

## Leki biopodobne stosowane w reumatologii

### *Biosimilars in the treatment of rheumatic diseases*



#### Piotr Wiland

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu  
Chair and Department of Rheumatology and Internal Diseases, Medical University of Wrocław

**Słowa kluczowe:** leki biopodobne, inhibitory TNF, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

**Key words:** biosimilars, TNF inhibitors, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis.

#### Streszczenie

Dostępność leków biopodobnych o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie przy niższej cenie może zwiększyć liczbę chorych poddanych leczeniu biologicznemu. CT-P13 jest lekiem biopodobnym do infliksymabu, który był porównywany z lekiem innowacyjnym w dwóch badaniach klinicznych. Oba badania miały na celu ocenę potencjalnej równoważności obu leków zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Medycznej. Badanie PLANETRA było badaniem III fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo CT-P13 w porównaniu z infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem u 602 chorych z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. Badanie PLANETAS było badaniem I fazy, które miało na celu ocenę farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa obu leków – biopodobnego i innowacyjnego – podawanych w monoterapii u 250 chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Obie próby są pierwszymi na świecie badaniami klinicznymi, w których udowodniono porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leku biopodobnego i leku referencyjnego w terapii chorób reumatycznych.

#### Summary

The availability of biosimilar versions of biopharmaceuticals with comparative efficacy and safety but at a lower cost may increase the number of patients treated with biological agents. CT-P13 is a biosimilar infliximab that was compared to innovator infliximab in two clinical trials to assess its potential non-inferiority to the reference product according to the EMA guidelines. The PLANETRA trial was a phase III study that evaluated the efficacy and safety of CT-P13 compared to infliximab in combination with methotrexate in 602 patients with active rheumatoid arthritis. The PLANETAS trial was a phase I study that compared the pharmacokinetics, efficacy and safety of both agents as monotherapy in 250 patients with ankylosing spondylitis. Both studies are the first clinical trials to demonstrate unequivocal efficacy and safety of a biosimilar for the treatment.

#### Wstęp

Wprowadzenie inhibitorów czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) do leczenia chorób zapalnych stawów na przełomie XX i XXI wieku miało kluczowe znaczenie. U dużego odsetka osób poddanych temu sposobowi terapii dochodzi do zahamowania postępującego procesu zapalnego. Wysoce skuteczne leczenie jest jednocześnie kosztowne; są to najczęściej białka o dużej masie cząsteczkowej i złożonej budowie pierwszo-, drugo- oraz trzeciorzędowej. W świadomości wielu reumatologów leczenie biologiczne w medycynie ma zastosowanie przede wszystkim w chorobach reumatycznych.

#### Introduction

The introduction of tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors to treatment of rheumatic inflammatory diseases at the turn of the 20<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> centuries was of breakthrough importance; in a large percentage of patients subjected to that method of treatment inhibition of the progressing inflammatory process was observed. The highly effective therapy is also expensive; it usually includes high-molecular-weight proteins of complex, primary, secondary and tertiary structure. Many rheumatologists are aware of the fact that, in medicine, biological treatment finds use in the first place in rheumatic diseases. It

---

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Piotr Wiland, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel. +48 71 734 33 00, faks +48 71 734 33 09, e-mail: pwiland1@gmail.com

Praca wpłynęła: 26.08.2013 r.

Należy jednak pamiętać, że leki biologiczne są podawane w różnych dziedzinach medycyny, a ich początki można datować już w XIX w., gdy pojawiły się pierwsze szczepionki. Kolejnym etapem rozwoju leków biologicznych było podanie insuliny zwierzęcej w 1922 r., a 60 lat później wdrożenie do terapii pierwszego rekombinowanego białka – insuliny.

Leki biologiczne mogą być definiowane dość szeroko jako substancje pozyskiwane od żywych organizmów (ludzi, zwierząt, mikroorganizmów i roślin) i znajdujące zastosowanie w zapobieganiu, a także leczeniu chorób u ludzi. Węższa definicja leków biologicznych, zwanych też biofarmaceutykami, podaje, iż są to substancje wytwarzane metodami biotechnologicznymi (za pomocą linii żywych komórek roślinnych, zwierzęcych lub drobnoustrojów); zwykle leki te są białkami uzyskiwanymi dzięki rekombinacji genetycznej. Do tej grupy leków są zaliczane przeciwciała monoklonalne, hormony, cytokiny, czynniki krzepnięcia, szczepionki. Po wprowadzeniu w 1982 r. do leczenia insuliny ludzkiej przyszła kolej na hormon wzrostu (1985), interferon  $\alpha$  (1986), tkankowy aktywator plazminogenu (1987), epoetynę  $\alpha$  (1989). W latach 1990–2008 zostało zarejestrowanych ponad 150 leków biologicznych. W 1993 r. Food and Drug Administration (FDA) w Stanach Zjednoczonych zaaprobowała 90 leków małowcząsteczkowych (zwykle o masie cząsteczkowej nie większej niż 1000 daltonów); natomiast tylko 10 leków biologicznych. W 2004 r. te proporcje uległy odwróceniu – FDA zaaprobowała 45 leków o małej cząsteczce, a leków biologicznych już 56 [1]. W 2004 r. na świecie leki biologiczne sprzedano za sumę 56 miliardów dolarów [2], natomiast w 2012 r. sprzedaż samych trzech wiodących inhibitorów TNF- $\alpha$  osiągnęła kwotę 20 miliardów USD.

Produkcja tych leków jest więc bardzo atrakcyjna dla firm farmaceutycznych; upłynięcie terminu ochrony patentowej na dużą część leków biologicznych jest wyzwaniem dla firm farmaceutycznych, aby podejmowały się odtworzenia podobnych leków biologicznych. Dla płatnika stanowi natomiast okazję do znaczącego zmniejszenia cen tych kosztownych preparatów.

## Definicja leków biopodobnych

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) lek biologiczny biopodobny (*similar biological medicinal product*) definiuje się jako bioterapeutyczny produkt, który jest podobny do już zarejestrowanego leku biologicznego (tzw. leku referencyjnego) pod względem jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, przy czym podobieństwo jest określane jako nieobecność istotnych różnic w analizowanych parametrach [3]. W Europie przyjęła się nazwa leku biopodobnego, ale w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie używa się innych sformułowań, takich jak *follow-on biological* czy *subsequent-entry biologic*, co można określić jako lek bionastępczy.

should be kept in mind, however, that biological drugs are used in various branches of medicine and their origins date back to the 19<sup>th</sup> century when the first vaccines appeared. The successive stages of biological drugs development included the administration of animal insulin in 1922 and, 60 years later, the introduction to therapy of the first recombinated protein – insulin.

Biological drugs can be rather widely defined as substances derived from living organisms (humans, animals, micro-organisms and plants) and finding their use in prevention and treatment of diseases in humans. A narrower definition of biological drugs, also called biopharmaceuticals, says that they are substances produced by biotechnology methods (using live plant or animal cell lines or micro-organisms); usually those drugs are proteins obtained by genetic recombination methods. That group of medicines includes monoclonal antibodies, hormones, cytokines, blood-clotting factors, and vaccines. After the introduction of human insulin to treatment in 1982, the time came for growth hormone (1985), interferon  $\alpha$  (1986), tissue plasminogen activator (1987), and epoetin  $\alpha$  (1989). In the years 1990–2008, over 150 biological drugs were registered. In 1993 the US Food and Drug Administration (FDA) approved 90 low-molecular-weight drugs (usually with molecular mass not exceeding 1000 daltons) and only 10 biological drugs. In 2004, these proportions were reversed; the FDA approved 45 low-molecular-weight drugs, while the number of approved biological drugs was 56 [1]. In 2004, the global biological drug market amounted to 56 billion dollars [2], while in 2012 the sales of the three leading TNF- $\alpha$  inhibitors alone reached USD 20 billion.

Thus, the manufacture of such drugs is very attractive for pharmaceutical companies; an expiry of the patent protection for a significant number of biological drugs is a challenge for the pharmaceutical companies to try to reproduce similar biological drugs, while for the payer it is an opportunity to significantly reduce the price of those expensive drugs.

## Definition of biosimilars

According to the World Health Organization (WHO) a similar biological medicinal product is defined as a bioterapeutic product, similar to an already registered biological drug (so-called reference drug) in respect of quality, safety and effectiveness, and that similarity is described as absence of significant differences in the parameters analysed [3]. The name “biosimilar drug” has become customary in Europe, while in the USA and Canada other expressions are used, such as “follow-on biological” or “subsequent-entry biologic”, which can be understood as a “biosecondary” drug.

Legislacja unijna dotycząca leków biopodobnych sięga 2005 r. Pozwoliło to na wdrożenie procedur rejestracyjnych dla substancji będących lekami biopodobnymi wobec takich leków referencyjnych, jak ludzki hormon wzrostu, ludzki czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor* – GCSF) oraz erythropoetyny [4]. Wymaga się, aby leki biopodobne spełniały te same parametry fizykochemiczne i biologiczne co leki biologiczne referencyjne. W odróżnieniu od leków drobnocząsteczkowych parametry leków biologicznych mogą się zmieniać w ściśle określonych granicach, zarówno wewnątrz jednej serii, jak i pomiędzy seriami. Przykładem są tu leki innowacyjne – rytuksymab i etanercept. Dla obu tych leków wykazano, że już w okresie ich stosowania na rynku ich parametry fizykochemiczne i funkcjonalne się zmieniały [5]. Zmiany te mogą być stopniowe i małe lub skokowe (np. na skutek zmian w procesie technologicznym). Po wprowadzeniu tego typu zmian *European Medicines Agency* (EMA) wymaga odpowiednich badań porównawczych przed podjęciem decyzji, czy lek nadal może być wprowadzany na rynek. Można to sformułować tak, iż lek innowacyjny staje się z czasem „lekiem biopodobnym” do samego siebie.

Należy podkreślić, że wszystkie parametry leków biopodobnych wprowadzanych na rynek muszą się mieścić w zakresie parametrów leku referencyjnego. W 2012 r. EMA wprowadziła szczegółowe wytyczne dotyczące oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności leków biopodobnych zawierających przeciwciała monoklonalne [6].

Badania kliniczne bezpieczeństwa i skuteczności leku biopodobnego są jednym z etapów jego oceny, następującym po uzyskaniu pozytywnych wyników badań przedklinicznych i farmakokinetycznych (badań analitycznych *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach). Mają one za zadanie dowiedzenie równoważności obu leków pod względem jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, w tym parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych, a także, że nie są one bardziej immunogenne niż lek referencyjny. Nie jest zaś ich celem określenie efektywności klinicznej leku biopodobnego względem np. placebo czy też ustalenie skutecznej dawki. Zostało to bowiem wcześniej określone dla leku referencyjnego i samo w sobie nie da odpowiedzi na temat równoważności leków. W badaniu klinicznym, które określa się jako tzw. badanie „*non-inferiority*”, należy udowodnić, że lek biopodobny – podawany w tej samej dawce co lek innowacyjny – jest wobec niego równoważny, a drobne różnice mieszczą się w granicach wcześniej zdefiniowanych.

### CT-P13 – stan obecny

Lek o początkowej nazwie CT-P13 jest lekiem biopodobnym do leku referencyjnego Remicade, zawierającego jako substancję czynną przeciwciała monoklonalne infli-

The European Union’s legislation concerning biosimilars dates back to 2005. That made it possible to introduce registration procedures for substances biosimilar to such reference drugs as human growth hormone, human granulocyte colony stimulating factor (GCSF) and erythropoietin [4]. Biosimilars are required to have the same physicochemical parameters as the reference biologic drugs. As opposed to micromolecular drugs, the parameters of biological drugs can vary within a strictly determined range, both within one batch and between batches. Innovative rituximab and etanercept may serve as examples. For both these drugs it was shown that during their marketing, their physicochemical and functional parameters were changing [5]. The changes can be gradual and minor, or abrupt (e.g. due to a change in the technological process). After the introduction of such changes the European Medicines Agency (EMA) requires adequate comparative studies before taking the decision whether the drug still can be marketed. It can be said that an innovative drug becomes with time a drug “biosimilar” to itself.

It should be stressed that all parameters of marketed biosimilars must be within the range of the reference drug parameters. In 2012, the EMA introduced detailed guidelines for the assessment of the quality, safety and efficacy of biosimilars containing monoclonal antibodies [6].

Clinical studies of the safety and efficacy of a biosimilar drug are one of the stages of its assessment, following obtaining positive results in preclinical and pharmacokinetic studies (*in vitro* and *in vivo* animal analytical studies). They are intended to prove the equivalence of both drugs in respect of the quality, safety and efficacy, including pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, and to prove that biosimilar drugs are not more immunogenic than the reference drug. They are not intended, however, to establish the clinical efficacy of the biosimilar drug in relation to e.g. placebo, or to establish the effective dose. These were already earlier established for the reference drug and cannot give *per se* any answer regarding equivalence of the drugs. In the clinical study described as a so-called non-inferiority study, it has to be proven that a biosimilar drug administered in the same dose as the innovative drug is equivalent to it and the minor differences are within the earlier defined range.

### CT-P13 – current status

The drug with the provisional name CT-P13 is a drug biosimilar to the reference product Remicade, containing the monoclonal antibody infliximab as the active substance. The preregistration phase I and III studies in patients with ankylosing spondylitis (AS) and rheuma-

ksymab. Przedrejestracyjne badania I i III fazy u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) zostały zakończone, a ich wstępne wyniki zaprezentowano na konferencji EULAR 2012 w Berlinie oraz EULAR 2013 w Madrycie. Między innymi na podstawie tych danych lek zawierający CT-P13 został już zarejestrowany w Korei Południowej przez *Korean Food and Drug Administration* 23 lipca 2012 r.

W kwietniu 2012 r. został złożony w EMA wniosek o zarejestrowanie CT-P13 jako leku biopodobnego do referencyjnego infliksymabu. Po przeszło roku szczegółowej analizy lek ten otrzymał w czerwcu 2013 r. pozytywną opinię przedrejestracyjną Komitetu Produktów Medycznych Stosowanych u Ludzi przy EMA. Należy podkreślić, że jest to pierwsza pozytywna decyzja tej instytucji dotycząca leku biopodobnego do przeciwciała monoklonalnego. Na podstawie naukowej oceny wydanej przez Komitet należy się spodziewać, że Komisja Europejska zarejestruje CT-P13 jako biopodobny infliksymab, o nazwie Remisma, we wszystkich wskazaniach referencyjnego infliksymabu [7]. Dotyczyć więc to będzie nie tylko leczenia RZS i ZZSK, lecz także łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

### Wytyczne EMA a badania kliniczne CT-P13

**Założenia badania PLANETRA.** Kluczowym badaniem dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa CT-P13 było badanie kliniczne III fazy PLANETRA (*Program evaluating the autoimmune disease investigational drug cT-p13 in RA patients*). Było to badanie prospektywne, z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wieloosrodkowe i równoległe, z udziałem 606 pacjentów z aktywnym RZS, mimo stosowania metotreksatu. Badanie było prowadzone w 19 krajach, w tym w Europie, Azji, Ameryce Łacińskiej oraz krajach Środkowego Wschodu. Kryteria zakwalifikowania do badania były identyczne jak w badaniu rejestracyjnym ATTRACT referencyjnego infliksymabu [8, 9].

Pacjenci byli randomizowani do ramienia CT-P13 ( $n = 302$ ) lub infliksymabu ( $n = 304$ ) i otrzymywali dożylnie 3 mg/kg m.c. leku co 8 tygodni z dawkami nasycającymi (podanie w tygodniach: 0, 2., 6., 14., 22., 33., 38., 46. i 54.), czyli zgodnie ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w tym również w istniejącym w Polsce programie lekowym. Dodatkowo otrzymywali metotreksat w średniej dawce 15 mg/tydzień. Głównym punktem końcowym badania była ocena skuteczności leczenia CT-P13 vs infliksymab w 30. tygodniu badania, wyrażana jako odsetek chorych osiągających kryterium ACR20. Kolejnymi punktami końcowymi była skuteczność leczenia, parametry farmakokinetyki oraz bezpieczeństwo leczenia CT-P13 do 54. tygodnia badania [10].

toid arthritis (RA) were completed and their preliminary results were presented at the EULAR 2012 conference in Berlin and EULAR 2013 in Madrid. Based, among other things, on these data a drug containing CT-P13 has already been registered in South Korea by the Korean Food and Drug Administration, on July 23, 2012. In April 2012, a motion was submitted to the EMA for registration of CT-P13 as a drug biosimilar to the reference infliximab. After over a year of detailed analysis, the drug obtained a favourable preregistration opinion from the Committee for Medicinal Products for Human Use at the European Medicines Agency in June 2013. It should be stressed that this was the first positive decision of that institution concerning a drug biosimilar to a monoclonal antibody. Based on the scientific assessment made by the committee it can be expected that the European Committee will register CT-P13 as biosimilar to infliximab, called Remisma, in all indications of the reference infliximab [7]. That will thus include not only treatment of RA and AS but also psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis.

### EMA guidelines and clinical studies of CT-P13

**Assumptions of the PLANETRA trial.** The key study for the assessment of the efficacy and safety of CT-P13 was the phase III clinical trial PLANETRA (*Program evaluating the autoimmune disease investigational drug cT-p13 in RA patients*). That was a prospective, randomized, double blind, multicentre and parallel group study on 606 patients with active rheumatoid arthritis (RA) in spite of methotrexate administration. The trial was conducted in 19 countries in Europe, Asia, Latin America and Middle East. The criteria of inclusion in the study were identical as in the ATTRACT registration study of reference infliximab [8, 9]. The patients were randomized to the CT-P13 arm ( $n = 302$ ) or infliximab arm ( $n = 304$ ) and were intravenously administered 3 mg/kg body weight every 8 weeks with saturation doses (administered in weeks 0, 2, 6, 14, 22, 33, 38, 46 and 54), i.e. according to the schedule contained in the Characteristics of the Medicinal Product, including the drug programme existing in Poland. They were also given methotrexate in a mean dose of 15 mg/week. The primary endpoint of the study was an assessment of treatment effectiveness with CT-P13 vs. infliximab in the 30<sup>th</sup> week of the study, expressed as the percentage of patients achieving the ACR20 criterion. Other endpoints included treatment efficacy, pharmacokinetic parameters and safety of the treatment with CT-P13 up to the 54<sup>th</sup> week of the study [10].

**EMA guidelines** concerning drugs containing monoclonal antibodies state that studies of the efficacy of a biosimilar drug have to be randomized, simultaneous,

**Wytyczne EMA** dotyczące leków zawierających przeciwciała monoklonalne zakładają, że badania skuteczności leku biopodobnego powinny być prowadzone z randomizacją, jednoczesne, możliwie zaślepienie i muszą spełniać dwa główne warunki: powinny być zaprojektowane jako badanie równoważności (*equivalence*) oraz posiadać moc statystyczną do jej wykazania (tzn. odpowiednio liczną grupę pacjentów). Badanie równoważności zakłada, że różnica między skutecznością leczenia lekiem biopodobnym a referencyjnym mieści się w wyznaczonym z góry przedziale ufności, ustalonym z EMA. Przedział ten jest często określany jako „najmniejsza różnica o znaczeniu klinicznym”, akceptowalna z punktu widzenia lekarza i pacjenta. Różnicę ustala się na podstawie danych historycznych z badań leku referencyjnego vs placebo. Ujmując rzecz statystycznie, różnica nie powinna być większa niż połowa najmniejszej statystycznie istotnej różnicy między efektem leku referencyjnego a placebo obserwowanym w badaniu historycznym [11, 12]. Dzięki temu zakres równoważności jest odpowiednio wąski, a ewentualna akceptowalna różnica wynika np. z heterogenności populacji badanej.

Dla badania PLANETRA przedział równoważności został ustalony jako  $\pm 15\%$  różnicy między odpowiedzią ACR20 dla CT-P13 i infliksymabu w 30. tygodniu badania. Dane z badania ATTRACT pokazują, że odpowiedź ACR20 w ramieniu infliksymabu po 30 tygodniach uzyskało 50% pacjentów, a w ramieniu placebo 20% [8]. W badaniu START w 22. tygodniu leczenia 58% pacjentów przyjmujących infliksymab osiągnęło poprawę wg kryteriów ACR20, w porównaniu z 25,5% pacjentów przyjmujących placebo [13]. Stąd różnica w odpowiedzi na infliksymab vs placebo w obu badaniach wyniosła 30–32,5%, 2-krotnie więcej niż założone 15%. Różnica w odsetku pacjentów osiągających poprawę wg ACR20 między badaniami ATTRACT i START wyniosła 8%, co pokazuje możliwą zmienność wynikającą np. z charakterystyki populacji pacjentów.

Ustalenie przedziału równoważności, łącznie z innymi parametrami statystycznymi, pozwoliło na określenie wymaganej liczby pacjentów na 584 osoby, w rzeczywistości zaś populację randomizowaną stanowiło 606 osób. Dla porównania w badaniu ATTRACT wzięto udział 174 pacjentów (88 w ramieniu placebo i 86 w ramieniu infliksymabu). Tak duża różnica dobrze obrazuje fakt, że badanie równoważności nie ma na celu prostego wykazania skuteczności leku biopodobnego, ale ocenę jego maksymalnego podobieństwa do leku referencyjnego pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. W tak dużej populacji łatwiej zaobserwować również częstość występowania działań niepożądanych w porównaniu z takimi działaniami w przypadku leku referencyjnego.

**Skuteczność CT-P13 w RZS.** Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź mierzoną ACR20 w ramieniu CT-P13, wyniósł w populacji randomizowanej 60,9%, w porównaniu

blind if possible, and have to meet two main conditions: they should be designed as equivalence studies and should have a statistical power to demonstrate that equivalence (i.e. a sufficiently large group of patients). The equivalence study assumes that the difference in treatment efficacy between the biosimilar and the reference drugs is within the predetermined confidence interval, established together with the EMA. That interval is frequently described as “the lowest clinically significant difference” acceptable from the standpoint of the doctor and the patient. That difference is determined based on historical data from the studies of the reference drug vs. placebo. Expressing the matter in statistical terms, the difference should not be greater than a half of the lowest statistically significant difference between the effects of the reference drug and placebo observed in the historical trial [11, 12]. Owing to that, the equivalence range is sufficiently narrow and any possible acceptable difference arises from e.g. heterogeneity of the study population. For the PLANETRA study the equivalence interval was established as  $\pm 15\%$  of the difference between the ACR20 response to CT-P13 and infliximab in the 30<sup>th</sup> week of the study. The data from the ATTRACT study show that the ACR20 response in the infliximab arm after 30 weeks was achieved by 50% of the patients, compared with 20% in the placebo arm [8]. In the START study, 58% of the patients treated with infliximab achieved an improvement in the 22<sup>nd</sup> week of the treatment according to ACR20 criteria, compared with 25.5% of the patients on placebo [13]. Thus, the difference in the response to infliximab vs. placebo in both studies was 30–32.5%, which is twice as great as the assumed 15%. The difference between the ATTRACT and START studies in the percentage of patients achieving an improvement according to ACR20 was 8%, which indicated a possible variability resulting from the characteristics of the patient population.

Establishing the equivalence interval, together with other statistical parameters, made it possible to determine the required number of patients as 584 subjects, while the randomized population actually included 606 patients. For comparison, the ATTRACT study included 174 patients (88 in the placebo arm and 86 in the infliximab arm). Such a great difference depicts well the fact that an equivalence study is not intended to simply demonstrate the effectiveness of a biosimilar drug, but to evaluate its maximal similarity to the reference drug in respect of efficacy and safety. In such a large population, it is also easier to observe the frequency of adverse effects compared with the reference drug.

**Efficacy of CT-P13 in RA.** The percentage of patients who achieved a response measured according to ACR20 in the CT-P13 arm was 60.9% in the randomized population, com-

z 58,6% w ramieniu infliksymabu [10]. Bez względu na różnicę w skuteczności leczenia wyniosła zatem 2%, przedział ufności (95% CI) wyniósł zaś od –6% do +10%. Porównanie do określonego wcześniej przedziału równoważności (od –15% do +15%) pokazuje, że CT-P13 spełnia kryteria biopodobieństwa do infliksymabu pod względem skuteczności klinicznej. Co ważne, dolny przedział ufności wyniósł tylko 6%, ponad dwa razy mniej niż dopuszczalne 15%. Lek CT-P13 okazał się równoważny, jeśli chodzi o skuteczność, z lekiem referencyjnym (Remicade) również w 54. tygodniu; odpowiedź ACR20 na CT-P13 i infliksymab była porównywalna i wyniosła odpowiednio 57% i 52% (różnica bezwzględna 5%) [14]. Pozostałe dane dotyczące skuteczności, takie jak odpowiedź ACR50 i ACR70 (tab. I) w 30. i 54. tygodniu, potwierdzają równoważność CT-P13 i infliksymabu.

**Bezpieczeństwo CT-P13 w RZS.** Dane dotyczące bezpieczeństwa pokazują, że działania niepożądane (AEs) występowały z podobną częstością w grupach otrzymujących CT-P13 lub infliksymab. Odsetek pacjentów, którzy zgłosili co najmniej jedno działanie niepożądane do 30. tygodnia, wyniósł 60,1% i 60,8%, odpowiednio dla CT-P13 i infliksymabu, w tym odpowiednio 35,2% i 35,9% pacjentów zgłosiło działanie niepożądane związane z leczeniem, a 43,9% i 43,2% niezwiązane z leczeniem. Do rozwoju aktywnej gruźlicy doszło u 3 pacjentów (1%) w grupie przyjmującej CT-P13, nie odnotowano natomiast przypadków gruźlicy u osób przyjmujących infliksymab. Dla porównania odsetek pacjentów, u których wystąpiła gruźlica, w badaniu ATTRACT wyniósł 1,2%, a w badaniu ASPIRE – 0,8%.

W celu oceny pojawienia się ukrytego zakażenia prątkiem gruźlicy u pacjentów z krajów o podwyższonym występowaniu gruźlicy (Rosja, Rumunia, Ukraina, Litwa, Bułgaria, Peru, Kolumbia, Korea, Filipiny, Indonezja) przeprowadzono ocenę częstości konwersji do pozytywnego

porównano z 58,6% w ramieniu infliksymabu [10]. The absolute difference in treatment effectiveness was thus 2%, and the confidence interval (95% CI) was –6% to +10%. A comparison with the predetermined equivalence interval (–15% to +15%) shows that CT-P13 meets the criteria of biosimilarity to infliximab in respect of clinical efficacy. Importantly, the lower confidence interval was only 6%, more than twice as low as the acceptable 15%. The CT-P13 drug proved equivalent to the reference drug (Remicade) in respect of efficacy also in week 54; the ACR20 response to CT-P13 and infliximab was comparable, i.e. 57% and 52%, respectively (absolute difference 5%) [14]. The remaining data on the effectiveness, such as ACR50 and ACR70 responses (Table I) in weeks 30 and 54, confirm the equivalence of CT-P13 and infliximab.

**Safety of CT-P13 in RA.** The safety data show that the adverse effects (AEs) occurred with a similar frequency in the groups receiving CT-P13 or infliximab. The percentages of patients who reported at least one adverse effect up to week 30 were 60.1% and 60.8% for CT-P13 and infliximab, respectively, and, in this group, 35.2% and 35.9%, respectively, reported a treatment-associated adverse effect, while 43.9% and 43.2% reported an effect not associated with the treatment. Active tuberculosis developed in three patients (1.0%) in the group receiving CT-P13, while in the patients treated with infliximab no case of tuberculosis was noted. For comparison, the percentage of patients in whom tuberculosis developed was 1.2% in the ATTRACT study and 0.8% in the ASPIRE study. In order to evaluate the appearance of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in patients from the countries with increased incidence of tuberculosis (Russia, Romania, Ukraine, Lithuania, Bulgaria, Peru, Colombia, Korea, Philippines, Indonesia) an assessment was carried out of the frequency of conversion to a positive result in the interferon  $\gamma$  release

**Tabela I.** Odpowiedzi wg kryteriów ACR w badaniu PLANETRA (populacja *per-protocol*) [10, 14]

**Table I.** ACR response rates in PLANETRA study (*per-protocol* population) [10, 14]

Tydzień 30./Week 30 ( <i>per-protocol</i> )	CT-P13	Infliksymab/Infliximab	Różnica/Difference
ACR20	73,4%	69,7%	4%
ACR50	42,3%	40,6%	2%
ACR70	20,2%	17,9%	2%
Tydzień 54./Week 54 ( <i>per-protocol</i> )	CT-P13	Infliksymab/Infliximab	Różnica/Difference
ACR20	57,0%	52,0%	5%
ACR50	33,1%	31,6%	1,5%
ACR70	16,2%	15,1%	1%
<b>Tydzień 30./Week 30 ACR20, wg <i>Intention To Treat</i></b>	<b>60,9%</b>	<b>58,6%</b>	<b>2%</b>

wyniku testu uwalniania interferonu  $\gamma$  (IGRA). Konwersję obserwowano u 21,6% i 20,3% pacjentów przyjmujących odpowiednio CT-P13 i infliksymab. Profil działań niepożądanych był podobny w obu ramionach [10]. Odsetek chorych zgłaszających działania niepożądane związane z leczeniem wzrósł nieznacznie do 54. tygodnia i wyniósł dla CT-P13 43,4%, a dla infliksymabu 44,7% [14].

Badanie PLANETRA spełnia też wytyczne EMA co do monitorowania działań niepożądanych. W wytycznych EMA podkreśla się, że bezpieczeństwo leku powinno być oceniane na każdym etapie jego rozwoju. Porównanie powinno dotyczyć typu, natężenia i częstości występowania działań niepożądanych, szczególnie tych obserwowanych wcześniej dla leku referencyjnego. Definicje działań niepożądanych powinny być takie same, jak użyte w badaniach leku referencyjnego. *European Medicines Agency* podkreśla, że podobny profil działań niepożądanych dostarcza kolejnych dowodów na równoważność kliniczną leków biopodobnych.

**Immunogenność CT-P13 w RZS.** W badanej populacji chorych nie obserwowano istotnych różnic zarówno w 14. tygodniu, jak i 30. tygodniu pod względem częstości pojawiania się przeciwciał przeciwko infliksymabowi (tab. II). W 54. tygodniu częstość występowania przeciwciał w obu grupach była również zbliżona do siebie (CT-P13 vs infliksymab – 52,3% vs 49,5%). Reakcje w miejscu podania pojawiły się u podobnej liczby pacjentów w grupach przyjmujących CT-P13 i infliksymab, odpowiednio 15 (5%) i 17 (5,6%). W tych grupach pacjentów odpowiednio u 12 (80%) i 14 (82%) osób wykazano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko substancji czynnej.

Podsumowując – profil immunogenności CT-P13 i referencyjnego infliksymabu jest wysoce zbliżony. CT-P13 nie wywołało zwiększonej liczby reakcji immunologicznych, co mogłoby się wiązać z reakcjami na podanie lub nieskutecznością leczenia [10, 14].

assay (IGRA). The conversion was observed in 21.6% and 20.3% of the patients receiving CT-P13 and infliximab, respectively. The adverse effect profile was similar in both study arms [10]. The percentage of patients reporting treatment-associated adverse effects increased slightly to week 54, reaching 43.4% for CT-P13 and 44.7% for infliximab [14].

The PLANETRA study also meets the requirements of EMA guidelines as to the monitoring of adverse effects. The EMA guidelines stress that drug safety should be assessed at every stage of drug development. The type, intensity and incidence of adverse effects, particularly those observed earlier for the reference drug, should be compared. The definitions of adverse effects should be the same as those used in the studies of the reference drug. The EMA stresses that the similar profile of adverse effects provides further evidence of the clinical equivalence of biosimilar drugs.

**Immunogenicity of CT-P13 in RA.** In the studied population of patients no significant differences were observed both in week 14 and 30, in respect of the incidence of development of antibodies against infliximab (Table II). In week 54, the incidence of antibody appearance in both groups was also similar (CT-P13 vs. infliximab – 52.3% vs. 49.5%). Administration site reactions developed in a similar number of patients in the groups treated with CT-P13 and infliximab, 15 (5.0%) and 17 (5.6%), respectively. In these groups of patients, in 12 (80%) and 14 (82%) cases, respectively, the presence of antibodies against the active substance was demonstrated. In summary, the immunogenicity profiles of CT-P13 and the reference infliximab are highly similar. CT-P13 caused no increase of the number of immunological reactions, which could have been associated with reactions to the administration, or ineffectiveness of the treatment [10, 14].

**Tabela II.** Częstość wykrywanych przeciwciał anti-infliksymab w obu ramionach badania  
**Table II.** The incidence of detected antibodies to infliximab in both groups of patients

	Wynik testu immunogenności/ <i>Immunogenicity</i>	CT-P13*	Infliksymab*/ <i>Infliximab*</i>
Skrining/ <i>Screening</i>	dotatni/ <i>positive</i>	3,0%	2,0%
	ujemny/ <i>negative</i>	94,4%	96,7%
Tydzień 14./ <i>Week 14</i>	dotatni/ <i>positive</i>	22,6%	23,3%
	ujemny/ <i>negative</i>	67,8%	66,8%
Tydzień 30./ <i>Week 30</i>	dotatni/ <i>positive</i>	40,2%	39,9%
	ujemny/ <i>negative</i>	42,9%	44,2%

\* Wartości nie sumują się do 100%, ponieważ próbki od niektórych pacjentów nie były dostępne do badania.

\* The added values are not 100% because in some patients tests were not done.

## Badanie chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa w badaniu PLANETAS

**Założenia badania PLANETAS.** W uzupełnieniu badania w RZS (PLANETRA), przeprowadzone zostało badanie I fazy PLANETAS (*Programme evaluating the Autoimmune disease iNvestigational drug cT-p-13 in AS patients*) u pacjentów chorych na ZZSK [15]. Badanie miało za zadanie ocenić profil farmakokinetyczny (PK) CT-P13 i referencyjnego infliksymabu w stanie stacjonarnym, jak również skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. Jest to zgodne z wytycznymi EMA, które wskazują na potrzebę oceny skuteczności i bezpieczeństwa na każdym etapie rozwoju leku.

Chorzy ( $n = 250$ ) otrzymywali CT-P13 lub referencyjny infliksymab (randomizacja 1 : 1) w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniach 0, 2., 6., 14., 22. i 30. Głównym punktem końcowym badania była równowaga farmakokinetyczna, określona jako różnica między średnimi geometrycznymi całkowitego pola pod krzywą (*area under curve* – AUC) oraz stężenia maksymalnego w stanie stacjonarnym ( $C_{max, ss}$ ) między 22. a 30. tygodniem badania. Punktami drugorzędowymi była ocena skuteczności leczenia wg kryteriów ASAS20 i ASAS40 oraz parametry bezpieczeństwa.

## Wyniki badań farmakokinetycznych, skuteczności i bezpieczeństwa CT-P13 w badanej populacji PLANETAS

Stosunek średnich geometrycznych AUC między CT-P13 a referencyjnym infliksymabem wyniósł 104,1%, z przedziałem ufności 90% CI wynoszącym 93,9–115,4%. Stężenie maksymalne  $C_{max, ss}$  wyniosło 101,5% (90% CI: 94,6–108,9%), co dowodzi, iż farmakokinetyka CT-P13 jest wysoce podobna do referencyjnego infliksymabu. Klasyycznym przedziałem biorównoważności farmakokinetycznej jest przedział 90% CI: 80–125%. Znacznie węższy przedział ufności w odniesieniu do CT-P13 pokazuje, że jest on wysoce podobny do referencyjnego infliksymabu, a odpowiedź pacjentów na podanie leku nie jest heterogenna, co powiększałoby przedział ufności.

Badanie wykazało również, że CT-P13 i infliksymab są równoważne, jeśli chodzi o skuteczność i bezpieczeństwo, zarówno w 30., jak i 54. tygodniu, co zaprezentowano na spotkaniu EULAR w 2013 r. [16] (tab. III).

## Podsumowanie

Badania kliniczne leków biopodobnych zawierających przeciwciała monoklonalne są prowadzone na równie licznej, a często większej grupie pacjentów niż badania rejestracyjne leków referencyjnych. Chorzy przyjmujący lek referencyjny zgodnie z protokołem fazy przedłużonej

## The PLANETAS study of patients with ankylosing spondylitis

**Assumptions of the PLANETAS study.** In order to complement the PLANETRA study in RA, the phase I PLANETAS (*Programme evaluating the Autoimmune disease iNvestigational drug cT-p-13 in AS patients*) study was conducted in patients with ankylosing spondylitis (AS) [15]. That study was intended to assess the pharmacokinetic (PK) profile of CT-P13 and reference infliximab in steady state, as well as to assess the efficacy and safety of the treatment. That was in accordance with the EMA guidelines, which pointed to the need of an efficacy and safety assessment at every stage of drug development.

The patients ( $n = 250$ ) received CT-P13 or reference infliximab (randomization 1 : 1) in a 5 mg/kg body weight daily dose in weeks 0, 2, 6, 14, 22, and 30. The primary endpoint of the study was pharmacokinetic equivalence defined as the difference between the geometric means of the total area under the curve (AUC) and maximal steady state concentration ( $C_{max, ss}$ ) between the 22<sup>nd</sup> and 30<sup>th</sup> weeks of the study. The secondary endpoints included an assessment of treatment effectiveness according to ASA20 and ASAS40, and the safety parameters.

## Results of pharmacokinetic studies and efficacy and safety studies of CT-P13 in the PLANETAS study population

The ratio of AUC geometric means between CT-P13 and reference infliximab was 104.1% with the confidence interval (90% CI) of 93.9–115.4%. The maximal concentration  $C_{max, ss}$  was 101.5% (90% CI: 94.6–108.9%), which proved that the pharmacokinetic parameters of CT-p13 were highly similar to those of the reference infliximab. The classic pharmacokinetic bioequivalence interval is the interval 90% CI: 80–125%. The significantly narrower confidence interval in the case of CT-P13 demonstrates that the drug is highly similar to the reference infliximab, and the patients' response to drug administration is not heterogeneous, which could increase the confidence interval.

The study also demonstrated that CT-P13 and infliximab were equivalent in respect of efficacy and safety in both week 30 and week 54, as was presented at the EULAR meeting in 2013 [16] (Table III).

## Discussion

Clinical trials of biosimilars containing monoclonal antibodies are conducted on equally large or, frequently, larger groups of patients than the registration studies of the reference drugs. The patients taking the reference drug according to the prolonged phase protocol after the 52<sup>nd</sup>



**Tabela III.** Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu PLANETAS po 30 i 54 tygodniach leczenia  
**Table III.** The efficacy and safety in patients after 30 and 54 week of treatment in PLANETAS

Badanie PLANETAS/ PLANETAS trial	CT-P13		Infliksymbab/ <i>Infliximab</i>	
	Tydzień 30./ <i>Week 30</i>	Tydzień 54./ <i>Week 54</i>	Tydzień 30./ <i>Week 30</i>	Tydzień 54./ <i>Week 54</i>
ASAS20	70,5%	67,0%	72,4%	69,4%
ASAS40	51,8%	47,4%	54,7%	49,1%
działania niepożądane/ <i>adverse events</i>	64,8%	72,7%	63,9%	67,2%
reakcje okotoinfuzyjne/ <i>infusion related reactions</i>	5 (3,9%)	4 (3,1%)	6 (4,9%)	11 (9%)
AEs (gruźlica/ <i>tuberculosis</i> )	2 (1,6%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)

po 52. tygodniu terapii otrzymali wyłącznie lek CT-P13, co pozwoli na obiektywną ocenę problemu, czy zamiana u tego samego chorego infliksymbabu na lek biopodobny nie zmienia profilu skuteczności i bezpieczeństwa. Przyjęte w 2012 r. wytyczne EMA dotyczące rejestracji leków biopodobnych gwarantują, że zarejestrowany lek CT-P13 będzie spełniał bardzo restrykcyjne normy dotyczące bezpieczeństwa, skuteczności i immunogenności.

Biorąc pod uwagę sytuację dostępności do leczenia biologicznego w Polsce, wydaje się, że pacjenci mogliby dzięki niższej cenie szerzej skorzystać z leczenia biologicznego. Obecnie dostępność leków biologicznych w Polsce jest mała. Leki biopodobne z powodu korzystnego profilu farmakoeconomicznego mogą spowodować zwiększenie liczby pacjentów leczonych nowoczesnymi terapiami. Jednakże obniżenie ceny jednostkowej leku biologicznego powinno być postrzegane jako szansa na zwiększenie dostępności do leczenia biologicznego, a nie jako oszczędność dla płatnika. Lek jest podawany dożylnie i dlatego w analizie farmakoeconomicznej w Polsce w ramach programu lekowego NFZ należy rozważyć koszty podawania dożylnego oraz ustalić odpowiednią wycenę tego świadczenia, aby nie doprowadzić do jego niedoszacowania. Może się bowiem okazać, że przy niewłaściwie wycenionych procedurach globalne sumaryczne koszty leku oraz jego podawania będą znacząco niższe niż innych leków biologicznych, ale placówki służby zdrowia nie będą skłonne do ich podawania, aby nie popaść w kłopoty finansowe.

*Autor deklaruje brak konfliktu interesów.*

week of the therapy received the CT-P13 drug alone, which would enable an objective assessment of the dilemma whether an exchange of infliximab for a biosimilar drug in the same patient changes the efficacy and safety profile. The EMA guidelines accepted in 2012, concerning the registration of biosimilars guarantee that the registered drug CT-P13 will meet the very strict norms of safety, efficacy and immunogenicity.

Taking into account the availability of biological treatment in Poland, it seems that, owing to a lower price, patients could more widely benefit from biological drugs. Currently, the availability of biological drugs in Poland is poor. Biosimilars, due to their favourable pharmacoeconomic profile, may cause an increase of the number of patients treated with modern therapies. A reduction of the unit price of a biological drug, however, should be regarded as a chance to increase the availability of biological treatment and not as a saving for the payer. The drug is administered intravenously; therefore, in the pharmacoeconomic analysis in Poland, as part of the National Health Fund drug programme, the costs of intravenous administration should be taken into account, and adequate valuation of that service should be established lest there should be any underestimation. It may turn out, however, that with inappropriately valued procedures, the global summary costs of the drug and its administration could be significantly lower than those of other biological drugs, but the health care facilities would not be eager to administer them so as not to get into financial troubles.

*Author declares no conflict of interest.*

## Piśmiennictwo

### References

1. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drug* 2011; 71: 1527-1536.
2. Kresse GB. Biosimilars – science, status and strategic perspectives. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 72: 479-486.
3. World Health Organization. Expert committee on biological standardization Geneva, 19 to 23 October 2009. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutics products [SBPs], [http://www.who.int/biological/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR-WEB\\_22APRIL2010.pdg](http://www.who.int/biological/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR-WEB_22APRIL2010.pdg) (accessed 10 Sep 2012).
4. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c).
5. Schiestl M, Stangler T, Torella C, et al. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotech* 2011; 29: 310-312.
6. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf)
7. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation) Remsima (infliximab). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002576/WC500144832.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002576/WC500144832.pdf)
8. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-1939.
9. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al.; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-1602.
10. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomized, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; May 21 [Epub ahead print].
11. Dranitsaris G, Dorward K, Hatzimichael E, Amir E. Clinical trial design in biosimilar drug development. *Invest New Drugs* 2013; 31: 479-487.
12. Fletcher MP. Biosimilars clinical development program: confirmatory clinical trials: a virtual/simulated case study comparing equivalence and non-inferiority approaches. *Biologicals* 2011; 39: 270-277.
13. Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1075-1086.
14. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, et al. A phase 3 randomized controlled trial to compare CT-P13 with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54 week results from the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: OP0068 (Suppl 3).
15. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre parallel – group, prospective study comparing pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study, *Ann Rheum Dis* 2013; May 16 [Epub ahead of print].
16. Park W, Jaworski J, Brzezicki J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, phase 1 study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and infliximab in patients with active ankylosing spondylitis: 54 week results from the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72; FRI0421 (Suppl 3).