

DESVENDANDO 



# DESVENDANDO Herzuma

Um panorama de biossimilares e a chave para as comprovações científicas de Herzuma.





# DESVENDANDO Herzuma

## CONTEÚDO

### **1. DESVENDE os Biossimilares**

- O que é um Biossimilar?
- A Via de Aprovação de Biossimilares
  - A Lógica da Biossimilaridade
  - O valor dos Biossimilares

### **2. DESVENDE o Núcleo do Herzuma**

- Mecanismos de Ação do Herzuma
- Indicações do Herzuma

### **3. DESVENDE a Força do Herzuma**

- Herzuma Estudo de Fase I
- Herzuma Estudo de Fase III

## O que é um Biossimilar?



Um biossimilar é um produto bioterapêutico altamente similar em termos de qualidade, segurança e eficácia em relação a um produto bioterapêutico de referência já licenciado, tal como definido pela Organização Mundial de Saúde (WHO).<sup>1</sup>

Enquanto os medicamentos genéricos apresentam uma estrutura molecular pequena e são considerados cópias exatas dos medicamentos originais, produtos biológicos possuem uma estrutura proteica tridimensional muito mais complexa e difícil de definir, devido ao fato de serem derivadas de células vivas ou organismos. Consequentemente, os biossimilares podem apresentar pequenas variações em relação ao produto biológico original (Figura 1).<sup>2</sup>

Nesse sentido, agências reguladoras exigem uma totalidade de evidências e uma abordagem em etapas para demonstrar extensivamente a biossimilaridade em termos de caracterização estrutural, funcional e clínica e para tratar a incerteza residual presente em cada etapa do desenvolvimento de biossimilares.<sup>3</sup>

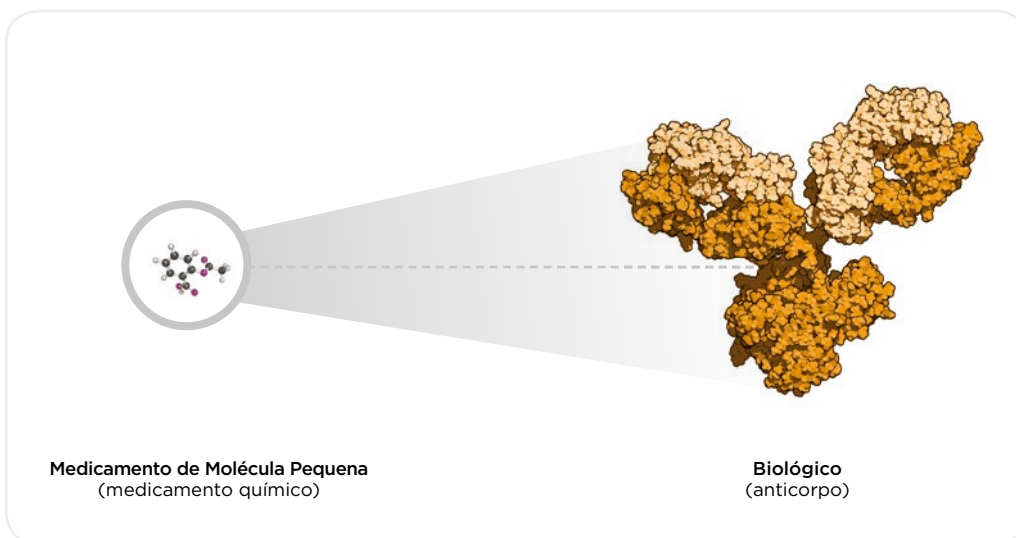


Figura 1. Tamanho relativo e complexidade de um medicamento de molécula pequena (esquerda) e um biológico (direita).<sup>4</sup>

# A Via de Aprovação dos Biossimilares



Os biossimilares são aprovados de acordo com as mesmas normas de qualidade, segurança e eficácia farmacêuticas definidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aplicadas a todos os medicamentos biológicos. Assim como outros medicamentos biológicos, os biossimilares devem demonstrar um equilíbrio de risco-benefício positivo baseado em qualidade, segurança e eficácia farmacêutica para serem aprovados.

A única diferença notável na via de aprovação dos biossimilares é que para um biossimilar, este equilíbrio de risco-benefício positivo é determinado por demonstração de biossimilaridade com o medicamento de referência, alcançado por toda evidência científica gerada em estudos de comparação extensiva avaliando aspectos não clínicos e clínicos de qualidade (Figura 2).<sup>5</sup>

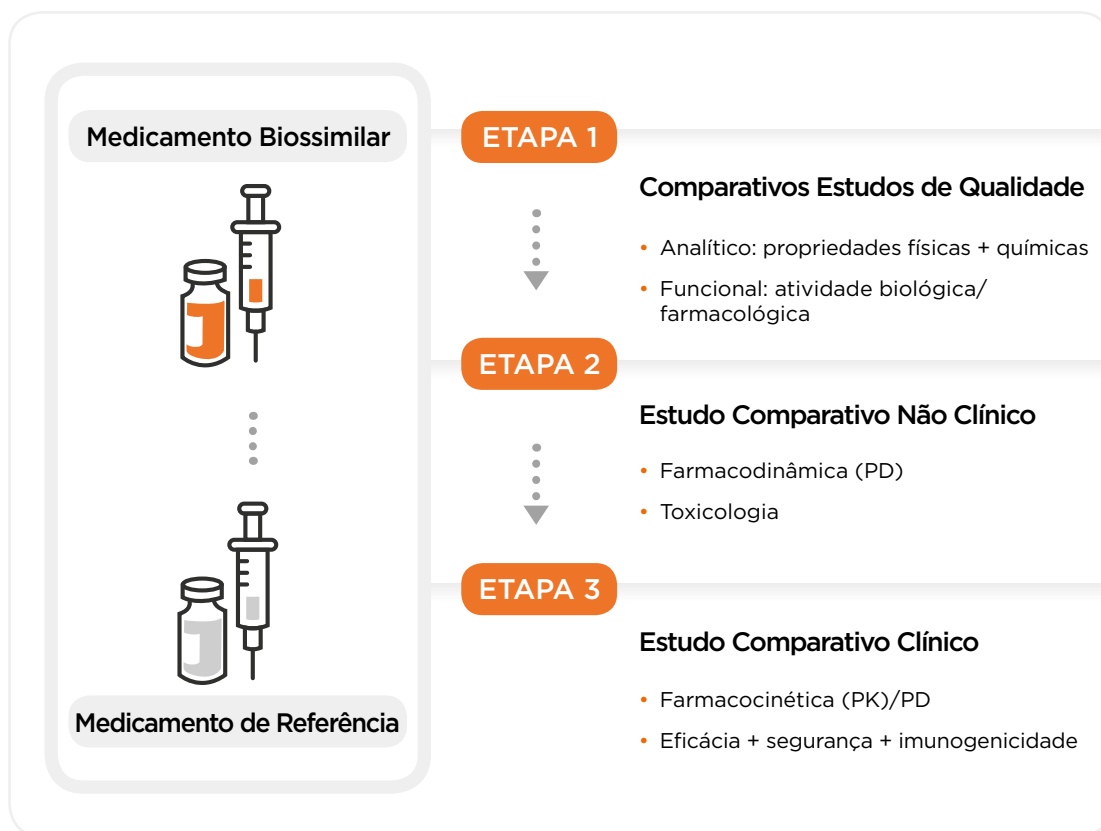


Figura 2. Estudos comparativos conduzidos para demonstração de biossimilaridade.<sup>4,5</sup>

Os requerimentos clínicos de segurança e eficácia de um produto biológico novo e de um biossimilar diferem um pouco, uma vez que para os biossimilares, são requeridos estudos comparativos ao produto inovador. (Figura 3).<sup>4,5</sup>

É necessário que haja aprovação regulatória do registro do biossimilar de acordo com os requerimentos rigorosos da ANVISA. O robusto sistema regulatório relativo aos biossimilares evoluiu para acompanhar os rápidos avanços em biotecnologia e nas ciências analíticas.<sup>4,5</sup>

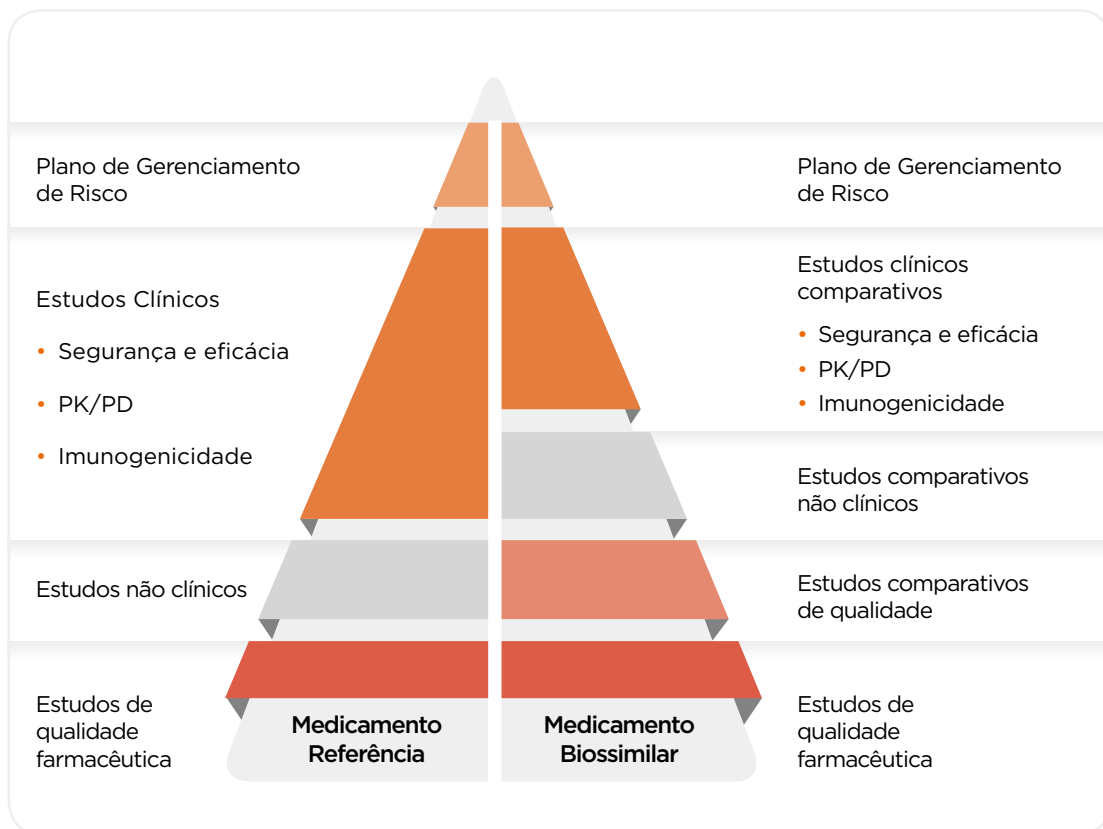


Figura 3. Comparação de requisitos de dados para aprovação de um biossimilar versus produto biológico de referência.<sup>4,5</sup>

# A Lógica da Biossimilaridade



Os três conceitos fundamentais e essenciais em relação aos biossimilares são biossimilaridade, extrapolação e intercambialidade. As diretrizes publicadas pela WHO e outras agências reguladoras importantes destacam de forma consistente a importância de demonstrar a justificativa e a evidência científica da extrapolação da biossimilaridade e a intercambialidade.<sup>5,6,7</sup>

## 🔑 Biossimilaridade

Biossimilares são fabricados sob uma abordagem gradual que requer exercícios robustos de comparabilidade analisados por autoridades reguladoras. A biossimilaridade deve ser estabelecida pela evidência científica gerada por estudos analíticos que avaliem propriedades funcionais e físico-químicas de biossimilares, bem como estudos não clínicos e clínicos de comparabilidade que avaliem o biossimilar em todos os aspectos, incluindo farmacocinética, eficácia, segurança, imunogenicidade e toxicidade.<sup>5,8,9</sup>

## 🔑 Extrapolação

A extrapolação é a extensão e aplicação de dados de estudos clínicos considerando uma condição clínica para outra condição clínica sob a justificativa de que o biossimilar possui o mesmo mecanismo de ação entre as indicações aprovadas. De acordo com as diretrizes da EMA e da US Food and Drug Administration (FDA), todos os estudos clínicos devem ser baseados em dados funcionais moleculares, mecanismos de ação e dados clínicos coletados das indicações mais sensíveis e relevantes.

Uma vez concedida a extrapolação, o biossimilar pode ser utilizado para tratamento de todas as indicações para as quais o produto de referência foi aprovado. (Figura 4).<sup>10,11</sup>



## 🔑 Intercambiabilidade

Intercambiar é trocar o tratamento de um paciente de um medicamento para outro; ou seja, do medicamento de referência para um biossimilar ou de um biossimilar para o medicamento de referência (o intercâmbio pode ocorrer do produto de referência para outro produto de referência, e de biossimilar para biossimilar). As experiências globais de intercâmbio do produto de referência para um biossimilar têm sido positivas e encorajadoras, sugerindo não haver diferença de eficácia, segurança e imunogenicidade, incluindo o desenvolvimento de anticorpos. O intercâmbio deve ser aceitável e suportado em conformidade com os sistemas regulatórios.<sup>12,13</sup> Os biossimilares são intercambiáveis caso possam ser alternados com os medicamentos de referência. A intercambiabilidade de um biossimilar deve ser suportada com perfis de eficácia e segurança comparáveis ao medicamento de referência.<sup>13</sup>

**Definição ANVISA: Prática médica de troca de um medicamento por outro que se espera obter o mesmo efeito clínico em um determinado contexto clínico e em qualquer paciente, sob a iniciativa ou com o consentimento do prescritor.**<sup>21</sup>

**A substituição é a prática de prescrever um medicamento em lugar de outro equivalente ou intercambiável, mas sem o consentimento prévio e explícito do prescritor no estabelecimento farmacêutico.**<sup>14</sup>

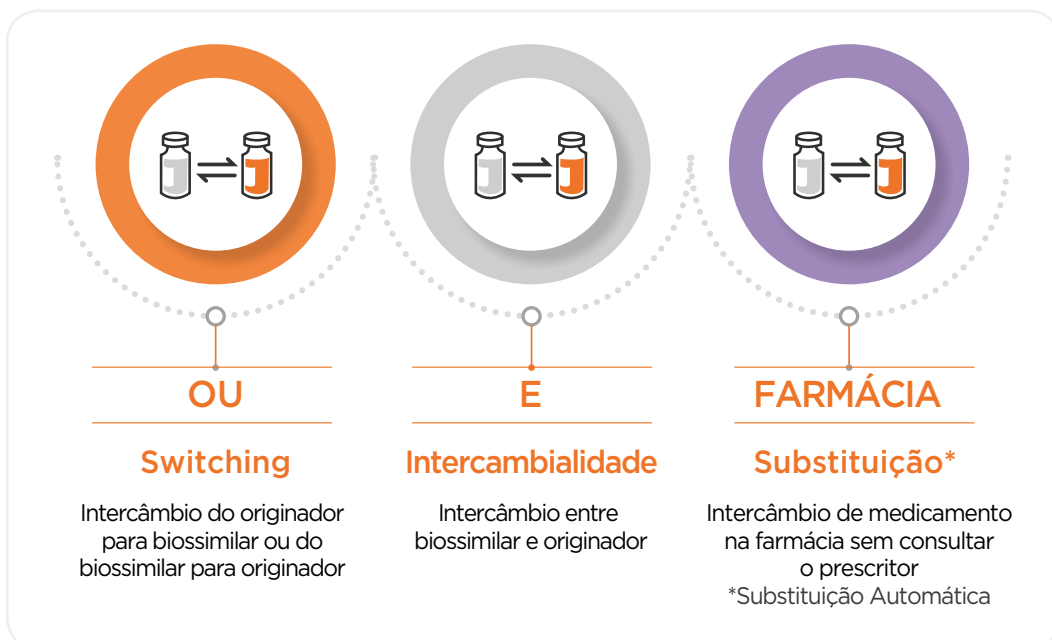


Figura 5. Definição de intercâmbio, intercambiabilidade e substituição para biossimilares.<sup>12,13,14,21</sup>

## O Valor dos Biossimilares



Os biossimilares estão gerando mudanças no panorama das terapias biológicas e estão surgindo como alternativas economicamente acessíveis aos produtos biológicos de referência de alto valor de mercado, que representam uma carga significativa aos pacientes.

O potencial impacto econômico e o valor dos biossimilares têm sido destacados à medida que a introdução de biossimilares aumentaria o acesso de pacientes aos produtos biológicos essenciais e também reduziria significativamente os custos do tratamento.<sup>15,16</sup>

Além disso, espera-se que os biossimilares reduzam a pressão sobre os orçamentos de saúde e aumentem o acesso de novos regimes mistos promissores, produtos biológicos ou outros medicamentos caros (Figura 6).<sup>15,16</sup>







Aumentar o acesso dos  
pacientes a terapias biológicas  
importantes globalmente

Aumentar o acesso dos  
pacientes a terapias biológicas  
importantes globalmente



Reduzir a pressão sobre  
custos de saúde e liberar  
orçamentos limitados

## Mecanismo de Ação do Herzuma



O Herzuma contém a substância ativa trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, que é projetado para se ligar seletivamente ao domínio extracelular de um antígeno chamado receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2).<sup>17</sup>

HER2 é encontrado em grandes quantidades na superfície de algumas células cancerígenas, onde estimulam seu crescimento. Quando Herzuma se liga ao HER2, ele interrompe o crescimento dessas células e provoca morte celular programada (Figura 7). Herzuma provou ter o mesmo mecanismo de ação do produto de referência trastuzumabe.<sup>17</sup>

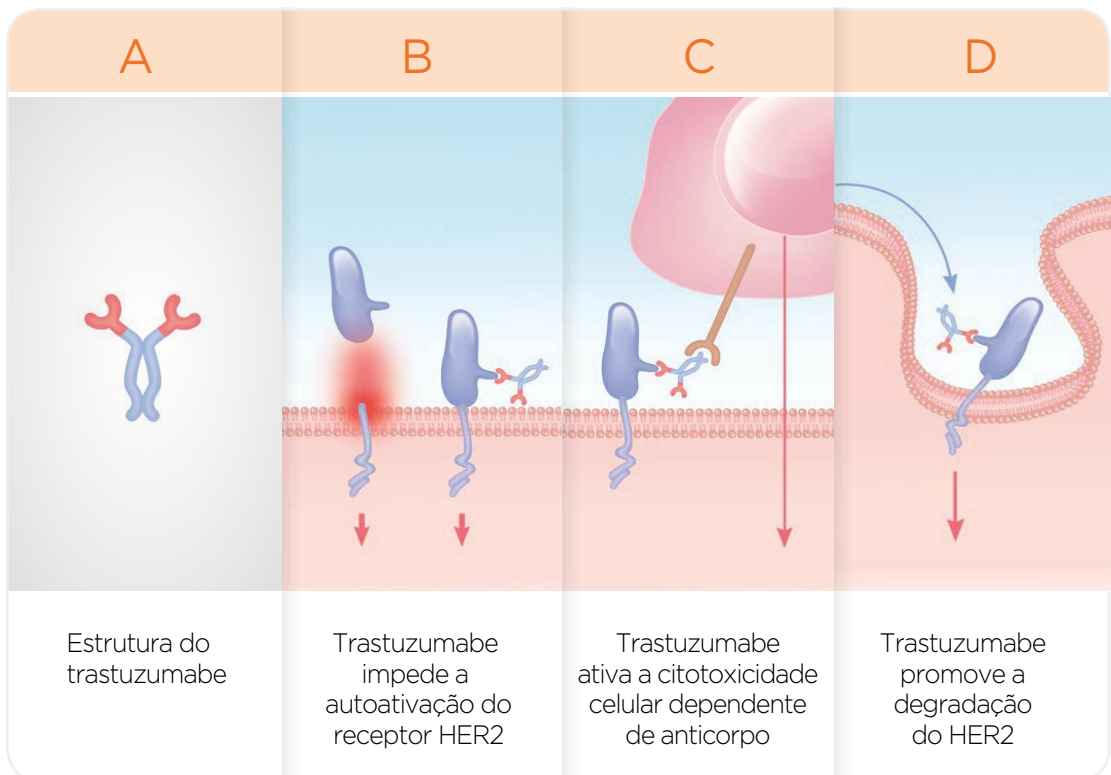
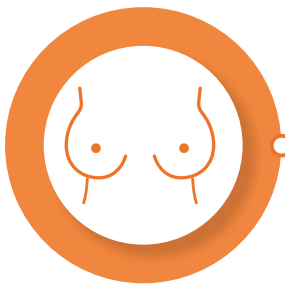


Figura 7. Mecanismo de ação do Herzuma.<sup>18</sup>

# Indicações do **Herzuma**

Herzuma é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama inicial, câncer de mama metastático e câncer gástrico metastático.<sup>17</sup>



## Câncer de Mama Inicial

- Com um alto nível da proteína chamada HER 2 (HER2-positivo)

## Câncer de Mama Metastático\*

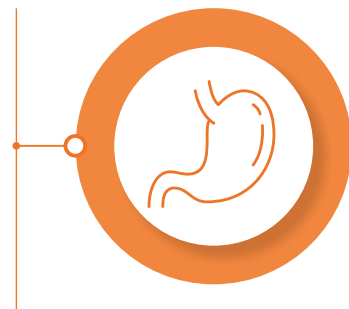
\*câncer de mama que se espalhou além do tumor original

- Com um nível anormalmente alto da proteína chamada HER2 (HER2-positivo)
- Em combinação com quimioterapia de paclitaxel ou docetaxel como primeiro tratamento
- Em combinação com medicamentos chamados inibidores de aromatase em pacientes com altos níveis de HER2 (HER2-positivo) e câncer de mama metastático positivo para receptor de hormônio.

## Câncer Gástrico Metastático\*

\*câncer gástrico que se espalhou além do tumor original

- Com alto nível da proteína chamada HER2 (HER2-positivo)
- Em combinação com outro medicamento para câncer capecitabina ou 5-fluorouracila e cisplatina



## Herzuma Estudo de Fase I <sup>19</sup>



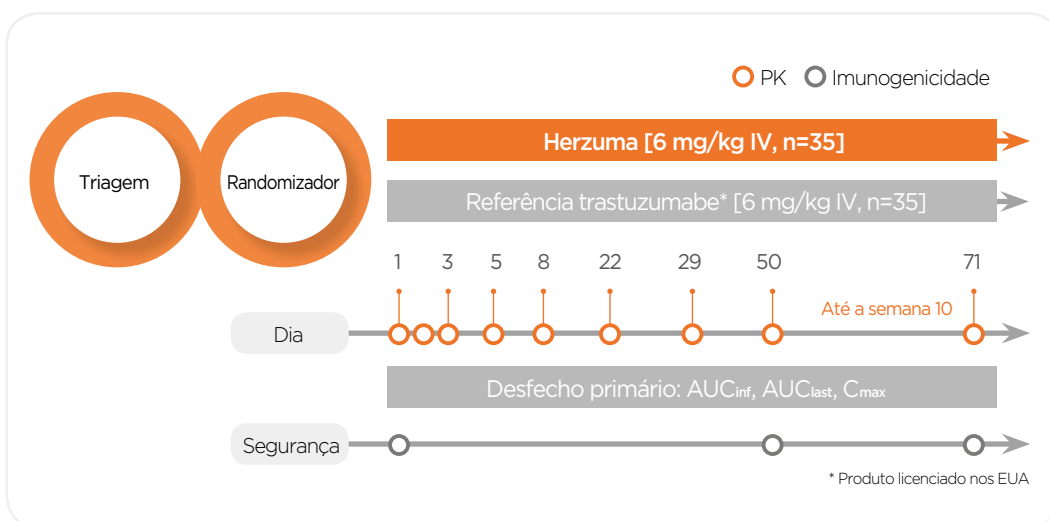
### Objetivo <sup>19</sup>

- 1) Demonstrar a equivalência dos perfis farmacocinéticos (PK) entre Herzuma e o medicamento de referência trastuzumabe em indivíduos saudáveis do sexo masculino.
- 2) Avaliar a segurança de Herzuma e do medicamento de referência trastuzumabe em indivíduos saudáveis do sexo masculino.



### Desenho do Estudo <sup>19</sup>

- 70 indivíduos saudáveis do sexo masculino foram randomizados 1:1 para receber uma dose única (6mg/kg) de Herzuma ou medicamento de referência licenciado nos EUA trastuzumabe, por infusão intravenosa (IV) por 10 semanas.
- Um total de 14 amostras de soro foi obtido de cada indivíduo para análise PK utilizando uma plataforma de passagem (GyrosxP).
- A imunogenicidade foi avaliada na condição inicial e após o tratamento utilizando as amostras de soro medidas por um método validado de detecção por Eletroquimioluminescência (ECL).
- Desfechos primários:  $AUC_{inf}$ ,  $AUC_{last}$  e  $C_{max}$ .

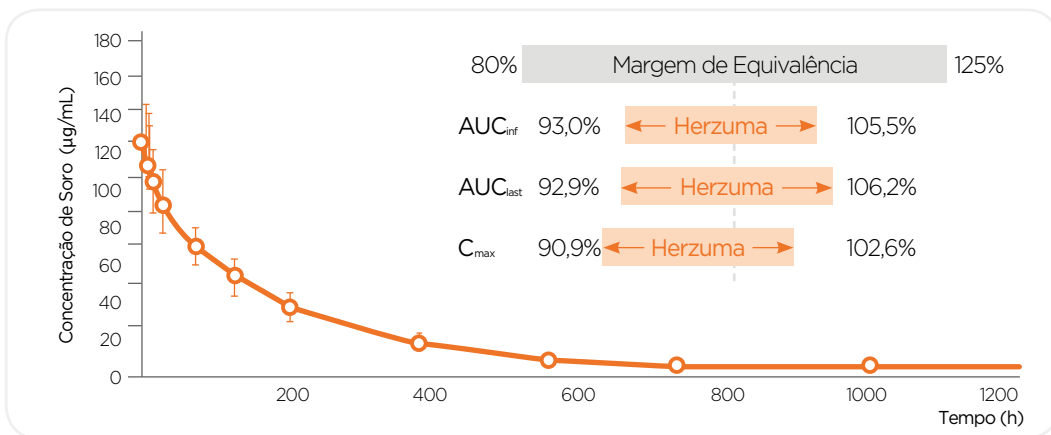


$AUC_{inf}$ , área sob a curva de concentração versus tempo, do tempo zero até infinito,  $AUC_{last}$  área sob a curva de concentração versus tempo, do tempo zero até a última concentração quantificável,  $C_{max}$ ; concentração sérica máxima, LS; quadrados mínimos.

## Similaridade PK foi demonstrada em termos de $AUC_{inf}$ , $AUC_{last}$ e $C_{max}$ , entre os grupos de Herzuma e do produto de referência trastuzumabe em indivíduos saudáveis do sexo masculino.<sup>19</sup>

### Perfis Farmacocinéticos<sup>19</sup>

- OS ICs de 90% para as razões das médias geométricas dos Quadrados Mínimos (LS) de  $AUC_{inf}$ ,  $AUC_{last}$  e  $C_{max}$  estiveram inteiramente dentro das margens predefinidas de 80% a 125%, indicando bioequivalência entre Herzuma e o produto de referência trastuzumabe.



### Desfechos Primários de PK<sup>19</sup>

Parâmetro	Tratamento	N	Média geométrica de LS	Razão (%) das médias geométricas de LS	IC 90% da razão (%)
$AUC_{inf}$ (h·µg/mL)	Herzuma	35	19523,05	99,05	93,00-105,51
	Referência trastuzumabe	35	19709,36		
$AUC_{last}$ (h·µg/mL)	Herzuma	35	18183,73	99,30	92,85-106,20
	Referência trastuzumabe	35	18312,53		
$C_{max}$ (µg/mL)	Herzuma	35	127,95	96,58	90,93-102,59
	Referência trastuzumabe	35	132,48		

## Herzuma Estudo de Fase I <sup>19</sup>



Desfechos secundários de PK também foram comparáveis para Herzuma e o referência trastuzumabe.<sup>19</sup>



### Desfechos secundários de PK<sup>19</sup>

- Desfechos secundários de PK do grupo Herzuma foram comparáveis aos do grupo com o referência trastuzumabe.

Parâmetro (Unidade)	Herzuma (n=35)	Referência trastuzumabe (n=35)
<b>AUC<sub>ext</sub></b> (%)	6,81 (1,17)	7,00 (2,52)
<b>T<sub>1/2</sub></b> (h)	189,31 (36,03)	183,68 (37,53)
<b>T<sub>max</sub></b> (h) <sup>1</sup>	1,55	1,52
<b>λ<sub>z</sub></b> (1/h)	0,0038 (0,0007)	0,0039 (0,0007)
<b>V<sub>z</sub></b> (L)	6,38 (1,42)	6,09 (1,71)
<b>CL</b> (L/h)	0,0236 (0,0043)	0,0230 (0,0048)

<sup>1</sup> Média (mín., máx.) para T<sub>max</sub>.

λ<sub>z</sub>; constante da razão de eliminação terminal, AUC<sub>ext</sub>; área extrapolada para cálculo de AUC<sub>inf</sub>, CL; depuração corporal total, PK; farmacocinética, t<sub>1/2</sub>; média-vida de eliminação terminal, T<sub>max</sub>; tempo até concentração sérica máxima medida, V<sub>z</sub>; volume de distribuição durante a fase terminal.

## Herzuma foi bem tolerado e apresentou um perfil de segurança comparável, incluindo imunogenicidade, ao referência trastuzumabe sem eventos adversos graves.<sup>19</sup>

### Segurança<sup>19</sup>

- Não houve mudança notável em LVEF no Dia 71 nos grupos de tratamento com Herzuma e o referência trastuzumabe.
- Pré-medicação com 650 mg de acetaminofeno oral foi administrada a todos os 70 indivíduos; reações relacionadas à infusão foram relatadas por um pequeno número de indivíduos.
- Ausência de TEAE  $\geq$  Grau 3, SAE, morte ou descontinuação em razão de TEAE.

Eventos	Herzuma (n=35)		Referência trastuzumabe (n=35)	
	Total, n (%)	Relativo, n (%)	Total, n (%)	Relativo, n (%)
AE	10 (28,6)	5 (14,3)	11 (31,4)	5 (14,3)
AEs grau $\geq$ 3	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0
Reação relacionada à infusão*	1 (2,86)	1 (2,86)	2 (5,7)	2 (5,7)
Descontinuação devido a AEs	0	0	0	0
Morte	0	0	0	0

\* Sete TEAEs relacionados a IRRs: náusea, vômitos, calafrios, sensação de mudança de temperatura corporal, mialgia, tontura e cefaleia.

### Imunogenicidade<sup>19</sup>

- Nenhum dos indivíduos desenvolveu anticorpo antifármaco (ADA) nos intervalos de avaliação após a infusão.

LVEF; fração de ejeção ventricular esquerda, SAE; evento adverso grave, SD; desvio padrão, TEAE; eventos adversos emergentes do tratamento.

## Herzuma Estudo de Fase III<sup>20, 22</sup> incluindo resultados de acompanhamento durante 3 anos.



### Objetivo





Estabelecer a equivalência do Herzuma em relação ao referencial trastuzumabe, em termos de eficácia, em pacientes com HER2-positivo, operáveis e com câncer de mama de estágio inicial tratados no ambiente neoadjuvante, incluindo dados de acompanhamento durante 3 anos.<sup>20, 22</sup>

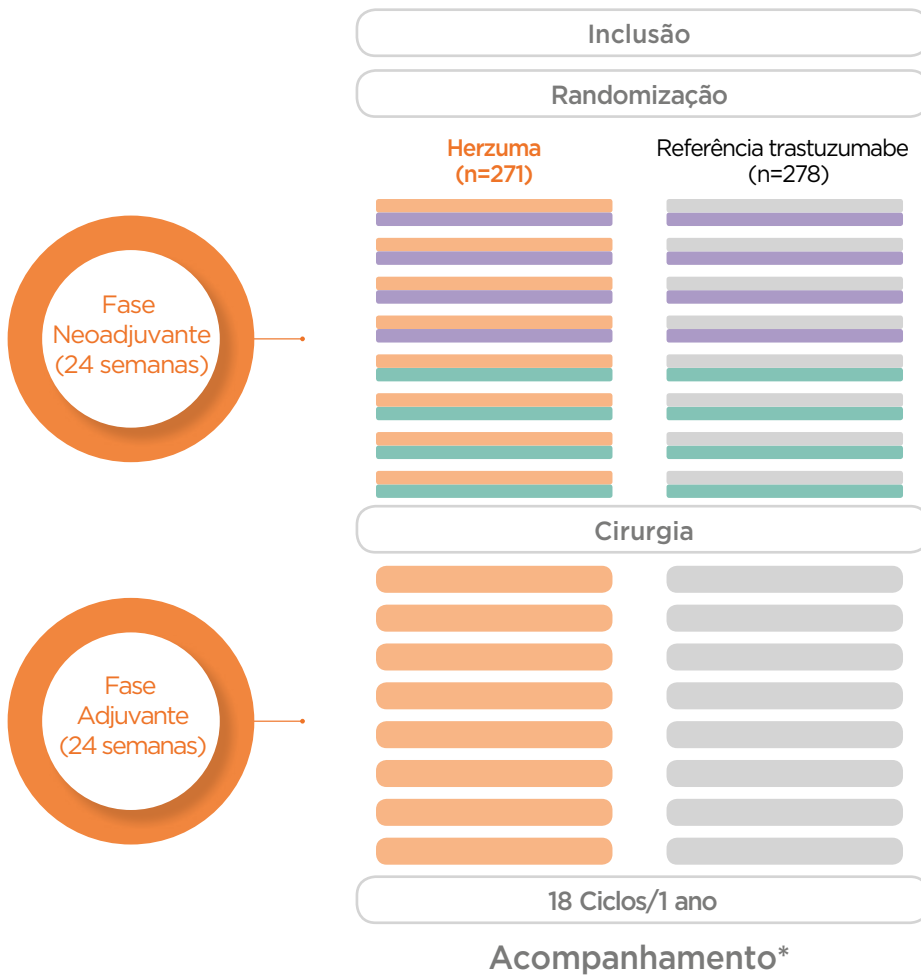


### Desenho do Estudo<sup>20, 22</sup>

- 549 mulheres, com 18 anos ou mais, com câncer de mama de estágio I-IIIa, operável, HER2-positivo, foram randomizadas 1:1 para receber Herzuma neoadjuvante ou o medicamento de referência trastuzumabe, por via intravenosa, por 24 semanas, em intervalos de 3 semanas. (8 mg/kg no ciclo 1 e 6 mg/kg nos ciclos 2-8).
- Adicionalmente, também foram administradas terapias com Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> nos ciclos 1-4) e FEC (Fluorouracila [500 mg/m<sup>2</sup>], Epirrubicina [75 mg/m<sup>2</sup>] e Ciclofosfamida [500 mg/m<sup>2</sup>]; nos ciclos 5-8).
- A cirurgia foi conduzida dentro de 3-6 semanas do ciclo final neoadjuvante, seguido por um período de tratamento adjuvante de até 1 ano.
- Fatores de estratificação: estágio clínico, status do receptor, país e blocos permutados usados.
- A segurança e eficácia de longo prazo foram monitoradas por 3 anos.
- Desfechos primários: Taxa de resposta patológica completa (pCR) (ypTO/is, ypNO) no momento da cirurgia definitiva.
- Análises do tempo para o evento (sobrevida livre de doença [DFS], sobrevida livre de progressão [PFS] e sobrevida global [OS]), estudo de eventos adversos relacionados ao medicamento e cardíacos, além da imunogenicidade foram avaliados durante o acompanhamento pós-tratamento.<sup>22</sup>



-  Herzuma 8 mg/kg dose de ataque; 6mg/kg IV a cada 3 semanas
-  Referência trastuzumabe 8 mg/kg dose de ataque; 6mg/kg IV a cada 3 semanas
-  Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 3 semanas
-  Fluorouracila (500mg/m<sup>2</sup>), Epirrubicina (75mg/m<sup>2</sup>), Ciclofosfamida (500mg/m<sup>2</sup>) IV a cada 3 semanas



\*Acompanhamento: Até 3 anos a partir da data da última inclusão.<sup>20,22</sup>

# Herzuma Estudo de Fase III<sup>20, 22</sup>

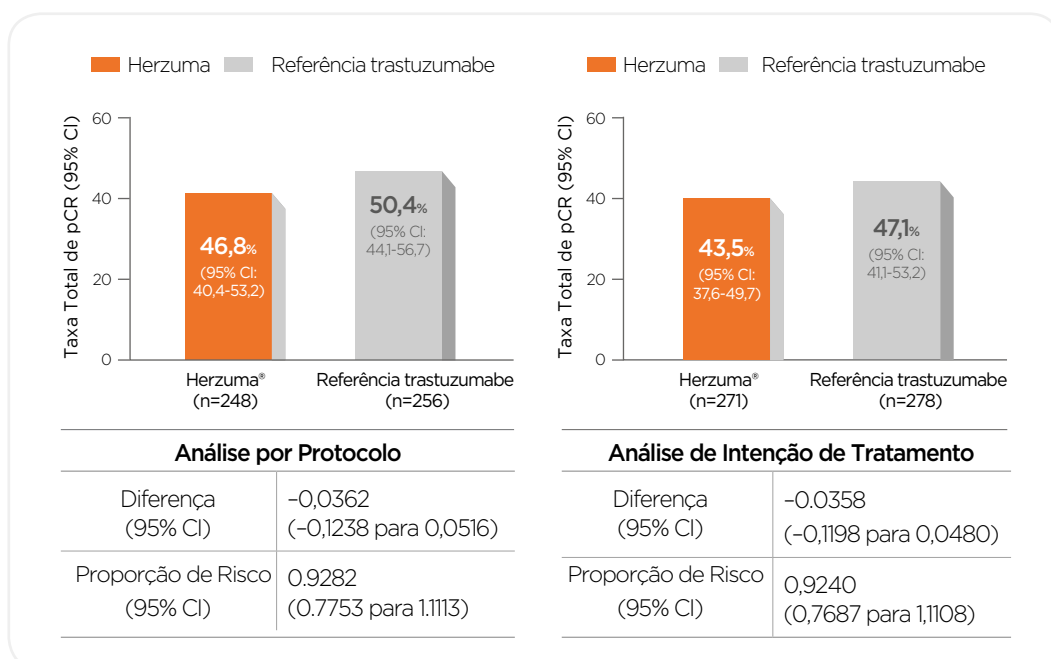
incluindo resultados de acompanhamento durante 3 anos.



**A equivalência terapêutica em termos de pCR foi demonstrada entre os grupos de Herzuma e o medicamento de referência trastuzumabe.<sup>20</sup>**

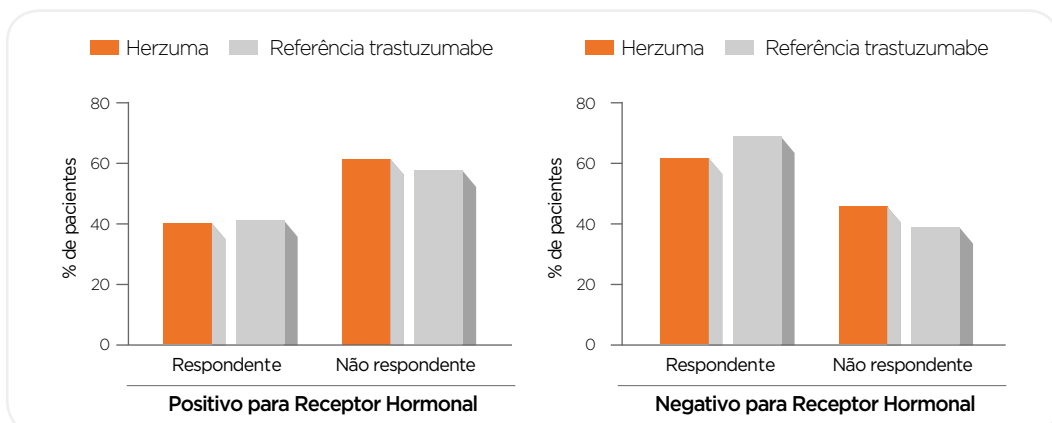
## Key Perfis de Eficácia<sup>20</sup>

- Uma proporção similar de pacientes alcançou reposta patológica completa com Herzuma e o medicamento de referência trastuzumabe.
- O IC de 95% da diferença estimada do desfecho do tratamento (-0.04 [95% CI -0.12 a 0.05]) esteve dentro da margem de equivalência.
- O resultado dos desfechos secundários em termos de pCR mamário, pCR sem DCIS e taxa globais de resposta nas análises por protocolo e de intenção de tratamento também foram similares.



Desfechos de Eficácia Secundários	Herzuma	Referência trastuzumabe
<b>PP</b>	<b>n=248</b>	<b>n=256</b>
pCR Mamário (ypT0/is)	51,6% (45,2-58,0)	55,1% (48,8-61,3)
pCR sem DCIS (ypT0, ypN0)	39,9% (33,8-46,3)	41,4% (35,3-47,7)
Resposta global	87,1% (82,3-91,0)	86,3% (81,5-90,3)
<b>ITT</b>	<b>n=271</b>	<b>n=278</b>
pCR Mamário (ypT0/is)	49,1% (43,0-55,2)	52,2% (46,1-58,2)
pCR sem DCIS (ypT0, ypN0)	37,3% (31,5-43,3)	38,8% (33,1-44,9)
Resposta global	84,9% (80,0-88,9)	84,2% (79,3-88,3)

- Independente da situação dos receptores hormonais, não houve diferença notável na proporção de respondentes e não respondentes de pCR entre os dois grupos de tratamento.
- A resposta foi melhor no grupo negativo para o receptor hormonal.



IC; intervalo de confiança, DCIS; carcinoma ductal in situ, ITT; intenção de tratamento, pCR; resposta patológica completa, PP; por protocolo, ypT0/is ypN0; ausência de câncer invasivo nas mamas e nodos axilares, independente de carcinoma in situ.

# Herzuma Estudo de Fase III <sup>20, 22</sup>

incluindo resultados de acompanhamento durante 3 anos.



## Eficácia <sup>22</sup>

- As taxas de sobrevida livre da doença (DFS) e sobrevida geral (OS) foram semelhantes entre Herzuma (CT-P6) e RTZ no conjunto de intenção de tratar (ITT) e no conjunto de acordo com o protocolo (PPS). A Mediana do Período de Acompanhamento foi de 39,1 meses (CT-P6: 38,7 meses, RTZ : 39,6 meses).

	Conjunto ITT <sup>1</sup>		PPS	
	CT-P6 (N = 258)	RTZ (N = 261)	CT-P6 (N = 248)	RTZ (N = 256)
Taxa DFS				
1 ano (IC de 95%)	0,95 (0,91, 0,97)	0,96 (0,93, 0,98)	0,95 (0,91, 0,97)	0,96 (0,93, 0,98)
2 anos (IC de 95%)	0,87 (0,82, 0,90)	0,89 (0,85, 0,93)	0,95 (0,81, 0,90)	0,89 (0,85, 0,92)
3 anos (IC de 95%)	0,83 (0,77, 0,87)	0,83 (0,76, 0,88)	0,82 (0,77, 0,87)	0,82 (0,75, 0,88)
Razão de risco (IC de 95%)	1,23 (0,78, 1,93)		1,23 (0,78, 1,94)	
Valor de p	<b>0,3807</b>		<b>0,3808</b>	

<sup>1</sup> Apenas pacientes que passaram por cirurgia foram incluídos na análise

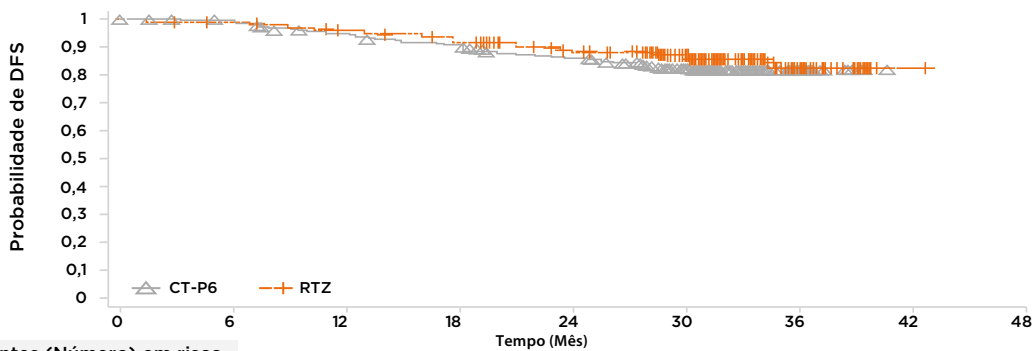
	Conjunto ITT		PPS	
	CT-P6 (N = 271)	RTZ (N = 278)	CT-P6 (N = 248)	RTZ (N = 256)
Taxa DFS				
1 ano (IC de 95%)	0,99 (0,97, 1,00)	0,99 (0,97, 1,00)	1,00 (1,00, 1,00)	1,00 (0,97, 1,00)
2 anos (IC de 95%)	0,97 (0,93, 0,98)	0,98 (0,96, 0,99)	0,98 (0,95, 0,99)	0,98 (0,96, 0,99)
3 anos (IC de 95%)	0,93 (0,90, 0,96)	0,94 (0,90, 0,96)	0,95 (0,91, 0,97)	0,94 (0,90, 0,96)
Razão de risco (IC de 95%)	1,10 (0,57, 2,13)		0,87 (0,42, 1,82)	
Valor de p	<b>0,7710</b>		<b>0,7181</b>	

DFS : sobrevida livre da doença; OS : sobrevida geral; RTZ : trastuzumabe de referência; LVEF : fração de ejeção ventricular esquerda

- Em termos de sobrevida de paciente (DFS/OS), a eficácia a longo prazo de Herzuma® (CT-P6) é comparável à do RTZ. Enquanto a mediana de tempo para DFS e OS ainda não foi alcançada, as curvas de Kaplan-Meier de DFS e OS são semelhantes entre os dois grupos de tratamento.

### Sobrevida Livre de Doença (conjunto de ITT <sup>1</sup>)

Estimativas de Sobrevida com Número de Pacientes em Risco

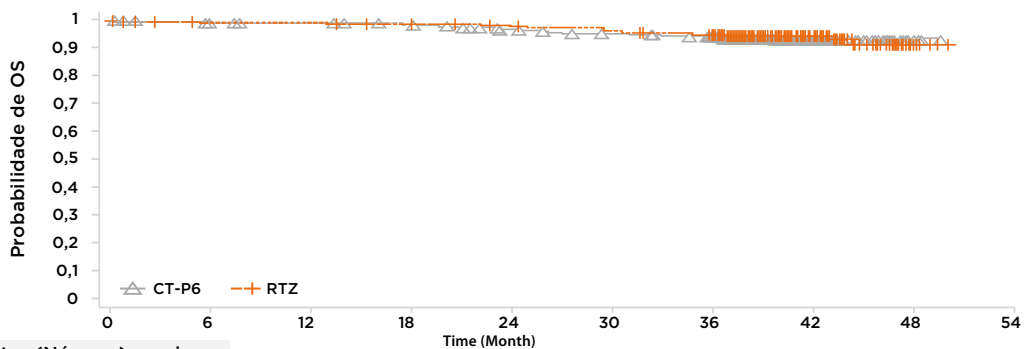


Pacientes (Número) em risco		0	6	12	18	24	30	36	42	48
CT-P6		258	253	236	225	207	161	46	1	0
RTZ		261	256	247	238	215	169	51	1	0

1: Apenas pacientes que passaram por cirurgia foram incluídos na análise

### Sobrevida Geral (conjunto de ITT)

Estimativas de Sobrevida com Número de Pacientes em Risco



Pacientes (Número) em risco		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
CT-P6		271	264	262	257	245	225	75	4	0	0
RTZ		278	271	270	267	262	255	242	84	5	0

DFS : sobrevida livre da doença; OS : sobrevida geral; RTZ : trastuzumabe de referência; LVEF : fração de ejeção ventricular esquerda

## Herzuma Estudo de Fase III<sup>20, 22</sup>



Herzuma foi bem tolerado e o perfil de segurança de Herzuma durante o período neoadjuvante e adjuvante foi similar ao de referência trastuzumabe.



### Taxa de Recorrência de Doença<sup>20</sup>

- Em termos de recorrência de doença durante o período de tratamento e acompanhamento, os números foram pequenos e a maioria dos pacientes responderam bem ao tratamento.

Período, n (%)	Por Protocolo		Intenção de Tratamento	
	Herzuma n=248	Referência trastuzumabe n=256	Herzuma n=271	Referência trastuzumabe n=278
<b>Overall</b>	<b>6 (2,4)</b>	<b>5 (2,0)</b>	<b>9 (3,3)</b>	<b>6 (2,2)</b>
Período Neoadjuvante	1 (0,4)	2 (0,8)	3 (1,1)	2 (0,7)
Período Adjuvante	5 (2,0)	3 (1,2)	5 (1,8)	3 (1,1)
Período de Acompanhamento*	0	0	1 (0,4)	1 (0,4)

\* Dados do período de acompanhamento de até 1 ano a partir da primeira administração de medicamento do estudo do período neoadjuvante, em pacientes que descontinuaram precocemente ou descontinuaram durante o período neoadjuvante ou adjuvante.



### Perfis de Segurança<sup>20</sup>

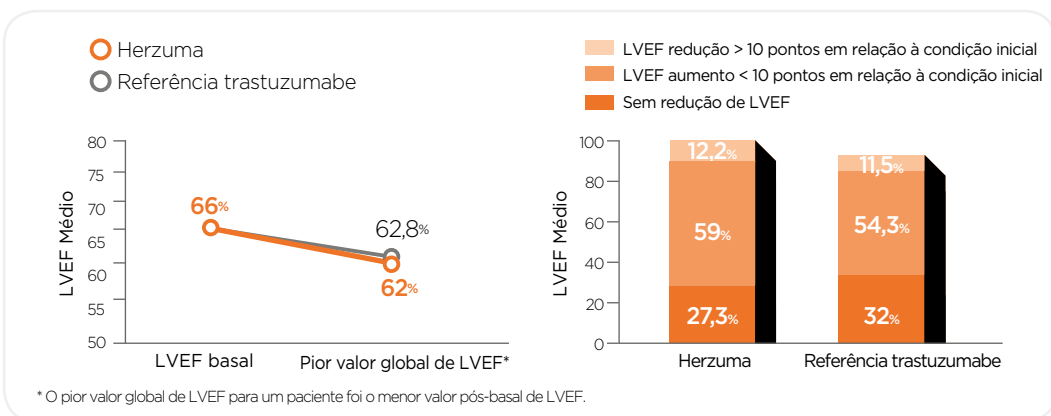
- O perfil de segurança de Herzuma durante o período neoadjuvante/adjuvante foi similar ao de referência trastuzumabe.

n (%) de pacientes	Herzuma (n=271)	Referência trastuzumabe (n=278)
<b>AEs emergentes do tratamento</b>	263 (97,0)	265 (95,3)
<b>TEAEs Hematológicos</b>		
Neutropenia	111 (41,0)	129 (46,4)
Anemia	60 (22,1)	67 (24,1)
Leucopenia	29 (10,7)	40 (14,4)
Neutropenia febril	17 (6,3)	19 (6,8)
<b>TEAEs não hematológicos</b>		
Alopecia	195 (72,0)	213 (76,6)
Fadiga	100 (36,9)	100 (36,0)
Náusea	99 (36,5)	94 (33,8)
<b>SAEs emergentes do tratamento</b>	20 (7,4)	33 (11,9)
Relacionados ao tratamento	5 (1,8)	8 (2,9)
<b>Morte</b>	2 (0,7)	2 (0,7)
<b>Reações relacionadas à infusão</b>	31 (11,4)	29 (10,4)

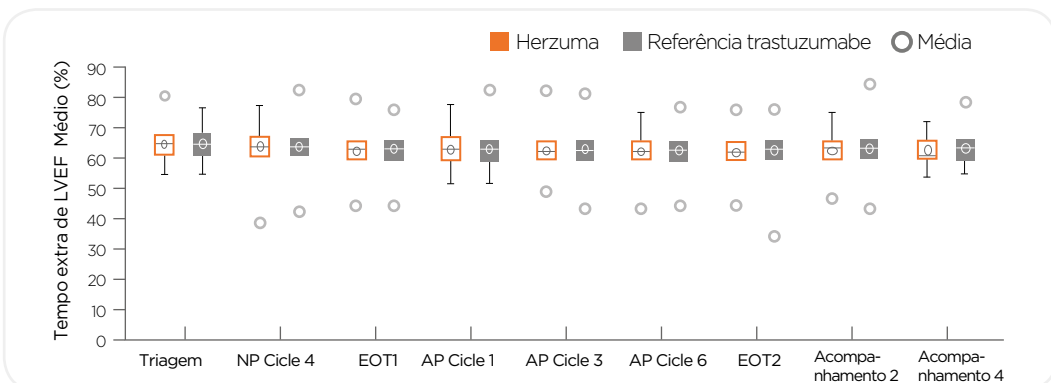


## LVEF Mudança ao Longo do Tempo<sup>20</sup>

- O pior valor global de LVEF foi similar entre dois grupos de tratamento. A maioria dos pacientes apresentou redução de <10 pontos em relação à condição inicial.



- Para LVEF, não houve diferença notável entre os dois grupos de tratamento ao longo do período do estudo. O valor médio de LVEF foi mantido acima de 60% durante um período de 1 ano de tratamento e acompanhamento.



AP; período adjuvante, EoT1; visita de final de tratamento durante período neoadjuvante, EoT2; visita de final de tratamento durante período adjuvante, LVEF; fração de ejeção ventricular esquerda, Np; período neoadjuvante.

# Herzuma Estudo de Fase III<sup>20, 22</sup>

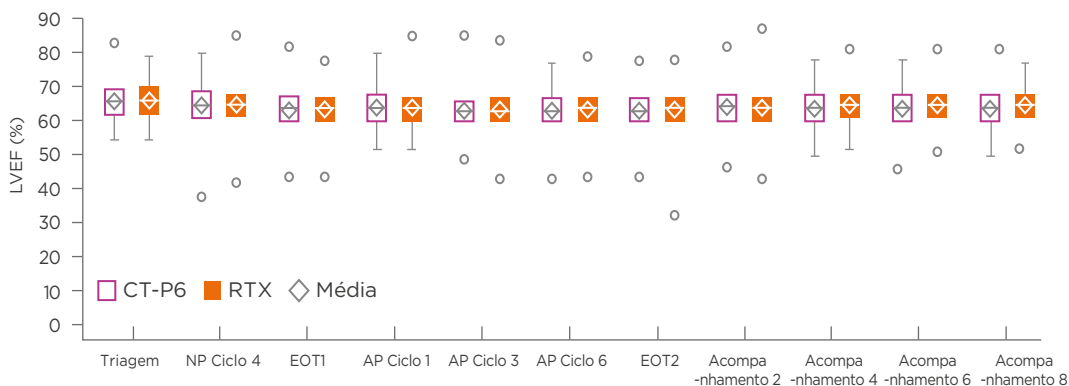


## Cardiotoxicidade<sup>22</sup>

Herzuma® (CT-P6) demonstrou um perfil de cardiotoxicidade semelhante ao do RTZ com ambos os grupos mantendo um valor de LVEF médio > 60% durante o tratamento e acompanhamento. Para o pior valor de LVEF geral, a maioria dos pacientes demonstrou aumento, nenhuma alteração ou redução <10 da visita basal. A redução significativa de LVEF foi semelhante entre os 2 grupos de tratamento [9 (3,3%) pacientes no grupo de tratamento de CT-P6 e 7 (2,5%) pacientes no grupo de RTZ]. Com a exceção de 1 paciente que foi encerrada devido a cardiomiopatia congestiva, todas as 15 pacientes não apresentaram sinais e sintomas (Tabela 3).

### Resumo de Fração de Ejeção Ventricular Esquerda, Pior Valor Geral

Resultados da Visita	CT-P6 (N = 271)	RTZ (N = 278)
Basal		
Mediana	66,00	66,00
Faixa	55,0 - 83,0	55,0 - 79,0
Geral (Pior Valor Pós-Basal)		
Mediana	60,00	60,00
Faixa	38,0 - 70,0	30,0 - 76,0
Aumento, nenhuma alteração, ou redução <10 pontos desde a visita basal	184 (67,9%)	199 (71,6%)
Redução ≥ 10 pontos	83 (30,6%)	73 (26,3%)
LVEF <50 e redução ≥10 pontos	9 (3,3%)	7 (2,5%)



DFS : sobrevida livre da doença; OS : sobrevida geral; RTZ : trastuzumab de referência; LVEF : fração de ejeção ventricular esquerda.



## Segurança cardíaca<sup>22</sup>

A segurança cardíaca foi comparável entre Herzuma® (CT-P6) e RTZ: Eventos adversos emergentes do tratamento relacionados a distúrbios cardíacos foram semelhantes em ambos os grupos. Após a conclusão do tratamento de 1 ano, a segurança cardíaca foi tolerável. Durante o Período de Acompanhamento, relatou-se que < 2% dos pacientes tiveram evento adverso cardíaco (3 [1,1%] pacientes no grupo de CT-P6 e 3[1,1%] pacientes no grupo de RTZ).

Classe de Órgão de Sistema Termo Preferencial	CT-P6 (N = 271)	CT-P6 (N = 248)
Distúrbios cardíacos	32 (11,8%)	39 (14,0)
Relacionado	22 (8,1%)	24 (8,6%)
Grau 1	19 (7,0%)	16 (5,8%)
Grau 2	2 (0,7%)	7 (2,5%)
Grau 3	1 (0,4%)	0
Grau 5 <sup>29</sup>	0	1 (0,4%)
Não relacionado	14 (5,2%)	20 (7,2%)
Grau 1	9 (3,3%)	16 (5,8%)
Grau 2	5 (1,8%)	3 (1,1%)
Grau 4	0	1 (0,4%)
<b>Distúrbios cardíacos relatados ≥1%</b>		
Cardiomiopatia	1 (0,4%)	5 (1,8%)
Incompetência de valor mitral	3 (1,1%)	4 (1,4%)
Palpitações	10 (3,7%)	8 (2,9%)
Taquicardia sinusal	2 (0,7%)	3 (1,1%)
Taquicardia	6 (2,2%)	5 (1,8%)

DFS : sobrevida livre da doença; OS : sobrevida geral; RTZ : trastuzumab de referência; LVEF : fração de ejeção ventricular esquerda

# Herzuma Informações de Prescrição



## “INFORMAÇÕES RESUMIDAS DO PRODUTO”

**HERZUMA®** (trastuzumabe). **INDICAÇÕES:** HERZUMA® é indicado para tratamento de câncer de mama metastático, câncer de mama inicial e câncer gástrico avançado.

**CONTRAINDICAÇÕES:** HERZUMA® é contraindicado a pacientes com **hipersensibilidade** conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** o perfil de segurança do HERZUMA® foi semelhante ao do produto de referência. Reações graves relacionadas à infusão de trastuzumabe incluem: dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária. Foram relatados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrado pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória. Pacientes tratados com Herzuma® apresentam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção cardíaca assintomática. Esses eventos foram observados em pacientes que receberam trastuzumabe em monoterapia ou em combinação com taxano após regimes quimioterápicos com antraciclina. Se as antraciclinas forem utilizadas, a função cardíaca do paciente deve ser monitorada cuidadosamente.

HERZUMA® e antraciclinas não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento do câncer de mama metastático ou para o tratamento adjuvante. Foi observado em pacientes com câncer de mama inicial, aumento na incidência de eventos cardíacos sintomáticos e assintomáticos, quando trastuzumabe foi administrado após quimioterapia com antraciclina. Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com HERZUMA® concomitantemente com antraciclinas deve ser usada com cautela e somente em pacientes que nunca receberam quimioterapia. Ao administrar HERZUMA® a um paciente com hipersensibilidade conhecida ao álcool benzílico, o mesmo deve ser reconstituído com água para injeção, e somente uma dose por frasco-ampola de HERZUMA® deve ser usada.

**Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não** deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. A lactação deve ser evitada durante a terapia com HERZUMA®. Nos estudos clínicos, pacientes idosos não receberam doses reduzidas de HERZUMA®. A segurança e a eficácia de HERZUMA® em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas. A insuficiência renal não afeta a biodisponibilidade de trastuzumabe e não foram realizados estudos específicos em populações de pacientes com insuficiência hepática.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com HERZUMA® em humanos. Não foram observadas interações clinicamente significativas entre HERZUMA® e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos. As concentrações de paclitaxel e doxorrubicina (e os seus principais metabólitos 6- $\alpha$  hidroxipaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não foram alteradas na presença de trastuzumabe. Não foram observadas alterações nas concentrações de trastuzumabe na presença de paclitaxel e doxorrubicina. **REAÇÕES ADVERSAS:** nasofaringite, faringite, sinusite, rinite, infecção urinária, anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, redução da contagem

de células brancas sanguíneas / leucopenia, neutropenia, alteração do peso, perda do apetite, insônia, tontura, cefaleia, parestesia, hipoestesia, disgeusia, , lacrimejamento, conjuntivite, diminuição da fração de ejeção cardíaca, linfedema, dispneia, epistaxe, tosse, náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, dispepsia, constipação, estomatite, eritema, rash, alopecia, síndrome da disestesia palmo plantar, artralgia, mialgia, astenia, fadiga, pirexia, toxicidade ungueal, entre outros. As reações relacionadas à infusão, tais como calafrios e/ou febre, dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória, foram observadas em todos os estudos clínicos com trastuzumabe. **POSOLOGIA E MODO DE USAR: É obrigatório avaliar o status HER2 antes de iniciar a terapia com HERZUMA®.** Câncer de mama: uso semanal: dose de ataque inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corpóreo, administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos. A dose semanal de manutenção recomendada de HERZUMA® é de 2 mg/kg de peso corpóreo. Uso a cada três semanas: dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo **3 semanas em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Nos estudos clínicos o paclitaxel ou o docetaxel foi administrado no dia seguinte à primeira administração de trastuzumabe e imediatamente após as doses subsequentes.** Câncer gástrico: Uso a cada três semanas: dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Duração do tratamento: pacientes com câncer de mama metastático e pacientes com câncer gástrico avançado devem ser tratados com HERZUMA® até progressão da doença. Pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados por um ano ou até a recidiva da doença. Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de reconstituído, deve ser diluído com soro fisiológico para infusão intravenosa. Antes de aberto, HERZUMA® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C). O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação. A solução reconstituída com a água bacteriostática para injeção fornecida é estável durante 28 dias, quando conservada sob refrigeração entre 2 e 8°C. Se for utilizada água estéril para injeção para reconstituir o conteúdo do frasco-ampola de 440 mg, a solução deve ser utilizada imediatamente e qualquer porção não utilizada descartada. A solução reconstituída não deve ser congelada. **APRESENTAÇÕES: HERZUMA® 440 mg:** um frasco-ampola multidose com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão via intravenosa, acompanhado de um frasco com 20 mL de solução para reconstituição (água bacteriostática para injeção). 150 mg: um frasco-ampola de dose única com 150 mg de pó liofilizado para solução injetável para infusão via intravenosa. **USO ADULTO. INFUSÃO VIA INTRAVENOSA. USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS: 1.9216.0002. Farm. Resp.:Silvia Akemi Kamizaki CRF-SP no 25.425. Data de revisão: 02/08/2021. “Para maiores informações, consulte a bula completa do produto.” SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO”.**

**HERZUMA® É CONTRAINDICADO A PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA AO TRASTUZUMABE OU A QUALQUER OUTRO EXCIPIENTE DA FÓRMULA. NÃO FORAM OBSERVADAS INTERAÇÕES CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE HERZUMA® E A MEDICAÇÃO UTILIZADA CONCOMITANTEMENTE NOS ESTUDOS CLÍNICOS. TRASTUZUMABE PODE AUMENTAR A EXPOSIÇÃO GLOBAL DE UM METABÓLITO DA DOXORRUBICINA, A D7D; ENTRETANTO, A BIOATIVIDADE DO D7D E O IMPACTO CLÍNICO DO AUMENTO DESSE METABÓLITO NÃO SÃO CLAROS.**

# DESVENDANDO Herzuma

Um panorama de biossimilares e a chave para as comprovações científicas de Herzuma.



SERVIÇO DE INFORMAÇÕES BIOMM

0800-0572466

WWW.BIOMM.COM

1. World Health Organization. Expert committee on biological standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). 2009. Available at: [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf) Accessed Jan 2018.
2. Misty G Eleryan, Sophia Akhiyat, Monica Rengifo-Pardo, et al. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2016;9:135-142.
3. De Mora F. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(5):949-956.
4. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf) Accessed Jan 2018.
5. ANVISA. Registro de Produtos Biológicos. Baes Legais e Guias - Coletânea. Resolução - RDC n 55, de 16 de dezembro de 2010. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_55\\_2010\\_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618)
6. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf). Accessed Jan 2018.
7. Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf>. Accessed Jan 2018.
8. Rugo HS, Linton KM, Cervi P, et al. Cancer Treat Rev. 2016;46:73-79.
9. Bressler B and Dingermann T. Biosimilars. 2015;5:41-48.
10. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Blood. 2014;124:3191-3196.
11. John RP Tesser, Daniel E Furst, Ira Jacobs, et al. Biologics: targets and therapy. 2017;11:5-11.
12. Endrenyi L, Chang C, Chow SC, et al. Statist Med. 2013;32:434-441.
13. Generics and Biosimilars Initiative. Interchangeability (switching and alternating) of biosimilars. Available at: <http://gabionline.net/Biosimilars/Research/Interchangeability-switching-and-alternating-of-biosimilars>. Accessed Jan 2018.
14. European Commission. What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products. Available at: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/en/renditions/pdf>. Accessed Jan 2018.
15. Declerck PJ and Simoens S. Biosimilars 2012;2:33-40.
16. Henry D and Taylor C. Semin Oncol 2014;41:S13-S20.
17. Bula do produto Herzuma®.
18. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JHM. The Oncologist. 2011;16:800-810.
19. Esteva FJ, Stebbing J, Wood-Horral RN, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3510-7>.
20. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, et al. Lancet Oncol 2017;18:917-28.
21. NOTA DE ESCLARECIMENTO Nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA.
22. Stebbing J et al. Breast Cancer Research and Treatment (2021) 188:631-640.