



“FARMACI INNOVATIVI, BIOTECNOLOGICI E TERAPIE STAMINALI: FARMACOLOGIA, FARMACOTERAPIA E NORMATIVE”

Roma, 14 aprile 2015

**Medicinali biologici e biosimilari
Aspetti legislativi**

Paolo Rocco

Requisiti fondamentali di un medicinale

QUALITA'

SICUREZZA

EFFICACIA

in aggiunta:

Sostenibilità economica

*“La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto
dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure
gratuite agli indigenti.
...omissis...”*

(art. 32, Costituzione della Repubblica italiana)

MEDICINALE

```
graph TD; A[MEDICINALE] --> B[Tutela della Salute Pubblica]; A --> C[Ottenimento cure a carico dello Stato]; B --> D[Valutazione qualità efficacia e sicurezza]; D --> E["AP (AIFA)  
AIC (AIFA/EMA)"]; E --> F["regolamenti e direttive UE  
linee guida EMA"]; F --> G[Valutazione positiva rapporto RISCHIO/BENEFICIO]; C --> H["Compatibilità, economicità dell'assistenza farmaceutica"]; H --> I[Decisione ai fini del rimborso basata sul rapporto COSTO/BENEFICIO];
```

Tutela della Salute Pubblica



Valutazione qualità
efficacia e sicurezza



AP (AIFA)
AIC (AIFA/EMA)

regolamenti e direttive UE
linee guida EMA

Valutazione positiva
rapporto
RISCHIO/BENEFICIO

Ottenimento cure a carico
dello Stato



Compatibilità, economicità
dell'assistenza farmaceutica

Decisione ai fini del rimborso
basata sul rapporto
COSTO/BENEFICIO

Requisiti fondamentali di un medicinale

Per i medicinali di origine industriale i requisiti

sono assicurati mediante:

- Autorizzazione alla produzione (AP)



qualità

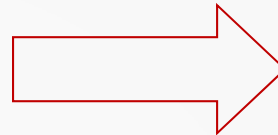
- Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)



qualità, sicurezza, efficacia

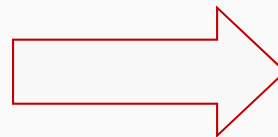
Procedure di ottenimento dell'AIC

Centralizzata



valida in tutta la comunità europea; rilasciata da EMA; obbligatoria per i **medicinali biotecnologici**

Mutuo riconoscimento



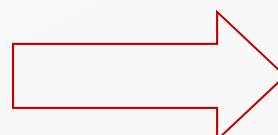
quando, al momento della domanda di AIC, il medicinale è già autorizzato in uno stato membro

Decentralizzata



quando, al momento della domanda di AIC, il medicinale non è ancora autorizzato in uno stato membro

Nazionale



valida nello stato membro che rilascia l'AIC

Procedura centralizzata

Obbligatoria per:

Medicinali derivati dai seguenti procedimenti biotecnologici:

tecnologie da DNA ricombinante;

espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi;

metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali

Medicinali per uso umano contenenti una nuova sostanza attiva non autorizzata nella Comunità alla data di entrata in vigore del presente regolamento, aventi come indicazione terapeutica il trattamento di una delle seguenti malattie:

AIDS, neoplasie, disordini neurodegenerativi, diabete;

malattie autoimmuni e altre disfunzioni immunitarie; e patologie virali. (dal 20.5.2008).

Medicinali che sono designati come medicinali orfani ai sensi del regolamento CE n.141/2000.

Allegato al Regolamento CE N.726/2004 del 31.3.2004

Procedura centralizzata

Facoltativa se:

il medicinale contenga una **nuova sostanza attiva** che alla data di entrata in vigore del presente regolamento non era autorizzata nella Comunità;

il richiedente dimostri che tale medicinale costituisce un'**innovazione significativa sul piano terapeutico**, scientifico o tecnico o che il rilascio di un'autorizzazione secondo il presente regolamento è nell'interesse dei pazienti.

Allegato al Regolamento CE N.726/2004 del 31.3.2004

Procedura centralizzata

Per ogni medicinale autorizzato con la procedura centralizzata:

- il CHMP redige la Relazione pubblica europea di valutazione (**EPAR**), pubblicata sul sito web dell'EMA, che comprende la motivazione del parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione e una sezione relativa ai requisiti per la presentazione (SPC, etichettatura, confezionamento)
- Attribuzione di un numero di AIC comunitario
- iscrizione nel registro comunitario dei medicinali (*Community Register of Medicinal Products*, consultabile *on-line* sul sito web della Commissione Europea)

“Nazionalizzazione” dell’AIC

Per arrivare alla reale disponibilità del medicinale sul mercato nazionale, è necessaria un’ulteriore procedura, relativa alla negoziazione del prezzo e alla valutazione della rimborsabilità, come previsto - per i medicinali autorizzati secondo procedura centralizzata o di mutuo riconoscimento

dalla delibera CIPE del 1.2.2001

“Nazionalizzazione” dell’AIC

- *l’Azienda titolare dell’AIC comunitario invia all’AIFA domanda di commercializzazione e di definizione del prezzo ai fini della rimborsabilità;*
- *il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) svolge la fase di negoziazione del prezzo;*
- *la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) esprime parere definitivo circa il prezzo e la classificazione del medicinale ai fini della rimborsabilità.*

“Nazionalizzazione” dell’AIC

- *La domanda per la procedura di contrattazione può essere inviata dopo aver ottenuto l’AIC, tranne che per i medicinali ospedalieri , orfani o di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale.*
- *“ciascun medicinale che abbia le caratteristiche di **medicinale generico** [...] o di **medicinale biosimilare** [...] e' automaticamente collocato, senza contrattazione del prezzo, nella classe di rimborso a cui appartiene il **medicinale di riferimento** qualora l'azienda titolare proponga un prezzo di vendita di evidente convenienza per il Servizio sanitario nazionale”. (ci vuole un DM).*
- *All’ottenimento dell’AIC i medicinali vengono automaticamente classificati in classe c (CNN) fino alla chiusura della procedura di contrattazione del prezzo.*

(DL 158/12 convertito con mod. dalla L. 189/12)

“Nazionalizzazione” dell’AIC

Un medicinale non può essere prescritto per le nuove indicazioni ottenute in sede di AIC a carico del SSN finché non viene ricontrattato il prezzo.

(DL 158/12 convertito con L. 189/12)

La domanda di registrazione

CTD

(Common Technical Document)

Le informazioni e i documenti elencati devono essere presentati conformemente al dossier standardizzato di autorizzazione all'immissione in commercio

Struttura del CTD

Domanda completa

MODULO 1	<i>Informazioni amministrative</i>
MODULO 2	<i>Riassunti</i>
MODULO 3	<i>Informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per medicinali contenenti sostanze attive chimiche e/o biologiche (Qualità)</i>
MODULO 4	<i>Relazioni non cliniche (Sicurezza)</i>
MODULO 5	<i>Relazioni sugli studi clinici (Efficacia)</i>

Scadenza brevetto

Approved copies

Riduzione prezzo IF

Riduzione contenuti del CTD

Stesso livello di qualità, sicurezza,
efficacia

MA

Come si può fare?

Struttura CTD - Generici

<i>MODULO 1</i>	<i>Completo</i>
<i>MODULO 2</i>	<i>Completo</i>
<i>MODULO 3</i>	<i>Completo</i>
<i>MODULO 4</i>	<i>Assente</i>
<i>MODULO 5</i>	<i>Assente – sostituito da studi di biodisponibilita'</i>

Medicinali biotecnologici - Complessità intrinseca

- I prodotti biotech rappresentano una miscela eterogenea, sensibile e complessa di molecole proteiche originali o derivate da ingegneria genetica.
- Ogni entità molecolare di questa miscela è caratterizzata da specifiche proprietà fisiche, chimiche e biologiche.
- Ogni cambiamento nella composizione di questi prodotti va ad influire potenzialmente sulla sicurezza dei pazienti.

La complessità intrinseca delle proteine

Dimensione

Struttura

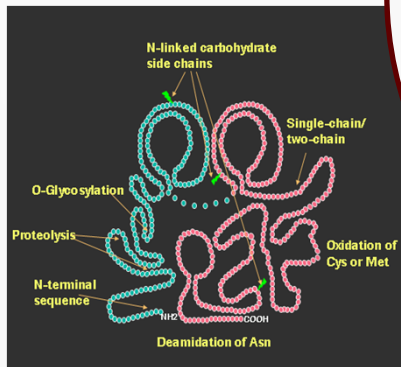
(Primaria,
secondaria,
terziaria,
quaternaria)

Stabilità

(Denaturazione,
aggregazione,
degradazione,
ossidazione ...)

Modificazioni

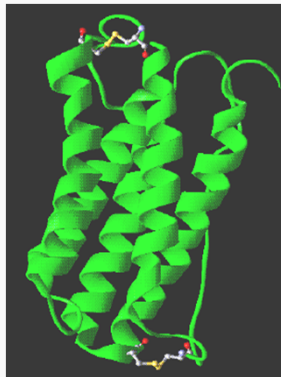
(Glicosilazione,
acetilazione ...)



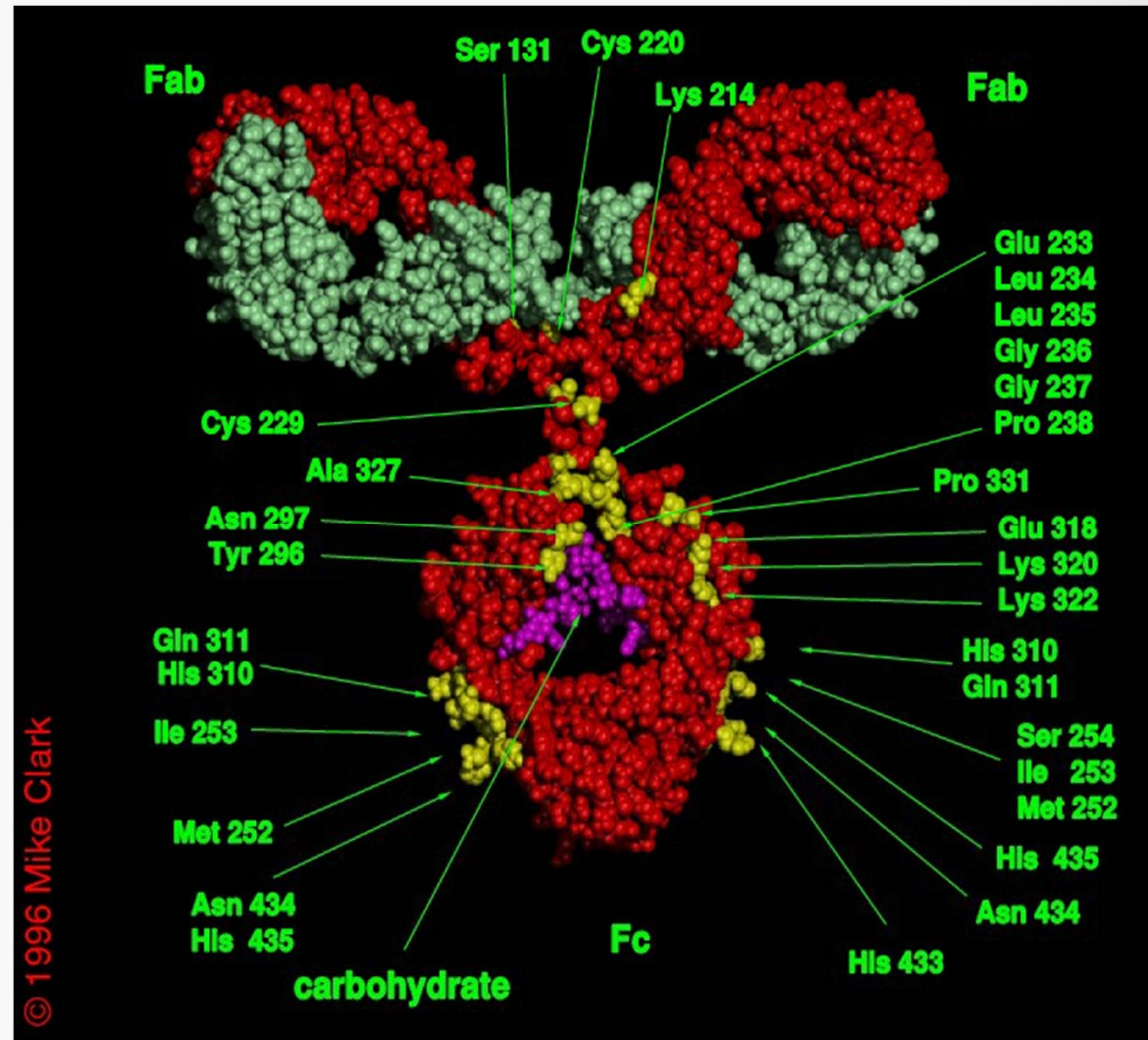
La complessità intrinseca delle proteine



acetylsalicylic
acid



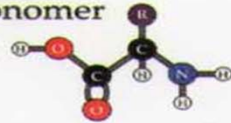
Interferon- α



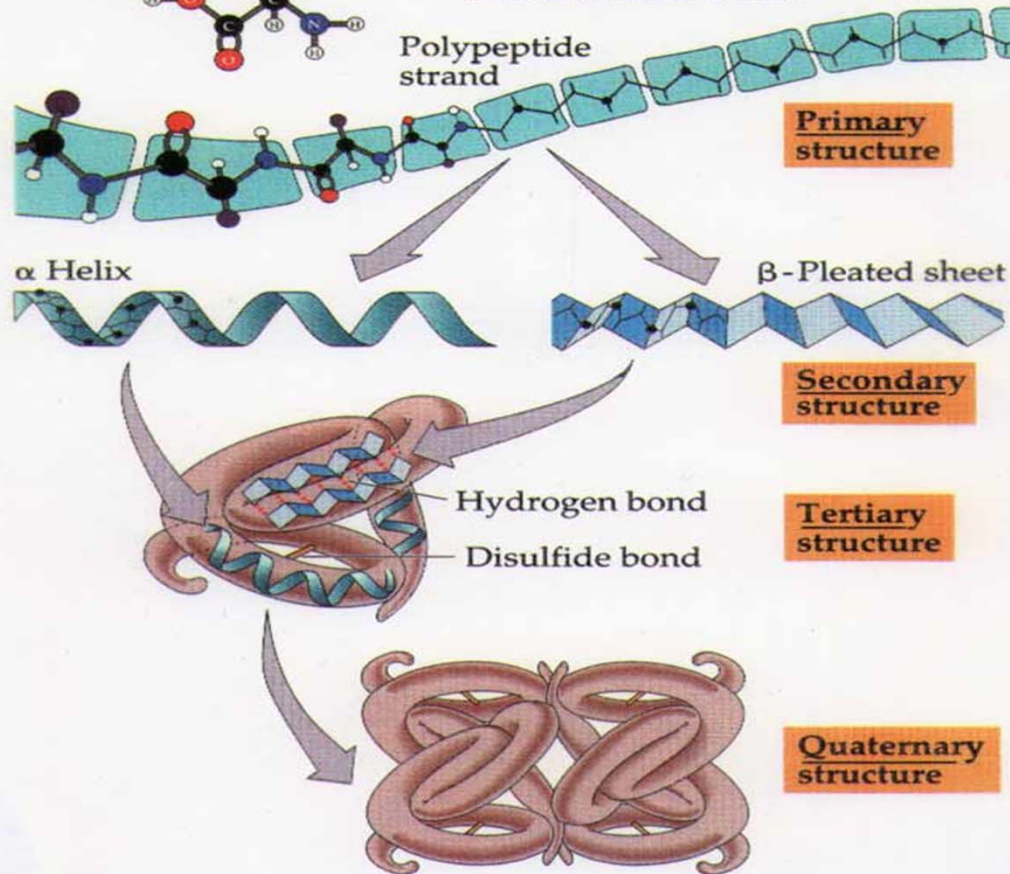
Antibody (IgG)

The Four Levels of Protein Structure

The amino acid monomer



R represents the side chain of the amino acid and is different on each of the 20 amino acids.



Produzione Prodotti Biotech

Formulazione includendo eccipienti, conservanti e ripartizione in flaconi fiala, in siringhe preriempite, flaconi liofilizzati con rispettivo confezionamento secondario finale (normalmente questi prodotti proteici devono essere conservati a 2-8 °C)



Immunogenicità

Fattori che possono modificare l'immunogenicità :

- *modifiche nel folding o nella glicosilazione*
- *differenze post-traduzionali fra diversi sistemi di espressione anche se il materiale genetico è identico*
- *aggregazione in seguito a modifiche nella formulazione o nelle condizioni di stoccaggio*
- *modifiche di eccipienti*

Formazione di aggregati

- *Le proteine, in particolare quelle non glicosilate, hanno tendenza ad aggregare e precipitare.*
- *Le proteine hanno la tendenza ad adsorbire sulle superfici. Sono stati descritti casi di elevate perdite di principio attivo adsorbito al materiale di confezionamento o ai dispositivi per l'infusione.*
- *L'adsorbimento può anche catalizzare l'aggregazione.*

Common Technical Document (CTD)

Modulo 3: informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per medicinali contenenti sostanze attive chimiche e/o biologiche

3.1 Formato e presentazione

3.2 Contenuto: principi e requisiti fondamentali

3.2.S. SOSTANZA ATTIVA

3.2.S.1 Informazioni generali e relative alle materie prime e ai materiali sussidiari

3.2.S.2 Processo di fabbricazione della sostanza attiva

3.2.S.3 Caratterizzazione della sostanza attiva

3.2.S.4 Controllo della sostanza attiva

3.2.S.5 Standard o materiali di riferimento

3.2.S.6 Contenitori e sistema di chiusura della sostanza attiva

3.2.S.7 Stabilità della sostanza attiva



Punti del modulo 3 per i quali sono previste informazioni aggiuntive per i prodotti di origine biotecnologica

Medicinali biosimilari

Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni.

art. 10, comma 7 DLvo n. 219/06

Medicinali biosimilari

Per medicinale biosimilare si intende un medicinale simile ad un medicinale biologico che è già stato autorizzato con procedura completa (medicinale biologico di riferimento).

Il p.a. del medicinale biosimilare è analogo a quello contenuto nel medicinale biologico di riferimento.

Domande e risposte sui medicinali biosimilari
(Doc. Ref. EMEA/590491/2007)

Medicinali biosimilari

A company may choose to develop a new biological medicinal product claimed to be “**similar**” to a reference medicinal product, which has been granted a MA in the Community on the basis of a complete dossier (art. 8, Dir. 2001/83/EC)

Comparability studies are needed to generate evidence substantiating the similar nature, in terms of quality, safety and efficacy, of the new similar biological medicinal product and the chosen reference medicinal product

EMEA/CHMP/437/04

Struttura CTD - biosimilari

<i>MODULO 1</i>	<i>Completo</i>
<i>MODULO 2</i>	<i>Completo</i>
<i>MODULO 3</i>	<i>Completo + studi di comparabilità</i>
<i>MODULO 4</i>	<i>Studi di comparabilità</i>
<i>MODULO 5</i>	<i>Studi di comparabilità</i>

Studi di comparabilità

Non clinical and clinical issues

The data requirements should be judged on a case by case basis, considering:

- The extent to which the product may be characterized*
- The nature of the changes in the new product compared to the original/reference product*
- The observed/potential differences between the two products*
- The clinical experience pertaining to that particular class of products*

Le linee guida sui biosimilari

Similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev.1; effective:30/04/2015)

*Similar biological medicinal products
containing **biotechnology-derived proteins as active substance***

Quality issues

(BWP/247713/2012 ;
Published eff. 12/2014)

Non clinical

and clinical issues

(CHMP/BMWP/42832/05;
eff. 06/2006. Revision due)

granulocyte-colony stimulating factor (CHMP/BMWP/31329/2005; eff. 06/2006)
recombinant human soluble insulin (CHMP/BMWP/32775/2005; eff. 06/2006)
recombinant erythropoietins (CHMP/BMWP/945626/2005) **sostituita**
somatropin (CHMP/BMWP/94528/2005; eff. 06/2006)

Annex

*Similar biological medicinal products containing recombinant
erythropoietins* (EMA/CHMP/BMWP/301636/08; eff. 09/2010)

Evoluzione delle linee guida sulla comparabilità

Quality issues

~~Guideline on comparability of medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: quality issues (CPMP/BWP/3207/00).~~



Comparability of Biotechnological/Biological Products.
Step 5. Note for guidance on biotechnological / biological products
subject to changes in their manufacturing process
(CPMP/ICH/5721/03; eff. 06/2005).

Guideline on **similar biological medicinal products** containing biotechnology-derived proteins as active substance. Quality issues (CHMP/BWP/49348/05; eff. 06/2006)

Revised in Dec. 2014

Evoluzione delle linee guida sulla comparabilità

Clinical and non-clinical issues

Guideline on comparability of medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (CPMP/3097/02)



Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a **change in the manufacturing process**: non-clinical and clinical issues
(CHMP/BMWP/101695/2006; eff. 11/2007)

Guideline on **similar biological medicinal products** containing biotechnology-derived proteins as active substance.
Non clinical and clinical issues
(CHMP/BMWP/42832/05; eff. 06/2006)

Revision due

Le linee guida sui biosimilari

Similar biological medicinal products containing

- **low-molecular-weight heparins**
(EMA/CHMP/BMWP/118264/2007; eff. 10/2009. Revision due)
- **recombinant erythropoietins**
(EMA/CHMP/BMWP/301636/08; eff. 30/09/2010)
- **monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues**
(EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 eff. 12/2012)
- **recombinant follicle-stimulating hormone**
(CHMP/BMWP/671292/2010; eff. 09/2013)
- **interferon beta**
(CHMP/BMWP/652000/2010; eff. 09/2013)

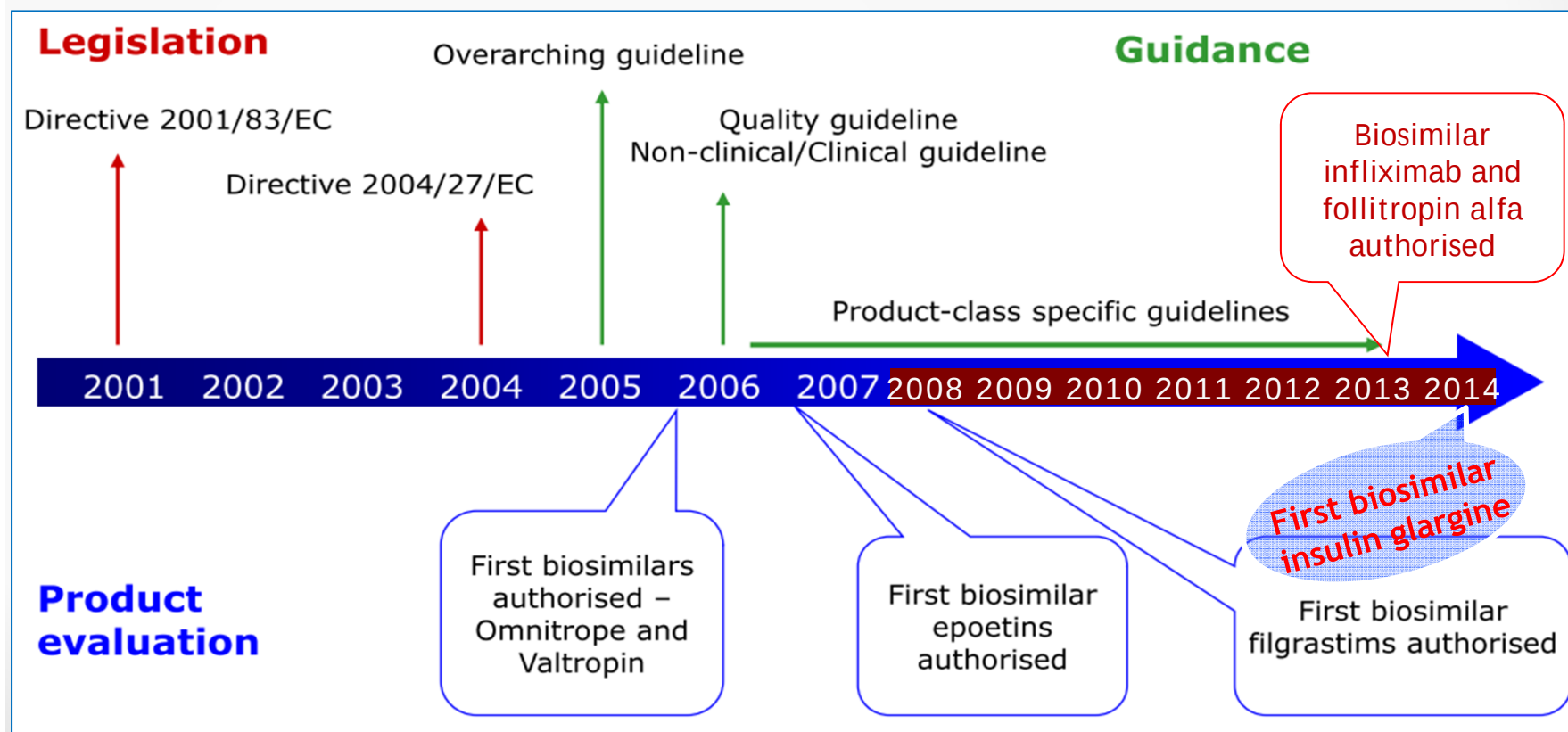
Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing

- **interferon alpha** (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006; eff. 04/2009)



BACKGROUND - EU

The Regulatory Framework of Biosimilars in the European Union



Eritropoietina

Biosimilari in commercio

Medicinale di riferimento: Eprex/Erypo (Janssen-Cilag)

Medicinale	DCI	AIC	Titolare AIC	Produttore resp.rilascio lotti	Produttore/i del p.a.
Abseamed	<i>recombinant human erythropoietin alfa</i>	<i>Biosimilare (riferimento: Eprex)</i>	<i>Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG</i>	<i>Hexal Biotech ForschungsGmbH</i>	<i>Rentschler Biotechnologie GmbH (Germania)</i>
Binocrit	<i>recombinant human erythropoietin alfa</i>	<i>Biosimilare (Eprex)</i>	<i>Sandoz GmbH</i>	<i>Hexal Biotech ForschungsGmbH</i>	<i>Rentschler Biotechnologie GmbH (Germania)</i>
Epoetin alfa Hexal	<i>recombinant human erythropoietin alfa</i>	<i>Biosimilare (Eprex)</i>	<i>Hexal AG</i>	<i>Hexal Biotech ForschungsGmbH</i>	<i>Rentschler Biotechnologie GmbH (Germania)</i>

Monoclonal antibodies

Biosimilari in commercio

Medicinale di riferimento: **Remicade** (Janssen) - DCI: infliximab

Medicinale	DCI	Titolare AIC	Produttore/ Resp. rilascio lotti	Produttore/i del p.a.	Data
<i>Inflectra</i>	<i>infliximab</i>	<i>Hospira UK Ltd</i>	<i>HOSPIRA Enterprises (Netherlands)</i>	<i>CELLTRION Inc. (Republic of Korea)</i>	<i>9/2013</i>
<i>Remsima</i>	<i>infliximab</i>	<i>Celltrion Healthcare Hungary</i>	<i>Biotech Services International Ltd. (UK)</i>	<i>CELLTRION Inc. (Republic of Korea)</i>	<i>9/2013</i>

Therapeutic area: Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Arthritis, Ulcerative Colitis, Crohn Disease, Psoriasis, Ankylosing Spondylitis

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

Outstanding questions



Pharmacovilance

- The EMA guidelines state that a comprehensive pharmacovigilance plan should be sent to the authorities together with the data package and such a plan should be established at the time of approval of the product^{1,2}
- For LMWH, pharmacovilance plan should monitor rare but possibly lethal immunogenic side effects³

1. Minghetti P et al. Drug Discov Today. 2012 Jan;17(1-2):63-70

2. Locatelli et al. Nephrol. Dial. Transplant. (October 2006) 21 (suppl 5): v13-v16.

3. Harenberg J et al. Thrombosis Research 127 Suppl.3(2011)100-S104

Outstanding questions



Postmarketing Substitution and Traceability



- EMA highlights that trade name and batch number of biological products (including biosimilars) should be included in adverse reaction reporting
 - Notice to Applicants Vol.9 (2008)
 - Directive 2010/84/EU (December 2010)
- EMA guideline on Similar Biological Medicinal Products recommends that the specific medicinal product which is prescribed to the patient needs to be “clearly identified”

Grazie per
l'attenzione

Monoclonal Antibodies

Clinical studies

Step 2: Clinical efficacy

Additional considerations for mAbs licensed in anticancer indications

- Establishing similar clinical efficacy and safety of biosimilar and reference mAb may be particularly challenging in an anticancer setting.
- According to the “Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man” (CHMP/EWP/205/95) the preferred endpoint to prove efficacy in cancer indications would be **either progression free / disease free survival (PFS / DFS) or overall survival (OS)**.
- Such endpoints are important to establish patient benefit for a new anticancer drug, but may not be feasible or sensitive enough for establishing comparability.
- They may be influenced by various factors not attributable to differences between biosimilar and the reference mAb, but by factors like tumour burden, previous lines of treatments, underlying clinical conditions, etc

Monoclonal Antibodies

Inflectra – Remsima (CT-P13): Comparability Exercise Summary of Physicochemical Test Methods

Test Method	Purpose	Test Method	Purpose	Test Method	Purpose
Primary Structure		Higher Order Structure		Charged Isoforms	
Amino Acid Analysis	Determination of amino acid composition	Disulphide Bonds	Comparison of disulphide bonds location	IEF	Comparison of isoelectric point(s)
Peptide Mapping (LC-MS) in combination with MS/MS	Comparison of peptide coverage and chemical modifications	Free Thiol Analysis	Comparison of the amount of free sulph-hydryl groups	IEC-HPLC	Comparison of charge variant distribution
Peptide mapping (HPLC)	Comparison of tryptic peptide map by visual inspection	FTIR	Comparison of secondary structures	Glycosylation	
N-terminal Sequencing	Comparison of N-terminal sequences	CD	Comparison of secondary structure	Sialic Acid Analysis	Comparison of sialic acid content
C-terminal Sequencing	Comparison of C-terminal sequences	DSC	Comparison of thermal stability and determination of thermal transition temperatures	Monosaccharide Analysis	Comparison of neutral and amino sugar composition
Reduced Mass	Comparison of molecular weights by mass spectrometry	Purity/ Impurity		Oligosaccharide Profiling	Comparison of glycosylation pattern (ex. G0F, G1F, G2F)
		SEC-HPLC	Comparison of aggregate content and monomeric purity	N-linked Glycan Analysis	Comparison of oligosaccharide structures, attachment sites and distribution
		CE-SDS (Reduced/Non-Reduced)	Comparison of electrophoretic mobility and purity under non-reducing and reducing conditions	Content	
				Protein Concentration (UV ₂₈₀)	Comparison of protein concentration
				Product Specific ELISA	Comparison of infliximab API content

Monoclonal Antibodies

Inflectra – Remsima (CT-P13): Comparability Exercise Studies Comparing Biological Activity

Comparative binding to Fcγ receptors: FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, and FcRn using Surface Plasmon Resonance [SPR]	The human TNFβ binding specificities of Remsima and Remicade		Comparative ADCC of Remsima and Remicade using tmhTNFα-Jurkat cells as target cells and NK cells from healthy donor as effector cells	
Comparative binding to Fcγ receptors: FcγRIIIa (V and F hemizygotes) and FcγRIIIb using SPR	Human tissue cross-reactivity of Remsima and Remicade using immunohistochemistry		Evaluation of Regulatory Macrophage Function	Suppression of T cell proliferation by induced regulatory macrophages in mixed lymphocyte reaction (MLR) assay
	Comparative TNFα binding affinity from different species of Remsima and Remicade using SPR			Quantitation of the induced regulatory macrophages by FACS analysis
	Comparative hTNFα neutralisation assay of Remsima and Remicade			Induced regulatory macrophage-mediated wound healing of colorectal epithelium cells
Comparative binding to Fcγ receptors: <i>Ex vivo</i> assay using NK cells and neutrophils to assess FcγRIIIa and FcγRIIIb binding, respectively	Comparative apoptosis of Remsima and Remicade		Comparison of ADCC activity between Remsima and Remicade using transfected Jurkat cells as target cells and either PBMCs or NK cells from CD patients as effector cells	
	Comparative Reverse signalling			
Comparative binding of Remsima and Remicade to hTNFα using ELISA	Effect of blocking soluble TNFα in <i>in vitro</i> IBD model	Suppression of cytokine secretion in epithelial cell line by blocking soluble TNFα	Comparison of ADCC effect between Remsima and Remicade using transfected Jurkat cells as target cells and whole blood from healthy donor or CD patients as effector cells	
		Suppression of apoptosis in epithelial cell line cells by blocking soluble TNFα		
Comparative binding of Remsima and Remicade to hTNFα using Surface Plasmon Resonance [SPR]	Comparative C1q binding affinity of Remsima and Remicade using ELISA		Comparison of ADCC between Remsima and Remicade using LPS-stimulated monocytes from healthy donor or CD patient as target cells and PBMC as effector cells	
	Comparative complement-dependent cytotoxicity (CDC) of Remsima and Remicade			
Comparative transmembrane (tm) hTNFα binding affinity of Remsima and Remicade using cell-based ELISA	Comparative antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) of Remsima and Remicade using tmhTNFα-Jurkat cells as target cells and human PBMC as effector cells			

Monoclonal Antibodies

Clinical studies

Remicade

- 2 multicentre, randomised, double-blind, pivotal clinical studies: ATTRACT and ASPIRE.
- Primary endpoints:
 - reduction of signs and symptoms as assessed by the American College of Rheumatology criteria (ACR20 for ATTRACT, landmark ACR-N for ASPIRE),
 - prevention of structural joint damage
 - improvement in physical function
- The ATTRACT study evaluated responses at 30, 54 and 102 weeks in a placebo-controlled study of 428 patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate.
- The ASPIRE study evaluated responses at 54 weeks in 1,004 methotrexate naive patients with early active rheumatoid arthritis.

Inflectra - Remsima

The clinical development programme to show biosimilarity between CT-P13 and Remicade consists in two pivotal trials:

- Study CT-P13 1.1: a comparative pharmacokinetic (PK) study in patients with ankylosing spondylitis
- Study CT-P13 3.1: a study comparing the efficacy and safety of CT-P13 and Remicade in patients with active rheumatoid arthritis.

These 2 studies were planned with a 1-year treatment duration.

Primary endpoints were assessed at 30 weeks. During the assessment the Applicant submitted further efficacy and safety data up to 54 weeks.

- A third study (CT-P13 1.2) in RA patients was a small pilot study performed primarily to facilitate the conduct of the pivotal trial CT-P13 3.1. It was on-going (up to 2 years of treatment) at the time of this procedure.

Monoclonal Antibodies

Inflectra – Remsima (CT-P13): Comparability Exercise Overview of clinical studies

Protocol	Design	Objectives	Treatment	Study population
CT-P13 1.2 (pilot study)	Prospective Phase 1, randomised double-blind, parallel-group, multiple single-dose intravenous (i.v.) infusion, multicentre	Primary: To determine C _{max} , PK profiles of CT-P13 and Remicade at Weeks 0, 2 and 6 Secondary: PK profile, PD, efficacy, and safety of CT-P13 in comparison to Remicade up to Week 102.	CT-P13 plus MTX or Remicade plus MTX	RA patients with active disease while receiving MTX Planned: 20 Randomised: 19 CT-P13: 9 Remicade: 10
CT-P13 1.1 PK equivalence (Study name: PLANET AS)	Prospective Phase 1, randomised, double-blind, multicentre, multiple single-dose i.v. infusion, parallel-group	Primary: To demonstrate comparable PK at steady state in terms AUC _T , C _{max,ss} between CT-P13 and Remicade determined between Weeks 22 and 30. Secondary: long-term efficacy, PK and overall safety up to Week 54	CT-P13 or Remicade	AS patients with active disease Planned: 246 (ratio: 1:1) Randomised: 250 CT-P13: 125 Remicade: 125
CT-P13 3.1 Therapeutic equivalence (Study name: PLANET RA)	Prospective Phase 3, randomised, double-blind, multicentre, multiple single-dose i.v. infusion, parallel-group	Primary: To demonstrate that CT-P13 is equivalent to Remicade, in terms of efficacy as determined by clinical response according to ACR20 at Week 30. Secondary: long-term efficacy, PK, PD, and overall safety up to Week 54	CT-P13 plus MTX or Remicade plus MTX	RA patients with active disease while receiving MTX Planned: 584 (ratio: 1:1) Randomised: 606 CT-P13: 302 Remicade: 304

ACR20=20% improvement according to the ACR criteria; AS=Ankylosing spondylitis; AUC_T=Area under the concentration-time curve over the dosing interval; C_{max}=maximum serum concentration; i.v.=intravenous; MTX=methotrexate; PK=Pharmacokinetics; PD=Pharmacodynamics; RA=Rheumatoid arthritis

Monoclonal Antibodies

Extrapolation of indications

- Extrapolation of clinical efficacy and safety data to other indications of the reference mAb, not specifically studied during the clinical development of the biosimilar mAb, is possible based on the overall evidence of comparability provided from the comparability exercise and with adequate justification.
- If pivotal evidence for comparability is based on PD and for the claimed indications different mechanisms of action are relevant, then applicants should provide relevant data to support extrapolation to all claimed clinical indications. Applicants should support such extrapolations with a comprehensive discussion of available literature.
- For example, if a reference mAb is licensed both as an immunomodulator and as an anticancer antibody, the scientific justification as regards extrapolation between the two indications is more challenging. The basis for such extrapolation forms an extensive quality and non-clinical database, including potency assay(s) and in vitro assays that cover the functionality of the molecule, supplemented by relevant clinical data.
- The possibility of extrapolating safety including immunogenicity data also requires careful consideration, and may have to involve more specific studies.