



**SB4:Η Ετανερσέπτη από τη Biogen. Κλινικά δεδομένα
και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά**

Αλέξανδρος Α. Δρόσος
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis

Tina D. Mahajan^a and Ted R. Mikuls^{a,b}

Curr Opin Rheumatol 2018, 30:231–237

KEY POINTS

- Recent advances in RA treatment include the availability of biosimilars as well as novel agents inhibiting IL-6 and Janus kinase.
- Recent findings have identified risk factors the development of herpes zoster complicating tofacitinib in RA and these include older age, concomitant glucocorticoid use, geographic region of residence, and smoking status.
- Although several promising trials suggest that biologic therapies can be successfully tapered in some patients with RA, further study is needed to identify optimal candidates and approaches of treatment de-escalation.

Table 1. Current biosimilars on the market and pending approval in United States.

Drug (Trade name)	Reference product	Approval status	Trial
CT-P13 (Inflectra)	Infliximab	Approved in the United States in 2016	PLANETRA, PLANETRA extension [13,14 [■]]
SB2 (Renflexis)	Infliximab	Approved in the United States in 2017	Choe <i>et al.</i> [15] Smolen <i>et al.</i> [16 [■]]
SB4 (Benepali, Brenzys)	Etanercept	Approved in Europe, Current US clinical trial	ClinicalTrials.gov:NCT01895309 Emery <i>et al.</i> [19]
ABP501	Adalimumab	Current US clinical trial	ClinicalTrials.gov:NCT01970475 Cohen <i>et al.</i> [20]
GP2013	Rituximab	Current US clinical trial	ClinicalTrials.gov:NCT01274182 Smolen <i>et al.</i> [21]

HEALTH LAW, ETHICS, AND HUMAN RIGHTS

Rationale, Opportunities, and Reality of Biosimilar Medications

Gary H. Lyman, M.D., M.P.H., Robin Zon, M.D., R. Donald Harvey, Pharm.D.,
and Richard L. Schilsky, M.D.

Biologic therapies for cancer and other disorders contribute to improved outcomes for many patients but also account for a large proportion of health care expenditures. Opportunities for cost containment may emerge as the patents on originator products expire and highly similar agents known as biosimilar medications reach the clinic. Biosimilar formulations of myeloid growth factors that are used to reduce chemotherapy toxicity are already available, and the recent approval of what is likely to be the first wave of biosimilar cancer therapies will provide treatment options that, if accepted by providers and patients, may help constrain health care spending. In this article, we summarize the current status of biosimilar agents in the United States. Although we focus on oncology, the regulatory issues and challenges related to naming, labeling, and postmarketing surveillance, as well as challenges related to implementation in practice (including compliance with guidelines, coverage, and reimbursement), are relevant across all medical disciplines. Considerable professional and patient education will be important, along with rational and sustainable policies, to ensure the appropriate and effective use of biosimilar medications in clinical practice.

INTRODUCTION

THE OPPORTUNITIES

The continuing rise in health care costs, highlighted by the rapid increase in the price of cancer drugs in the United States, has prompted a concerted effort to find new strategies to contain costs while improving access to safe and effective treatments. Nowhere is this more apparent than with biologic therapies, which represent a large proportion of the new anticancer agents introduced over the past two decades. Several of these drugs now face patent expiration and competition from a new class of agents known as

biosimilars. A biosimilar is a biologic agent that is not chemically identical, but is highly similar, to an approved reference biologic agent, with no meaningful differences in efficacy, safety, and purity.^{1,2} The biologic oncology products that are expected to lose patent protection by 2020 account for more than \$20 billion in global annual spending, and biosimilars are anticipated to assume the majority of the market share for a number of these drugs.³ Although the effect of biosimilars on health care costs is not yet clear, a recent analysis from the RAND Corporation estimates that the introduction of biosimilars could potentially reduce direct spending by \$54 billion between 2017 and 2026.⁴

THE CHALLENGES

The Food and Drug Administration (FDA) has so far approved nine biosimilar products, including a biosimilar formulation of a myeloid growth factor that is used to reduce the toxicity of cancer chemotherapy (filgrastim-sndz as an alternative to Neupogen [Amgen]) and two biosimilar products for the treatment of cancer (bevacizumab-awwb as an alternative to Avastin [Genentech] and trastuzumab-dkst as an alternative to Herceptin [Genentech]). However, challenges remain concerning the acceptance of biosimilars by physicians and patients in the United States. Their overall effect on health care costs will be heavily influenced by provider, payer, and patient understanding of their safety and efficacy.⁵⁻⁷ The regulatory process for approval of biosimilars is based largely on preclinical studies and deemphasizes the need for large phase 3 clinical trials.¹ Therefore, clinician confidence in the usefulness of these products will depend less on large randomized studies than on preclinical and pharmacologic data, along with clinical experience. Currently, confusion and uncertainty exist about the naming and labeling of biosimilars and their ap-

Table 3. Biosimilar Agents Approved for Use in the European Union.*		
Molecule	Biosimilar Agent by Trade Name (Manufacturer)	Year Approved
Nononcology		
Somatotropin	Omnitrope (Sandoz)	2006
	Valtropin (BioPartners)	2006, withdrawn 2012
Epoetin alfa	Abseamed (Medice Arzneimittel Putter)	2007
	Binocrit (Sandoz)	2007
	Epoetin alfa Hexal (Hexal)	2007
Epoetin zeta	Silapo (Stada Arzneimittel)	2007
	Retacrit (Hospira)	2007
Infliximab	Inflectra (Hospira)	2013
	Remsima (Celltrion)	2013
	Flixabi (Samsung Bioepis)	2016
Follitropin alfa	Ovaleap (Teva)	2013
	Bemfola (Finox Biotech)	2014
Insulin glargine	Abasaglar (Eli Lilly/Boehringer Ingelheim)	2014
	Lusduna (Merck)	2017
	Semglee (Mylan)	CHMP positive opinion 2018
Insulin lispro	Insulin lispro Sanofi (Sanofi-Aventis)	CHMP positive opinion 2017
Enoxaparin	Inhixa (Tehdow Europe)	2016
	Thorinane (Pharmathen)	2016
Etanercept	Benepali (Samsung Bioepis)	2016
	Erelzi (Sandoz)	2017
Teriparatide	Movymia (Stada Arzneimittel)	2017
	Terrosa (Gedeon Richter)	2017
Adalimumab	Amgevita (Amgen)	2017
	Solymbic (Amgen)	2017
	Imraldi (Samsung Bioepis)	2017
	Cyltezo (Boehringer Ingelheim)	CHMP positive opinion 2017
Oncology		
Filgrastim	Biograstim (CT Arzneimittel)	2008, withdrawn 2016
	Ratiograstim (Ratiopharm)	2008
	Tevagrastim (Teva)	2008
	Filgrastim Hexal (Hexal)	2009
	Zarzio (Sandoz)	2009
	Nivestim (Hospira)	2010
	Grastofil (Apotex)	2013
	Accofil (Accord Healthcare)	2104
Rituximab	Truxima (Celltrion)	2017
	Riximyo (Sandoz)	CHMP positive opinion 2017
	Rixathon (Sandoz)	2017
	Blitzima (Celltrion)	2017
	Ritemvia (Celltrion)	2017
	Rituzena (Celltrion)	2017
Trastuzumab	Ontruzant (Samsung Bioepis)	2017
	Herzuma (Celltrion Healthcare)	CHMP positive opinion 2017
Bevacizumab	Mvasi (Amgen)	2018

Ορισμός βιοομοειδών (I)

World Healthcare Organization (WHO)

A biotherapeutic product similar in terms of quality, safety, and efficacy to an already licensed reference biotherapeutic product

U.S Food & Drugs Administration (FDA)

A biological product that is highly similar to a reference biological product notwithstanding minor differences in clinically inactive components and there are no clinically meaningful differences between the biological product and reference product in terms of the safety, purity, or potency of the product

European Medicines Agency (EMA)

A biosimilar is biological medicine highly similar to another already approved biological medicine in the European Union (EU), for which marketing exclusivity rights have expired. They are required to demonstrate through comprehensive comparability studies with the “reference” biological medicine that it is highly similar and that there are no clinically meaningful differences between the biosimilar and the reference medicine in terms of safety, quality and efficacy

Ορισμός βιομοειδών (II)

Greek Rheumatology Society (E.R.E)

Ως βιομοειδές ορίζεται ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι παρόμοιο με το προϊόν αναφοράς, το οποίο είναι ένας ήδη εγκεκριμένος βιολογικός παράγοντας.

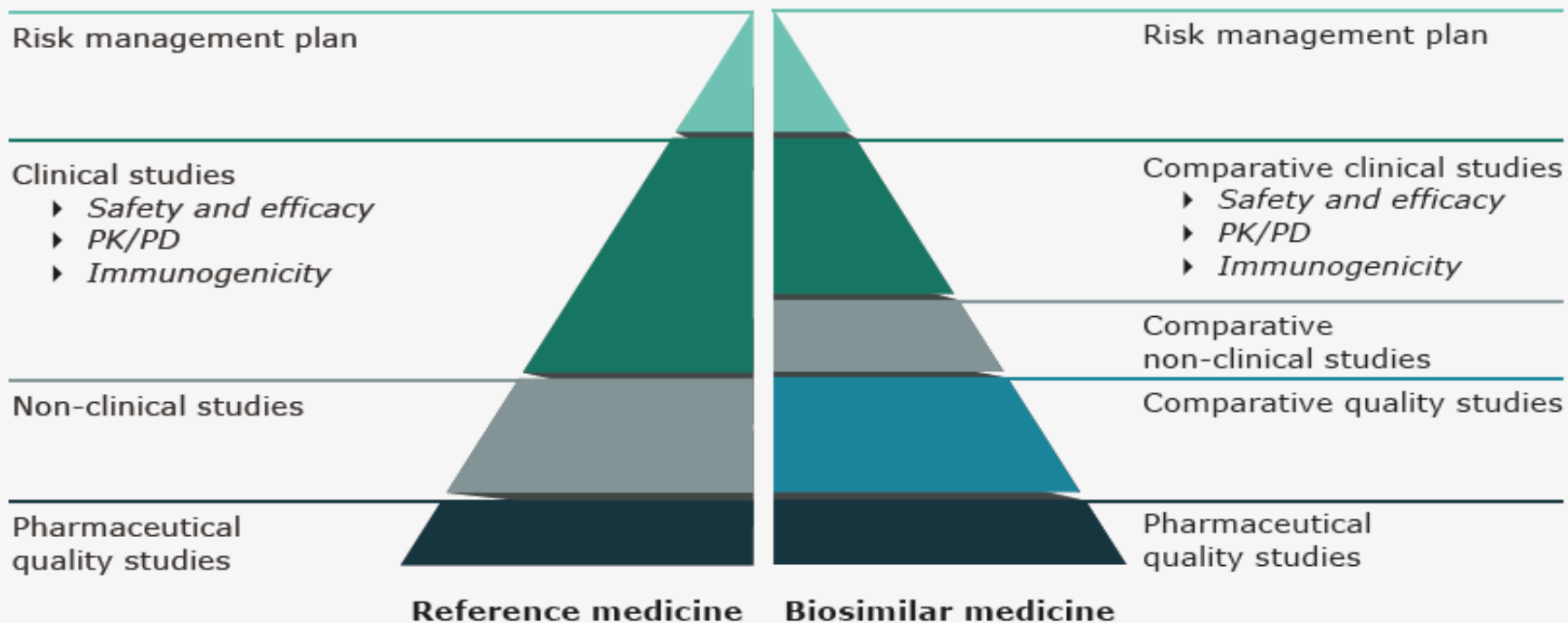
Δεδομένης της ενδογενούς περιπλοκότητας και μεταβλητότητας των βιολογικών παραγόντων αυτών καθ' εαυτών, η οποία οφείλεται στη διαδικασία παραγωγής τους εντός σειρών κυτταρικών καλλιεργειών, την τεταρτοταγή πρωτεϊνική τους δομή και τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις που αυτοί υφίστανται, το βιομοειδές εξ ορισμού δεν μπορεί να είναι ταυτόσημο με το πρωτότυπό του, και αυτό το διαχωρίζει από τα «αντίγραφα»

Biosimilars in the EU

Information guide for healthcare professionals

Prepared jointly by the European Medicines Agency and the European Commission

Figure 4. Comparison of data requirements for approval of a biosimilar versus the reference medicine



Περίγραμμα ομιλίας: Δημοσιεύσεις (I)



British Journal of Clinical
Pharmacology

Br J Clin Pharmacol (2016) 82 64–73 64

PHARMACOKINETICS

A randomized phase I pharmacokinetic study comparing SB4 and etanercept reference product (Enbrel®) in healthy subjects

Correspondence Dr Yoon Jung Lee, Samsung Bioepis Co., Ltd., Incheon, Republic of Korea. Tel.: +82 3 2455 6709; Fax: +82 3 2455 6799; E-mail: yj.lee11@samsung.com

Received 1 September 2015; **revised** 24 February 2016; **accepted** 7 March 2016

Yoon Jung Lee¹, Donghoon Shin¹, Youngdoe Kim¹, Jungwon Kang¹, Anke Gauliard² and Rainard Fuhr²

¹*Samsung Bioepis Co., Ltd., Incheon, Republic of Korea* and ²*PAREXEL International Early Phase Clinical Unit, Berlin, Germany*

Περίγραμμα ομιλίας: Δημοσιεύσεις (II)

Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A et al.

A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy.

Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):51-57

Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, et al.

52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis

Rheumatology (Oxford). 2017 Dec 1;56(12):2093-2101

Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A et al.

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

Ann Rheum Dis. 2017 Aug 9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211591. [Epub ahead of print]

Περίγραμμα ομιλίας: Δημοσιεύσεις (III)

Rheumatol Ther (2016) 3:245–256
DOI 10.1007/s40744-016-0048-9



ORIGINAL RESEARCH

Patient Perceptions and Preferences of Two Etanercept Autoinjectors for Rheumatoid Arthritis: Findings from a Patient Survey in Europe

Kunal Thakur · Anna Biberger · Alexandra Handrich · Mourad Farouk Rezk

Rheumatol Ther (2016) 3:77–89
DOI 10.1007/s40744-016-0035-1



ORIGINAL RESEARCH

Perceptions and Preferences of Two Etanercept Autoinjectors for Rheumatoid Arthritis: A New European Union-Approved Etanercept Biosimilar (Benepali®) Versus Etanercept (Enbrel®) - Findings from a Nurse Survey in Europe


Kunal Thakur · Anna Biberger · Alexandra Handrich · Mourad Farouk Rezk

Adv Ther (2017) 34:1157–1172
DOI 10.1007/s12325-017-0523-x



ORIGINAL RESEARCH

Patient and Healthcare Professionals Preference for Brenzys vs. Enbrel Autoinjector for Rheumatoid Arthritis: A Randomized Crossover Simulated-Use Study

Marc Egeth  · Jennifer Soosaar · Peter Nash · Denis Choquette · Ricardo Infante · Dena Rosen Ramey · Sevag Sahakian · Angela Lai · Jin Ju Kim · David Wu

Φαρμακοκινητική μελέτη Φάσης I που συγκρίνει το SB4 με ETN, σε υγιείς άρρενες

Lee YJ, et al. Br J Clin Pharmacol. 2016 Jul;82(1):64-73.

Στόχοι μελέτης

Πρωτεύον Τελικό Σημείο

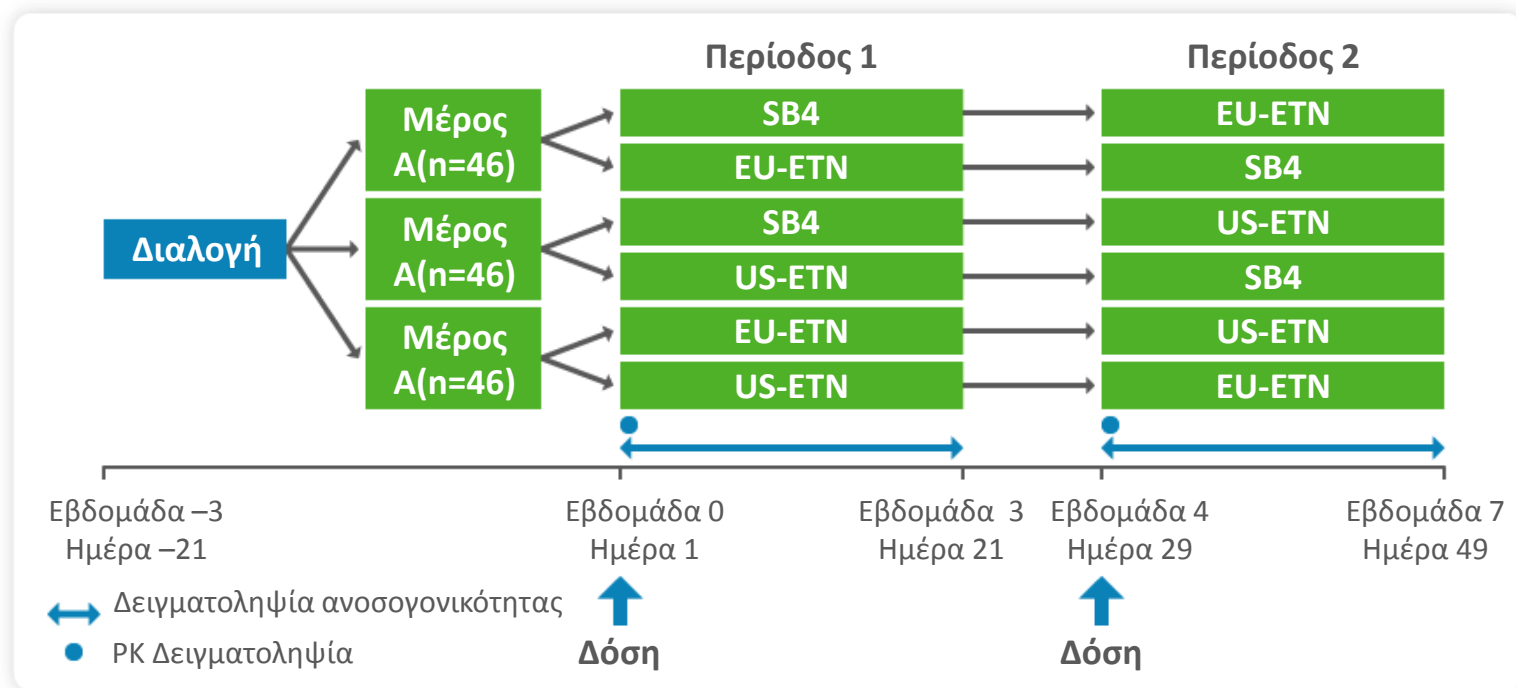
- Επίδειξη της φαρμακοκινητικής βιοϊσοδυναμίας του:
 - SB4 και του προερχόμενου από την ΕΕ (EU-ETN)
 - SB4 και του προερχόμενου από τις ΗΠΑ ETN (US-ETN)
 - EU-ETN και US-ETN

Δευτερεύοντα Τελικά Σημεία

- Σύγκριση της ασφάλειας, της ανοχής και της ανοσογονικότητας του SB4 με αυτά της ΕΕ-ETN και των ΗΠΑ-ETN σε υγιή αρσενικά άτομα

Σχεδιασμός μελέτης

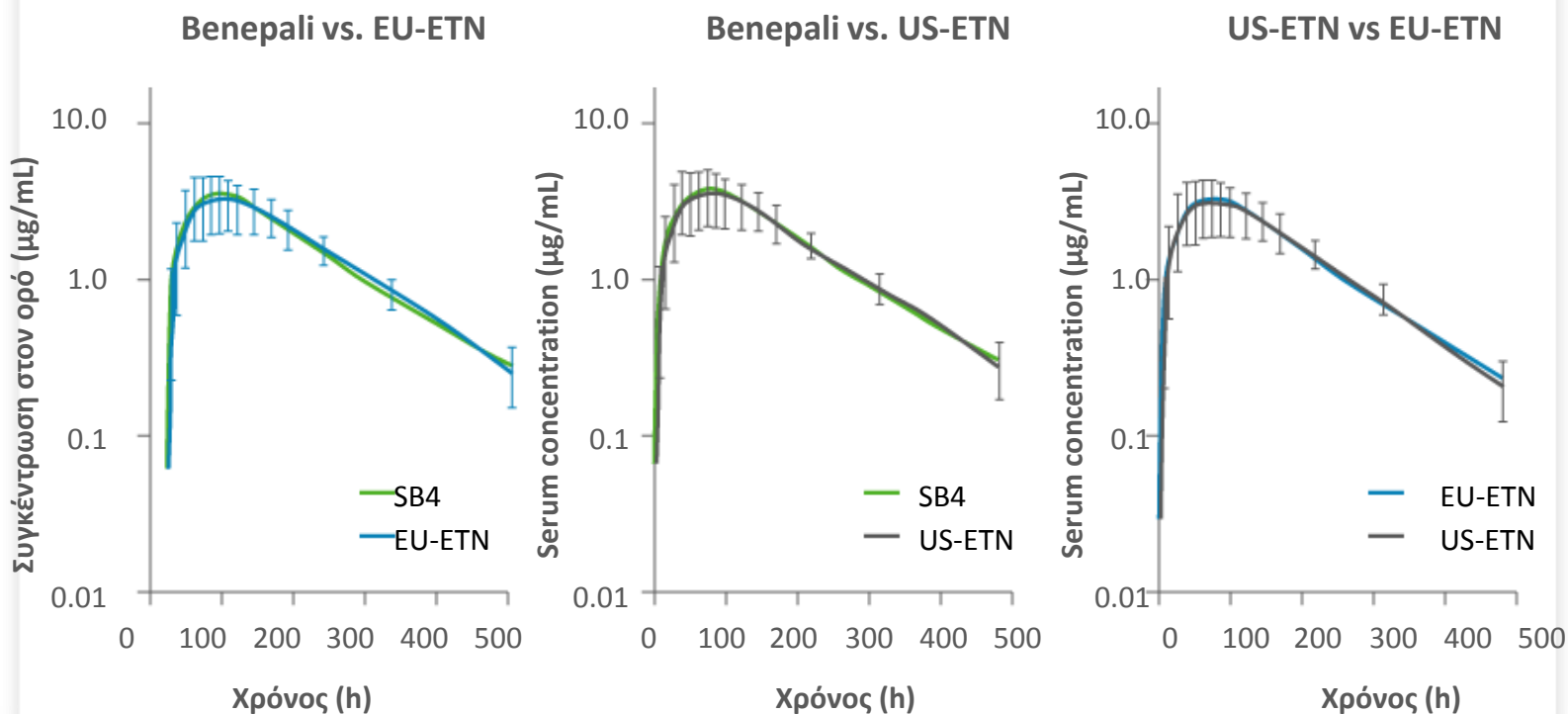
138 υγιείς άρρενες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μία εφάπαξ δόση SB4, EU-ETN ή US-ETN 50 mg με υποδόρια ένεση την περίοδο 1, ακολουθούμενη από διασταυρούμενη θεραπεία στην περίοδο 2.



ETN, etanercept; EU-ETN, EU-sourced ETN;
PK, pharmacokinetic; US-ETN, US-sourced ETN.

Τα προφίλ PK των SB4 και ΕΕ-ΗΠΑ για το ETN ήταν πολύ παρόμοια

Συγκέντρωση στον ορό – χρονικά προφίλ (mean \pm SD)



ETN, etanercept; SD, standard deviation

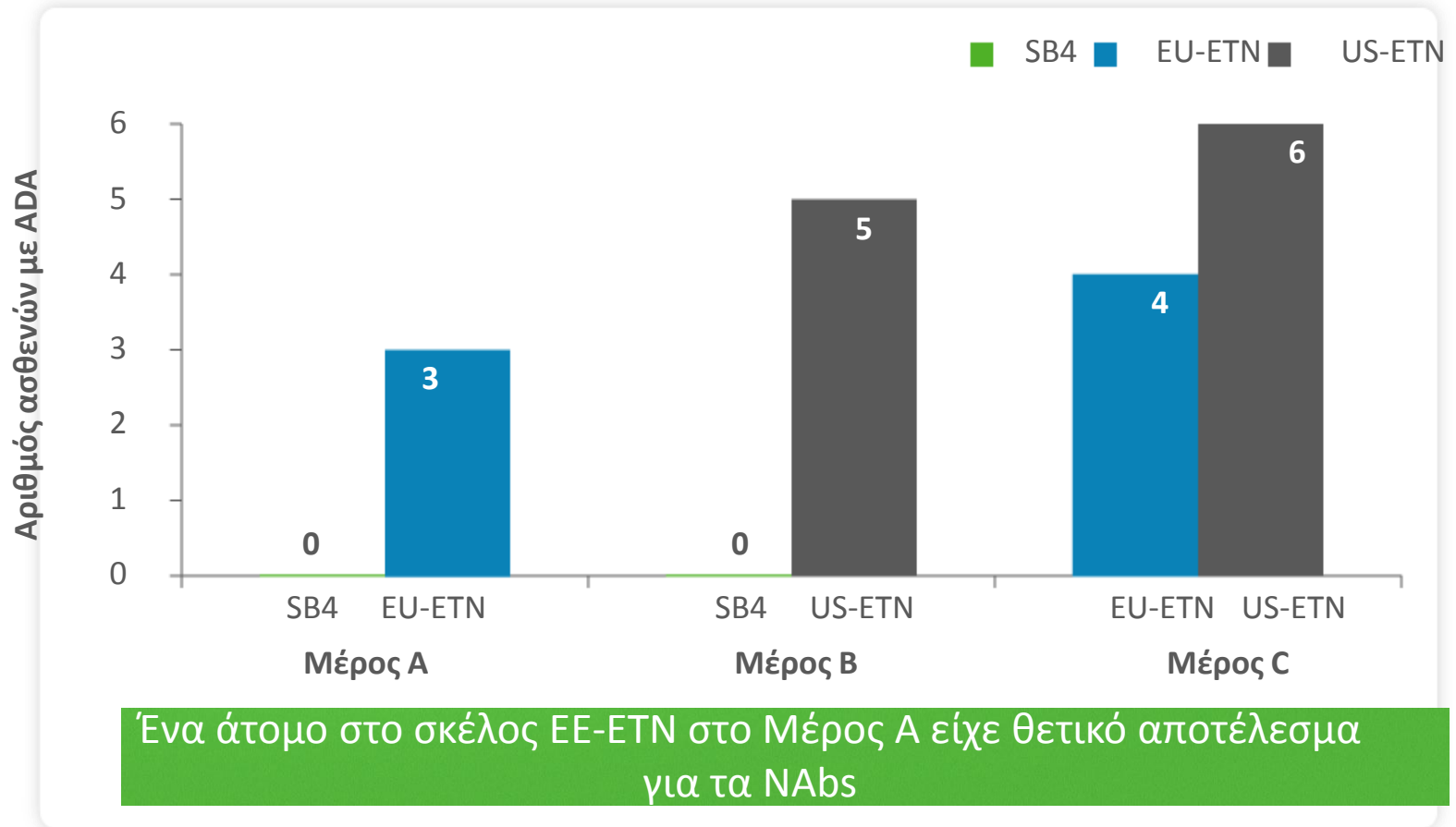
Τα διαστήματα εμπιστοσύνης (CI 90%) για τις δοκιμασίες ως προς το φάρμακο αναφοράς των παραμέτρων PK ήταν ικανοποιητικά εντός του προκαθορισμένου περιθωρίου ισοδυναμίας

Στατιστική σύγκριση των πρωτογενών παραμέτρων PK μεταξύ των δοκιμαζόμενων και των αρχικών φαρμάκων (περιθώριο ισοδυναμίας 0,8-1,25)

Παράμετροι PK	Θεραπεία	n	Γεωμετρικοί μέσοι ελαχίστων τετραγώνων	Αναλογία (90% CI)
Μέρος A: SB4 vs EU-ETN				
AUC _{inf} (μg × h/mL)	SB4	42	729.371	0.990 (0.947–1.036)
	EU-ETN	42	736.391	
C _{max} (μg/mL)	SB4	42	3.319	1.037 (0.985–1.092)
	EU-ETN	42	3.201	
Μέρος B: SB4 vs US-ETN				
AUC _{inf} (μg × h/mL)	SB4	44	794.463	1.011 (0.958–1.067)
	US-ETN	44	785.891	
C _{max} (μg/mL)	SB4	44	3.613	1.044 (0.977–1.114)
	US-ETN	44	3.463	
Μέρος C: EU-ETN vs US-ETN				
AUC _{inf} (μg × h/mL)	EU-ETN	42	735.360	1.005 (0.915–1.104)
	US-ETN	42	731.657	
C _{max} (μg/mL)	EU-ETN	42	3.408	1.033 (0.947–1.127)
	US-ETN	42	3.300	

AUC_{inf}, area under the concentration–time curve from time zero to infinity; C_{max}, maximum serum concentration; ETN, etanercept; LS, least squares; PK, pharmacokinetic.

Ανοσογονικότητα: χαμηλότερη συχνότητα ADAs στο SB4



ADA, anti-drug antibody; ETN, etanercept; NAbs, neutralising antibodies.

Συμπεράσματα - SB4 Φάση I

Αυτή η μελέτη PK φάσης I που συγκρίνει το SB4 με τα πρωτότυπα φάρμακα που προέρχονται από την ΕΕ και την Αμερική, το EU-ETN και το US-ETN, σε υγιείς άρρενες εθελοντές έδειξε:

- Βιοομοιότητα του SB4 σε σχέση με τα φάρμακα που κυκλοφορούν στο εμπόριο από την άποψη των προφίλ PK τους
- Το SB4 ήταν γενικά καλά ανεκτό, με προφίλ ασφαλείας συγκρίσιμο με εκείνο των φαρμάκων προελεύσεως
- Μικρότερη επίπτωση ADAs σε άτομα που έλαβαν SB4 από ότι σε άτομα που έλαβαν EU-ETN ή US-ETN

ADA, anti-drug antibody; ETN, etanercept; PK, pharmacokinetic.

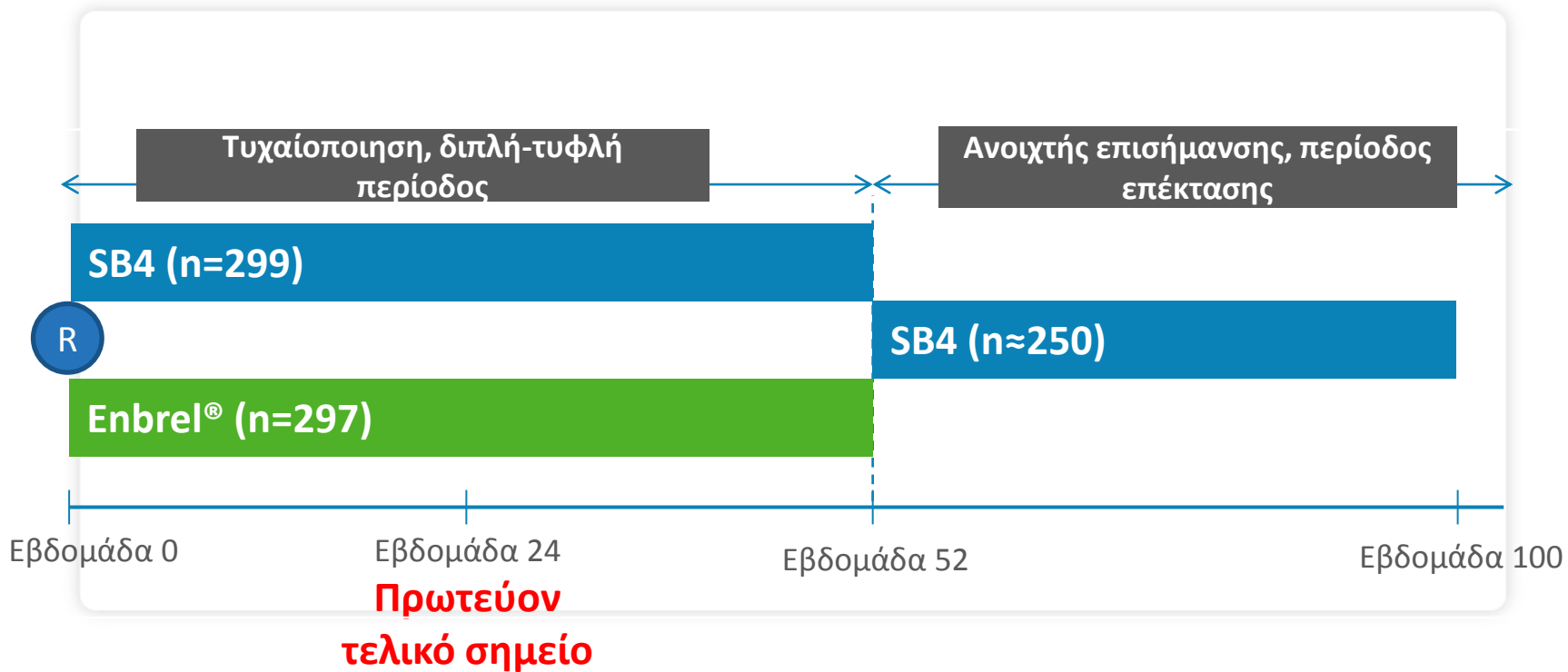
Κλινικό πρόγραμμα SB4

Μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, παράλληλων ομάδων μελέτη φάσης III που συγκρίνει το SB4 με την ETN σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα με σύγχρονη θεραπεία με μεθοτρεξάτη

Emery P, et al. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):51-57.

Σχεδιασμός μελέτης

- Τυχαιοποιημένη μελέτη 52 εβδομάδων με ανοικτή επέκταση 48 εβδομάδων
- 1: 1 τυχαιοποίηση σε 50 mg / εβδομάδα SB4 έναντι ETN με υπόβαθρο MTX
- Ανοικτή περίοδο επέκτασης ενός βραχίονα έως την εβδομάδα 100



Επισήμανση

Τα αποτελέσματα της κύριας μελέτης του κλινικού προγράμματος φάσης III «έδωσαν» 3 δημοσιεύσεις. Για τις 24 εβδομάδες, τις 52 εβδομάδες και την ανοιχτή επέκταση των 100 εβδομάδων. Θα περιγραφούν όλα στα παρακάτω slides

Downloaded from <http://ard.bmj.com/> on July 6, 2015 as 10.1136/annrheumdis-2015-207599
ARD Online First, published on July 6, 2015 as 10.1136/annrheumdis-2015-207599
Clinical and epidemiological research



EXTENDED REPORT

A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy

Paul Emery,¹ Jiří Vencovský,² Anna Sylwestrzak,³ Piotr Leszczyński,⁴ Wiesława Porawska,⁵ Asta Baranaukaite,⁶ Vira Tseluyko,⁷ Vyacheslav M Zhdan,⁸ Barbara Stasiuk,⁹ Roma Milasienė,¹⁰ Aaron Alejandro Barrera Rodriguez,¹¹ Soo Yeon Cheong,¹² Jeehoon Ghil¹²

Objectives To compare the efficacy and safety of SB4 (an etanercept biosimilar) with reference product etanercept (ETN) in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) despite methotrexate (MTX) therapy.

Methods This is a phase III, randomised, double-blind, parallel-group, multicentre study with a 24-week primary endpoint. Patients with moderate to severe RA despite MTX treatment were randomised to receive weekly dose of 50 mg of subcutaneous SB4 or ETN. The primary endpoint

analysing spondylitis, psoriasis and also psoriatic arthritis. Recently, etanercept has been also approved for use in non-radiographic axial spondyloarthritis by the European Medicines Agency (EMA).¹ A biosimilar is a biological medicinal product that contains a version of the active substance of an already authorised original biological medicinal product (reference medicinal product). A biosimilar demonstrates similarity to the reference medicinal product in terms of quality characteristics, bio-

RHEUMATOLOGY

Original article

doi:10.1136/annrheumdis-2015-207599

52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis

Paul Emery^{1,2}, Jiří Vencovský², Anna Sylwestrzak³, Piotr Leszczyński⁴, Wiesława Porawska⁵, Asta Baranaukaite⁶, Vira Tseluyko⁷, Vyacheslav M. Zhdan⁸, Barbara Stasiuk¹⁰, Roma Milasienė¹¹, Aaron Alejandro Barrera Rodriguez¹², Soo Yeon Cheong¹² and Jeehoon Ghil¹²

Abstract

Objective. To compare the 52-week efficacy and safety of SB4 (an etanercept biosimilar) with reference etanercept (ETN) in patients with active RA.

Methods. In a phase 3, randomised, double-blind, multicentre study, patients with moderate to severe RA despite MTX treatment were randomised to receive 50 mg/week of s.c. SB4 or ETN up to week 52. Efficacy assessments included ACR response rates, 28-joint DAS, Simplified and Clinical Disease Activity Indices and changes in the modified total Sharp score (mTSS). Safety and immunogenicity were also evaluated.

Results. A total of 596 patients were randomised to receive either SB4 (n=299) or ETN (n=297) and 505 (84.7%) patients completed 52 weeks of the study. At week 52, the ACR20 response rates in the per-protocol set were comparable between SB4 (80.8%) and ETN (81.5%). All efficacy results were comparable between the two groups and they were maintained up to week 52. Radiographic progression was also comparable and the change from baseline in the mTSS was 0.45 for SB4 and 0.74 for ETN. The safety profile of SB4 was similar to that of ETN and the incidence of anti-drug antibody development up to week 52 was 1.0 and 13.2% in the SB4 and ETN groups, respectively.

Conclusion. Efficacy including radiographic progression was comparable between SB4 and ETN up to week 52. SB4 was well tolerated and had a similar safety profile to that of ETN.

Trial registration number: ClinicalTrials.gov NCT01895309, EudraCT 2012-005026-30

Key words: biosimilar, SB4, Benepali, etanercept, rheumatoid arthritis, biologics



EXTENDED REPORT

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

Paul Emery,^{1,2} Jiří Vencovský,³ Anna Sylwestrzak,⁴ Piotr Leszczyński,⁵ Wiesława Porawska,⁶ Barbara Stasiuk,⁷ Joanna Hilt,⁸ Zdenka Mosterova,⁹ Soo Yeon Cheong,¹⁰ Jeehoon Ghil¹⁰

Handling editor Tore K Kvien

► Additional material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207599>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to Professor Paul Emery, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Chapel Allerton Hospital, Chappellown Road, Leeds LS7 4SA, UK; p.emery@leeds.ac.uk

Received 3 April 2017
Revised 12 July 2017
Accepted 18 July 2017

ABSTRACT

Objectives SB4 (Benepali, Brenzys) is a biosimilar of reference etanercept (ETN). In a randomised, double-blind, 52-week study, SB4 demonstrated comparable efficacy and safety to ETN in patients with rheumatoid arthritis (RA). The open-label extension period evaluated long-term efficacy, safety and immunogenicity when continuing SB4 versus switching from ETN to SB4.

Methods In the randomised, double-blind phase, patients received weekly subcutaneous administration of 50 mg SB4 or ETN with background methotrexate for up to 52 weeks. Patients in the Czech Republic and Poland who completed the 52-week visit were enrolled in the open-label extension period and received SB4 for 48 additional weeks. Efficacy, safety and immunogenicity were assessed up to week 100.

Results Of 245 patients entering the extension period, 126 continued to receive SB4 (SB4/SB4) and 119 switched to SB4 (ETN/SB4). American College of Rheumatology (ACR) response rates were sustained and comparable between SB4/SB4 and ETN/SB4 with ACR20 response rates at week 100 of 77.9% and 79.1%,

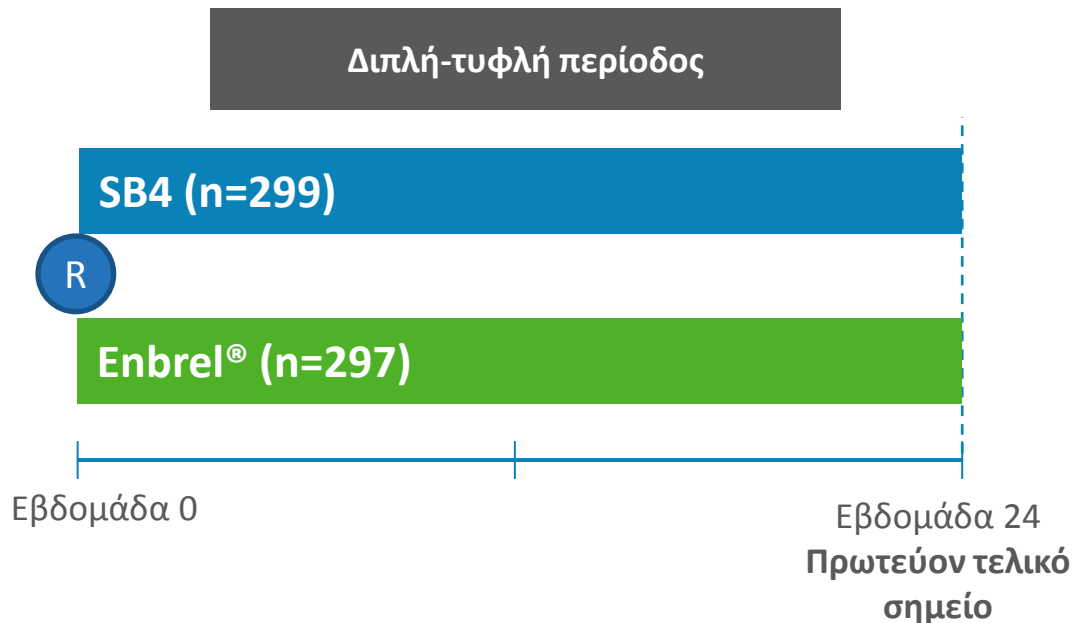
idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis (European Union only), plaque psoriasis and psoriatic psoriasis (USA only).^{1,3}

SB4 (Benepali, Samsung Bioepis UK Limited, Surrey, UK; Brenzys, Samsung Bioepis, Republic of Korea) is a biosimilar of reference etanercept (ETN). The structural, physicochemical and biological quality attributes of SB4 have been shown to be highly similar to ETN in a comprehensive comparability exercise designed as part of the European Medicines Agency's rigorous approval pathway.⁴ A phase 1 study in healthy subjects demonstrated pharmacokinetic equivalence between SB4 and ETN.⁵ A phase 3 study (NCT01895309; EudraCT 2012-005026-30) in patients with moderate to severe RA despite treatment with methotrexate (MTX) demonstrated equivalent efficacy in terms of American College of Rheumatology 20% response rate (ACR20) at the 24-week interim analysis (SB4, 78.1%; ETN, 80.3%)⁶ and at week 52 (SB4, 80.8%; ETN, 81.5%).⁷ Safety was generally

Handling editor Tore K Kvien
► Additional material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207599>).

Correspondence to Professor Paul Emery, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds LS7 4SA, UK; p.emery@leeds.ac.uk

Μελέτη 24 εβδομάδων



1. Data on file.

Downloaded from <http://ard.bmj.com/> on July 6, 2015 - Published by group.bmj.com

ARD Online First, published on July 6, 2015 as 10.1136/annrheumdis-2015-207588

Clinical and epidemiological research



OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy

Paul Emery,¹ Jiří Vencovský,² Anna Sylwestrzak,³ Piotr Leszczyński,⁴ Wiesława Porawska,⁵ Asta Baranauskaitė,⁶ Vira Tseluyko,⁷ Vyacheslav M Zhdan,⁸ Barbara Stasiuk,⁹ Roma Milasiene,¹⁰ Aaron Alejandro Barrera Rodriguez,¹¹ Soo Yeon Cheong,¹² Jeehoon Ghil¹²

Handling editor: Tore K Kvien

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207588>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to Professor Paul Emery, Leeds

ABSTRACT

Objectives To compare the efficacy and safety of SB4 (an etanercept biosimilar) with reference product etanercept (ETN) in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) despite methotrexate (MTX) therapy.

Methods This is a phase III, randomised, double-blind, parallel-group, multicentre study with a 24-week primary endpoint. Patients with moderate to severe RA despite MTX treatment were randomised to receive weekly dose of 50 mg of subcutaneous SB4 or ETN. The primary endpoint

ankylosing spondylitis, psoriasis and also paediatric psoriasis. Recently, etanercept has been also approved for use in non-radiographic axial spondyloarthritis by the European Medicines Agency (EMA).⁶

A biosimilar is a biological medicinal product that contains a version of the active substance of an already authorised original biological medicinal product (reference medicinal product). A biosimilar demonstrates similarity to the reference medicinal product in terms of quality characteristics, bio-

Μελέτη 24 εβδομάδων

Σκοπός της μελέτης

Σύγκριση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας Ετανερσέπτης SB4 και Ετανερσέπτης αναφοράς (ETN) σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΡΑ, με συγχορήγηση MTX

Μέθοδος

Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη φάσης III, παράλληλων ομάδων

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία 50mg υποδορίως ETN ή SB4

Πρωτεύων τελικό σημείο

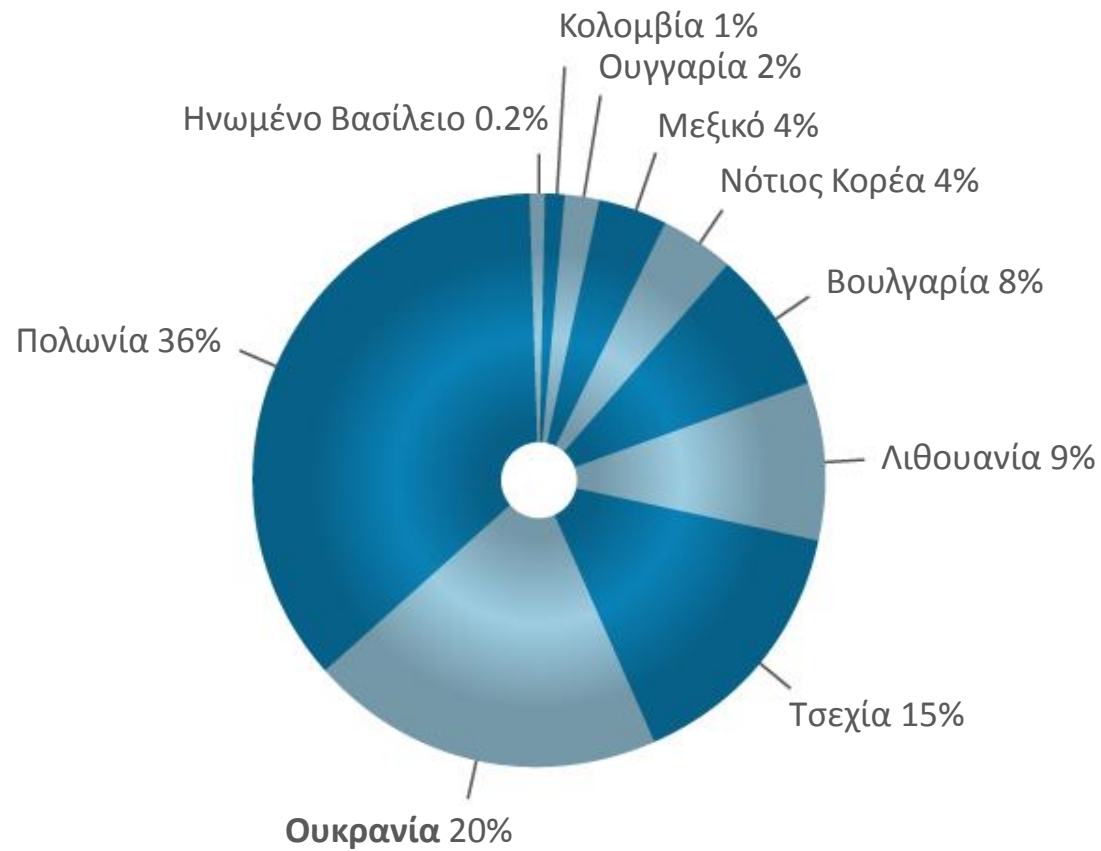
- Ανταπόκριση κατά ACR20 για ETN και SB4 την Εβδομάδα 24

Δευτερεύοντα τελικά σημεία

- Αξιολόγηση επιπρόσθετων παραμέτρων αποτελεσματικότητας, καθώς και αξιολόγηση ασφάλειας, ανοσογονικότητας και PK.

ACR20/ACR50/ACR70, American College of Rheumatology 20/50/70% improvement criteria;
MTX, methotrexate; PK, pharmacokinetics; RA, rheumatoid arthritis.

73 κέντρα σε 10 χώρες



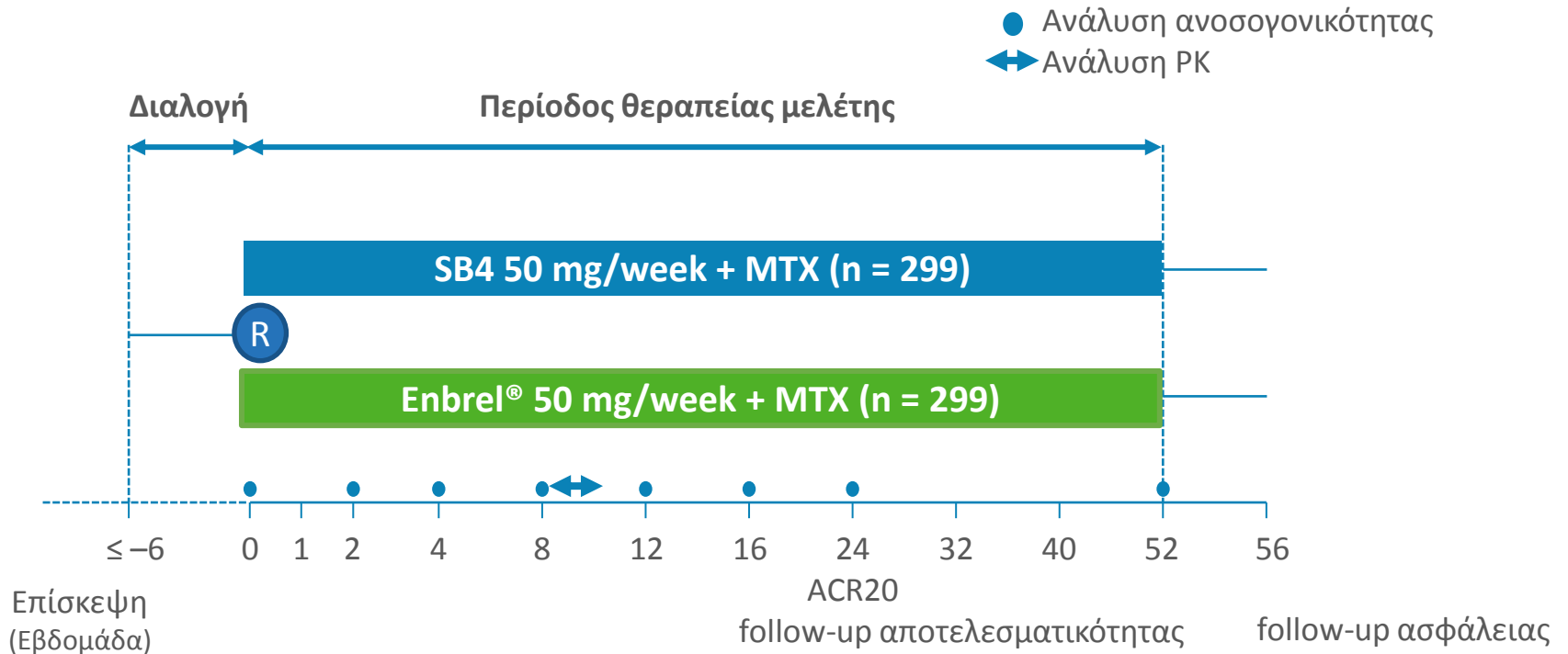
Κύρια κριτήρια εισαγωγής

Κύρια κριτήρια εισαγωγής	Κύρια κριτήρια αποκλεισμού
Άρρενες ή θήλεα ηλικίας 18-75 ετών	Θεραπεία προηγουμένως με οποιοδήποτε βιολογικό παράγοντα
Διάγνωση PA σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια ACR του 1987 (≥ 6 μηνών, ≤ 15 ετών)	Μη φυσιολογική αιματολογική, νεφρική ή ηπατική λειτουργία
Μέτρια έως σοβαρή, ενεργή PA με ≥ 6 SJC και ≥ 6 TJC	Ιστορικό ή παρουσία λοίμωξης <ul style="list-style-type: none">• Θετική ορολογική εξέταση για ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C• Ενεργή φυματίωση• Σοβαρή λοίμωξη ή θεραπεία με ενδοφλέβια αντιβιοτικά για λοίμωξη εντός 8 εβδομάδων ή αντιβιοτικά από το στόμα εντός 2 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση
ESR (Westergren) ≥ 28 mm/h ή CRP ≥ 1.0 mg/dL	Ιστορικό ή παρουσία άλλων συννοσηροτήτων <ul style="list-style-type: none">• Ιστορικό οποιασδήποτε κακοήθειας κατά τα προηγούμενα 5 χρόνια πριν από την εξέταση• Ιστορικό λεμφοϋπερπλαστικής νόσου συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος• Ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (NYHA III / IV) ή ασταθής στηθάγχη• Ιστορικό απομυελινωτικών διαταραχών• Άλλες φλεγμονώδεις ή ρευματικές παθήσεις• Εγκυμοσύνη ή θηλασμός κατά την περίοδο της διαλογής
MTX για τουλάχιστον 6 μήνες σε σταθερή δόση 10-25 mg / εβδομάδα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από τη διαλογή	

RA, rheumatoid arthritis; SJC, swollen joint count ; TJC, tender joint count.

Σχεδιασμός μελέτης

Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΡΑ, παρά τη θεραπεία με MTX, τυχαίοι σε αναλογία 1: 1 για να λάβουν είτε υποδόρια SB4 είτε Enbrel® 50 mg κάθε εβδομάδα



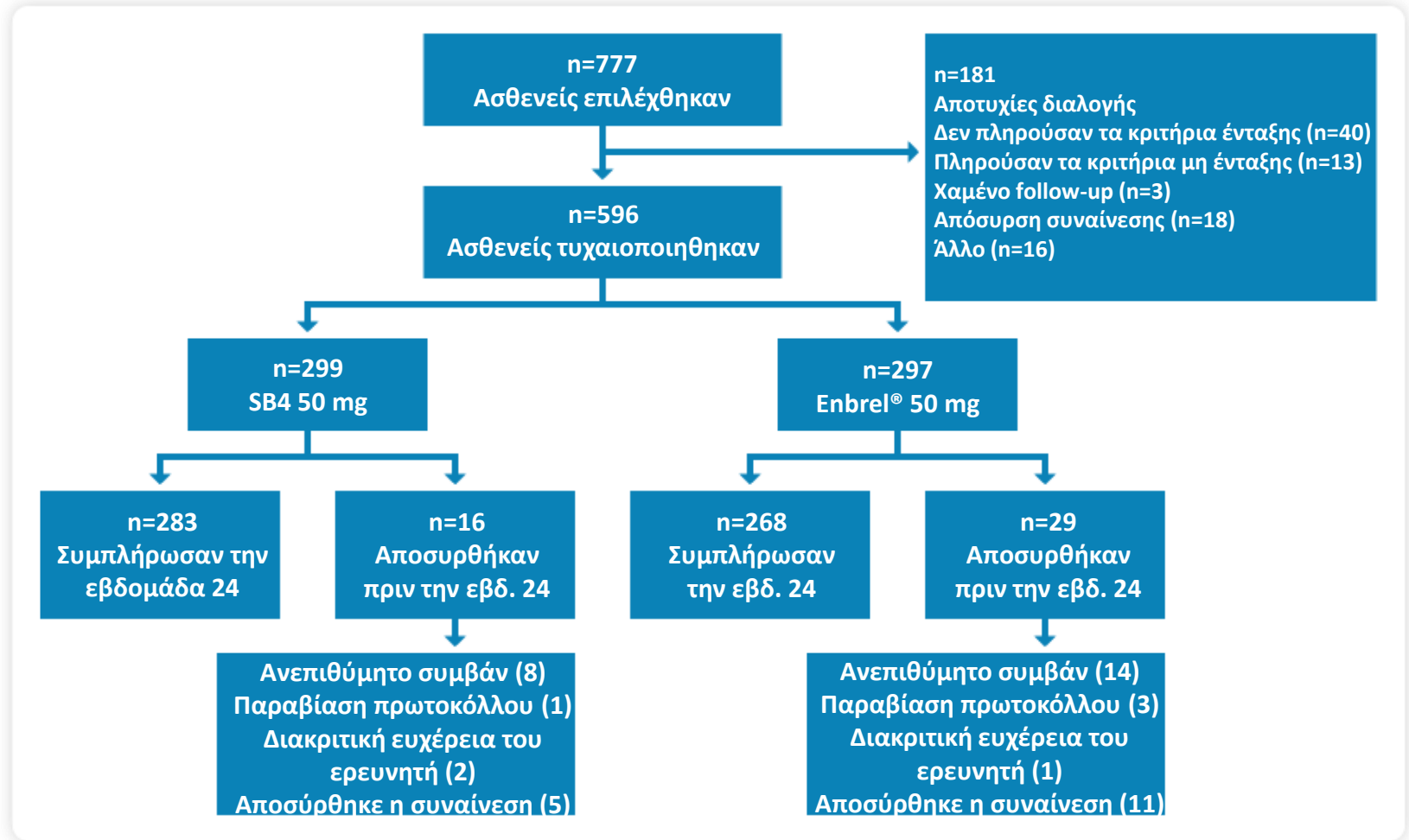
ALT, alanine aminotransaminase; PK, pharmacokinetic.

Τελικά σημεία μελέτης

- Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης ACR20 την εβδομάδα 24 στο σύνολο ανά πρωτόκολλο (PPS)
 - Το περιθώριο ισοδυναμίας για το ποσοστό απόκρισης ACR20 καθορίστηκε στο -15% έως +15% την Εβδομάδα 24
- Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας:
 - ACR50, ACR70, ACR-N, DAS28 βασισμένο στον ESR, AUC του ACR-N, AUC της μεταβολής στο DAS28, EULAR ανταπόκριση
- Οι αναλύσεις PK πραγματοποιήθηκαν σε ένα υποσύνολο ασθενών σε προκαθορισμένα κέντρα της μελέτης
 - Τα βασικά τελικά σημεία PK περιελάμβαναν την κατώτατη συγκέντρωση στον ορό (C_{trough}), την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου κατά τη διάρκεια του διαστήματος δοσολόγησης (AUC_τ) σε σταθερή κατάσταση
- Τελικά σημεία ασφάλειας
 - Επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων (AEs)
 - Επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (SAEs)
- Περιλαμβάνονται τα τελικά σημεία ανοσογονικότητας
 - Η συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADAs)
 - Η συχνότητα εμφάνισης εξουδετερωτικών αντισωμάτων (NAbs)

ACR20, American College of Rheumatology 20% improvement criteria;
PK, pharmacokinetics.

Κατανομή Ασθενών

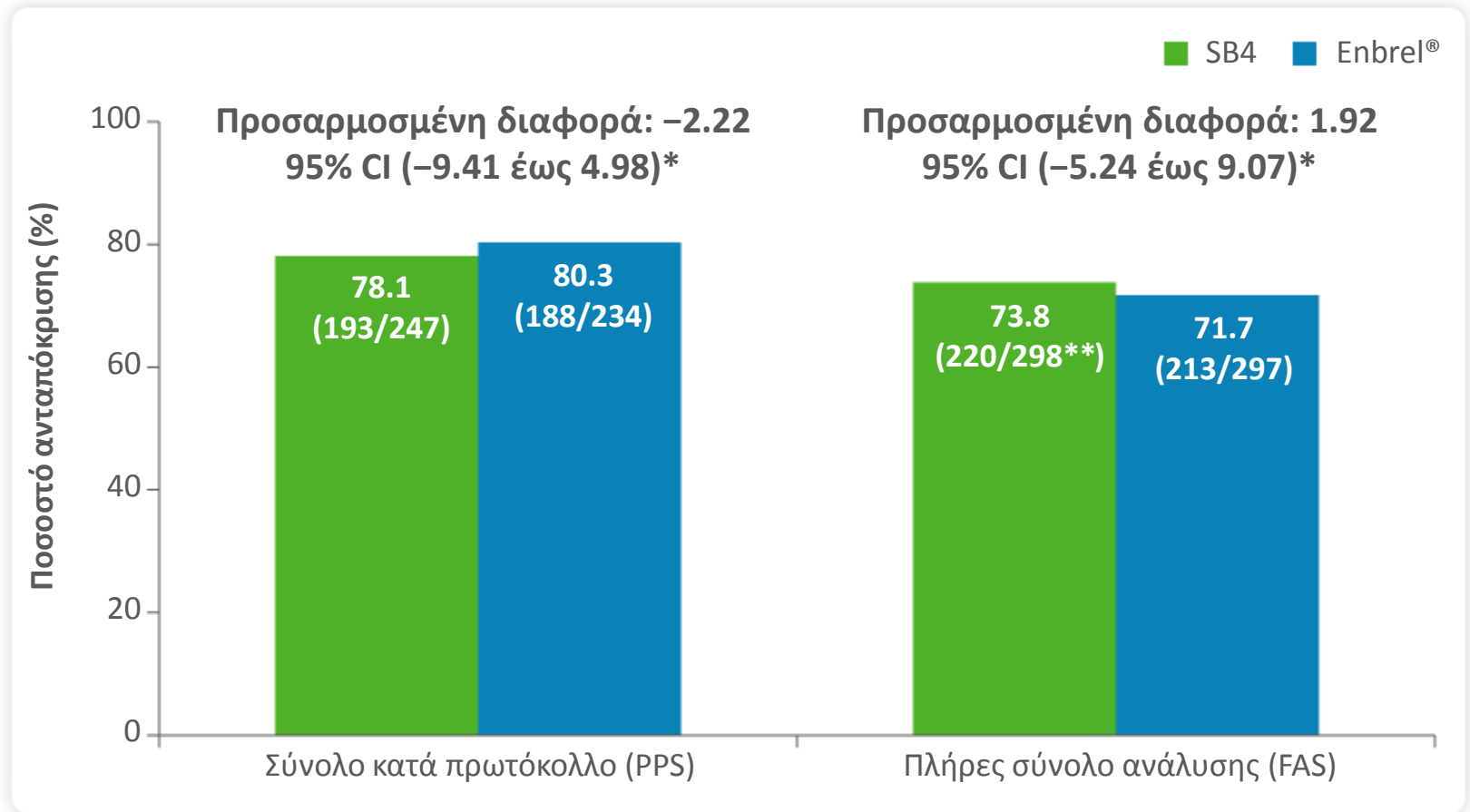


Δημογραφικά χαρακτηριστικά και βασικά χαρακτηριστικά: καλά ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας

Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη	SB4 (n=299)	Enbrel® (n=297)	Total (n=596)
Ηλικία (έτη)	52.1 ± 11.72	51.6 ± 11.63	51.8 ± 11.67
Φύλο (Θήλεια)	83.3%	85.2%	84.2%
Φυλή (Λευκή)	93.3%	91.9%	92.6%
BMI (kg/m ²)	26.8 ± 5.51	26.3 ± 5.30	26.6 ± 5.41
Ρευματοειδής παράγοντας θετικός	79.3%	77.8%	78.5%
Διάρκεια νόσου (έτη)	6.0 ± 4.20	6.2 ± 4.41	6.1 ± 4.30
Σύνολο ευαίσθητων αρθρώσεων (68 αρθρώσεις)	23.5 ± 11.90	23.6 ± 12.64	23.5 ± 12.26
Σύνολο οίδηματοδών αρθρώσεων (66 αρθρώσεις)	15.4 ± 7.48	15.0 ± 7.30	15.2 ± 7.39
CRP (mg/dL)	1.5 ± 2.00	1.3 ± 1.60	1.4 ± 1.81
ESR (mm/h)	46.5 ± 22.10	46.4 ± 22.62	46.5 ± 22.34
HAQ-DI	1.5 ± 0.55	1.5 ± 0.56	1.5 ± 0.56
Πόνος VAS (mm)	61.8 ± 20.22	62.3 ± 19.22	62.1 ± 19.71
Ασθενής GA, VAS (mm)	61.7 ± 18.97	63.0 ± 17.70	62.4 ± 18.35
Θεράπων GA, VAS (mm)	62.2 ± 15.09	63.2 ± 14.76	62.7 ± 14.92
DAS28-ESR	6.5 ± 0.91	6.5 ± 0.88	6.5 ± 0.89

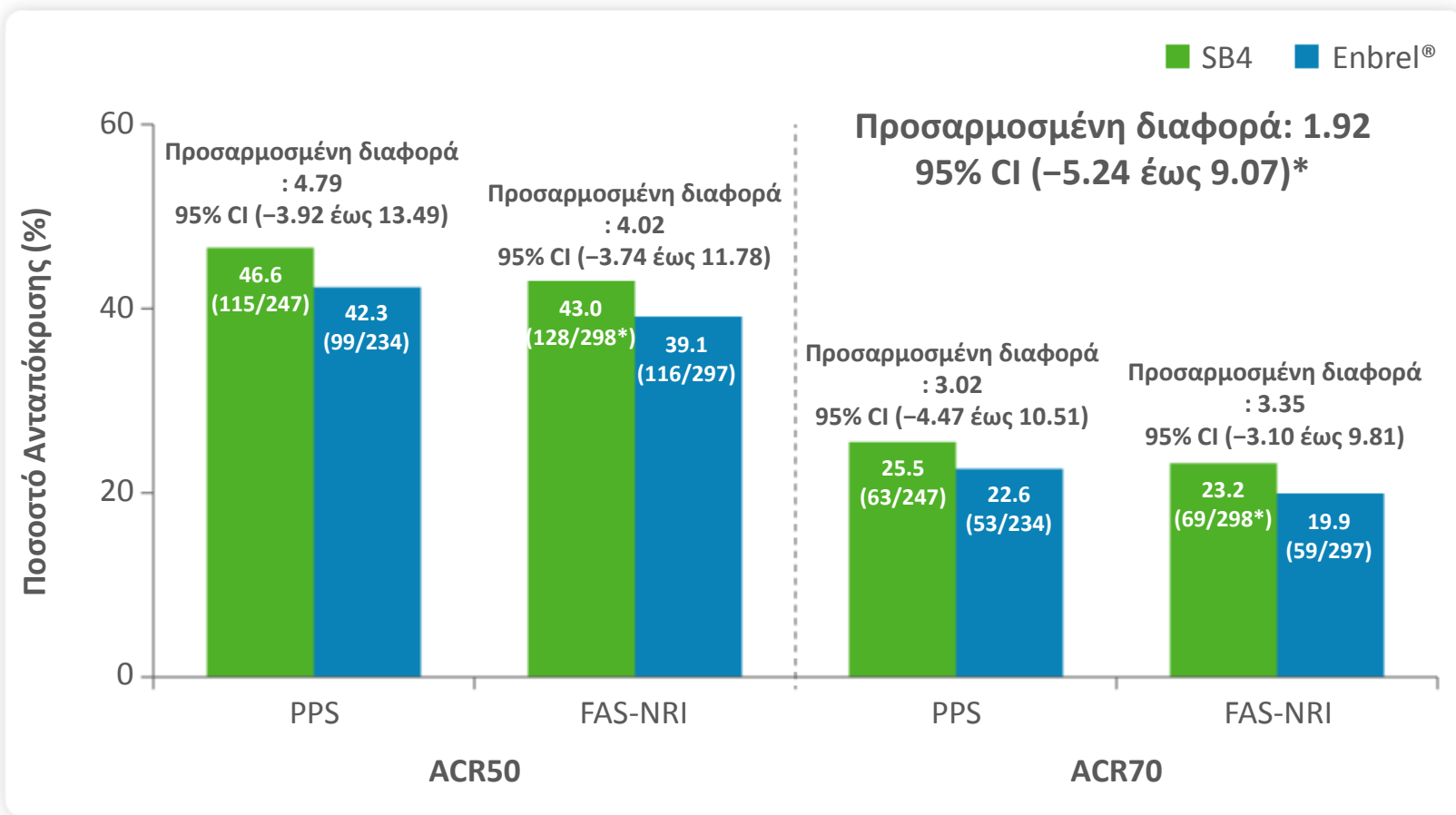
BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; DAS28, disease activity score in 28 joints; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GA, global assessment; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; VAS, visual analogue scale.

Ποσοστό ανταπόκρισης ACR20 την Εβδομάδα 24: ισοδύναμο για SB4 και Enbrel®



* Predefined equivalence margin -15% to 15%. **One patient from the SB4 group was excluded from the FAS because of missing efficacy data at baseline.
ACR20, American College of Rheumatology 20% improvement criteria

Τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR50, ACR70 την Εβδομάδα 24: ισοδύναμα για τα SB4 και Enbrel®

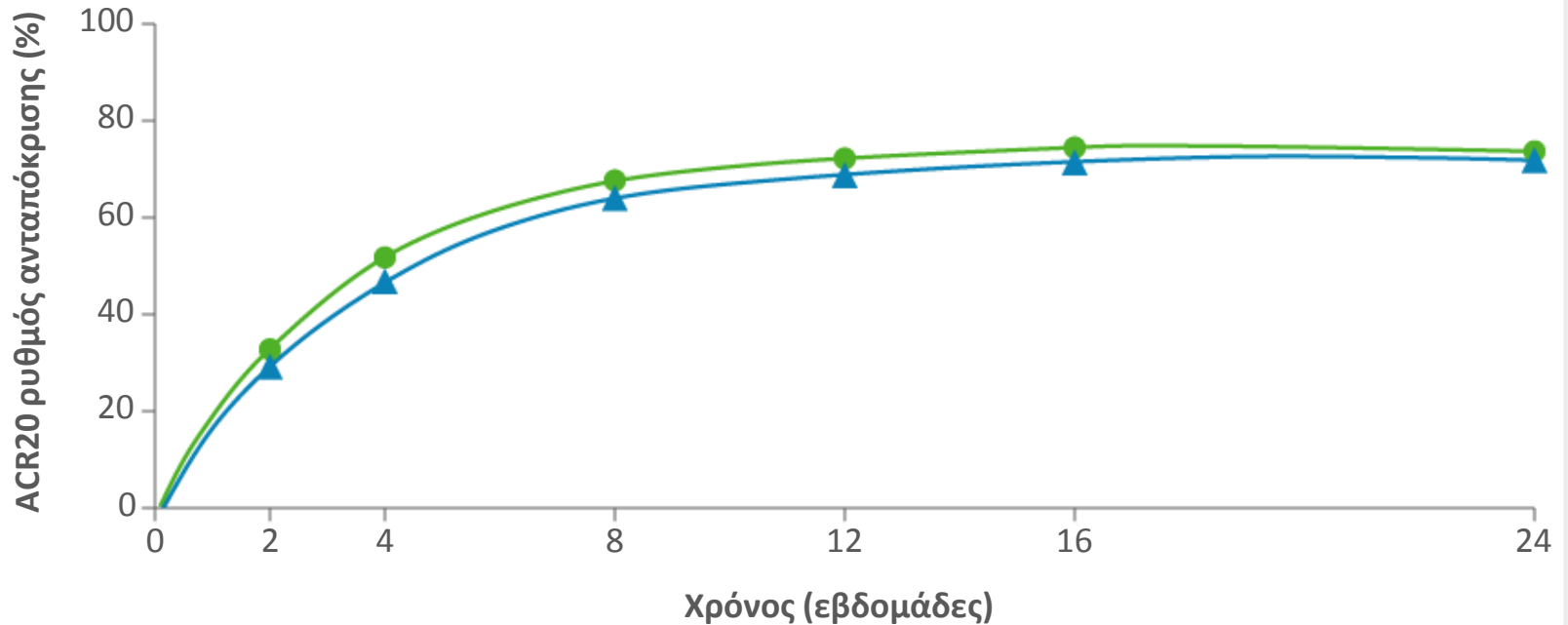


*One patient from the SB4 group was excluded from the FAS because of missing efficacy data at baseline. ACR50/70, American College of Rheumatology 50%/70% improvement criteria; FAS, full analysis set; NRI, non-responder imputation; PPS, per-protocol set.

Καμπύλες ανταπόκρισης χρόνου για ACR20: παρόμοιες ανταποκρίσεις για SB4 και Enbrel®

Εκτιμώμενες καμπύλες ανταπόκρισης χρόνου που αφορούν το ρυθμό ανταπόκρισης ACR20 στο σύνολο κατά πρωτόκολλο

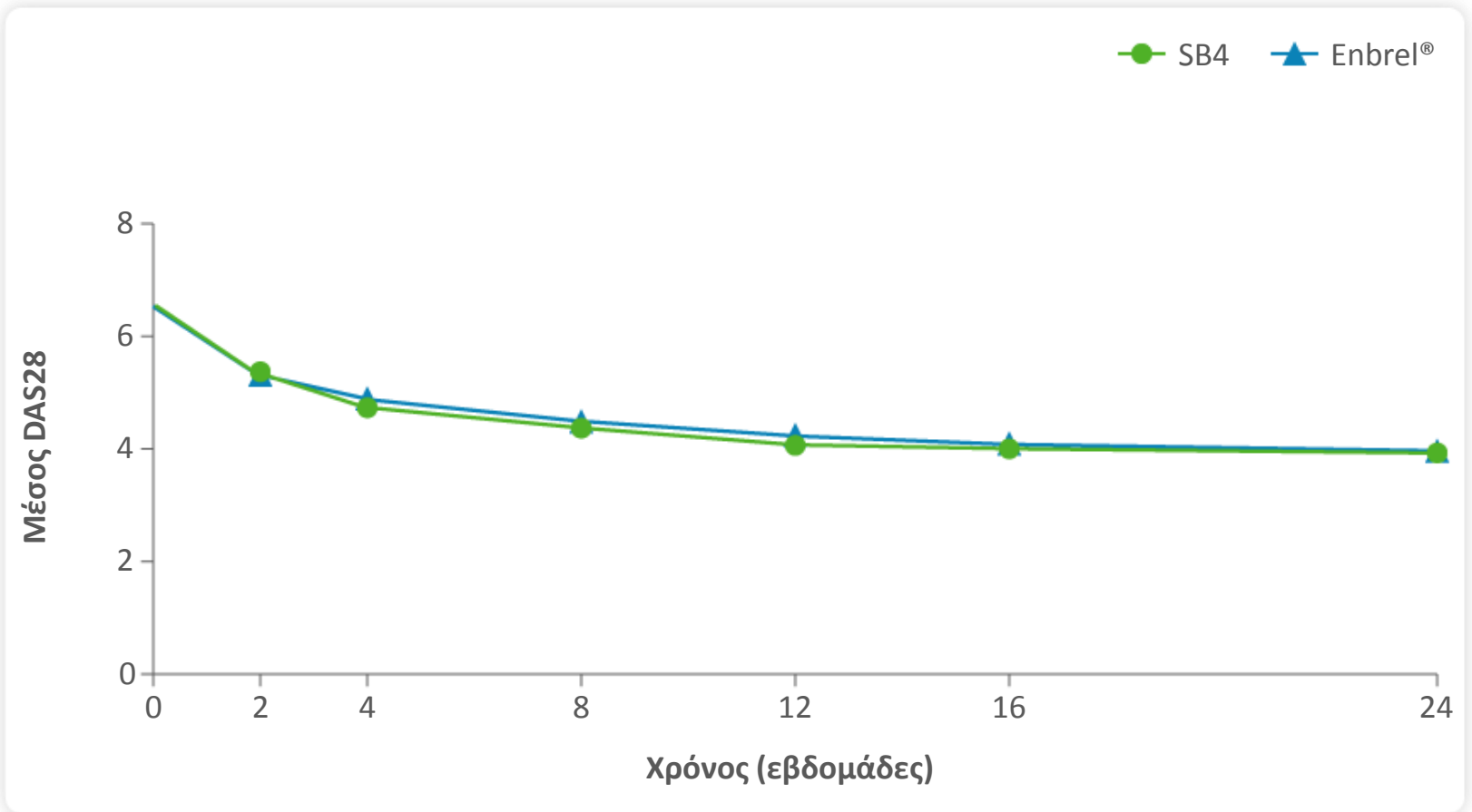
● SB4 (n=247) ▲ Enbrel® (n=234)



Data points are measured ACR20 response rates for SB4 and ETN at each visit (PPS), and the curve was fitted by non-linear mixed models using an exponential time-response model.

ACR20, American College of Rheumatology 20% improvement criteria.

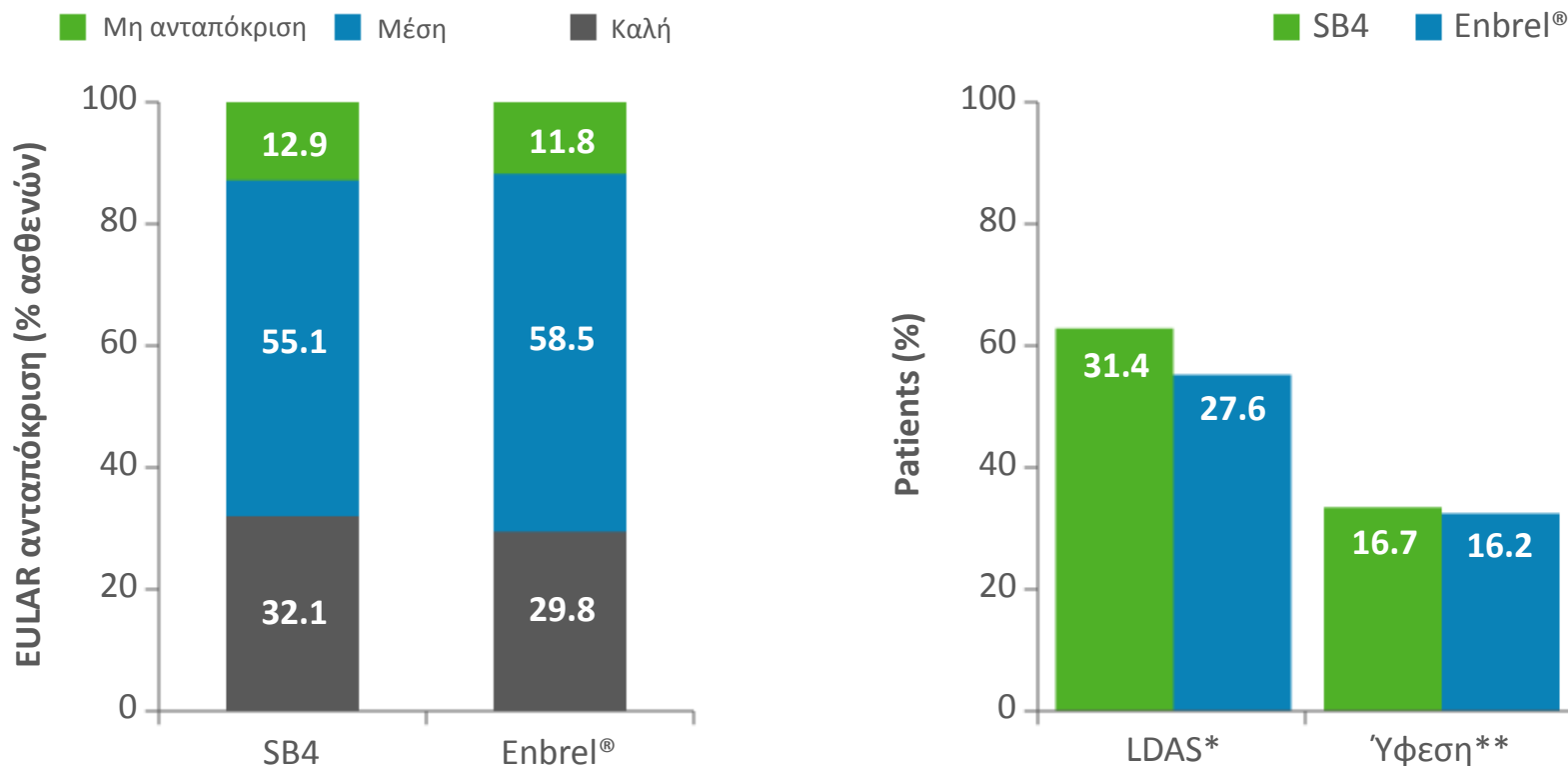
Συγκρίσιμη βελτίωση στη μέση τιμή DAS μεταξύ του SB4 και του Enbrel®



DAS28, disease activity score in 28 joints.

Δεδομένα αποτελεσματικότητας: συγκρίσιμη ανταπόκριση EULAR, LDAS και ύφεση μεταξύ του SB4 και του Enbrel®

Η μέση βελτίωση στην ανταπόκριση EULAR, LDAS ή ύφεση ήταν συγκρίσιμη για τα SB4 και Enbrel®



* DAS28 \leq 3.2; ** DAS28 \leq 2.6; DAS28, disease activity score in 28 joints; EULAR, European League Against Rheumatism; LDAS, low-disease activity score.

Προφίλ ασφάλειας: συγκρίσιμο για SB4 και Enbrel®

	SB4 50 mg (n=299), n (%)	Enbrel® 50 mg (n=297), n (%)
Προτιμώμενος ορισμός TEAE που αναφέρθηκε σε ≥2% patients		
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	21 (7.0)	15 (5.1)
Αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης	15 (5.0)	14 (4.7)
Ρινοφαρυγγίτιδα	14 (4.7)	15 (5.1)
Πονοκέφαλος	13 (4.3)	8 (2.7)
Υπέρταση	10 (3.3)	10 (3.4)
Αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης	7 (2.3)	8 (2.7)
Ιογενής λοίμωξη	7 (2.3)	5 (1.7)
Ερύθημα στο σημείο της ένεσης	6 (2.0)	33 (11.1)
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	6 (2.0)	9 (3.0)
Βρογχίτιδα	6 (2.0)	6 (2.0)
Διάρροια	5 (1.7)	7 (2.4)
Φαρυγγίτιδα	4 (1.3)	8 (2.7)
Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος	4 (1.3)	7 (2.4)
Μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων	4 (1.3)	6 (2.0)
Βήχας	3 (1.0)	10 (3.4)
Ερύθημα	2 (0.7)	10 (3.4)
Ζάλη	2 (0.7)	7 (2.4)
Εξάνθημα στο σημείο της ένεσης	2 (0.7)	6 (2.0)
Αντίδραση στη θέση της ένεσης	1 (0.3)	7 (2.4)

TEAE, treatment-emergent adverse events.

Αριθμητική ανισορροπία στις αντιδράσεις στο σημείο χορήγησης (ISR's: injection site reactions)

ISR: "Αντιδράσεις στο σημείο χορήγησης"

SB4 n=299			Enbrel® n=297		
Συμβάντα	Αριθμός Ασθενών	%	Συμβάντα	Αριθμός Ασθενών	%
22	11	3.7	156	51	17.2

- Οι ΑΕ που σχετίζονται με το σημείο της ένεσης ήταν γενικά ήπιες και επιλύθηκαν εντός μερικών ημερών
- Η ανάλυση της υποομάδας αποκάλυψε ότι η επίπτωση των ISR's δεν επηρεάστηκε από τη θετική ή αρνητική κατάσταση των αντισωμάτων κατά του φαρμάκου

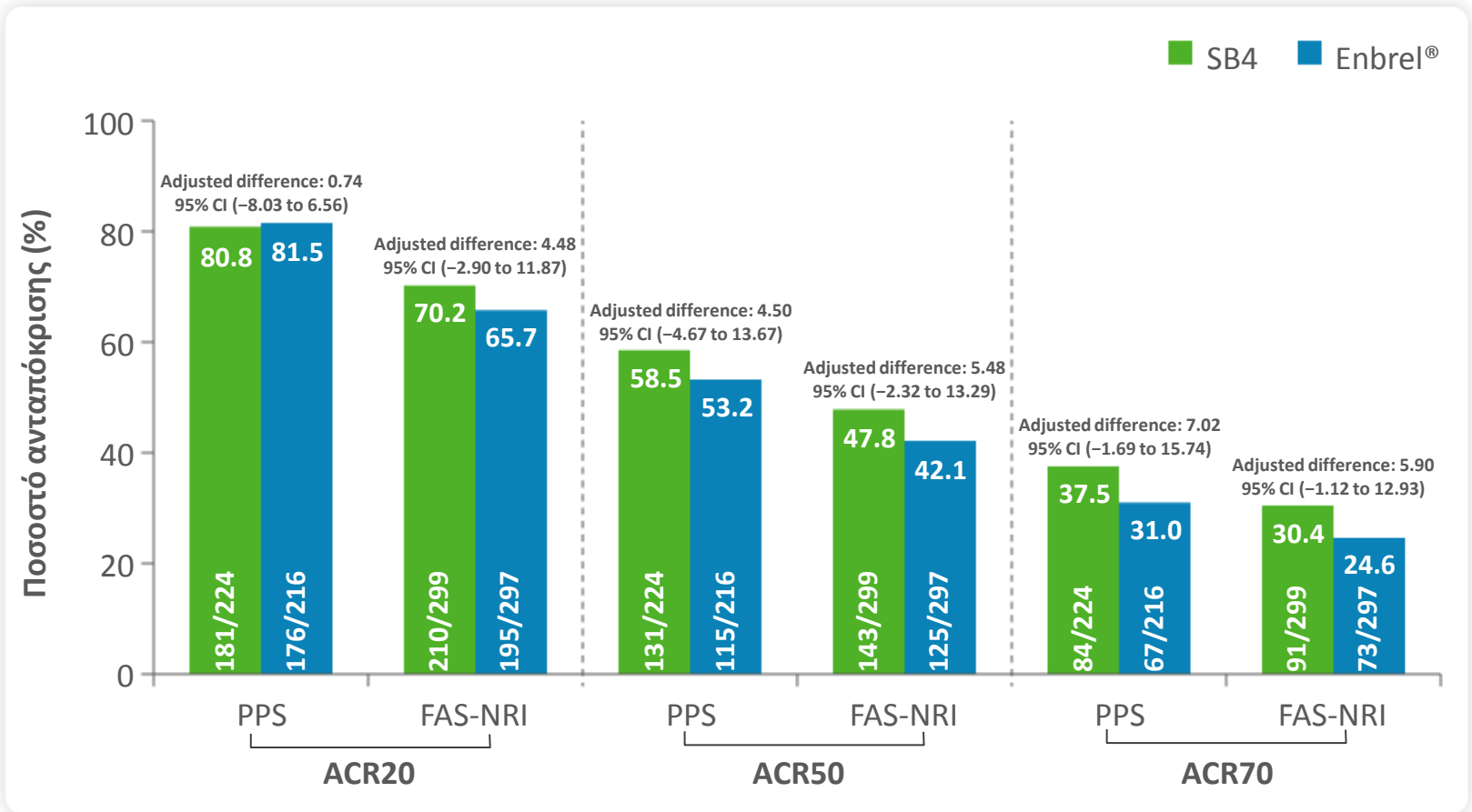
Συμπεράσματα - SB4 Φάση III 24 εβδομάδων

- Το SB4 θεωρήθηκε ότι είναι ισοδύναμο με Enbrel® όσον αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα
 - Ισοδύναμα ποσοστά ανταπόκρισης ACR20 την εβδομάδα 24
 - Συγκρίσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας όσον αφορά την ACR50, ACR70, DAS28, EULAR απόκριση, LDAS, και ποσοστά ύφεσης
- Συγκρίσιμο προφίλ ασφαλείας των SB4 και Enbrel®
 - Οι αριθμητικές ανισορροπίες που παρατηρήθηκαν στις αντιδράσεις της θέσης ένεσης, οι ηπατικές διαταραχές και οι κακοήθειες θεωρήθηκαν πολύ μικρές ώστε να καταλήξουν σε διαφορά δυναμικού
- Συγκρίσιμο φαρμακοκινητικό προφίλ των SB4 και Enbrel®
- Χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ADAs στην ομάδα SB4
 - Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ανάπτυξης ADA και κλινικής αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας

Αποτελέσματα 52 εβδομάδων

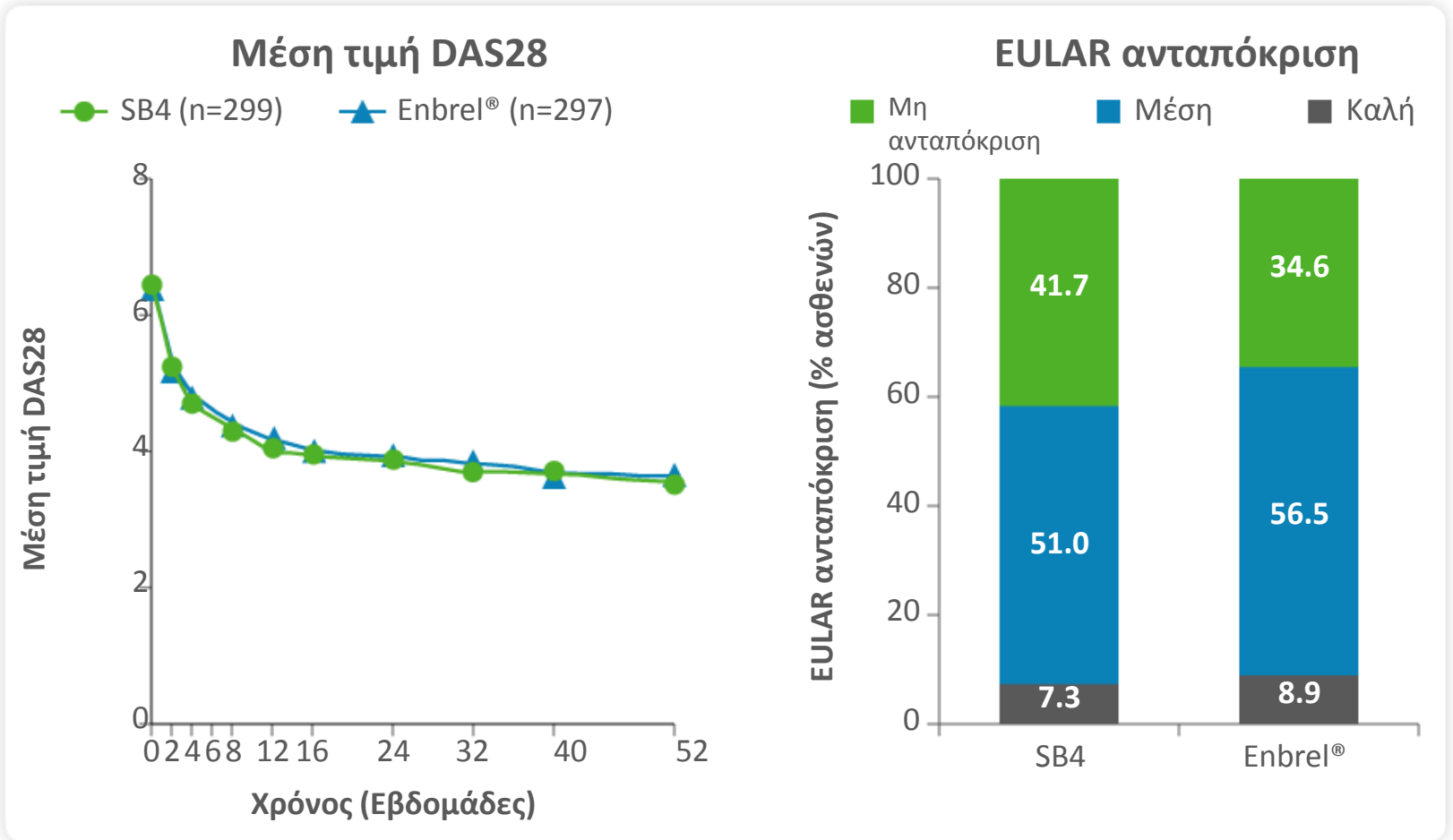
Emery P, et al. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):51-57.

Συγκρίσιμα ποσοστά ανταπόκρισης ACR20, ACR50 και ACR70 των SB4 και Enbrel® την Εβδομάδα 52



ACR20/50/70, American College of Rheumatology 20/50/70% improvement criteria; FAS-NRI, full analysis set, non-responder imputation; PPS2, per-protocol set 2.

Συγκρίσιμη βαθμολογία DAS28 έως την εβδομάδα 52 και ανταπόκριση EULAR την εβδομάδα 52 για SB4 και Enbrel®



DAS28, disease activity score based on a 28 joint count;
ETN, etanercept; EULAR, European league against rheumatism.

Συγκρίσιμες μεταβολές στην τροποποιημένη συνολική βαθμολογία TSS για SB4 και Enbrel® την εβδομάδα 52

- Η μεταβολή από την αρχική τιμή του mTSS ήταν συγκρίσιμη μεταξύ του SB4 (0,45) και του Enbrel® (0,74)
- Προσαρμοσμένος ρυθμός διαφοράς: -0,27, 95% CI: (0,80, 0,26)

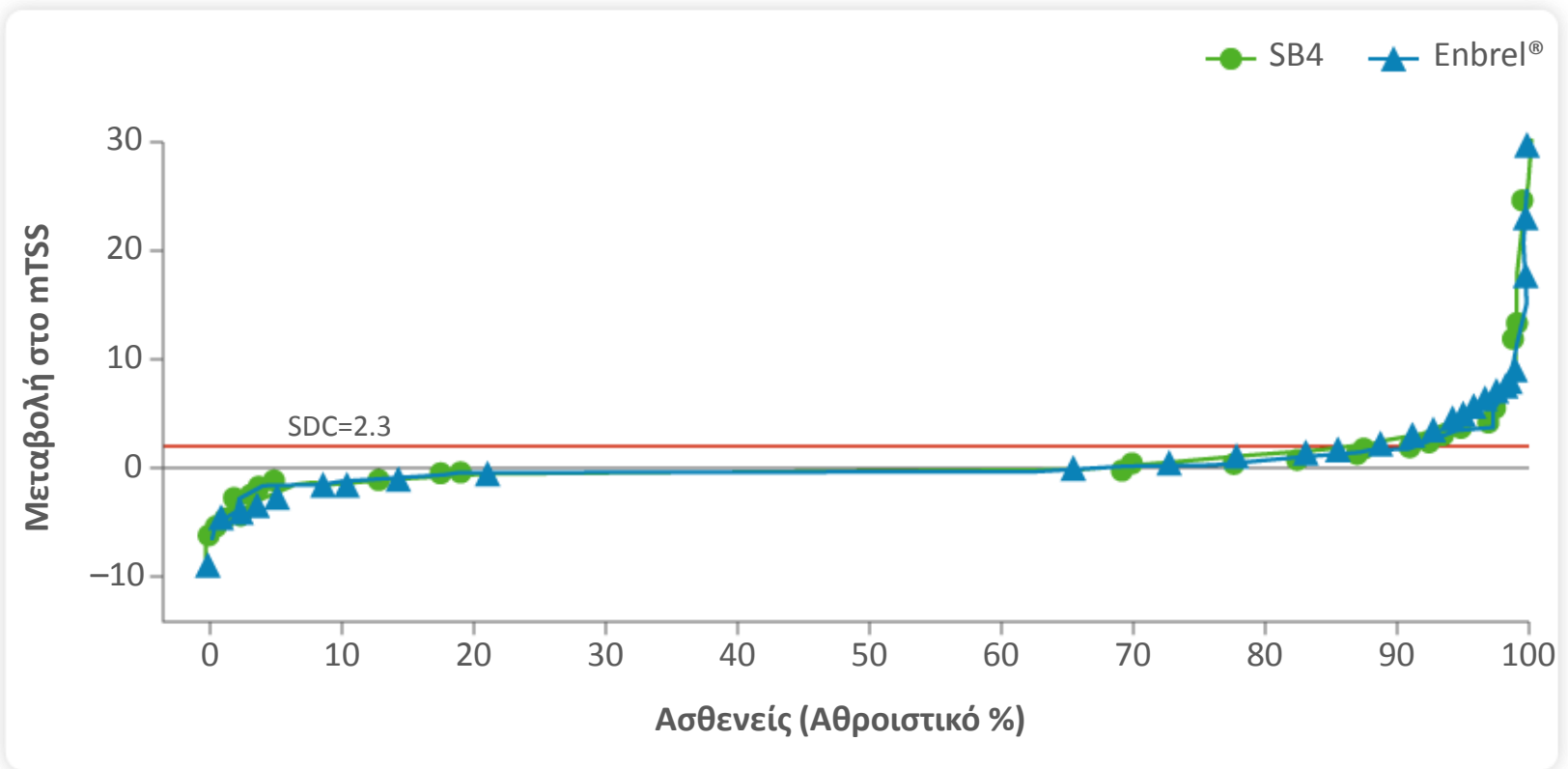
Περίληψη των ακτινογραφικών αλλαγών

	SB4 (n=250)	Enbrel® (n=228)
mTSS κατά την έναρξη	43.26 (67.083)	38.88 (52.256)
mTSS την εβδ. 52	43.70 (67.081)	39.62 (53.414)
Μεταβολή του mTSS	0.45 (2.497)	0.74 (3.356)

RA, rheumatoid arthritis; SE, standard error.

Αλλαγή στην τροποποιημένη TSS την εβδομάδα 52

Η αναλογία των ασθενών με μεταβολή στο mTSS μεγαλύτερη από την SDC (2,3) ήταν χαμηλότερη στο SB4 σε σύγκριση με το Enbrel® (8,4% έναντι 14,0%, $p = 0,050$)



mTSS, modified total Sharp score; SDC, smallest detectable change

Συγκρίσιμα τελικά σημεία ασφαλείας για τα SB4 και Enbrel® την Εβδομάδα 52

Τελικό σημείο	SB4 (n=299)		Enbrel® (n=297)	
	n	(%)	n	(%)
Τουλάχιστον 1 TEAE	175	(58.5)	179	(60.3)
Τουλάχιστον 1 SAE	18	(6.0)	15	(5.1)
Τουλάχιστον 1 TEAE που οδηγεί στη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης	16	(5.4)	20	(6.7)
Σοβαρή λοίμωξη	1	(0.3)	5	(1.7)
Ενεργός φυματίωση	0	(0.0)	0	(0.0)
Αντιδράσεις στη θέση ένεσης*	11	(3.7)	52	(17.5)
Κακοήθειες†	4	(1.3)	1	(0.3)
Θάνατος‡	2	(0.7)	0	(0.0)

*Defined under the higher level term "administration site reactions".

†SB4: gastric adenocarcinoma, basal cell carcinoma, breast cancer, lung cancer metastatic; Enbrel®: invasive ductal breast carcinoma.

‡SB4: Two deaths due to adenocarcinoma gastric and cardiopulmonary failure, which were not considered related to study drug.

SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Συγκρίσιμες μείζονες TEAEs

Αριθμός (%) ασθενών με TEAE με προτιμώμενο όρο που εμφανίστηκε σε $\geq 3\%$ των ασθενών σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας

Προτιμώμενος όρος	SB4 (n=299)		Enbrel® (n=297)		Σύνολο (n=596)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	24	(8.0)	16	(5.4)	40	(6.7)
Ερύθημα στο σημείο της ένεσης	6	(2.0)	33	(11.1)	39	(6.5)
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	18	(6.0)	17	(5.7)	35	(5.9)
Ρινοφαρυγγίτιδα	15	(5.0)	16	(5.4)	31	(5.2)
Υπέρταση	11	(3.7)	11	(3.7)	22	(3.7)
Πονοκέφαλος	13	(4.3)	8	(2.7)	21	(3.5)
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	9	(3.0)	10	(3.4)	19	(3.2)
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	8	(2.7)	9	(3.0)	17	(2.9)
Βήχας	4	(1.3)	10	(3.4)	14	(2.3)
Ερύθημα	2	(0.7)	10	(3.4)	12	(2.0)

Συνολικά συμπεράσματα: Αποτελέσματα την εβδομάδα 24¹- & 52² (I)

Αποτελεσματικότητα

- Το SB4 θεωρήθηκε ότι είναι ισοδύναμο με το Enbrel[®] όσον αφορά το ποσοστό ανταπόκρισης ACR20 την εβδομάδα 24
- Το 95% CI ήταν εντός του προκαθορισμένου περιθωρίου ισοδυναμίας
- Άλλα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας μέχρι την Εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμα μεταξύ του SB4 και του Enbrel[®]

Ασφάλεια

- Οι περιπτώσεις TEAEs, SAEs, TEAEs που οδήγησαν στη διακοπή της μελέτης του φαρμάκου και οι σοβαρές μολύνσεις ήταν συγκρίσιμες μεταξύ του SB4 και του Enbrel[®]
- Οι αριθμητικές ανισορροπίες που παρατηρήθηκαν στις αντιδράσεις της θέσης ένεσης, τα ηπατοχολικά συμβάντα και οι κακοήθειες μεταξύ των δύο βραχιόνων θεωρήθηκαν πολύ μικρές για να καταλήξουν σε μια διαφορά δυναμικού.

Συνολικά συμπεράσματα:

Αποτελέσματα την εβδομάδα 24¹- & 52² (συνέχεια)

Ανοσογονικότητα

- Τα προφίλ ανοσογονικότητας των SB4 και Enbrel[®] ήταν συγκρίσιμα

Φαρμακοκινητική

- Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις (Trough concentrations) ήταν συγκρίσιμες για το SB4 και το Enbrel[®]
- Η φαρμακοκινητική σταθερής κατάστασης κατά την Εβδομάδα 8 ήταν υψηλότερη στο SB4 σε σύγκριση με το Enbrel[®] λόγω της υψηλής μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών

Long-term efficacy and safety in patients with RA continuing on SB4 or switching from reference ETN to SB4

Emery P, et al. Ann Rheum Dis 2017

Patient baseline and demographic characteristics

Demographic and baseline characteristics were well balanced between the two treatment groups

	SB4/SB4 (N=126)	ETN/SB4 (N=119)
Age, years	49.9 (12.05)	52.1 (10.91)
Female, n (%)	107 (84.9%)	100 (84.0%)
BMI, kg/m ²	26.7 (5.80)	26.1 (5.05)
Disease duration, years	5.7 (3.94)	5.8 (4.18)
MTX dose at baseline, mg/week	16.9 (4.92)	16.5 (4.91)
Duration of MTX use, months	46.0 (35.63)	43.9 (39.81)
Swollen joint count	14.4 (7.25)	14.4 (7.74)
Tender joint count	21.0 (9.96)	21.4 (11.08)
HAQ-DI	1.38 (0.555)	1.45 (0.597)
DAS28 (ESR)	6.22 (0.91)	6.3 (0.88)
SDAI	37.01 (12.037)	37.65 (12.052)
CDAI	35.85 (11.586)	36.45 (11.672)
CRP, mg/L	11.5 (15.71)	12.0 (16.35)
ESR, mm/h	41.9 (23.26)	41.7 (19.53)
Rheumatoid factor positive, n (%)	99 (78.6%)	89 (74.8%)

Unless otherwise indicated, data are presented in mean (SD).

Emery P, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1986–91.

Patient disease activity at Week 52

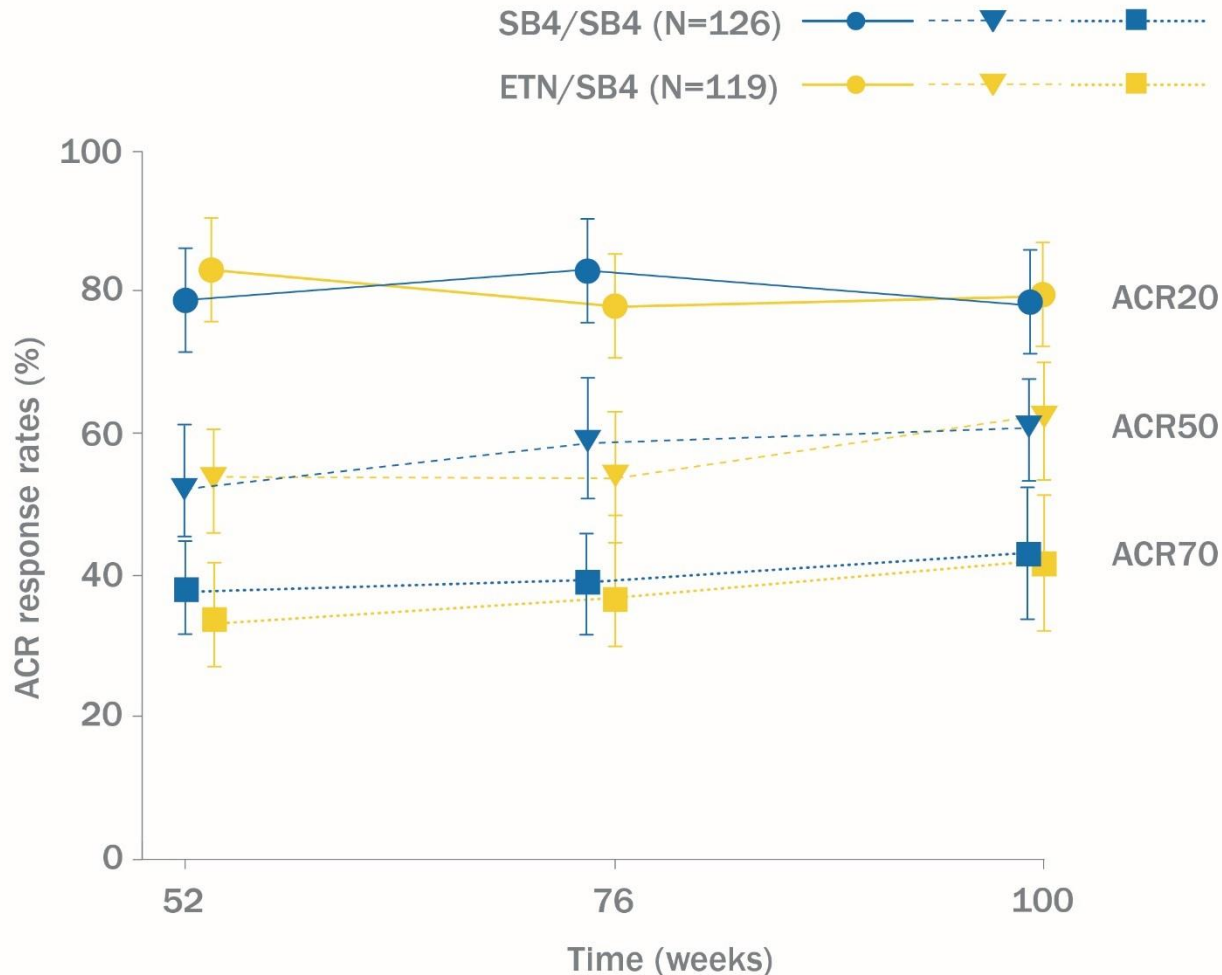
- Disease activities were comparable between SB4/SB4 and ETN/SB4 at Week 52

	SB4/SB4 (N=126)	ETN/SB4 (N=119)
Swollen joint count	2.9 (4.84)	2.8 (4.30)
Tender joint count	5.0 (7.11)	5.6 (7.86)
HAQ-DI	0.68 (0.585)	0.74 (0.651)
Physician global assessment VAS, mm	16.8 (14.47)	18.8 (15.27)
Patient global assessment VAS, mm	24.9 (20.97)	26.8 (19.62)
Patient pain assessment VAS, mm	25.8 (21.86)	27.0 (21.32)
CRP, mg/L	6.2 (15.84)	3.8 (5.47)
ESR, mm/h	24.5 (18.63)	22.2 (16.21)

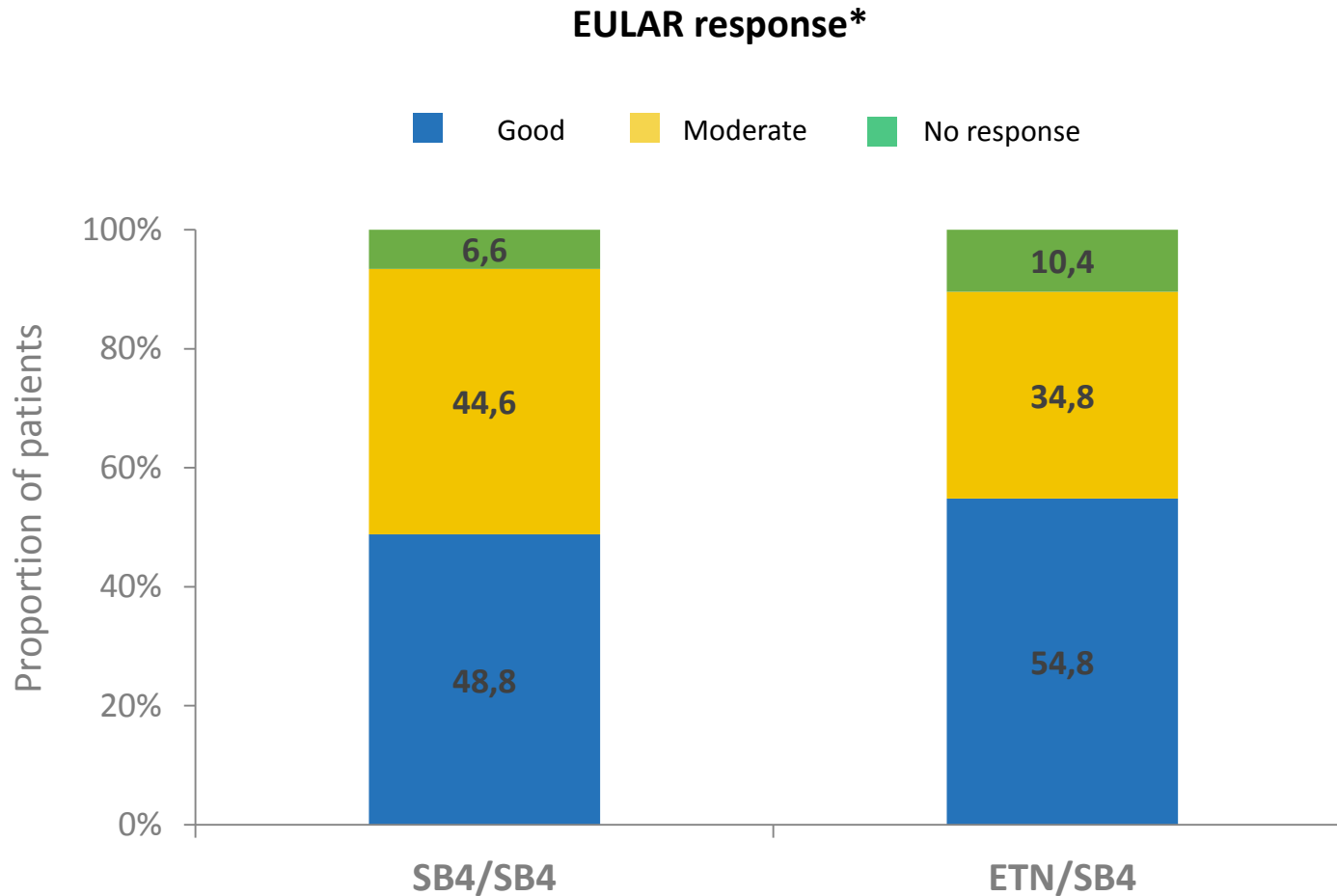
Data are presented in mean (SD).

ACR response rates after Week 52

ACR response rates were sustained and comparable between SB4/SB4 and ETN/SB4 after Week 52



EULAR response rate at Week 100



*Number of patients with available data at each time point.

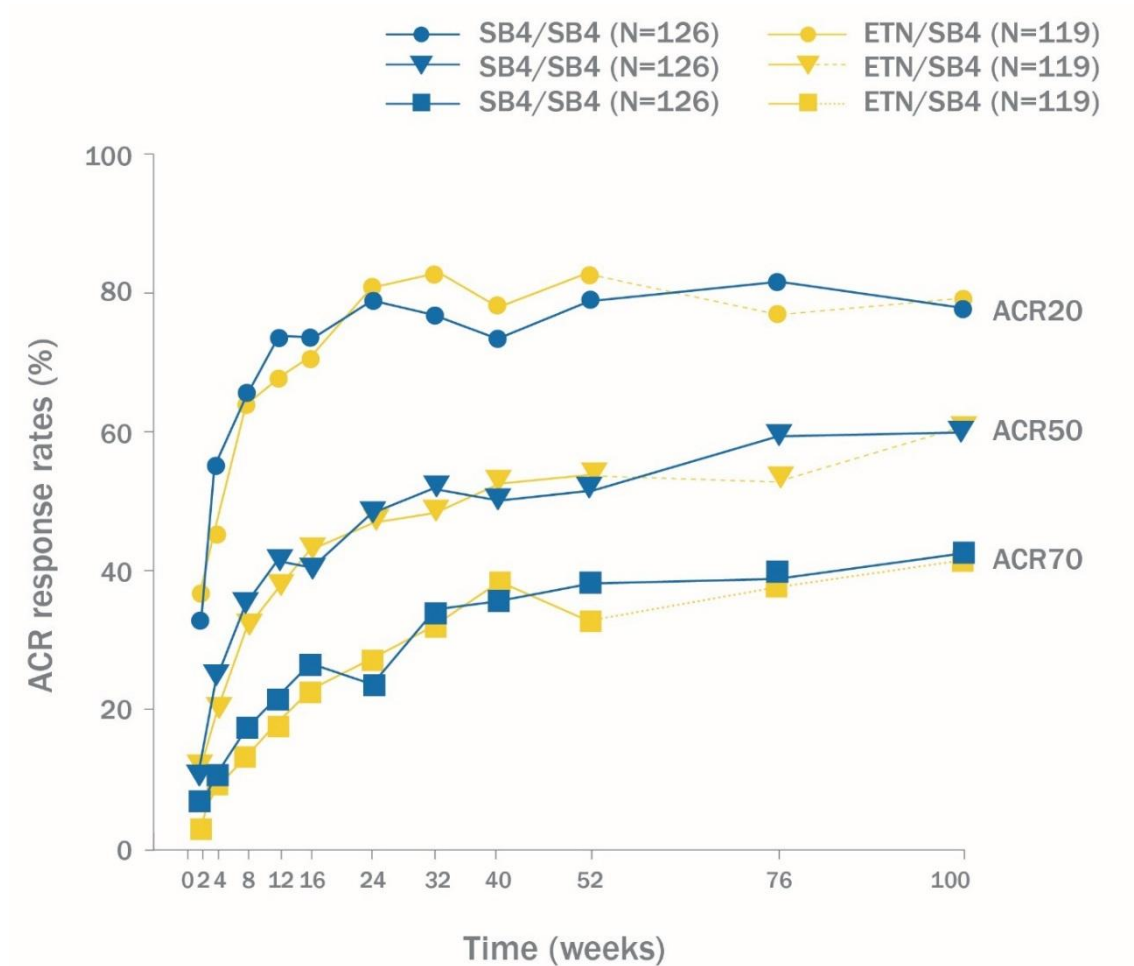
Comparable efficacy results at Week 100

	SB4/SB4 (n=126)	ETN/SB4 (n=119)
DAS28		
Improvement from baseline, mean (SD)	2.9 (1.5)	3.0 (1.5)
Disease activity, n/N* (%)		
Low (≤ 3.3)	60/121 (49.2)	63/115 (54.8)
Remission (< 2.6)	37/122 (30.3)	40/115 (34.8)
SDAI Score		
Improvement from baseline, mean (SD)	27.4 (15.5)	28.7 (14.6)
Disease activity, n/N* (%)		
Low (> 3.3 and ≤ 11)	41/123 (33.3)	44/115 (38.3)
Remission (≤ 3.3)	38/123 (30.9)	39/115 (33.9)
CDAI Score		
Improvement from baseline, mean (SD)	26.8 (15.0)	27.9 (14.1)
Disease activity, n/N* (%)		
Low (> 2.8 and ≤ 10)	38/123 (30.9)	46/115 (40.0)
Remission (≤ 2.8)	40/123 (32.5)	33/115 (28.7)
Boolean-based remission, n/N* (%)	31/123 (25.2)	23/115 (20.0)

*Number of patients with available data at each time point.

ACR response rates up to Week 100

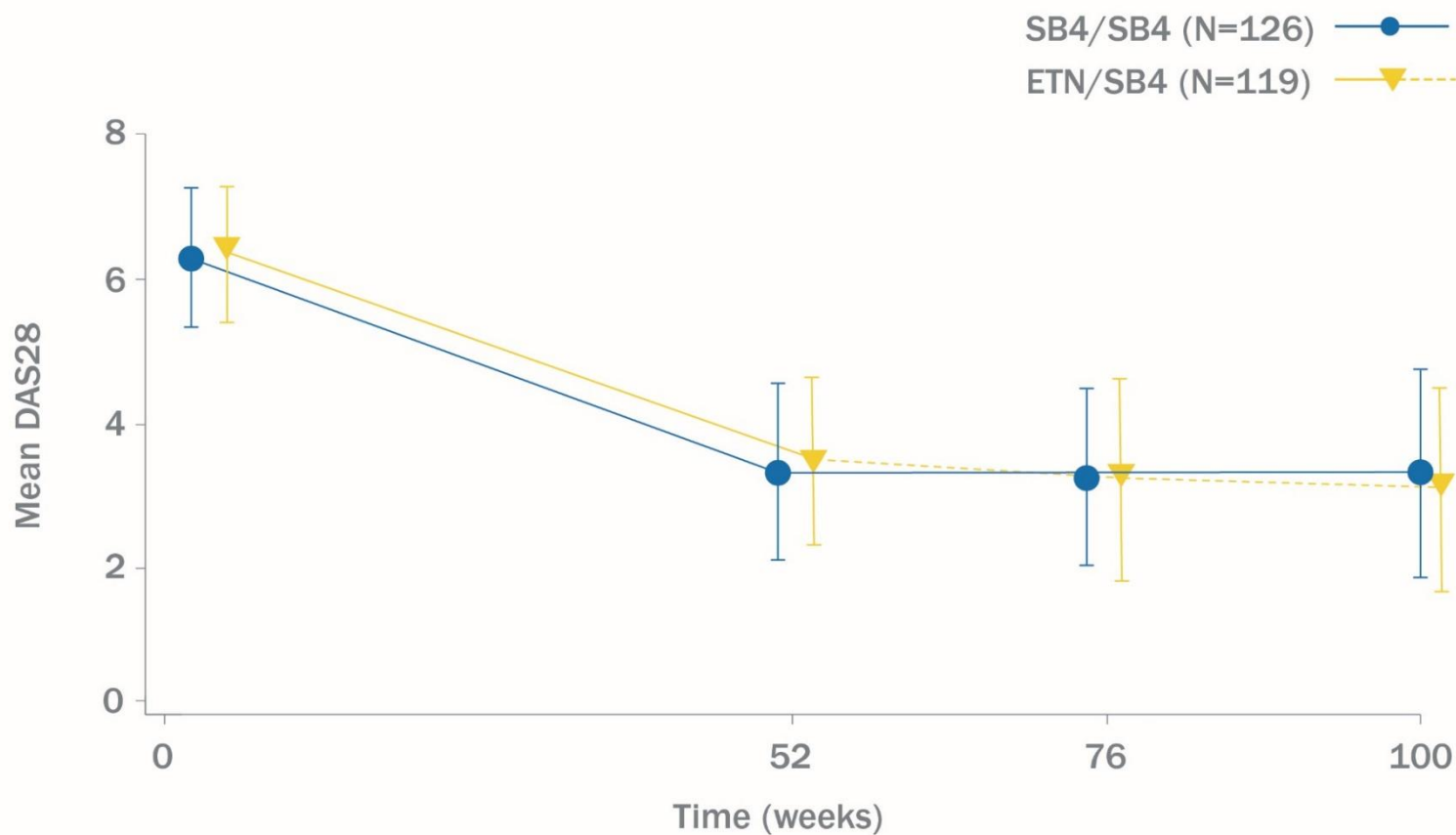
- ACR response rates were sustained and comparable between SB4/SB4 and ETN/SB4 after Week 52



*Retrospective analysis was performed in the extended population.

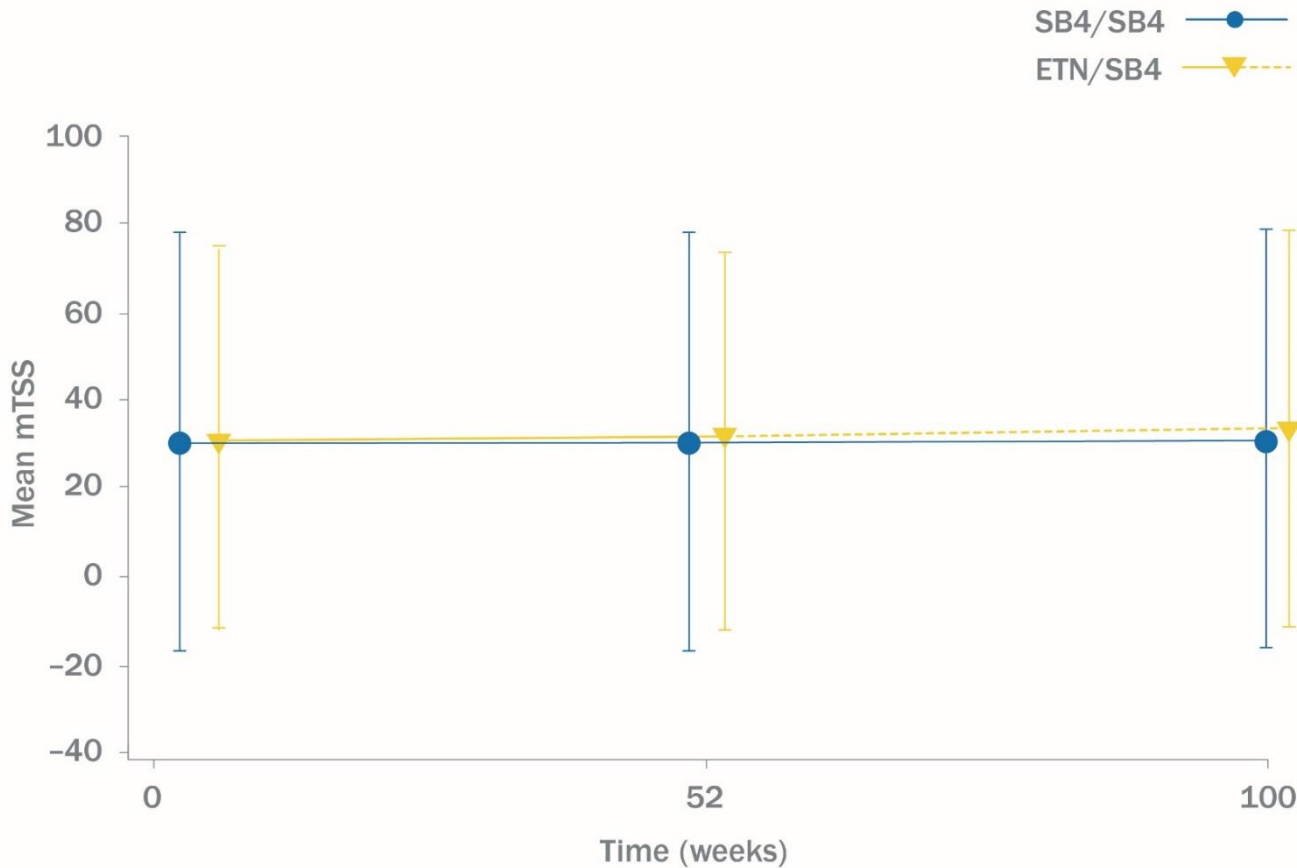
Mean DAS28 up to Week 100

- Mean DAS28 was comparable between SB4/SB4 and ETN/SB4



Radiographic progression up to Week 100

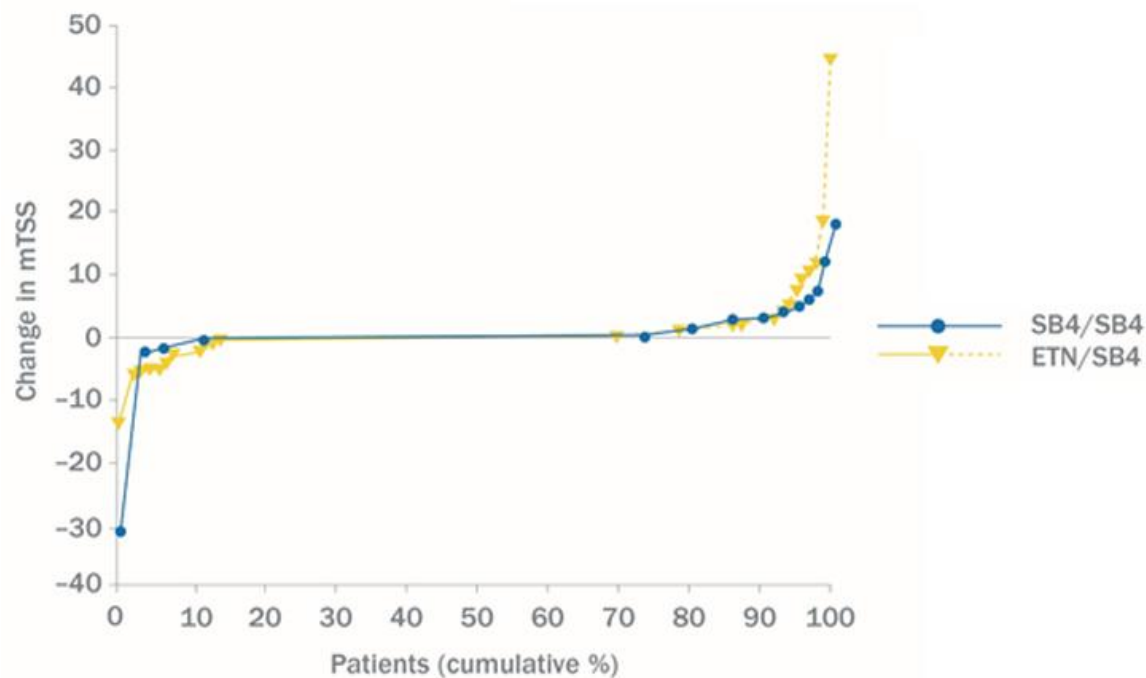
- Radiographic progression was comparable and negligible between SB4/SB4 and ETN/SB4



Data based on patients with available radiographic assessment results at each visit.

Change in mTSS at Week 100

- Radiographic progression was comparable and negligible between SB4/SB4 and ETN/SB4



Radiographic results*	SB4/SB4	ETN/SB4
Change from baseline in JSN erosion score, mean (SD)	0.19 (1.98)	0.39 (2.86)
Change from baseline in joint erosion score, mean (SD)	0.28 (2.57)	0.61 (3.08)
Change from baseline in mTSS, mean (SD)	0.48 (4.05)	1.0 (5.56)

Data based on number of patients who completed Week 100 visit with available radiographic assessment results at Weeks 0 and 100 (SB4/SB4, n=108; ETN/SB4, n=104).

Emery P, et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1–6.
doi:10.1136/annrheumdis-2017-211591

Safety after Week 52 and following transition

- Safety profiles were comparable between SB4/SB4 and ETN/SB4

Number of patients with	SB4/SB4 (N=126) n (%)	ETN/SB4 (N=119) n (%)
At least one TEAE	60 (47.6)	58 (48.7)
Frequently reported TEAEs		
Upper respiratory tract infection	10 (7.9)	9 (7.6)
Pharyngitis	9 (7.1)	5 (4.2)
RA	7 (5.6)	3 (2.5)
Bronchitis	6 (4.8)	7 (5.9)
Nasopharyngitis	6 (4.8)	5 (4.2)
Viral infection	4 (3.2)	1 (0.8)
Laryngitis	4 (3.2)	0 (0)
Hypertension	1 (0.8)	5 (4.2)
Any serious TEAE	6 (4.8)	2 (1.7)
TEAEs leading to study drug discontinuation	4 (3.2)	2 (1.7)
Serious infection	1 (0.8)	1 (0.8)
Active tuberculosis	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site reactions*	0 (0.0)	0 (0.0)
Malignancy [†]	1 (0.8)	0 (0.0)
Death [†]	1 (0.8)	0 (0.0)

*TEAEs with high-level group term of administration site reaction; [†]Hepatic cancer, which was not considered related to the study drug.

Immunogenicity

- One patient each in SB4/SB4 and ETN/SB4 developed ADA (non-neutralizing) after Week 52

Incidence of ADAs	SB4/SB4 (N=126)	ETN/SB4 (N=119)
	n/N (%)	n/N (%)
Week 52 overall* (after Week 0)	3/126 (2.4)	17/119 (14.3)
Week 76	0/126 (0.0)	1/117 (0.9)
Week 100	1/123 (0.8)	0/115 (0.0)
Week 100 overall (after Week 0)	4/126 (3.2)	18/119 (15.1)
Week 100 overall* (after Week 52)	1/126 (0.8)	1/117 (0.9)

N: number of patients with available overall 52-week ADA assessment results. Percentages were based on N.

*Patients with at least one ADA-positive result in the extended population.

Conclusions

- Switching from ETN to SB4 had no treatment emergent issues such as an increase in AEs, an increase in immunogenicity, or loss of efficacy
- SB4 was well tolerated and effective over 2 years in patients with RA

Emery P, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1986–91.

Επισκόπηση μελετών switching από Enbrel από διάφορες χώρες, registries, ιδρύματα

Emery P, et al. Ann Rheum Dis. Jul 6. pii:
annrheumdis-2015-207588.

RWD

Author	Institution/registry	N	Acceptance %	patients maintained on BENEPAI® treatment (follow-up duration)	Post-switch efficacy	Safety
Glintborg B et al. ¹	DANBIO registry, Denmark	1548	100%*	91% (median 154 days)	Disease activity largely unaffected at 3 months post-switch vs. 3 months pre-switch	Discontinuations (n=129): 59, lack of efficacy; 42, AEs; 28, other reasons
Tweehuysen L et al. ²	BIO-SPAN study, Netherlands	643	99% (636 of 643 patients switched to BENEPAI®)	92% (6 months)	Not reported	Discontinuations (n=36): 53%, lack of effect; 42% AEs; 5% remission
Sigurdardottir V et al. ³	Falun hospital, Sweden	147	99%*	86% (mean duration since switching at follow-up was 22 weeks for the RA and PsA patients)	Low mean disease activity was maintained in evaluated RA/PsA patients	Discontinuations (n=21): 5, lack of efficacy; 7, inactive disease; 9 requested to switch back
Szlumper C et al. ⁴	Guy's & St Thomas' Hospital, United Kingdom	109	94%	Not reported	No loss of efficacy observed	No complications observed
Holroyd C et al. ⁵	University Hospital Southampton, United Kingdom	92	99%	91% (6 months)	At 6 months post-switch: mean last DAS28 -2.67 (1.32) mean last BASDAI -4.58 (2.47)	Discontinuations (n=8): 7, lack of efficacy; 1, AEs
Rabbitts R et al. ⁶	Musgrove Park Hospital, United Kingdom	70	100%*	Not reported	Of the 44 patients reviewed, 84% have had continued efficacy	Discontinuations (n=8): 5, lack of efficacy; 3, AEs or surgery

Switching

- Η απόφαση για αλλαγή σε ένα βιοομοειδές επαφίεται στην κρίση του θεράποντα ιατρού σε συνεννόηση με τον ασθενή. Επίσης, ούτε ο φαρμακοποιός ούτε οι υπηρεσίες του ΕΟΠΠΥ μπορούν να ανταλλάξουν το αρχικό βιολογικό φάρμακο με το βιοομοειδές
- Τα παραπάνω έχει ενστερνισθεί και η Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία και Επαγγελματική Ένωση Ρευματολόγων Ελλάδος (ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ)

Δημοσιεύσεις για την προτίμηση ασθενών και
επαγγελματιών υγείας στην πένα του Benepali vs
Enbrel pen

ORIGINAL RESEARCH

Patient Perceptions and Preferences of Two Etanercept Autoinjectors for Rheumatoid Arthritis: Findings from a Patient Survey in Europe

Kunal Thakur · Anna Biberger · Alexandra Handrich · Mourad Farouk Rezk


ORIGINAL RESEARCH

Perceptions and Preferences of Two Etanercept Autoinjectors for Rheumatoid Arthritis: A New European Union-Approved Etanercept Biosimilar (Benepali[®]) Versus Etanercept (Enbrel[®]) - Findings from a Nurse Survey in Europe

Kunal Thakur · Anna Biberger · Alexandra Handrich · Mourad Farouk Rezk

ORIGINAL RESEARCH

Patient and Healthcare Professionals Preference for Brenzys vs. Enbrel Autoinjector for Rheumatoid Arthritis: A Randomized Crossover Simulated-Use Study

Marc Egeth  · Jennifer Soosaar · Peter Nash · Denis Choquette · Ricardo Infante · Dena Rosen Ramey · Sevag Sahakian · Angela Lai · Jin Ju Kim · David Wu

Συμπέρασμα

- Η αντίληψη και η προτίμηση των ασθενών για τη χρήση της ένεσης και της πέννας του SB4 ήταν καλύτερη από εκείνη του Enbrel
- Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και οι μελέτες που αφορούν την αντίληψη και την προτίμηση των νοσηλευτών και των επισκεπτών υγείας για τη χρήση της πέννας του SB4 σε σύγκριση με το Enbrel

Γενικά Συμπεράσματα (I)

- Το SB4 φαίνεται ότι είναι ισοδύναμο με το Enbrel όσον αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 24, 52 και 100
- Ισοδύναμα ποσοστά απόκρισης κατά ACR 20, 50, 70, DAS 28, EULAR απόκριση και LDA
- Συγκρίσιμο προφίλ ασφάλειας
- Λιγότερο συχνές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης
- Συγκρίσιμο φαρμακοκινητικό προφίλ

Γενικά Συμπεράσματα (II)

- Χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ADA στην ομάδα SB4 συγκριτικά από το Enbrel
- Η αλλαγή του ETN στο SB4 ήταν καλά ανεκτή και αποτελεσματική χωρίς νέες παρενέργειες και απώλεια της αποτελεσματικότητας
- Η προτίμηση των ιατρών, των νοσηλευτών και των λειτουργών υγείας αναφορικά με τη χρήση της πέννας ήταν υπέρ του SB4 συγκριτικά με το Enbrel



Medical School, University of Ioannina
www.rheumatology.gr

adrosos@cc.uoi.gr