

SB5: το βιοομοειδές της Ανταλιμουμάμπης από την Biogen

Νικόλαος Κούγκας,

Ρευματολόγος, Επικ. Επιμ. ΕΣΥ,
Κλινική Ρευματολογίας- Ανοσολογίας,
ΠΑΓΝ Ηρακλείου Κρήτης

Σύγκρουση συμφερόντων

- Honoraria (advisory boards / speaker) 2019-2020
 - Mylan, Aenorasis, Pfizer, MSD, Pharmaserve-Lilly, UCB, Genesis,

Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis

Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results

Michael E. Weinblatt,¹ Asta Baranauskaite,² Eva Dokoupilova,³ Agnieszka Zielinska,⁴ Janusz Jaworski,⁵ Artur Racewicz,⁶ Margarita Pileckyte,² Krystyna Jedrychowicz-Rosiak,⁷ Inyoung Baek,⁸ and Jeehoon Ghil⁸

Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis

Michael E. Weinblatt,¹ Asta Baranauskaite,² Jaroslaw Niebrzydowski,³ Eva Dokoupilova,⁴ Agnieszka Zielinska,⁵ Janusz Jaworski,⁶ Artur Racewicz,⁷ Margarita Pileckyte,² Krystyna Jedrychowicz-Rosiak,⁸ Soo Yeon Cheong,⁹ and Jeehoon Ghil⁹

- Μελέτη Φάσης III (SB5-G31-RA)^{1,2}
- Σχεδιασμός, Πρωτεύον και Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία
- Δεδομένα αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ανοσογονικότητας έως τις 24 και 52 εβδομάδες

1. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, et al. Phase III randomized study of SB5, an adalimumab biosimilar, versus reference adalimumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum*. 2018;70(1):40-48 & Supplementary Figure 1 for details on the study design

2. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Dokoupilova E, et al. Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:832-840. doi:10.1002/art.40444.

Μελέτη Φάσης III: Στόχοι

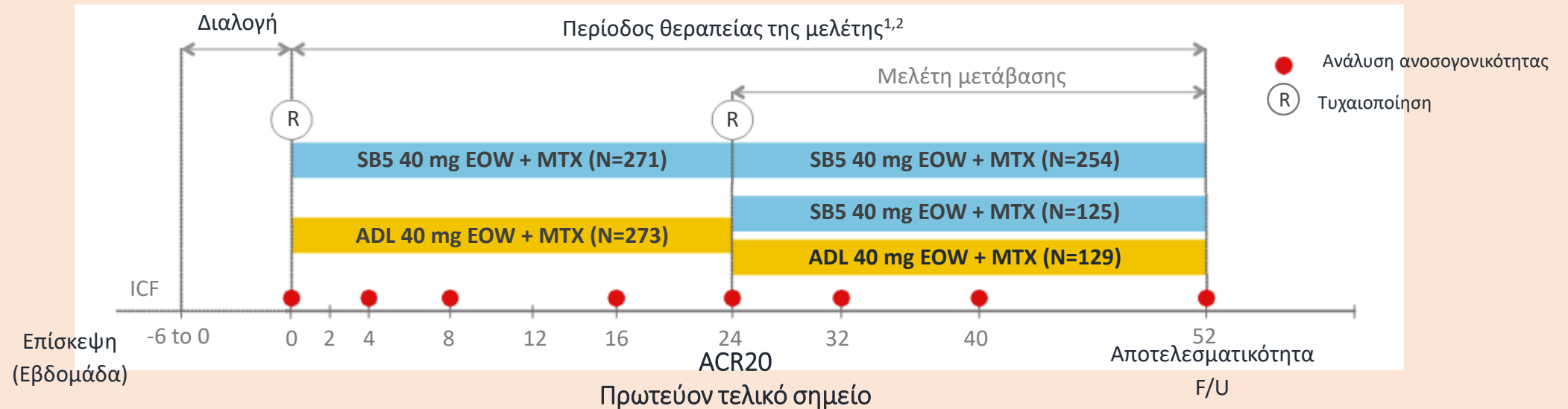
Πρωτεύον Στόχος^{1,2}

- Να αποδείξει την ισοδυναμία του SB5 με το ADL την Εβδομάδα 24, σε ότι αφορά το ρυθμό ανταπόκρισης κατά ACR20 σε άτομα με μέτρια έως σοβαρή RA παρά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη

Δευτερεύοντες στόχοι¹

- Να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του SB5 συγκριτικά με το ADL χρησιμοποιώντας σχετικά τελικά σημεία αποτελεσματικότητας, άλλα από το ACR20 την Εβδομάδα 24 σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή RA παρά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη
- Να αξιολογήσει την ασφάλεια και την ανοχή του SB5 συγκριτικά με το ADL σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή RA παρά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη
- Να αξιολογήσει την PK του SB5 συγκριτικά με το ADL σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή RA παρά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη
- Να αξιολογήσει την ανοσογονικότητα του SB5 συγκριτικά με το ADL σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή RA παρά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη

Μελέτη Φάσης III (SB5-G31-RA): Σχεδιασμός και καταληκτικά σημεία



Πρωτεύον τελικό σημείο¹

- ΑCR20 την εβδομάδα 24*

Δευτερεύοντα τελικά σημεία¹

- διάφοροι δείκτες αποτελεσματικότητας
- ασφάλεια
- ανοσογονικότητα

*Η διαφορά του ρυθμού ανταπόκρισης κατά ΑCR20 μεταξύ των ομάδων θεραπείας και το 95% CI αυτής (προσαρμοσμένο για γεωγραφική περιοχή και την CRP κατά την έναρξη) πρέπει να είναι εντός του προκαθορισμένου περιθωρίου ισοδυναμίας $\pm 15\%$

ADL, reference adalimumab; SB5, Samsung Bioepis adalimumab

Τα δημογραφικά και βασικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας

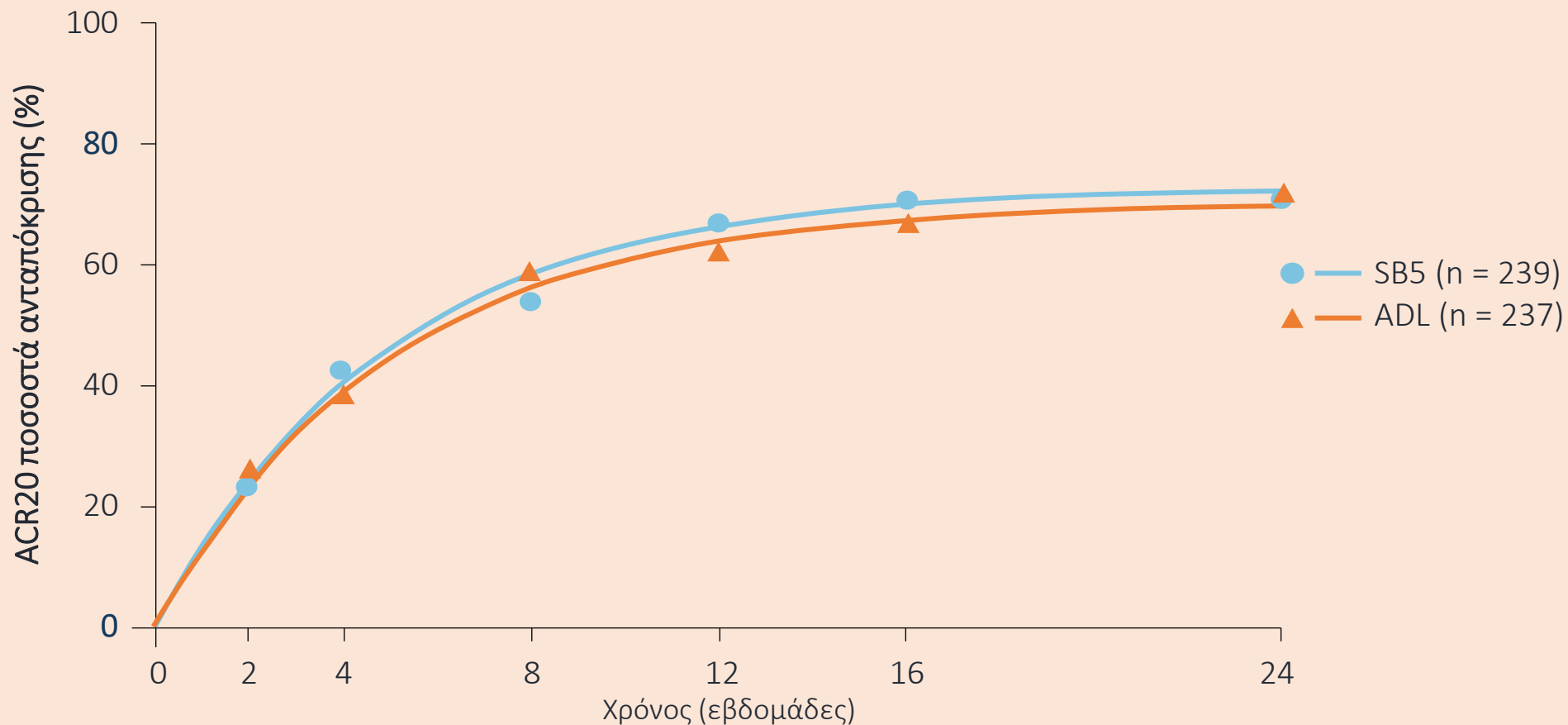
Δημογραφικά και βασικά χαρακτηριστικά	SB5 (n = 271)	ADL (n = 273)
Ηλικία (έτη)	49.8 ± 12.67	52.5 ± 11.91
Φύλο (γυναίκες)	80.1%	82.1%
Φυλή (λευκή)	100.0%	98.5%
BMI (kg/m ²)	26.2 ± 4.76	27.0 ± 5.10
Ρευματοειδής παράγων θετικός	74.9%	67.8%
Διάρκεια νόσου (έτη)	5.4 ± 4.36	5.5 ± 4.34
Αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων (68 αρθρώσεις)	23.9 ± 11.69	24.1 ± 10.82
Αριθμός οίδηματωδών αρθρώσεων (66 αρθρώσεις)	15.8 ± 8.03	15.5 ± 7.54
CRP (mg/L)	11.5 ± 19.04	12.6 ± 18.99
ESR (mm/h)	39.6 ± 13.27	39.6 ± 13.86
HAQ-DI	1.3 ± 0.61	1.4 ± 0.64
Πόνος VAS (mm)	59.2 ± 20.70	60.8 ± 19.71
Ασθενής GA, VAS (mm)	58.5 ± 20.29	59.4 ± 18.65
Θεραπευτής GA, VAS (mm)	59.8 ± 16.87	60.6 ± 15.38
DAS28-ESR	6.5 ± 0.74	6.5 ± 0.71

ADL, reference adalimumab; 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; SB5, Samsung Bioepis adalimumab; VAS, visual analogue scale.

Weinblatt ME, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:40–48.

Μελέτη Φάσης III: καταληκτικά σημεία

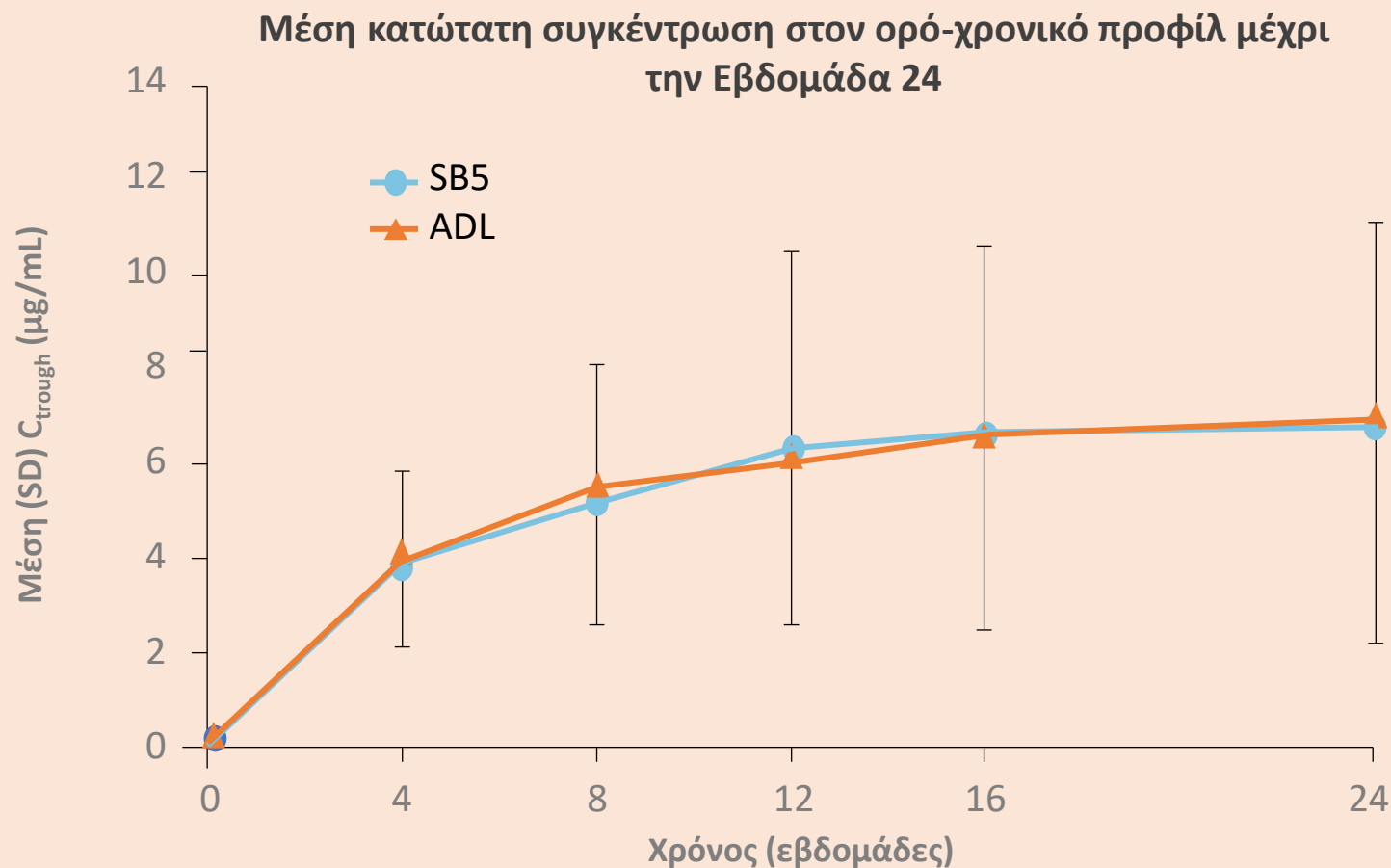
Συγκρίσιμη ανταπόκριση κατά ACR20 έως την εβδομάδα 24



ACR20, American College of Rheumatology 20% κριτήρια βελτίωσης.;ADL, reference adalimumab; SB5, Samsung Bioepis adalimumab

Προφίλ PK: Συγκρίσιμο ανάμεσα στο SB5 και το ADL

- Οι αναλύσεις PK πραγματοποιήθηκαν σε 178 ασθενείς που έλαβαν SB5 και σε 178 ασθενείς που έλαβαν ADL



ADL, reference adalimumab; C_{trough} , serum trough concentration; PK, pharmacokinetics; SB5, Samsung Bioepis adalimumab; SD, standard deviation.

Συγκρίσιμη επίπτωση ADA's έως την εβδομάδα 24

	SB5 n/n' (%)	ADL n/n' (%)
Emergent (ορομετατροπή σε ADA+)*	80/247 (32.4)	82/261 (31.4)
Boosted (αύξηση του τίτλου ADA titer) [†]	8/19 (42.1)	4/8 (50.0)
Συνολικά ADA+[‡]	88/266 (33.1)	86/269 (32.0)

Περίπου το ήμισυ των αντισωμάτων κατά του φαρμάκου βρέθηκε να είναι εξουδετερωτικά και στις δύο ομάδες θεραπείας.

Το ποσοστό των ασθενών που ήταν αρνητικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα κατά την έναρξη αλλά οι οποίοι είχαν ≥ 1 θετικό αποτέλεσμα εξουδετερωτικών αντισωμάτων μέχρι την 24η εβδομάδα ήταν συγκρίσιμο μεταξύ των ομάδων SB5 και ADA αναφοράς (13,6% έναντι 14,6%).

* ≥ 1 ADA+ αποτελέσματα έως την εβδομάδα 24 ανάμεσα στους ασθενείς που ήταν ADA- κατά την έναρξη

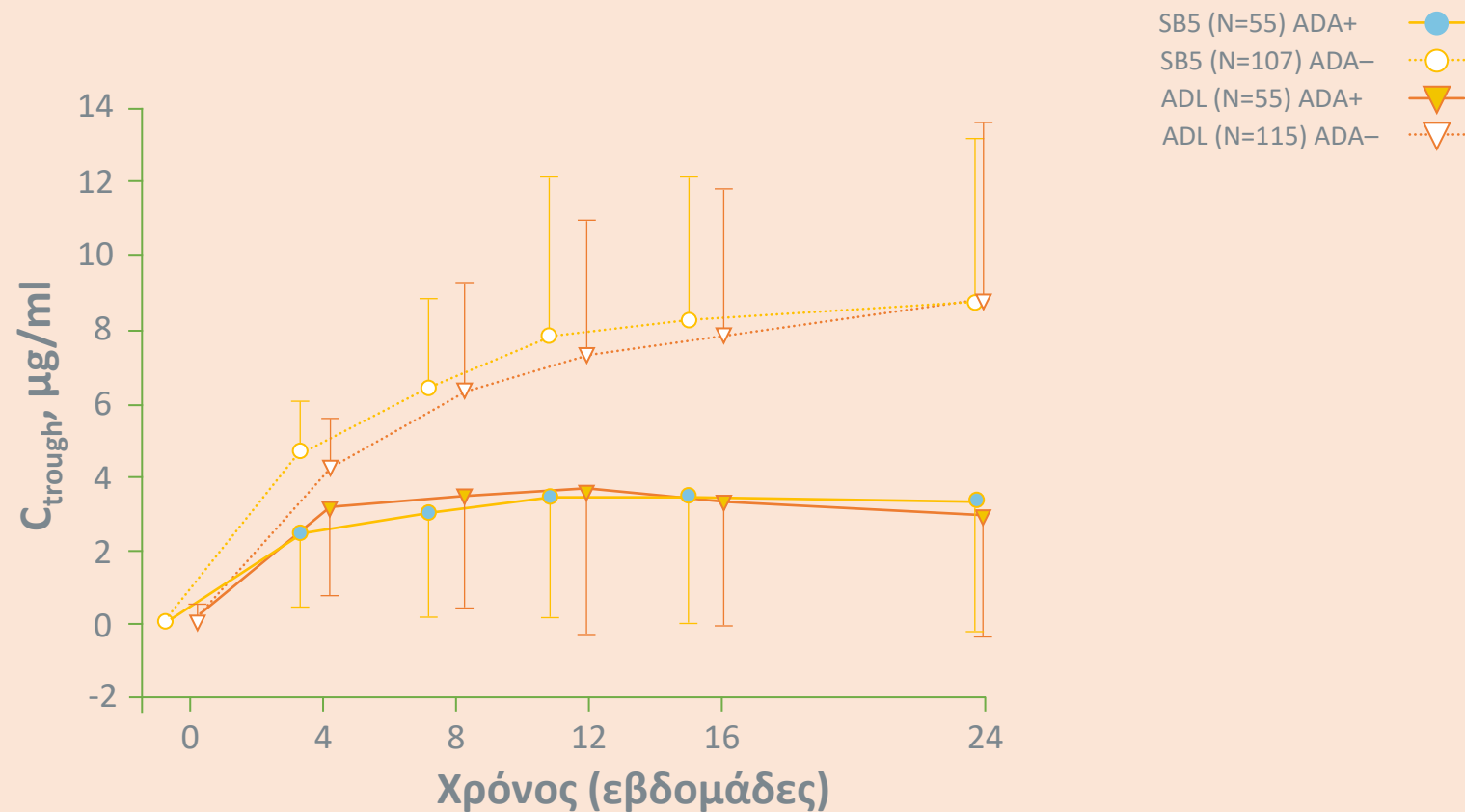
[†]ADA με αυξημένο τίτλο σε κάθε χρονική στιγμή, συγκριτικά με την έναρξη

[‡]Ασθενείς είτε με emergent ή boosted ADA

ADA, anti-drug antibody; ADL, reference adalimumab; SB5, Samsung Bioepis adalimumab.

Προφίλ PK: Συγκρίσιμο μεταξύ SB5 και ADL μεταξύ των υποομάδων των ADA θετικών και ADA αρνητικών ασθενών

Μέση κατώτατη συγκέντρωση στον ορό-χρονικό προφίλ μέχρι την Εβδομάδα 24



Συγκρίσιμα προφίλ ασφαλείας των SB5 και ADL την εβδομάδα 24

Ασθενείς με	SB5 (n = 268)	ADL (n = 273)
	n (%)	n (%)
Τουλάχιστον 1 TEAE	96 (35.8)	111 (40.7)
Συχνά αναφερόμενες TEAE (≥ 2% των ασθενών)		
Ρινοφαρυγγίτιδα	13 (4.9)	25 (9.2)
Πονοκέφαλος	9 (3.4)	7 (2.6)
Βρογχίτιδα	7 (2.6)	7 (2.6)
Αύξηση της αλανίνης της αμινοτρανσφεράσης	6 (2.2)	8 (2.9)
Νωτιαίος πόνος	6 (2.2)	7 (2.6)
Ναυτία	5 (1.9)	6 (2.2)
Τουλάχιστον 1 σοβαρή TEAE	3 (1.1)	8 (2.9)
Σοβαρές λοιμώξεις	1 (0.4)	2 (0.7)
Ενεργός φυματίωση	0 (0.0)	0 (0.0)
Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ^a	8 (3.0)	8 (2.9)
Κακοήθεια ^b	0 (0.0)	2 (0.7)
Θάνατος ^c	0 (0.0)	2 (0.7)
TEAE που οδηγούν στην διακοπή της θεραπείας	0.7%	3.7%

Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis

Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results

Michael E. Weinblatt,¹ Asta Baranauskaite,² Eva Dokoupilova,³ Agnieszka Zielinska,⁴
Janusz Jaworski,⁵ Artur Racewicz,⁶ Margarita Pileckyte,² Krystyna Jedrychowicz-Rosiak,⁷
Inyoung Baek,⁸ and Jeehoon Ghil⁸

- Μελέτη Φάσης III (SB5-G31-RA)^{1,2}
- Σχεδιασμός, Πρωτεύοντα και Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία
- Δεδομένα αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ανοσογονικότητας έως τις 24 και 52 εβδομάδες

1. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, et al. Phase III randomized study of SB5, an adalimumab biosimilar, versus reference adalimumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum.* 2018;70(1):40-48 & Supplementary Figure 1 for details on the study design

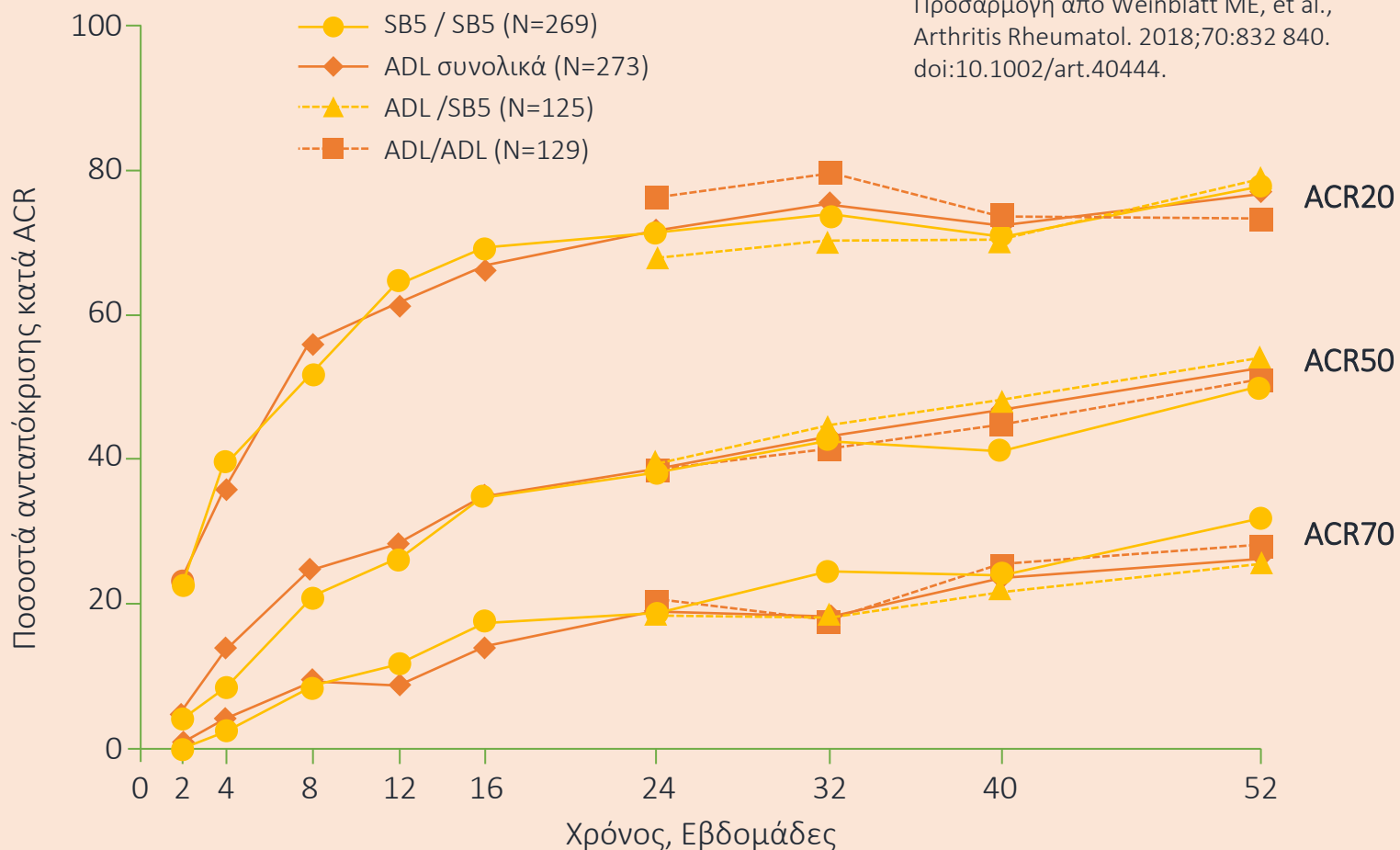
2. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Dokoupilova E, et al. Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:832-840. doi:10.1002/art.40444.

Μελέτη Φάσης III: καταληκτικά σημεία

Η Μετάβαση σε SB5 από Adalimumab Αναφοράς δεν επηρέασε την ανταπόκριση στη Θεραπεία

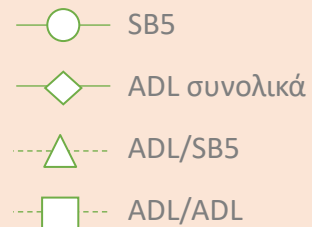
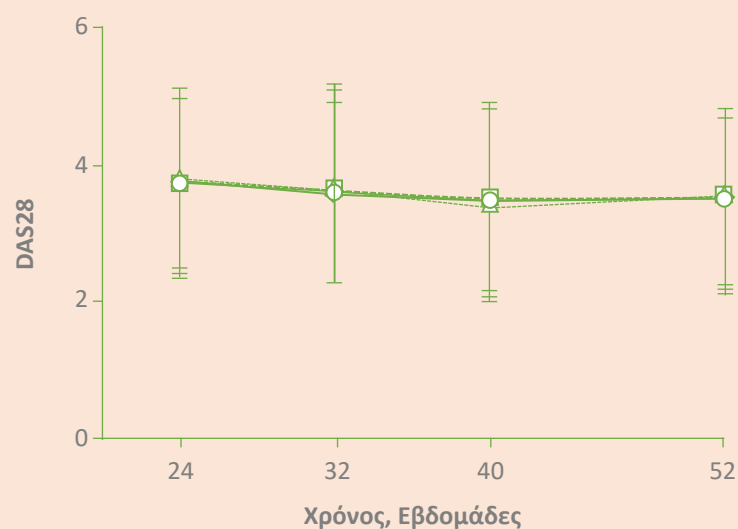
Προσαρμογή από Weinblatt ME, et al.,
Arthritis Rheumatol. 2018;70:832-840.
doi:10.1002/art.40444.

- ✓ Τα αποτελέσματα ως προς την ανταπόκριση ACR20, ACR50 και ACR70 για τις ομάδες ADL/SB5 και ADL/ADL ήταν συγκρίσιμα έως την εβδομάδα 52
- ✓ Η αποτελεσματικότητα ανάμεσα στις ομάδες SB5/SB5 και ADL/ADL ήταν συγκρίσιμη καθόλη τη διάρκεια της μελέτης
- ✓ Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε από την εβδομάδα 24 έως την εβδομάδα 52, σε όλες τις ομάδες ασθενών



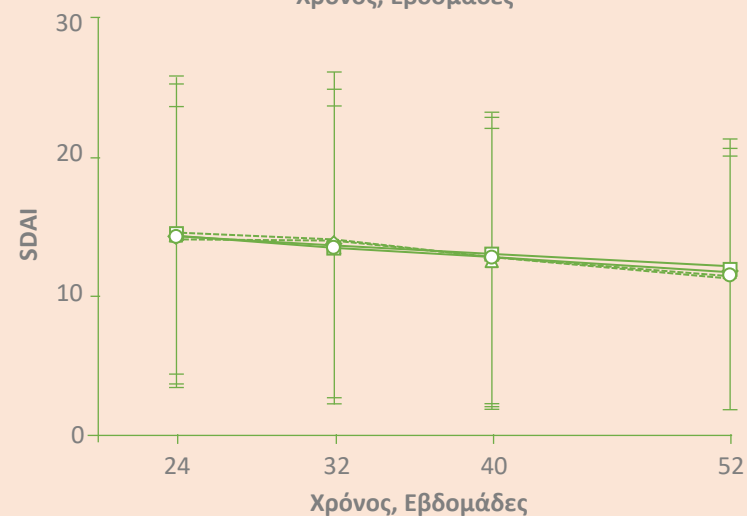
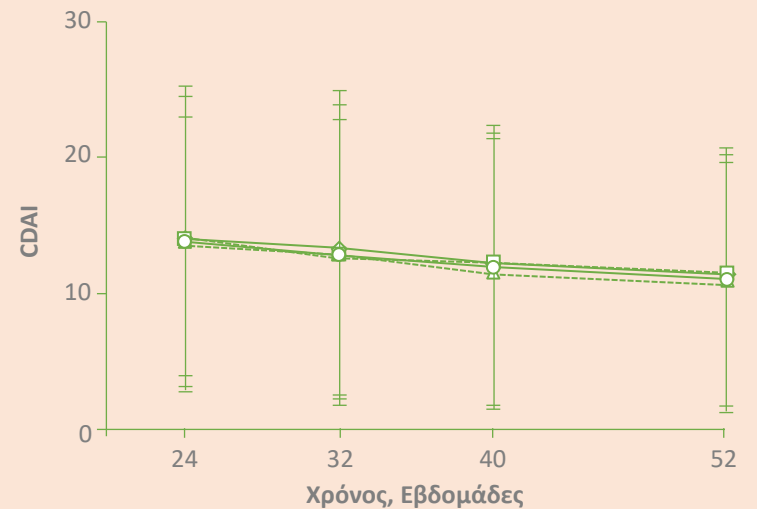
ACR20/50/70, American College of Rheumatology 20%/50%/70% improvement criteria; ADL, reference adalimumab; SB5, Samsung Bioepis adalimumab

Συγκρίσιμα ποσοστά ανταπόκρισης DAS28, SDAI και CDAI μεταξύ των εβδομάδων 24 και 52



Το ADL συνολικά, περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που έλαβαν ADL έως και 24 εβδομάδες και όλους όσους τυχαιοποιήθηκαν στο ADL ή το SB5 από την εβδομάδα 24.

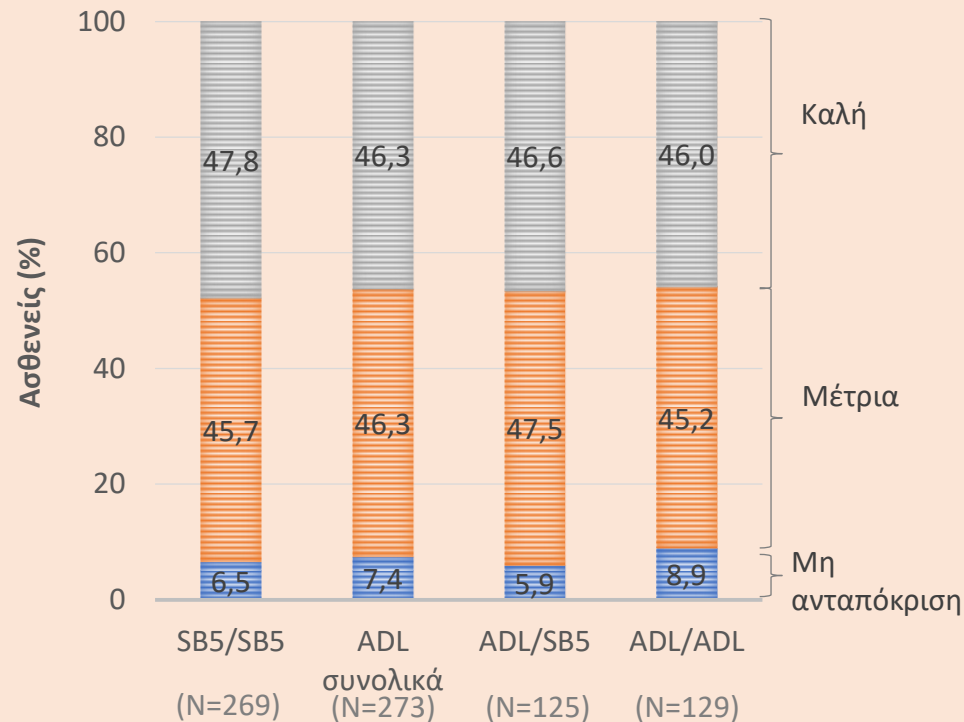
ADL, reference adalimumab; CDAI, Clinical Disease Activity Index; DAS28, disease activity score in 28 joints; FAS, full analysis set; SB5, Samsung Bioepis adalimumab; SDAI, Simplified Disease Activity Index.



Συγκρίσιμες ανταποκρίσεις κατά EULAR την εβδομάδα 52

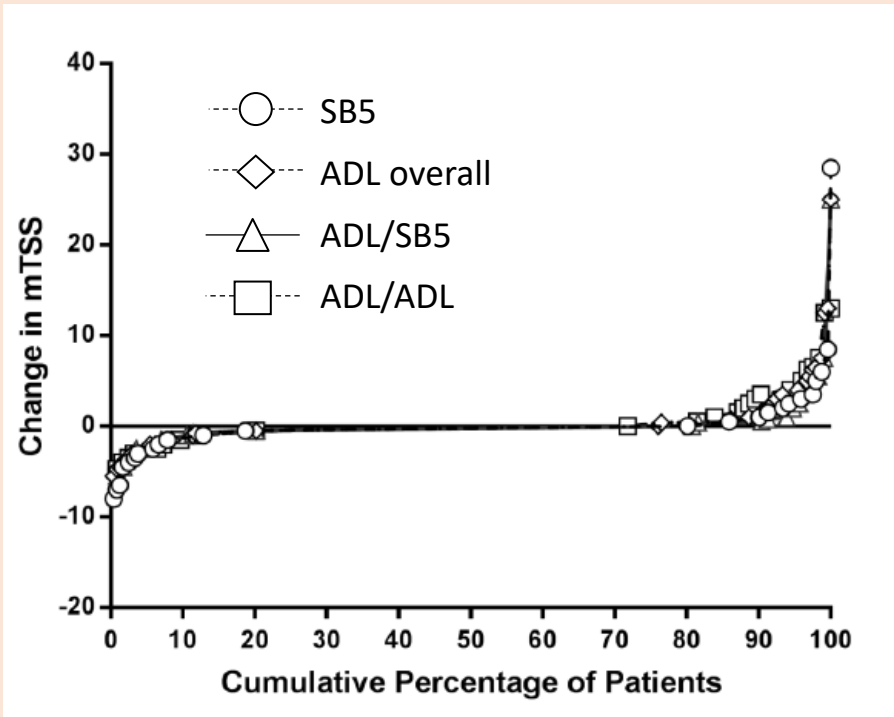
- Οι ανταποκρίσεις κατά EULAR (FAS) την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ομάδων θεραπείας

Ανταποκρίσεις κατά EULAR την εβδομάδα 52



Η ακτινολογική εξέλιξη (FAS) ήταν ελάχιστη και συγκρίσιμη για τις διαφορετικές ομάδες θεραπείας

Διάγραμμα αθροιστικής πιθανότητας της μεταβολής του mTSS από την έναρξη έως την εβδομάδα 52



Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσοι (τυπική απόκλιση) και βασίζονται στον αριθμό των ασθενών με διαθέσιμο mTSS τόσο στην έναρξη όσο και στην εβδομάδα 52.

Το ADL συνολικά, περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που έλαβαν ADL μέχρι την 24η εβδομάδα και περιλαμβάνει αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν σε ADL ή SB5 από την 24η εβδομάδα.

ADL, reference adalimumab; BL, baseline; FAS, full analysis set; JES, joint erosion score; JSN, joint space narrowing; mTSS, modified total Sharp Score; SB5, Samsung Bioepis adalimumab; SD, standard deviation.

Ακτινολογικά αποτελέσματα κατά την εβδομάδα 52

Μεταβολή από την BL, μέσος (±SD)	SB5 / SB5	ADL συνολικά	ADL /SB5	ADL/ADL
JES	0.1 ±1.6	0.2 ±1.3	0.2 ±1.4	0.2 ±1.2
JSN	0.1 ±1.3	0.2 ±1.8	0.1 ±1.5	0.3 ±1.9
mTSS	0.2 ±2.5	0.4 ±2.6	0.3 ±2.7	0.5 ±2.4

Μελέτη Φάσης III: Ασφάλεια

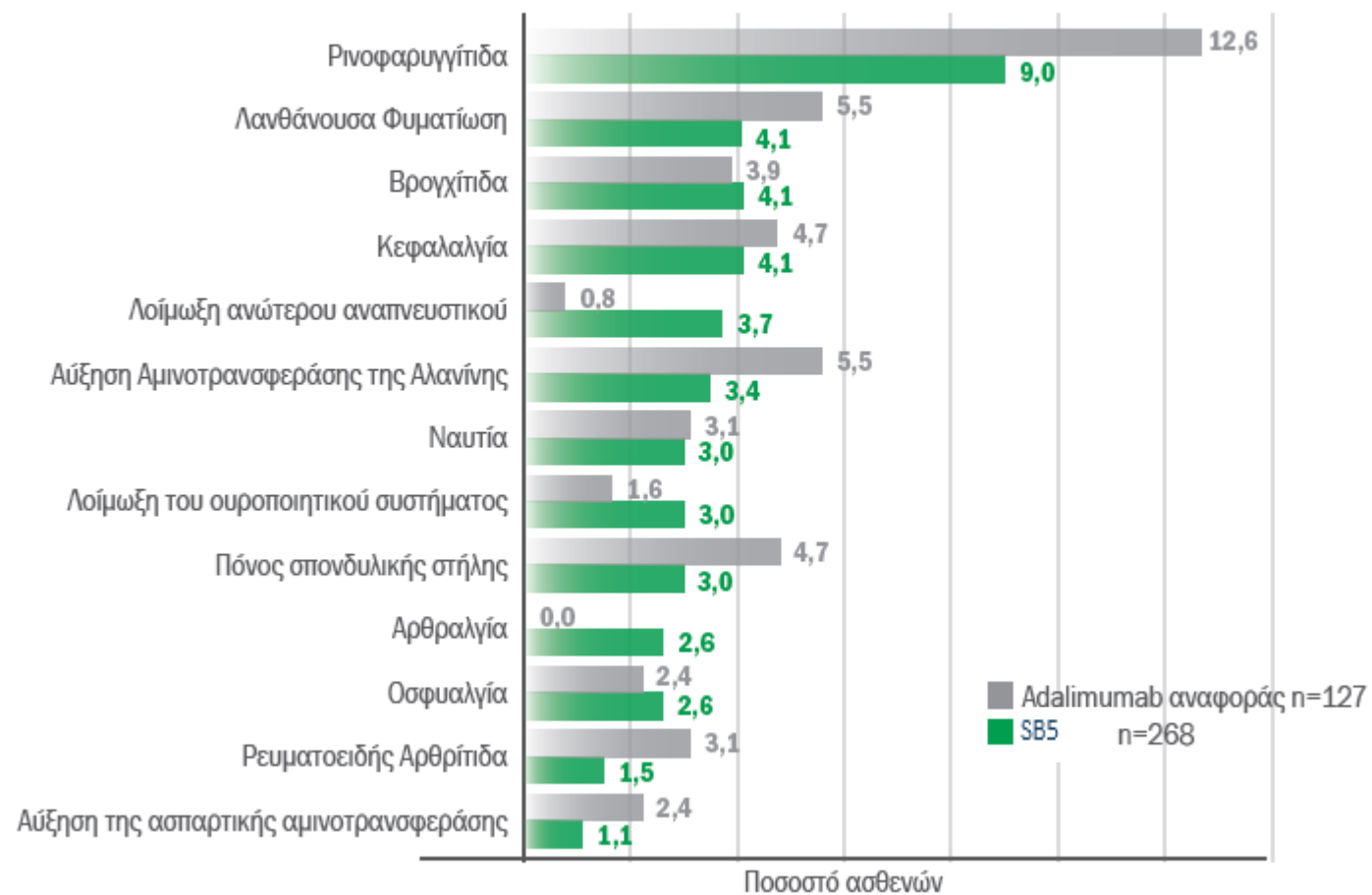
Προφίλ Ασφάλειας^{1,2}:

Παρόμοια επίπτωση και στις δυο ομάδες θεραπείας για:

- Ανεπιθύμητες Ενέργειες που αποδίδονται στη θεραπεία
- Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες
- Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

SB5, Samsung Bioepis adalimumab

Ανεπιθύμητες Ενέργειες (TEAEs) που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 2\%$ των ασθενών στις δύο ομάδες θεραπείας, έως την Εβδομάδα 52²



1. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, et al. Phase III randomized study of SB5, an adalimumab biosimilar, versus reference adalimumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheum. 2018;70(1):40-48.
2. Προσαρμογή από SB5, European Public Assessment Report, June 2017, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imraldi-epar-public-assessment-report_en.pdf as accessed October 2020

Μελέτη Φάσης III: Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα μετα την μετάβαση ήταν συγκρίσιμη ανάμεσα στις ομάδες

✓ Η συνολική επίπτωση των ADAs μετα την μετάβαση ήταν 15.7% στην ομάδα SB5/SB5, 16.8% στην ομάδα ADL/SB5 και 18.3% στην ομάδα ADL/ADL

Παράμετροι	SB5/SB5 n/n' (%)	ADL/SB5 n/n' (%)	ADL/ADL n/n' (%)
Emergent (ορομετατροπή σε +)*	9/160 (5.6)	5/80 (6.3)	11/87 (12.6)
Boosted (αύξηση τίτλου)†	31/94 (33.0)	16/45 (35.6)	12/39 (30.8)
Συνολικά ADAs‡	40/254 (15.7)	21/125 (16.8)	23/126 (18.3)

Προσαρμογή από Weinblatt ME, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:832–40.

*Τουλάχιστον ένα θετικό αποτέλεσμα ADA μετά από την μετάβαση σε ασθενείς με αρνητικά αποτελέσματα ADA κατά την συνολική διάρκεια των 24 εβδομάδων.

†ADA με αυξημένο τίτλο σε κάθε χρονική στιγμή μετα την μετάβαση συγκριτικά με τον υψηλότερο τίτλο έως την εβδομάδα 24.

‡Ορομετατράπηκαν σε θετικούς ή boosted την προηγούμενη κατάσταση ADA (πριν την μετάβαση) κατά τη διάρκεια της περιόδου μετάβασης.
ADA, anti-drug antibody; ADL, reference adalimumab; SB5, Samsung Bioepis adalimumab.

Συνολικά συμπεράσματα

- Η PK του SB5 ήταν ισοδύναμη με του ADL και συγκρίσιμες συγκεντρώσεις C_{trough} των SB5 και ADL παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με RA που αναλύθηκαν
- Τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR20 την εβδομάδα 24 για τα SB5 και ADL ήταν ισοδύναμα
- Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας μέχρι την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 52 και στις 3 ομάδες θεραπείας (SB5 / SB5, ADL / SB5, ADL / ADL) ήταν συγκρίσιμα
 - Η αναστολή της ακτινογραφικής εξέλιξης ήταν συγκρίσιμη και ελάχιστη σε όλες τις ομάδες θεραπείας
- Το SB5 ήταν καλά ανεκτό, με ένα παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με το ADL μέχρι την Εβδομάδα 24 και μετά τη μετάβαση μέχρι την Εβδομάδα 52
- Η ανοσογονικότητα ήταν συγκρίσιμη μεταξύ SB5 και ADL μέχρι την Εβδομάδα 24 και μετά τη μετάβαση μέχρι την Εβδομάδα 52