

PROGETTO FARMAGOOD

DELIBERA N° X/2313 del 01/08/2014

**LA REGIONE LOMBARDIA, UN MODELLO DI
APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA PER IL
CONTENIMENTO DELLA SPESA FARMACEUTICA
FARMAGOOD-BIOSIMILARI**

EVIDENZE CLINICHE DI BIOSIMILARITA'

L'infliximab Biosimilare - CT-P13

BIOSIMILARE DELL'INFLIXIMAB - CT-P13

Inflectra[®]: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf

Remsima[®]: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf

Biosimilari dell'infliximab autorizzati dall'EMA

Riassunto- Efficacia e Sicurezza- Studi PIVOTAL

CT-P13 (**Inflectra**[™] e **Remsima**[™]) è il primo biosimilare a base di anticorpi monoclonali (Infliximab) approvato dall'EMA, settembre 2013.

Ha dimostrato un profilo **farmacocinetico**, **farmacodinamico**, di **sicurezza** ed **efficacia** comparabile al medicinale di riferimento (Remicade[®]).

Ha dimostrato un profilo **farmacocinetico** comparabile al medicinale di riferimento in pazienti affetti da **spondilite anchilosante**.

Ha dimostrato un profilo di **efficacia** comparabile al medicinale di riferimento in pazienti affetti da **artrite reumatoide**.

Ha dimostrato un profilo di **sicurezza** comparabile al medicinale di riferimento.

Ha dimostrato una **risposta immunologica** comparabile al medicinale di riferimento.

E' stato approvato da EMA per **tutte le indicazioni autorizzate** per il medicinale di riferimento.

PREMESSA

Le malattie autoimmuni comprendono un ampio gruppo di patologie provocate da un'alterazione nella risposta del sistema immunitario, il quale dirige le proprie potenzialità offensive contro tessuti propri dell'organismo anziché contro gli agenti infettivi. Ne derivano gravi danni tissutali con conseguente sviluppo di malattie diverse a seconda dell'organo e del tessuto colpito. Le malattie autoimmuni possono interessare pazienti di tutte le età, ma in generale si manifestano a partire dall'età di 20 anni, con un picco dai 30 a 60 anni. I problemi clinici associati con le patologie infiammatorie croniche su base autoimmunitaria possono essere mediati dalla attività delle citochine infiammatorie indotte dal fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa). Sebbene l'attività del TNF-alfa promuova risposte infiammatorie e immunitarie "protettive" contro gli agenti patogeni e le infezioni, un'attività anomala è stata associata a diverse malattie infiammatorie croniche autoimmunitarie come l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica, la psoriasi, il morbo di Crohn e la colite ulcerativa. La risposta infiammatoria è modulata dall'azione del legame tra il TNF-alfa e i suoi recettori.

I farmaci, come l'infliximab, che hanno un'azione inibitoria sugli effetti del TNF-alfa possono essere utilizzati per il trattamento di tali patologie. L'infliximab è disponibile dalla fine del 1990 ed è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide, della spondilite anchilosante, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa negli adulti e bambini, dell'artrite psoriasica e della psoriasi. Nonostante quasi 20 anni di esperienza clinica con infliximab, permangono ancora preoccupazioni per quanto riguarda i suoi effetti indesiderati, soprattutto quelli associati all'aumentato rischio di infezioni, in particolare tubercolosi (TB) e infezioni fungine, e per l'aumentato rischio di immunigenicità e di cancerogenicità.

Nel settembre del 2013, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha approvato la formulazione biosimilare di infliximab, conosciuto come CT-P13 (Remsima™ e Inflectra™, d'ora in avanti CT-P13). EMA ha approvato l'CT-P13 per tutte le indicazioni per cui è stato approvato il Remicade®, basandosi sui risultati di efficacia e sicurezza di uno studio di Fase III randomizzato controllato (RCT) che ha confrontato CT-P13 con Remicade® nei pazienti con artrite reumatoide e di uno studio RCT di fase I di confronto tra CT-P13 e Remicade® in pazienti con spondilite anchilosante.

Quali sono i biosimilari del Remicade®

Inflectra™ 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione. Un flaconcino contiene 100 mg di infliximab. Dopo ricostituzione, ogni mL contiene 10 mg di infliximab.

Remsima™ 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione. Un flaconcino contiene 100 mg di infliximab. Dopo ricostituzione, ogni mL contiene 10 mg di infliximab.

Indicazioni terapeutiche dei biosimilari di Remicade® autorizzati da EMA

- › Artrite reumatoide, Spondilite anchilosante;
- › Psoriasi, Artrite psoriasica
- › Colite ulcerosa, Morbo di Crohn,

Nota: per una informazione dettagliata sulle indicazioni e sui dosaggi specifici utilizzati nelle diverse indicazioni si rimanda al **riassunto delle caratteristiche del prodotto**:

- Inflectra™ (infliximab, Hospira):

http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf

- Remsima™ (infliximab, Mundipharma):

http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf

- Remicade® (infliximab, MSD)

http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf

Come agisce Infliximab

L'infliximab è un anticorpo monoclonale umano-murino chimerico appartenente alla classe delle immunoglobuline IgG1 in grado di legare selettivamente il **fattore di necrosi tumorale α** (TNF-alfa), una citochina pro-infiammatoria coinvolta nella patogenesi delle malattie per cui l'infliximab è indicato e prodotta dai macrofagi attivati e dai linfociti T. Il legame di infliximab al TNF-alfa può avvenire in maniera bivalente, con la formazione complessi antigene-anticorpo multimerici dove molecole diverse di TNF-alfa possono essere legate dalla stessa molecola di infliximab, e comporta l'inattivazione della cascata infiammatoria legata all'attività del TNF-alfa.

Nell'artrite reumatoide il trattamento con infliximab ha determinato la riduzione dell'infiltrazione delle cellule infiammatorie nelle aree infiammate delle articolazioni, dell'espressione delle molecole mediatrici dell'adesione cellulare, della chemiotassi e della degradazione tissutale, oltre ad una riduzione dei livelli di interleuchina 6 serica (IL-6) e di proteina C reattiva (PCR).

Nei pazienti con psoriasi, il trattamento con infliximab ha determinato una diminuzione dell'infiammazione epidermica e la normalizzazione della differenziazione dei cheratinociti nelle placche psoriasiche.

Nell'artrite psoriasica un trattamento a breve termine con infliximab ha ridotto il numero di cellule T e dei vasi sanguigni nella sinovia e nella cute psoriasica.

Una valutazione istologica delle biopsie del colon, eseguite prima e 4 settimane dopo la somministrazione di infliximab, ha evidenziato una sostanziale riduzione del TNF-alfa e della concentrazione serica di PCR, marker infiammatorio comunemente elevato in questi pazienti. L'analisi delle cellule mononucleate della lamina propria ottenute in seguito a biopsia della mucosa intestinale ha evidenziato che il trattamento con infliximab ha provocato una riduzione del numero di cellule in grado di esprimere il TNF-alfa e l'interferone gamma. Ulteriori studi istologici hanno fornito evidenza del fatto che il trattamento con infliximab riduce l'infiltrazione di cellule dell'infiammazione nelle aree dell'intestino coinvolte e la presenza in queste sedi di marker dell'infiammazione. Studi endoscopici sulla mucosa intestinale hanno infine evidenziato una guarigione della mucosa in pazienti trattati con infliximab.

Obiettivi

Il presente documento ha l'obiettivo di fornire in maniera sintetica informazioni sulle evidenze cliniche di biosimilarità tra Remicade® e CT-P13, attraverso una revisione della letteratura scientifica attualmente disponibile.

CT-P13: le evidenze disponibili in letteratura

Modalità con cui è stata condotta la ricerca bibliografica

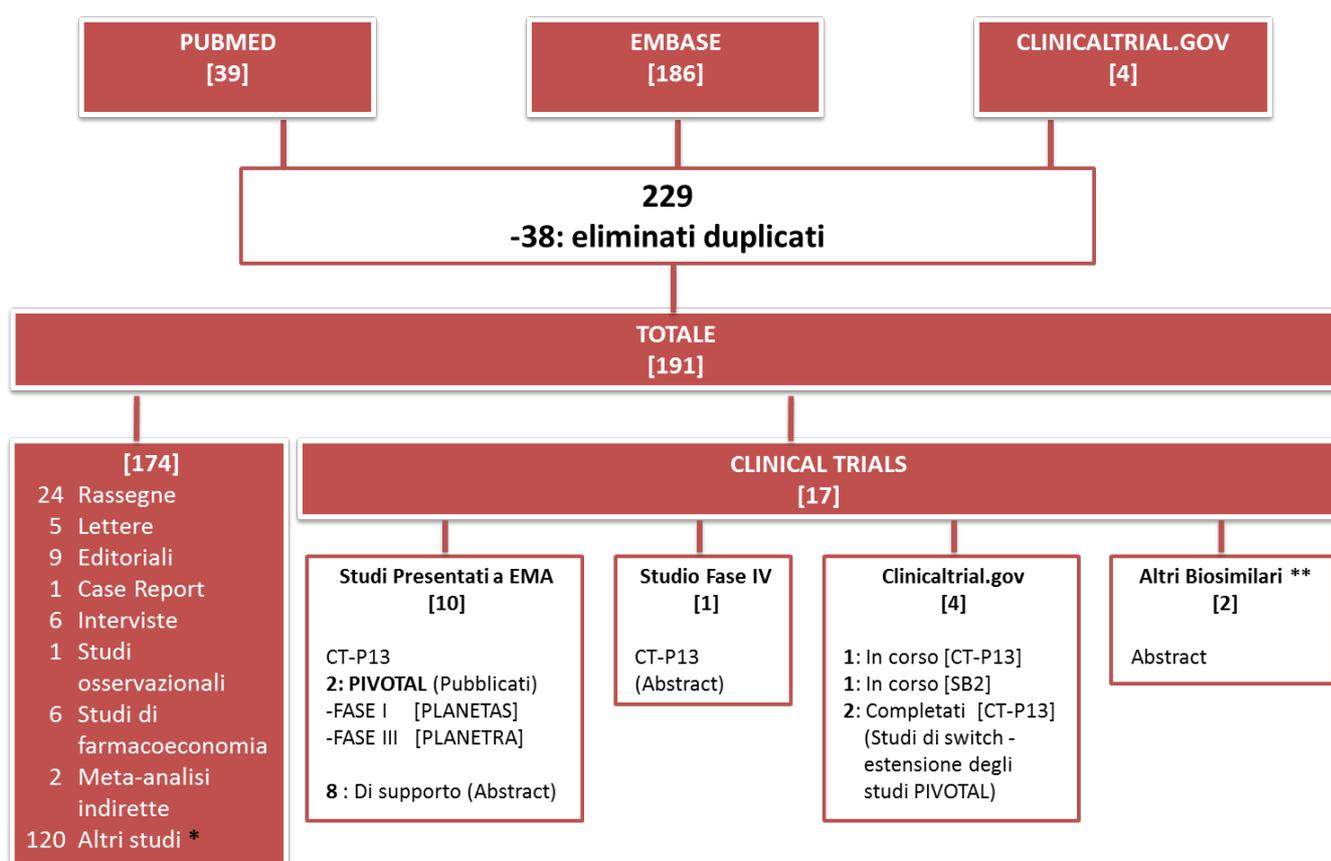
La ricerca bibliografica (Figura 1) è stata condotta utilizzando le principali banche dati (PubMed, EMBASE) e il sito più utilizzato per la registrazione degli studi clinici (www.clinicaltrial.gov). Non sono stati impostati filtri temporali o limitazione di lingua.

Sono state utilizzate le seguenti parole chiave sia nel titolo che nell'abstract con troncatura (*), sia utilizzando i rispettivi dizionari (MeSH, Entree): *biosimilar pharmaceuticals*, *biosimilar agent*, *biosimilar**, *infliximab*, *CT-P13*.

Nella stesura delle conclusioni si è fatto riferimento anche all'EPAR approvato da EMA per i due prodotti Inflectra™ e Remsima™.

In figura 1 sono riportati i risultati e il numero di articoli per le diverse tipologie di studio identificati. Come si può notare, su un totale di 191 pubblicazioni non duplicate, solo 17 sono studi clinici di cui fanno parte i due studi pivotal (PLANETAS e PLANETRA) che sono serviti come documentazione clinica per la registrazione di CT-P13.

Figura 1: Flow-chart dei risultati della ricerca bibliografica



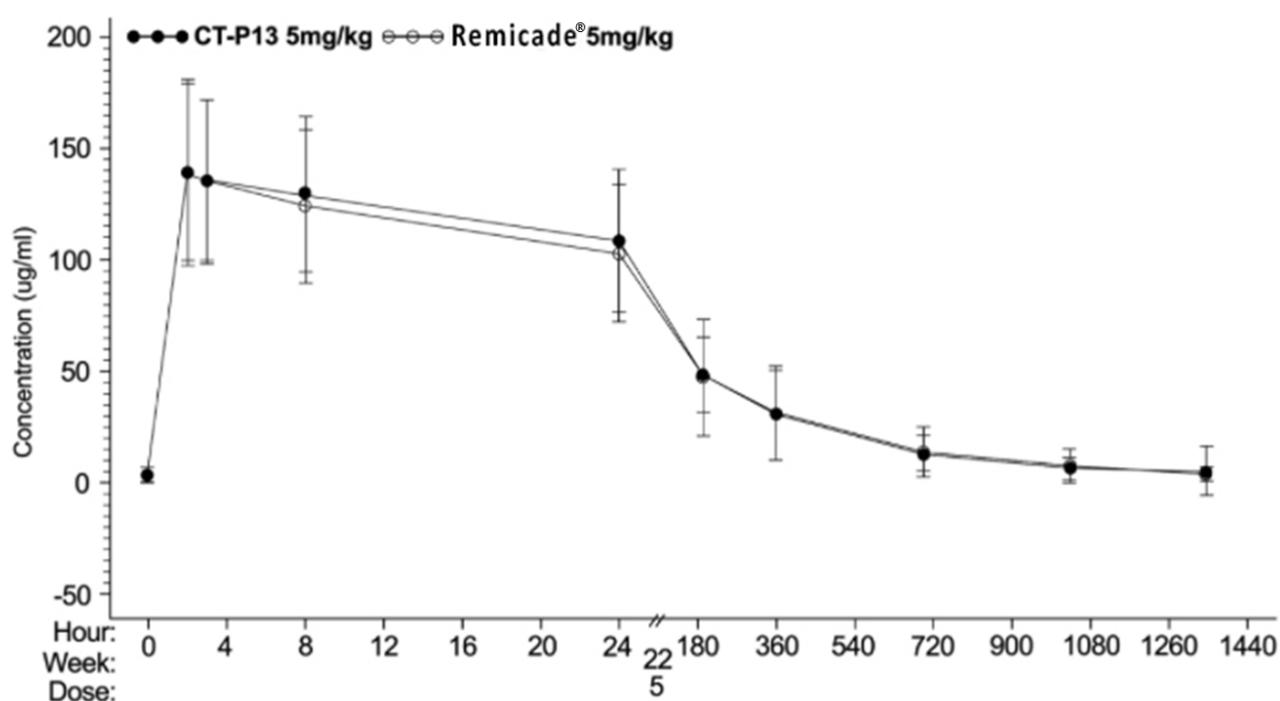
* Studi regolatori, revisioni generali (es. patologia o classe terapeutica, opinioni, position paper/statement/conference paper, atti congressuali)

** Altri Biosimilari: non approvati da EMA, o in fase di sviluppo

Riassunto delle principali caratteristiche e risultati dei due studi clinici pivotal (PLANETAS e PLANETRA)

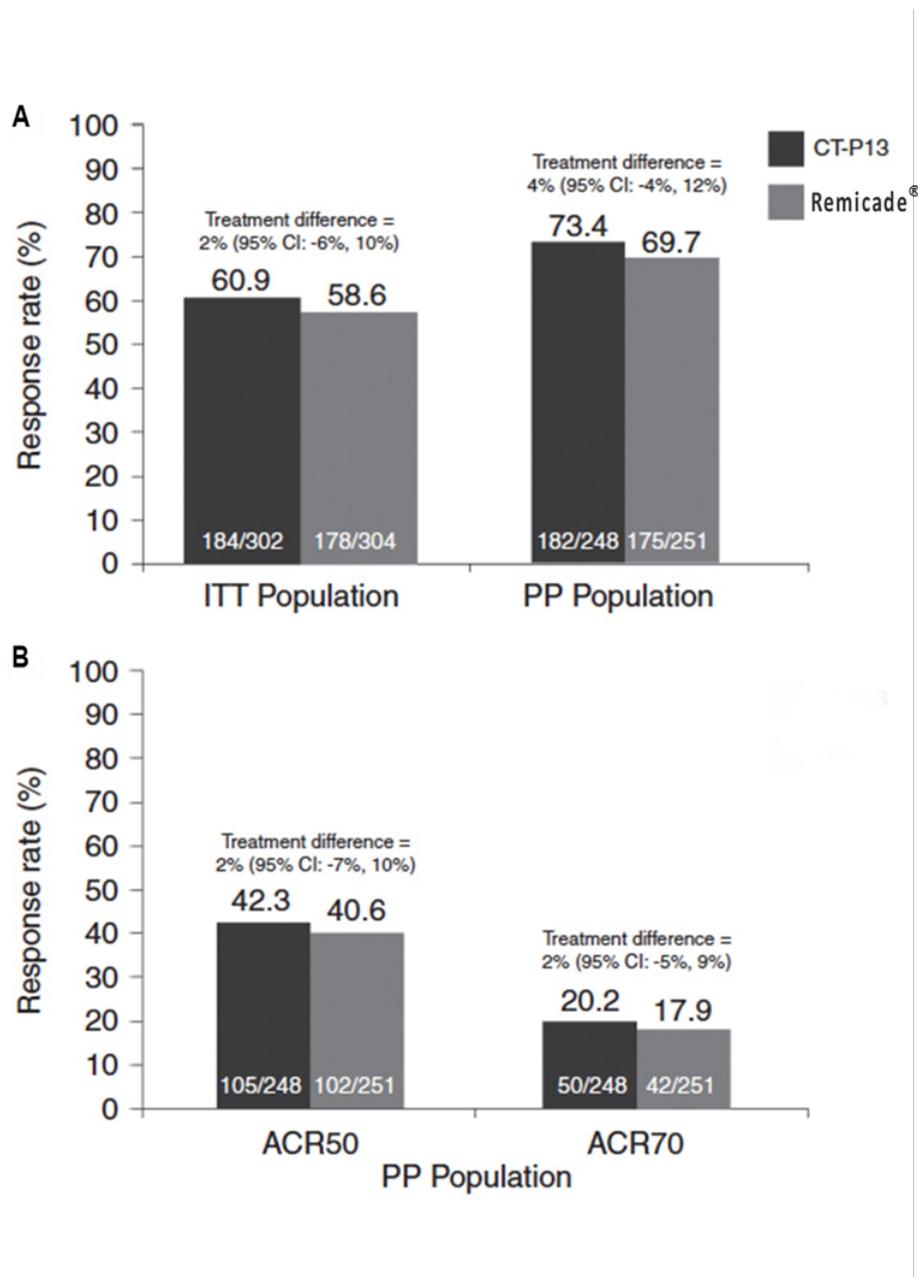
La tabella 1a, 1b e 1c riassume le principali caratteristiche e i risultati dei due studi clinici PLANETAS¹ e PLANETRA².

In particolare per quanto concerne l'efficacia lo studio PLANETAS, – uno studio di fase I condotto in pazienti con spondilite anchilosante,– ha mostrato per CT-P13 un profilo farmacocinetico comparabile a quello del Remicade® allo steady state con un intervallo di confidenza per il rapporto di entrambi i parametri primari (C_{max} e AUC) compreso tra 93% e 116%, ben all'interno dell'intervallo standard di bioequivalenza compreso tra 80% e 125% (Figura 2). I dati di efficacia (endpoint secondario dello studio mostrano che anche a 54 settimane CT-P13 ha un profilo di efficacia paragonabile a quello di Remicade®.



Lo studio PLANETRA, uno studio di efficacia di fase III condotto in pazienti con artrite reumatoide, ha fornito una robusta prova di equivalenza terapeutica, tra CT-P13 e Remicade®, sulla base della risposta ACR20 (American College of Rheumatology 20%) alla 30esima settimana, criterio primario di efficacia dello studio, così come per tutti i parametri secondari di efficacia (Figura 3). Inoltre gli Intervalli di Confidenza (IC95%) delle differenze di trattamento tra CT-P13 e Remicade® erano compresi all'interno dell'intervallo di equivalenza terapeutica predefinito di $\pm 15\%$. Questi dati sono stati confermati anche dopo un anno di trattamento.

Figura 2: (A) Risposta terapeutica ACR20 alla 30esima settimana (criterio primario di efficacia) nei pazienti trattati con infliximab biosimilare (CT-P13) e originatore (Remicade®). (B) Risposta terapeutica ACR50 e ACR70 alla 30esima settimana nella popolazione Per-Protocol (PP).



Relativamente alla sicurezza, la percentuale di pazienti con eventi avversi, riportata negli studi, era simile tra CT-P13 e Remicade®. Un eccesso di eventi avversi gravi è stato osservato nello studio PLANETRA sulla artrite reumatoide nel gruppo trattato con CT-P13, principalmente dovuto a una maggiore incidenza di infezioni gravi, tra cui la tubercolosi attiva. Tuttavia, tale differenza non era statisticamente significativa. Le infezioni gravi, compresa la tubercolosi saranno attentamente monitorate a lungo termine e in coorti di pazienti più ampie, come previsto nel *Risk Management Plan*. Non sono emerse differenze significative tra CT-P13 e Remicade® per quanto concerne le reazioni avverse gravi dovute all'infusione del farmaco, comprese reazioni anafilattiche e ipertensione. Inoltre, le analisi confermano che il profilo d'immunogenicità era paragonabile tra CT-P13 e Remicade®.

Tabella 1a. Caratteristiche principali degli studi clinici pivotal (PLANETAS¹ e PLANETRA²)

Studi di Comparabilità –CT-P13 versus Remicade		
Fase dello studio	Fase I (PLANETAS)	Fase III (PLANETRA)
Obiettivi dello studio	Valutare la comparabilità tra Remicade® e CT-P13 in termini di: <ul style="list-style-type: none"> - farmacocinetica - efficacia - sicurezza 	Valutare la comparabilità tra Remicade® e CT-P13 in termini di: <ul style="list-style-type: none"> - efficacia - sicurezza
Popolazione (n, età)	Pazienti: M e F (età: 18-69 aa) <ul style="list-style-type: none"> - CT-P13 (n=125; età mediana 38 aa) - Remicade® (n=125; età mediana 38 aa) 	Pazienti con inadeguata risposta al metotressato: M e F (età: 18-75 aa) <ul style="list-style-type: none"> - CT-P13 (n=302; età mediana 50 aa) - Remicade® (n=304; età mediana 50 aa)
Condizione patologica	Spondilite anchilosante	Artrite reumatoide
Endpoint dello studio	<p>Primari: Farmacocinetica: AUC e $C_{max,ss}$ allo steady state tra 22 e 30 settimane</p> <p>Secondari: Farmacocinetica: C_{max}, C_{min}, T_{max} ecc. Efficacia: % pazienti che ottengono una risposta alla ASAS20 o ASAS40, ASDAS, variazioni a 14 e 30 settimane nel punteggio al BASDAI, BASFI, BASMI, SF-36, nell'espansione toracica, rispetto al basale Immunogenicità: % di pazienti che hanno sviluppato anticorpi contro CT-P13 o Remicade® a 14 e 30 settimane Sicurezza: AEs, SAEs</p>	<p>Primari: Efficacia: risposta alla ACR20 a 30 settimane</p> <p>Secondari: Farmacocinetica: C_{max}, C_{min}, T_{max} ecc. Farmacodinamica: CRP, FR, anti-CCP, ESR Efficacia: % pazienti che ottengono una risposta alla ACR20/ACR50/ACR70, variazioni a 14 e 30 settimane nel punteggio al DAS28-CRP, EULAR-CRP, CDAI, SDAI, SF-36 rispetto al basale Immunogenicità: % di pazienti che hanno sviluppato anticorpi contro CT-P13 o Remicade® a 14-30 settimane Sicurezza: AEs, SAEs</p>
Disegno dello studio	Randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (n=46), multinazionale, a gruppi paralleli, prospettico	Randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (n=100), multinazionale, a gruppi paralleli
Durata complessiva dello studio	30 settimane	30 settimane
Farmaco di riferimento (dose/ via di somministrazione)	CT-P13 (5 mg/kg)/ 2h infusione ev vs Remicade® (5 mg/kg)/ 2h infusione ev	CT-P13 (3 mg/kg)/ 2h infusione ev + metotressato (12.5-25 mg/settimana) + acido folico (≥5 mg/settimana) vs Remicade® (3 mg/kg)/ 2h infusione ev + metotressato (12.5-25 mg/settimana) + acido folico (≥5 mg/settimana)

Tabella 1b. Caratteristiche principali degli studi clinici pivotal (PLANETAS¹ e PLANETRA²)

Studi di Comparabilità –CT-P13 versus Remicade

Fase dello studio	Fase I (PLANETAS)	Fase III (PLANETRA)
Risultati (efficacia/sicurezza/immunogenicità)	<p>Primari: Farmacocinetica (n=223 pazienti) I due farmaci hanno un profilo farmacocinetico comparabile CT-P13: AUC (media geometrica): 32.765; C_{max}: 147 Remicade®: AUC (media geometrica): 31359,3; C_{max}: 144,8</p> <p>Secondari: Efficacia (n=250 pazienti) I due farmaci hanno un profilo di efficacia comparabile</p> <p>ASAS20 14 settimane: CT-P13 (62,6%); Remicade® (64,8%) 30 settimane: CT-P13 (70,5%); Remicade® (72,4%)</p> <p>ASAS40 14 settimane: CT-P13 (41,7%); Remicade® (45,9%) 30 settimane: CT-P13 (51,8%); Remicade® (47,4%)</p> <p>BASDAI 14 settimane: CT-P13 (-2,7) ; Remicade® (-2,7) 30 settimane: CT-P13 (-3,1) Remicade® (-2,5)</p> <p>BASFI 14 settimane: CT-P13 (-2,2) ; Remicade® (-2,4) 30 settimane: CT-P13 (-2,6); Remicade® (-2,2)</p> <p>BASMI 14 settimane: CT-P13 (0,0) ; Remicade® 0,0 30 settimane: CT-P13 (-1,0); Remicade® (-1,0)</p> <p>Cambiamento espansione toracica 14 settimane: CT-P13 (0,2) ; Remicade® (0,5) 30 settimane: CT-P13 (0,5); Remicade® (0,5)</p> <p>SF-36 (componente fisica) 30 settimane: CT-P13 (7,6) ; Remicade® (8,5)</p> <p>SF-36 (componente mentale) 30 settimane: CT-P13 (6,5) ; Remicade® (5,2)</p>	<p>Primari: Efficacia (ITT, n=606 pazienti; PP, n=499 pazienti) I due farmaci hanno un profilo di efficacia comparabile</p> <p>ACR20 30 settimane ITT: CT-P13 (60,9%); Remicade® (58,6%) PP: CT-P13 (73,4%); Remicade® (69,7%)</p> <p>Secondari: Efficacia (PP, n=499 pazienti)</p> <p>ACR20 14 settimane: CT-P13 (72,6%); Remicade® (65,3%)</p> <p>ACR50 14 settimane: CT-P13 (39,5%); Remicade® (33,9%) 30 settimane: CT-P13 (42,3%); Remicade® (40,6%)</p> <p>ACR70 14 settimane: CT-P13 (16,5%); Remicade® (13,5%) 30 settimane: CT-P13 (20,2%); Remicade® (17,9%)</p> <p>DAS28-CRP 14 e 30 settimane: CT-P13 (40,9%); Remicade® (39%)</p> <p>EULAR-CRP (buono o moderato) 30 settimane: CT-P13 (85,8%); Remicade® (87,1%)</p> <p>CDAI 30 settimane: CT-P13 (25,2%); Remicade® (23,6%)</p> <p>SDAI 30 settimane: CT-P13 (25,8%); Remicade® (24,4%)</p> <p>Farmacocinetica e farmacodinamica I due farmaci hanno un profilo farmacocinetico e farmacodinamico comparabile</p>

Tabella 1c. Caratteristiche principali degli studi clinici pivotal (PLANETAS¹ e PLANETRA²)

Studi di Comparabilità –CT-P13 <i>versus</i> Remicade		
Fase dello studio	Fase I (PLANETAS)	Fase III (PLANETRA)
Risultati (efficacia/sicurezza/immunogenicità)	<p><u>Immunogenicità</u></p> <p>I due farmaci hanno un profilo di immunogenicità comparabile</p> <p>14 settimane: CT-P13 (9,1%); Remicade[®] (11,0%)</p> <p>30 settimane: CT-P13 (27,4%); Remicade[®] (22,5%)</p> <p><u>Sicurezza (n=250 pazienti)</u></p> <p>I due farmaci hanno un profilo di sicurezza comparabile</p> <p>AEs</p> <p>CT-P13 (64,8%); Remicade[®] (63,9%)</p> <p>AEs correlate al farmaco e più frequenti:</p> <p>↑ALT: CT-P13 (10,9%); Remicade[®] (10,7%)</p> <p>↑AST: CT-P13 (9,4%); Remicade[®] (8,2%)</p> <p>TB latente: CT-P13 (3,9%); Remicade[®] (3,3%)</p> <p>↑γ-glutamilttransferasi: CT-P13 (3,1%); Remicade[®] (4,1%)</p> <p>SAEs</p> <p>Totale: CT-P13 (6 casi); Remicade[®] (8 casi)</p> <p>TB latente: CT-P13 (5 casi); Remicade[®] (4 casi)</p> <p>N. morti = 0</p>	<p><u>Immunogenicità</u></p> <p>I due farmaci hanno un profilo di immunogenicità comparabile</p> <p>14 settimane: CT-P13 (25,4%); Remicade[®] (25,8%)</p> <p>30 settimane: CT-P13 (48,4%); Remicade[®] (48,2%)</p> <p><u>Sicurezza (n= 602 pazienti)</u></p> <p>I due farmaci hanno un profilo di sicurezza comparabile</p> <p>AEs</p> <p>CT-P13 (60,1%); Remicade[®] (60,8%)</p> <p>AEs correlate al farmaco e più frequenti</p> <p>↑ALT: CT-P13 (4%); Remicade[®] (3,7%)</p> <p>↑AST: CT-P13 (2,7%); Remicade[®] (2,7%)</p> <p>TB latente: CT-P13 (4,3%); Remicade[®] (4,7%)</p> <p>Reazioni locali: CT-P13 (6,6%); Remicade[®] (8,3%)</p> <p>SAEs</p> <p>Totale:CT-P13 (30 casi); Remicade[®] (21 casi)</p> <p>TB attiva: CT-P13 (30 casi); Remicade[®] (21 casi)</p> <p>N. morti = 0</p>
N. pazienti che concludono lo studio	Totale = 229 CT-P13 (n=113); Remicade [®] (n=116)	Totale = 515 CT-P13 (n=255); Remicade [®] (n=260)

Note: per ulteriori informazioni consultare il sito dell'EMA:

Inflectra™: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf

Remsima™: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf

Legenda studi di comparabilità – 2 Studi PIVOTAL

ACR20/ ACR50/ ACR70: American College of Rheumatology 20%/50%/70%; AEs: Adverse Events; ALT: alanina amminotransferasi; anti-CCP: anti cyclic citrullinated peptide; ASAS20 o ASAS40: Ankylosing Spondylitis International Working Group criteria; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; AST: aspartato amminotransferasi; AUC (µg·h/ml): area sotto la curva; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CDAI: Clinical Disease Activity Index; SDAI: Simplified Disease Activity Index; C_{max} (µg/ml): concentrazione sierica massima; C_{min}(µg/ml): concentrazione sierica minima; CRP: C-reactive protein; CT-P13: infliximab biosimilare; DAS28-CRP: Disease Activity Score 28 (response CRP); ESR: erythrocyte sedimentation rate; EULAR-CRP: European League Against Rheumatism response criteria (response CRP); FR: rheumatoid factor; Remicade[®]: infliximab originator; SAEs: Serious Adverse Events; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36: Medical Outcomes Study Short-form Health Survey; TB latente: tubercolosi latente; t_{max} (h): tempo per raggiungere la C_{max}.

Conclusioni sugli studi di comparabilità

I due studi di comparabilità PLANETAS e PLANETRA hanno dimostrato che CT-P13 è equivalente a Remicade® in termini di proprietà farmacocinetiche nei pazienti con spondilite anchilosante¹ e in termini di efficacia in pazienti con artrite reumatoide². In entrambi gli studi CT-P13 era generalmente ben tollerato con un profilo di sicurezza simile a quello del Remicade®. Dai dati sull'immunogenicità è emerso che la proporzione di pazienti che ha sviluppato anticorpi anti-farmaco era simile sia in coloro che erano trattati con CT-P13 sia in quelli in trattamento con Remicade®⁽¹⁻³⁾.

Tabella 2. Estensione degli studi Pivotal (PLANETAS, PLANETRA): studi di switch completati e disponibili come “Abstract”

Studio	Obiettivi	Disegno/ Popolazione	Condizione clinica	Durata/Farmaco	Efficacia/Sicurezza (al termine dello studio)
<p>NCT01571219⁴ An Extension Study to Demonstrate Long-Term Efficacy and Safety of CT-P13 When Co-administered With Methotrexate in Patient With Rheumatoid Arthritis Who Were Treated With Infliximab (Remicade or CT-P13) in Study CT-P13</p>	<p>Efficacia/sicurezza a lungo termine del CT-P13. Estensione dello studio Pivotal (Planetra)</p>	<p>In aperto/ 158 pz in trattamento con CT-P13 continuano con CT-P13 (gruppo mantenimento) 144 pz in trattamento con Remicade® passano a CT-P13 (gruppo switch)</p>	<p>Artrite reumatoide</p>	<p>Ulteriori 48 settimane dalla fine dello studio Pivotal/CT-P13 (3 mg/kg/infusion ev)</p>	<p>Tassi remissione (simili tra i due gruppi) ACR20/50/70 gruppo mantenimento (72.2%; 48.3%; 24.5%) gruppo switch (71.8%; 51.4%; 26.1%) EULAR-CRP gruppo mantenimento (81.5%) gruppo switch (76.8%) Pz con anticorpi anti-farmaco gruppo mantenimento (46.4%) gruppo switch (49.6%) Pz con eventi avversi (simile tra i due gruppi) reazione al sito di iniezione: gruppo mantenimento (6.3%) gruppo switch (2.8%) nessuna infezione da TBC tumori: gruppo mantenimento (no.=1) gruppo switch (no.=4)</p>
<p>NCT01571206⁵ An Extension Study to Demonstrate the Equivalence of Long-Term Efficacy and Safety of CT-P13 in Patients With Ankylosing Spondylitis Who Were Treated With Infliximab (Remicade or CT-P13) in Study CT-P13</p>	<p>Efficacia/sicurezza a lungo termine del CT-P13. Estensione dello studio Pivotal (Planetas)</p>	<p>In aperto 88 pz in trattamento con CT-P13 continuano con CT-P13 (gruppo mantenimento) 86 pz in trattamento con Remicade® passano a CT-P13 (gruppo switch)</p>	<p>Spondilite anchilosante</p>	<p>Ulteriori 48 settimane dalla fine dello studio Pivotal/CT-P13 (5 mg/kg/infusion ev)</p>	<p>Tassi remissione (simili tra i due gruppi) ASAS20/ASAS40 gruppo mantenimento (80.7%; 63.9%) gruppo switch (76.9%; 61.5%) ASAS gruppo mantenimento (27.7%) gruppo switch (28.2%) Pz con anticorpi anti-farmaco gruppo mantenimento (25.0%) gruppo switch (30.7%) Pz con eventi avversi gruppo mantenimento (48.9%) gruppo switch (71.4%) reazione al sito di iniezione: gruppo mantenimento (5.6%) gruppo switch (2.3%) infezione da TBC (1 in ogni gruppo) tumori: gruppo mantenimento (no.=1) gruppo switch (no.=0)</p>

Conclusioni degli studi di estensione degli studi Pivotal (PLANETAS, PLANETRA): studi di switch

Dagli studi di estensione^{4,5} si conferma la efficacia e sicurezza del CT-P13 sul lungo termine. Nei pazienti con artrite reumatoide e spondilite anchilosante il CT-P13 si è dimostrato efficace e sicuro durante i 2 anni di estensione degli studi, sia nei pazienti che hanno continuato con CT-P13 (gruppo di mantenimento) sia in coloro che sono passati da Remicade® a CT-P13 (gruppo di switch). Nessun rischio di immunogenicità è emerso dagli studi di switch (Tabella 2).

Comparabilità indiretta tra CT-P13 e altri farmaci biologici per il trattamento dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati delle due meta analisi^{6,7} che confrontavano indirettamente efficacia e sicurezza di CT-P13 e altri farmaci biologici (abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, rituximab e tocilizumab) a partire dagli studi originali condotti verso il placebo.

Sebbene le comparabilità indirette abbiano delle limitazioni, dal confronto non sono emerse differenze significative tra CT-P13 e gli altri farmaci considerati sia in termini di efficacia sia di sicurezza.

Estrapolazione dei dati clinici di efficacia e sicurezza per le altre indicazioni per le quali è approvato

Le linee guida del CHMP per la registrazione degli anticorpi monoclonali biosimilari (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010), prevedono che l'estrapolazione dei dati clinici di efficacia e sicurezza per le altre indicazioni per le quali è approvato l'anticorpo monoclonale Remicade®, non specificamente studiate durante lo sviluppo clinico del biosimilare, è possibile sulla base dell'esercizio di comparabilità.

Il principale meccanismo d'azione di infliximab è a livello del recettore TNF-alfa. Altri potenziali meccanismi indotti dal legame di infliximab con il tmTNF includono il *reserve signaling* (che può indurre apoptosi o soppressione di citochine) o citotossicità anticorpo-dipendente (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC). Si ritiene che la neutralizzazione del sTNF e tmTNF da parte dell'infliximab sia responsabile dell'efficacia nell'artrite reumatoide impedendo le funzioni mediate dal recettore del TNF-alfa.

Si ritiene che gli effetti dell'infliximab nell'infiammazione sinoviale siano paragonabili nelle diverse forme di artrite e che questi stessi effetti siano anche coinvolti nell'artrite psoriasica.

Invece più meccanismi sono probabilmente coinvolti nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), che sono collegati al legame dell'infliximab con tmTNF determinando il *reserve* e funzioni correlate alla regione Fc dell'anticorpo.

In aggiunta sono stati condotti diversi esperimenti che permettono di concludere, con un elevato livello di probabilità, che le differenze rilevate nella afucosilazione e nel legame con FcγRIIIa non sono clinicamente rilevanti.

È stato recentemente dimostrato che infliximab è in grado di attivare un sottoinsieme di macrofagi che si ritiene siano coinvolti nella guarigione della mucosa intestinale nelle malattie infiammatorie croniche intestinali.

L'attivazione dei monociti/macrofagi indotta da CT-P13 o da Remicade® promuove in maniera paragonabile la guarigione di una ferita artificiale, indotta in colture di cellule epiteliali di colon. Inoltre, da altri esperimenti condotti in vitro è emerso che CT-P13 e Remicade® hanno azioni paragonabili sia per quanto riguarda la stimolazione di citochine da cellule epiteliali umane sia per quanto riguarda l'apoptosi delle cellule epiteliali umane mediata dal blocco del sTNF.

Conclusioni sugli studi di estrapolazione

Utilizzando diversi modelli sperimentali, considerati rappresentativi delle condizioni fisiopatologiche e dei meccanismi di azione di infliximab, sono state fornite prove convincenti che la differenza rilevata nella quantità della componente afucosilata non ha un impatto clinicamente rilevante sull'efficacia e la sicurezza di CT-P13, in particolare nelle IBD.

Ulteriori dati in vitro a partire da cellule intestinali umane stanno ulteriormente supportando l'estrapolazione dei dati clinici per IBD.

In un position statement⁸ della European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), i cui autori dichiarano conflitti di interesse, veniva affermato che la presenza di piccole modificazioni nella struttura molecolare del biosimilare potrebbero avere effetti clinicamente significativi in termini di efficacia, immunogenicità e sicurezza, mettendo quindi in discussione l'estrapolazione delle indicazioni di CT-P13 alle IBD. Nel documento veniva inoltre sottolineata la necessità di condurre già in fase pre-registrativa degli studi clinici specifici per le suddette indicazioni. Questa posizione è stata recentemente ripresa da altre società scientifiche italiane⁹. In risposta a queste considerazioni, EMA ha ribadito che i dati disponibili nel dossier registrativo sia degli studi preclinici che degli studi clinici condotti nelle popolazioni più sensibili al meccanismo d'azione e sicurezza del farmaco sono sufficienti per estrapolare le indicazioni di CT-P13 alle IBD¹⁰.

Dati preliminari sull'utilizzo di CT-P13 nella popolazione adulta e pediatrica con IBD sono stati presentati recentemente all'ECCO. Gli studi non hanno evidenziato differenze di efficacia e sicurezza tra i due farmaci (<https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstracts/abstracts-2015.html>).

Studi in corso su CT-P13 registrati su [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/home) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>)

È attualmente in corso uno studio norvegese randomizzato (The NOR-SWITCH Study) in doppio cieco sull'efficacia e sicurezza dello switch da Remicade® a CT-P13 in tutte le indicazioni cliniche approvate (artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, colite ulcerativa, morbo di Crohn). Lo studio prevede di includere 500 pazienti e i risultati sono previsti per Maggio 2016.

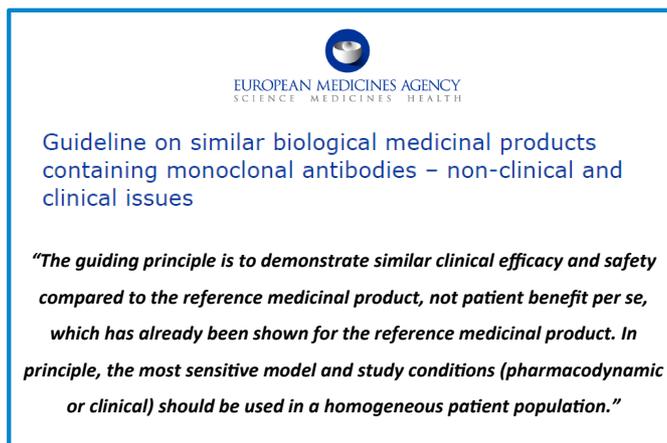
Altri 4 studi clinici su CT-P13 nel trattamento delle malattie croniche intestinali sono tuttora in corso (Tabella 3).

Tabella 3. Studi in corso su CT-P13 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>)

NCT Number/ Titolo studio	Obiettivi	Disegno	Popolazione (n)	Condizione clinica	Durata	Farmaco
NCT02148640 The NOR-SWITCH Study A randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of switching from innovator infliximab to biosimilar infliximab compared with continued treatment with innovator infliximab in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis, crohn's disease and chronic plaque psoriasis the nor-switch study	Efficacia/ sicurezza di switch dal Remicade® a CT-P13	Randomizzato, doppio cieco, gruppi paralleli	500	Artrite reumatoide; spondilite anchilosante; artrite psoriasica; colite ulcerativa; morbo di Crohn	52 settimane	Remicade® vs CT-P13
NCT02096861 Demonstrate Non inferiority in Efficacy and to Assess Safety of CT-P13 in Patients With Active Crohn's Disease	Efficacia/ sicurezza	Randomizzato, gruppi paralleli	214	Morbo di Chron	6 settimane	CT-13 vs Remicade®
NCT02096861 Early Serum Infliximab Levels in Severe Ulcerative Colitis. (EaSiFx)	Farmacocinetica/ farmacodinamica	Singolo gruppo, in aperto	10	Colite ulcerosa	10 giorni	Remicade® vs CT-P13
NCT02332460 Infusion Related Reactions in Patients Receiving Infliximab	Incidenza di reazioni al sito di iniezione, risposta immunogenica	Osservazionale prospettico	100	Malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD)	62 settimane	Remicade® vs CT-P13
NCT02326155 To Evaluate the Safety and Efficacy of Remsima™ in Patients With Crohn's Disease (CD) or Ulcerative Colitis (UC)	Efficacia/ sicurezza	Osservazionale prospettico	500	Morbo di Chron Colite ulcerosa	5 anni	CT-P13

CONSIDERAZIONI GENERALI

Nella valutazione della documentazione scientifica a supporto di un biosimilare è fondamentale ricordare che EMA, nel programma di sviluppo, non richiede di dimostrare “de novo” l’efficacia clinica del biosimilare per il paziente, come invece è stata richiesta per Remicade®, ma un esercizio di comparabilità clinica rispetto a Remicade®. In altri termini, la valutazione del profilo di beneficio/rischio del biosimilare viene valutata nel confronto di “comparabilità” del biosimilare rispetto a Remicade® di riferimento sulla base di studi di confronto effettuati a livello di qualità del prodotto, in fase preclinica e clinica.



Quindi scopo principale di un'applicazione per la registrazione di un farmaco biosimilare è dimostrare la somiglianza tra il biosimilare e Remicade®. In questa ottica, se gli studi analitici e preclinici dimostrano che il biosimilare è sufficientemente simile a Remicade®, sono ritenuti sufficienti per la valutazione dell’efficacia e della sicurezza studi clinici che confermano la biosimilarità documentata negli studi analitici, preclinici e farmacocinetici.

I dati ad oggi disponibili sono favorevoli a sostenere l’equivalenza terapeutica tra CT-P13 e Remicade® sia nell’artrite reumatoide sia nella spondilite anchilosante. L’efficacia nelle altre indicazioni autorizzate è invece avallata dal processo di estrapolazione, che è un principio scientifico e regolatorio esercitato da molti anni su tutti i farmaci biologici sia nel caso di importanti variazioni nei processi di produzione sia nel caso dell’immissione in commercio di nuove formulazioni dello stesso farmaco biologico.



Tali processi possono infatti richiedere la conduzione di studi clinici in almeno una delle indicazioni approvate e l'extrapolazione per le altre indicazioni, come avvenuto ad esempio nel 2008 con la darbepoetina (extrapolazione delle indicazioni nei pazienti con anemia e affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia) o più recentemente con l'immissione in commercio del trastuzumab sottocute (extrapolazione delle indicazioni nei pazienti con carcinoma mammario metastatico).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000332/WC500026148.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000240/WC500050890.pdf

È importante inoltre considerare che ogni farmaco biologico (biosimilare e/o originatore) non è mai identico a se stesso ma presenta una naturale variabilità intrinseca (microeterogenicità) associata ai frequenti cambiamenti che nel tempo avvengono a carico dei processi di produzione. Nella maggior parte dei casi non sono richiesti dati clinici aggiuntivi a fronte delle evidenze fornite dagli esercizi di comparabilità, in quanto la dimostrazione di comparabilità non significa dimostrare che un certo farmaco biologico è necessariamente identico a se stesso (prima e dopo i cambiamenti di produzione), ma che è così simile che eventuali differenze non comportano alcun impatto sulla sua efficacia e sicurezza.

Nel caso di Remicade® sono ad esempio riportati più di 35 cambiamenti nei processi di produzione dal momento dell'immissione in commercio al 2013¹¹, alcuni dei quali hanno richiesto estesi esercizi di comparabilità.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500126896.pdf

Questi cambiamenti nei processi di produzione comportano anche differenze nel profilo di glicosilazione delle frazioni con attività biologica (frazione Fc e Fab) che sono coinvolte in diversa misura nei meccanismi d'azione secondari e nella loro efficacia terapeutica (es. attività ADCC).

Anche in questo caso è importante sottolineare che frequenti differenze nei profili di glicosilazione sono stati osservati tra diversi lotti di rituximab, etanercept e darbepoetina prodotti tra il 2007 e il 2011, senza che siano emerse evidenze di alterata efficacia o sicurezza nella pratica clinica o che siano stati richiesti studi clinici aggiuntivi al produttore.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500126896.pdf

Sebbene gli aspetti relativi agli studi preclinici non rientrino tra gli obiettivi di questo documento, può essere importante sottolineare che sulla base dell'esercizio di comparabilità tra CT-P13 e Remicade® è emerso che l'unica differenza è la presenza di una quantità minore della componente afucosilata che si traduce in un più basso legame con il recettore Fcγ-R11a con conseguente minima riduzione dell'attività ADCC. Per un ulteriore approfondimento su tali aspetti si rimanda ai documenti dell' EPAR:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf

Tali differenze sono tuttavia risultate dello stesso ordine di grandezza delle differenze nell'attività ADCC osservate tra i differenti lotti di rituximab e ritenute clinicamente non significative¹².

La piena confidenza del medico sulla sicurezza d'impiego è cruciale nel momento in cui si assume in prima persona la responsabilità di iniziare un nuovo trattamento con un biosimilare o di sostituirlo ad un originatore in corso di trattamento (switch). La valutazione dell'autorità regolatoria è un riferimento sostanziale e necessario ma non è sufficiente nella pratica clinica, dove è indispensabile una chiara presa di posizione e responsabilizzazione da parte dell'autorità sanitaria nazionale o regionale. A riguardo arriva una interessante e stimolante novità da oltre Manica: a luglio 2015 il NICE, National Institute for Health and Care Excellence, ha pubblicato un documento che illustra come l'autorità sanitaria inglese stia operando in maniera attiva a favore dell'introduzione dei biosimilari nei formulari ospedalieri e più precisamente, passando dalla teoria alla pratica, ha coinvolto due strutture del National Health Service inglese, gli University College Hospitals di Londra e lo University Hospital di Southampton¹⁴. In quest'ultimo è stato avviato, di comune accordo con i clinici, un progetto di valutazione della tollerabilità e sicurezza della pratica di switch con il biosimilare di infliximab, in un programma che prevede un monitoraggio intensivo e una raccolta dati periodica. I risultati preliminari sono attesi nei prossimi mesi.

L'esperienza in corso in Inghilterra appare interessante e stimolante per alcune sue peculiarità: in primo luogo, sembrerebbe proprio che l'autorità sanitaria sia disponibile a condividere la responsabilità di progetti pilota sull'introduzione dei biosimilari nei formulari ospedalieri, dando il proprio avallo e un supporto metodologico. In secondo luogo la prescrizione dei biosimilari e, in particolare, lo switch non è abbandonato al principio della responsabilità del prescrittore, ma diviene parte di un progetto concreto, sviluppato in comune con i clinici e condiviso in termini gestionali dai diversi attori sanitari coinvolti. Più semplicemente dunque, il clinico convinto del biosimilare non è lasciato da solo. Volendo considerare il biosimilare di infliximab prodromico alla disponibilità dei prossimi biosimilari in oncologia, il suo successo è condizionante per il raggiungimento dell'obiettivo di liberare risorse economiche pubbliche nel prossimo quinquennio. Un approccio proattivo come quello inglese può riuscirci.

Una chiara risposta al timore dei clinici in merito passaggio dal medicinale biologico originatore al biosimilare, ritenuto da molti rischioso per la possibilità di una ridotta risposta terapeutica e per l'aumentato rischio di effetti indesiderati, è rappresentata dalla posizione dell'agenzia regolatoria finlandese (Fimea, Finnish Medicines Agency), che ha recentemente espresso parere favorevole all'intercambiabilità dei farmaci biologici originator con i biosimilari¹⁵.

La posizione di Fimea rappresenta un'importante presa di posizione, nonostante sia da intendersi come una raccomandazione per il solo sistema sanitario finlandese. Fimea conclude, infatti, che i biosimilari sono intercambiabili con i loro prodotti di riferimento sulla base delle seguenti osservazioni: (i) gli switch tra prodotti biologici (inclusi quelli tra originator e biosimilari) sono molto frequenti nella pratica clinica e solitamente non comportano rischi; (ii) ad oggi non vi è

alcuna evidenza di effetti avversi dovuti al passaggio da un prodotto di riferimento ad un biosimilare; (iii) i presupposti teorici di presunti effetti avversi associati allo switch sono deboli; e infine, (iv) il rischio di effetti avversi dei biosimilari è ritenuto essere simile al rischio associato alle modifiche nel processo di fabbricazione di un prodotto biologico.

In conclusione, a fronte della normale microeterogenicità dei farmaci biologici e del fatto che il processo di estrapolazione delle indicazioni è comunemente impiegato anche per i farmaci Remicade[®], le differenze nel profilo di glicosilazione osservate tra CT-P13 e il Remicade[®] così come l'extrapolazione di alcune indicazioni d'uso non dovrebbero rappresentare un ostacolo alla prescrizione del biosimilare ed al suo impiego sia nei soggetti di nuova diagnosi sia in quelli già in trattamento con il farmaco Remicade[®].

CONCLUSIONI

Dalla ricerca bibliografica, condotta utilizzando le principali banche dati, sono stati identificati 191 articoli, di cui 17 sono stati classificati come clinical trials e 174 come: rassegne, lettere, editoriali, case report, interviste, studi osservazioni, studi di farmaco-economia, meta-analisi e altri studi (Figura 1). I dati più rilevanti e consistenti, per numerosità e outcome, emergono dagli studi pivotal (tabella 1a, 1b, 1c) e dagli studi post autorizzativi.

Studi pivotal presentati ad EMA

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha stabilito che CT-P13 mostra un profilo di qualità, sicurezza (compresa reazioni immunogeniche) ed efficacia comparabile a Remicade[®] (biosimilare di riferimento). L'approvazione è stata rilasciata sulla base dei due studi pivotal.

Lo studio PLANETAS¹ condotto in pazienti con spondilite anchilosante ha mostrato un profilo farmacocinetico comparabile a quello di Remicade[®] allo steady state con un intervallo di confidenza per il rapporto di entrambi i parametri primari (C_{max} e AUC) compreso tra 93% e 116%, ben all'interno dell'intervallo standard di bioequivalenza compreso tra 80% e 125%.

Lo studio PLANETRA² condotto su pazienti con artrite reumatoide ha raggiunto il suo end-point primario in quanto l'intervallo di confidenza al 95% per la differenza in ACR20 era contenuto entro il margine predefinito di equivalenza ($\pm 15\%$).

La percentuale di pazienti con eventi avversi, riportata negli studi, era simile tra i due gruppi (CT-P13 e Remicade[®]). Sebbene si siano osservati tre casi di TB attiva nel gruppo CT-P13 e zero nel gruppo Remicade[®] (studio PLANETRA), sulla base di una valutazione globale sui dati di sicurezza il CHMP di EMA ha concluso che le differenze osservate nei due gruppi erano probabilmente dovute al caso.

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf)

Non sono emerse differenze significative tra CT-P13 e Remicade® e per quanto concerne le reazioni avverse gravi dovute all'infusione del farmaco, comprese reazioni anafilattiche e ipertensione. Inoltre, le analisi confermano che il profilo di immunogenicità era paragonabile tra CT-P13 e Remicade®.

L'EMA ha approvato CT-P13 per tutte le indicazioni per cui è stato registrato il Remicade®, (artrite reumatoide, spondilite anchilosante, morbo di Chron, colite ulcerativa, artrite psoriasica, psoriasi) sulla base del processo di estrapolazione che è un principio scientifico e regolatorio esercitato da molti anni.

L'estrapolazione si è basata sui risultati di dettagliati studi di comparabilità *in vitro* e *ex vivo* ottenuti su tutte le attività di Remicade® e CT-P13 inclusi esperimenti specificamente rilevanti per le malattie infiammatorie intestinali. Studi e registri post-autorizzativi, inclusi trial comparativi vs Remicade in pazienti con morbo di Chron, forniranno ulteriori dati sull'efficacia di CT-P13 nel trattamento delle malattie infiammatorie intestinali.

L'EMA ha inoltre richiesto per CT-P13 un *Risk Management Plan* post autorizzativo con lo scopo di specificare le procedure che la ditta produttrice intende adottare e gli studi clinici da condurre per confermare che il farmaco non presenti alcuna differenza in termini di sicurezza (inclusa la risposta immunogenica) rispetto al farmaco di riferimento. Infezioni gravi, compresa la tubercolosi saranno attentamente monitorate a lungo termine e in coorti di pazienti più ampie.

In particolare è richiesto un primo rapporto sulla sicurezza entro 6 mesi dall'autorizzazione. Successivamente saranno richiesti rapporti periodici in accordo con quanto richiesto dalla normativa europea.

Studi post-autorizzativi

Studi di switch: due studi (disponibili come conference abstracts) condotti in 302 pazienti con artrite reumatoide e in 174 con spondilite anchilosante hanno dimostrato che nei pazienti che passano (switch) da Remicade® a CT-P13 il profilo di sicurezza ed efficacia, a lungo termine, è paragonabile a quello dei pazienti che continuano ad essere trattati con l'CT-P13^{4,5}.

Studi di sorveglianza su specifiche condizione di safety

Uno studio di fase IV (disponibile come conference abstract) condotto in 856 pazienti con artrite reumatoide o spondilite anchilosante sull'uso del test QuantiFERON®-TB- Gold test (QTF). Lo studio dimostra l'utilità del test nei pazienti trattati durante il primo anno con gli agenti anti-TNF, per individuare i casi di TB latente, in particolare nei paesi a rischio elevato di TB¹³.

Studi in corso CT-P13

In Norvegia è attualmente in corso uno studio, il NOR-switchstudy, che sta valutando il profilo di sicurezza ed efficacia, a lungo termine, dei pazienti che passano (switch) da Remicade® a CT-P13 rispetto a coloro che continuano il trattamento con l'CT-P13, per tutte le indicazioni per cui è stato approvato sia il Remicade® sia il CT-P13 (artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, colite ulcerativa, morbo di Crohn e psoriasi a placche).

In conclusione, allo stato attuale delle evidenze scientifiche prodotte non esistono dati significativi contrari alla comparabilità di meccanismo d'azione, cinetica, efficacia e sicurezza di CT-P13 rispetto a Remicade®.

IRCCS- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

M. Baviera, C. Franchi, I. Marzona, A. Nobili, L. Pasina, MC. Roncaglioni

Tutti gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

Aggiornato al 23 Novembre 2015

Bibliografia

1. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, Mikazane H, Gutierrez-Ureña S, Lim M, Lee YA, Lee SJ, Kim H, Yoo DH, Braun J. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605–12.
2. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, Kovalenko V, Prodanovic N, Abello-Banfi M, Gutierrez-Ureña S, Morales-Olazabal L, Tee M, Jimenez R, Zamani O, Lee SJ, Kim H, Park W, Müller-Ladner U. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613–20.
3. McKeage K. A review of CT-P13: an Infliximab biosimilar. *BioDrugs* 2014; 28:313-21.
4. Hanyang D-H Y, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre EB, Lanzon A, Baranauskaite A, Wiland P, Abud-Mendoza C, Oparanov B, Smiyan S, Son YK, Park W, Müller-Ladner U. Efficacy and safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between continued CT-P13 and switching from infliximab to CT-P13. *Arthritis and Rheumatism* 2013;65:12(3319).
5. Park W, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, Mikazane H, Lee Y-A, Smiyan S, Lim M-J, Kadinov V, Abud-Mendoza C, Son Y.K, Yoo D.-H, Braun J. Efficacy and Safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with Ankylosing Spondylitis: comparison between continued CT-P13 and switching from infliximab to CT-P13. *Arthritis and Rheumatism* 2013; 65:12(3326).
6. Baji P, Péntek M, Czirják L, Szekanecz Z, Nagy G, Gulácsi L, Brodszky V. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. *Eur J Health Econ* 2014;15 Suppl 1:S53-S64.
7. Baji P, Péntek M, Szántó S, Géher P, Gulácsi L, Balogh O, Brodszky V. Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Health Econ* 2014;15 Suppl 1:S45-S52.
8. Danese S, Gomollon F; Governing Board and Operational Board of ECCO. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis*. 2013;7:586-9.
9. Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, Orlando A, Danese S, Olivieri I; SIR, SIDeMaST, and IG-IBD. The use of biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmun Rev.* 2014;13:751-5.
10. Kurki P, Bielsky MC; Working Party on Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products (BMWP) of Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). ECCO position challenged by European drug regulators. *J Crohns Colitis*. 2014;8:258.
11. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *AnnRheumDis*. 2013 Mar;72:315-8.
12. Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H, Grau R. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol*. 2011;29:310-2.
13. Yoo DH, Shevchuk S, Ramiterre E, Kovalenko V, Tee M, Tobias Arteaga E, Morales Olazabal L, Baranauskaite A, Bukauskiene L, Lim MJ, Lee Y-A, Rednic S, Ahn C, Kim H, Park W. "Local tuberculosis incidence affects the rate of positive conversion in the Quantiferon®-TB gold test among patients receiving infliximab or CT-P13 therapy.". *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):426.

14. NICE. (2015a). *Introducing biosimilar versions of infliximab: Inflectra and Remsima*. NICE technology appraisal support [HTTA329]. Retrieved 31/08/2015, 2015, from <https://www.nice.org.uk/guidance/htta329>.
15. http://www.fimea.fi/instancedata/prime_product_julkaisu/fimea/embeds/fimeawwwstructure/29197_Biosimilaarien_vaihtokelpoisuus_EN.pdf