

## Βιομοειδή: Δεδομένα από μελέτες καθημερινής κλινικής πρακτικής

Δήμος Κ. Πατρίκος  
Δντης Ρευματολόγος  
Νοσοκομείο ΜΕΤΡΟΠΟΛΙΤΑΝ

# Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Για την παρούσα καμιά τιμητική αμοιβή

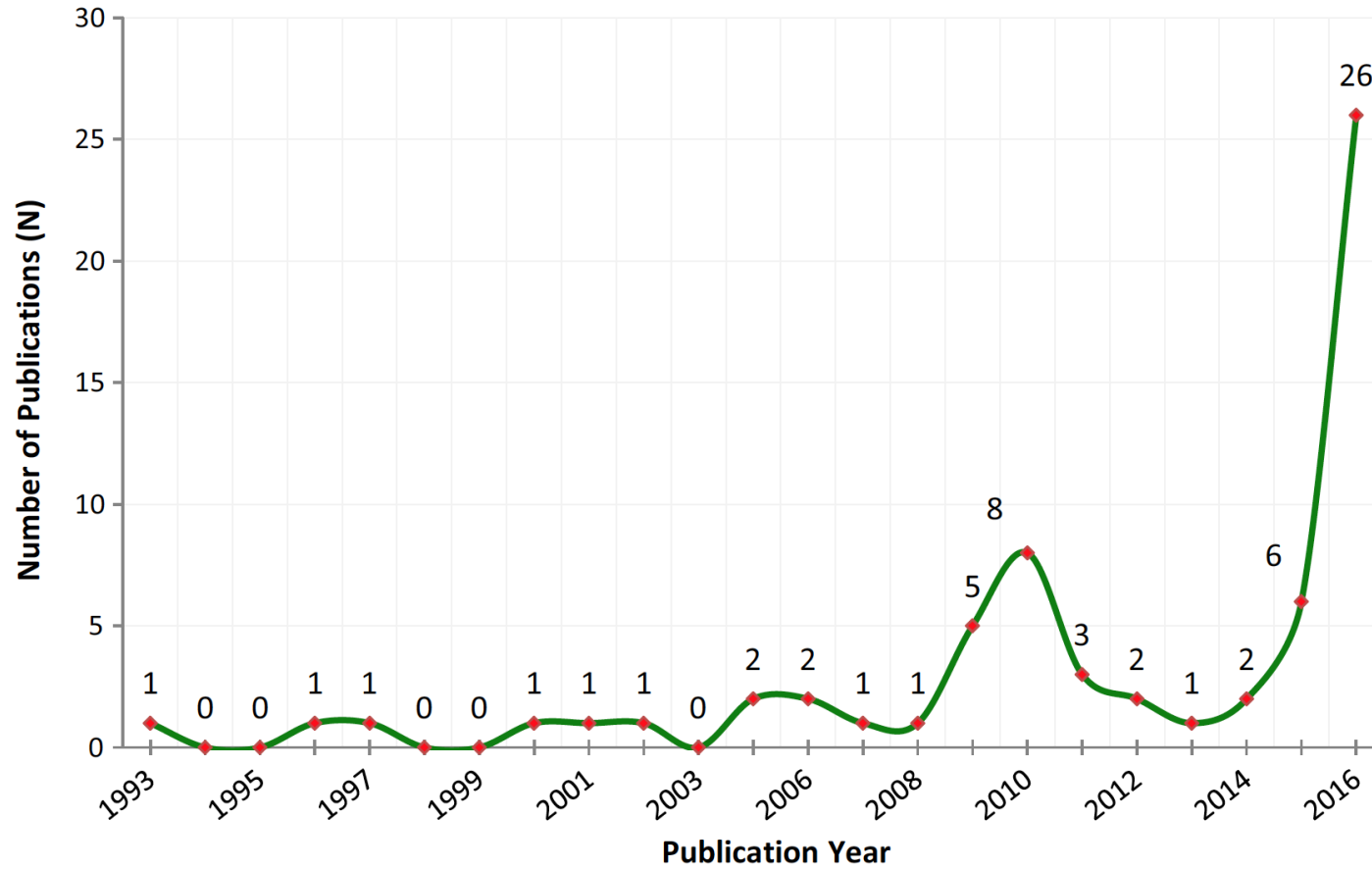
Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:  
Abbvie, Amgen, Bausch Health, Genesis, Lilly, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer,  
Sandoz, UCB

# Βιομοειδή στην Αγορά

- Inflectra (Infliximab)
- Benepali (Etanercept)

# Δημοσιεύσεις που αφορούν την αλλαγή φαρμάκου αναφοράς σε βιομοειδές

Ρυθμός δημοσιεύσεων που αφορούν την αλλαγή σε βιομοειδές από 1993 - 2016



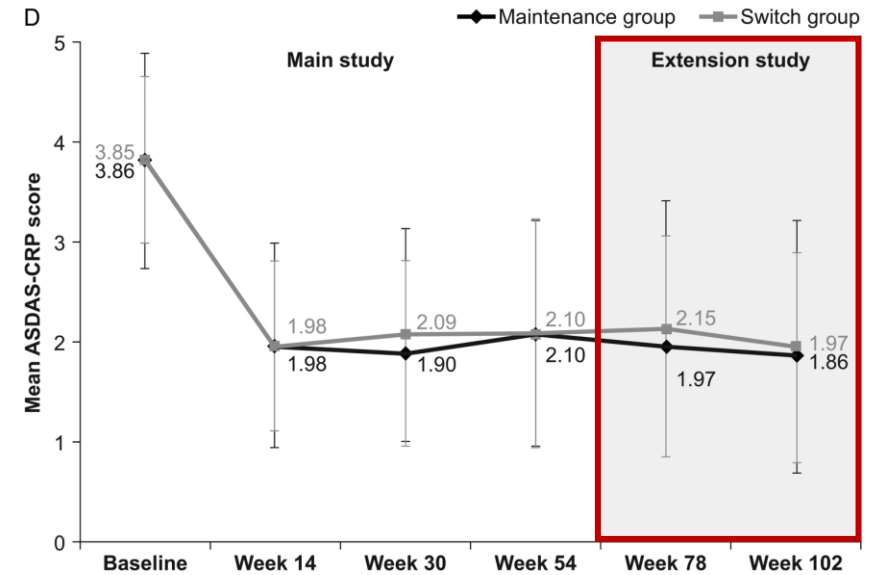
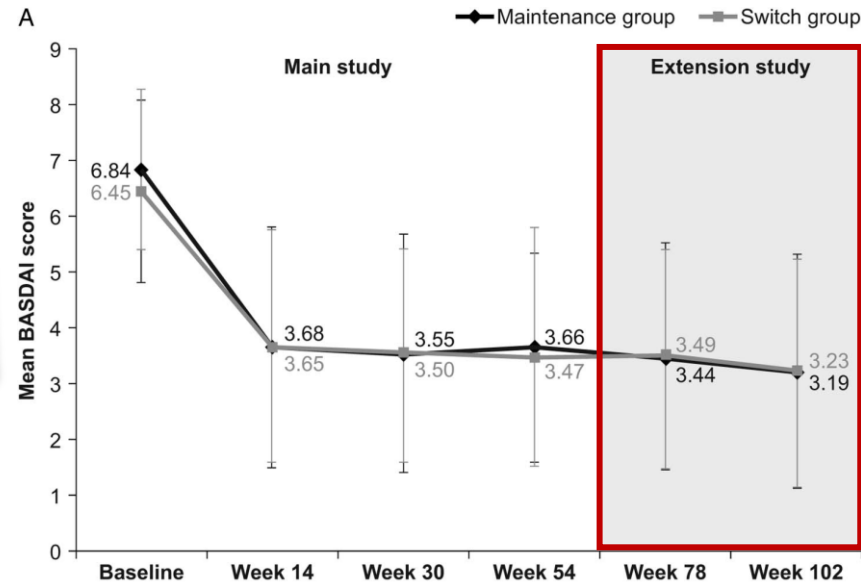
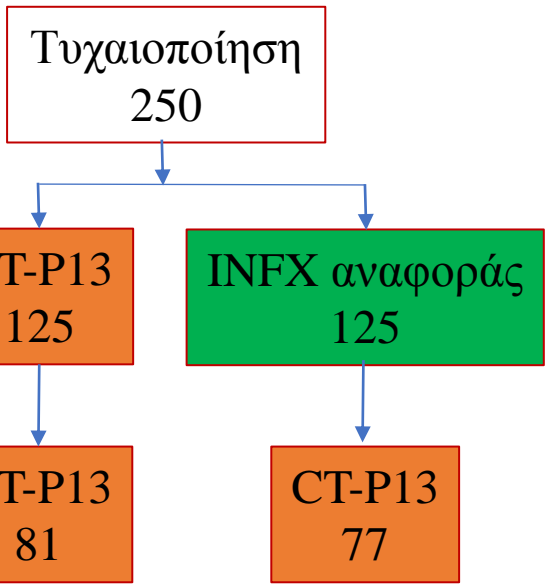
**Δεδομένα από κλινικές μελέτες ανάδειξης βιοομοιότητας  
των φαρμάκων**



EXTENDED REPORT

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

Won Park,<sup>1</sup> Dae Hyun Yoo,<sup>2</sup> Pedro Miranda,<sup>3</sup> Marek Brzosko,<sup>4</sup> Piotr Wiland,<sup>5</sup> Sergio Gutierrez-Ureña,<sup>6</sup> Helena Mikazane,<sup>7</sup> Yeon-Ah Lee,<sup>8</sup> Svitlana Smiyan,<sup>9</sup> Mie-Jin Lim,<sup>1</sup> Vladimir Kadinov,<sup>10</sup> Carlos Abud-Mendoza,<sup>11</sup> HoUng Kim,<sup>12</sup> Sang-Ieon Lee,<sup>12</sup> Yunlu Bao,<sup>12</sup> SuYeon Kim,<sup>12</sup> Jürgen Braun<sup>13</sup>





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

Won Park,<sup>1</sup> Dae Hyun Yoo,<sup>2</sup> Pedro Miranda,<sup>3</sup> Marek Brzosko,<sup>4</sup> Piotr Wiland,<sup>5</sup> Sergio Gutierrez-Ureña,<sup>6</sup> Helena Mikazane,<sup>7</sup> Yeon-Ah Lee,<sup>8</sup> Svitlana Smiyan,<sup>9</sup> Mie-Jin Lim,<sup>1</sup> Vladimir Kadinov,<sup>10</sup> Carlos Abud-Mendoza,<sup>11</sup> HoUng Kim,<sup>12</sup> Sang-Ieon Lee,<sup>12</sup> Yunlu Bao,<sup>12</sup> SuYeon Kim,<sup>12</sup> Jürgen Braun<sup>13</sup>

Ανοσογονικότητα

Αντισώματα κατά του φαρμάκου και εξουδετερωτικά

Patients positive for ADAs and NAbs, n (%)

Time point	Maintenance group* (n=90)	Switch group† (n=84)	p Value
<b>Main study period</b>			
Week 14 ADAs	7 (7.8)	8 (9.5)	0.79
NAbs	6 (85.7)	8 (100.0)	
Week 30 ADAs	18 (20.0)	17 (20.2)	1.00
NAbs	17 (94.4)	16 (94.1)	
Week 54 ADAs	20 (22.2)	22 (26.2)	0.60
NAbs	20 (100.0)	22 (100.0)	
<b>Extension study period</b>			
Week 78 ADAs	21 (23.3)	25 (29.8)	0.39
NAbs	21 (100.0)	25 (100.0)	
Week 102 ADAs	21 (23.3)	23 (27.4)	0.60
NAbs	21 (100.0)	23 (100.0)	
<b>ADA persistency (n/N<sup>#</sup>, %)</b>			
Sustained ADAs	24/28 (85.7)	24/27 (88.9)	1.00
Transient ADAs	4/28 (14.3)	3/27 (11.1)	1.00

Σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες

TEAE	Maintenance group* (n=90)	Switch group† (n=84)	Total (N=174)
<b>Main study period</b>			
Abnormal liver function test	9 (10.0)	8 (9.5)	17 (9.8)
Upper respiratory tract infection	8 (8.9)	6 (7.1)	14 (8.0)
Infusion-related reaction	4 (4.4)	7 (8.3)	11 (6.3)
Latent tuberculosis	6 (6.7)	3 (3.6)	9 (5.2)
Urinary tract infection	4 (4.4)	2 (2.4)	6 (3.4)
Neutropenia	3 (3.3)	2 (2.4)	5 (2.9)
Rash	2 (2.2)	3 (3.6)	5 (2.9)
Headache	3 (3.3)	1 (1.2)	4 (2.3)
Elevated serum creatine kinase	2 (2.2)	2 (2.4)	4 (2.3)
Sinusitis	2 (2.2)	1 (1.2)	3 (1.7)
Dizziness	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Herpes virus infection	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Hypertension	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Weight increased	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Leucopenia	0	2 (2.4)	2 (1.1)
<b>Extension study period</b>			
Infusion-related reactions	7 (7.8)	6 (7.1)	13 (7.5)
Abnormal liver function test	4 (4.4)	4 (4.8)	8 (4.6)
Latent tuberculosis	2 (2.2)	4 (4.8)	6 (3.4)
Upper respiratory tract infection	3 (3.3)	2 (2.4)	5 (2.9)
Elevated serum creatine kinase	2 (2.2)	1 (1.2)	3 (1.7)
Lower respiratory tract infection	2 (2.2)	1 (1.2)	3 (1.7)
Back pain	0	3 (3.6)	3 (1.7)
Cough	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Hypophosphataemia	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Tuberculosis	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Weight decreased	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)

Σχετιζόμενες με τη θεραπεία ειδικού ενδιαφέροντος ανεπιθύμητες ενέργειες

TEAE	Maintenance group* (n=90)	Switch group† (n=84)
<b>Main study period</b>		
Infusion-related reactions	4 (4.4)	7 (8.3)
Tuberculosis	0	0
Latent tuberculosis	6 (6.7)	3 (3.6)
Serious infection	0	1 (1.2)
Pneumonia	1 (1.1)	0
Drug-induced liver injury	0	0
Vascular disorders	3 (3.3)	1 (1.2)
Malignancies	0	0
<b>Extension study period</b>		
Infusion-related reactions	7 (7.8)	6 (7.1)
Tuberculosis	1 (1.1)	1 (1.2)
Latent tuberculosis	5 (5.6)	7 (8.3)
Serious infection	2 (2.2)	1 (1.2)
Pneumonia	0	0
Drug-induced liver injury	0	0
Vascular disorders	3 (3.3)	2 (2.4)
Malignancies	1 (1.1)	0



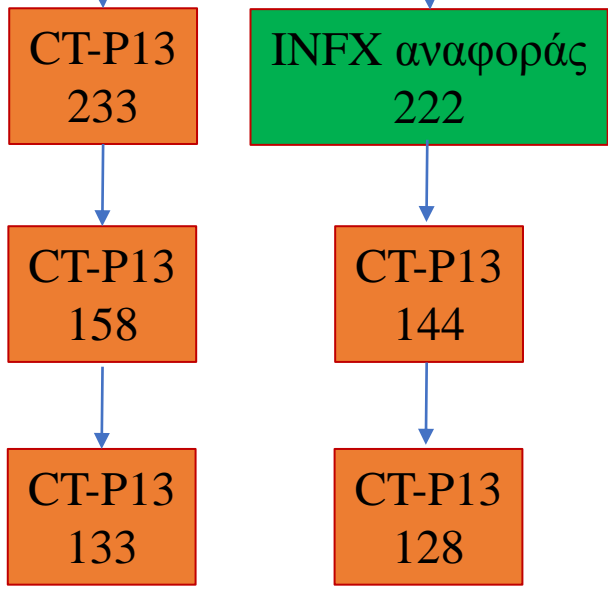
OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

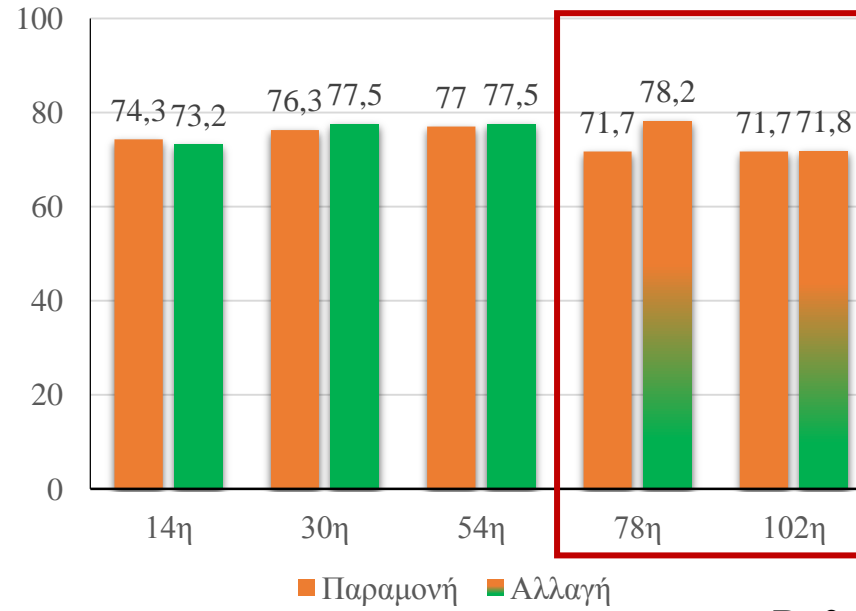
### Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study

Dae Hyun Yoo,<sup>1</sup> Nenad Prodanovic,<sup>2</sup> Janusz Jaworski,<sup>3</sup> Pedro Miranda,<sup>4</sup> Edgar Ramitterre,<sup>5</sup> Allan Lanzon,<sup>6</sup> Asta Baranauskaitė,<sup>7</sup> Piotr Wiland,<sup>8</sup> Carlos Abud-Mendoza,<sup>9</sup> Boycho Oparanov,<sup>10</sup> Svitlana Smiyan,<sup>11</sup> HoUng Kim,<sup>12</sup>

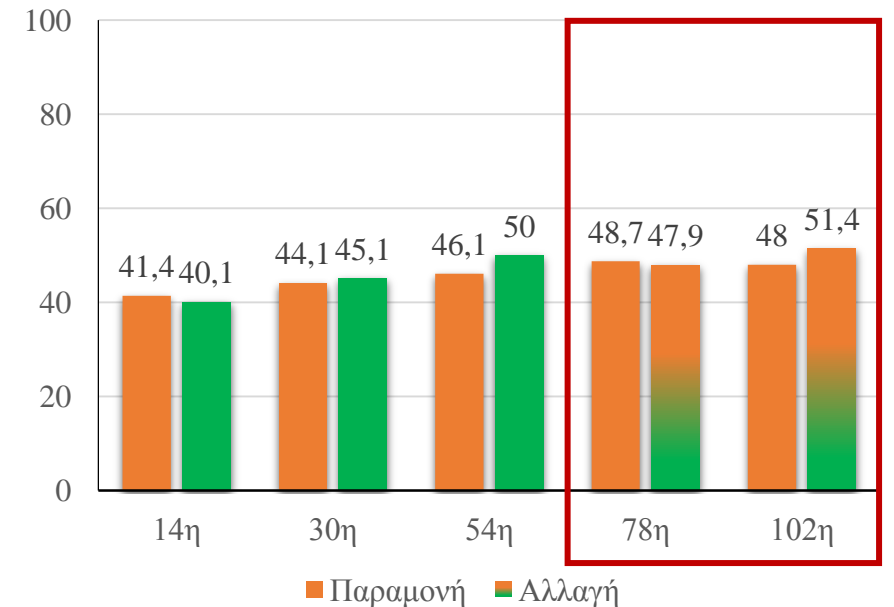
Τυχαιοποίηση  
606



### Ρυθμός απάντησης ACR<sub>20</sub>



### Ρυθμός απάντησης ACR<sub>50</sub>







OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study

Dae Hyun Yoo,<sup>1</sup> Nenad Prodanovic,<sup>2</sup> Janusz Jaworski,<sup>3</sup> Pedro Miranda,<sup>4</sup> Edgar Ramitterre,<sup>5</sup> Allan Lanzon,<sup>6</sup> Asta Baranauskaitė,<sup>7</sup> Piotr Wiland,<sup>8</sup> Carlos Abud-Mendoza,<sup>9</sup> Boycho Oparanov,<sup>10</sup> Svitlana Smiyan,<sup>11</sup> HoUng Kim,<sup>12</sup>

## Ανοσογονικότητα

## Αντισώματα κατά του φαρμάκου και εξουδετερωτικά

Patients positive for ADAs and NAbs (n, %)

Time point	Maintenance group* (n=159)	Switch group† (n=143)	p Value
<i>Main study period</i>			
Week 14 ADAs	33 (20.8)	30 (21.0)	1.00
NAbs	33 (100.0)	29 (96.7)	
Week 30 ADAs	73 (45.9)	63 (44.1)	0.82
NAbs	72 (98.6)	63 (100.0)	
Week 54 ADAs	78 (49.1)	69 (48.3)	0.91
NAbs	78 (100.0)	65 (94.2)	
<i>Extension study period</i>			
Week 78 ADAs	71 (44.7)	66 (46.2)	0.82
NAbs	71 (100.0)	64 (97.0)	
Week 102 ADAs	64 (40.3)	64 (44.8)	0.48
NAbs	64 (100.0)	64 (100.0)	
ADA persistency (n/N‡, %)			
Sustained ADAs	73/91 (80.2)	74/92 (80.4)	1.00
Transient ADAs	18/91 (19.8)	18/92 (19.6)	1.00

## Σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες

TEAE, n (%)	Maintenance group* (n=159)	Switch group† (n=143)	Total (n=302)
<i>Main study period</i>			
Infusion-related reaction	8 (5.0)	13 (9.1)	21 (7.0)
Abnormal liver function test	11 (6.9)	6 (4.2)	17 (5.6)
Upper respiratory tract infection	11 (6.9)	6 (4.2)	17 (5.6)
Latent TB	8 (5.0)	5 (3.5)	13 (4.3)
Urinary tract infection	6 (3.8)	6 (4.2)	12 (4.0)
Flare in RA activity	6 (3.8)	1 (0.7)	7 (2.3)
Lower respiratory tract infection	2 (1.3)	4 (2.8)	6 (2.0)
Anaemia	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)
Headache	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Herpes virus infection	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Vaginitis	3 (1.9)	0	3 (1.0)
Contusion	2 (1.3)	0	2 (0.7)
Diarrhoea	2 (1.3)	0	2 (0.7)
Psoriasis	2 (1.3)	0	2 (0.7)
Fever	0	2 (1.4)	2 (0.7)
Rash	0	2 (1.4)	2 (0.7)
Rhinitis	0	2 (1.4)	2 (0.7)
Uterine haemorrhage	0	2 (1.4)	2 (0.7)
<i>Extension study period</i>			
Infusion-related reaction	11 (6.9)	4 (2.8)	15 (5.0)
Latent TB	9 (5.7)	4 (2.8)	13 (4.3)
Upper respiratory tract infection	6 (3.8)	3 (2.1)	9 (3.0)
Lower respiratory tract infection	4 (2.5)	4 (2.8)	8 (2.6)
Abnormal liver function test	1 (0.6)	4 (2.8)	5 (1.7)
Urinary tract infection	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.3)
Bursitis	2 (1.3)	0	2 (0.7)
Urticaria	0	2 (1.4)	2 (0.7)

## Σχετιζόμενες με το φάρμακο ειδικού ενδιαφέροντος ανεπιθύμητες ενέργειες

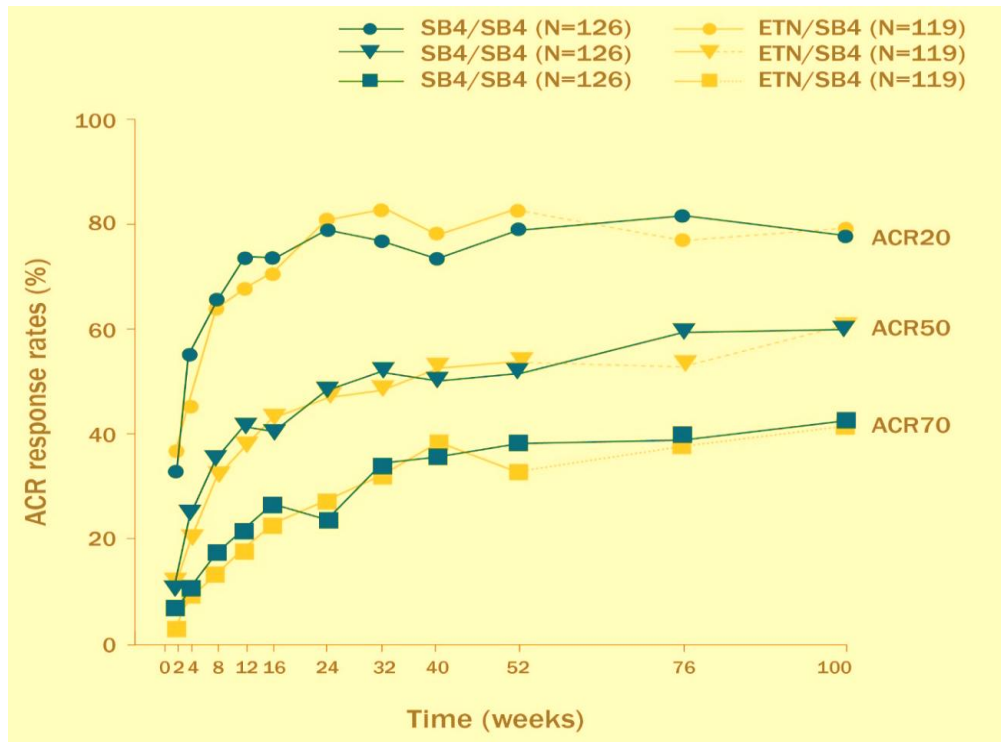
TEAE, n (%)	Maintenance group* (n=159)	Switch group† (n=143)
<i>Main study period</i>		
Infusion-related reactions	8 (5.0)	13 (9.1)
TB	0	0
Latent TB‡	12 (7.6)	6 (4.2)
Serious infection§	2 (1.3)	1 (0.7)
Pneumonia§	1 (0.6)	1 (0.7)
Drug-induced liver injury	0	0
Vascular disorders	12 (7.2)	7 (4.9)
Malignancies	0	0
<i>Extension study period</i>		
Infusion-related reactions	11 (6.9)	4 (2.8)
TB	0	0
Latent TB‡	11 (6.9)	7 (4.9)
Serious infection	4 (2.5)	3 (2.1)
Pneumonia	1 (0.6)	0
Drug-induced liver injury	0	0
Vascular disorders	4 (2.5)	3 (2.1)
Malignancies	2 (1.3)	3 (2.1)



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

Paul Emery,<sup>1,2</sup> Jiří Vencovsky,<sup>3</sup> Anna Sylwestrzak,<sup>4</sup> Piotr Leszczyński,<sup>5</sup>  
Wiesława Porawska,<sup>6</sup> Barbara Stasiuk,<sup>7</sup> Joanna Hilt,<sup>8</sup> Zdenka Mosterova,<sup>9</sup>  
Sun Yenn Chenna,<sup>10</sup> Ieabonn Ghil<sup>10</sup>

### Απαντήσεις ACR μέχρι την 100<sup>η</sup> εβδομάδα



- 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 ΡΑ

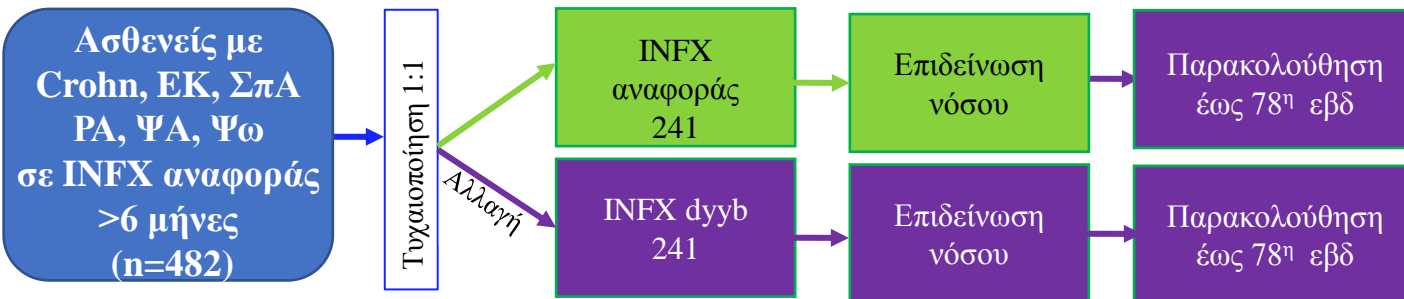
**Δεδομένα από κλινικές μελέτες καθημερινής πράξης**

Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial



ristin K Jørgensen\*, Inge C Olsen\*, Guro L Goll\*, Merete Lorentzen\*, Nils Bolstad, Espen A Haavardsholm, Knut E A Lundin, Cato Mark, Traen Lahnsenf, Tore K Kvien†, on behalf of the NOR-SWITCH study group

Μελέτη 52 εβδομάδων τυχαιοποιημένη, μη κατωτερότητας φάσης IV

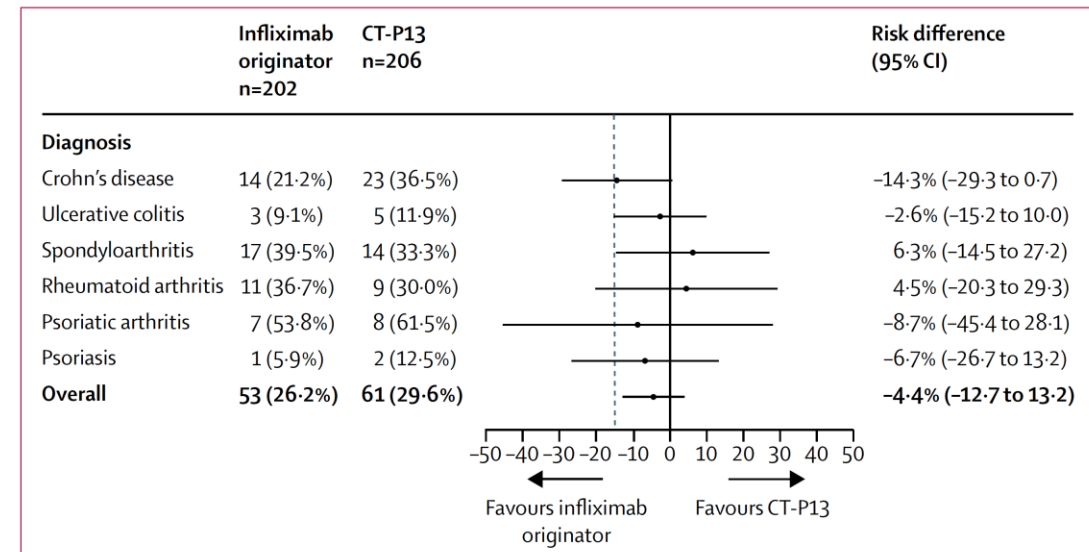
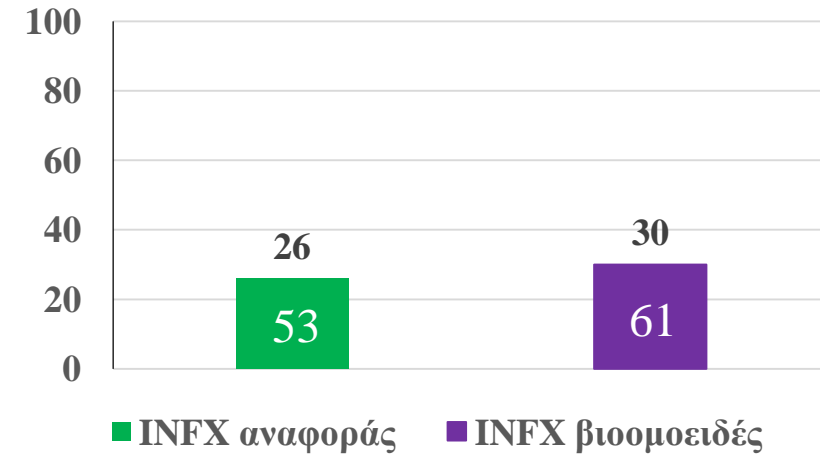


**Κύριος τελικός στόχος:** Επιδείνωση νόσου\* έως τις 52 εβδομάδες

\*Με βάση την επιδείνωση δεικτών της νόσου ή/και συμφωνία μεταξύ των ερευνητών και ασθενών για μείζονα μεταβολή θεραπείας.

• Όριο μη κατωτερότητας: 15%

Ασθενείς που επιδεινώθηκαν %

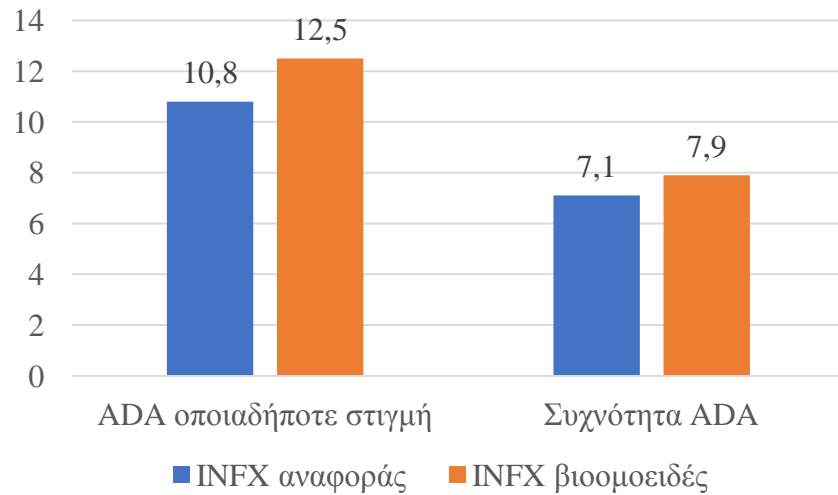


Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial



Christin K Jørgensen\*, Inge C Olsen\*, Guro L Goll\*, Merete Lorentzen\*, Nils Bolstad, Espen A Haavardsholm, Knut E A Lundin, Cato Marki, Arne Janhansen†, Tore K Kvien†, on behalf of the NOR-SWITCH study group

### Ανοσογονικότητα



Disease Measures at Week 78	Maintenance group (n=197)	Switch group (n=183)	Adjusted difference Week 78 (95% CI)
Physician Global Assessment (0-10)	1.45 (1.55)	1.15 (1.51)	0.13 (-0.13-0.4)
Patient Global Assessment (0-10)	2.58 (2.26)	1.88 (1.96)	0.48 (0.16-0.8)
Log <sub>10</sub> ESR (mm/h)	0.89 (0.4)	0.86 (0.38)	0 (-0.05-0.05)
Log <sub>10</sub> C-reactive protein (mg/L)	0.31 (0.48)	0.33 (0.4)	-0.02 (-0.1-0.05)
Harvey-Bradshaw Index (CD)	2.93 (3.24)	2.44 (3.28)	0.57 (-0.2-1.33)
Partial Mayo Score (UC)	0.88 (1.55)	0.47 (0.82)	0.44 (-0.13-1.01)
ASDAS (SpA)	2.13 (0.85)	1.79 (0.61)	0.2 (-0.06-0.46)
DAS28 (RA, PsA)	2.48 (1.54)	2.62 (1.16)	0.19 (-0.33-0.71)
CDAI (RA, PsA)	6.81 (7.47)	6.45 (6.74)	1.92 (-1.07-4.91)
SDAI (RA, PsA)	7.41 (7.95)	6.84 (6.79)	2.13 (-1.86-6.12)
PASI (PsO)	1.49 (0.89)	1.25 (0.88)	-0.28 (-0.87-0.31)

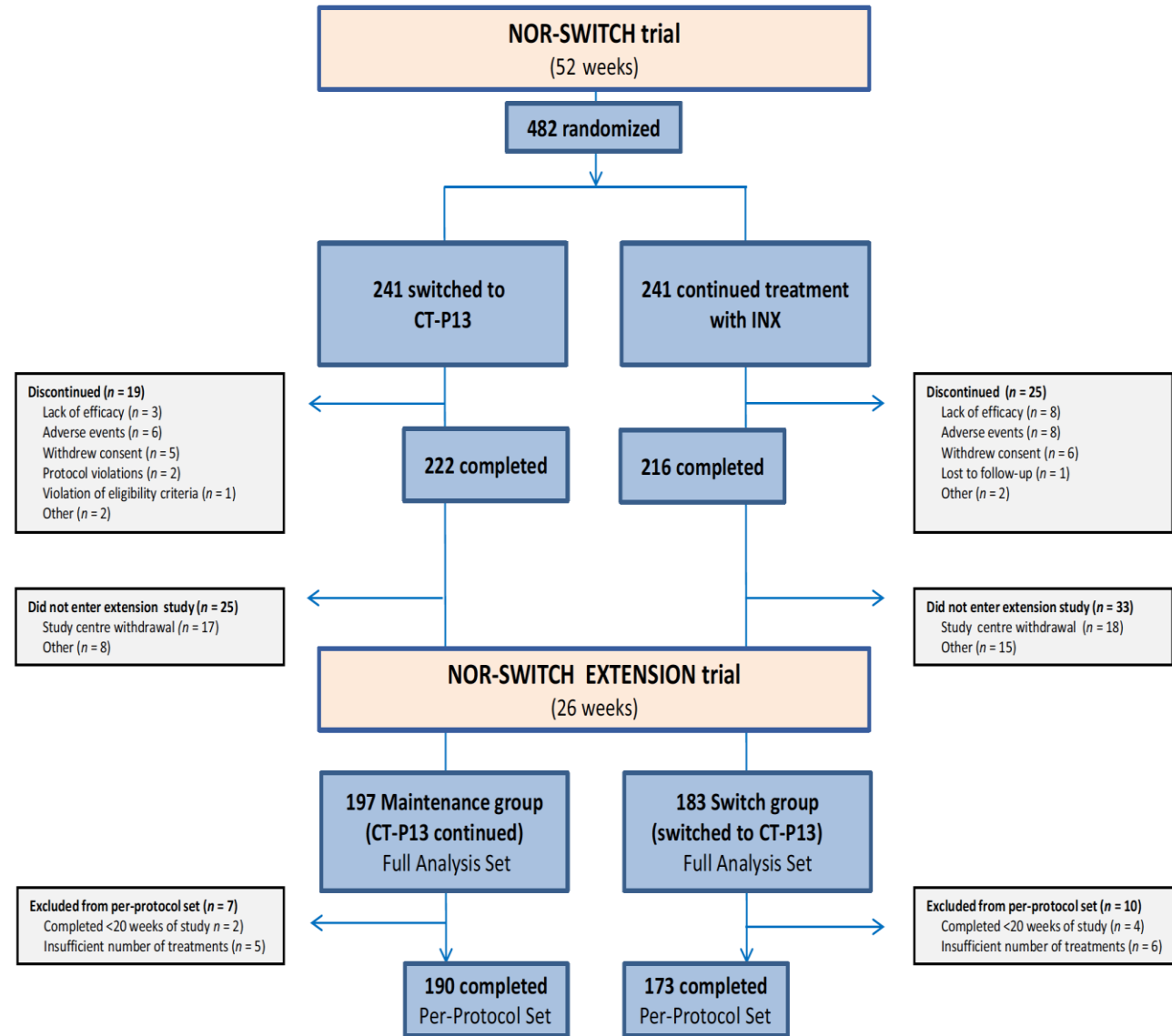
### Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Infliximab originator (n=241)	CT-P13 (n=240)
<b>Overview</b>		
SUSAR	0	0
Serious adverse events	32/24 (10%)	27/21 (9%)
Adverse events	422/168 (70%)	401/164 (68%)
Adverse events leading to study drug discontinuation*	18/9 (4%)	9/8 (3%)
<b>Most frequent treatment-emergent adverse events</b>		
Nasopharyngitis	29/23 (10%)	28/25 (10%)
Urinary tract infection	19/14 (6%)	9/7 (3%)
Skin rash	7/7 (3%)	14/13 (5%)
Headache	10/10 (4%)	8/7 (3%)
Arthralgia	12/11 (5%)	6/6 (3%)
Sinusitis	13/13 (5%)	4/3 (1%)
Infusion-related reaction	10/10 (4%)	5/4 (2%)
Influenza-like illness	7/7 (3%)	7/7 (3%)
Respiratory tract infection	4/4 (2%)	11/10 (4%)
Gastroenteritis	7/7 (3%)	6/6 (3%)



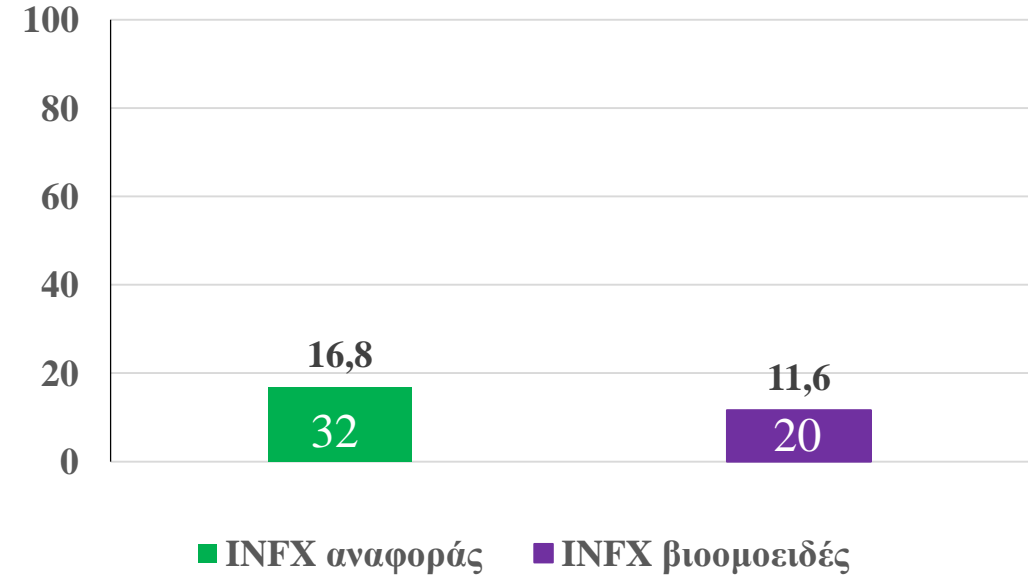
# Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial

	Maintenance group (n = 197)	Switch group (n = 183)
<b>Diagnoses</b>		
Crohn's disease	65 (33%)	62 (34%)
Ulcerative colitis	42 (21%)	38 (21%)
Spondyloarthritis	38 (19%)	29 (16%)
Rheumatoid arthritis	27 (14%)	28 (15%)
Psoriatic arthritis	9 (5%)	11 (6%)
Psoriasis	16 (8%)	15 (8%)

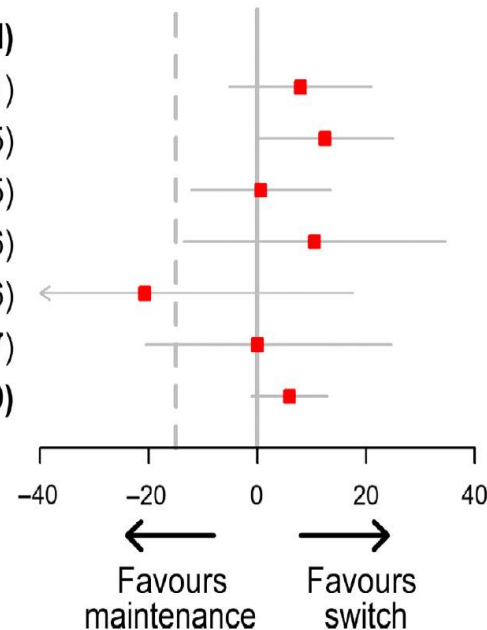


# Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial

## Ασθενείς που επιδεινώθηκαν %

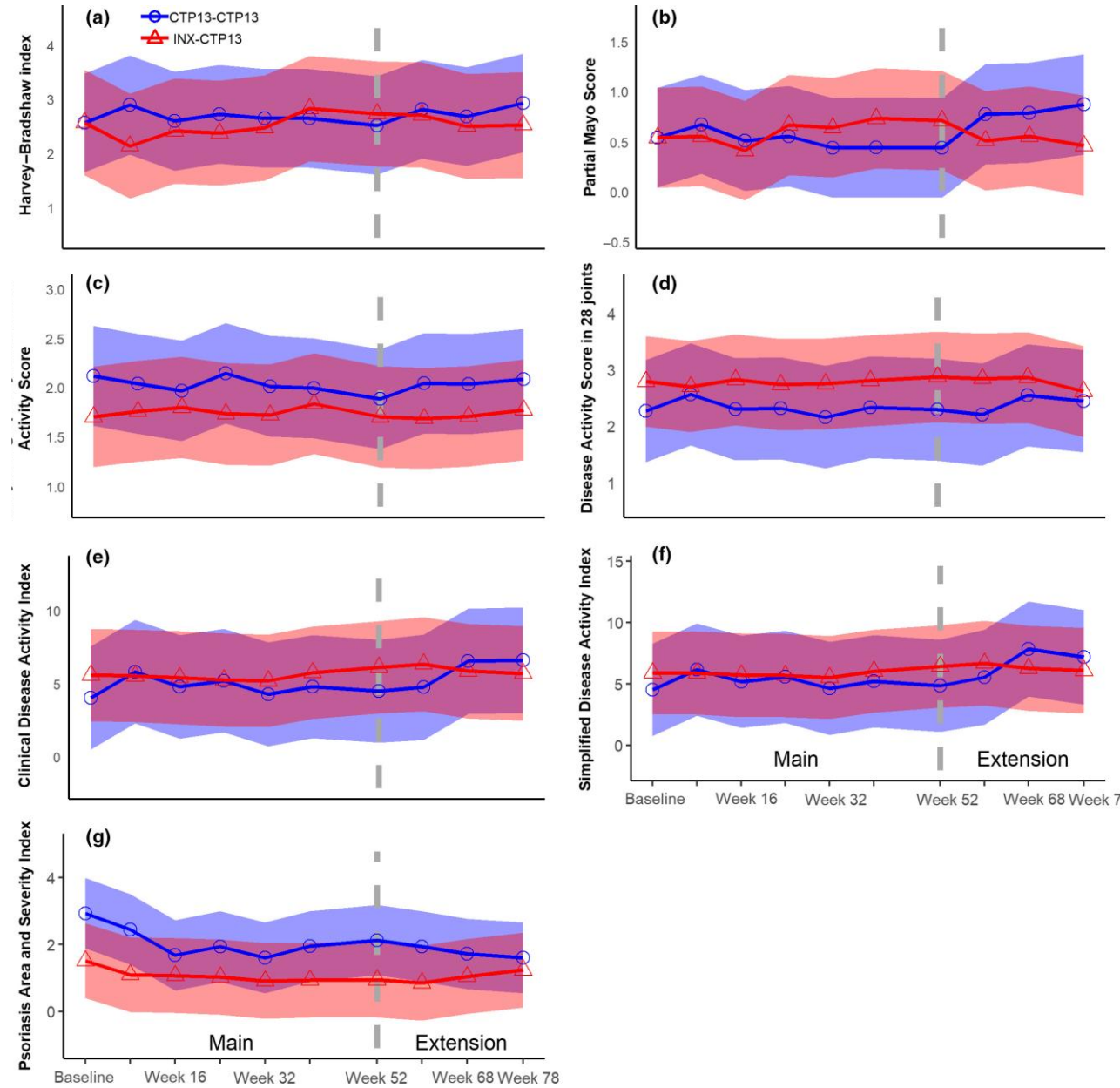


Diagnosis	Maintenance (n = 190)	Switch (n = 173)	Risk difference (95% CI)
Crohn's disease	13/63 (20.6%)	8/61 (13.1%)	7.9% (-5.2 to 21)
Ulcerative colitis	6/39 (15.4%)	1/35 (2.9%)	12.4% (-0.1 to 25)
Spondyloarthritis	3/38 (7.9%)	2/28 (7.1%)	0.6% (-12.2 to 13.5)
Rheumatoid arthritis	9/26 (34.6%)	6/27 (22.2%)	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>



# Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial

The NOR-SWITCH extension showed no difference in safety and efficacy between patients who maintained CT-P13 and patients who switched from originator infliximab to CT-P13, **supporting that switching from originator infliximab to CT-P13 is safe and efficacious**



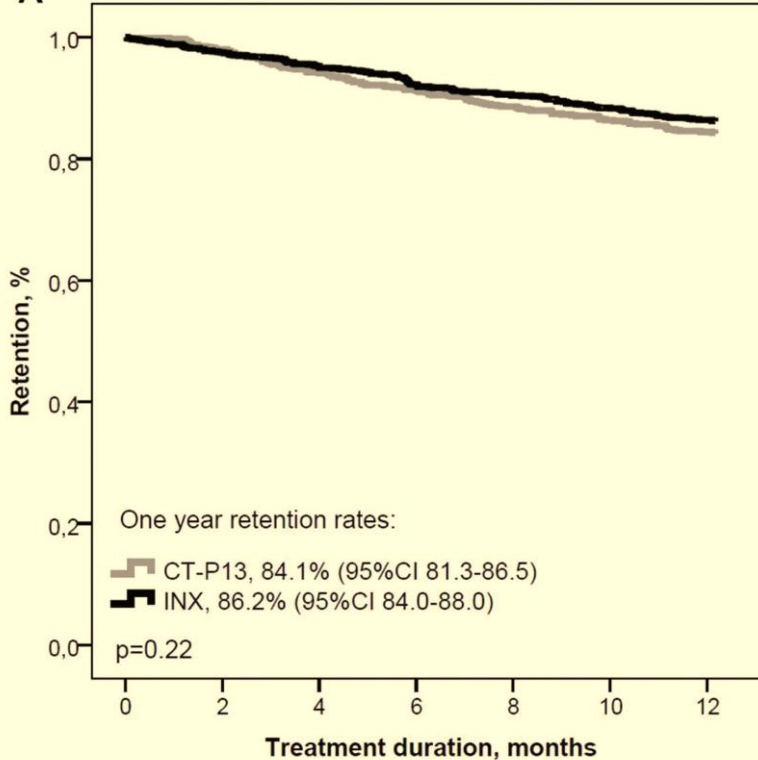


CONCISE REPORT

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

Rente Glinthorn<sup>1,2</sup> Inge Luvil Sørensen<sup>3,4</sup> Anne Gitte Loft<sup>5</sup>

**A** One-year CT-P13 and INX retention



## Δραστηριότητα νόσου 3 μήνες πριν και 3 μετά την αλλαγή από INFX σε CT-P13 ανά νόσο

	Disease activity			Changes over time		p*
	3 Months preswitch	Switch	3 Months postswitch	ΔPreswitch	ΔPostswitch	
<b>RA, n=403</b>						
Patients with available data, n‡	319	310	309	276	265	–
DAS28	2.2 (1.7–2.9)	2.2 (1.8–3.0)	2.2 (1.8–3.2)	0.1 (–0.2 to 0.5)	0.0 (–0.4 to 0.4)	0.8
HAQ (0–3)	0.6 (0.1–1.0)	0.6 (0.1–1.0)	0.6 (0.2–1.1)	0.0 (0.0–0.1)	0.1 (–0.1 to 0.1)	0.3
CRP, mg/L (<10 mg/L)	4 (2–7)	4.5 (2–8)	5 (2–8)	0 (–1 to 2)	0 (–2 to 3)	0.4
Patient's global score, mm	26 (12–51)	25 (11–51)	26 (12–56)	0.0 (–7 to 8)	0.0 (–7 to 9)	0.5
<b>PsA, n=120</b>						
Patients with available data, n‡	94	92	94	78	81	–
DAS28	2.5 (1.7–3.1)	2.3 (1.7–3.1)	2.4 (1.8–3.3)	0.0 (–0.4 to 0.2)	0.1 (–0.4 to 0.6)	0.10
HAQ (0–3)	0.5 (0.1–1.1)	0.6 (0.1–1.1)	0.5 (0.1–1.1)	0.0 (–0.1 to 0.1)	0.0 (0.0–0.1)	0.5
CRP, mg/L (<10 mg/L)	4 (1–6)	4 (1–6)	3 (2–7)	0 (–1 to 1)	0 (–1 to 2)	0.046
Patient's global score, mm	32 (10–56)	34 (10–67)	35 (11–62)	–3 (–12 to 4)	0 (–7 to 11)	0.01
<b>AxSpA, n=279</b>						
Patients with available data, n‡	202	199	204	160	169	–
BASDAI, mm	23 (8–40)	24 (10–40)	25 (11–45)	0 (–4 to 5)	0 (–4 to 7)	0.3
CRP, mg/L	3 (1–6)	4 (1–8)	4 (1–8)	0 (–1 to 1)	0 (–1 to 2)	0.2
Patient's global score, mm	26 (10–53)	31 (14–56)	27 (11–59)	1 (–4 to 8)	–1 (–7 to 7)	0.7
ASDAS	1.8 (1.2–2.6)	2.0 (1.4–2.6)	2.0 (1.2–2.9)	0.0 (–0.3 to 0.4)	0.0 (–0.3 to 0.3)	0.8
3 Months' flare rates preswitch versus postswitch†						
RA and PsA (ΔDAS28 ≥0.6), %				22	22	
RA and PsA (ΔDAS28 ≥1.2), %				10	10	
AxSpA (ΔASDAS), %				3	4	

## EXTENDED REPORT

To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry

## Αίτια διακοπής θεραπείας

	Switchers N=1621	Non-switchers N=440
Reason, n (% of withdrawals)		
Lack of effect	137 (46)	48 (34)
Adverse events	77 (26)*	14 (10)
Several reasons	9 (3)	1 (1)
Cancer	6 (2)	11 (8)
Remission	8 (3)	10 (7)
Pregnancy	4 (1)	3 (2)
Death	9 (3)	15 (10)
Infection	3 (1)	8 (6)
Loss to follow-up	1 (2)	9 (6)
Surgery	2 (1)	1 (1)
Other	14 (5)	18 (13)
Not stated	29 (10)	7 (5)
Withdrawals, total, n (%)	299 (100)	145 (100)

## Δραστηριότητα νόσου 3 μήνες πριν και μετά την αλλαγή από ETN σε SB4

	Disease activity			Changes over time	
	3 months preswitch	Switch	3 months postswitch	ΔPreswitch	ΔPostswitch
<b>RA, n=933</b>					
Patients with available data, n (%)*	639 (68)	745 (80)	568 (61)	485 (52)	436 (47)
DAS28	1.9 (1.3 to 2.8)	2.1 (1.6 to 3.0)	2.1 (1.7 to 3.1)	0.0 (0.0 to 0.0)	0.0 (-0.4 to 0.5)
HAQ (0-3)	0.8 (0.3 to 1.3)	0.8 (0.3 to 1.3)	0.8 (0.3 to 1.3)	0 (-1 to 1)	0 (-1 to 1)
CRP, mg/L	3 (1 to 7)	3 (1 to 6)	3 (1 to 6)	0 (-2 to 1)	0 (-1 to 1)
PGS, mm	30 (14 to 57)	29 (13 to 55)	32 (12 to 62)	0 (-11 to 8)	1 (-8 to 11)
<b>PsA, n=351</b>					
Patients with available data, n (%)*	223 (64)	253 (72)	197 (56)	158 (45)	152 (43)
DAS28	1.8 (1.1 to 2.4)	2.0 (1.6 to 2.8)	2.1 (1.5 to 2.8)	0.0 (0.0 to 0.0)	0.1 (-0.4 to 0.5)
HAQ (0-3)	0.5 (0.1 to 1.0)	0.5 (0.0 to 1.0)	0.5 (0.1 to 1.0)	0.0 (-0.1 to 0.1)	0.0 (-0.1 to 0.1)
CRP, mg/L	2 (1 to 4)	2 (1 to 4)	2 (1 to 4)	0 (-2 to 1)	0 (-1 to 1)
PGS, mm	33 (13 to 58)	30 (12 to 54)	31 (12 to 58)	0 (-9 to 6)	0 (-7 to 10)
<b>AxSpA, n=337</b>					
Patients with available data, n (%)*	187 (55)	217 (64)	243 (72)	117 (35)	168 (50)
BASDAI, mm	33 (15 to 52)	27 (12 to 47)	31 (18 to 52)	0 (-8 to 6)	1 (-3 to 10)
CRP, mg/L	3 (1 to 6)	3 (1 to 5)	3 (1 to 5)	0 (-2 to 1)	0 (-1 to 1)
PGS, mm	32 (15 to 59)	30 (12 to 53)	34 (17 to 60)	-1 (-13 to 6)	3 (-5 to 14)
ASDAS	1.9 (1.3 to 2.8)	1.9 (1.2 to 2.6)	1.9 (1.3 to 2.7)	-0.1 (-0.4 to 0.3)	0.1 (-0.2 to 0.6)
3 months' flare rates preswitch vs postswitch†					
RA (ΔDAS28 ≥0.6), %				22	24
PsA (ΔDAS28 ≥0.6), %				21	23
RA (ΔDAS28 ≥1.2), %				8	13
PsA (ΔDAS28 ≥1.2), %				8	11
AxSpA (ΔASDAS >1.1), %				4	5

anxiety 1, arthralgia 1, bladder dysfunction 1, blurred vision 1, chest pain 2, diarrhoea 4, dizziness 2, dyspnoea 2, erectile dysfunction 1, fatigue 1, fever 2, hair loss 1, headache/migraine 9, hyperhidrosis 2, hypertension 1, hypotension 1, infections 2, leg cramps 2, leucopenia 3, local injection problems 3, myalgia 2, nausea 4, neuropathies 1, psoriasis worsening or pustulosis 2, rash/itching 11

## EXTENDED REPORT

To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry

2061 ασθενείς υπό ETN

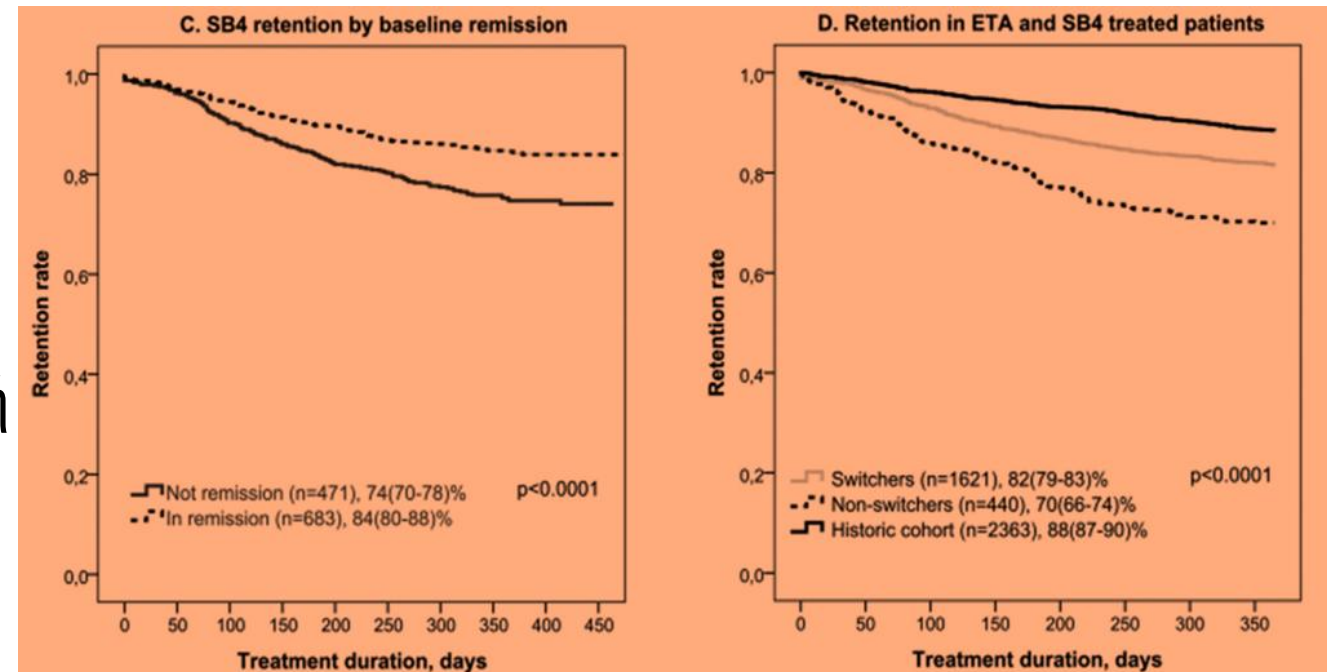
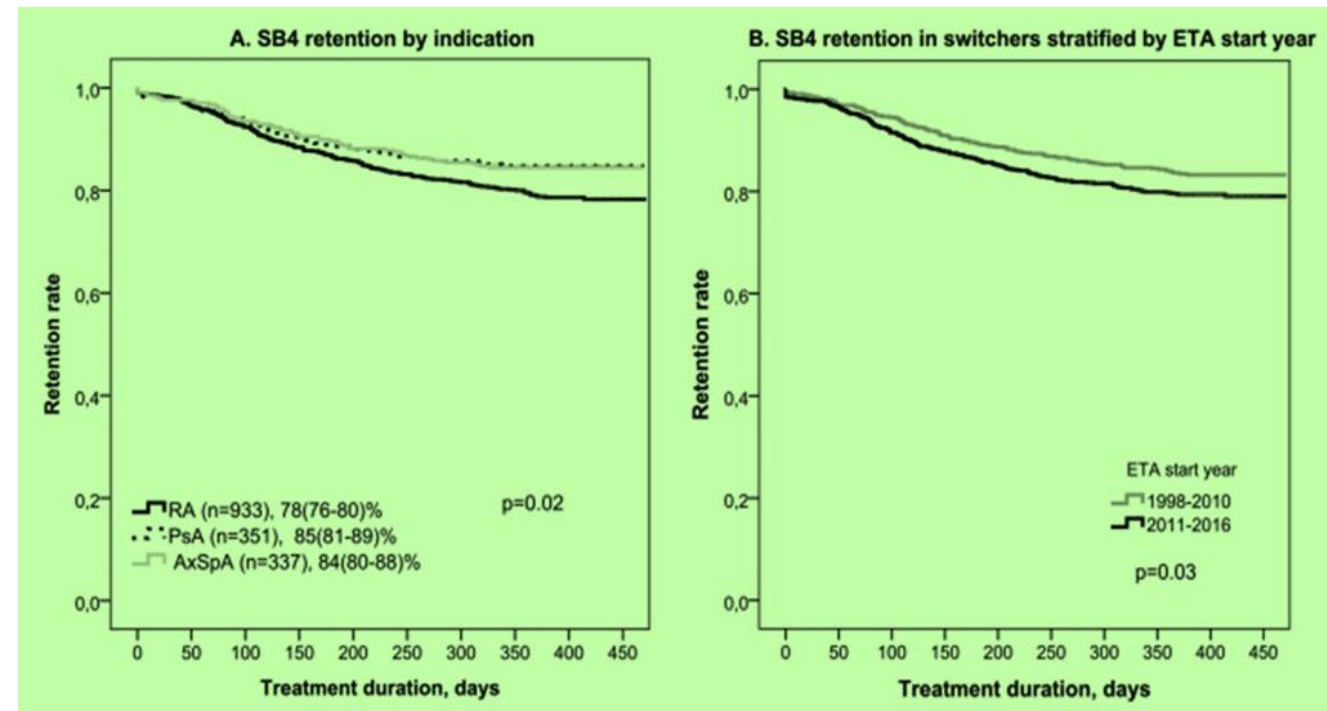
80% αλλαγή σε SB4

Συχνότερη λήψη 25 mg ETN non-sw vs sw

Μέση παρακολούθηση 383(314–414) ημέρες

Αποσύρσεις κυρίως λόγω LOE

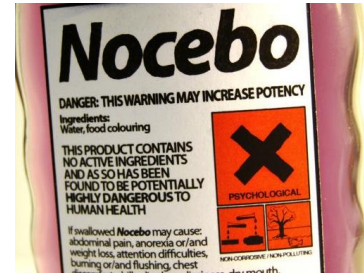
Όσοι δεν ήταν σε ύφεση μικρότερη παραμονή



# Φαινόμενο NOCEBO

## «Αρνητική προσδοκία»

- Nocebo= “Θα με βλάψει”
- Συμπτώματα ή/και φυσιολογικές μεταβολές που ακολουθούν την χορήγηση μιας αδρανούς, χημικά ανενεργού ουσίας που ο ασθενής πιστεύει ότι είναι ενεργό φάρμακο
- Αναφέρεται σε επώδυνα συμπτώματα που συνοδεύουν την χορήγηση εικονικού σε ~ 25%
- Μπορεί επίσης να είναι αιτία ανεπιθύμητων εκδηλώσεων σε ασθενείς υπό ενεργό φάρμακο





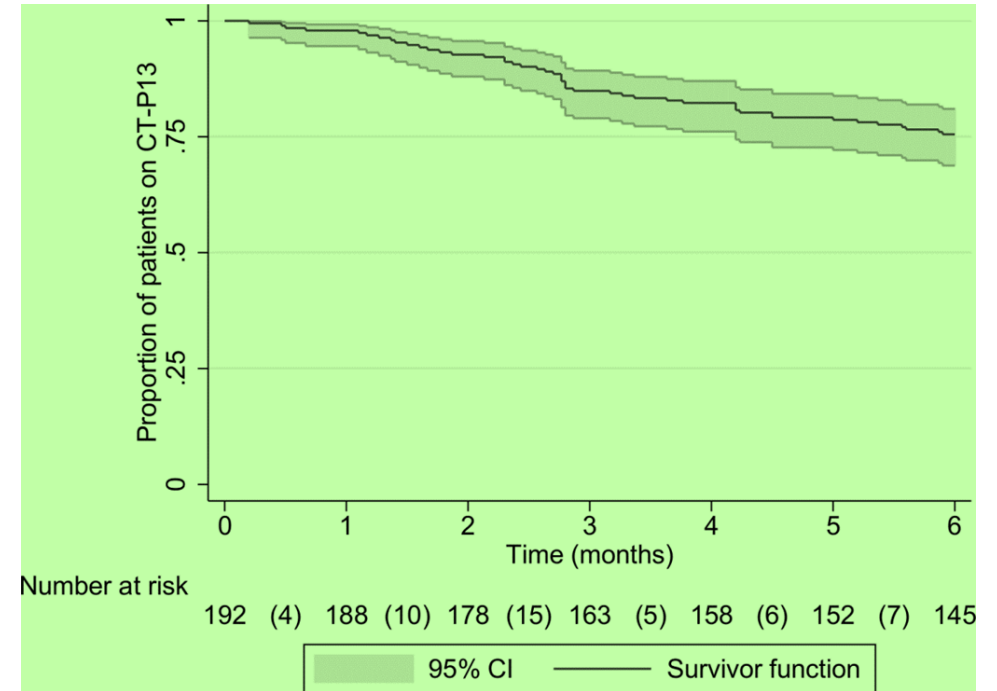
# Φαινόμενο NOCEBO

- Λανθασμένη χρέωση σωματικών συμπτωμάτων σε φάρμακο μπορεί να συμβεί σε
  - Ασθενείς που περιμένουν να εμφανίσουν επώδυνες ΑΕ
  - Ασθενείς που έχουν εμφανίσει ΑΕ σε άλλα φάρμακα στο παρελθόν
  - Ασθενείς με άγχος κατάθλιψη και σωματοποίηση
  - Ασθενείς με λανθασμένη ή μη κατανοητή πληροφόρηση
- Χειρισμός με εκπαίδευση, αποφυγή μετάδοσης αρνητικών προσδοκιών για ένα φάρμακο, ανοιχτό, συνεργατικό διάλογο, καθησυχασμό και εμπύχωση



# BIO-SWITCH: Διακοπή λόγω υποκειμενικών αιτιάσεων

- Πολυκεντρική προοπτική μελέτη
- 222 ασθενείς σε REM/ 192 Αλλαγή σε CT-P13
- (75 ΡΑ, 50 ΨΑ, 67 ΑΣ)
- 6 μήνες: διακοπή 24% (47)
  - Καμιά μεταβολή  $DAS_{28-CRP}$   $\Delta = 0$
  - Αύξηση BASDAI  $\Delta = +0,5$



# BIO-SWITCH: Διακοπή λόγω υποκειμενικών αιτιάσεων

- **Φαινόμενο Nocebo:** Αύξηση υποκειμενικών εκτιμήσεων (TJC, PGDA) του DAS28 χωρίς μεταβολές σε αντικειμενικές μετρήσεις (SJC, CRP)

# Long-term safety and efficacy of biosimilar infliximab among patients with inflammatory arthritis switched from reference product

Characteristics	Frequency
Total number	34
Female	50%
Mean (SD) age	55 (12.9)
Diagnosis	50% RA
Erosive disease	70.6%
Extra-articular disease	23.5%
Mean (SD) disease duration	14.79 (9.7) years
Median (range) duration on reference Infliximab	57 (1–181) months
Infliximab monotherapy	32.4%
Concomitant methotrexate	35.3%
On steroids	5.9%
Median weight in kg (range)	84 (56–139)

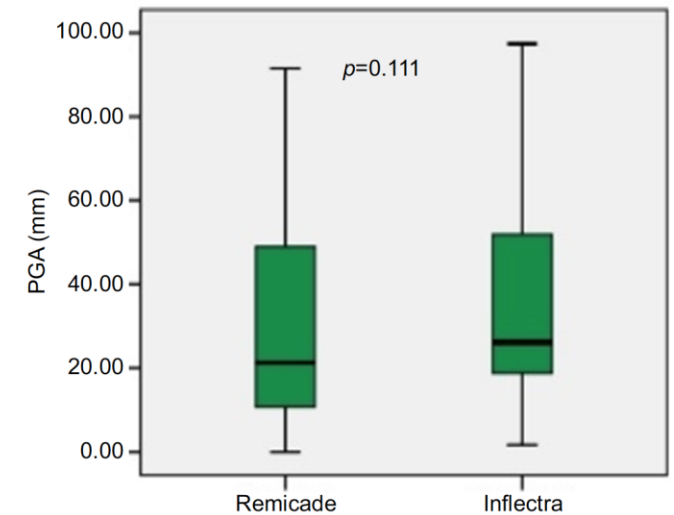
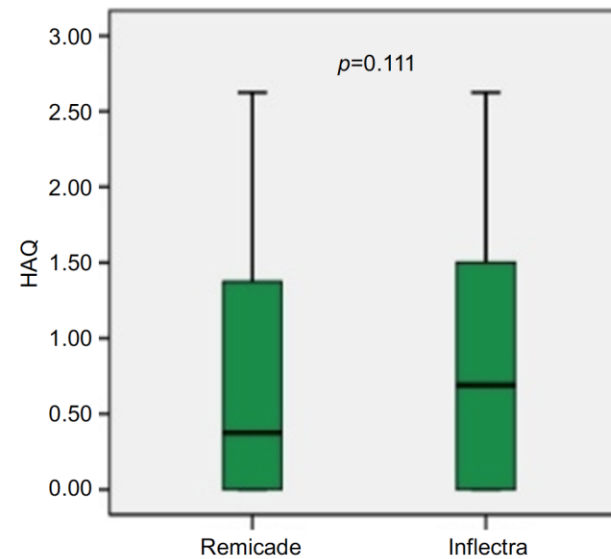
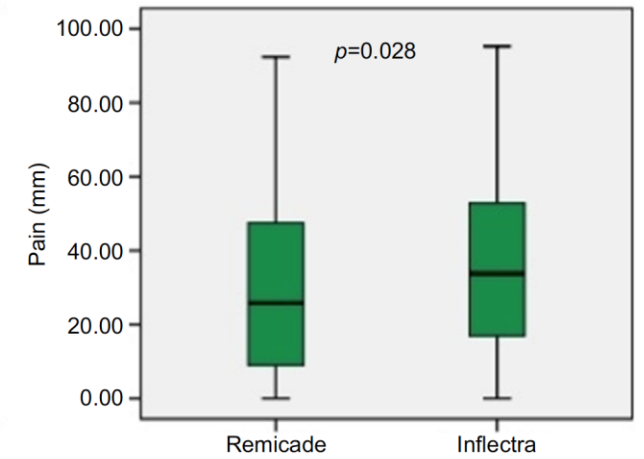
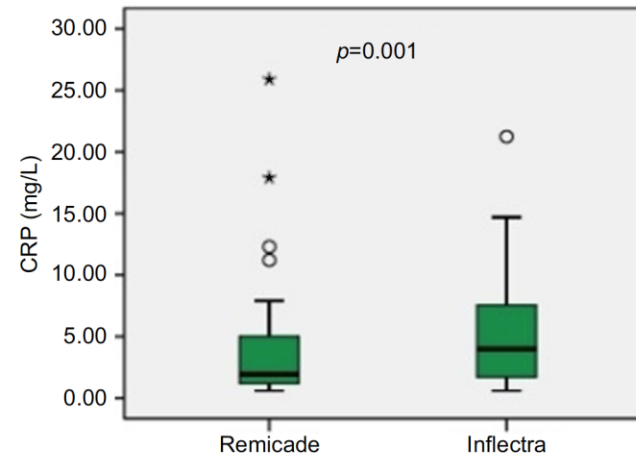
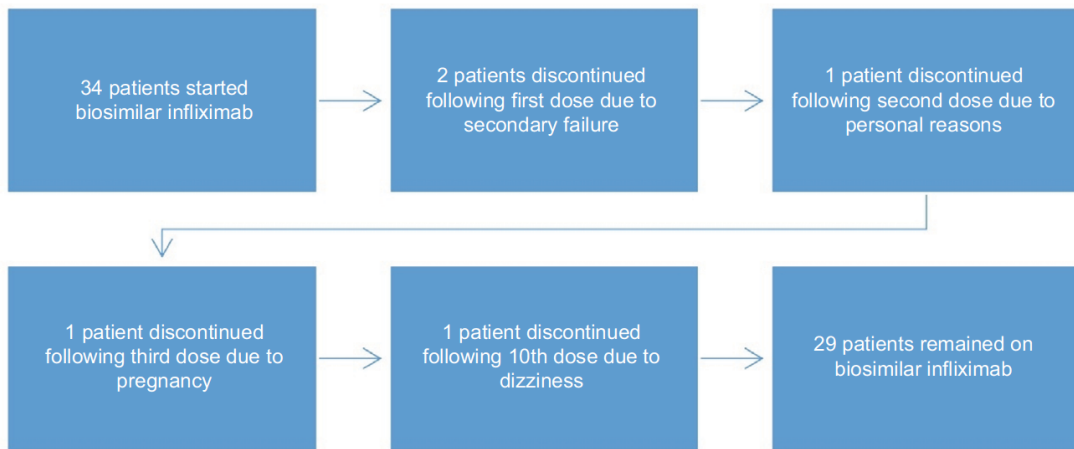
Characteristics	Female	Male	Total (%)	p-value
RA	13	4	50	0.009
AS	2	7	26.5	0.021
PsA	2	2	11.8	–
RF positive	8	1	28.1	0.008
Anti-cyclic citrullinated peptide positive	7	1	25.8	0.014
HLA B27 positive	1	6	21.9	0.027
Erosive disease	15	9	70.6	0.029
Extra-articular	5	3	23.5	0.344
Median weight, kg (range)	76 (56–128)	94 (56–139)	–	–

Characteristics	Reference infliximab Duration =6 months	Biosimilar infliximab CT-P13 Duration =15.8 months	Mean difference (95% CI)	p-value
Death	0	1	–	–
Infusion related adverse events	1	1	–	–
Serious adverse events	2	3	–	–
CRP, median (range)	1.95 (0.6–25.9)	4 (0.6–21.3)	–	0.001
HAQ, median (range)	0.38 (0–2.63)	0.69 (0–2.63)	–	0.111
Flares no.	10	14	–	0.402
PGA, mean (SD)	28.3 (23.2)	35.2 (25.6)	5.31 (–1.29, 11.92)	0.111
Pain level, mean (SD)	28.8 (23.1)	38.1 (26.3)	6.85 (0.24, 13.45)	0.043
Dose in mg, mean (SD)	298.2 (110.5)	302.3 (125.4)	2.21 (–10.14, 14.56)	0.718

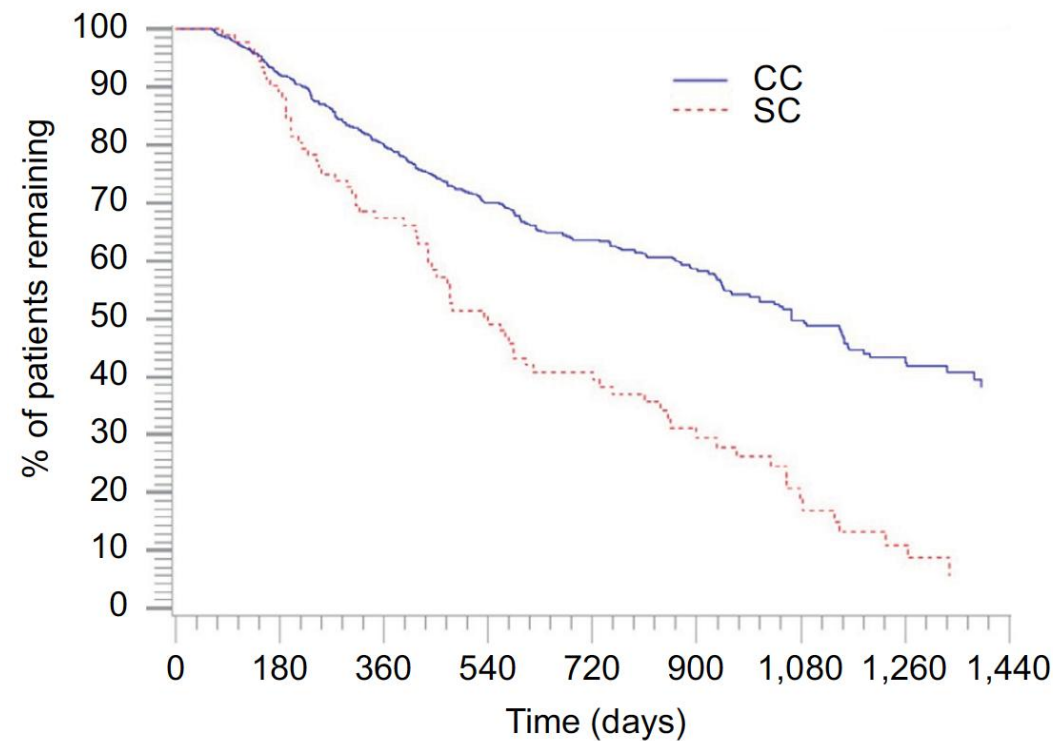
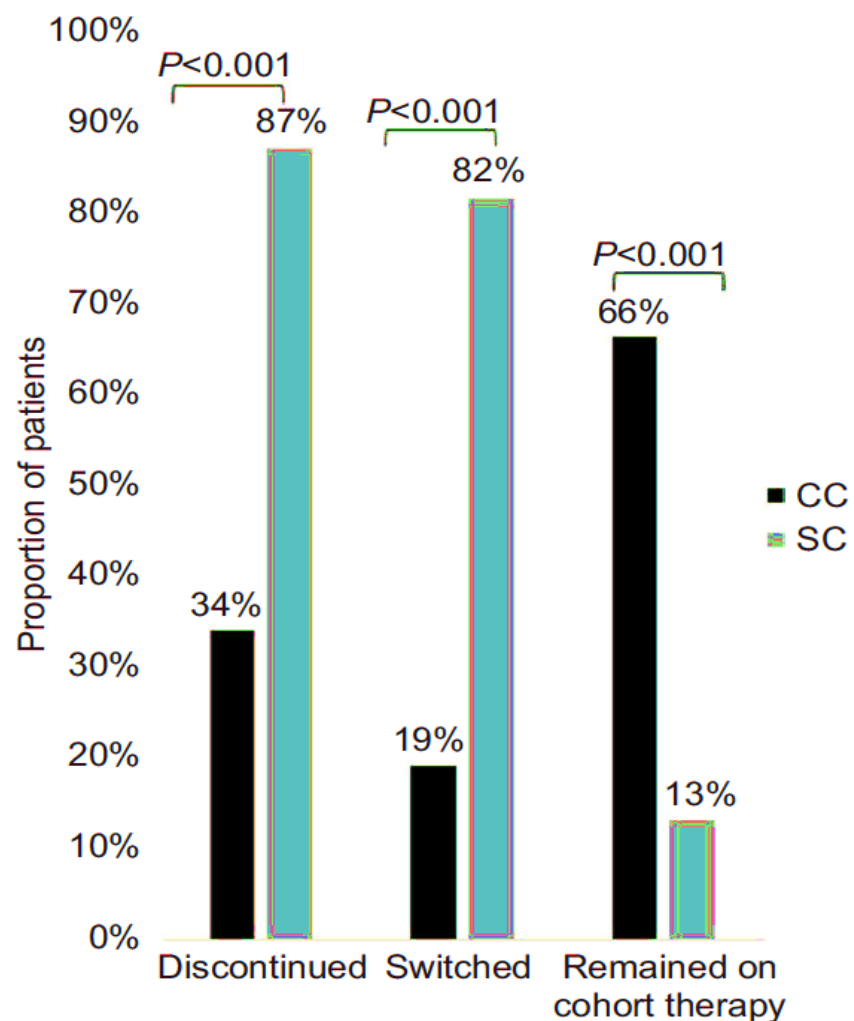
Αύξηση εντός  
φυσιολογικών  
ορίων



# Long-term safety and efficacy of biosimilar infliximab among patients with inflammatory arthritis switched from reference product



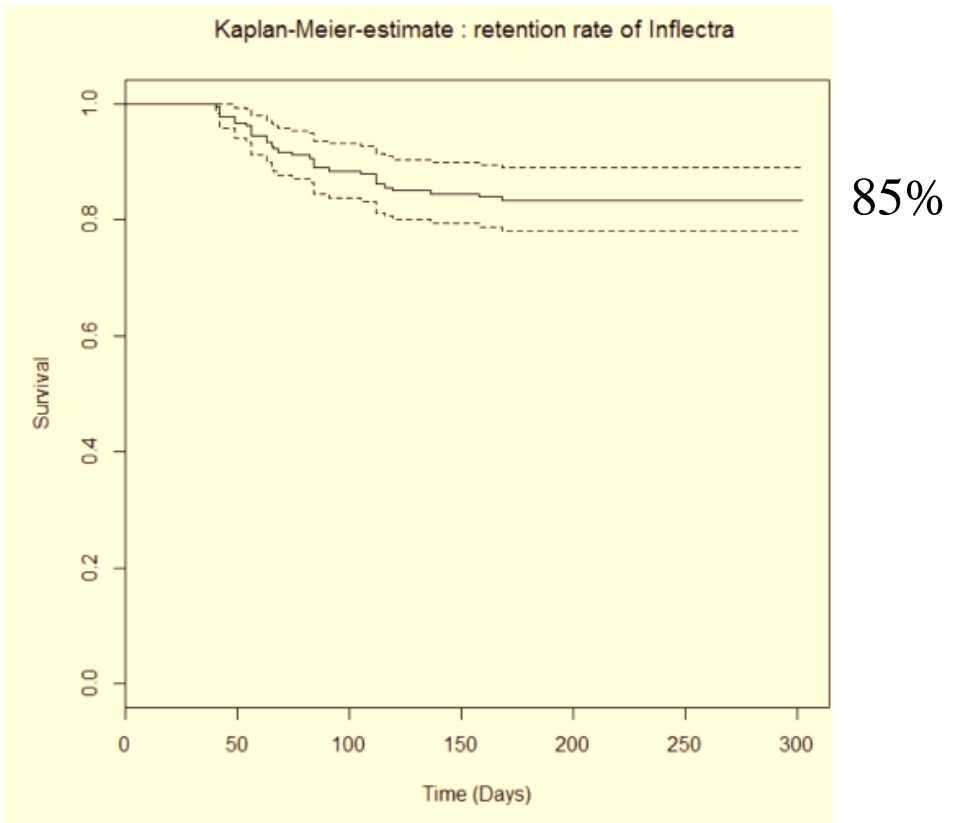
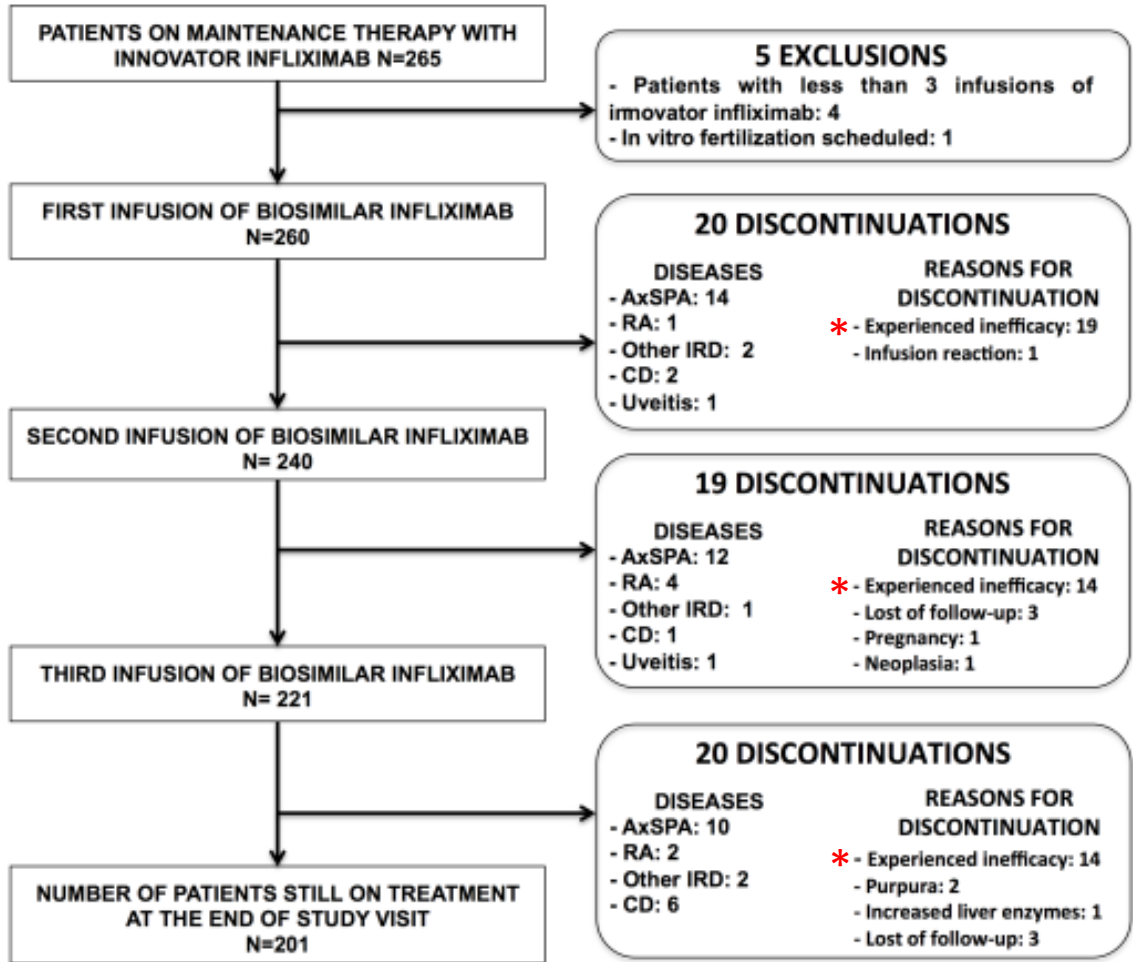
# Analysis of real-world treatment patterns in a matched rheumatology population that continued innovator infliximab therapy or switched to biosimilar infliximab



**Σύνολο 697 με RA:**  
**605 CC**  
**92 SC**

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν διαφορές στη διακοπή και αλλαγή στην ομάδα των μετά την αλλαγή CT-P13

# Systematic switch from Innovator Infliximab to Biosimilar Infliximab in Inflammatory Chronic Diseases in Daily Clinical Practice: The Experience of Cochin University Hospital, Paris, France



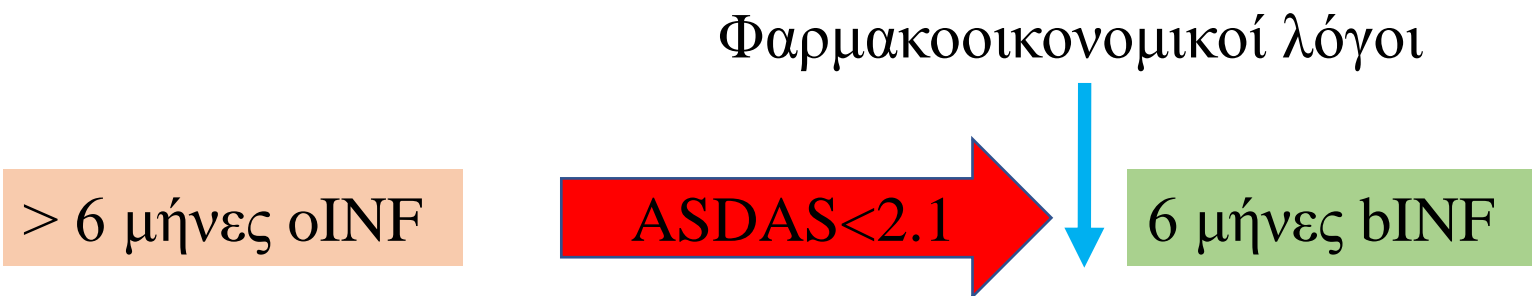
23%  
\* 80%

Καμιά συσχέτιση με μεταβολή κλινικών ή εργαστηριακών δεικτών BASDAI 2,94 vs 3,18  
47/59 επιστροφή στο rINFX  
5 Διακοπή rINFX

PA 31 / ΑξΣπΑ 131/ ΦΝΕ 64

# Safety and Efficacy of Switching from Originator to CT-P13 Infliximab Biosimilar in Patients Affected By Spondyloarthritis. a 6-Month Observational Study

3 Κέντρα  
 36 Ασθενείς  
 18 ΑΣ  
 7 ΦΝΕ ΣπΑ  
 8 ΨΑ  
 3 ΑδΣπΑ



	Κατά την αλλαγή	6 μήνες μετά	p
BASDAI	2,66 ± 1,6	2,5 ± 1,4	p=0,31
BASFI	2.3 ± 1.3	2.2 ± 1.2	p= 0.051
ASDAS <sub>CRP</sub>	1.39 ± 0.4	1.38 ± 0.4	p= 0.8
DAS <sub>28CRP</sub>	2.66 ± 0.69	2.67 ± 0.34	p=0.93
MASES	0.33 ± 0.6	0.2 ± 0.4	p= 0.08
VAS πόνος	18.1 ± 14.7	16.7 ± 11.3	p= 0.55
ΑΕ			p=0.13
Διακοπή		2 (5,5%) (Ψωρίαση)	

## **Biosimilar Infliximab Treated-Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis in France: Characteristics and Clinical Outcomes**

REFLECT: 627 Ασθενείς 35 κέντρα

**339** με ρευματικά νοσήματα αναλύθηκαν

**83 PA** (22.9% ♂ □ ΜΗ  $61.7 \pm 10.2$  ΜΧΔ 13.4 έτη),

**213 ΑξΣπΑ** (59.6% ♂ ΜΗ  $48.0 \pm 13.3$  ΜΧΔ 11.5 έτη),

**43 ΨΑ** (37.2% ♂ ΜΗ  $53.4 \pm 15.1$  ΜΧΔ 8.6 έτη).

CT-P13 πριν την ένταξη (64.9% PA , 69.9% ΑξΣπΑ, και 77.1% ΨΑ)

ΜΔΘ CT-P13 8.5 μήνες PA, 12.9 ΑξΣπΑ 7.9 ΨΑ

Προηγούμενη θεραπεία με άλλα bDMARDs εκτός 39.2% PA, 29.9% ΑΣ 40.0% ΨΑ

**Αλλαγή από oINF σε CT-P13** 41.9% PA, 49.7% ΑξΣπΑ, 42.9% ΨΑ

Ρυθμός ύφεσης στην έναρξη: 19 (26.8%), 27 (23.7%), 14 (45.2%)

## **Biosimilar Infliximab Treated-Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis in France: Characteristics and Clinical Outcomes**

ΡΑ 1η έγχυση CT-P13: διάμεση τιμή DAS28 4.9 και 2.5 για τους IFXn και INFs

ΨΑ: διάμεση τιμή DAS28 3.5 και 2.2

ΑξΣπΑ: διάμεση τιμή BASDAI 5.5 και 2.1

BASFI 5.1 και 2.8 στους IFXn και IFXs

Ύφεση στους 6 μήνες : 48.5% ΡΑ, 37.7% ΑξΣπΑ.

**Μείωση διάμεσων τιμών δεικτών** δραστηριότητας νόσου από την 1<sup>η</sup> χορήγηση του CT-P13

IFXn και **στασιμότητα** για τους IFXs με ΡΑ και ΑξΣπΑ

CT-P13: **ασφαλές, αποτελεσματικό σε IFX-naive και IFXs**

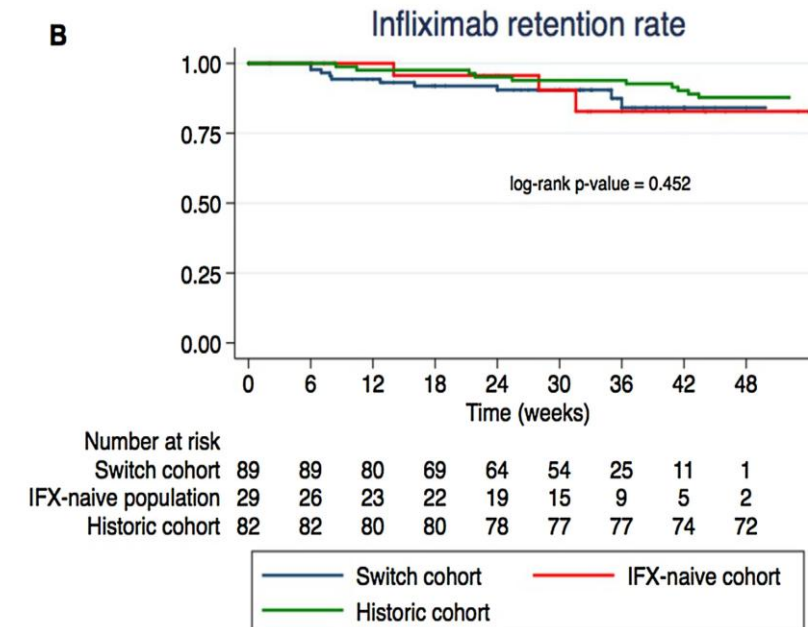
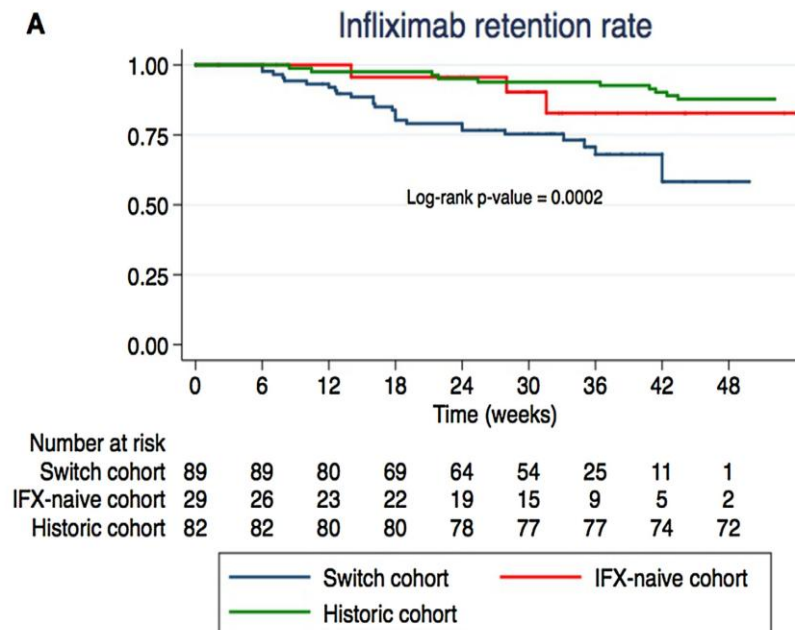
Ασφάλεια χωρίς νέα συμβάντα

Original article

## Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: The weight of patient acceptance

Analyses of association between switch failure, patient and disease characteristics at inclusion.

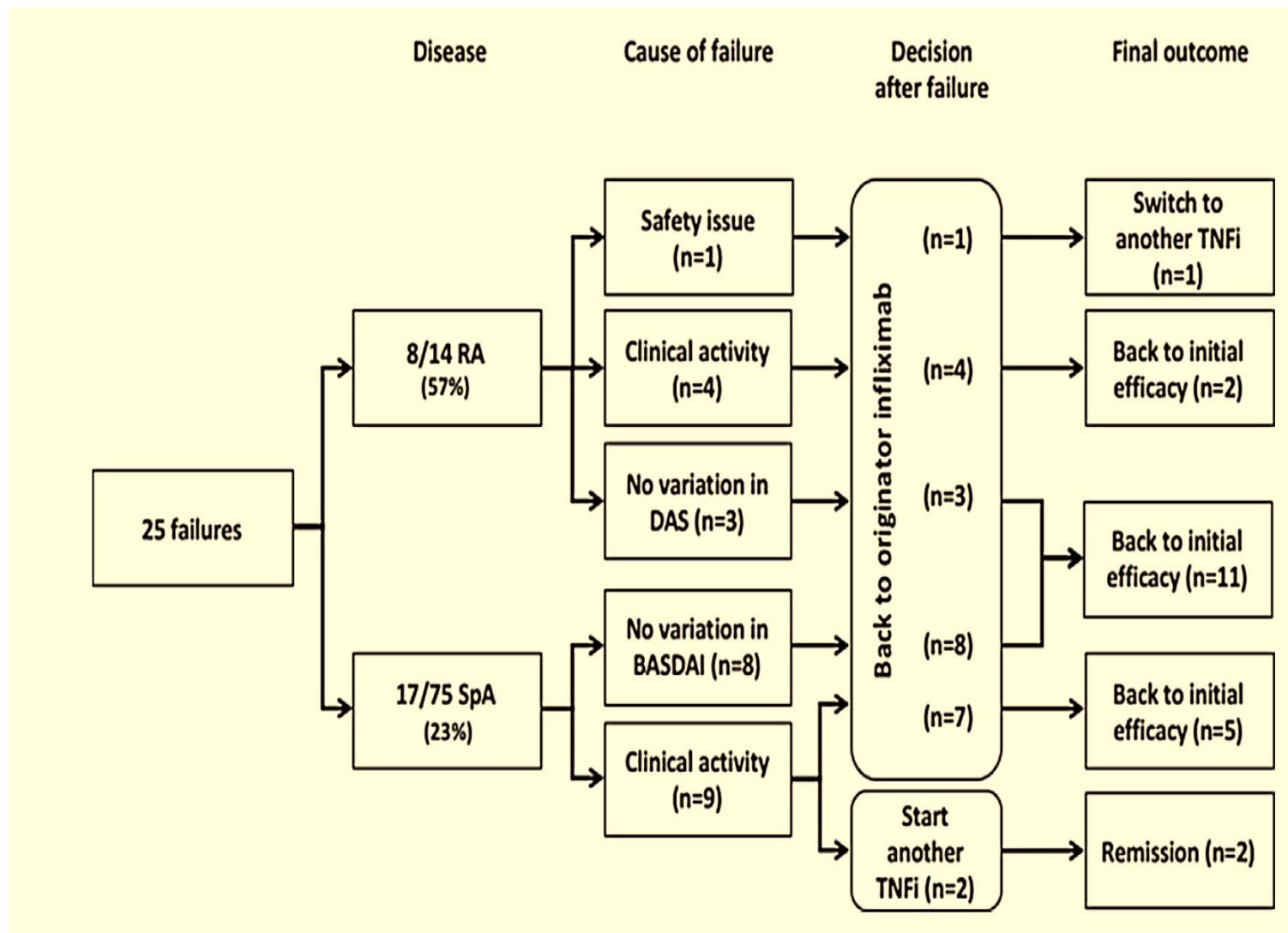
	Retention population (n=64)	Failure population (n=25)	Univariate analysis P-value	Multivariate analysis P-value
<i>Patient characteristics</i>				
Age	49,3 (1.65)	53,5 (2.64)	NS	
Male sex	63%	44%	0.11	0.255
<i>Disease characteristics</i>				
Disease duration, mean (S.D.)	15,1 (1,10)	18 (2,46)	NS	
Type of disease			0.02	0.061
Rheumatoid arthritis	6	8		
Spondyloarthritis	58	17		
<i>Treatment characteristics</i>				
Number of lines of biotherapy, mean (S.D.)	1,8 (0,11)	1,8 (0,22)	NS	
Infliximab infusion rhythm, mean (S.D.)	7,6 (0,23)	7,4 (0,25)	NS	
Infliximab infusion dose, mean (S.D.)	4,6 (0,16)	4,2 (0,20)	NS	
Number of infliximab infusions, mean (S.D.)	44,7 (3,29)	54,6 (7,48)	0.10	0.053
csDMARD	59%	68%	NS	
Dose, mean (S.D.)	12,8 (0,84)	10,8 (1,29)	NS	





Original article

Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life:  
 The weight of patient acceptance





## Benepali Switches in Clinical Practice – a Positive Single Centre Experience

- ETN → SB4, 3<sup>ος</sup> /17 - 10<sup>ος</sup> /17,
- Προοπτική μελέτη παρατήρησης μεμονωμένου κέντρου PA, ΨΑ, ΑΣ
- Δραστηριότητα νόσου και CRP πριν, και 3-6 μήνες μετά την αλλαγή.
- Αίτια απόσυρση SB4

	ETN	SB4	p
DAS-28	2.82 ± 1.49	3.03 ± 1.47	0.344
BASDAI	3.27 ± 2.59	3.32 ± 2.24	0.893
VAS ΣΣ	3.22 ± 2.95	4.12 ± 2.99	0.108
68 TJC	4.26 ± 10.55	3.81 ± 9.76	0.565
66 SJC	0.78 ± 1.97	0.93 ± 1.64	0.475

- CRP συγκρίσιμη (p=0.363).
- 144 (91.14%) συνέχιση SB4 6 μήνες.
- 14 (8.9%) επιστροφή σε ETN από SB4:
- 4 ΑΣ (2.5%) έξαρση
- 7 (4.4%) ήπιες ΑΕ (κνησμός (2), εξάνθημα (1), ζάλη (1), εκχυμώσεις (2) θόλωση όρασης (1))
- 3 PA (1.9%) υποκειμενική επιδείνωση με αμετάβλητο DAS
- Και οι 14 βελτιώθηκαν με το ETN.

Εξοικονόμηση κόστους ύψους £ 370.000 / έτος στο NHS

## Benefit Study: Results of Interim Analysis of a Pan-European Observational Study to Evaluate Real-World Effectiveness of SB4 Following Transition from Originator Etanercept (ETN) in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) or Axial Spondyloarthritis (AxSpA)

- 600 PA ή ΑξΣπΑ
- 6 μήνες σταθερή δόση οETN,
- Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία και Ισπανία.

	PA (N=163)	ΑξΣπΑ (N=92)
DAS-28 6 μήνες πριν το SB4 (n = 146)	2.0 (0.92)	--
DAS-28 3 μετά το SB4 (n= 85)	2.2 (1.87)	--
Μεταβολή DAS-28 3 μήνες μετά το SB4 (n= 79)	0.2 (0.84)	--
BASDAI 6 πριν το SB4 (n = 76)	--	3.0 (2.02)
BASDAI 3 μήνες μετά το SB4 (n= 42)	--	3.4 (2.29)
Μεταβολή BASDAI 3 μήνες μετά το SB4 (n = 37)	--	0.4 (1.35)

3 μήνες: Τα δεδομένα δεν είναι ενδεικτικά απώλειας αποτελεσματικότητας

To be continued.....



# Αξιολόγηση της παραμονής στη θεραπεία των ασθενών που ξεκινούν θεραπεία με το SB4 σε σύγκριση με την ετανερσέπτη αναφοράς

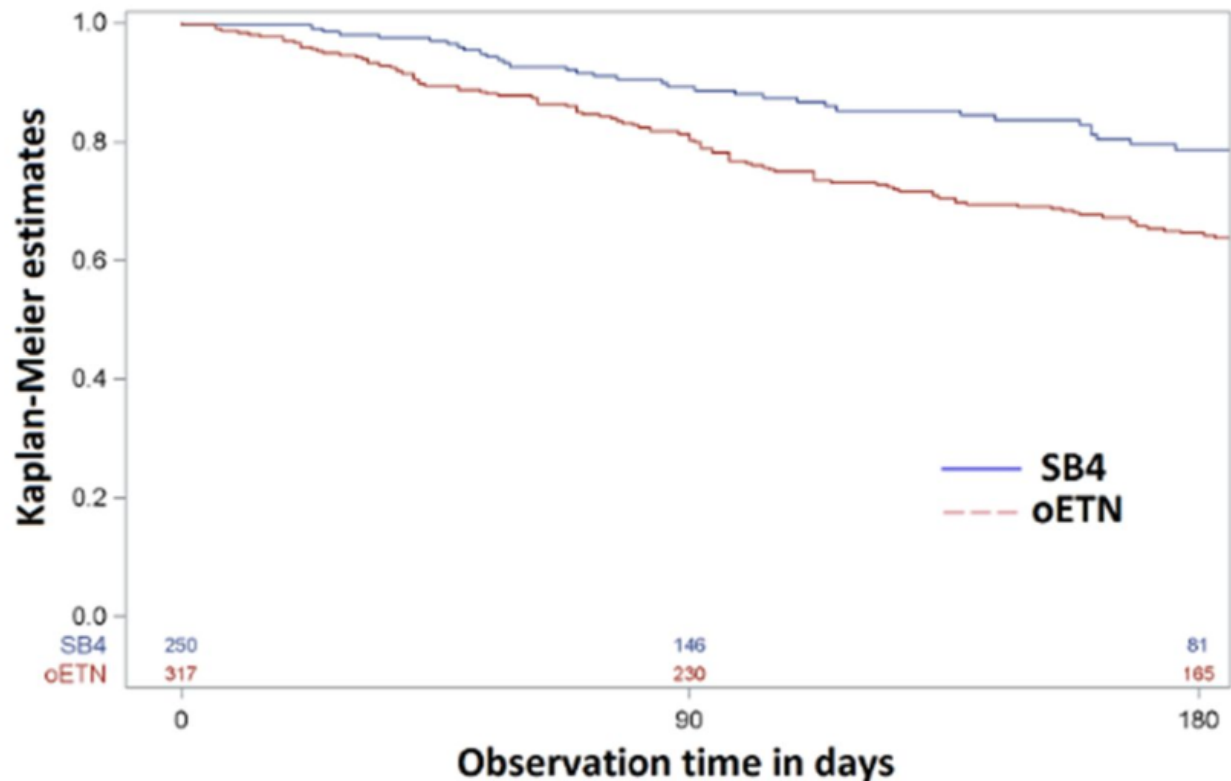
**283** ξεκίνησαν θεραπεία με το **SB4** και **369** έλαβαν **ETN** αναφοράς

- Επιπλέον **355** ενταγμένοι στο μητρώο RABBIT άλλαξαν σε **SB4** κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης
- 40% είχε λάβει ETN στο παρελθόν, 39% άλλο βιολογικό παράγοντα
- 21% csDMARD ή δεν είχε λάβει κάποια φαρμακευτική αγωγή στο παρελθόν

Χαρακτηριστικά έναρξης	SB4	οETN	p
Διάρκεια νόσου (έτη)	8	9	–
≥3 συννοσηρότητες	40%	47%	0.04
Παρθένοι σε βιολογικό % (n)	88% (250)	86% (317)	–



# Συγκρίσιμα ποσοστά διατήρησης στη θεραπεία σε διάστημα 6 μηνών για SB4 και oETN



Treatment continuation in patients enrolled with SB4 or oETN who were bionative until enrollment.



# Παρόμοια προφίλ ασφάλειας μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων

Μετά την έναρξη	SB4	οETN
Διακοπή θεραπείας κατά τις πρώτες 90 ημέρες %(n)	8% (20)	17% (54)
Διακοπή θεραπείας κατά τις πρώτες 180 ημέρες %(n)	6% (14)	15% (46)
Λόγοι διακοπής (n)		
AEs	59% (20)	49% (49)
ISRs*	35% (7 /20)	49% (24 /49)
Απώλεια απάντησης	26% (9)	31% (31)

\*Συχνότερη αιτία διακοπής τις πρώτες 180 ημέρες.



CrossMark

Adv Ther (2018) 35:1295–1332  
<https://doi.org/10.1007/s12325-018-0742-9>

REVIEW

# **Non-medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Inhibitors to Their Biosimilars: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies**

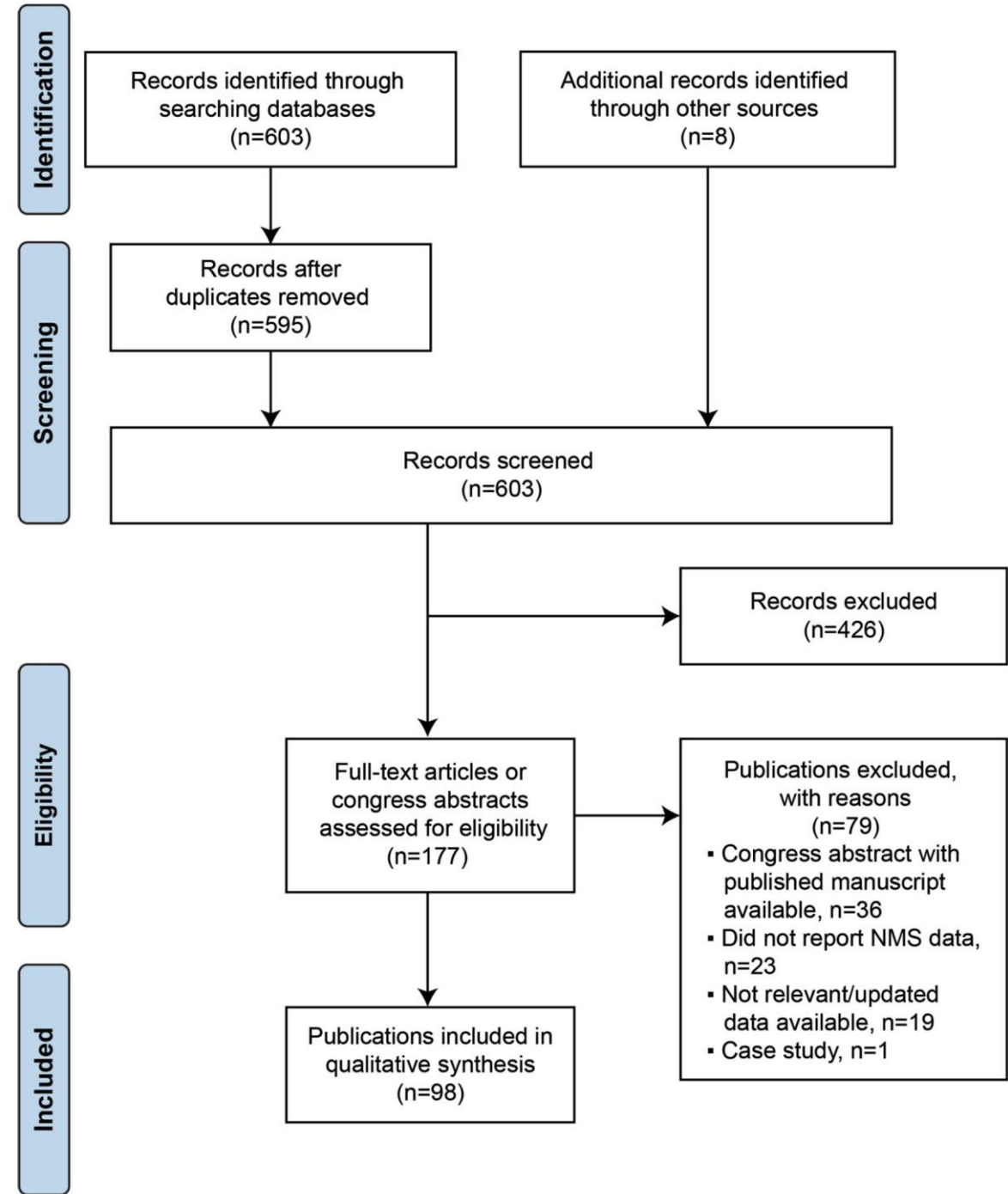
# Απαραίτητα στοιχεία σχεδιασμού μελετών κατάλληλης εκτίμησης Ασφάλειας, Αποτελεσματικότητας, Ανοσογονικότητας σε αλλαγή για μη ιατρικούς λόγους

1. Τυχαιοποιημένες, Διπλά τυφλές μελέτες
2. Επαρκώς ελεγχόμενες
3. Επαρκώς ισχυρές
4. Με πολλαπλές αλλαγές
5. Με εκτίμηση ανοσογονικότητας
6. Επαρκή διάρκεια παρακολούθησης
7. Εξατομικευμένη αναφορά εξελίξεων ανά ασθενή-επίπεδο

Στοιχείο	Αιτιολόγηση
Τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές	Εξασφαλίζει σύγκριση μεταξύ ομοιογενών πληθυσμών και μειώνει/ελέγχει επηρεασμούς
Επαρκής έλεγχος	Επιτρέπει την εκτίμηση της επίδρασης μιας παρέμβασης που διαφέρει μεταξύ των ομάδων της μελέτης
Ικανοποιητική ισχύς	Επιτρέπει την στατιστική υποστήριξη της αλληλεπίδρασης των εκβάσεων στο σύνολο που αντιπροσωπεύεται στον πληθυσμό της μελέτης
Πολλαπλές αλλαγές	Μπορεί να εκμαιεύσει μια πρωτογενή ενισχυμένη απάντηση όταν το υποκείμενο εκτίθεται σε διαφορετικές ομάδες επιτόπων (αντιγονικούς καθοριστές)
Εκβάσεις σχετιζόμενες με την ανοσογονικότητα	Πιθανή παθοφυσιολογική και κλινική απάντηση στην αρχική ενισχυμένη επίδραση από την αλλαγή
Επαρκής παρακολούθηση	Επιτρέπει την ανίχνευση όψιμης χαμηλής συχνότητας αντιγονικότητας
Εξατομικευμένα επίπεδα έκβασης	Επιτρέπει στη μελέτη να απευθύνεται σε οποιονδήποτε ασθενή



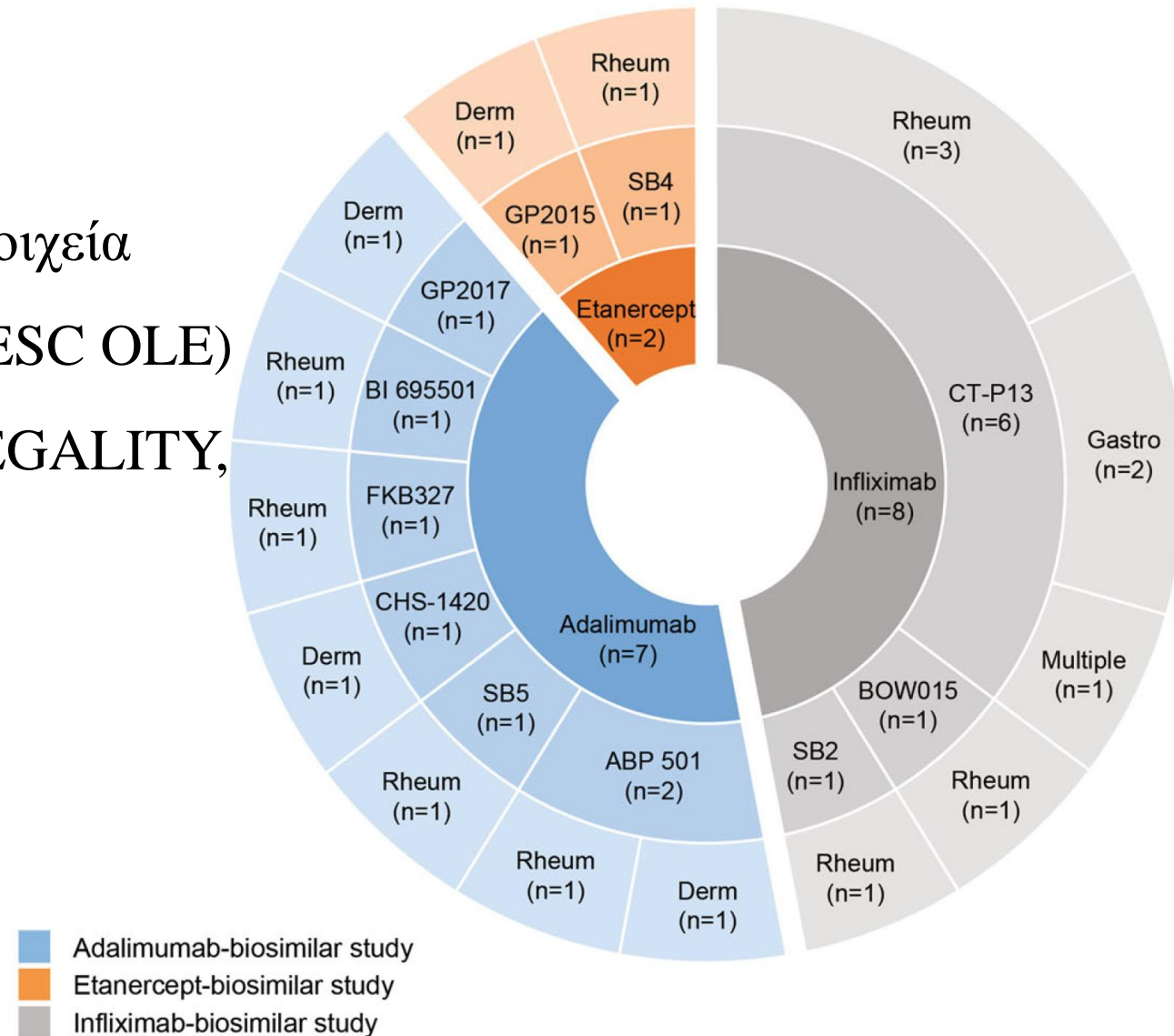
# Non-medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Inhibitors to Their Biosimilars: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies



## Non-medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Inhibitors to Their Biosimilars: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies

- Καμία δεν εξέταζε και τα 7 απαραίτητα στοιχεία
- 2 (12%) 5 στοιχεία (NORSWITCH ARABESC OLE)
- 3 (18%) πολλαπλές αλλαγές (ADACCESS, EGALITY, ARABESC OLE)

## 17 Τυχαιοποιημένες μελέτες



## Non-medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Inhibitors to Their Biosimilars: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies

36 (49%) ΓΑΣΤΡ

30 (41%) ΡΕΥΜ

4 (5%) ΔΕΡΜ

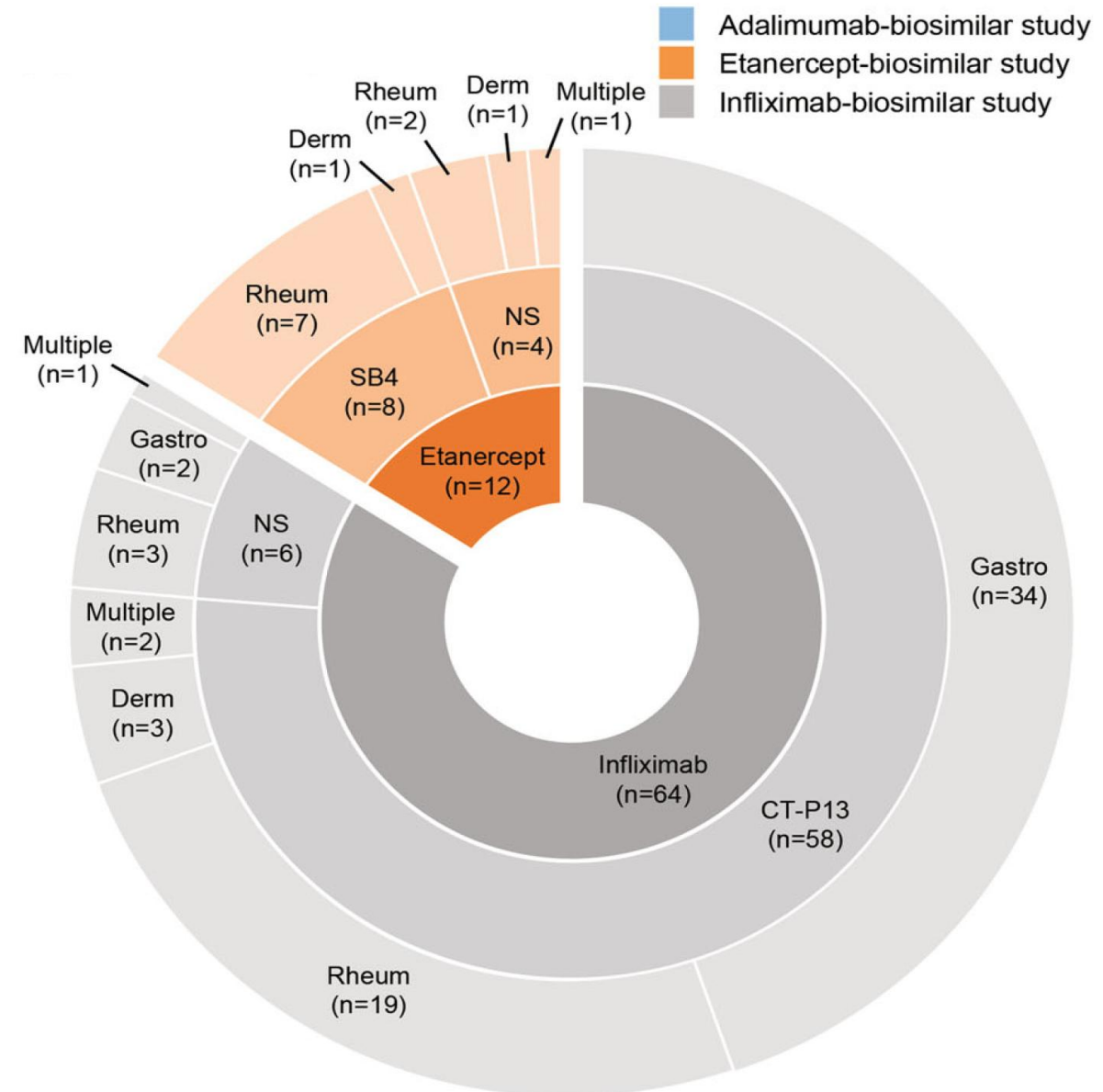
4 (5%) Πολλαπλές

64 (86%) INFJ

12 (16%) ETN

- 12 (16%) σύγκριση με ιστορική ομάδα ασθενών ή με παράλληλη ομάδα υπό φάρμακο αναφοράς
- 52 (72%) μικρός αριθμός ασθενών (<100)

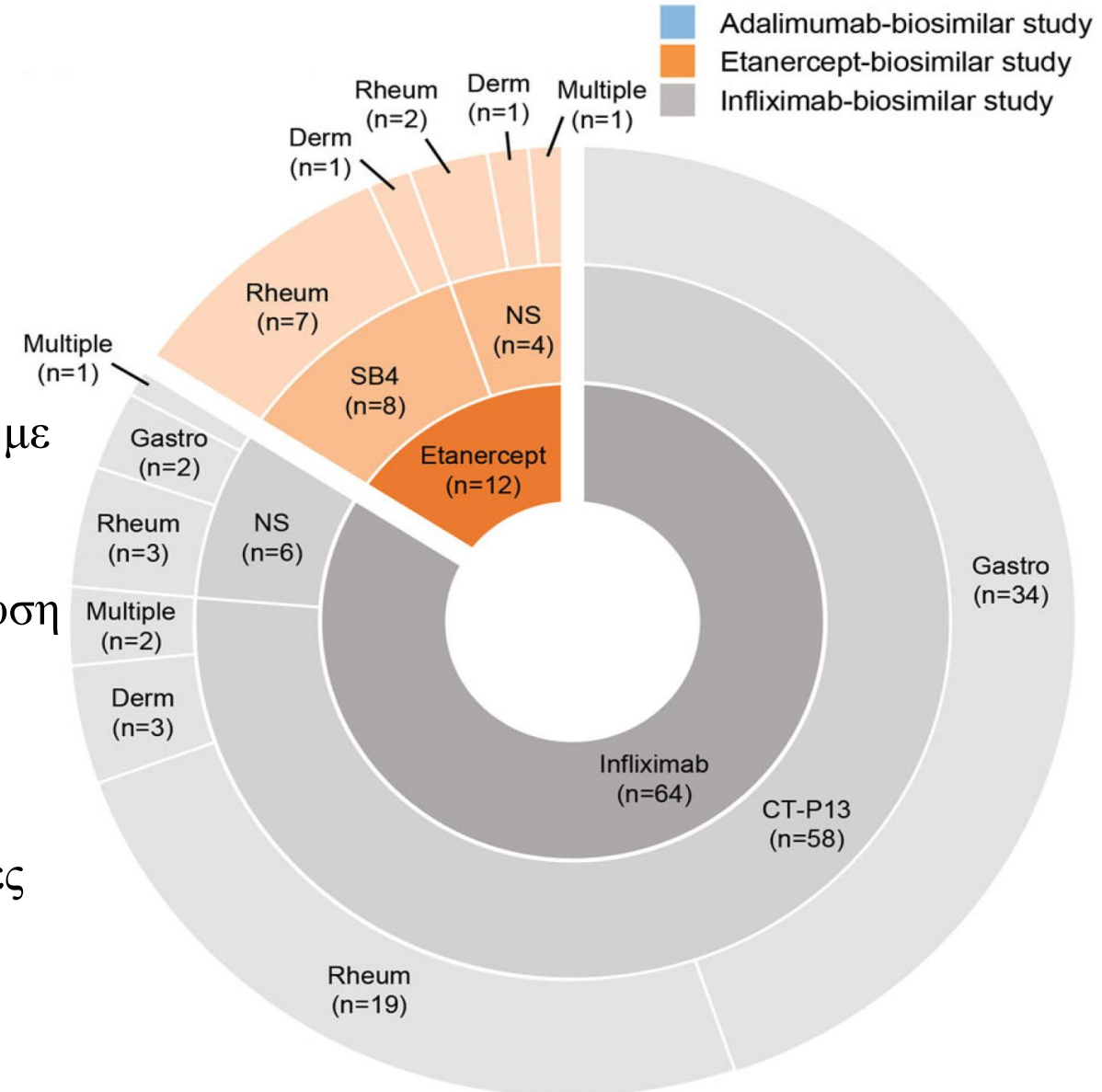
## 74 μελέτες RWE



## Non-medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Inhibitors to Their Biosimilars: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies

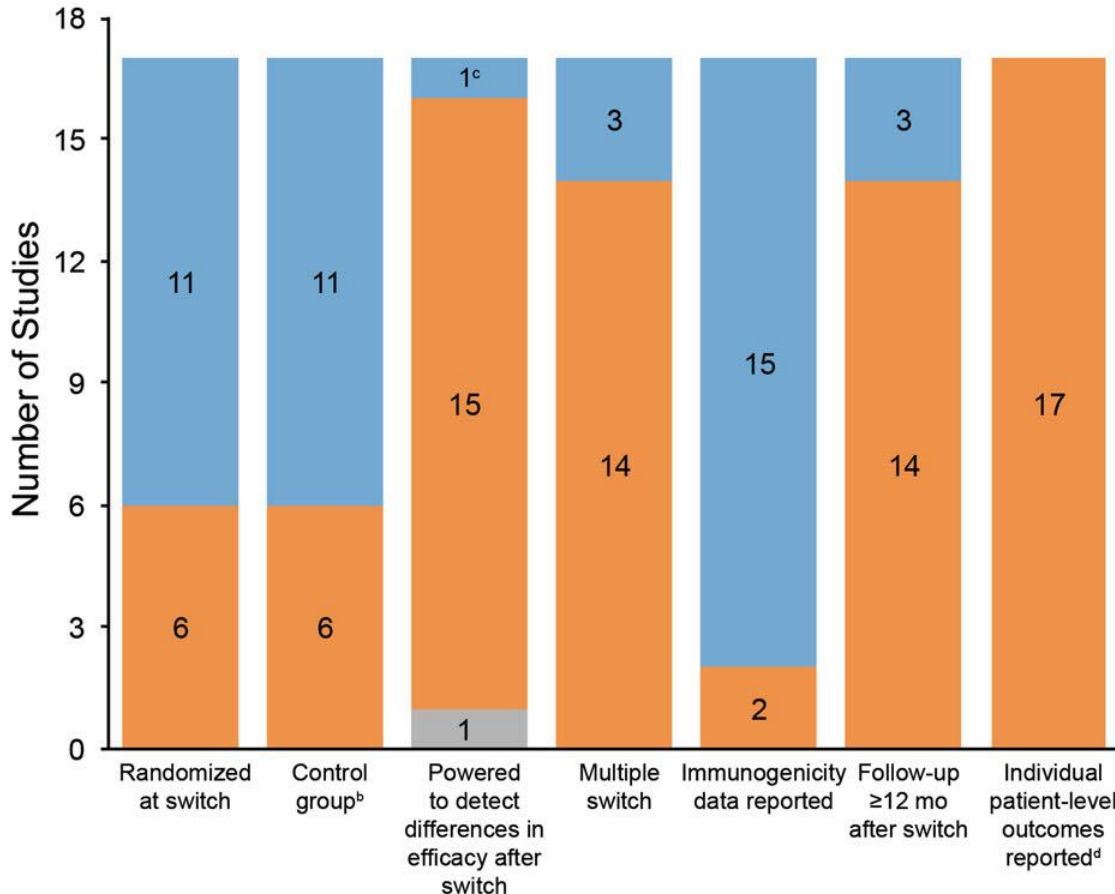
- Καμιά δεν εξέταζε και τα 7 απαραίτητα στοιχεία
- Όλες εξέταζαν μια αλλαγή από oB σε bB
- Καμιά τυχαιοποιημένη τη στιγμή της αλλαγής
- 26 (35%) ανέφεραν επαναφορά στο oB μεταξύ ασθενών με επιδείνωση ή για άλλους λόγους
- Οι περισσότερες δεν ανέφεραν αν είχαν ισχύ για ανίχνευση διαφορών αποτελεσματικότητας και ασφάλειας
- 25 (34%) ανέφεραν δεδομένα ανοσογονικότητας
- 65 (88%) παρακολούθηση μετά την αλλαγή 1,7 -24 μήνες
- 21 (32%)  $\geq 12$  μήνες

## 74 μελέτες RWE

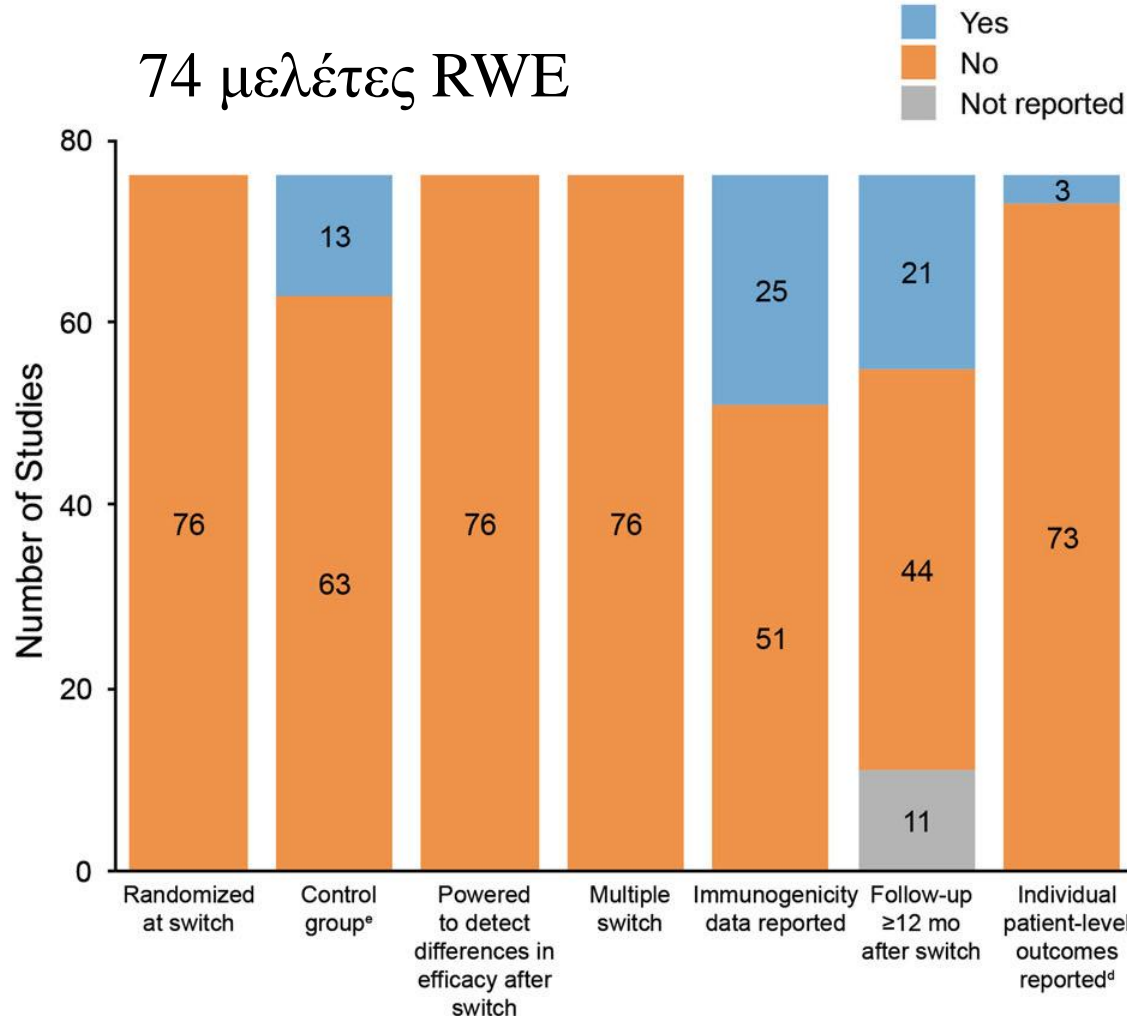


# Εκπλήρωση απαραίτητων στοιχείων για την ορθότητα των μελετών

17 Τυχασιοποιημένες μελέτες



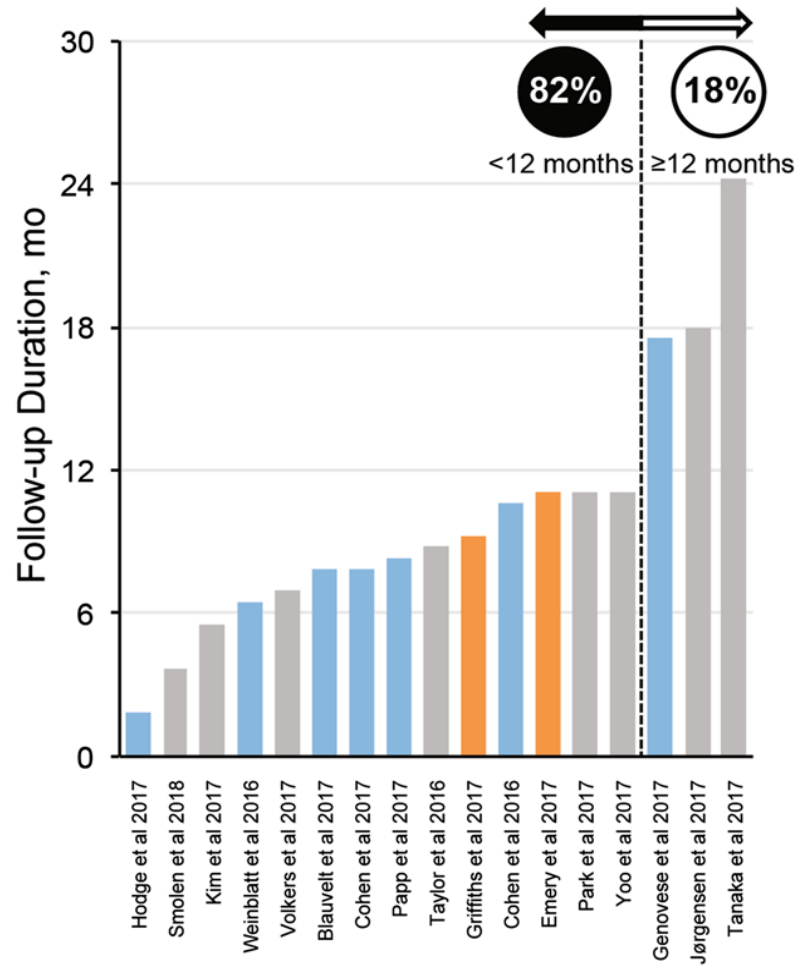
74 μελέτες RWE



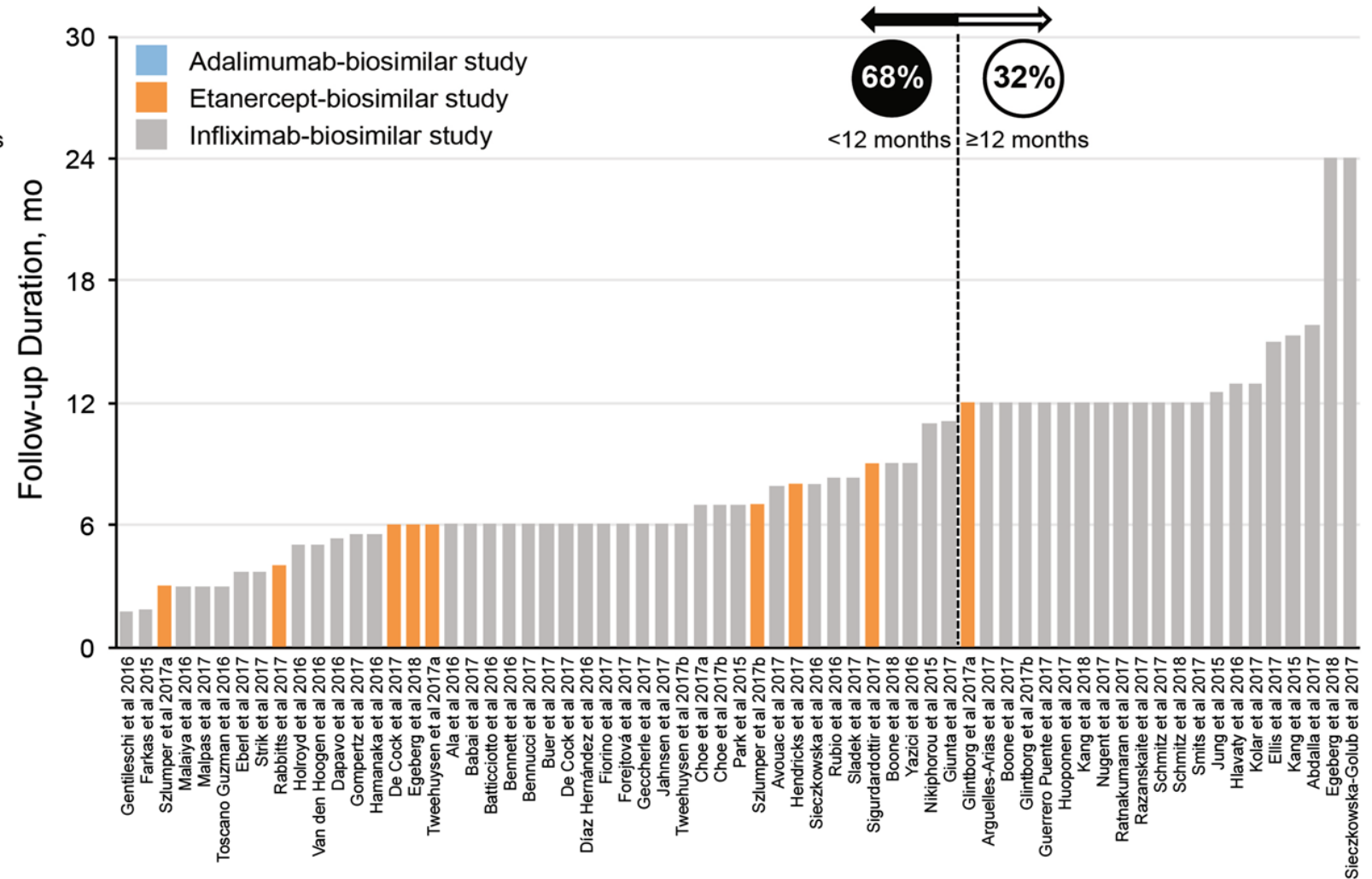


# Διάρκεια παρακολούθησης μετά την αλλαγή

17 Τυχασιοποιημένες μελέτες



74 μελέτες RWE





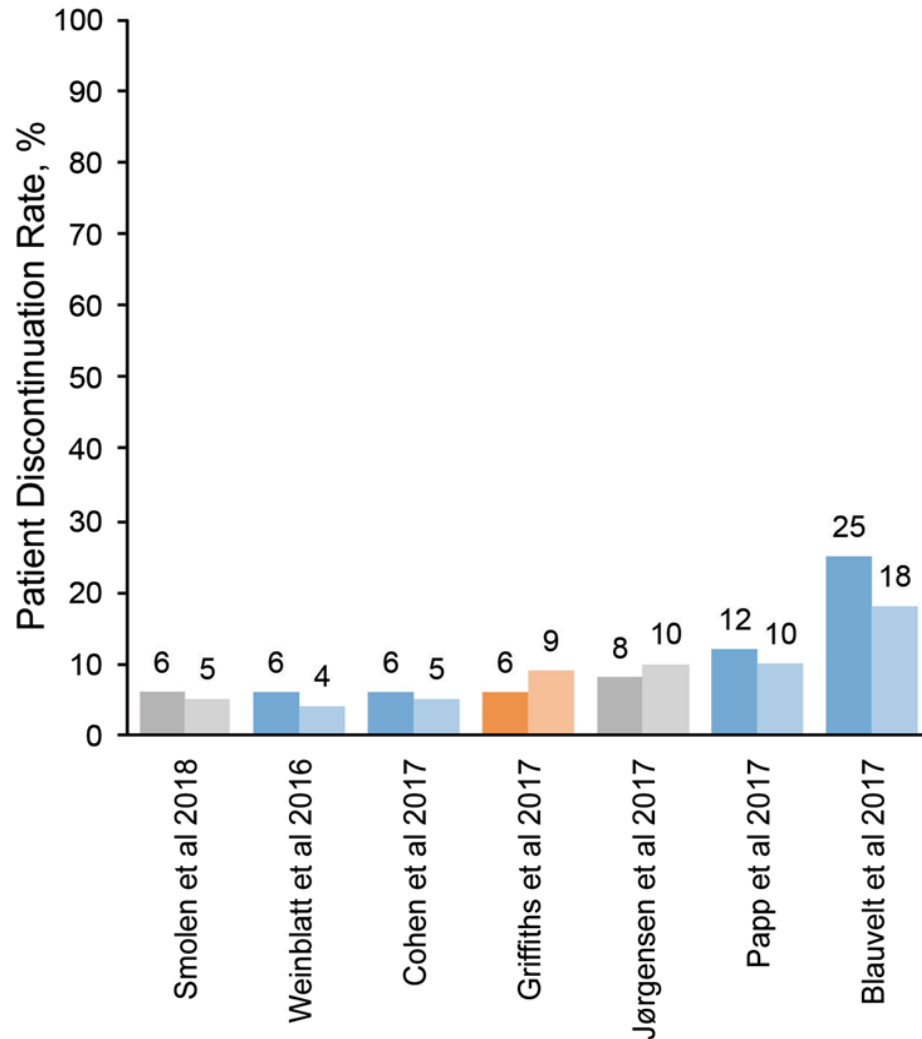
# Διακοπή Θεραπείας στις τυχαιοποιημένες μελέτες

Από τις 17 RCTs:

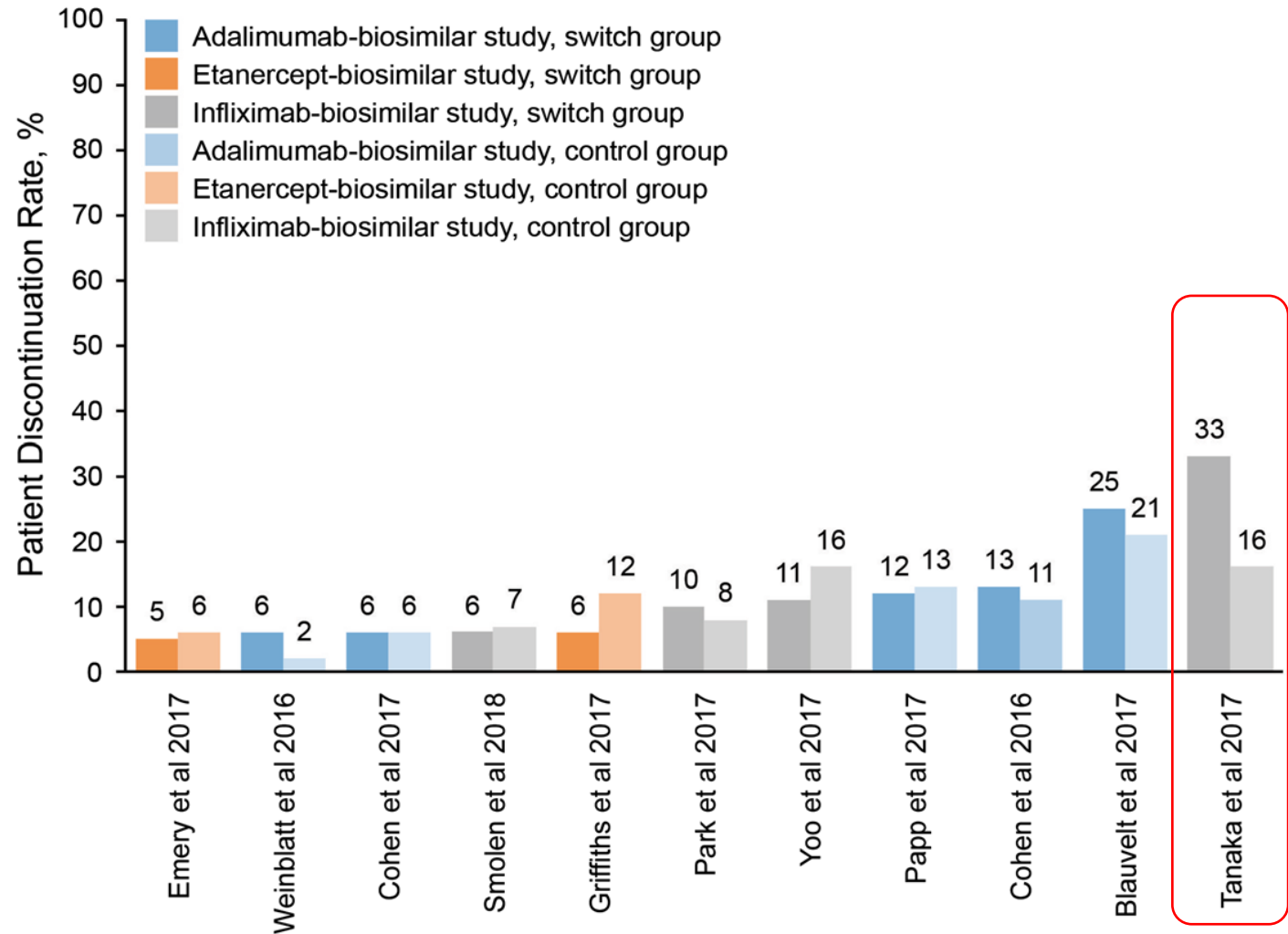
- 12 (71%) ανέφεραν ποσοστά διακοπής
- Συνολικά ποσοστά διακοπής 5-33% στις ομάδες αλλαγής  
4-18% στις ομάδες σύγκρισης
- Αποκλίνουσες τιμές διακοπής
- Αριθμητικά ελάχιστα μεγαλύτερες στις ομάδες αλλαγής σε κάποιες μελέτες και αντίθετα σε άλλες

# Διακοπή Θεραπείας στις τυχαίοποιημένες μελέτες

**(a) Control group: originator continuers**



**(b) Control group: biosimilar continuers**



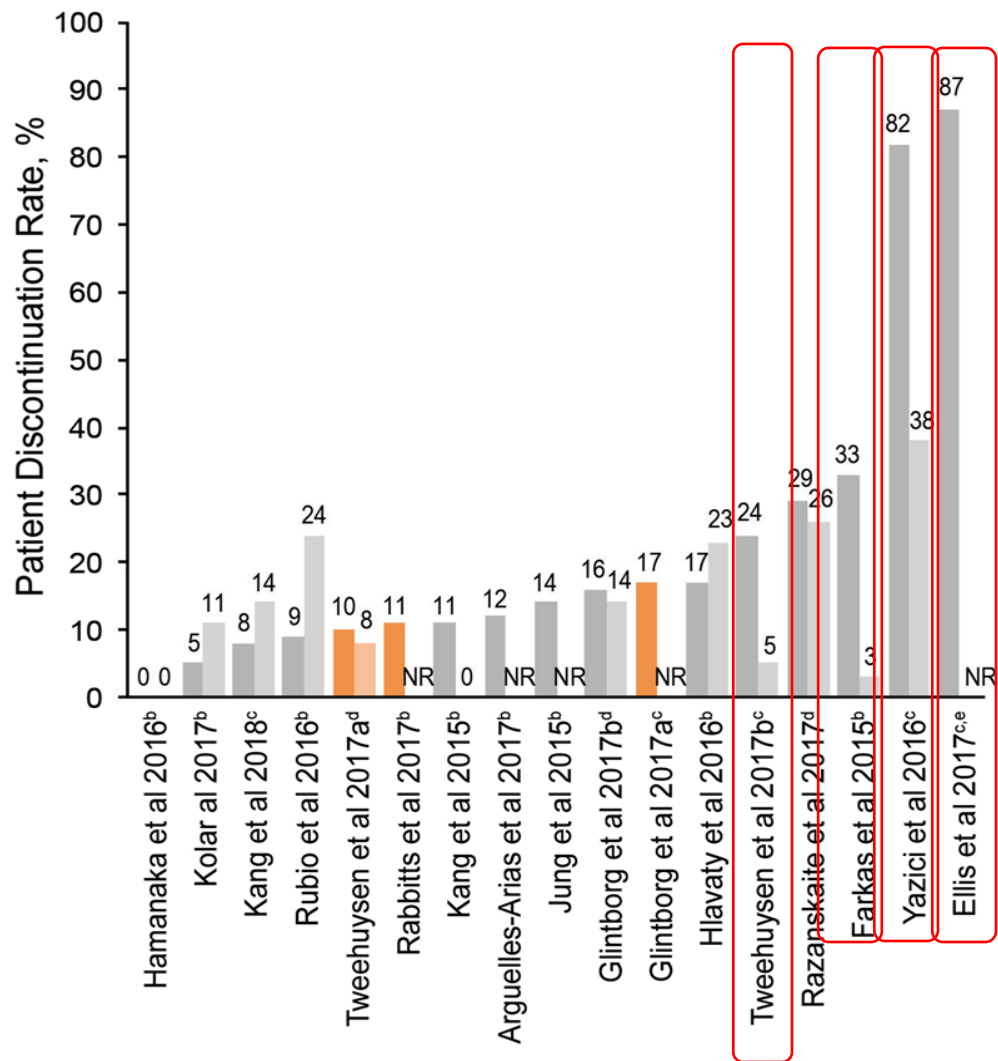
# Διακοπή Θεραπείας στις RWE μελέτες

Στις 74 RWE:

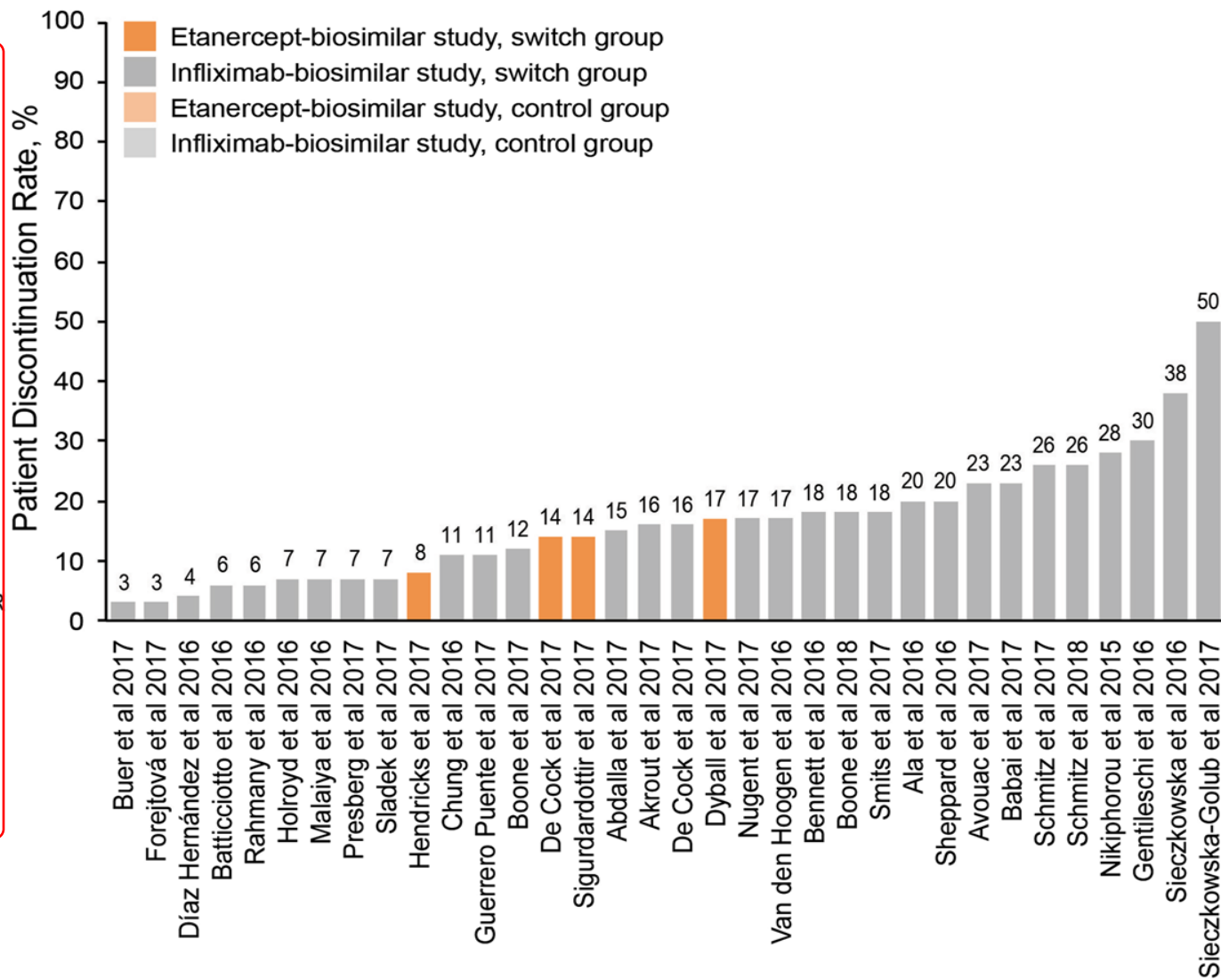
- Ρυθμός διακοπής μεγαλύτερη ποικιλία σε σχέση με RCTs
  - INFX: 0-87%
  - ETN: 8-17%
  - ΓΑΣΤΡ: 0-50%
  - ΡΕΥΜ 3-87%
- Μόνο 8 (11%) σύγκριση με ιστορική /παράλληλη ομάδα φαρμάκου αναφοράς με αποκλίνοντα αποτελέσματα.
- Σε 3 μελέτες οι διακοπές αριθμητικά ελαφρά χαμηλότερες σε συνεχίζοντες vs αλλαγή 8 vs 10%, 14 vs 16%, 26 vs 29%
- Σε 1 μελέτη υψηλότερη 14 vs 8%
- Σε 4 μελέτες εμφανείς διαφορές σε συνεχίζοντες vs αλλαγή 34 vs 87%, 3 vs 33%, 5 vs 24%, 38 vs 82%

# Διακοπή Θεραπείας στις RWE μελέτες

(a) RWE studies with control groups



(b) RWE studies without control groups



# Συνοπτικά

Καμιά μελέτη RCT και RWE πλήρης από απαιτούμενα στοιχεία

Ειδικά για τις RW:

- Αναφορές διακοπής: μεγάλες διαφορές, μη συμπερασματικές
- Μικροί αριθμοί ασθενών και ετερογενείς
- Μικρή περίοδος παρακολούθησης
- Χωρίς ομάδα ελέγχου
- Ανοσογονικότητα?
- Εξατομικευμένη ανάλυση σε επίπεδο ασθενή
- Καμιά δεν είχε την ισχύ για ανίχνευση διαφορών αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μετά την αλλαγή

The results of this systematic review support this concept and demonstrate that the current evidence on the safety and efficacy of non-medical switching from the originator biologic to its biosimilar is **inconclusive and inconsistent.**

# Άλλα μειονεκτήματα RWE

- Ομαδοποίηση ενδείξεων
- Ποικιλία διάρκειας νόσου και διάρκειας θεραπείας
- Μικτοί πληθυσμοί (παρθένοι και σταθεροί )
- Μη καθορισμός κατάστασης νόσου πριν την αλλαγή
- Αναφορά συνοδών θεραπειών για τη νόσο πριν και μετά την αλλαγή
- Δοσολογία μετά την αλλαγή



# Κατευθύνσεις για αλλαγή σε βιοομοειδές

1. Η απόφαση για αλλαγή πρέπει να βασίζεται σε επιστημονικά δεδομένα (και RW)
2. Η οποιαδήποτε αλλαγή σε συνεργασία με τον ασθενή και μετά από ενημέρωση
3. Δεν μεταφέρονται τα δεδομένα αλλαγής ενός βιοομοειδούς για άλλα ακόμη και της ίδιας χημικής ουσίας
4. Δεν επιτρέπεται η αλλαγή σε επίπεδο φαρμακείου
5. Στενή παρακολούθηση των ασθενών μετά από αλλαγή για ΑΕ (αναφορά σε βάση δεδομένων και φαρμακοεπαγρύπνηση)
6. Η απόφαση αλλαγής εξατομικευμένα με βάση την υποκείμενη νόσο, χαρακτηριστικά του ασθενή, συννοσηρότητα, τύπος του φαρμάκου αναφοράς, επιθυμία ασθενή



**ΕΑΡΙΝΕΣ  
ΗΜΕΡΕΣ**  
Ρευματολογίας

**31/05  
02/06**  
2019

**Elite Hotel**  
Καλαμάτα

