Conceito de biossimilares e estudo HERITAGE

Felipe Melo Cruz, MD, PhD
Instituto Brasileiro de Controle do Câncer – SP
Oncologia D'Or - SP

XIX Congresso Sul-Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia
IV Jornada Sul-Brasileira de Mastologia
Florianópolis, 01 de junho de 2018

Libbs

De acordo com a Resolução RDC 96/2008 da Agência de Vigilância Sanitária declaro que desempenhei o papel de SPEAKER para as seguintes empresas:Zodiac, Novartis, Libbs.

Os meus pré-requisitos para participar destas atividades são a autonomia do pensamento científico, a independência de opiniões e a liberdade de expressão, aspectos que esta empresa respeita.

Libbs

O que são medicamentos biológicos?

São moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos, por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes, que ocorre devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada.

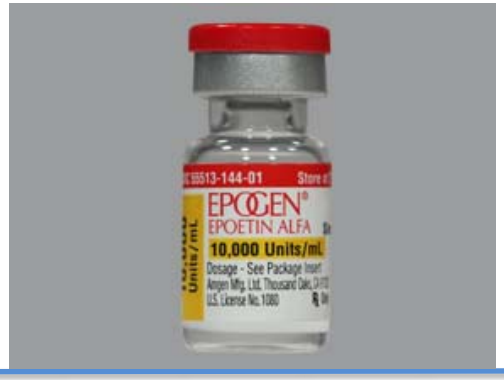
http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Produtos+Biologicos

Libbs

Exemplos de medicamentos biológicos

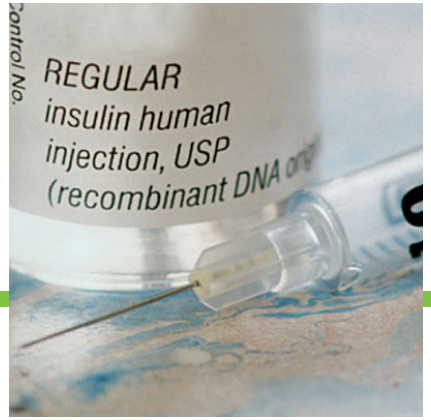
Fatores de crescimento de granulócitos

Eritropoetina



Vacinas

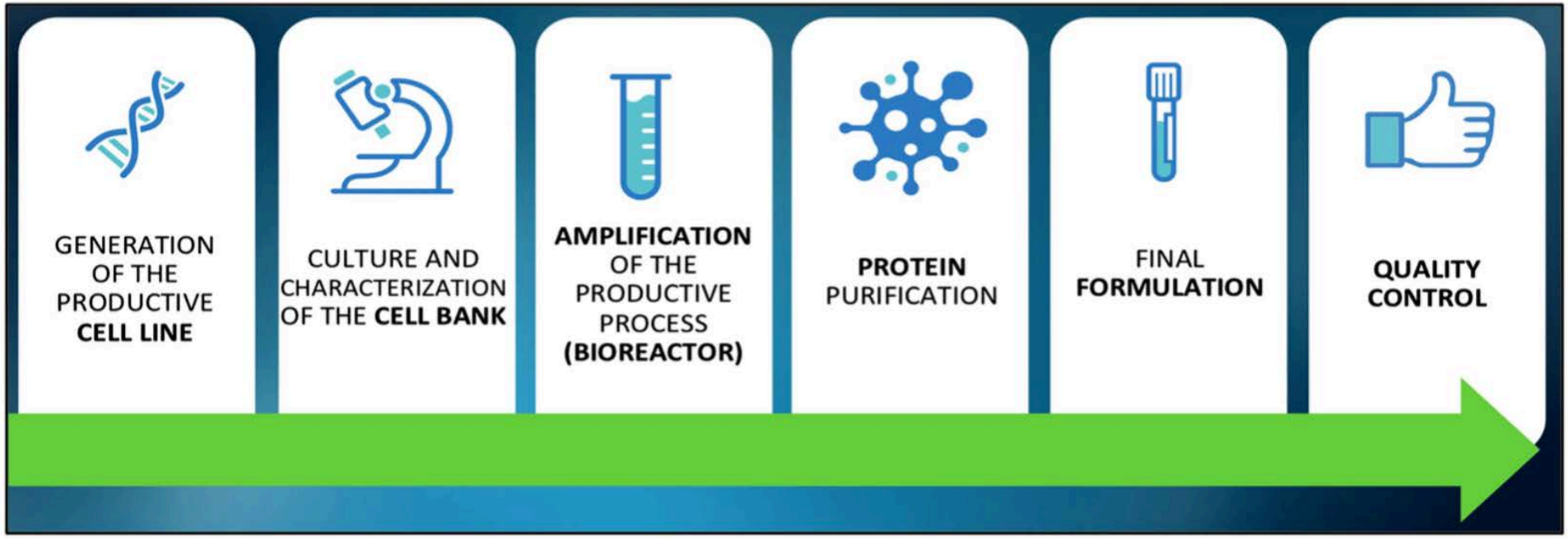
Proteína recombinante



Anticorpos monoclonais

Libbs

Processo de produção de biológicos

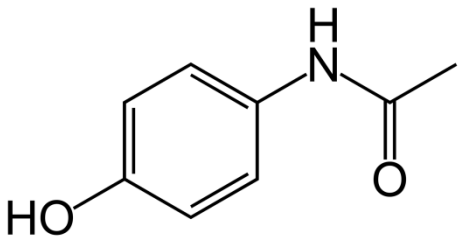


Debiasi M, et al. Journal of Cancer Therapy 2017 , 8, 814-826.

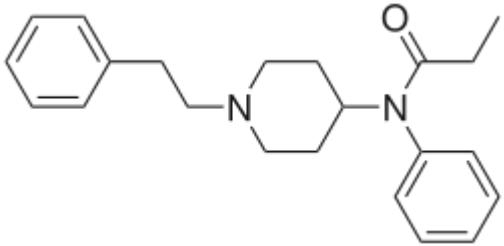
Libbs

Complexidade dos medicamentos

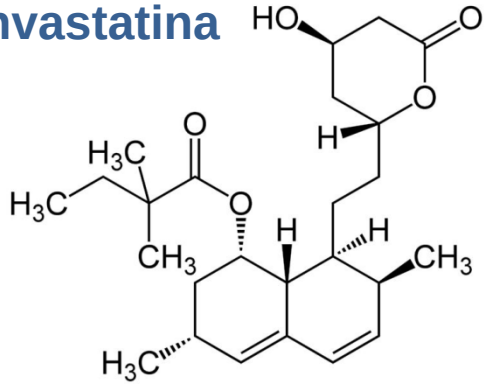
Paracetamol



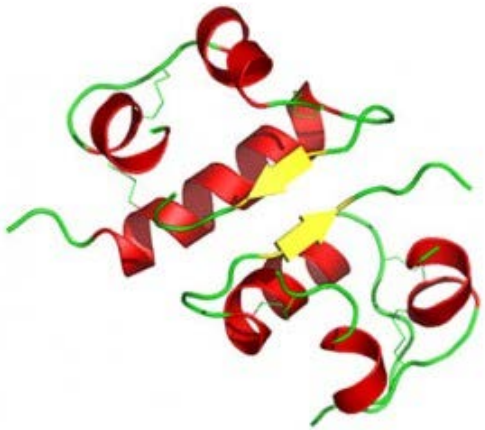
Fentanil



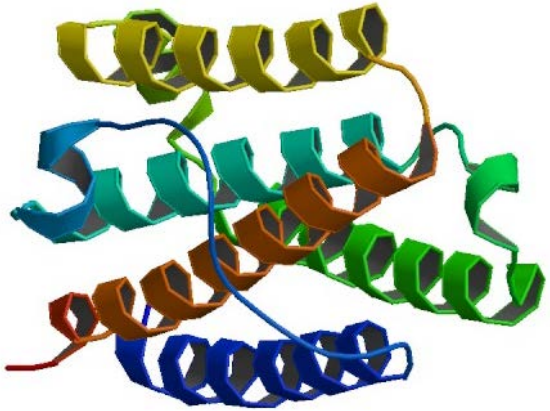
Sinvastatina



Insulina



Interferon-beta



Frag. Fab Cetuximabe

Principais diferenças entre sintéticos e biológicos

	Sintético	Biológico
Desenvolvimento	Síntese química	Cultura de células vivas
Peso molecular	Baixo	Alto
Estrutura	Bem definida	Complexa e heterogênea
Caracterização	Completa	Impossível caracterizar plenamente a composição molecular e a heterogeneidade
Estabilidade	Estável	Instável, sensível a condições externas
Imunogenicidade	Não imunogênico	Imunogênico

Generics and Biosimilars Initiative Journal, 2012;1(1):13-6.

Conceito

Biossimilar é...

"... um produto bioterapêutico que é **similar** em termos de qualidade, segurança e eficácia em relação a um produto bioterapêutico de referência já registrado (os medicamentos biológicos) "

Biológico Original

Similar **mas não o mesmo**

OMS, 2009

Libbs

Definition: Biosimilarity

Biosimilar (or **Biosimilarity)** means:

- **Highly similar** to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components; and
- **No clinically meaningful differences** between the biological product and the reference product in terms of safety, purity and potency

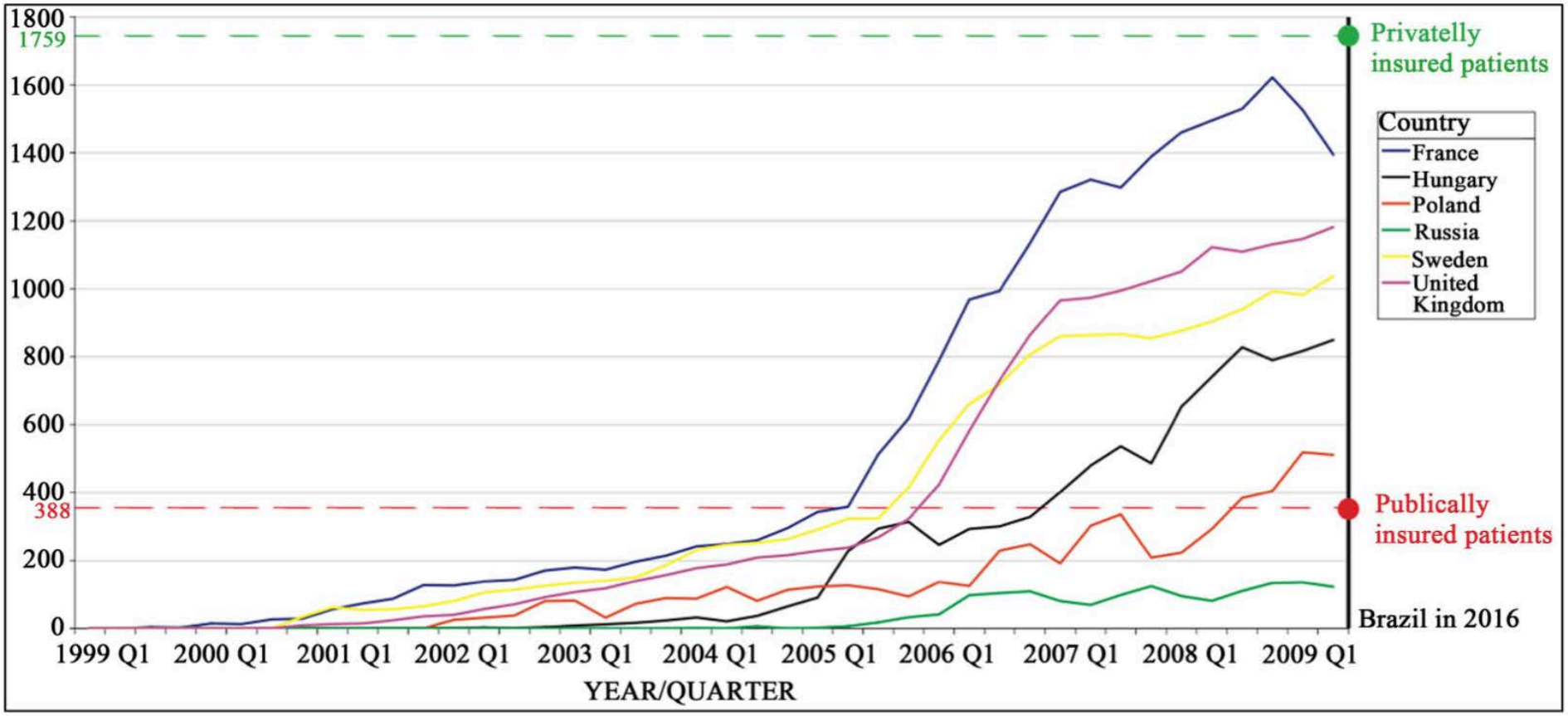
Libbs

Porque produzir biossimilares?

20-30%

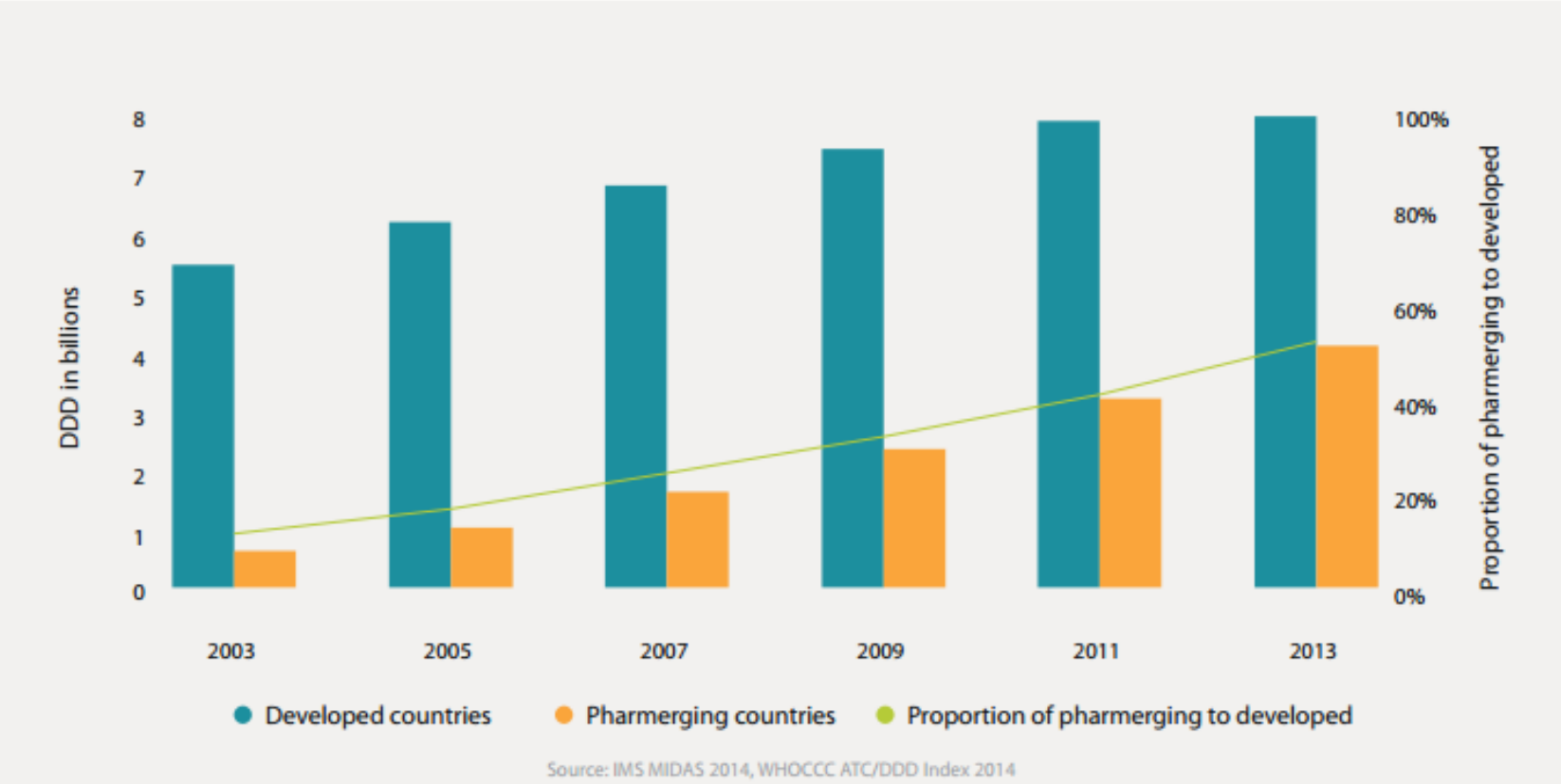
Libbs

Porque produzir biossimilares?



Debiasi M, et al. Journal of Cancer Therapy 2017 , 8, 814-826.

O crescimento do uso de biológicos (Mundo)



Quando expiram suas patentes?

Table 1. Estimated Patent Expiration Dates for Selected Biologic Drugs

Biologic	Expiration Date US	Expiration Date EU
Adalimumab	2016	2018
Bevacizumab	2019	2022
Cetuximab	2016	2014
Darbepoetin alfa	2024	2016
Etanercept	2028	2015
Filgrastim	2013	Expired
Infliximab	2018	2015
Interferon beta-1a	2015	2015
Palivizumab	2015	2015
Pegfilgrastim	2015	2017
Rituximab	2016	2013
Trastuzumab	2019	2014*

Semin Oncol 41:S3-S14

Biossimilares aprovados nos EUA

Data	Biossimilar
Março/15	Filgastrim-sndz
Abril/16	Infliximab-dyyb
Agosto/16	Etarnecept-szzs
Setembro/16	Adalimumab-atto
Abril/17	Infliximab-abda

Libbs

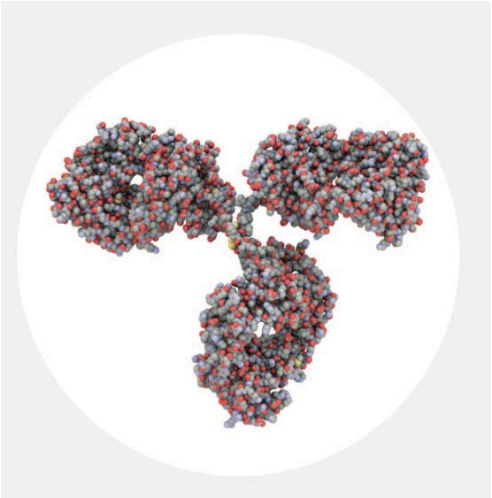
Biossimilares aprovados pela EMA

Produto	Número de marcas
Eritropoetina	5
Filgastrima	7
Folitropinas	2
GH (2006)	1
Enoxaparina	2
Anticorpos monoclonais	6
PTH	2
Etarnecepte	1

Libbs

Como mapear estas moléculas complexas?

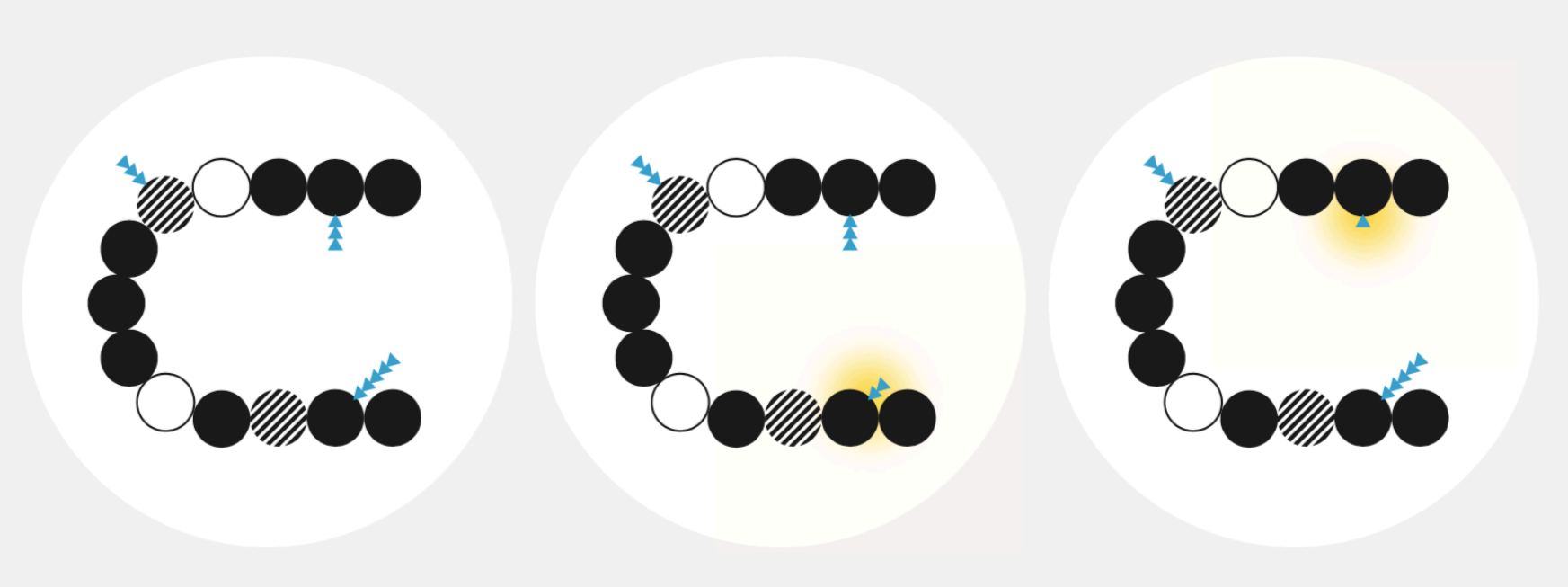
- Métodos analíticos sofisticados
  - Mapeamento pepitídico
  - Espectrometria
  - Ensaios em cultivo celular



Identificar a estrutura molecular e atividade biológica

Libbs

Variabilidade de produção de biológicos



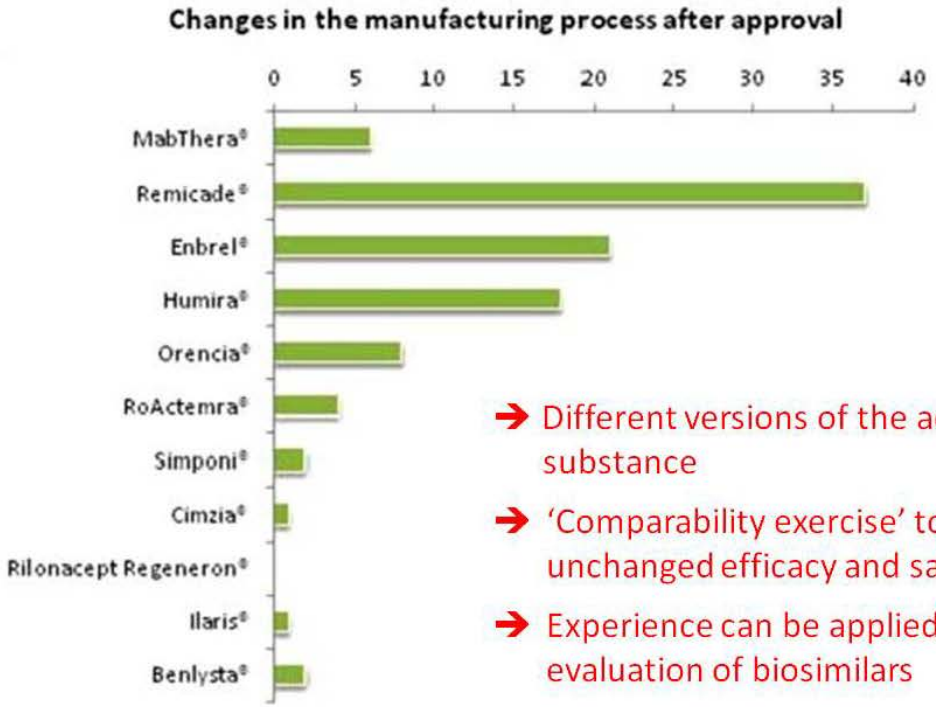
Lote 1 | Lote 2 | Lote 3

Sequência de aminoácidos mantida

Atividade biológica mantida

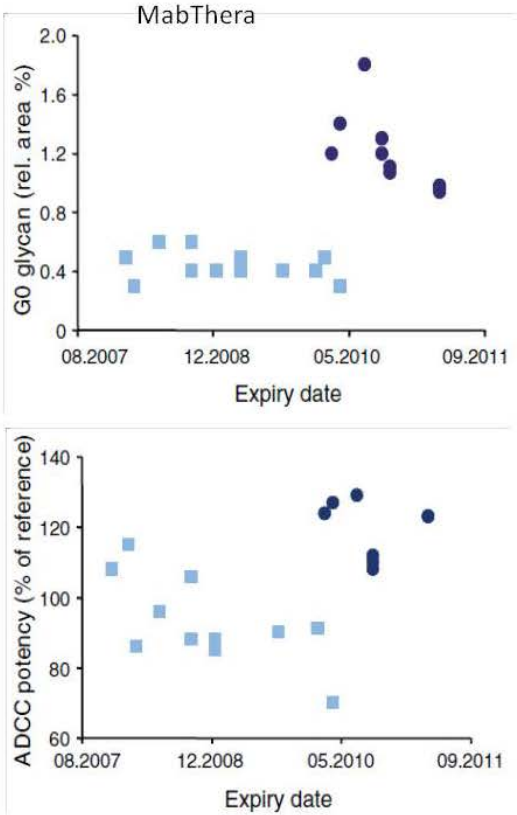
Pequenas variações Glicosilação

Mudanças no processo de fabricação de moléculas em Oncologia



- ➔ Different versions of the active substance
- ➔ 'Comparability exercise' to ensure unchanged efficacy and safety
- ➔ Experience can be applied to evaluation of biosimilars

Schneider C., Ann Rheum Dis March 2013



Schiestl M. et al, Nat Biotech 2011

Federal Institute for Drugs and Medical Devices

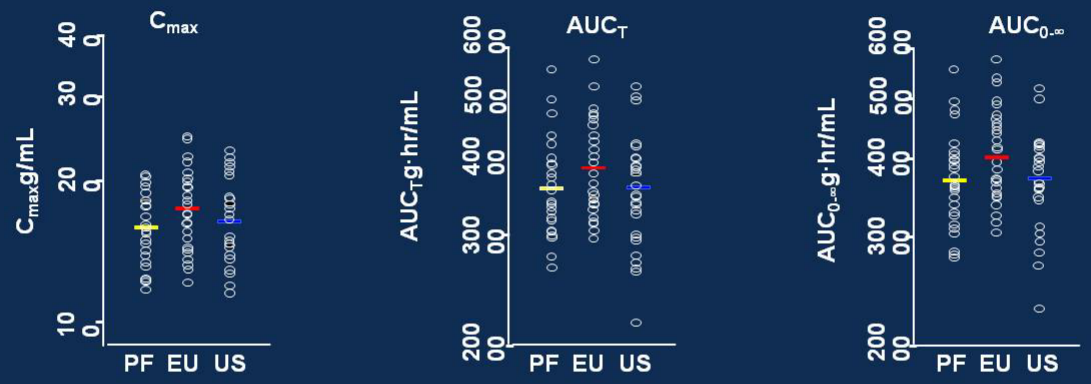
M. Weise, ASCO 2016

Libbs

Mudanças no processo de fabricação de moléculas em Oncologia

PF-05280014 Phase I: Pharmacokinetics

Individual and Mean Estimates of C_{max}, AUC_T, and $AUC_{0-\infty}$ of PF-05280014, Herceptin®-EU, and Herceptin®-US



$AUC_{0-\infty}$, area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinte time; AUC_T, area under the concentration-time curve from time 0 to last measurable administered monoclonal antibody; C_{max}, maximum serum concentration; EU, trastuzumab EU; PF, PF-05280014; US, trastuzumab-US

Yin D, et al. *J Clin Oncol.* 2013;31(Suppl): Abstract 612.

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.
Presented by: Francisco J. Esteva, MD, PhD

Libbs

Conceito 1:

Biossimilar ≠ Idêntico

Libbs

Processo de produção dos biossimilares

Conceito 2:

Desenvolvimento de novas moléculas ≠ Desenvolvimento de biossimilares

Libbs

Processo de produção dos biossimilares

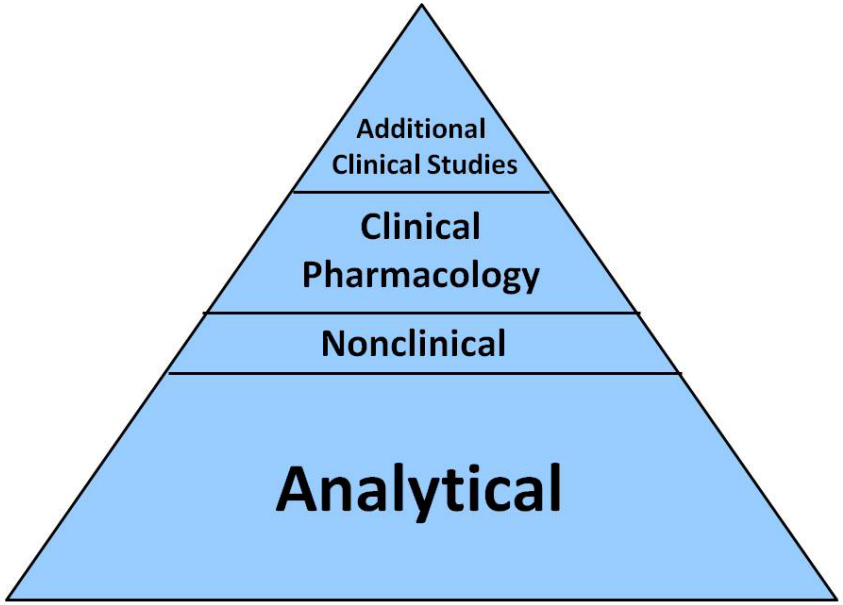
Processo de desenvolvimento
de novas drogas em Oncologia

Libbs

Processo de produção dos biossimilares

Processo de desenvolvimento de novas drogas em Oncologia

Processo de desenvolvimento de biossimilares



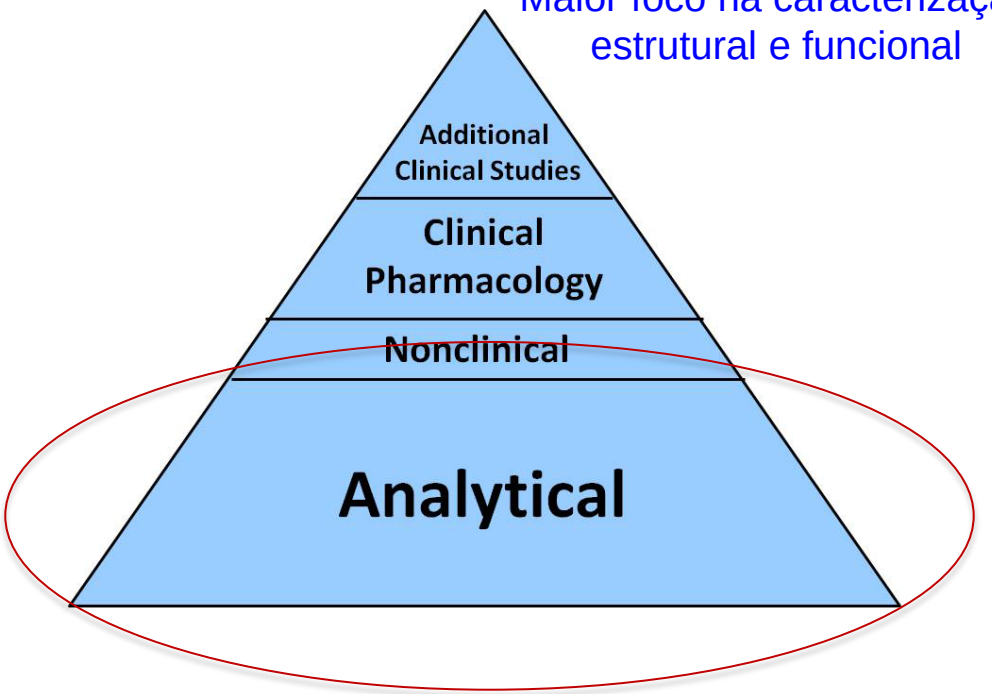
Libbs

Processo de produção dos biossimilares

Processo de desenvolvimento de novas drogas em Oncologia

Processo de desenvolvimento de biossimilares

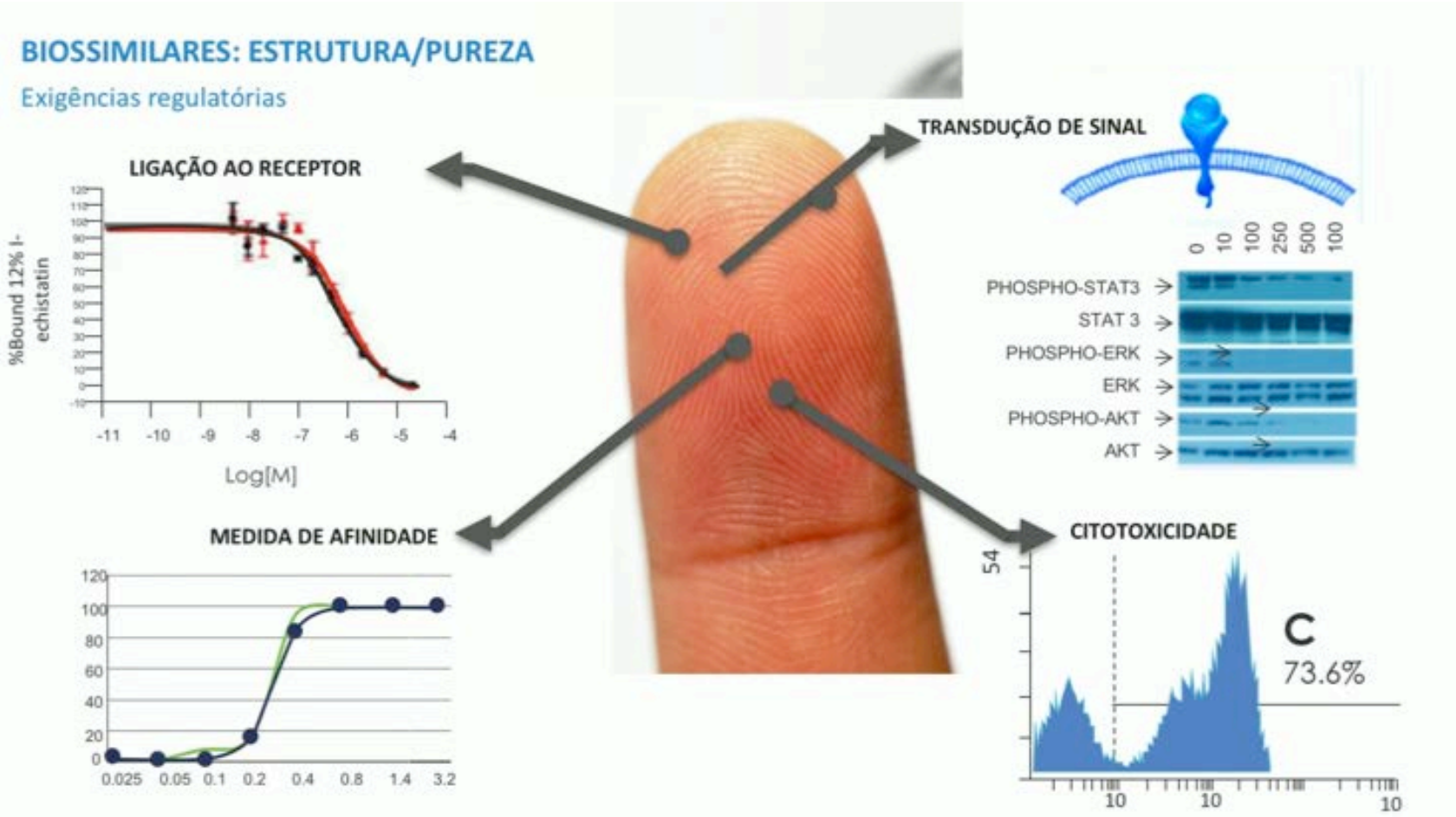
Maior foco na caracterização estrutural e funcional



Libbs

BIOSSIMILARES: ESTRUTURA/PUREZA

Exigências regulatórias



Libbs

Processo de produção de biossimilares?

Imunogenicidade

- É a capacidade de uma determinada substância provocar uma resposta imune. Todos os medicamentos biológicos, incluindo os biossimilares, têm potencial para desencadear resposta imune.
- A formação de anticorpos anti-droga (ADAs) pode:
  - Aumentar o *clearence* da droga
  - Neutralizar a ação farmacológica da droga
  - Levar a uma resposta imune ou reação de hipersensibilidade.

http://www.apifarma.pt/apifarma/areas/biotecnologia/Documents/PostionPaperBiossimilares_APIFARMA_Abril2013.pdf
Semin Oncol 41:S3-S14

Libbs

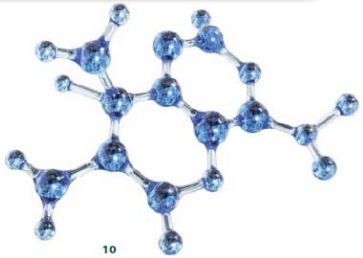
Processo de produção de biossimilares?

Imunogenicidade

Incidência de anticorpos contra medicamento biológicos

Ensaios de neutralização

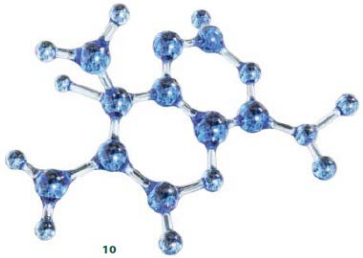
Monitorização e manejo de eventos imunológicos adversos



Libbs

Processo de produção de biossimilares?

- Extrapolação de indicação:
  - Objetivo:
    - Diminuir o tempo regulatório;
    - Diminuir o custo de produção



Libbs

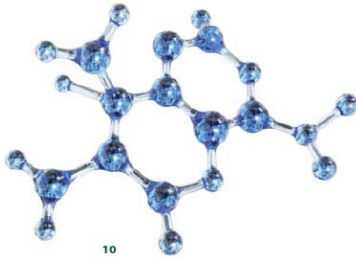
Processo de produção de biossimilares?

- Extrapolação de indicação
  - Pressuposto:

Mecanismo de ação mediado pelo mesmo receptor

Eficácia, segurança e imuno-genicidade estabelecidas

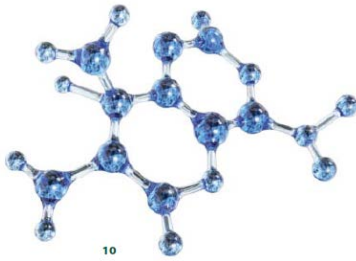
Eficácia determinada em um estudo populacional chave



Libbs

Processo de produção de biossimilares?

- Extrapolação de indicação
  - Exemplo:
    - Bevacizumab
      - Câncer colo-retal

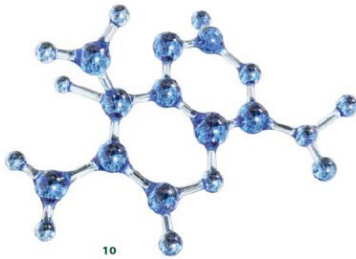


Libbs

Processo de produção de biossimilares?

- Extrapolação de indicação
  - Exemplo:
    - Bevacizumab
      - Câncer colo-retal

Mecanismo de ação mediado pelo mesmo receptor?

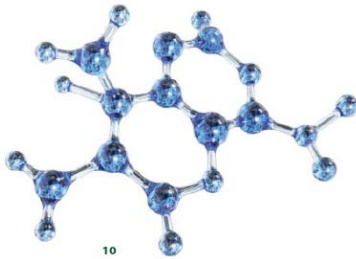


Libbs

Processo de produção de biossimilares?

- Extrapolação de indicação
  - Exemplo:
    - Bevacizumab
      - Câncer colo-retal

Mecanismo de ação mediado pelo mesmo receptor? → Sim

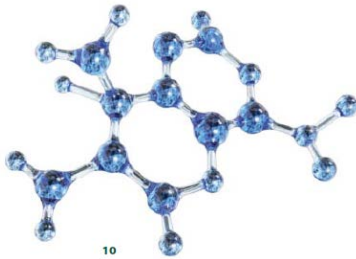


Libbs

Processo de produção de biossimilares?

- Extrapolação de indicação
  - Exemplo:
    - Bevacizumab
      - Câncer colo-retal

Eficácia, segurança e imuno-genicidade estabelecidas?

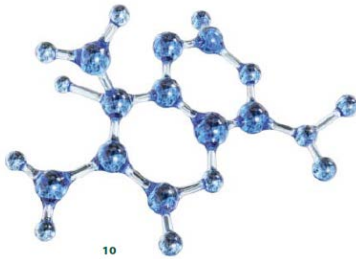


Libbs

Processo de produção de biossimilares?

- Extrapolação de indicação
  - Exemplo:
    - Bevacizumab
      - Câncer colo-retal

Eficácia, segurança e imuno-genicidade estabelecidas? → Sim



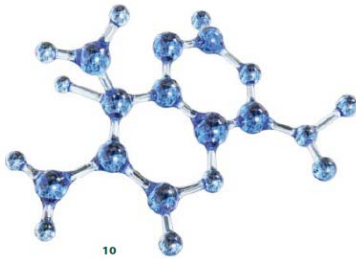
Libbs

Processo de produção de biossimilares?

- Extrapolação de indicação
  - Exemplo:
    - Bevacizumab
      - Câncer colo-retal

Eficácia determinada em um estudo populacional chave? → Sim

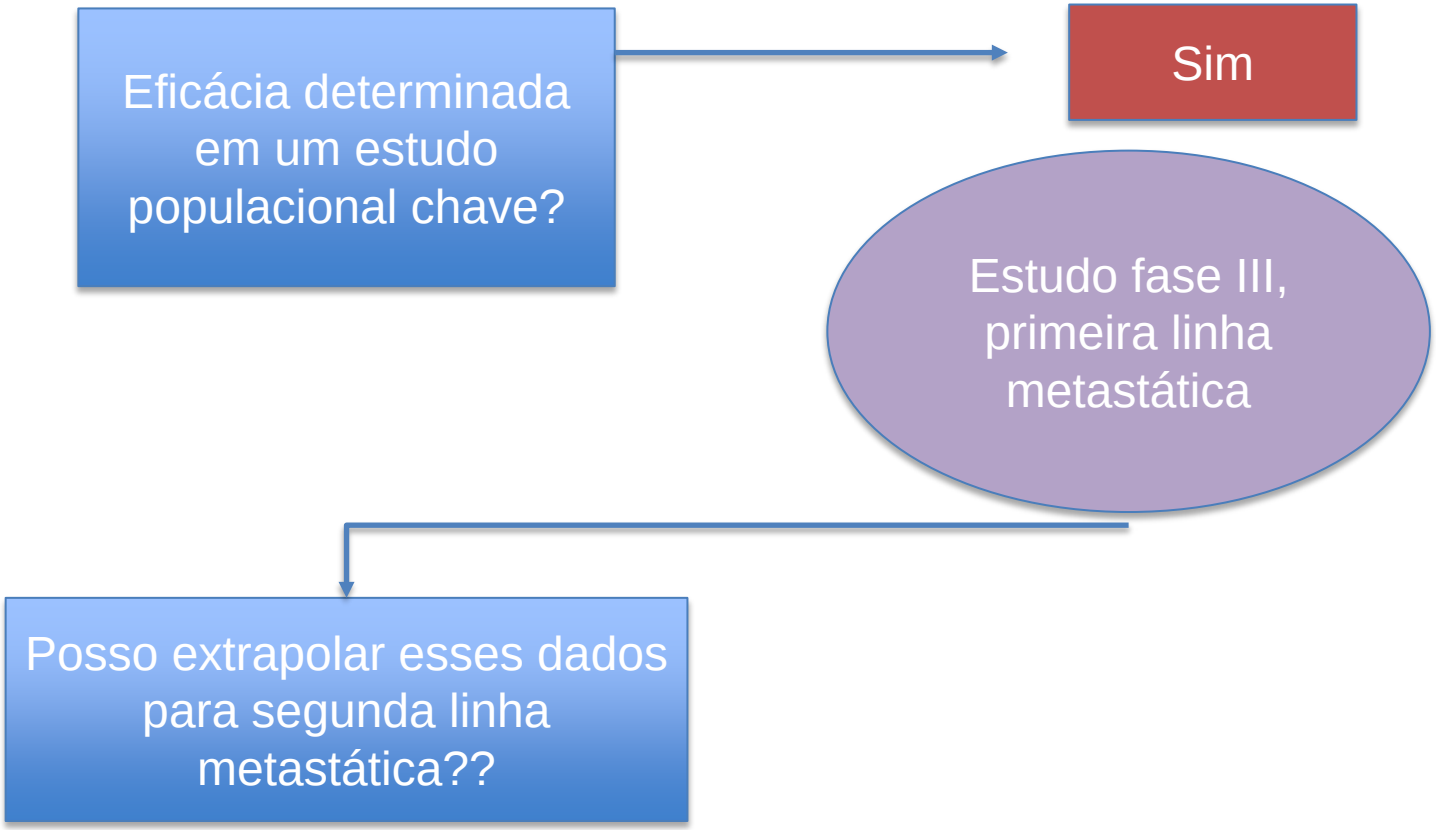
Estudo fase III, primeira linha metastática



Libbs

Processo de produção de biossimilares?

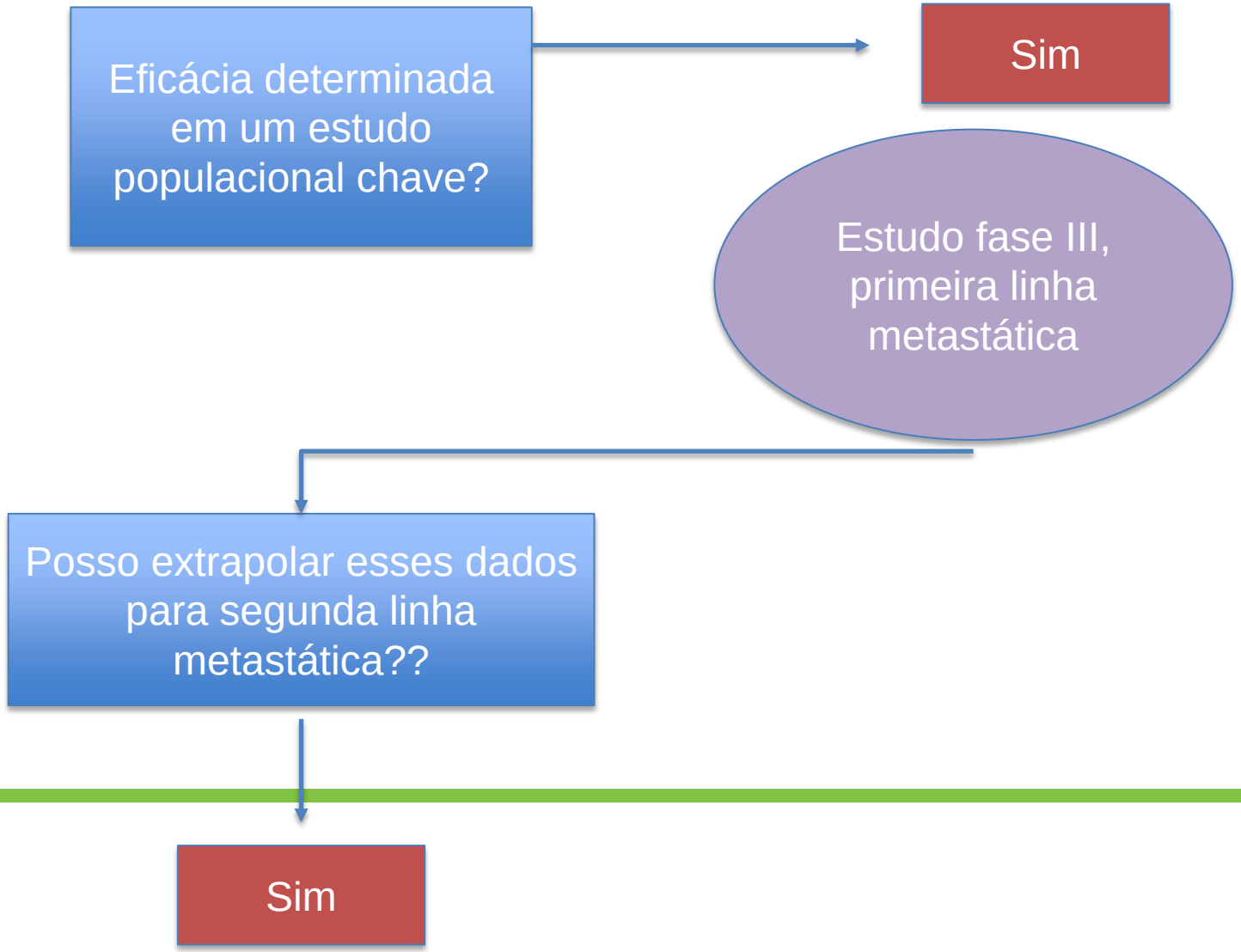
- Bevacizumab
  - Câncer colo-retal



Libbs

Processo de produção de biossimilares?

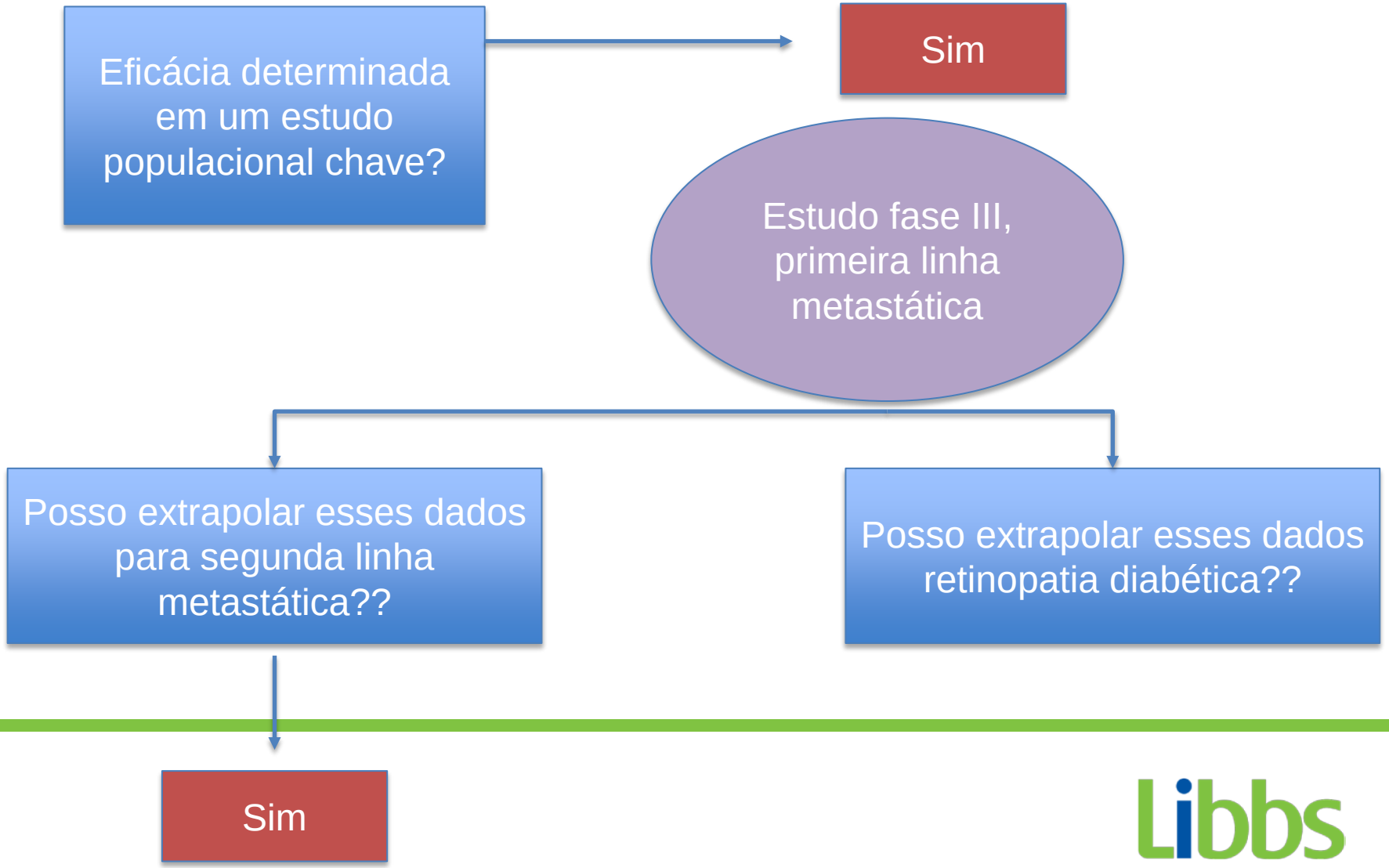
- Bevacizumab
  - Câncer colo-retal



Libbs

Processo de produção de biossimilares?

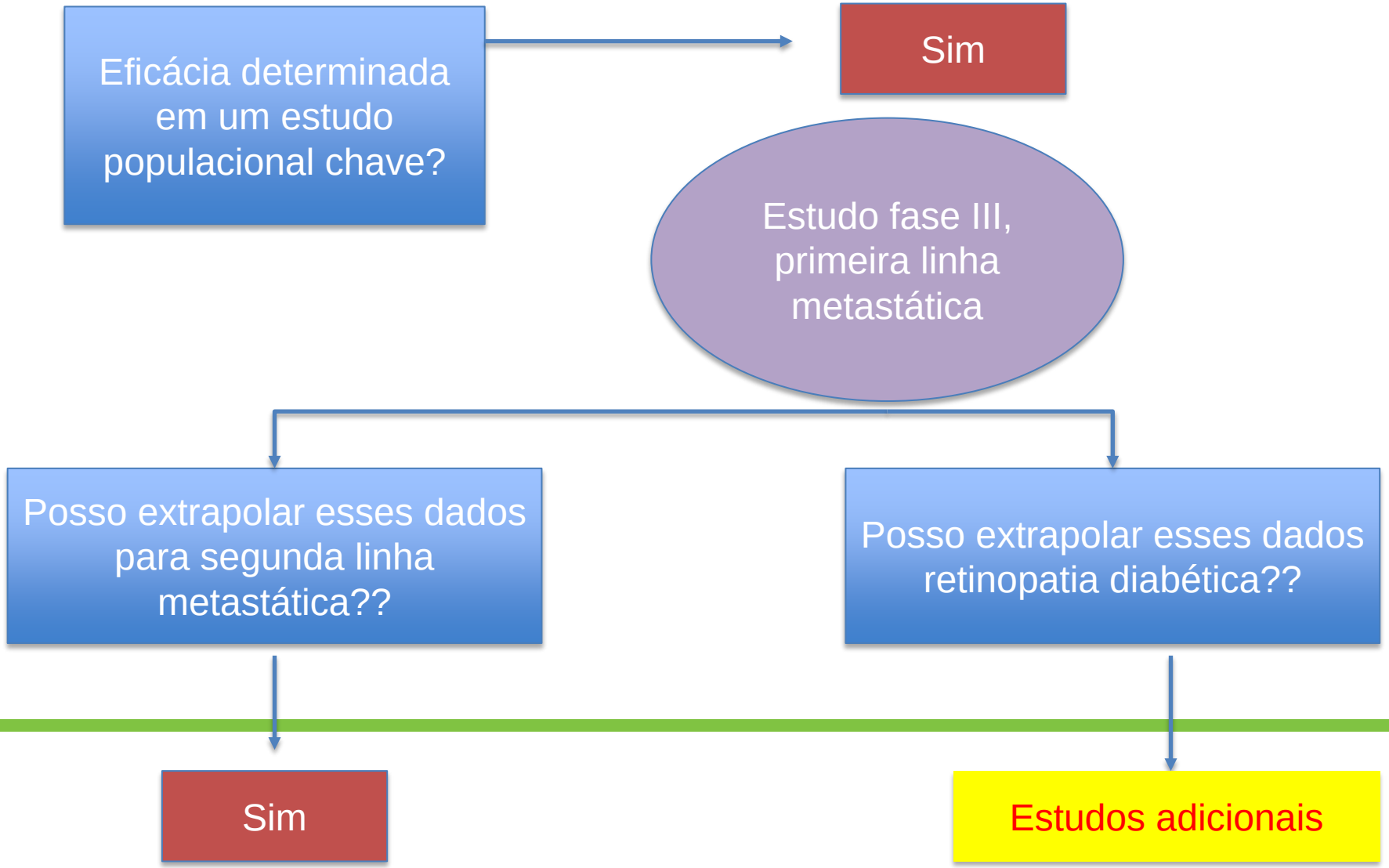
- Bevacizumab
  - Câncer colo-retal



Libbs

Processo de produção de biossimilares?

- Bevacizumab
  - Câncer colo-retal



Timeline regulatória para os biossimilares no mundo

Amgen, Biologics and biosimilars: An overview, 2012

Libbs

Definição de parâmetros regulatórios Guidelines Internacionais

	FDA	EMA	ANVISA
Estudos comparativos	X	X	X
Extrapolação de indicações	X	X	X
Intercambialidade	Possível	A critério de cada país	A critério médico
Farmacovigilância /Nomenclatura	Biológico – sufixo de 4 letras que identifique o produto	Não diferencia nome	Não diferencia nome

Fonet: Garcia R. Araújo D Curr Rheumatol Rep 2016”

Libbs

O Que é *HER2* e *ERBB2*?

Libbs

HER2/neu (Human Epidermal growth factor Receptor 2), conhecido também como **ErbB2** é um oncogene localizado no cromossomo 17, que se expressa em 25% a 30% dos casos de câncer de mama.

A literatura mostra para este marcador vários nomes e também algumas grafias diferentes: c-erbB-2; cerbB-2; C-erbB-2; HER-2; HER-2/neu; ERBB2; erbB2; erbB-2; neu/c-erbB-2; oncogene neu; proteína neu; neu.

Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the her-2/neu oncogene. Science 1987;235:177-82. 25.

Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science 1989;244:707-12. 26.

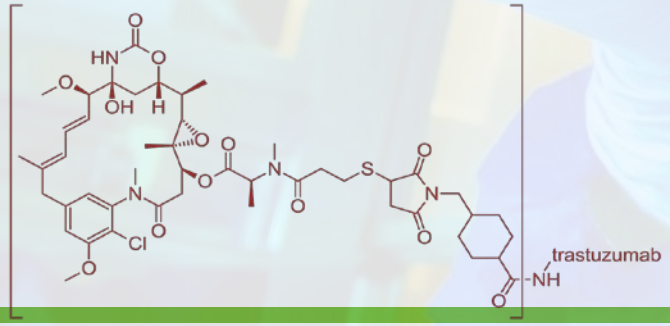
Libbs

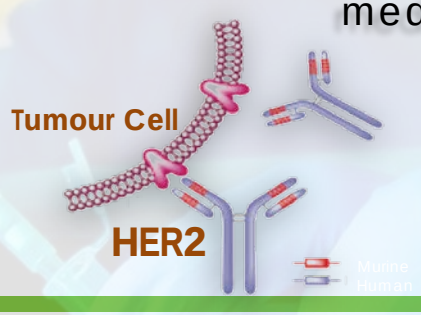
Anticorpo monoclonal humanizado, **anti HER2+**, altamente **eficaz em câncer mama** metastático;

Trastuzumabe associado a quimioterapia, comprovadamente **melhora as taxas de respostas clínicas dos pacientes;**

Com os altos custos crescentes das terapias biológicas, o desenvolvimento de **medicamentos biossimilares** se tornou de grande prioridade em todo o mundo;

Justamente para se ampliar o **acesso à um número maior de pacientes** que antes não podiam ser beneficiados por esse tipo de medicamentos.





Libbs

Estudo **Heritage**

Estudo HERITAGE - JAMA. 2017 Jan 3;317(1):37-47.

Libbs

Estudo de **equivalência, a fim de se comparar a taxa de resposta global e avaliar a segurança entre o biossimilar do trastuzumabe e trastuzumabe inovador (Herceptin®) associado a um taxano (docetaxel ou paclitaxel)** em pacientes com **câncer de mama metastático HER2+**.

Herceptin® é uma marca registrada da Genentech Inc.

Libbs

Programa de Desenvolvimento Clínico

MYL-Her-1001

Estudo com 2 braços, de farmacocinética (PK) em voluntários saudáveis do sexo masculino

Voluntários: 22
Dose: 8 mg/kg i.v dose única
Duplo-cego
Trastuzumabe Biossimilar x Herceptin® Europeu.

Bioequivalência estabelecida com Herceptin® Europeu.

MYL-Her-1002

Estudo com 3 braços, de farmacocinética (PK) em voluntários saudáveis do sexo masculino

Voluntários: 132 (44 por braço)
Dose: 8 mg/kg i.v dose única
Duplo-cedo
Trastuzumabe Biossimilar x Herceptin® Americano x Herceptin® Europeu.

Bioequivalência estabelecida com Herceptin® Europeu e Americano

MYL-Her-3001

Eficácia e segurança em pacientes com cancer de mama metastático

Pacientes: 500 (n= 250 por braço)
Trastuzumabe Biossimilar x Herceptin® Europeu.

Equivalência clínica estabelecida com Herceptin® Europeu.

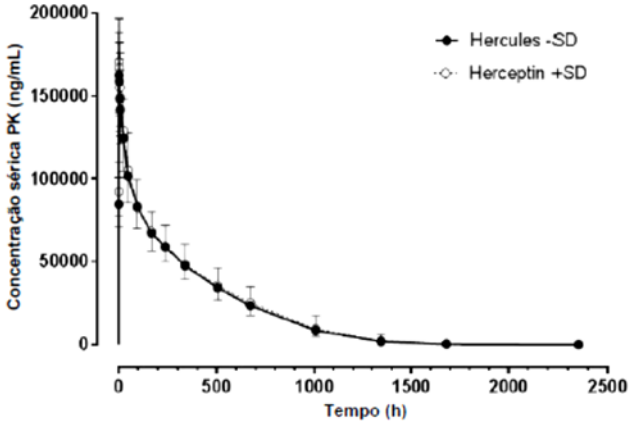
Herceptin® é uma marca registrada da Genentech Inc.

Libbs

Programa Clínico do MYL-14010

- Estudo fase 1
- **MYL-Her-1001**: estudo ***monocêntrico***, de ***dose única***, em dois períodos, randomizado, ***duplo-cego***, cruzado, em ***voluntários saudáveis do sexo masculino***. ***1º estudo*** realizado com MYL-14010 versus Herceptin® aprovado na UE para determinar a ***bioequivalência, a segurança e a tolerabilidade*** em um desenho cruzado de duas vias.

Figura 3: Concentrações Séricas da Média Geométrica (Linear/Linear) ± GeoSD de MYL-1401O e Herceptin (População PP; Estudo MYL-Her-1001)



geoSD: desvio padrão geométrico; PP: de acordo com o protocolo; PK: farmacocinética.

Hercules= MYL-1401O (MYL-1401O era chamado de Hercules antes de o código da empresa ter sido gerado).

Fonte de Dados: CSR MYL-Her-1001 Figura 1

Herceptin®é uma marca registrada da Genentech Inc.

Libbs

Programa de Desenvolvimento Clínico

MYL-Her-1001

Estudo com 2 braços, de farmacocinética (PK) em voluntários saudáveis do sexo masculino

Voluntários: 22
Dose: 8 mg/kg i.v dose única
Duplo-cego
Trastuzumabe Biossimilar x Herceptin® Europeu.

Bioequivalência estabelecida com Herceptin® Europeu.

MYL-Her-1002

Estudo com 3 braços, de farmacocinética (PK) em voluntários saudáveis do sexo masculino

Voluntários: 132 (44 por braço)
Dose: 8 mg/kg i.v dose única
Duplo-cedo
Trastuzumabe Biossimilar x Herceptin® Americano x Herceptin® Europeu.

Bioequivalência estabelecida com Herceptin® Europeu e Americano

MYL-Her-3001

Eficácia e segurança em pacientes com cancer de mama metastático

Pacientes: 500 (n= 250 por braço)
Trastuzumabe Biossimilar x Herceptin® Europeu.

Equivalência clínica estabelecida com Herceptin® Europeu.

Herceptin® é uma marca registrada da Genentech Inc.

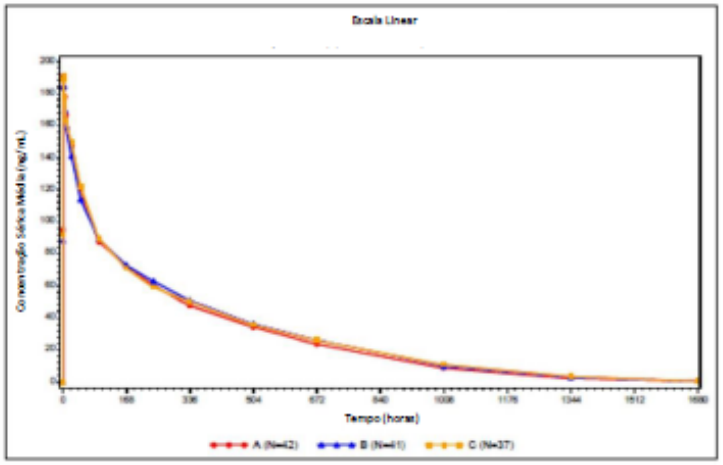
Libbs

Programa Clínico do MYL-14010

- Fase 1

  MYL-Her-1002: estudo ***monocêntrico***, de ***dose única***, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos com ***três braços***, que investigou a bioequivalência de ***MYL-14010 versus Herceptin® UE e Herceptin® EUA***, após a administração de uma dose única de 8 mg/kg como infusão IV durante 90 minutos a ***participantes saudáveis do sexo masculino em condições de jejum.***

Figura 4: Apresentação Gráfica Média das Concentrações Séricas de Trastuzumabe Normalizadas pela Dose (Estudo MYL-Her-1002)



Observação: A=MYL-1401O, B=Herceptin aprovada na UE, C=Herceptin licenciado nos EUA

Fonte dos Dados: CSR MYL-Her-1002 Figura 14.1

Herceptin®é uma marca registrada da Genentech Inc.

Libbs

Programa de Desenvolvimento Clínico

MYL-Her-1001

Estudo com 2 braços, de farmacocinética (PK) em voluntários saudáveis do sexo masculino

Voluntários: 22
Dose: 8 mg/kg i.v dose única
Duplo-cego
Trastuzumabe Biossimilar x Herceptin® Europeu.

Bioequivalência estabelecida com Herceptin® Europeu.

MYL-Her-1002

Estudo com 3 braços, de farmacocinética (PK) em voluntários saudáveis do sexo masculino

Voluntários: 132 (44 por braço)
Dose: 8 mg/kg i.v dose única
Duplo-cedo
Trastuzumabe Biossimilar x Herceptin® Americano x Herceptin® Europeu.

Bioequivalência estabelecida com Herceptin® Europeu e Americano

MYL-Her-3001

Eficácia e segurança em pacientes com cancer de mama metastático

Pacientes: 500 (n= 250 por braço)
Trastuzumabe Biossimilar x Herceptin® Europeu.

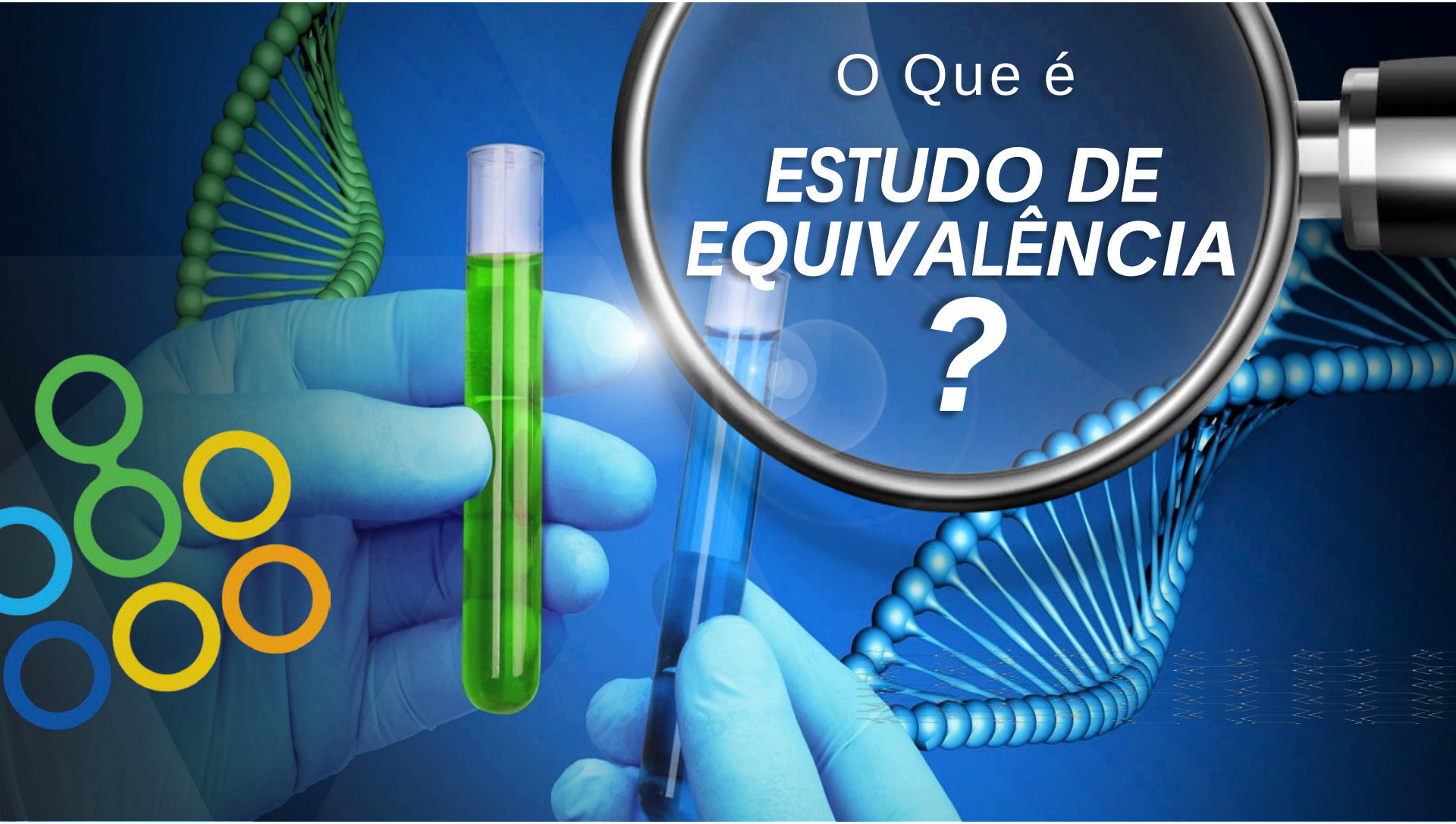
Equivalência clínica estabelecida com Herceptin® Europeu.

Herceptin® é uma marca registrada da Genentech Inc.

Libbs

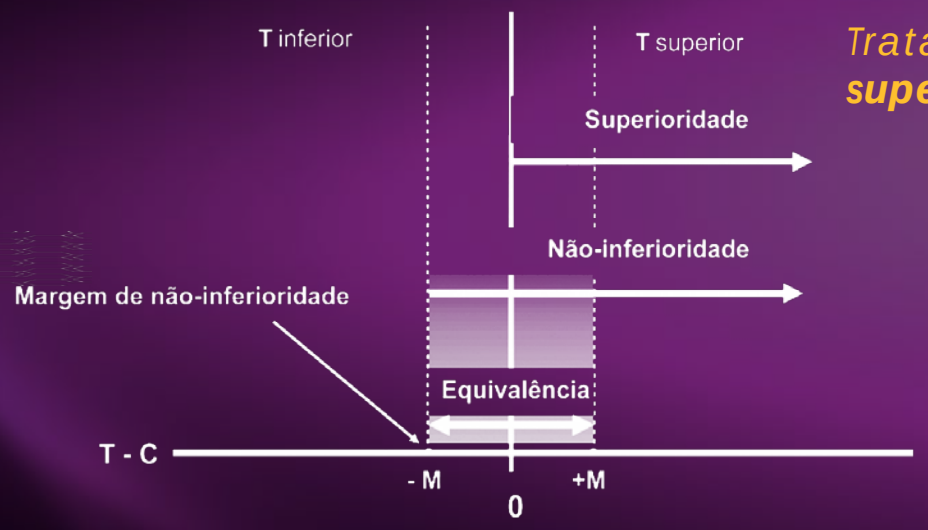
Estudo fase 3
Multicêntrico
Internacional
Duplo-cego
Randomizado
Grupos-paralelos
Estudo de equivalência

Libbs



Libbs

Principais estudos comparativos:



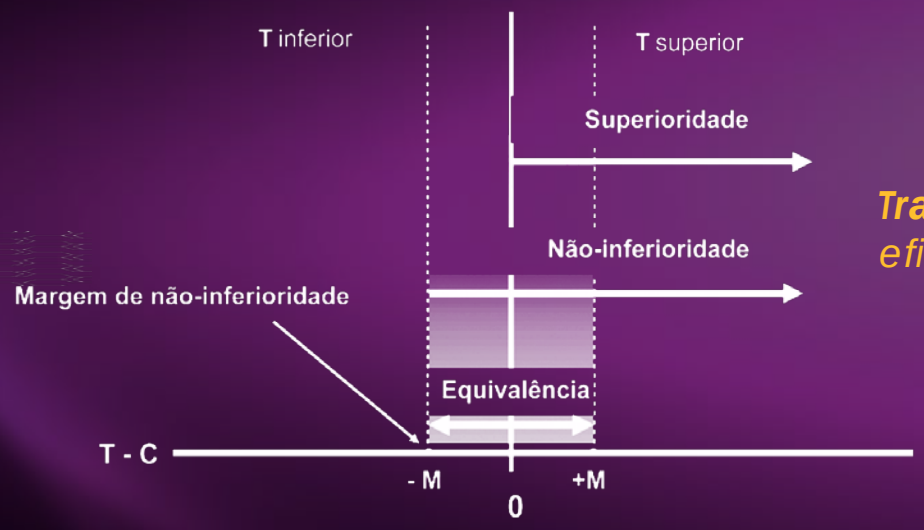
*Tratamento teste é **superior** ao inovador?*

T = Tratamento
C = Controle

Estudos clínicos de não-inferioridade: fundamentos e controvérsias. J Vasc Bras. 2010;9(3):145-151.

Libbs

Principais estudos comparativos:



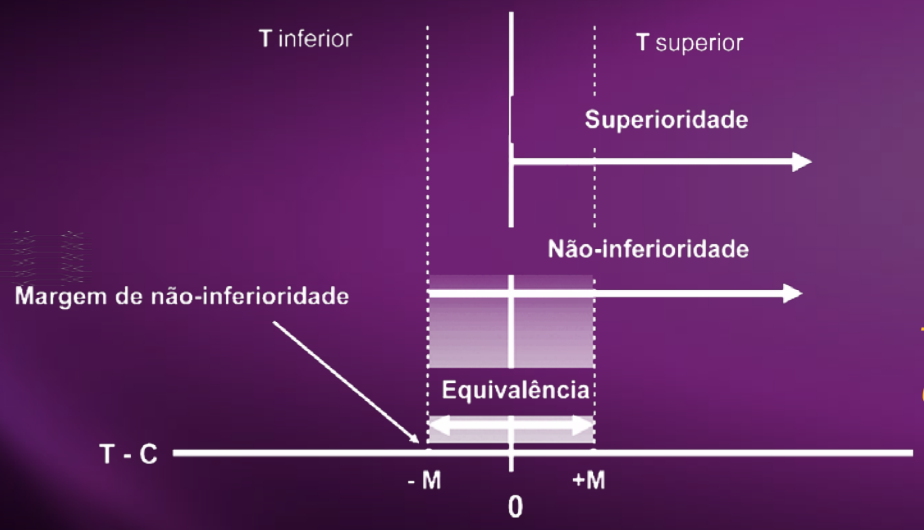
Tratamento teste é tão ou mais eficaz ao inovador?

T = Tratamento
C = Controle

Estudos clínicos de não-inferioridade: fundamentos e controvérsias. J Vasc Bras. 2010;9(3):145-151.

Libbs

Principais estudos comparativos:



*Tratamento teste é **tão eficaz** quanto ao inovador?*

T = Tratamento
C = Controle

Estudos clínicos de não-inferioridade: fundamentos e controvérsias. J Vasc Bras. 2010;9(3):145-151.

Libbs

Pacientes com cancer de mama metastático, HER2+

826 pacientes Selecionados; 500 pacientes randomizados; 458 pacientes avaliados.

Estratificação por:
-progressão do tumor em até 2 anos ou mais de 2 anos do diagnóstico.

Análise do estudo

Estudo fase 3, multicêntrico, internacional, duplo-cego, randomizado, grupos-paralelos;

Herceptin® + taxano (docetaxel ou paclitaxel)

1o. ciclo: 8 mg/kg IV, em 90 min e a partir do 2o. ciclo: 6mg/kg IV, em 30 a cada 3 semanas.

MYL-14010 (Trastuzumabe Biossimilar) + taxano (docetaxel ou paclitaxel)

E O T

FUP do tumor por 6 meses.

1 CICLO = 3 semanas

8 CICLOS (24 semanas)

Segurança

Imunogenicidade

Resposta completa ou parcial

Imunogenicidade
Segurança

Obj 1.: taxa resposta completa ou parcial em 24 semanas.
Obj 2.: tempo de progressão do tumor, tempo livre de progressão e sobrevida global na semana 48.

Libbs

500 Pacientes Randomizados

249 Randomizados para receber trastuzumabe biossimilar + taxano
247 Receberam tratamento como randomizado
2 Não receberam tratamento como randomizado
1 Faleu
1 Perda de acompanhamento

251 Randomizados para receber trastuzumabe inovador + taxano
247 Receberam tratamento como randomizado
4 Não receberam tratamento como randomizado
2 Retiraram o consentimento
2 Outro

19 Excluídos (inadmissíveis após a emenda ao protocol de estudo)

23 Excluídos (inadmissíveis após a emenda ao protocol de estudo)

173 Concluíram 24 semanas de tratamento
55 Descontinuaram o tratamento antes de 24 semanas
4 Eventos Adversos
41 Progressões de Doença
6 Mortes
1 Decisão do investigador ou patrocinador
1 Perda de acompanhamento
1 Retirou o consentimento
1 Outro

159 Concluíram 24 semanas de tratamento
65 Descontinuaram o tratamento antes de 24 semanas
2 Eventos Adversos
51 Progressões de doença
3 Mortes
1 Decisão do investigador ou patrocinador
7 Retiraram o consentimento
1 Outro

230 Incluídos na análise primária (população ITT)
2 Não receberam tratamento

228 Incluídos na análise primária (população ITT)
4 Não receberam tratamento

Libbs

Populações de Análise:

- **População com intenção de tratar (ITT)**

Todos sujeitos randomizados

- **População de análise pelo protocolo (PP)**

Sujeitos do conjunto ITT que cumpriram adequadamente os requisitos do protocolo do estudo

- **População de segurança**

Sujeitos do conjunto ITT que tomaram, pelo menos uma dose do medicamento do estudo

Libbs

Países e centros selecionados para participar do Estudo HERITAGE:

Participaram 95 centros de pesquisa pelo mundo, que incluíram pacientes entre ***Dez/2012 e Ago/2015:***

África do Sul
Brasil*
Bulgária
Chile
República Tcheca
Geórgia
Hungria
India
Letônia
Filipinas
Polônia
Romênia
Rússia
Sérvia
Eslováquia
Tailândia
Ucrânia
EUA

Libbs

Braço 1:

N= 230

Trastuzumabe biossimilar:
1º. ciclo: 8 mg/kg IV, em 90 min e a partir
do 2º. ciclo: 6mg/kg IV, em 30 a cada 3 semanas.

+

Taxano
(livre escolha do médico):

Docetaxel = 83,9%
(75mg/m^2 a cada 3 semanas)

Paclitaxel = 15,2%
(80mg/m^2 semanalmente)

Braço 2:

N= 228

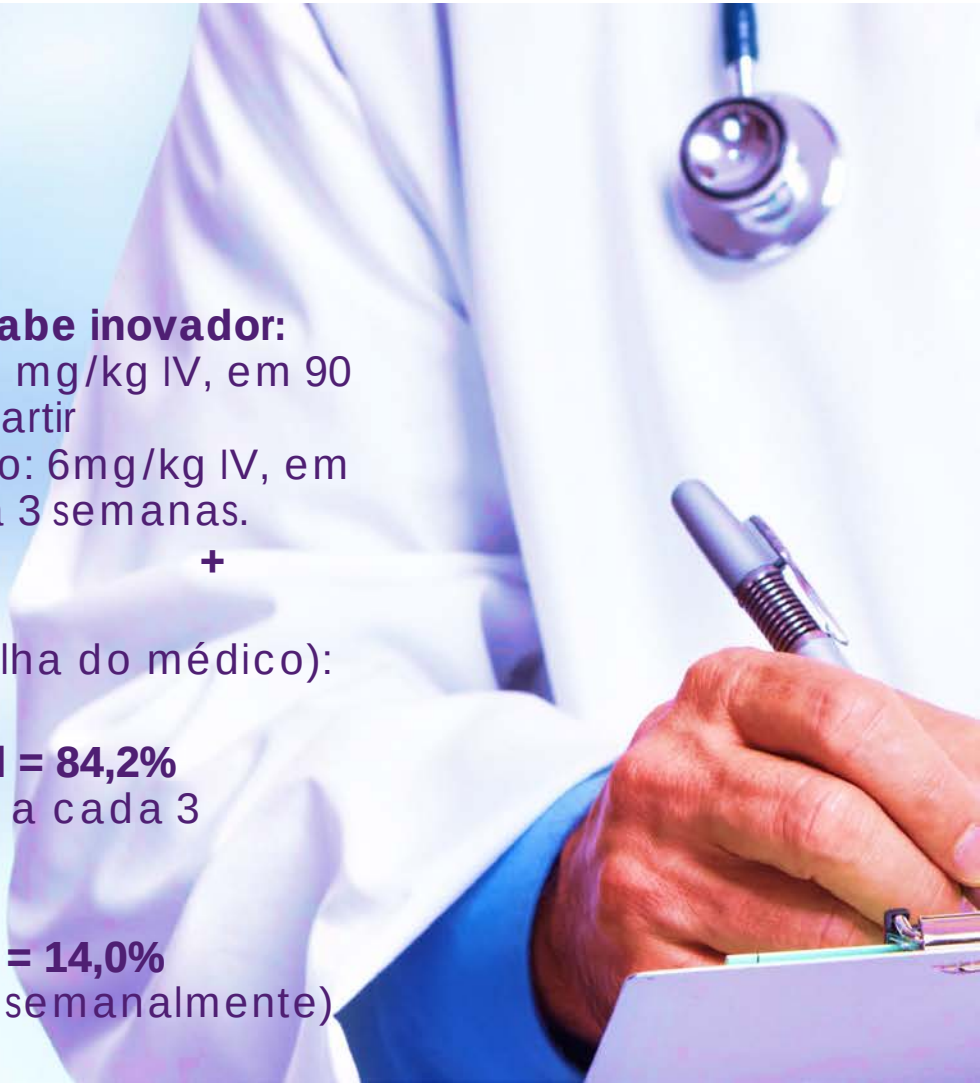
Trastuzumabe inovador:
1º. ciclo: 8 mg/kg IV, em 90 min e a partir
do 2º. ciclo: 6mg/kg IV, em 30 a cada 3 semanas.

+

Taxano
(livre escolha do médico):

Docetaxel = 84,2%
(75mg/m^2 a cada 3 semanas)

Paclitaxel = 14,0%
(80mg/m^2 semanalmente)



Libbs

Desfechos Primários

Table 2. Primary Outcome: Ratio and Difference of Overall Response Rate at Week 24 in the Intention-to-Treat Population

Response[a]	Proposed Biosimilar + Taxane (n = 230)	Trastuzumab + Taxane (n = 228)	Difference, %	Rate Ratio
Response type, No. (%)				
Complete	3 (1.3)	0		
Partial	157 (68.3)	146 (64.0)		
Stable disease	48 (20.9)	49 (21.5)		
Progressive disease	9 (3.9)	20 (8.8)		
Not evaluable	13 (5.7)	13 (5.7)		
Overall response rate				
Overall response, No. (%)[b]	160 (69.6)	146 (64.0)	5.53[c]	1.09[d]
90% CI, %	64.57 to 74.56	58.81 to 69.26	−1.70 to 12.69	0.974 to 1.211
95% CI, %	63.62 to 75.51	57.81 to 70.26	−3.08 to 14.04	0.954 to 1.237

[a] Response criteria were based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 criteria. Complete response indicates disappearance of all target lesions; partial response, at least a 30% decrease in the sum of the longest diameter of target lesions, taking as reference the baseline sum longest diameter; stable disease, neither sufficient shrinkage to qualify for partial response nor sufficient increase to qualify for progressive disease, taking as reference the smallest sum longest diameter since the treatment started; and progressive disease, at least a 20% increase in the sum of the longest diameter of target lesions, taking as reference the smallest sum longest diameter recorded since the treatment started or the appearance of 1 or more new lesions.

[b] Overall response includes complete and partial response.

[c] European Medicines Agency–recommended analysis.

[d] US Food and Drug Administration–recommended analysis.

Libbs

Desfechos Primários

Table 2. Primary Outcome: Ratio and Difference of Overall Response Rate at Week 24 in the Intention-to-Treat Population

Response[a]	Proposed Biosimilar + Taxane (n = 230)	Trastuzumab + Taxane (n = 228)	Difference, %	Rate Ratio
Response type, No. (%)				
Complete	3 (1.3)	0		
Partial	157 (68.3)	146 (64.0)		
Stable disease	48 (20.9)	49 (21.5)		
Progressive disease	9 (3.9)	20 (8.8)		
Not evaluable	13 (5.7)	13 (5.7)		
Overall response rate				
Overall response, No. (%)[b]	160 (69.6)	146 (64.0)	5.53[c]	1.09[d]
90% CI, %	64.57 to 74.56	58.81 to 69.26	−1.70 to 12.69	0.974 to 1.211
95% CI, %	63.62 to 75.51	57.81 to 70.26	−3.08 to 14.04	0.954 to 1.237

EMA	FDA
-15% to 15%	0.81 to 1.24

[a] Response criteria were based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 criteria. Complete response indicates disappearance of all target lesions; partial response, at least a 30% decrease in the sum of the longest diameter of target lesions, taking as reference the baseline sum longest diameter; stable disease, neither sufficient shrinkage to qualify for partial response nor sufficient increase to qualify for progressive disease, taking as reference the smallest sum longest diameter since the treatment started; and progressive disease, at least a 20% increase in the sum of the longest diameter of target lesions, taking as reference the smallest sum longest diameter recorded since the treatment started or the appearance of 1 or more new lesions.

[b] Overall response includes complete and partial response.

[c] European Medicines Agency–recommended analysis.

[d] US Food and Drug Administration–recommended analysis.

Libbs

Desfechos Secundários

Table 3. Secondary Outcomes: Time to Tumor Progression, Progression-Free Survival, and Overall Survival at Week 48 in the Intention-to-Treat Population

Outcome	Proposed Biosimilar + Taxane (n = 230)	Trastuzumab + Taxane (n = 228)	Log-Rank *P* Value	Unstratified Hazard Ratio (95% CI)[b]	Unstratified *P* Value	Stratified[a] Hazard Ratio (95% CI)[b]	Stratified *P* Value
Time to Tumor Progression[c]							
Events, No. (%)	95 (41.3)	98 (43.0)			.69	0.92 (0.69-1.23)	.58
Censored events, No. (%)[d]	135 (58.7)	130 (57.0)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	11.1 (8.83-11.20)	11.1 (8.88-11.20)					
Progression-Free Survival[e]							
Events, No. (%)	102 (44.3)	102 (44.7)			.85	0.95 (0.71-1.25)	.69
Censored events, No. (%)[d]	128 (55.7)	126 (55.3)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	11.1 (8.81-11.20)	11.1 (8.60-11.20)					
Overall Survival[f]							
Events, No. (%)	25 (10.9)	34 (14.9)			.13	0.61 (0.36-1.04)	.07
Censored events, No. (%)[d]	205 (89.1)	194 (85.1)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	Not estimable	Not estimable					

Tempo entre a randomização e a data da 1ª progressão objetiva

Tempo entre a randomização e a data da 1ª progressão objetiva ou morte por qualquer causa

Tempo entre a randomização e a data da morte por qualquer causa

Libbs

Desfechos Secundários

Table 3. Secondary Outcomes: Time to Tumor Progression, Progression-Free Survival, and Overall Survival at Week 48 in the Intention-to-Treat Population

Outcome	Proposed Biosimilar + Taxane (n = 230)	Trastuzumab + Taxane (n = 228)	Log-Rank *P* Value	Unstratified Hazard Ratio (95% CI)[b]	Unstratified *P* Value	Stratified[a] Hazard Ratio (95% CI)[b]	Stratified[a] *P* Value
Time to Tumor Progression[c]							
Events, No. (%)	95 (41.3)	98 (43.0)	.68				
Censored events, No. (%)[d]	135 (58.7)	130 (57.0)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	11.1 (8.83-11.20)	11.1 (8.88-11.20)					
Progression-Free Survival[e]							
Events, No. (%)	102 (44.3)	102 (44.7)	.84				
Censored events, No. (%)[d]	128 (55.7)	126 (55.3)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	11.1 (8.81-11.20)	11.1 (8.60-11.20)					
Overall Survival[f]							
Events, No. (%)	25 (10.9)	34 (14.9)	.13	0.67 (0.40-1.13)	.13	0.61 (0.36-1.04)	.07
Censored events, No. (%)[d]	205 (89.1)	194 (85.1)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	Not estimable	Not estimable					

Conclusão:

41,3% dos pacientes do grupo biossimilar e **43%** do inovador **apresentaram progressão objetiva até a data da análise**, ou seja, **58,7%** e **57,0%** foram censurados na data da análise (cutoff date) ou na data da última avaliação do tumor (por não terem progredido).

O tempo mediano até a progressão do tumor foi de **11,1 meses** em ambos os grupos, ou seja, aos 11,1 meses, **50% dos pacientes haviam progredido.**

Libbs

Desfechos Secundários

Table 3. Secondary Outcomes: Time to Tumor Progression, Progression-Free Survival, and Overall Survival at Week 48 in the Intention-to-Treat Population

Outcome	Proposed Biosimilar + Taxane (n = 230)	Trastuzumab + Taxane (n = 228)	Log-Rank *P* Value	Unstratified Hazard Ratio (95% CI)[b]	Unstratified *P* Value	Stratified[a] Hazard Ratio (95% CI)[b]	Stratified[a] *P* Value
Time to Tumor Progression[c]							
Events, No. (%)	95 (41.3)	98 (43.0)	.68	0.94 (0.71-1.25)	.69	0.92 (0.69-1.23)	.58
Censored events, No. (%)[d]	135 (58.7)	130 (57.0)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	11.1 (8.83-11.20)	11.1 (8.88-11.20)					
Progression-Free Survival[e]							
Events, No. (%)	102 (44.3)	102 (44.7)	.84				
Censored events, No. (%)[d]	128 (55.7)	126 (55.3)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	11.1 (8.81-11.20)	11.1 (8.60-11.20)					
Overall Survival[f]							
Events, No. (%)	25 (10.9)	34 (14.9)	.13				
Censored events, No. (%)[d]	205 (89.1)	194 (85.1)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	Not estimable	Not estimable					

Conclusão:

44,3% dos pacientes do grupo biossimilar e **44,7%** do inovador apresentaram progressão objetiva ou morreram até a data da análise.

O tempo mediano livre de progressão foi de **11,1 meses** em ambos os grupos, ou seja, aos 11,1 meses, **50% dos pacientes haviam progredido ou ido a óbito.**

Libbs

Desfechos Secundários

Table 3. Secondary Outcomes: Time to Tumor Progression, Progression-Free Survival, and Overall Survival at Week 48 in the Intention-to-Treat Population

Outcome	Proposed Biosimilar + Taxane (n = 230)	Trastuzumab + Taxane (n = 228)	Log-Rank *P* Value	Unstratified Hazard Ratio (95% CI)[b]	Unstratified *P* Value	Stratified[a] Hazard Ratio (95% CI)[b]	Stratified *P* Value
Time to Tumor Progression[c]							
Events, No. (%)	95 (41.3)	98 (43.0)	.68	0.94 (0.71-1.25)	.69	0.92 (0.69-1.23)	.58
Censored events, No. (%)[d]	135 (58.7)	130 (57.0)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	11.1 (8.83-11.20)	11.1 (8.88-11.20)					
Progression-Free Survival[e]							
Events, No. (%)	102 (44.3)	102 (44.7)	.84				
Censored events, No. (%)[d]	128 (55.7)	126 (55.3)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	11.1 (8.81-11.20)	11.1 (8.60-11.20)					
Overall Survival[f]							
Events, No. (%)	25 (10.9)	34 (14.9)	.13	0.67 (0.40-1.13)	.13	0.61 (0.36-1.04)	.07
Censored events, No. (%)[d]	205 (89.1)	194 (85.1)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	Not estimable	Not estimable					

Conclusão:

10,9% dos pacientes do grupo biossimilar e **14,9%** do inovador foram a óbito até a data da análise.

Não foi possível calcular o tempo mediano de sobrevida global porque a porcentagem de óbitos até o momento da análise foi **menor que 50% em ambos os grupos.**

Libbs

Desfechos Secundários

Table 3. Secondary Outcomes: Time to Tumor Progression, Progression-Free Survival, and Overall Survival at Week 48 in the Intention-to-Treat Population

Outcome	Proposed Biosimilar + Taxane (n = 230)	Trastuzumab + Taxane (n = 228)	Log-Rank *P* Value	Unstratified		Stratified[a]	
				Hazard Ratio (95% CI)[b]	*P* Value	Hazard Ratio (95% CI)[b]	*P* Value
Time to Tumor Progression[c]							
Events, No. (%)	95 (41.3)	98 (43.0)	.68	0.94 (0.71-1.25)	.69	0.92 (0.69-1.23)	.58
Censored events, No. (%)[d]	135 (58.7)	130 (57.0)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	11.1 (8.83-11.20)	11.1 (8.88-11.20)					
Progression-Free Survival[e]							
Events, No. (%)	102 (44.3)	102 (44.7)	.84	0.97 (0.74-1.28)	.85	0.95 (0.71-1.25)	.69
Censored events, No. (%)[d]	128 (55.7)	126 (55.3)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	11.1 (8.81-11.20)	11.1 (8.60-11.20)					
Overall Survival[f]							
Events, No. (%)	25 (10.9)	34 (14.9)	.13	0.67 (0.40-1.13)	.13	0.61 (0.36-1.04)	.07
Censored events, No. (%)[d]	205 (89.1)	194 (85.1)					
Kaplan-Meier estimate, median (95% CI), mo	Not estimable	Not estimable					

Libbs

Segurança

Table 4. Treatment-Emergent Adverse Events and Serious Adverse Events by Week 24 in the Overall Safety Population

Event	Participants, No. (%)		
	Proposed Biosimilar + Taxane (n = 247)	Trastuzumab + Taxane (n = 246)	Overall (n = 493)
Treatment-Emergent Adverse Events[a]			
≥1 Treatment-emergent adverse event	239 (96.8)	233 (94.7)	472 (95.7)
CTCAE preferred term			
Alopecia	142 (57.5)	135 (54.9)	277 (56.2)
Neutropenia	142 (57.5)	131 (53.3)	273 (55.4)
Peripheral neuropathy	57 (23.1)	61 (24.8)	56 (23.9)
Diarrhea	51 (20.6)	51 (20.7)	102 (20.7)
Asthenia	54 (21.9)	40 (16.3)	94 (19.1)
Hyperglycemia	13 (5.3)	17 (6.9)	30 (6.1)
Bone pain	17 (6.9)	13 (5.3)	30 (6.1)
Headache	15 (6.1)	15 (6.1)	30 (6.1)
Cough	14 (5.7)	16 (6.5)	30 (6.1)
Dyspnea	13 (5.3)	16 (6.5)	29 (5.9)
Infusion-related reaction	17 (6.9)	11 (4.5)	28 (5.7)
Serious Adverse Events[b]			
≥1 Serious adverse event	94 (38.1)	89 (36.2)	183 (37.1)
CTCAE preferred term			
Neutropenia	68 (27.5)	62 (25.2)	130 (26.4)
Neutropenia with fever	11 (4.5)	10 (4.1)	21 (4.3)
Leukopenia	4 (1.6)	12 (4.9)	16 (3.2)
Pneumonia	4 (1.6)	5 (2.0)	9 (1.8)

Abbreviation: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

[a] Treatment-emergent adverse events by week 24 in more than 5% of patients in either treatment group, in descending order of frequency in the overall safety population.

[b] Serious adverse events, defined by the investigator as grade 4 or requiring hospitalization, by week 24 in at least 2% of patients in either treatment group, in descending order of frequency in the overall safety population.

MacBook Pro

Libbs

Segurança Cardiovascular

Table 5. Descriptive Statistics for Cardiac Function (LVEF Values) by Visit in the Safety Population

	LVEF, %			
	Proposed Biosimilar + Taxane (n = 247)		Trastuzumab + Taxane (n = 246)	
Visit and Statistic	Observed	Change From Baseline	Observed	Change From Baseline
Baseline[a,b]	(n = 246)		(n = 244)	
Mean (95% CI)	64.0 (63.3 to 64.7)		64.1 (63.4 to 64.8)	
Median (range)	64.0 (51 to 82)		63.0 (51 to 84)	
Week 12[b]	(n = 212)	(n = 212)	(n = 209)	(n = 207)
Mean (95% CI)	63.3 (62.4 to 64.1)	−1.0 (−1.7 to −0.2)	63.4 (62.6 to 64.2)	−0.8 (−1.5 to −0.2)
Median (range)	63.0 (28 to 79)	−1.0 (−29 to 14)	63.0 (52 to 82)	0.0 (−16 to 14)
Week 24[b]	(n = 148)	(n = 148)	(n = 140)	(n = 138)
Mean (95% CI)	63.6 (62.8 to 64.4)	−0.6 (−1.5 to 0.2)	63.2 (62.2 to 64.2)	−0.9 (−1.8 to −0.1)
Median (range)	63.5 (50 to 81)	−1.0 (−13 to 21)	63.0 (41 to 82)	−1.0 (−19 to 13)

Abbreviation: LVEF, left ventricular ejection fraction.

[a] Screening visit, prior to the first dose of study drug.

[b] Sample sizes are the numbers of patients with available data within the treatment group.

Libbs

Antes da exposição ao tratamento:

São feitos testes laboratoriais para saber a capacidade produção do anticorpo antimedicamento (ADA)

5,9%

(14 pacientes) do grupo trastuzumabe biossimilar;

8,9%

(21 pacientes) do grupo trastuzumabe inovador;

Libbs

Após a exposição ao tratamento:

2,4%
(6 pacientes) do grupo trastuzumabe biossimilar;

2,8%
(7 pacientes) do grupo trastuzumabe inovador;

Libbs

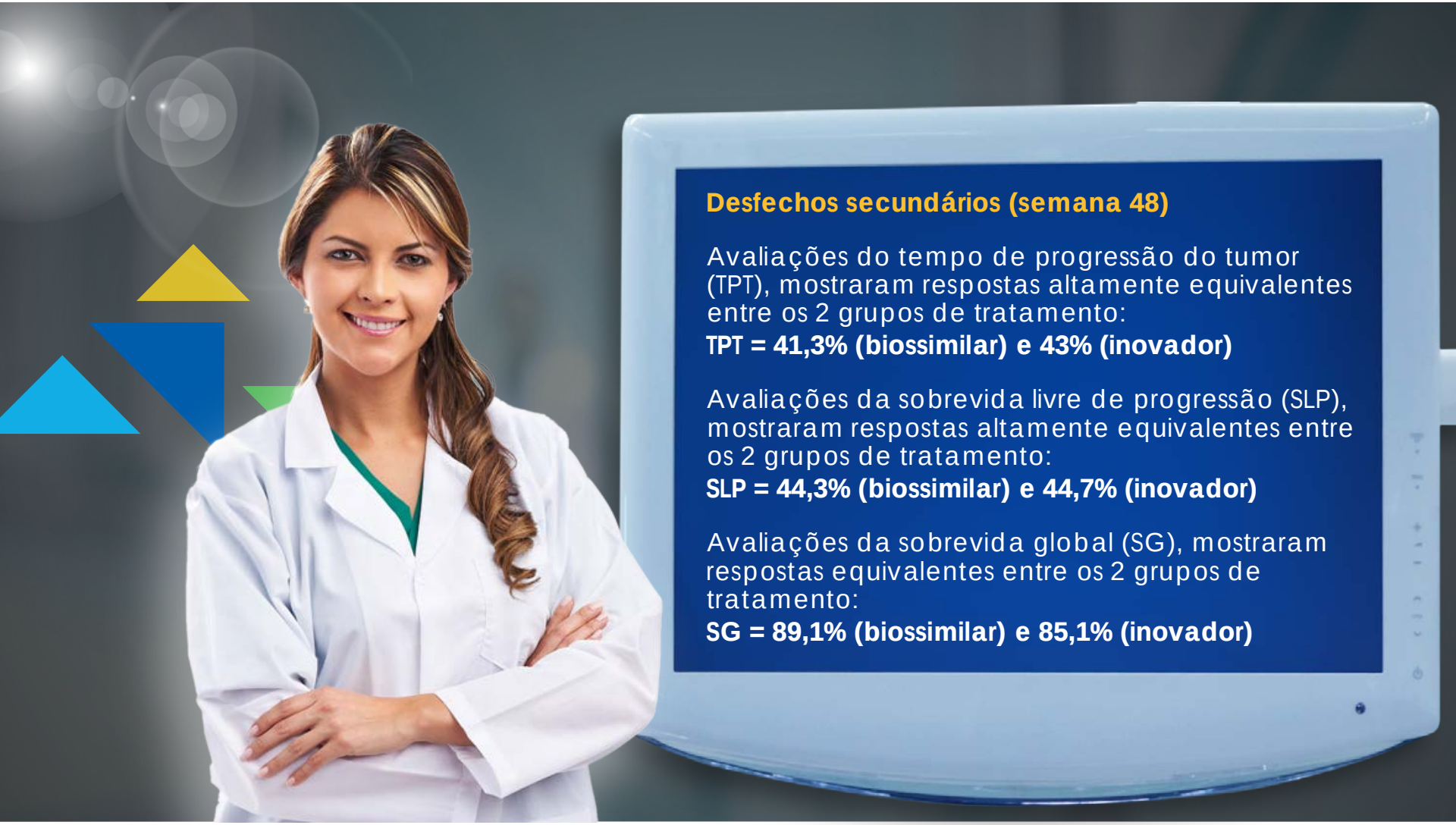
O perfil de imunogenicidade foi **baixo** nos 2 grupos;

Resultados altamente **similares** e sem diferenças estatísticas significantes;

Esses dados **estão de acordo** com outros estudos clínicos publicados;

Trastuzumabe apresenta **baixo potencial** imunogênico.

Libbs



Desfechos secundários (semana 48)

Avaliações do tempo de progressão do tumor (TPT), mostraram respostas altamente equivalentes entre os 2 grupos de tratamento:

TPT = 41,3% (biossimilar) e 43% (inovador)

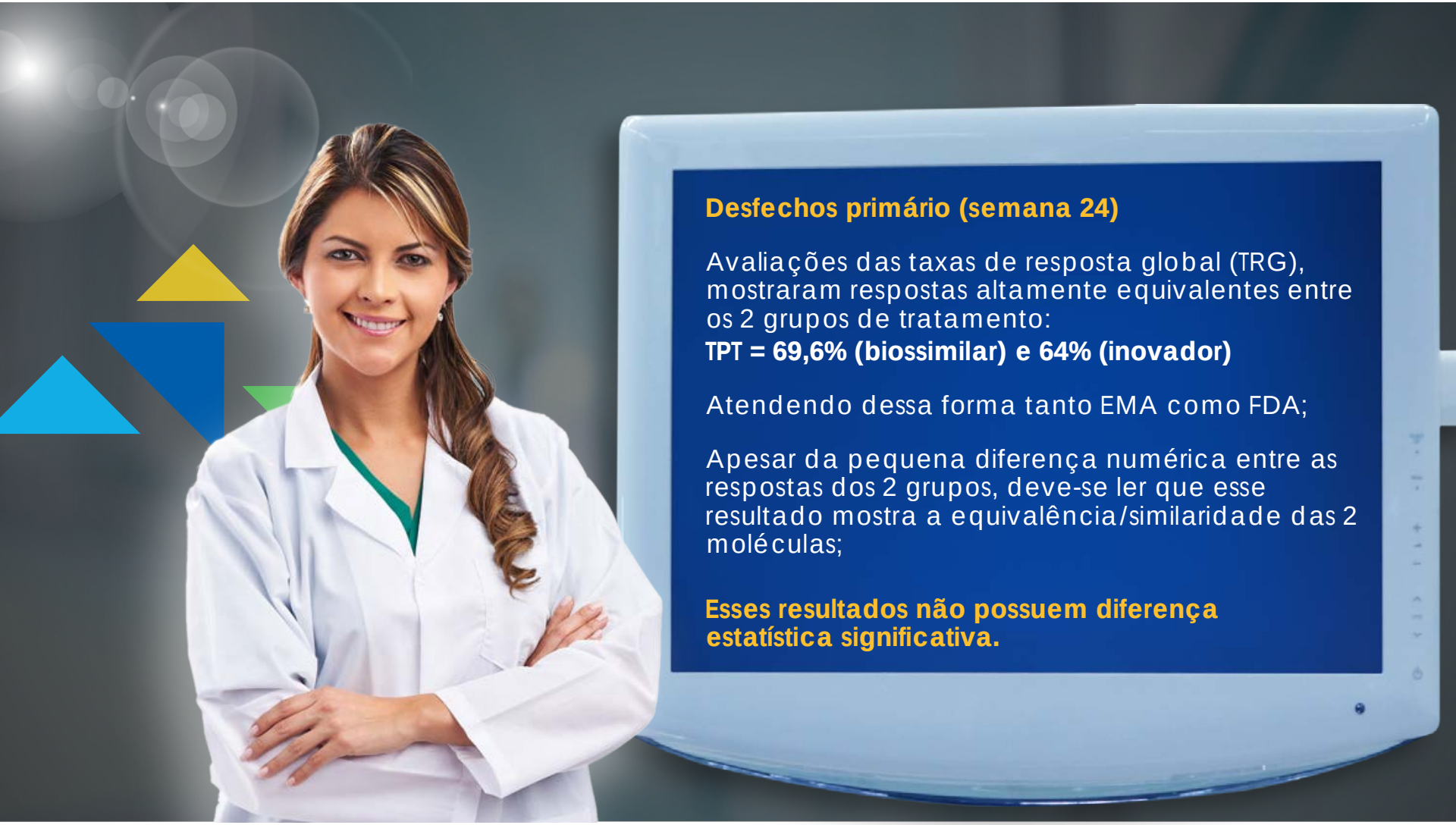
Avaliações da sobrevida livre de progressão (SLP), mostraram respostas altamente equivalentes entre os 2 grupos de tratamento:

SLP = 44,3% (biossimilar) e 44,7% (inovador)

Avaliações da sobrevida global (SG), mostraram respostas equivalentes entre os 2 grupos de tratamento:

SG = 89,1% (biossimilar) e 85,1% (inovador)

Libbs



Desfechos primário (semana 24)

Avaliações das taxas de resposta global (TRG), mostraram respostas altamente equivalentes entre os 2 grupos de tratamento:
TPT = 69,6% (biossimilar) e 64% (inovador)

Atendendo dessa forma tanto EMA como FDA;

Apesar da pequena diferença numérica entre as respostas dos 2 grupos, deve-se ler que esse resultado mostra a equivalência/similaridade das 2 moléculas;

Esses resultados não possuem diferença estatística significativa.

Libbs

Taxa resposta global equivalente: **69,6%** (biossimilar) e **64%** (inovador);

Trastuzumabe biossimilar demonstrou ser um medicamento seguro, com taxas equivalentes de reações adversas (graus 1, 2, 3 e 4) **incluindo a segurança cardiovascular (FEVE) sem alterações relevantes.**

Estudo clínico robusto feito com **500 pacientes** e publicado em revista médica de grande credibilidade científica internacional;

Medicamentos biossimilares, de alta qualidade como o trastuzumabe irão aumentar o acesso dos pacientes à **terapias biológicas**;

Trastuzumabe possui **baixo potencial de causar reações de imunogenicidade**, os resultados foram: **2,4%** (6 pacientes) biossimilar e **2,8%** (7 pacientes) inovador.

Libbs

- Resumo
  - Biossimilares deverão aumentar acesso a tratamentos eficazes
  - Desenvolvimento apresenta peculiaridades
  - A fase pré-clínica requer demonstração de equivalência em termos de eficácia
  - Trastuzumab biossimilar demonstrou eficácia quando comparado ao trastuzumab

Libbs

Obrigado!

Libbs