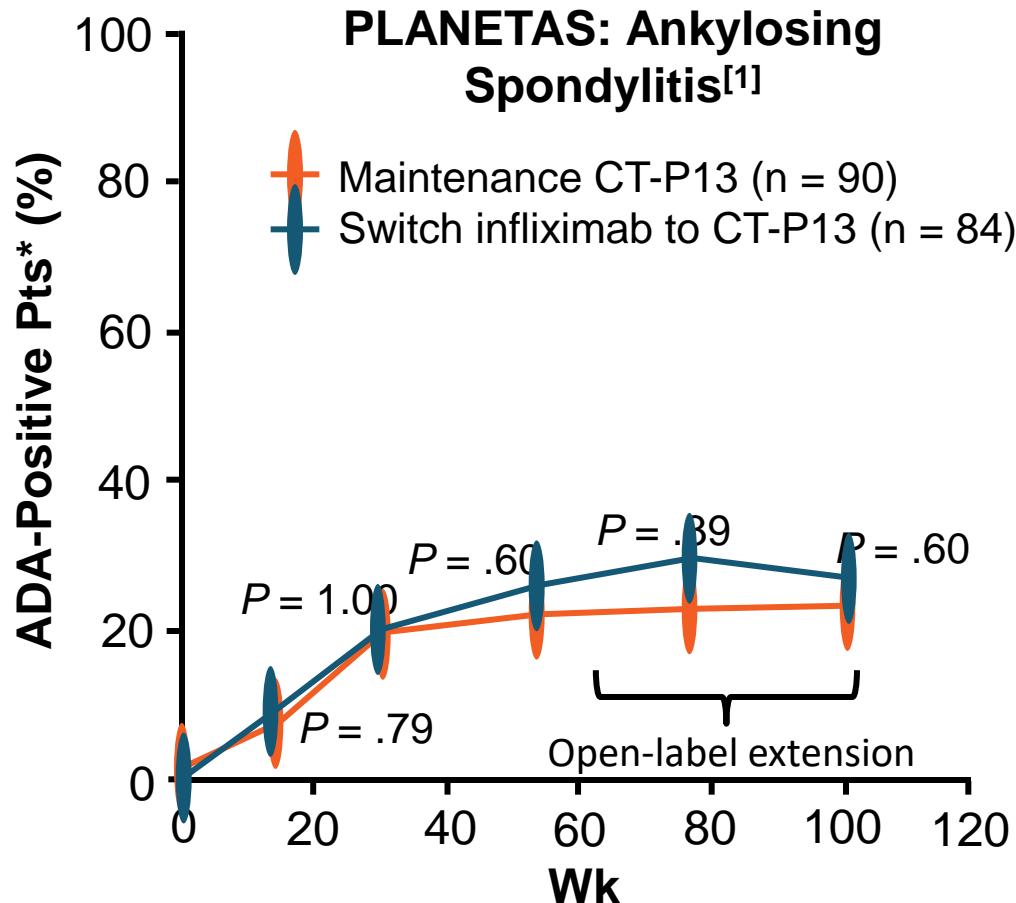
# Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in AS: 102-week data from the PLANETAS extension study



**CT-P13 had comparable efficacy and safety as the infliximab RP treatment in patients with AS over 102 w**  
**Switching from the infliximab RP to CT-P13 after 1 y of infliximab RP treatment showed continued comparable efficacy and safety, to maintenance of CT-P13 treatment during the 2nd year of the treatment.**



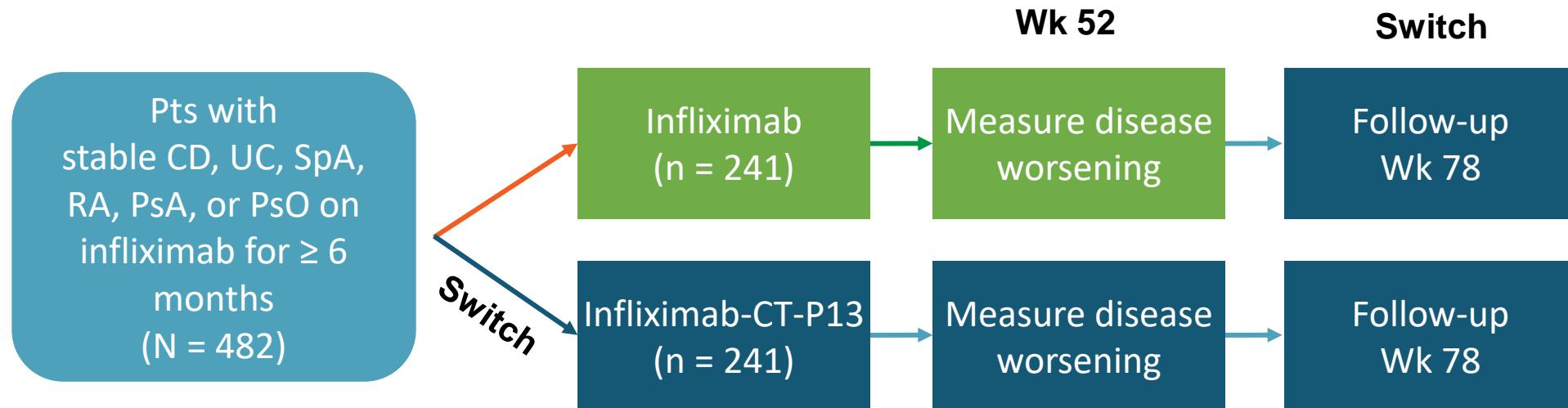
# Similar Immunogenicity of CT-P13 Before and After Switching



\*ADAs measured with electrochemiluminescent immunoassay (MSD platform).

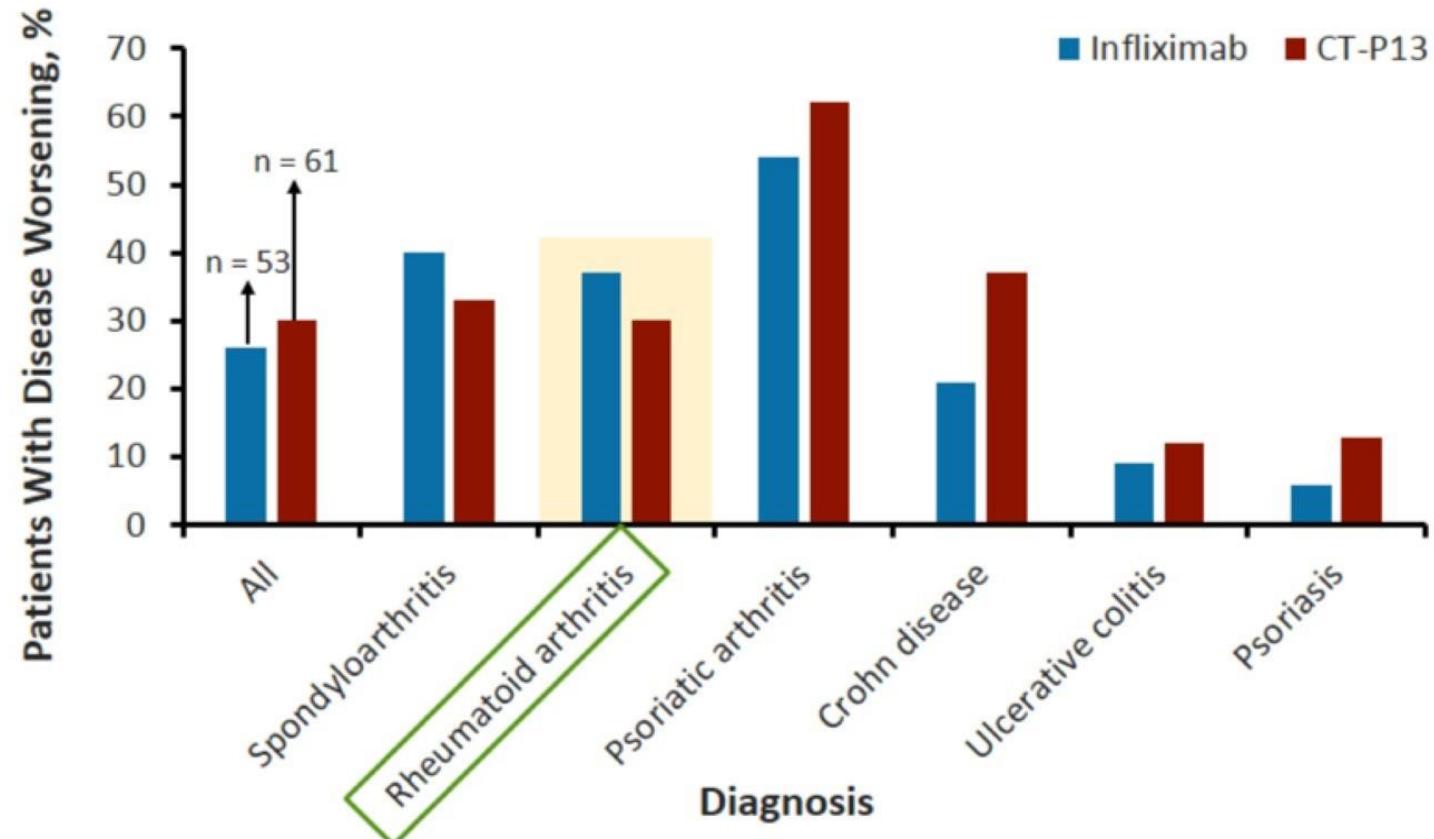
# NOR-SWITCH: Continuing Infliximab Originator vs Switching to CT-P13

- 52-wk randomized, double-blind, noninferiority phase IV trial



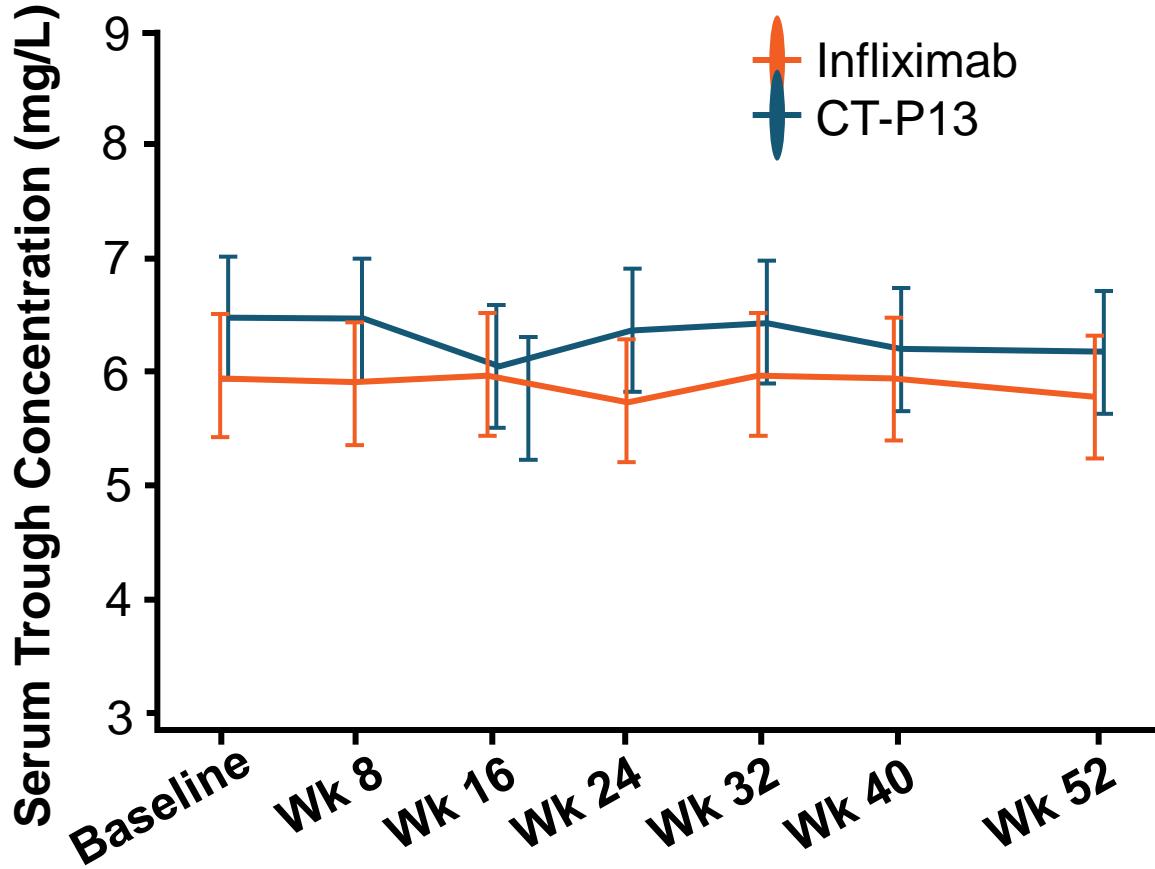
- Primary endpoint: disease worsening during follow-up
  - Worsening defined per disease-specific composite measures and/or consensus between investigator and pt leading to treatment change
- Secondary endpoints: time to disease worsening, discontinuation, composite remission status
- Exploratory subgroup analyses: disease worsening within each of the 6 diagnoses

# NOR-SWITCH: Switching from infliximab to CT-P13 noninferior to continued treatment with infliximab



- Incidence of ADA was 7.1% ( $n = 17$ ) for CT-P13 and 7.9% ( $n = 19$ ) for infliximab

# NOR-SWITCH: Similar Immunogenicity With and Without Switching to CT-P13



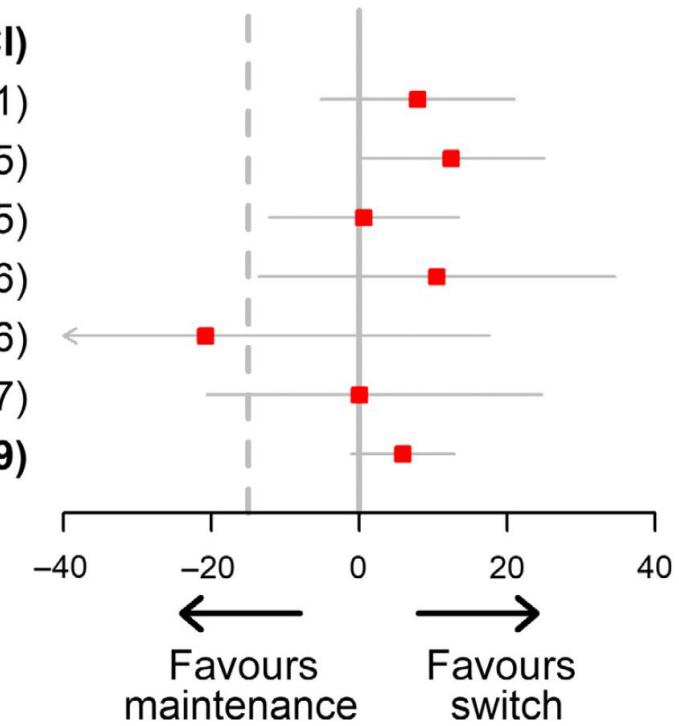
Parameter, n (%)	Infliximab (n = 241)	Infliximab-CT-P13 (n = 240)
ADA at any time point	26 (10.8)	30 (12.5)
Incidence of ADA	17 (7.1)	19 (7.9)

ADAs analyzed with in-house inhibition assays that only measure neutralizing antibodies.

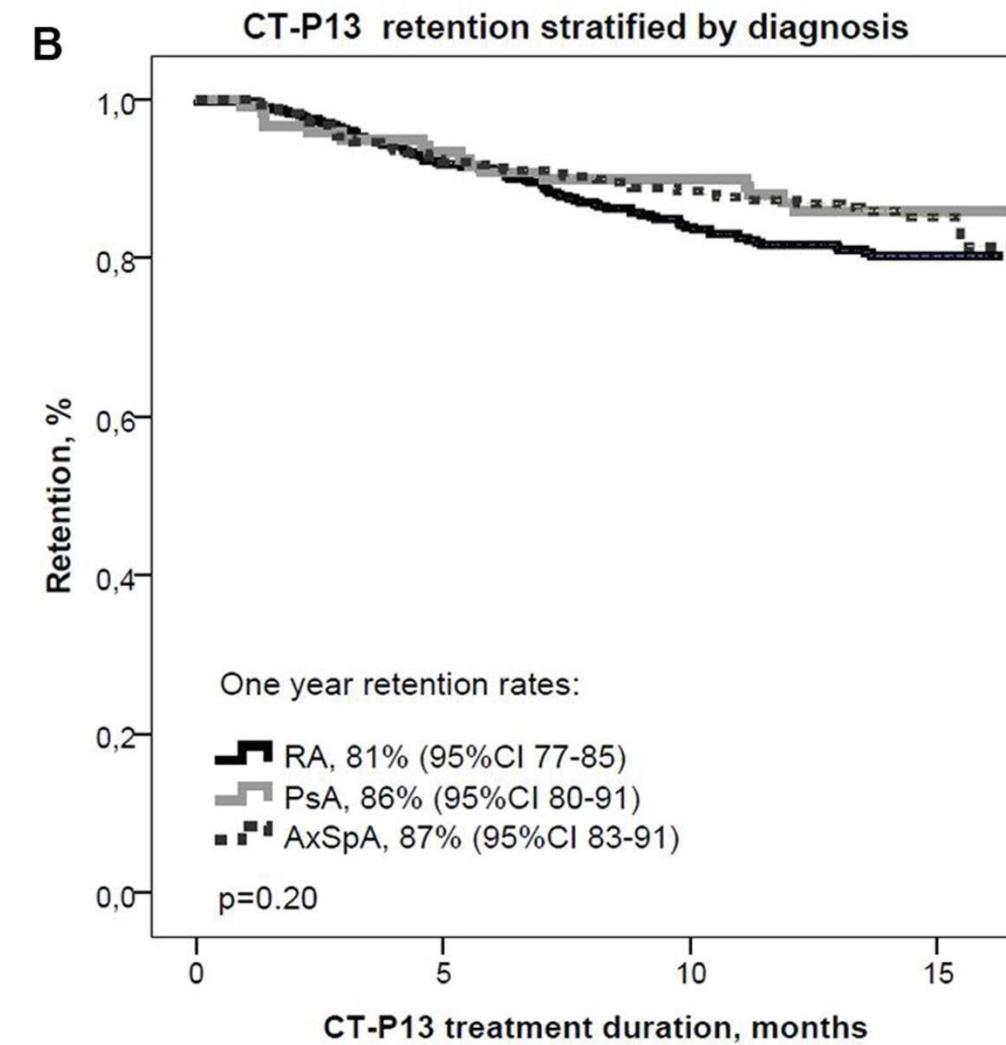
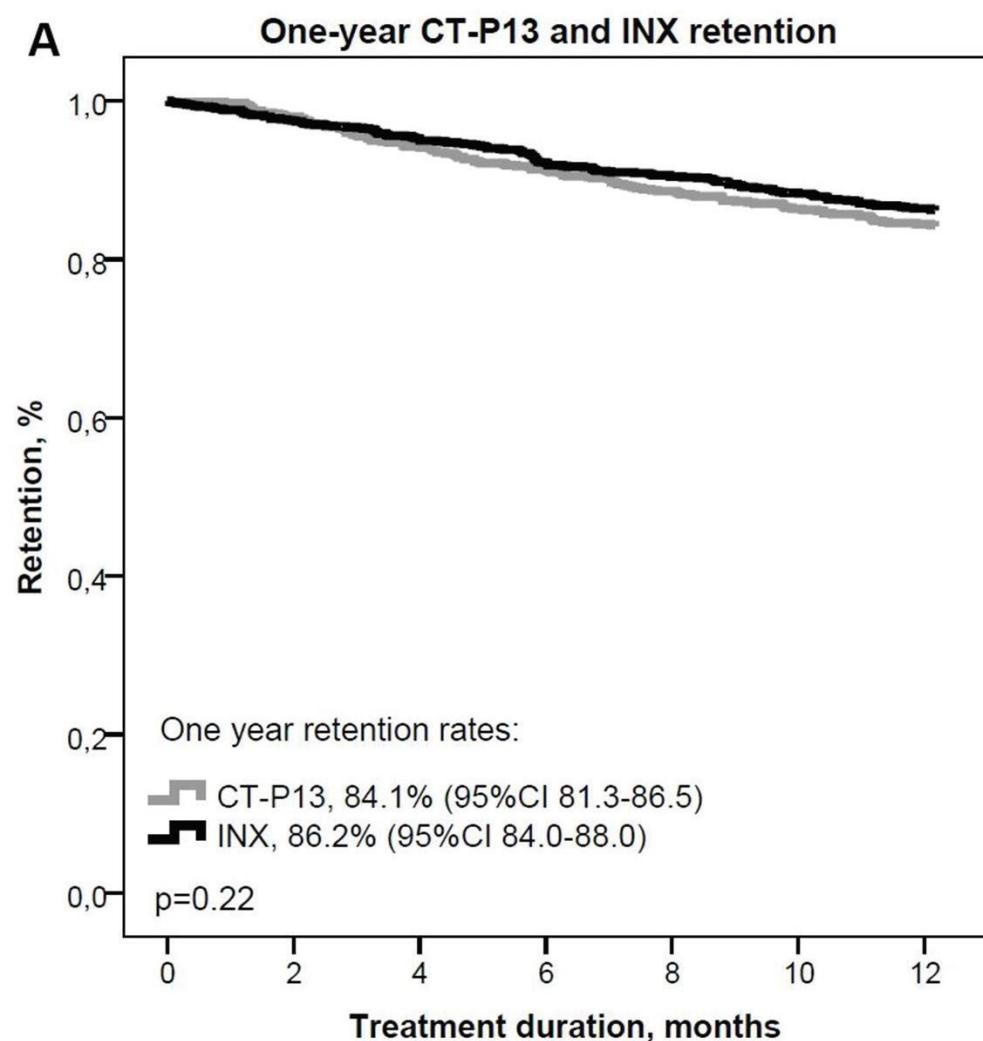
Samples with concentrations of drug > 5 mg/L not analyzed because high drug concentrations cause interference.

## Open-label extension of the NOR-SWITCH trial (78w): Risk Difference According to Disease

Diagnosis	Maintenance (n = 190)	Switch (n = 173)	Risk difference (95% CI)
Crohn's disease	13/63 (20.6%)	8/61 (13.1%)	7.9% (-5.2 to 21)
Ulcerative colitis	6/39 (15.4%)	1/35 (2.9%)	12.4% (-0.1 to 25)
Spondyloarthritis	3/38 (7.9%)	2/28 (7.1%)	0.6% (-12.2 to 13.5)
Rheumatoid arthritis	9/26 (34.6%)	6/27 (22.2%)	10.5% (-13.6 to 34.6)
Psoriatic arthritis	1/8 (12.5%)	3/9 (33.3%)	-20.8% (-59.1 to 17.6)
Psoriasis	0/16 (0%)	0/13 (0%)	0% (-20.6,24.7)
<b>Overall</b>	<b>32/190 (16.8%)</b>	<b>20/173 (11.6%)</b>	<b>5.9% (-1.1 to 12.9)</b>



**A nationwide non-medical switch from originator infliximab to CT-P13 in 802 patients within inflammatory arthritis:  
1-year clinical outcomes from the DANBIO registry**



**Maintained Clinical Remission in Ankylosing Spondylitis Patients Switched from Reference Infliximab to Its Biosimilar: An 18-Month Comparative Open-Label Study**

**Table 2.** Response to treatment in AS patients switched to BI versus those continuing RI.

Parameters	Switched Group (BI)	Continued Group (RI)	p-Value
<b>At switching</b>			
BASDAI (SD)	3.7 (0.2)	3.6 (0.4)	NS
ASDAS (SD)	1.0 (0.2)	1.1 (0.2)	NS
ESR mm/h (SD)	18.5 (2.2)	19.3 (1.7)	NS
CRP mg/l (SD)	6.0 (0.8)	5.8 (0.6)	NS
<b>End of the study</b>			
BASDAI (SD)	3.7 (0.4)	3.8 (0.2)	N5
ASDAS (SD)	1.0 (0.2)	1.1 (0.1)	NS
ESR mm/h (SD)	19.5 (1.5)	20.0 (1.6)	NS
CRP mg/l (SD)	6.0 (1.0)	6.1 (1.1)	NS
N=45		N=43	

**Maintained Clinical Remission in Ankylosing Spondylitis Patients Switched from Reference Infliximab to Its Biosimilar: An 18-Month Comparative Open-Label Study**

**Table 3.** Adverse events during follow-up in AS patients switched to BI versus those continuing RI.

<b>Adverse Events * n (%)</b>	<b>Switched Group (BI)</b>	<b>Continued Group (RI)</b>	<b>p-Value</b>
Upper respiratory tract infections	3 (6.6)	2 (4.6)	NS
Urinary tract infections	2 (4.4)	2 (4.6)	NS
Skin infections	2 (2.2)	1 (2.3)	NS
Increased liver enzymes	2 (4.4)	2 (4.6)	NS
Diarrhea	1 (2.2)	2 (4.6)	NS
Viral infections	2 (4.4)	1 (2.3)	NS
Headache	1 (2.2)	0 (0)	NS
Hypertension	1 (2.2)	1 (2.3)	NS

N=45

N=43

- **Τα βιοομοειδή φάρμακα είναι εξίσου ασφαλή και αποτελεσματικά σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους με τα αντίστοιχα προϊόντα αναφοράς**
- **Η χορήγηση βιοομοειδούς φαρμάκου σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς είναι αποδεκτή, κατόπιν οδηγίας του Ιατρού και ενημέρωσης του ασθενούς**
- **Η ανταλλαγή μεταξύ βιοομοειδούς & προϊόντος αναφοράς ή αντίστροφα, είναι αποδεκτή, κατόπιν οδηγίας του συνταγογραφούντος Ιατρού και ενημέρωσης του ασθενούς.**

## **Συμπεράσματα (1)**

- **Όλοι οι βιολογικοί παράγοντες** (αναφοράς και βιοομοειδείς) πρέπει να συνταγογραφούνται με την **εμπορική ονομασία**
- Η **συνταγογράφηση** να γίνεται **εξατομικευμένα** με βάση κλινικές ενδείξεις και όχι μόνο με στόχο την εξοικονόμηση χρημάτων
- Οι αποφάσεις να λαμβάνονται με **συμμετοχή του ασθενούς**

## **Συμπεράσματα (2)**

- **Η επέκταση** της χρήσης των βιοομοιόδων μπορεί να γίνει αποδεκτή
- **Ανταλλαξιμότητα:** η απόφαση πρέπει να γίνεται **εξατομικευμένα**
- **Υποκατάσταση** μόνο με τη **συγκατάθεση του Ιατρού**

## **Συμπεράσματα (3)**

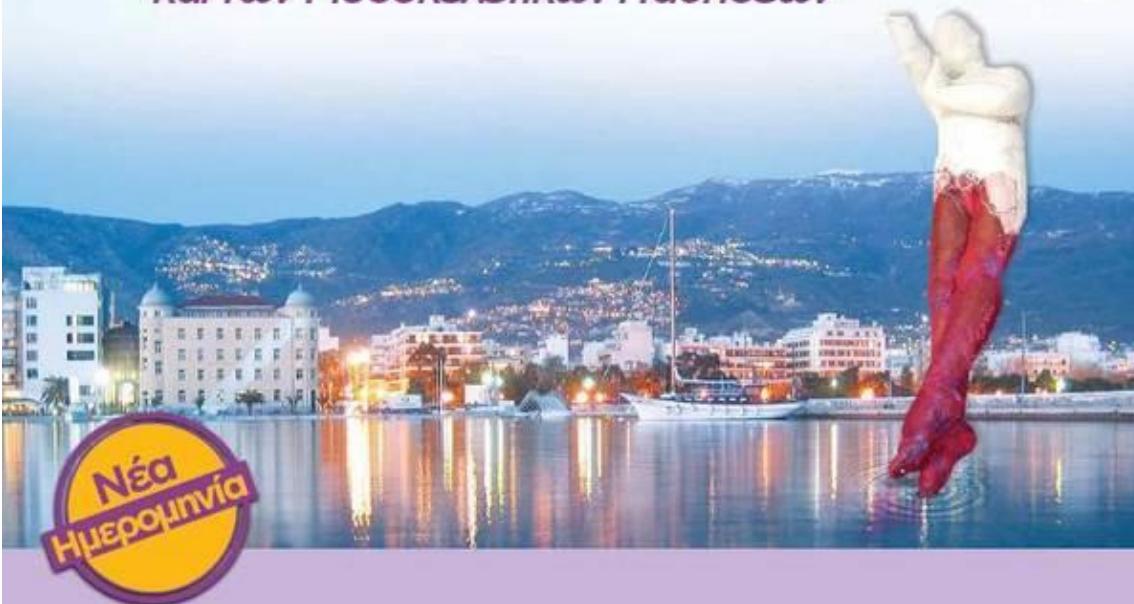
- **Καταγραφή των δεδομένων χορήγης των βιοομοειδών σε Αρχείο Βιολογικών παραγόντων**
- **Συνεχής έλεγχος της αξιοπιστίας του παρασκευαστή** για την εξασφάλιση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητος του προϊόντος



**ΕΠΕΜΥ**  
Επιστημονική Εταιρεία  
για τη Μυοσκελετική Υγεία

# 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο

Ολοκληρωμένη διαχείριση των Φλεγμονώδων  
και των Μυοσκελετικών Παθήσεων



**29** Οκτωβρίου - **01** Νοεμβρίου 2020

Ξενοδοχείο Valis

**Βόλος**

[www.epemy.gr](http://www.epemy.gr)