RADS Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

April 2016
Version 3.0
Dok.nr.: 223331

Biosimilære biologiske lægemidler – fokus på infliximab og etanercept

Informationen er inspireret af informationsmaterialet "Biotilsvarende legemiddel – infliksimab"[1], udarbejdet af Trude Giverhaug & Pål-Didrik Hoff Roland og publiceret 18. februar 2015 af RELIS. RELIS er en faglig uafhængig instans direkte finansieret af det Norske Helse- og Omsorgsdepartement.
Steffen Thirstrup* har udarbejdet nedenstående information på dansk.

På baggrund af forespørgsler fra afdelinger, som anvender biologiske lægemidler, har vi udformet en generel udtalelse vedrørende skift mellem variationerne af infliximab Remicade®, Inflectra® og Remsima® henholdsvis etanercept, Enbrel® og Benepali®.

Infliximab
Infliximab (Remicade®) fik markedsføringstilladelse i EU, og dermed også i Danmark i 1999. De godkendte indikationer er reumatoid artrit (RA), ankyloserende spondylit (aSPA; Bekhterevs sygdom), psoriasisartrit, psoriasis, luminal og fistulær Crohn's sygdom, samt colitis ulcerosa[2]. Indikationen omfatter også pædiatrisk anvendelse ved Crohn's sygdom og colitis ulcerosa. For de fleste af disse sygdomme er infliximab et muligt førstevalg.

Etanercept
Etanercept (Enbrel®) fik markedsføringstilladelse i EU herunder Danmark i 2000. Etanercept er godkendt til behandling af reumatoid artrit (RA), juvenil idiopatisk artrit (JIA), ankyloserende spondylit (aSPA; Bekhterevs sygdom), psoriasisartrit (PsA), psoriasis (PS) og pædiatrisk psoriasis. For flere af disse sygdomme er etanercept et muligt førstevalg.

Infliximab er en TNF-alfa-hæmmer, et biologisk lægemiddel af typen kimært humant/murint IgG1 monoklonalt antistof, produceret i murine hybridomceller ved brug af rekombinant DNA-teknologi. I september 2013 blev det første biosimilære infliximab (CT-P13) godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA; European Medicines Agency), under handelsnavnene Remsima® og Inflectra®. Der er tale om en producent; Celltrion, som gennem Hospira har delegeret markedsføringsrettighederne til to leverandører i Danmark: Orion og Hospira. Valg af leverandør fremgår af lægemiddelrekommandationen[3] og afhænger af AMGROS I/S udbud.

* Steffen Thirstrup er speciallæge i klinisk farmakologi og har beskæftiget sig indgående med de Europæiske myndighedskrav til godkendelse af biologiske lægemidler herunder biosimilære lægemidler gennem sit arbejde som overlæge i Lægemiddelstyrelsen hvor han var medlem af EMA's CHMP (komiteen for lægemidler til mennesker) og CAT (komiteen for avanceret terapi) i perioden 2004-9. Fra 2009-13 var Steffen Thirstrup chef for Institut for Rationel Farmakoterapi og sidenhen kontorchef for Sundhedsstyrelsens afdeling for Lægemiddelgodkendelse. Siden 2013 har Steffen Thirstrup været ansat i NDA Group som rådgiver og chef for NDA's Advisory Board. Siden begyndelsen af 2012 har Steffen Thirstrup været adjungeret professor ved det sundhedsvidenskabelige fakultet, Københavns Universitet.

Etanercept er ligeledes en TNF-alfa-hæmmer. Etanercept er et humant tumornekrose-faktor-receptor p75 Fc-fusionsprotein, som er fremstillet ved rekombinant dna-teknologi i et mammalt ekspressionssystem fra kinesiske hamsteres ovarier (CHO). Den første biosimilære version af etanercept blev godkendt af Europakommissionen 14. januar 2016 efter indstilling fra EMA. Det produceres af Biogen Idec og sælges under handelsnavnet Benepali®.

Biosimilære lægemidler – definitioner og krav
Biologiske lægemidler (herunder biosimilars) er proteiner, som produceres i levende celler i en biologisk proces. Der er tale om store, komplekse, tredimensionelle molekylestrukturer, som er vanskeligere at karakterisere end kemisk fremstillede, syntetiske, lægemidler med en bestemt molekylær stuktur produceret ved standardiserede kemiske reaktioner. Selvom aminosyresekvensen og de post-translationelle modifikationer inklusive glykosylering er velkendte, så betyder de komplekse fremstillingsmetoder og den deraf affødte biologiske variation, at det oftest ikke er muligt at fremstille helt identiske kopier (generika), som det er tilfældet med de syntetiske lægemidler.

Et biosimilært lægemiddel betragtes derfor som en version af et allerede godkendt biologisk referencelægemiddel. Aminosyresekvensen skal være identisk hos reference- og det biosimilære lægemiddel, mens 3D-strukturen (foldningen af proteinkæden) kan have mindre variationer, for eksempel som følge af forskellig grad af glykosylering. Dette er et resultat af produktionsmetoden. Originallægemidlet undergår ligeledes variation som følge af produktionsændringer. Disse produktionsændringer resulterer i hvad der kunne betragtes som forskellige biosimilære versioner af originallægemidlet. Ændringer i produktions-processen for biologiske lægemidler (originale såvel som biosimilars) skal altid godkendes af EMA.

Alle biologiske lægemidler inklusive biosimilars skal godkendes via den centrale (fælleseuropæiske) procedure for godkendelse af lægemidler. Den faglige vurdering foretages i EMA af Komiteen for Lægemidler til Mennesker (CHMP; Committee for Human Medicinal Products), som har faglige repræsentanter fra samtlige EU lande og adgang til mere end 4.500 eksperter i EU. Den centrale godkendelsesproces sikrer ensartede, høje, videnskabelige krav til nye lægemidler, som samtidig opnår godkendelse i samtlige 28 EU lande på samme tid. EMA udformede sine første retningslinjer for godkendelse af biosimilære lægemidler i 2003 og har løbende udarbejdet nye vejledninger på området og opdateret eksisterende. EMA stiller specifikke krav til fremstilling og produktionsproces, præklinisk farmakologi, toksikologi, farmakodynamik og farmakokinetik, samt kliniske studier, hvor det biosimilære lægemiddel sammenlignes med originallægemidlet (referencelægemidlet) med hensyn til effekt, sikkerhed og immunogenicitet. Hvis referencelægemidlet er godkendt til flere indikationer kan CHMP godkende de samme indikationer for en biosimilær variant, når det vurderes, at data for effekt og sikkerhed i de sammenlignende studier på én indikation kan ekstrapoleres. Overvågning efter markedsføring og "risk management" aktiviteter kræves på lige fod som for reference-lægemidlet (fx patientinformation og advarselskort).

For infliximab har CHMP vurderet, at produktionsprocessen for Remsima®/Inflectra® er fuldt ud sammenlignelig med Remicades® (referencelægemidlets) godkendte produktions-processer og at de to produkter derfor er at betragte som biosimilære for så vidt angår fremstilling. Tilsvarende har CHMP for etanercept vurderet at Benepali® er fuld ud sammenligneligt og dermed biosimilart i forhold til Enbrel®. Biosimilariteten er dernæst

bekræftet i de sammenlignende kliniske studier overfor referencelægemidlet (se nedenfor). Endvidere har CHMP vurderet, at den samlede mængde data for biosimilært infliximab henholdsvis etanercept tillader at resultaterne fra referencelægemidlernes kliniske studier kan ekstrapoleres til det biosimilære lægemiddel, som derfor har fået godkendt de samme indikationer som Remicade® henholdsvis Enbrel®. Også FDA (US Food and Drug Administration) har angivet, at kliniske data for et biosimilært lægemiddel på en indikation kan ekstrapoleres til andre indikationer som referencelægemidlet har opnået godkendelse til[4]. Producenten af Benepali(R) har imidlertid valgt alene at fremstillen lægemidlet som 50 mg sprøjte eller pen, hvilket ikke tillader alle pædiatriske doseringer. Producenten har følgeligt valgt ikke at ansøge om de pædiatriske indikationer, som findes for Enbrel®, hvilket CHMP/EMA har accepteret.

EMA forholder sig ikke til substitution af lægemidler og dermed eksempelvis heller ikke til farmaceuters mulighed for at bytte mellem et biologisk lægemiddel og dets biosimilære version. I EU skal dette afgøres nationalt. De Hollandske, Finske og Tyske lægemiddel-myndigheder har klart tilkendegivet at de anser biosimilære lægemidler som substituer-bare[5,6,7]. Lægemiddelstyrelsen i Danmark har ingen generel anbefaling vedrørende skift mellem originalt og biosimilært lægemiddel hos i forvejen velbehandlede patienter, men anser det for usandsynligt at der opstår problemer herved. Styrelsen understreger dog, at evidensen for dette i form af egentligt 'switch-studier' ikke findes, men at såvel myndig-hedskravene til 'biosimilaritet' som en stigende mænge kliniske erfaringer med skift taler imod at dette skulle være problematisk[16]. Sporbarhed af alle biologiske lægemidler er vigtig, og brugen skal derfor journalføres for den enkelte patient med indholdsstof (INN), handelsnavn, batchnummer (ofte kaldet "Lot number" på lægemiddelpakningen) og dosis.

Skift til biosimilært infliximab

Biosimilært infliximab og Remicade® samt biosimilært etanercept og Enbrel® anses af CHMP som fuldt ud biosimilære for så vidt angår fysisk/kemisk karakterisering samt den biologiske aktivitet af de to antistoffer. For biosimilart infliximab fandtes en mindre forskel i sammen-ligning med Remicade i en særlig form for glykosylering med sukker-stoffet afucose (kaldet afucosylering). Denne forskel kan have en mulig betydning for antistofafhængig cellulær cytotokcitet (ADCC – Antibody-dependent cellular cytotoxicity), men kunne ikke påvises at have betydning for den kliniske effekt og sikkerhed af biosimilært infliximab[8]. Udover denne omfattende karakterisering og sammenligning af de tilgængelige versioner af infliximab henholdsvis etanercept er effekt og sikkerhed ved anvendelse af disse biosimilære versioner undersøgt i kliniske studier.

Remsima/Inflectra er undersøgt i to randomiserede sammenlignende studier på patienter med henholdsvis aktiv RA og aSPA. RA og aSPA anses af CHMP som de mest sensitive kliniske indikationer, hvor eventuelle forskelle vil kunne påvises. Studierne viste ingen forskel i farmakokinetiske parametre (Cmax og AUC) og ingen forskelle i effekt eller sikkerhed ved op til 30 ugers behandlingsvarighed. Der blev påvist antistoffer mod infliximab hos omkring 1/4 af patienterne efter 14 uger og hos næsten halvdelen efter 48 uger hos patienterne med RA både med originalt og biosimilært infliximab. Disse patienter fik også methotrexat sammen med infliximab[9]. I studier med aSPA-patienter blev der påvist antistof mod infliximab hos omkring 10 % efter 14 uger og hos omkring 25 % efter 30 uger[10].

Skift til biosimilært etanercept
Biosimilært etanercept (Benepali – også kendt som SB4) er undersøgt i to randomiserede studier overfor Enbrel. Studie SB4-G11-NHV påviste bioækvivalens mellem Benepali og Enbrel fra både det Europæiske og Nord-Amerikanske marked. SB4-G31-RA var et head-to-head studie af Benepali over for Enbrel hos voksne RA patienter med utilstrækkelig effekt af MTX. Studiet kunne ikke påvise klinisk relevante forskelle i effekt efter 24 ugers behandling (ACR20 efter 24 uger var undersøgelsens primære endepunkt). Sikkerheden var overordnet også fuldt sammenlignelig, omend der var mindre numeriske forskelle med hensyn til antallet af reaktioner på injektionsstedet, maligne sygdomme og symptomer/fund med relation til lever og galdeveje. Efter yderligere analyse af disse hændelser konkluderede CHMP at disse forskelle ikke kunne tilskrives forskelle mellem de to lægemidler, som derfor anses som biosimilære.

Immunogenicitet
Ændret immunogenicitet anses som den største risiko forbundet med skift mellem originalt og biosimilært lægemiddel. Monoklonale antistoffer kan føre til immunreaktioner hos patienten. Dette kan være dannelse af antistoffer mod selve lægemidlet, noget som er kendt, men den kliniske betydning er fortsat ikke fuldstændig klarlagt. Samtidig brug af immunsuppressiva (for eksempel methotrexat og glukokortikoider) reducerer imidlertid antistofdannelsen.

Det hævdes, at de biosimilære lægemidler kan være forskellige fra originallægemidlet, når det gælder immunogenicitet. Som beskrevet ovenfor er der imidlertid ingen evidens-baserede holdepunkter for at dette skulle være tilfældet og det faktum, at produktionen foregår i samme type cellelinje og at produktionsprocesserne i øvrigt er vurderet som identiske, taler ikke for at dette skulle være tilfældet. I denne sammenhæng kan det nævnes, at originallægemidlet for infliximab (Remicade) har fået godkendt en række større og mindre (flere end 35) produktionsændringer siden første godkendelse i 1999, og altså er blevet produceret i et stort antal forskellige versioner. Originallægemidlet for etanercept (Enbrel) har på lignende vis gennemgået over 20 større eller mindre produktionsændringer, som alle er blevet godkendt af EMA, siden den første godkendelse i 2000. Gennem årene har de enkelte patienter derfor modtaget behandling med originallægemiddel i forskellige versioner af Remicade henholdsvis Enbrel, som alle har skulle opfylde tilsvarende krav, som de der stilles til biosimilære lægemidler. Disse versioner af orginallægemidlerne er ikke fuldstændig identiske, men producenten har hver gang skullet dokumentere, at ændringerne ikke kan forventes at have klinisk betydning for effekt/sikkerhed på samme måde, som det vil kræves for en biosimilær version. De mange versioner af Remicade henholdsvis Enbrel har ikke medført spørgsmål om behov for klinisk dokumentation for at "ny version" og "gammel version" af lægemidlerne er identiske med hensyn til effekt og sikkerhed[4].

Ekstrapolation af indikationer
Der har også været stillet kritiske spørgsmål ved berettigelsen af at ekstrapolere indikationsområdet for et biosimilært lægemiddel baseret på studier på enkelte patient-grupper. For biosimilært infliximab findes der i dag ikke randomiserede sammenlignende studier på effekt og sikkerhed ved inflammatoriske tarmsygdomme og psoriasis/ psoriasisartrit, men CHMP har vurderet, at den samlede mængde evidens for biosimilært infliximab (fremstilling, karakterisering, effekt/sikkerhed i RA/aSPA) kan tillade, at også disse indikationer godkendes. På samme måde har CHMP vurderet, at den samlede evidens for biosimilært etanercept medfører at indikationsområderne for originallægemidlet kan overføres til det biosimilære lægemiddel, på baggrund af de kliniske studier som her er

udført i RA. Som tidligere anført har biosimilært etanercept (Benepali) ingen godkendt anvendelse til børn. Dette skyldes ikke manglende mulighed for ekstrapolation, men udelukkende at produktet alene fremstilles i 50 mg sprøjter/pen, hvilket ikke tillader dosering til alle pædiatriske patienter. Producenten har derfor ikke ansøgt om de pædiatriske indikationer, som findes godkendt for Enbrel, hvilket EMA har accepteret.

Status
I Danmark, Sverige, Finland og Norge er skift til biosimilært infliximab allerede gennemført[11]. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, har i maj 2014 behandlet biosimilaritet. I maj 2015 har RADS publiceret et notat[12] om anvendelse af biosimilær infliximab, herunder skift til biosimilær variant hos velbehandlede patienter, hvor der ikke er en individuel medicinsk indikation, som taler imod et skift. I april 2016 er dette notat opdateret til også at indeholde biosimilært etanercept.

Helse- og Omsorgsdepartementet i Norge har bevilliget midler til et norsk skiftestudie NOR-SWITCH. Studiet har non-inferiority-design og inkluderer samlet 500 patienter indenfor alle godkendte indikationsområder. Halvdelen af patienterne randomiseres til at fortsætte med originalt infliximab (Remicade®), og halvdelen skiftes til biosimilært infliximab (Remsima®). Studiet er dobbelt blindet og planlagt opfølgningstid er 12 måneder. Dataindsamlingen forventes afsluttet i april 2016[13]. NOR-SWITCH studiet er ikke *powered* til at kunne vise forskelle i forventet effekt eller safety, men fokuserer på, om der er så store patientsikkerhedsmæssige aspekter, at det vil have betydning for lægemiddelvalget. Interimresultater har ikke kunnet påvise sådanne forhold. Der er ikke på nuværende tidspunkt planlagt et tilsvarende studie for etanercept i Norden.

Som ovenfor nævnt foreligger der to kliniske studier hvor farmakodynamik, farmakokinetik, effekt og sikkerhed af biosimilært og originalt infliximab er sammenlignet (PLANETRA[9] og PLANETAS[10]). Resultaterne af to åbne extentionsstudier af disse blev præsenteret på en reumatologikongres i oktober 2013. Af de 302 patienter, som fuldførte PLANETRA (RA-patienter) fortsatte 158 med biosimilært lægemiddel, mens 144 skiftede fra originalt til biosimilært infliximab. Man fandt ingen forskelle mellem grupperne efter totalt 78 og 102 ugers opfølgning. Tilsvarende data fra den åbne opfølgning af PLANETAS (patienter med ankyloserende spondylitis) hvor 174 af 210 patienter fortsatte med biosimilært lægemiddel, mens 86 skiftede fra original til biosimilært infliximab. Heller ikke hos disse patienter fandt man nogen klinisk betydende forskelle mellem grupperne hverken på effekt eller bivirkninger[14]. Der findes dermed data på over 200 patienter, som har skiftet fra Remicade® til Remsima® uden at dette har ført til klinisk betydende ændringer i effekt eller bivirkninger. Disse data er imidlertid fortsat alene publiceret som abstracts. Producenten af Remsima® har desuden iværksat sammenlignende studier på patienter med inflammatorisk tarmsygdom, men resultaterne for disse forventes tidligst i 2017.

Som anført ovenfor er godkendelsen af Benepali baseret på to kliniske undersøgelser i henholdsvis raske forsøgspersoner (farmakokinetik) og voksne patienter med RA. Begge studier er publiceret[17, 18]. Endvidere er 100-ugers data for effekt og sikkerhed fra en undergruppe (245 patienter) i det komparative studie i RA patienter præsenteret som abstract (Emery, P et al – EULAR 2016). Disse data bekræfter alle biosimilaritet overfor Enbrel. Der er på nuværende tidspunkt ikke yderligere kliniske data publiceret for Benepali.

Konklusion
Der er ikke dokumenteret forskelle mellem biosimilært (Remsima/Inflectra, som indeholder samme biosimilære infliximab) og originalt infliximab (Remicade) henholdsvis biosimilært etanercept (Benepali) og originalt etanercept (Enbrel) som er større end forskellene mellem de forskellige versioner af infliximab produceret under varemærket Remicade eller de forskellige versioner etanercept produceret under varemærket Enbrel. De Europæiske lægemiddelmyndigheder har vurderet produktionsprocesserne for biosimilære og originale biologiske infliximab henholdsvis etanercept som værende ens. Lægemiddelmyndighederne har taget stilling til, at kliniske data kan ekstrapoleres, således at det biosimilære lægemiddel er godkendt med de samme indikationer som referencelægemidlet. De sammenlignende studier indikerede ingen forskelle mellem biosimilært lægemiddel og referencelægemiddel i farmakokinetik og antistofdannelse.

Der er præsenteret (men foreløbig ikke publiceret) data fra opfølgning i 102 uger af patienter, som tidligere har været inkluderet i kliniske studier, og over 200 patienter har skiftet fra referencelægemiddel (Remicade®) til biosimilært (Remsima®), uden at der er observeret ændringer i effekt eller bivirkninger. Tilsvarende er 100-ugers data for biosimilært etanercept (Benepali) præsenteret.

Der foreligger ikke konkrete data, som viser at skift fra originalt biologisk lægemiddel til biosimilært lægemiddel indebærer nogen lægemiddelrelateret risiko for patienten.

Addendum
Til at sikre sporbarhed for alle biologiske lægemidler, herunder biosimilære versioner, er det vigtigt at indholdsstof (INN), handelsnavn, batchnummer og dosis noteres i journalen. Såvel Remicade som biosimilært infliximab henholdsvis Enbrel og biosimilært etanercept er underlagt skærpet indberetningspligt*, og alle bivirkninger, herunder uventede reaktioner samt terapisvigt skal noteres i patientjournalen og rapporteres til lægemiddel-myndighederne på www.**meldenbivirkning**.dk. Alvorlige reaktioner skal indrapporteres til LMST indenfor 15 dage. Samlet sikrer dette, at ny sikkerhedsinformation for såvel referencelægemidler som biosimilære lægemidler hurtigt kan genereres.

* Den skærpede indberetningspligt omfatter alle biologiske lægemidler og vacciner, som har været markedsført i mindre end 2 år samt deres eventuelle referencelægemiddel.
Der henvises i øvrigt til Sundheds- og ældreministeriets handlingsplan[15].

Referencer

[1] http://relis.no/Aktuelt/Arkiv/2015/Biotilsvarende_legemiddel_-_infliksimab

[2] Europæiske Lægemiddelagentur, EMA Produkresume (Product information) http://www.ema.europa.eu, Remicade

[3] RADS lægemiddelrekommandation, www.rads.dk, behandlingsvejledninger, biologisk behandling af reumatologiske lidelser, Lægemiddelrekommandation

[4] Roland PHD, Spigset O. Biosimilært lægemidler - indikasjoner og byttbarhet med infliximab som eksempel. http://relis.no (Publiseret 07.05.2014)

[5] http://english.cbg-meb.nl/human/for-healthcare-providers/contents/biosimilar-medicines

[6] http://www.fimea.fi/documents/542809/838272/29197_Biosimilaarien_vaihtokelpoisuus_EN.pdf

[7] http://www.pei.de/DE/arzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper/zusatz/position-pei-interchangebility-biosimilars-inhalt.html

[8] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002576/WC500150872.pdf

[9] Yoo DH, Hrycaj P et al. A randomised, 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;72(10): 1613-20

[10] Park W, Hrycaj P et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective 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

[11] Skotland L. Tar i bruk nye biologiske lægemidler. http://www.vestreviken.no/aktuelt_/nyheter_/Sider/Tar-i-bruk-nye-biologiske-lægemidler.aspx (Publiseret 09.09.2014)

[12] RADS anbefaling om anvendelse af biosimilær infliximab. www.rads.dk, behandlingsvejledninger, biologisk behandling af reumatologiske lidelser, Notat om RADS anbefaling vedrørende brug af biosimilær infliximab, maj 2015

[13] The NOR-SWITCH Study. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148640 (læst 16.12.2014)

[14] Open-label studies show similarity of biosimilar infliximab and Remicade. http://www.gabionline.net/layout/set/print/Biosimilars/Research/Open-label-studies-show-similarity-of-biosimilar-infliximab-and-Remicade (Posted 22.11.2013)

[15] Handlingsplan om bedre overvågning af biologiske lægemidler, biosimilære lægemidler og vacciner 2015-2016. Sundheds- og ældreministeriet, dok nr.: 1768205, 2015.09.03,

[16] LMST, Spørgsmål og svar for sundhedspersonale. https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/biologiske-og-biosimilaere-laegemidler/~/media/EBA91610E96141AEB939DB40C2F6A400.ashx

[17] Ann Rheum Dis 2015;74:718 (Poster abstract)

[18] Emery P, et al. Ann Rheum Dis 2015 (On-line 6 July 2015)

Version	Dato	Kommentar
1.0 Dok.nr. 194884	2015.07.01	Oprindeligt dokument
2.0 Dok.nr. 221376	2015.10	Tilføjet information om skærpet indberetningspligt i Addendum. Tilføjet ref. 15.
3.0 Dok.nr. 223331	2016.04	Dokumentet er opdateret med tilføjelser relevant for biosimilær etanercept.