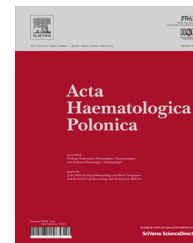




Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review****Rytuksymab – pierwsze biopodobne przeciwciała monoklonalne w hematoonkologii****Rituximab – the first biosimilar monoclonal antibodies in hematooncology****Krzysztof Giannopoulos^{1,*}, Tomasz Wróbel², Wojciech Jurczak³, Sebastian Giebel⁴, Iwona Hus⁵, Wiesław Wiktor Jędrzejczak⁶, Tadeusz Robak⁷**¹Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; Oddział Hematologiczny Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie, Polska²Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska³Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie, Polska⁴Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Polska⁵Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska⁶Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska⁷Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 11.10.2017

Zaakceptowano: 17.10.2017

Dostępne online: 04.11.2017

Słowa kluczowe:

- rytuksymab
- przeciwciała monoklonalne
- leki biopodobne
- ekstrapolacja
- ASSIST-FL
- GP2013
- CT-P10

A B S T R A C T

The introduction of biosimilars can increase the availability of effective and life-saving therapies, while reducing their costs. Biosimilar and reference biological drugs are functionally the same molecules, identical in quality, biological activity, safety profile, immunogenicity and therapeutic efficacy. Recently, two pivotal registration studies for rituximab biosimilars have been summarized. In patients with follicular lymphoma (FL), the efficacy and safety of rituximab GP2013 was assessed in ASSIST-FL phase III clinical trial. At median follow-up of 11.6 months, the primary endpoint was achieved, in the GP2013 group overall response was 87% (271/311 patients) and 88% (274 /313 patients) in the reference arm). The incidence of adverse events and severe toxicities was similar in both groups. In the second study of 140 patients with FL, the overall response was 97.0% (64 of the 66 patients) in the CT-P10 group and 92.6% (63 of the 68 patients) in the group treated with rituximab. Treatment-emergent adverse events were reported for 83% (58 of 70 patients) in the CT-P10 treatment group and 80% (56 of 70) in the reference rituximab treatment group. Results of these

* Adres do korespondencji: Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, ul. Chodźki 4a, 20-950 Lublin, Polska. Tel.: +48 814486630; Fax: +48 814486634.

Adres email: giannop@wp.pl (K. Giannopoulos).

<https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.10.003>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Keywords:

- Rituximab
- Monoclonal antibodies
- Biosimilars
- Extrapolation
- ASSIST-FL
- GP2013
- CT-P10

studies indicate similar activity and toxicity profile of GP2013 and CT-P10 to the original rituximab.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

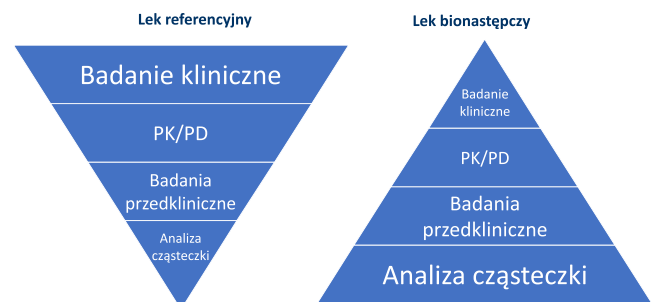
Terapie biologiczne stosowane są obecnie coraz częściej w onkologii i hematoonkologii. Jedną z ważniejszych i najszybciej rozwijających się klas leków biologicznych są przeciwciała monoklonalne [1]. W latach 90. XX wieku przeciwciała monoklonalne stanowiły około 10% wszystkich nowych rejestracji wśród leków biologicznych, podczas gdy w roku 2014 – już około 27%. Ze względu na dużą skuteczność terapeutyczną leków biologicznych ta część rynku farmaceutycznego rozwija się niezwykle dynamicznie, jednak wysokie koszty terapii biologicznych stanowią coraz większe obciążenie finansowe dla systemów opieki zdrowotnej. Szacuje się, że globalne koszty leczenia lekami biologicznymi w przeciągu dziesięciu najbliższych lat wzrosną o 83%, osiągając wielkość wydatków >253 miliardów dolarów [2]. Rozwiązaniem problemu wysokich, a niekiedy bardzo wysokich, kosztów terapii biologicznych może być wprowadzanie na rynek leków biopodobnych w przypadku utraty ochrony patentowej leków oryginalnych. Dodatkowo dzięki obniżeniu kosztów zwiększa się dostępność leczenia nowoczesnymi lekami. Dotychczasowe, największe doświadczenia dotyczące leków biopodobnych są związane z wprowadzeniem biopodobnych preparatów G-CSF i erytropoetyny. Pojawienie się tych leków zwiększyło dostępność do terapii G-CSF we wszystkich krajach europejskich, przy jednoczesnej istotnej redukcji cen [3]. Co ważne, żaden z dotychczas zarejestrowanych w UE produktów biopodobnych nie spowodował niespodziewanych objawów związanych z bezpieczeństwem terapii. Pojawienie się na rynku biopodobnego rytuksymabu stanowi nowy rozdział w hematoonkologii. Obecnie rytuksymab lub schematy zawierające rytuksymab są standardem postępowania terapeutycznego we wszystkich nowotworach wywodzących się z limfocytów B i wykazujących ekspresję antygenu CD20 [4].

Leki biopodobne – ogólna koncepcja, całość dowodów (totality of evidence)

Lek biopodobny (bionastępczy, biosimilar) jest odpowiednikiem oryginalnego (referencyjnego) leku biologicznego, wprowadzanym na rynek po wygaśnięciu patentu leku oryginalnego. Wszystkie leki biologiczne, zarówno leki referencyjne, jak i leki bionastępcze są złożonymi kompleksami białkowymi, wytwarzanymi przez żywe komórki, zmodyfikowane technikami inżynierii genetycznej. Wszystkie białka, które występują w przyrodzie wykazują pewien stopień naturalnej zmienności, także leki będące cząsteczkami

białkowymi nigdy nie są identyczne. Różnice te dotyczą w jednakowym stopniu leków bionastępczych w stosunku do biologicznych leków referencyjnych, jak i poszczególnych serii leku biologicznego, które również różnią się między sobą. Ponadto, w procesach wytwarzania leków biologicznych mogą zachodzić zmiany produkcyjne mające na celu np. zwiększenie wydajności procesu produkcji czy uzyskanie lepiej oczyszczonego produktu. Każda tego typu zmiana produkcyjna jest ściśle kontrolowana i musi zostać zgłoszona i zatwierdzona przez Europejską Agencję Leków (EMA). Zmiany w strukturze produktu nie mogą wpływać na jego aktywność biologiczną, immunogenność, skuteczność terapeutyczną i profil bezpieczeństwa. W praktyce oznacza to, że produkt referencyjny też staje się biosymilarem w stosunku do produktu wyjściowego, gdyż nie jest z nim identyczny [5, 6]. Oznacza to również, że wprowadzenie zmiany w procesie wytwarzania leku biologicznego i rozwój leku biopodobnego są sytuacjami analogicznymi (Ryc. 1).

Lek biopodobny i referencyjny mają identyczną sekwencję aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym (tj. strukturę pierwszorzędową), a organizacja przestrzenna łańcuchów



Ryc. 1 – Odmienne podejście do rozwoju leku biologicznego – oryginalnego (referencyjnego) i bionastępczego
 Głównym celem w procesie rejestracyjnym leku oryginalnego jest scharakteryzowanie i potwierdzenie efektu klinicznego. Głównym celem w procesie rejestracji leku bionastępczego jest wykazanie podobieństwa do znanego leku referencyjnego. Badania kliniczne leku biopodobnego projektowane są jako tzw. badanie non-inferiority i mają one udowodnić, że lek biopodobny, podawany w tej samej dawce co lek referencyjny, jest wobec niego równoważny, a drobne różnice mieszczą się w granicach wcześniej zdefiniowanych przez władze rejestracyjne.

Fig. 1 Different approach of the development of biological drug – original (reference) and biosimilar

białkowych (tj. struktura drugo-, trzecio- i czwartorzędowa) jest nie do rozróżnienia przy wykorzystaniu nawet najbardziej czułych aktualnie dostępnych metod analitycznych [7]. W procesie wytwarzania leku biologicznego (oryginalnego oraz biopodobnego) dochodzi do modyfikacji potranslacyjnych łańcuchów białkowych i na tym etapie mogą powstać ewentualne różnice strukturalne, które można wykazać w badaniach analitycznych. Różnice te nie mogą mieć jednak żadnego znaczenia klinicznego, co musi być potwierdzone w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Lek biopodobny i referencyjny lek biologiczny funkcjonalnie są zatem tą samą cząsteczką o tożsamych profilach bezpieczeństwa i skuteczności [8]. Wytyczne, zarówno Europejskiej Agencji Leków (EMA), jak i Amerykańskiej Agencji Leków (FDA), dotyczące zakresu wymaganych badań przy dopuszczaniu do obrotu biopodobnych produktów leczniczych szczegółowo określają, jakie badania jakościowe, przedkliniczne i kliniczne należy wykonać, aby wykazać tożsamość w zakresie aktywności biologicznej, jakości, bezpieczeństwa i skuteczności (efektu terapeutycznego) leku biopodobnego w stosunku do odpowiedniego leku referencyjnego. Szczegółowej i wnikliwej ocenie podlega także immunogenność leku biopodobnego. Jest ona uważnie oceniana na wszystkich etapach rozwoju produktu, począwszy od etapu analizy jego parametrów jakościowych, a skończywszy na badaniach klinicznych i analizach porejestacyjnych. Aby lek biopodobny uzyskał rejestrację EMA lub FDA, jego immunogenność musi być podobna do immunogenności leku referencyjnego [9, 10].

Zasady rejestracji leków biopodobnych – ekstrapolacja wskazań

W procesach rejestracji leków biopodobnych możliwe jest zastosowanie tzw. ekstrapolacji [11]. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Komisji Europejskiej i EMA, ekstrapolacja jest przeniesieniem danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cząsteczki leku w jednym wskazaniu, dla którego przeprowadzone zostało badanie kliniczne z lekiem biopodobnym, na inne wskazania, dla których zarejestrowany jest już lek oryginalny. Podstawową zasadą ekstrapolacji jest założenie, że opiera się ona na całości dowodów zebranych na wszystkich etapach rozwoju leku biopodobnego, począwszy od badań analitycznych (jakościowych), po badania kliniczne, jak również dowodów naukowych zgromadzonych dla leku referencyjnego. Jest to tzw. koncepcja *totality of evidence* [12, 13]. Podstawą jest istnienie znanego i wspólnego mechanizmu działania leku we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Wówczas możliwe jest przeprowadzenie badania klinicznego III fazy dla leku biopodobnego tylko w jednym wskazaniu klinicznym. Wyniki badań klinicznych dotyczące każdego leku biologicznego (w tym także leków biopodobnych) są bowiem ściśle związane ze strukturą cząsteczki, a zatem to struktura i jej właściwości są najbardziej szczegółowo badane i są przedmiotem największego zainteresowania organów regulacyjnych [14]. Aby jednak ekstrapolacja była możliwa, konieczne jest spełnienie jeszcze kilku innych warunków, oprócz wspomnianego już

wspólnego mechanizmu działania leku dla wszystkich wskazań. Kolejnymi niezbędnymi warunkami jest wykazanie w badaniach analitycznych i przedklinicznych, że lek biopodobny i referencyjny są porównywalne pod względem jakości i biorównoważne pod względem aktywności biologicznej. Ponadto, badanie kliniczne III fazy dla leku biopodobnego musi zostać przeprowadzone w tzw. wskazaniu wrażliwym, z zastosowaniem populacji wrażliwej i ustalonych wrażliwych punktów końcowych. W wyniku tego badania musi zostać wykazane podobne bezpieczeństwo i podobna skuteczność terapeutyczna biosymilaru i leku referencyjnego w badanym wskazaniu wrażliwym. Ekstrapolacja umożliwia wyłącznie przeniesienie danych klinicznych uzyskanych w badaniu III fazy przeprowadzonym we wrażliwej populacji pacjentów. Decyzja ekspertów EMA o ekstrapolacji lub ewentualnym wymogu przeprowadzenia nowych porównawczych badań klinicznych nigdy nie jest automatyczna. Podejmowana jest ona indywidualnie dla każdego leku biopodobnego, na podstawie dogłębnej analizy dostarczonych przez producenta dowodów naukowych i medycznych. Celem ekstrapolacji jest zaoszczędzenie zarówno kosztów związanych z prowadzeniem badań klinicznych dla wszystkich wskazań, jak i czasu koniecznego do przeprowadzenia tych badań. Ideą jest bowiem szybkie wprowadzenie na rynek nowoczesnych terapii i zwiększenie ich dostępności dla oczekujących pacjentów.

Biopodobny rytuksymab – pierwsze biopodobne przeciwciała w hematologii – doświadczenie kliniczne

W roku 2017 na rynek europejski trafiło pierwsze biopodobne przeciwciała monoklonalne przeznaczone do stosowania w hematologii – biopodobny rytuksymab (cząsteczka GP2013). Struktura, aktywność biologiczna, właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz immunogenność tej cząsteczki zostały szczegółowo przeanalizowane w szeregu badań fizykochemicznych, biochemicznych i przedklinicznych, które wykazały bioparównywalność GP2013 we wszystkich tych aspektach w stosunku do rytuksymabu oryginalnego [15]. Dane kliniczne dotyczące skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwa stosowania biopodobnego rytuksymabu GP2013 u chorych na chłoniaka grudekowego (*follicular lymphoma*; FL) pochodzą z badania klinicznego III fazy ASSIST-FL [16]. Chłoniak grudekowy został wybrany jako hematologiczne wskazanie wrażliwe, ze względu na najbardziej homogeną naturę spośród wszystkich wskazań onkologicznych, dla których zarejestrowana jest terapia z użyciem rytuksymabu. R-COP jest z kolei schematem immunochemioterapii, w którym łatwiej można wykazać wpływ przeciwciał monoklonalnych niż w przypadku bardziej intensywnych protokołów. Ze względu na sposób dawkowania (2 podania rytuksymabu w ciągu 6 miesięcy) reumatoidalne zapalenie stawów jest dobrym modelem do badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych [17]. Badanie ASSIST-FL przeprowadzono z udziałem 629 pacjentów ze 159 ośrodków z 22 krajów, a zatem było to jak dotąd największe badanie kliniczne dotyczące zastosowania biosymilarów w onkologii. Badanie ASSIST-FL było badaniem randomizowanym, podwójnie

Tabela I – Najlepsza odpowiedź na podstawie danych uzyskanych po zakończeniu fazy leczenia skojarzonego (dane od pacjentów leczonych zgodnie z protokołem)
Table I – Best response based after immunechemotherapy (data from patients treated according to protocol)

	GP2013-COP (n = 311)	R-COP (n = 313)	Różnica (95%CI)
Odpowiedź ogólna	271 (87%)	274 (88%)	-0,4% (-5,94 do 5,14 [*])
Odpowiedź całkowita	46 (15%)	42 (13%)	–
Odpowiedź częściowa	225 (72%)	232 (74%)	–
Choroba w fazie stabilnej	20 (6%)	20 (6%)	–
Progresja choroby	1 (<1%)	3 (1%)	–
Status nieznany	10 (3%)	6 (2%)	–
Brak danych	9 (3%)	10 (3%)	–

* Ustalony wcześniej zakres równoważności -12% do 12%.

Jeśli nie określono inaczej, dane przedstawiono jako n (%). GP2013-COP = GP2013 plus cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon. R-COP = rytuksymab plus cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon.

zaślepieniem, prowadzonym metodą grup paralelnych, w którym porównywano rytuksymab biopodobny (GR2013) z rytuksymabem referencyjnym (R). Rytuksymab (zarówno biopodobny, jak i oryginalny) stosowano w skojarzeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną i prednizonem (R-COP). Warunkiem włączenia do badania było rozpoznanie zaawansowanego chłoniaka grudkowego uprzednio nieleczonego. Zgodnie z przyjętym protokołem, badanie ASSIST-FL obejmuje fazę leczenia (trwającą 6 miesięcy), fazę terapii podtrzymującej (2 lata) i fazę obserwacji po leczeniu (trwającą do 3 lat po randomizacji). Aktualnie została zakończona faza leczenia i trwa faza terapii podtrzymującej. Pacjenci zostali zrandomizowani w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej 8 cykli GP2013-COP (n = 314) lub grupy otrzymującej R-COP (n = 315).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów pozytywnie odpowiadających na zastosowane leczenie (ORR). Punkty drugorzędowe obejmowały takie parametry skuteczności terapeutycznej, jak: remisja całkowita (CR), remisja częściowa (PR), czas do progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS), a także profil bezpieczeństwa, immunogenność, parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (Tab. I). Analizując pierwszorzędowny punkt końcowy, stwierdzono, że odsetek ORR wynosił 87,1% w grupie rytuksymabu biopodobnego i 87,5% w grupie rytuksymabu referencyjnego. Różnica GP2013-COP – R-COP wyniosła -0,40% (95% CI [-5,94%, 5,14%]). Odsetki CR i PR wyniosły odpowiednio: 14,8% i 72,3% oraz 13,4% i 74,1% dla GP2013-COP i R-COP. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce obu porównywanych produktów (maksymalnym stężeniu leku we krwi pacjenta), immunogenności, tolerancji i częstości występowania działań niepożądanych. Najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna, która występowała z częstością 4,8% i 2,9% odpowiednio w grupach GP2013-COP i R-COP.

Ostatnio w czasopiśmie „The Lancet Haematology” opublikowane zostały również wyniki wciąż trwającego badania III fazy nad biopodobnym rytuksymabem wytwarzanym w Korei – CT-P10 [18]. Analiza miała na celu ocenę skuteczności i farmakokinetyki CT-P10 oraz porównanie do rytuksymabu w schemacie z COP. Badanie, podobnie jak wspomniane wyżej, prowadzone jest w grupie dorosłych chorych na nowo zdiagnozowanego FL w zaawansowanym stadium

(Ann Arbor: III/IV). Badanie podzielono na dwie części: pierwsza dotyczy oceny farmakokinetyki (podgrupa farmakokinetyczna), druga – ewaluacji skuteczności w grupie wszystkich chorych włączonych do tej randomizowanej analizy (pacjenci z grupy farmakokinetycznej oraz chorzy zakwalifikowani do 2. części badania). Głównym punktem końcowym był ORR po 8 cyklach leczenia, który mierzono w całej badanej populacji. Z kolei do farmakokinetycznych, pierwszorzędownych punktów końcowych należały wartość pola pod krzywą (*area under curve*; AUC) oraz maksymalne stężenie leku w surowicy (*maximum concentration*; Cmax) mierzone w cyklu 4 w grupie farmakokinetycznej. Do badania zakwalifikowano 140 chorych. Jak dotąd dostępne są dane do 24. tygodnia terapii indukcyjnej. Ogólną odpowiedź osiągnęło 97,0% (64 na 66 chorych) w grupie leczonej CT-P10 oraz 92,6% (63 na 68 pacjentów) leczonych oryginalnym rytuksymabem. Stosunek najmniejszych kwadratów średnich geometrycznych (CT-P10/rytuksymab) wynosił 102,25% (90% przedział ufności: 94,05–111,17) dla AUC, dla Cmax był równy 100,67% (93,84–108,00). W tym badaniu, podobnie jak w przypadku GP2013, najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia 3./4. związanym z terapią była neutropenia: stopnia 3. – 15 z 70 chorych (21%) z grupy CT-P10 i 7 z 70 (10%) leczonych referencyjnym rytuksymabem. Częstość zdarzeń niepożądanych po CT-P10 jest nieco wyższa niż w trakcie leczenia lekiem referencyjnym: 58 z 70 (83%) pacjentów w grupie leczonej CT-P10 zgłaszało toksyczność, a w ramieniu rytuksymabu – 56 na 70 (80%) przypadków. Odsetek chorych, którzy doświadczyli ciężkiego zdarzenia niepożądanego wymagającego leczenia, wynosił 23% (16/70) w grupie CT-P10 oraz 13% (9/70) w grupie leczonym referencyjnym rytuksymabem.

Podsumowanie

Lek biopodobny i referencyjny lek biologiczny powinny być funkcjonalnie taką samą cząsteczką. W konsekwencji leki biopodobne powinny cechować się taką samą jakością, skutecznością i profilem bezpieczeństwa jak oryginalne leki biologiczne, a stosowanie ich w praktyce klinicznej nie powinno budzić niepokoju i kontrowersji. Wyniki badań klinicznych uzyskiwane po zastosowaniu leku biopodobnego

są bezpośrednią pochodną jego struktury, a zatem w procesie rozwoju leku biopodobnego najwięcej czasu i uwagi poświęca się badaniom jakościowym, których celem jest potwierdzenie identyczności struktury pierwszorzędowej i nieodróżnialności struktur wyższego rzędu cząsteczki leku biopodobnego i leku referencyjnego. Wyniki prowadzonych badań klinicznych są ostatecznym potwierdzeniem, że koncepcja leku biopodobnego sprawdza się w praktyce, czego przykładem są wyniki badania klinicznego III fazy ASSIST-FL, w którym porównywano biopodobny rytuksymab z rytuksymabem oryginalnym. Jednakże to wszystko dotyczy sytuacji, w której doświadczalnie potwierdzono biorównoważność obydwu cząsteczek.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Artykuł powstał przy współpracy z firmą Sandoz. SK/135/04-2017.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2014. *Nat Biotechnol* 2014;32(10):992–1000.
- [2] BioWorld: “Biosimilars: a global perspective of a new market”, available at: http://www.bioworld.com/sites/default/files/img/biosimilars2014_-_sample_0.pdf [Accessed 2017 March].
- [3] IMS Institute of Healthcare Informatics. “Assessing biosimilar uptake and competition in European markets 2014”, available from URL: https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Assessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.Pdf [Accessed 2016 March].
- [4] Solal-Celigny P. Rituximab by subcutaneous route. *Expert Rev of Hematology* 2015;8(2):147–153.
- [5] Vezer B. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin* 2016;32(5):829–834.
- [6] Schiestl M, et al. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 2011;29(4):310–312.
- [7] Brockmeyer C, Seidl A. Binocrit®: assessment of quality, safety and efficacy of biopharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm Prac* 2009;15(2):34–40.
- [8] Weise M, et al. Biosimilars: What clinicians should know. *Blood* 2012;120(26):5111–5117.
- [9] Lemery SJ, et al. FDA's approach to regulating biosimilars. *Clin Cancer Res* 2016;23(8):1882–1885.
- [10] European Commission (EC). “Consensus Information Document: What you need to know about Biosimilar Medicinal Products”, available from URL: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/en/renditions/native> [Accessed 2016 June].
- [11] Weise M, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014;124:3191–3196.
- [12] Strand V, et al. The totality-of-the-evidence approach to the development and assessment of GP2015, a proposed etanercept biosimilar. *CMRO* 2017.
- [13] Curigliano G, et al. Biosimilars: Extrapolation for oncology. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016;104:131–137.
- [14] McCamish M, Woollett GR. Molecular “Sameness” Is the Key Guiding Principle for Extrapolation to Multiple Indications. *Clin Pharmacol Ther* 2017;101(5):603–605.
- [15] da Silva A, et al. Target-directed development and preclinical characterization of the proposed biosimilar rituximab GP2013. *Leuk Lymphoma* 2014;55:1609–1617.
- [16] Jurczak W, et al. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Haematol* 2017;4(8):e350–e361.
- [17] Smolen JS, Cohen SB, Tony HP, et al. A randomised, double-blind trial to demonstrate bioequivalence of GP2013 and reference rituximab combined with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1598–1602.
- [18] Kim WS, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(8):e362–e373.