

NOMBRE DEL ESTUDIO	ESTUDIO PLANETAS. ESTUDIO FASE I ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, MULTICENTRICO, MULTINACIONAL, EN GRUPOS PARALELOS. ESTUDIO PROSPECTIVO QUE COMPARA EL PERFIL FARMACOCINÉTICO, DE SEGURIDAD Y EFICACIA DE REMSIMA® FRENTE AL PRODUCTO DE REFERENCIA(RMP) (INFLIXIMAB PREVIAMENTE AUTORIZADO) EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con Espondilitis Anquilosante activa durante al menos 3 meses, diagnosticada a través de los criterios de Nueva York 1984. • Hombre o mujer en edades comprendidas entre 18 y 75 años. • BASDAI ≥ 4 (0-10) • VAS ≥ 4 (0-10) • Datos Hematología: Hb ≥ 8.0 g/dL, recuento de células blancas $\geq 3.5 \times 10^3$ cells/μL (SI units: $\geq 3.5 \times 10^9$ cells/L), recuento neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^3$ cells/μL (SI units: $\geq 1.5 \times 10^9$ cells/L) recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^3$ cells/μL (SI units: $\geq 100 \times 10^9$ cells/L) • Pacientes con respuesta renal y hepática adecuada • Mujeres postmenopáusicas (último periodo 12 meses antes del estudio) • Mujeres/Hombres en edad fértil que estén utilizando doble método anticonceptivo • Mujeres/Hombres esterilizados.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con EA que han estado en tratamiento previo con un biológico. • Pacientes con anquilosis total de la columna • Pacientes alérgicos a cualquier componente de infliximab • Pacientes que tienen o han tenido, alguna infección de tipo hepatitis B, C o VIH • Paciente a los que se les ha diagnosticado tuberculosis u otro tipo de infección crónica (sepsis, abscesos, enfermedades oportunistas etc) • Pacientes que han estado expuestos a pacientes con tuberculosis • Pacientes que han tenido una infección que ha sido tratada con antibióticos orales en las dos últimas semanas antes del screening, antibióticos parenterales en las últimas 4 semanas u otras infecciones serias que se hayan producido en los últimos seis meses o aquellos que tienen una historia de herpes zoster recurrente . • Pacientes que, actualmente o en el pasado, abusen o hayan abusado del alcohol. • Pacientes que tengan una o varias de las siguientes condiciones: obesidad, hipoplasia de medula ósea, diabetes, hipertensión, otras enfermedades inflamatorias o reumáticas ,historia de linfoma u otro tipo de cáncer durante los últimos 5 años (con algunas excepciones), fallo cardiaco, angina, trasplante, hipersensibilidad, incapacidad física severa, enfermedades respiratorias, síndromes desmielinizantes, afectación del sistema nervioso, • Pacientes que estén tomando otra medicación: Corticosteroides, excepto glucocorticoides orales, y FAME en las cuatro semanas antes del screening, agentes alquilantes en las últimas 8 semanas antes del screening. • Pacientes que estén en otros estudios de investigación de otros fármacos en los seis meses previos al screening • Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o aquellas que vayan a quedarse embarazada en los 6 meses posteriores a la última dosis. • Pacientes que se han vacunado (vacunas vivas o vivas atenuadas) en las últimas 8 semanas antes del screening.
DISEÑO DEL ESTUDIO	<p>Los pacientes (n=250) fueron aleatorizados en dos grupos en proporción 1:1.La administración se realizó a través de infusión iv (2h) en las semanas 0, 2 y 6 y después cada 8 hasta la semana 30.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 1 (n=125): Remsima® 5mg/kg - Grupo 2 (n=125): RMP 5mg/kg

Ref. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicenter, parallel-group, prospective phase 1 study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. Ann Rheum Dis. 2013 Oct;72(10):1605-12. doi: 10.1136/annrheum-dis-2012-203091. Epub 2013 May 16.

RMP: Reference medicinal product (Infliximab previamente aprobado)

El estudio se realiza en 46 centros, en 10 países de Europa, Asia y Latino América
Objetivo principal del estudio: Demostrar la equivalencia farmacocinética en estado de equilibrio a través de los parámetros de Cmax y AUC entre las semanas 22 a 30. Se medirá a través de un estudio de equivalencia (90% IC, margen equivalencia 80-125%)
Objetivo secundario: datos adicionales PK, datos de eficacia, inmunogenicidad y seguridad.

Pacientes incluidos:

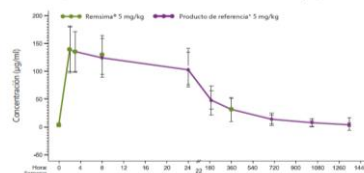
	REMSIMA®	RMP
CAUCÁSICOS	77.6%	73.6%
ASIÁTICOS	12.8%	10.4%
OTROS	9.6%	16.0%

Abandonos a las 30 semanas: 12 en el grupo de Remsima® (8 efectos adversos, 3 por retirada de consentimiento del paciente, 1 por decisión del patrocinador) 9 RMP. (5 efectos adversos, 3 por retirada de consentimiento del paciente, 1 por pérdida en el seguimiento)

RESULTADOS

Objetivo principal: El perfil farmacocinético en estado de equilibrio fue equivalente en Remsima® y el RMP. Los resultados en los parámetros farmacocinéticos medidos como objetivo secundario también resultaron comparables entre ambos productos.

AUC_t de Remsima® frente al producto de referencia*
(concentración sérica media entre las semanas 22 y 30)



		Media geométrica	Relación entre medias geométricas % (IC del 90 %)
AUC _t (µgh/ml)	Remsima® 5 mg/kg (n = 112)	32765,8	104,5 (94,3 a 115,8)
	Producto de referencia* 5 mg/kg (n = 110)	31359,3	

Objetivo secundario: La eficacia fue altamente similar entre los grupos, medida a través de numerosos criterios (ASAS20, ASAS40, ASDAS-CRP, BASDAI, BASFI, BASMI, SF-36)

Figure 52-1. ASAS20 rates at weeks 14 and 30

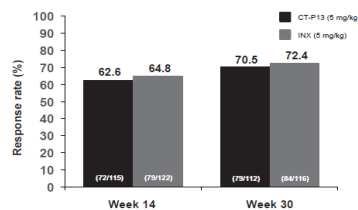
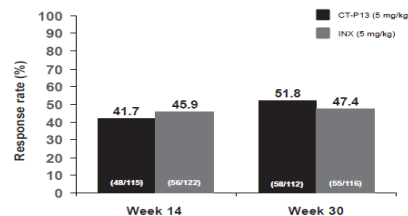


Figure 52-2. ASAS40 rates at weeks 14 and 30



SEGURIDAD

Remsima® y el RMP fueron bien tolerados y sus perfiles de seguridad fueron comparables. Las reacciones adversas totales (EA) aparecieron en 64.8 % de pacientes con Remsima® y 63,9% pacientes con RMP. La mayoría de las EA relacionadas con el tratamiento fueron leves o moderadas. Se dieron reacciones a la infusión en 3,9% de los pacientes con Remsima® y 4,9% de los pacientes con el RMP. La incidencia de tuberculosis en este ensayo fue también comparable entre ambos productos (2 casos en Remsima® frente a 1 en RMP)

INMUNOGENICIDAD

Anticuerpos antiinfliximab fueron detectados en 9.1% (Remsima®) y 11.0%(RMP) en la semana 14. En la semana 30 fueron un 27.4%(Remsima®) y un 22.5 % (RMP)

CONCLUSIONES

Remsima® y su producto de referencia han demostrado ser **equivalentes** en términos AUC y Cmax,ss en pacientes con EA activa. **La eficacia**, medida a través de las respuestas ASAS20 y ASAS40, **fue altamente similar** entre los dos grupos. Remsima® fue **bien tolerado y el perfil inmunogénico y de seguridad fue comparable** al producto de referencia hasta la semana 30.

Ref. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicenter, parallel-group, prospective phase 1 study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. Ann Rheum Dis. 2013 Oct;72(10):1605-12. doi: 10.1136/annrheum-dis-2012-203091. Epub 2013 May 16.

RMP: Reference medicinal product (Infliximab previamente aprobado)