

DESTRAVE
HERZUMA®

Um biossimilar é um produto bioterapêutico altamente semelhante em termos de qualidade, segurança e eficácia a um produto bioterapêutico de referência já licenciada, conforme definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS).¹

Enquanto os medicamentos genéricos têm estruturas químicas moleculares pequenas e são considerados cópias exatas dos medicamentos originais, os biológicos têm estruturas proteicas tridimensionais muito mais complexas de difícil definição, visto que são derivadas de células ou organismos vivos. Como consequência, os biossimilares podem ter leves variações a partir do biológico original, assim como os biológicos apresentam leves variações entre si (Figura 1).²

Nesse sentido, as agências regulatórias exigem uma totalidade de evidências e uma abordagem em etapas para demonstrar extensivamente a biossimilaridade em termos de caracterizações estrutural, funcional e clínica e para lidar com a incerteza residual contida em cada etapa do desenvolvimento do biossimilar.³

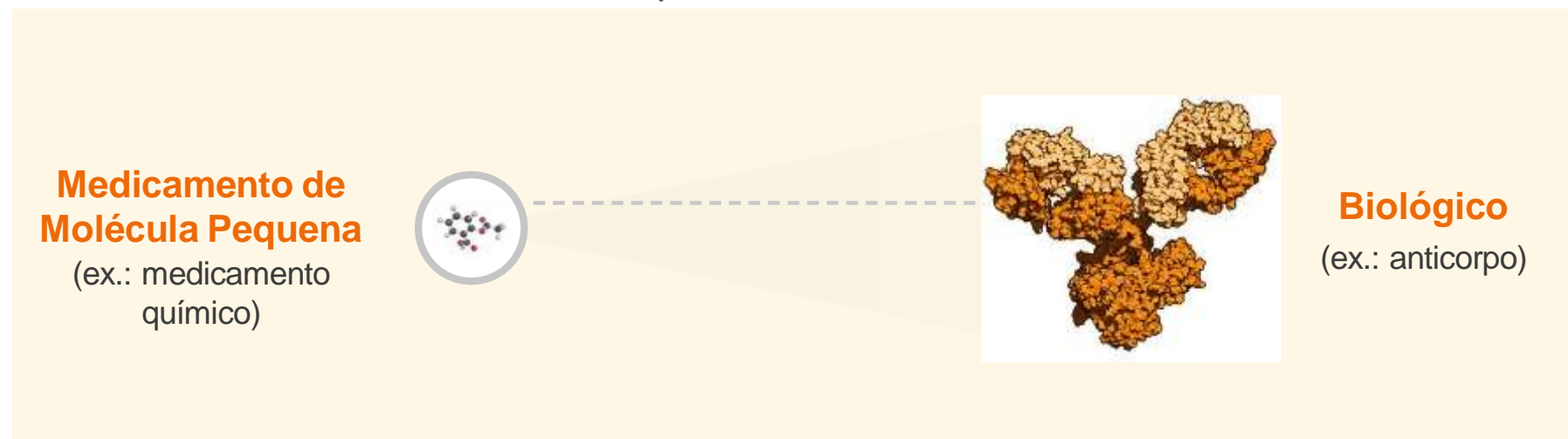


Figura 1 Tamanho relativo e complexidade de um medicamento de molécula pequena (esquerda) e um biológico (direita).⁴

DESTRAVE BIOSSIMILARES

A VIA DE APROVAÇÃO DE BIOSSIMILARES

Biossimilares são aprovados de acordo com as normas de qualidade, segurança e eficácia farmacêuticas estabelecidas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) que se aplicam a todos os medicamentos biológicos. Assim como qualquer outro produto biológico, os biossimilares devem demonstrar uma relação risco-benefício positiva com base na qualidade, segurança e eficácia farmacêuticas a fim de serem aprovados.

A única diferença perceptível na via de aprovação do biossimilar é que, para um biossimilar, esse balanço risco-benefício positivo é determinado pela demonstração da biossimilaridade com o produto medicinal de referência, alcançada por todas as evidências científicas geradas em estudos extensos de comparabilidade avaliando aspectos da qualidade, não-clínicos e clínicos (Figura 2).⁵

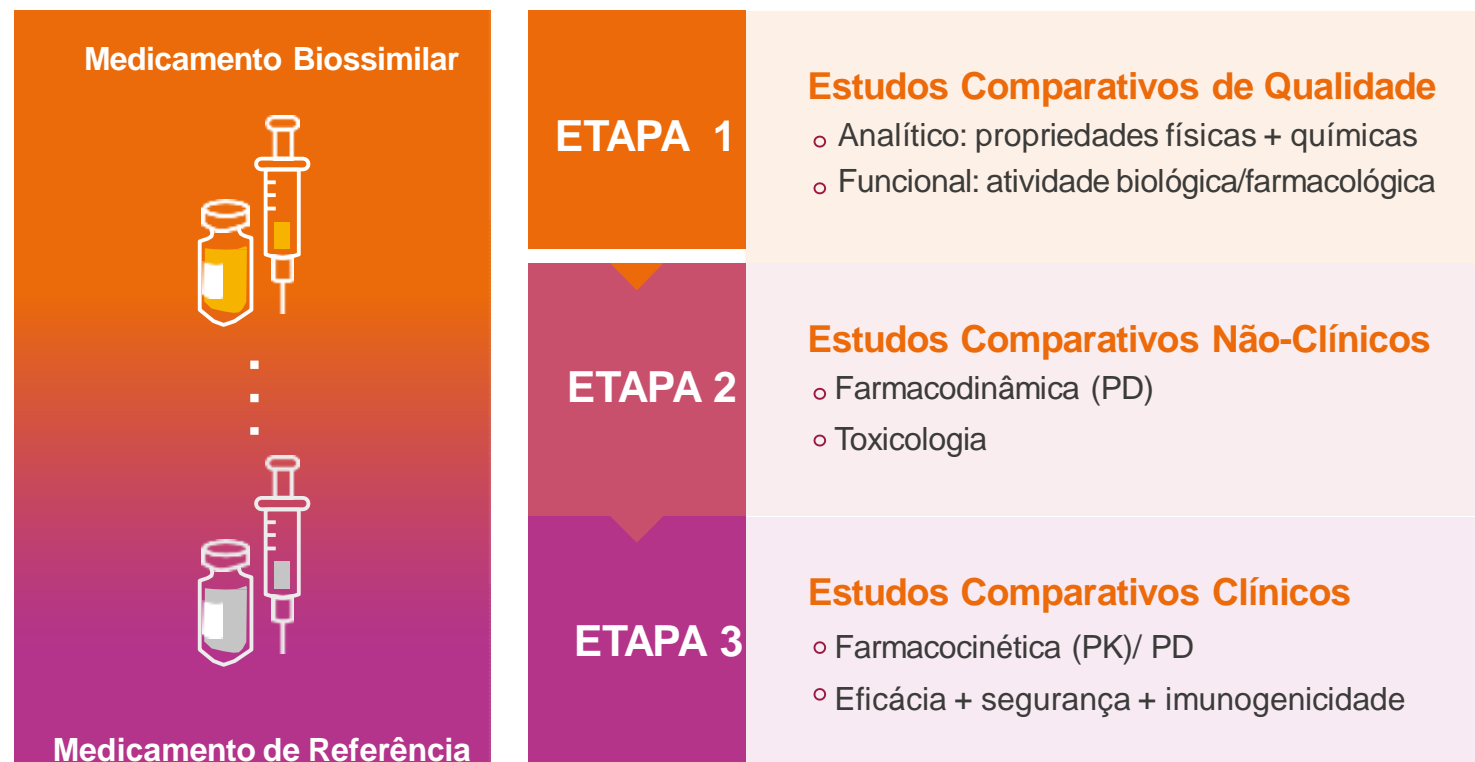


Figura 2 Estudos de comparabilidade conduzidos para a demonstração de biossimilaridade.

DESTRAVE BIOSSIMILARES

A VIA DE APROVAÇÃO DE BIOSSIMILARES

Ao demonstrar bioequivalência, um biossimilar pode contar apenas com a experiência de segurança e experiência ganhas com o produto medicinal de referência, evitando a repetição desnecessária de estudos clínicos. Como consequência, os dados não clínicos e clínicos necessários para aprovar um biossimilar são diferentes daqueles exigidos no processo de aprovação de um biológico com um novo princípio ativo (Figura 3).⁵

Isso não significa, de nenhuma maneira, que a via de aprovação para biossimilares não está em conformidade com as exigências regulatórias rigorosas para a aprovação de biológicos. A estrutura regulatória robusta a respeito de biossimilares evoluiu para acompanhar o ritmo de rápidos avanços em ciências analíticas e biotecnológicas.⁵

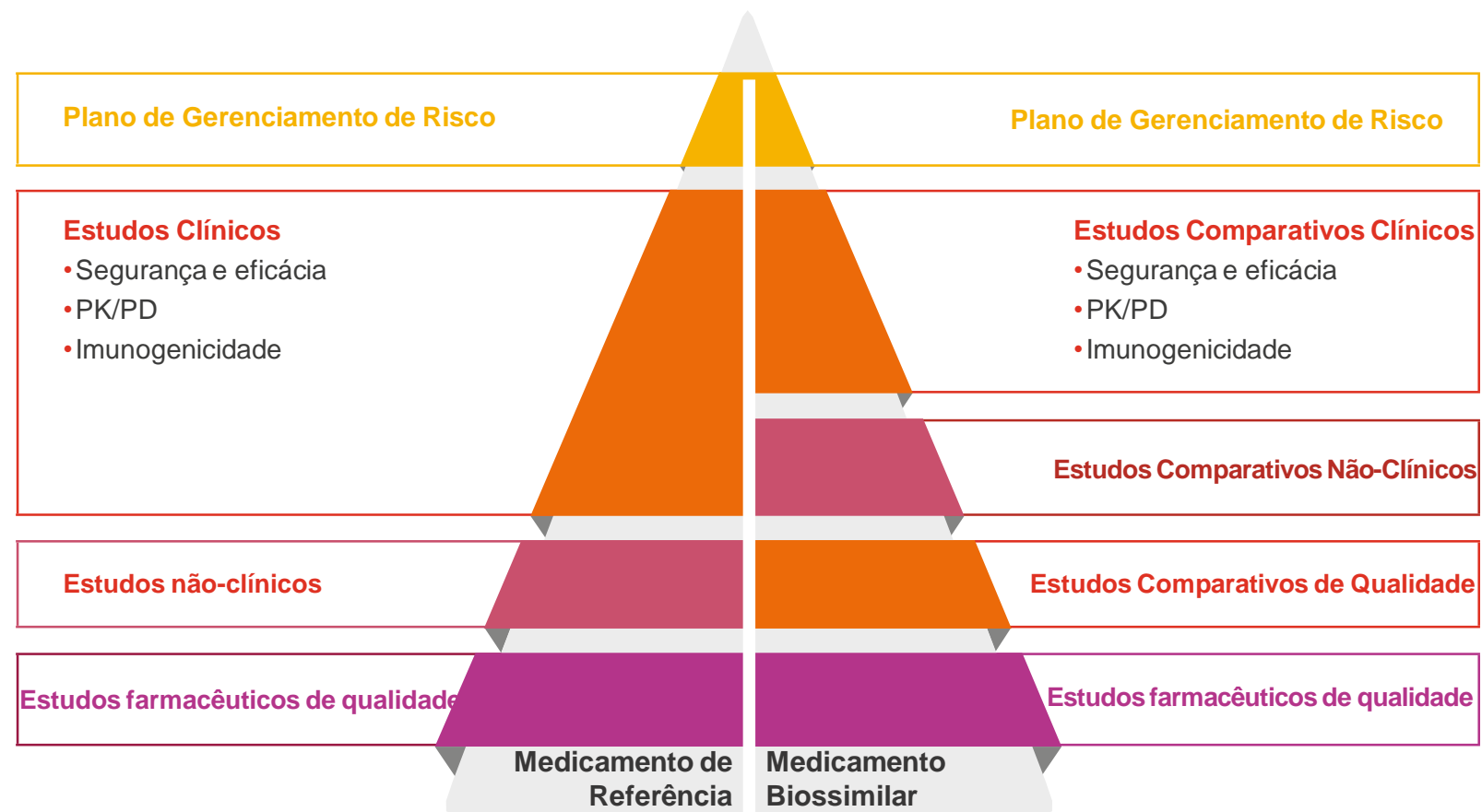


Figura 3 Comparação de exigências de dados para aprovação de um biossimilar em comparação com o biológico de referência.

DESTRAVE BIOSSIMILARES

A RAZÃO DA BIOSSIMILARIDADE

Os três conceitos fundamentais e essenciais sobre um biossimilar são biossimilaridade, extrapolação e comutabilidade. As diretrizes publicadas pela OMS e outros órgãos reguladores líderes destacam consistentemente a importância de demonstrar justificativa e evidências científicas para biossimilaridade, extrapolação e comutabilidade. ^{6, 7}

Biossimilaridade

Biossimilares são fabricados sob uma abordagem de etapas que exige exercícios robustos de comparabilidade revisados por autoridades regulatórias. A biossimilaridade deve ser estabelecida por evidências científicas geradas por estudos analíticos que avaliam as propriedades físico-químicas e funcionais do biossimilar, bem como estudos não clínicos e clínicos de comparabilidade que avaliam o biossimilar em todos os aspectos, incluindo farmacocinética, eficácia, segurança, imunogenicidade e toxicidade. ^{8, 9}

Extrapolação

Extrapolação é a extensão e aplicação de dados de estudos clínicos a respeito de a uma condição médica a outra condição médica sob a justificativa de que o biossimilar tem o mesmo mecanismo de ação entre as indicações aprovadas. De acordo com as diretrizes da EMA e da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos Estados Unidos, 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 que a extrapolação seja concedida, o biossimilar pode ser usado para o tratamento de todas as indicações para as quais o produto de referência foi aprovado (Figura 4). ^{10, 11}



Figura 4 Um exemplo de extrapolação da indicação de infliximab biossimilar.

Comutabilidade

Comutabilidade é a mudança do 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 (a mudança também pode ocorrer do produto de referência para outro produto de referência e do biossimilar para outro biossimilar). A experiência global de mudança do produto de referência para um biossimilar foi positiva e encorajadora, não sugerindo nenhuma diferença na eficácia, segurança e imunogenicidade, incluindo desenvolvimento de anticorpos. ^{12, 13}

A comutabilidade deve ser aceitável e apoiada de acordo com as estruturas regulatórias. ^{12, 13}

Biossimilares são intercambiáveis se puderem ser alternados com os produtos medicinais de referência. A intercambiabilidade de um biossimilar deve ser apoiada por perfis de eficácia e segurança comparáveis aos do produto medicinal de referência. ¹³

Substituição é a prática de prescrever um medicamento em vez de outro medicamento equivalente ou intercambiável, mas sem o consentimento prévio explícito do prescritor em nível de farmácia. ¹⁴

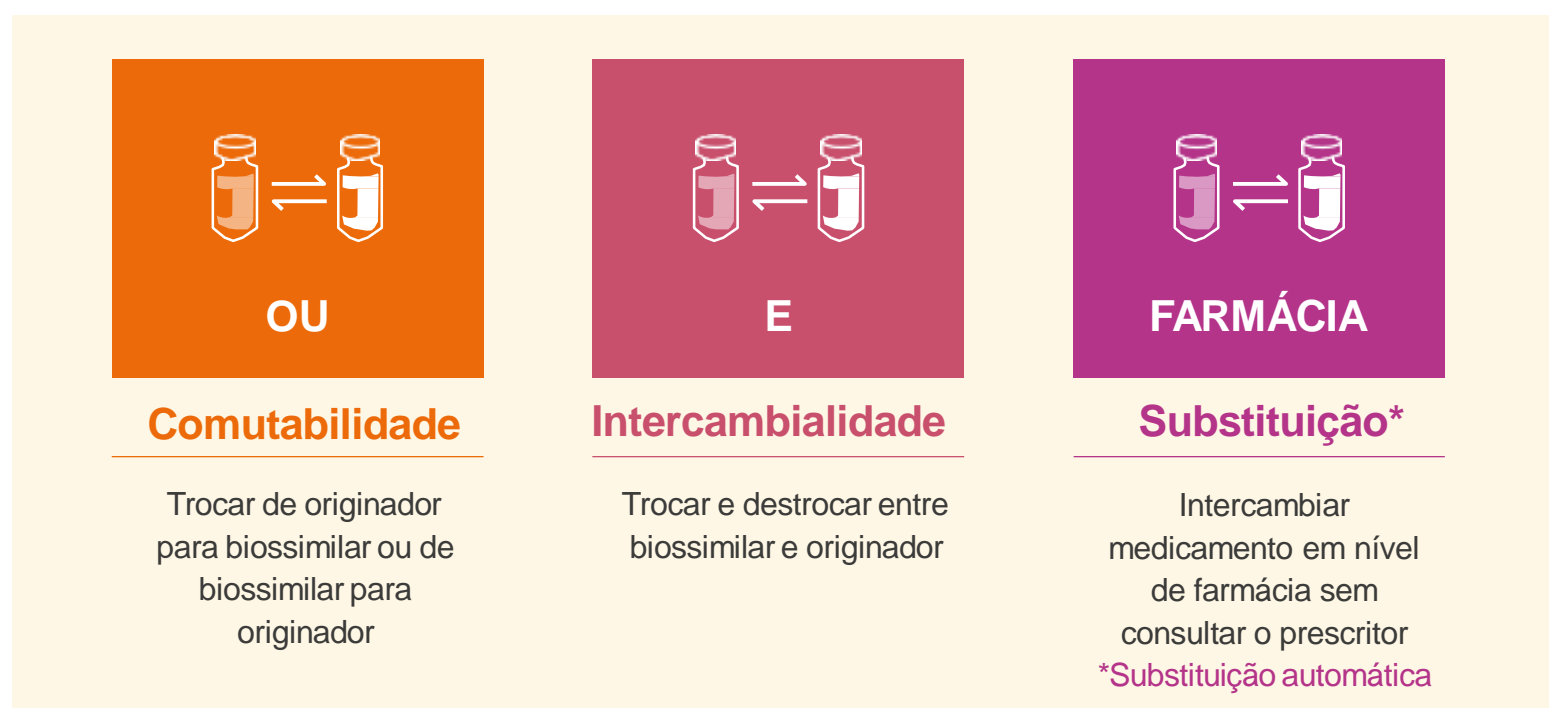


Figura 5 Definição de comutabilidade, intercambialidade e substituição para biossimilares.

DESTRAVE BIOSSIMILARES

O VALOR DOS BIOSSIMILARES

Os biossimilares estão trazendo mudanças no cenário da terapia biológica e estão emergindo como alternativas econômicas aos produtos biológicos de referência de alto preço que representam um fardo significativo para os pacientes.

Destacaram-se o impacto econômico em potencial e o valor dos biossimilares, visto que a introdução de biossimilares levou ao aumento do acesso do paciente a produtos terapêuticos biológicos essenciais e à redução significativa nos custos de tratamento.

Além disso, espera-se que os biossimilares reduzam a pressão sobre os orçamentos de saúde e aumentem o acesso a novos promissores regimes de combinação, produtos biológicos ou outros medicamentos custosos (Figura 6).^{15, 16}

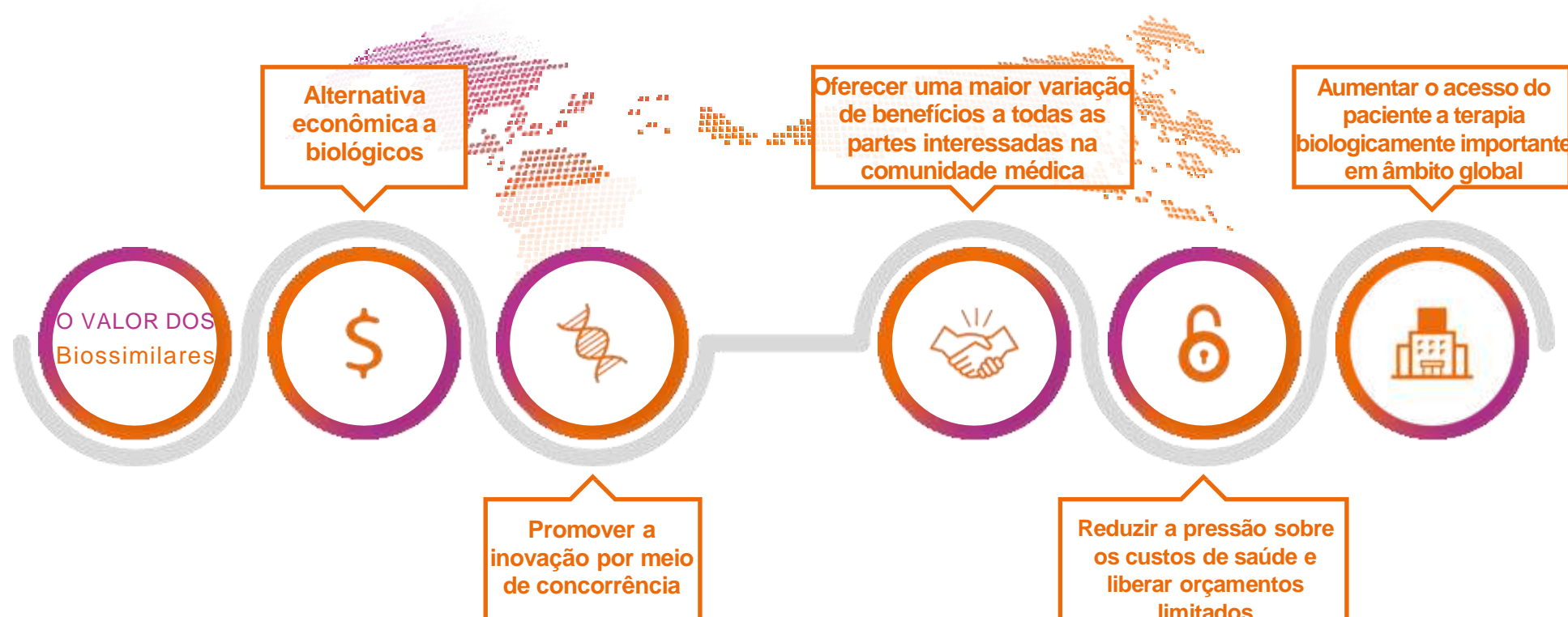


Figura 6 O impacto econômico em potencial e benefícios de biossimilares.

MENSAGENS FINAIS

01

É verdade que havia muitas preocupações sobre a eficácia e segurança do biossimilar quando seu conceito apareceu pela primeira vez.

02

No entanto, muitos dos biossimilares, incluindo Remsima, Truxima e Herzuma foram liberados e estão sendo administrados a muitos pacientes sem problemas em termos de eficácia e segurança. Além disso, a maioria dos prescritores tem forte confiança nos biossimilares atualmente.

03

Basicamente, biossimilares devem ser aprovados após avaliações de qualidade, eficácia e segurança da mesma forma de qualquer processo de aprovação biofarmacêutico, que é a fundação essencial para construir confiança sólida em biossimilares. ¹⁷

MENSAGENS FINAIS

04

Ao demonstrar bioequivalência, um biossimilar pode contar com as experiências de eficácia e segurança do originador. ¹⁷

05

Incluindo o conceito de bioequivalência, os conceitos de extrapolação que se estende a outras indicações e a comutabilidade a outros medicamentos são os elementos essenciais para a administração eficaz e segura de biossimilares aos pacientes.

06

Através dos biossimilares, podemos aumentar o acesso do paciente ao tratamento, reduzir o impacto no orçamento da saúde e expandir oportunidades de tratamentos em combinação com novos biofármacos ou novos medicamentos.

DESTRAVE O NÚCLEO DE HERZUMA

MECANISMO DE AÇÃO DE HERZUMA®

Herzuma contém o princípio ativo trastuzumab, um anticorpo monoclonal humanizado, projetado para ligar-se seletivamente ao domínio extracelular de um antígeno chamado receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2).¹⁸

HER2 é encontrado em grandes quantidades na superfície de algumas células cancerígenas em que ele estimula seu crescimento. Quando Herzuma se liga a HER2, ele inibe a marcação de HER2 e impede o mecanismo de ativação de HER2 (Figure 7). Herzuma comprovadamente tem o mesmo mecanismo de ação de trastuzumab de referência.¹⁸

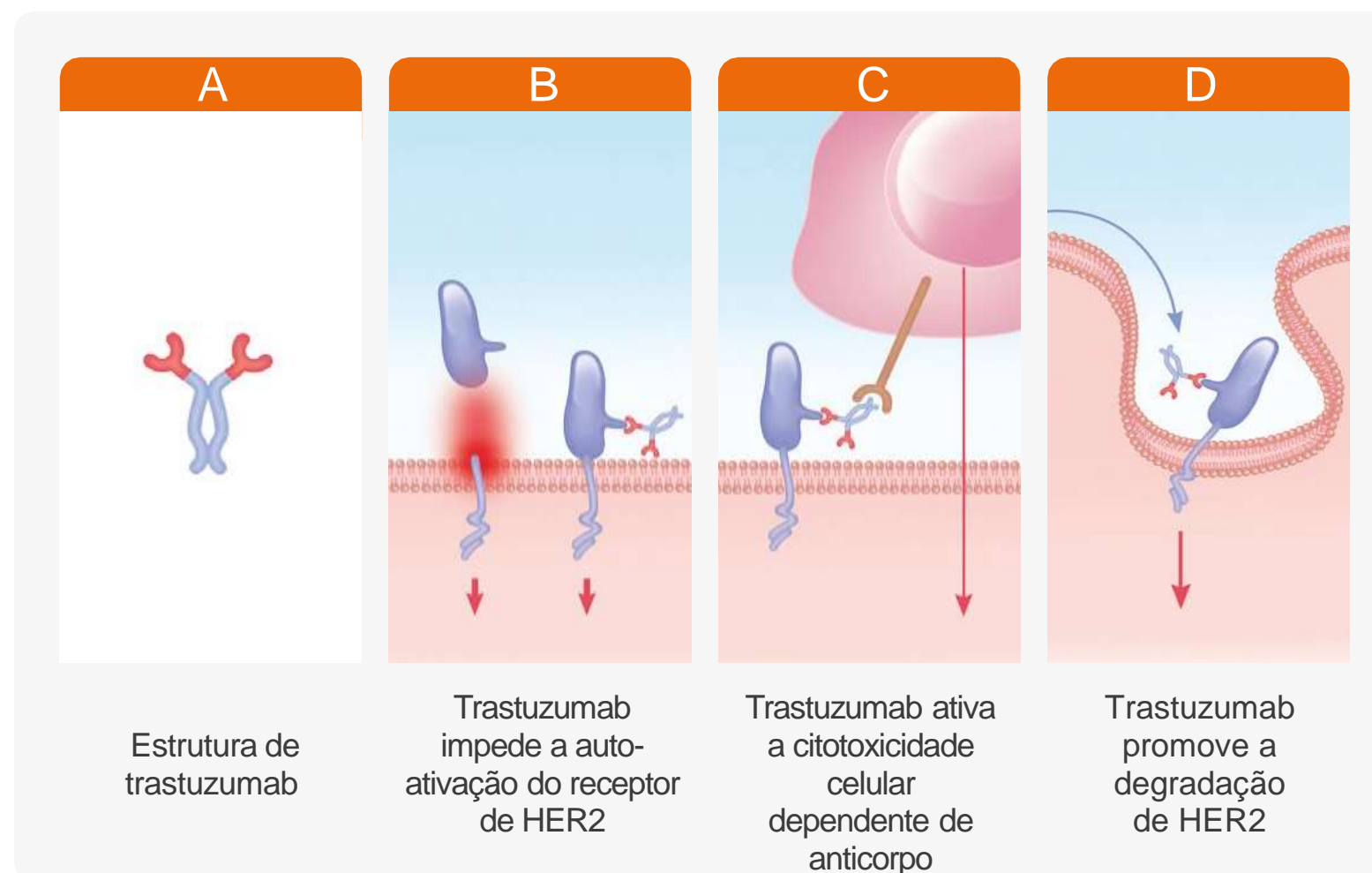


Figura 7 Mecanismo de ação de Herzuma.¹⁹

Herzuma é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama em estágio inicial, câncer de mama metastático e câncer gástrico metastático. ¹⁸



Câncer de Mama em Estágio Inicial

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

Câncer de Mama Metastático*

*câncer de mama que se alastrou além do tumor original

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



Câncer Gástrico Metastático*

*câncer gástrico que se alastrou além do tumor original

- Com um alto nível da proteína chamada HER 2 (HER2-positivo)
- Em combinação com outros medicamentos para câncer capecitabina ou 5-fluorouracil e cisplatina

DESTRAVE A POTÊNCIA DE HERZUMA

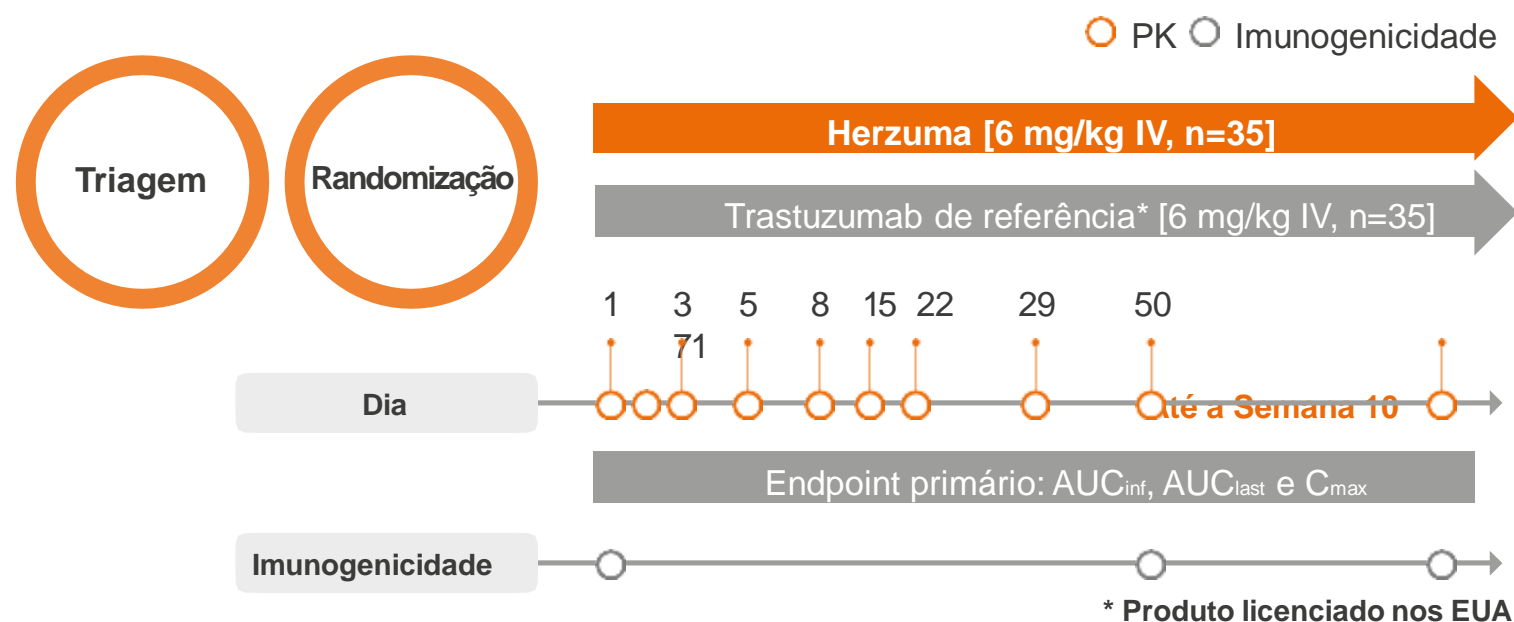
ESTUDO DE FASE I DE HERZUMA[®] 20

Objetivo

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

Projeto do Estudo

- 70 indivíduos do sexo masculino saudáveis foram randomizados 1 : 1 para receber uma dose única (6mg / kg) de Herzuma ou trastuzumab de referência licenciada nos EUA por infusão intravenosa (IV) por 10 semanas.
- Um total de 14 amostras séricas foi obtido a partir de cada indivíduo para análise PK.
- A imunogenicidade foi avaliada na visita basal e após o tratamento usando-se amostras séricas medidas por anticorpos anti-Herzuma e trastuzumab de referência em um imunoensaio.
- Endpoints primários: AUC_{inf} , AUC_{last} , e C_{max} .

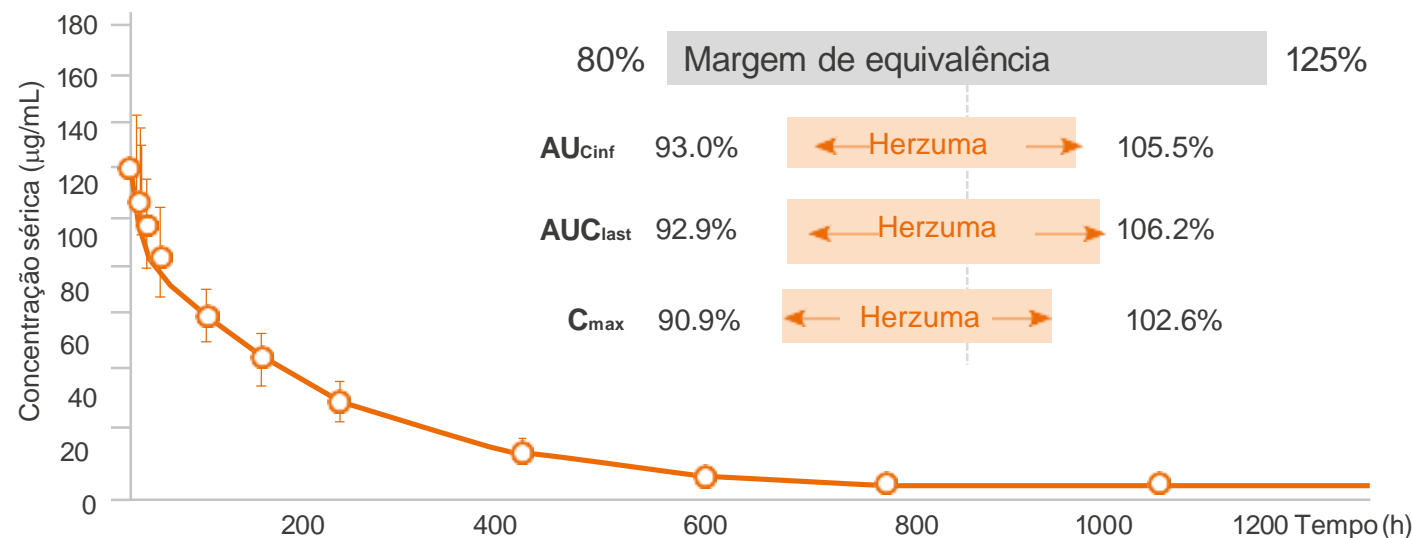


AUC_{inf} : área sob a curva de concentração-tempo desde o tempo zero até o infinito, AUC_{last} : área sob a curva de concentração-tempo desde o tempo zero até a última concentração quantificável, C_{max} : concentração máxima de soro LS mínimos quadrados.

A SIMILARIDADE PK FOI DEMONSTRADA EM TERMOS DE AUC_{inf} , AUC_{last} e C_{max} ENTRE HERZUMA E O GRUPO DE TRASTUZUMAB DE REFERÊNCIA EM INDIVÍDUOS DO SEXO MASCULINO SAUDÁVEIS.

➤ Perfis Farmacocinéticos

- Os ICs de 90% para as proporções das medias dos Menores Quadrados (LS) geométricos de AUC_{inf} , AUC_{last} , e C_{max} estavam totalmente dentro da margem pré-definida de 80% a 125%, indicando bioequivalência entre Herzuma e trastuzumab de referência.



Endpoints PK Primários

Parâmetro	Tratamento	N	Média LS Geométrica	Proporção (%) de médias LS geométricas	IC de 90% da proporção (%)
AUC_{inf} (h*µg/mL)	Herzuma	35	19523,05	99,05	93,00-105,51
	Trastuzumab de referência	35	19709,36		
AUC_{last} (h*µg/mL)	Herzuma	35	18183,73	99,30	92,85-106,20
	Trastuzumab de referência	35	18312,53		
C_{max} (µg/mL)	Herzuma	35	127,95	96,58	90,93-102,59
	Trastuzumab de referência	35	132,48		

AUC_{inf} : área sob a curva de concentração-tempo desde o tempo zero até o infinito, AUC_{last} : área sob a curva de concentração-tempo desde o tempo zero até a última concentração quantificável, C_{max} : concentração máxima de soro LS mínimos quadrados.

OS ENDPOINTS PK SECUNDÁRIOS TAMBÉM FORAM COMPARÁVEIS PARA HERZUMA E TRASTUZUMAB DE REFERÊNCIA.

Endpoints PK Secundários

- Os endpoints PK secundários de Herzuma foram comparáveis àqueles dos grupos de tratamento com trastuzumab de referência.

Parâmetro (Unidade)	Herzuma (n=35)	Trastuzumab de referência (n=35)
AUC _{ext} (%)	6,81(1,17)	7,00(2,52)
t _{1/2} (h)	189,31 (36,03)	183,68 (37,53)
T _{max} (h) ¹	1,55	1,52
λ _z (1/h)	0,0038 (0,0007)	0,0039 (0,0007)
V _z (L)	6,38 (1,42)	6,09 (1,71)
CL (L/h)	0,0236 (0,0043)	0,0230 (0,0048)

¹ Mediana (mín., máx.) para T_{max}.

HERZUMA FOI BEM TOLERADO E APRESENTOU UM PERFIL DE SEGURANÇA COMPARÁVEL INCLUINDO IMUNOGENICIDADE ÀQUELA DO TRASTUZUMAB DE REFERÊNCIA SEM EVENTOS ADVERSOS GRAVES.

Segurança

- Não houve mudanças notáveis em LVEF no Dia 71 nos grupos de tratamento com Herzuma e trastuzumab de referência.
- A pré-medicação com 650mg de acetaminofeno oral foi administrada a todos os 70 indivíduos; reações relacionadas a infusão foram relatadas por um pequeno número de indivíduos.
- Não houve TEAE, SAE ≥ Grau 3, morte ou descontinuação devido ao TEAE.

Imunogenicidade

- Nenhum dos indivíduos havia desenvolvido anticorpos anti-medamento (ADA) em timepoints de avaliação após a infusão.

Eventos	Herzuma (n=35)		Trastuzumab de referência (n=35)	
	Total, n (%)	Relacionados, n (%)	Total, n (%)	Relacionados, n (%)
AE	10 (28,6)	5 (14,3)	11 (31,4)	5 (14,3)
AEs de Grau ≥ 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 da temperatura corporal, mialgia, tontura e enxaqueca.

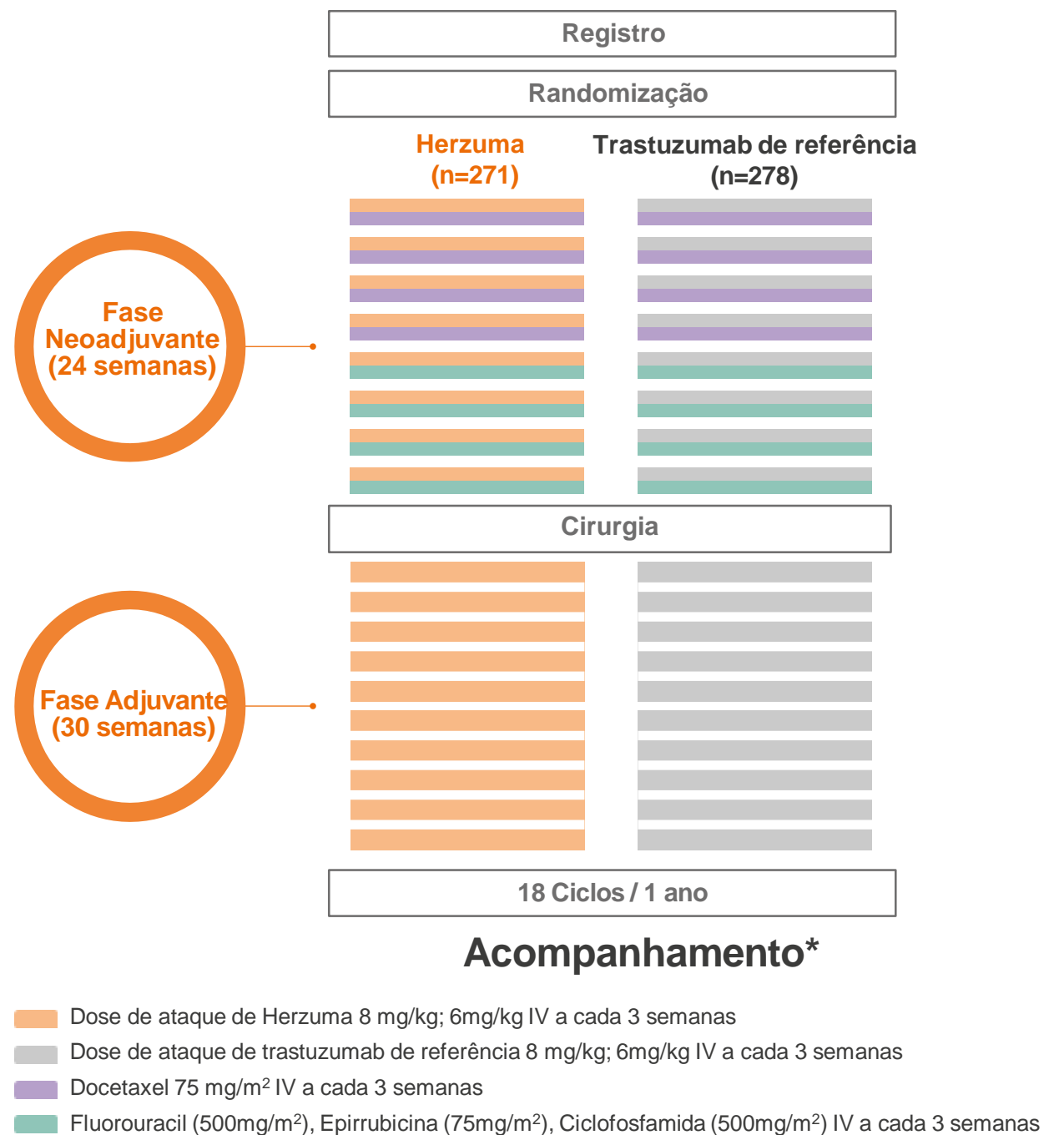
Objetivo

Estabelecer a equivalência de Herzuma a trastuzumab de referência em termos de eficácia em pacientes com câncer de mama HER2-positivo, operável e em estágio inicial tratado no quadro de neoadjuvante.

Projeto do Estudo

- 549 mulheres com 18 anos de idade ou mais com câncer de mama HER2-positivo operável em estágio I-IIIa foram randomizadas 1:1 para receber Herzuma neoadjuvante ou trastuzumab de referência intravenosamente por 24 semanas em intervalos de 3 semanas. (8 mg/kg em ciclo 1 e 6 mg/kg em ciclos 2–8).
- Além disso, terapia com docetaxel (75 mg/m² em ciclos 1–4) e FEC (fluorouracil [500 mg/m²], epirrubicina [75 mg/m²] e ciclofosfamida [500 mg/m²]; em ciclos 5–8) também foi administrada.
- Cirurgia foi conduzida dentro de 3–6 semanas do ciclo de neoadjuvante final, seguida de um período de tratamento com adjuvante de até 1 ano.
- Fatores de estratificação: estágio clínico, status de receptor, país e bloqueios permutados usados.
- A segurança e eficácia de longo prazo foram monitoradas por 3 anos.
- Endpoints primários: taxa (ypT0/is, ypN0) de reação patológica completa (pCR) na ocasião da cirurgia definitiva.

*Acompanhamento: Até 3 anos desde a última data de registro

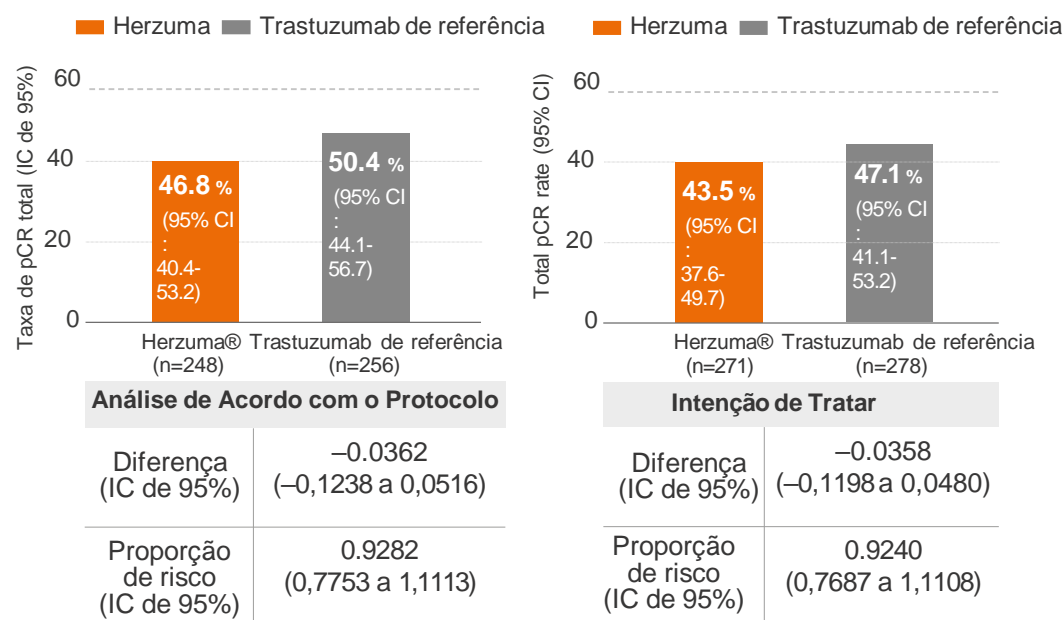


EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA EM TERMOS DE PCR FOI DEMONSTRADA ENTRE OS GRUPOS DE HERZUMA E TRASTUZUMAB DE REFERÊNCIA.

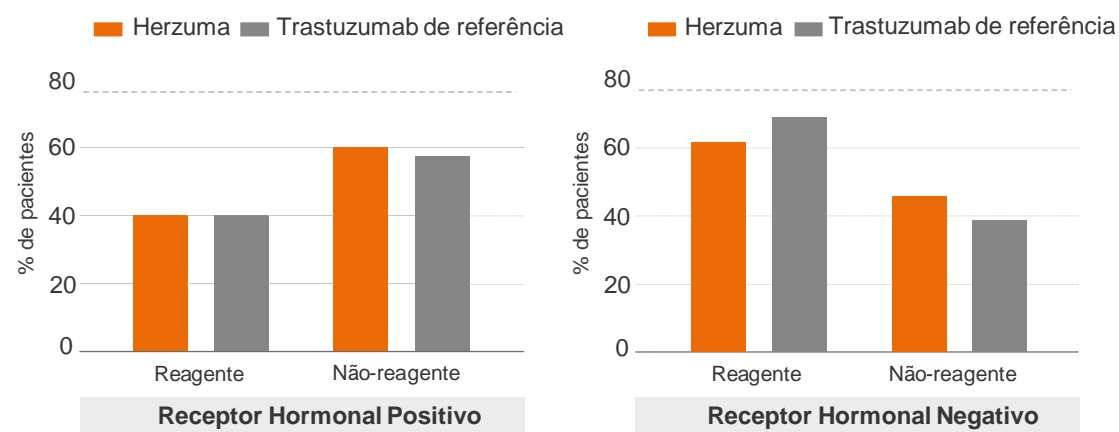
Perfis de Eficácia

- Uma proporção semelhante de pacientes alcançou uma reação patológica completa com Herzuma e trastuzumab de referência.
- O IC de 95% da diferença de desfecho de tratamento estimada ($-0,04$ [95% CI $-0,12$ a $0,05$]) esteve dentro da margem de equivalência.
- O resultado dos endpoints secundários em termos de pCR de mama, pCR sem DCIS e as taxas de reação gerais nas análises de acordo com o protocolo e de intenção de tratar também foram semelhantes.

Endpoints de Eficácia Secundários	Herzuma	Trastuzumab de referência
PP	n=248	n=256
pCR de mama (ypT0/is)	51,6 % (45,2–58,0)	55,1 % (48,8–61,3)
pCR without DCIS (ypT0, ypN0)	39,9 % (33,8–46,3)	41,4 % (35,3–47,7)
Reação geral	87,1 % (82,3–91,0)	86,3 % (81,5–90,3)
ITT	n=271	n=278
pCR de mama (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)
Reação geral	84,9 % (80,0–88,9)	84,2 % (79,3–88,3)



- Independentemente do status de receptor de hormônio, não houve diferenças notáveis na proporção de reagente de pCR e não reagente entre os dois grupos de tratamento.
- A reação foi melhor no grupo com receptor de hormônio negativo.



TEAE : eventos adversos emergentes do tratamento; SAE : eventos adversos graves; IC : intervalo de confiança; DCIS : ductalcarcinomainsitu; ITT : intenção de tratar; pCR : reação patológica completa; PP : de acordo com o protocolo; ypT0/isypN0 : ausência de câncer invasivo nos nódulos auxiliares e mama, independentemente do carcinoma in situ.

HERZUMA FOI BEM TOLERADO E OS PERFIS DE SEGURANÇA DE HERZUMA DURANTE OS PERÍODOS DE NEOADJUVANTE E ADJUVANTE FORAM SEMELHANTES AOS DE TRASTUZUMAB DE REFERÊNCIA.

Taxa de Recorrência de Doença ²²

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

Período, n (%)	De acordo com o Protocolo		Intenção de Tratar	
	Herzuma (n=248)	Trastuzumab de referência (n=256)	Herzuma (n=271)	Trastuzumab de referência (n=278)
Geral	6 (2,4)	5 (2,0)	9 (3,3)	6 (2,2)
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 após a primeira administração do medicamento em estudo de período neoadjuvante em pacientes com descontinuação precoce ou descontinuados durante o período de neoadjuvante ou adjuvante.

Perfis de Segurança ^{21,22}

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

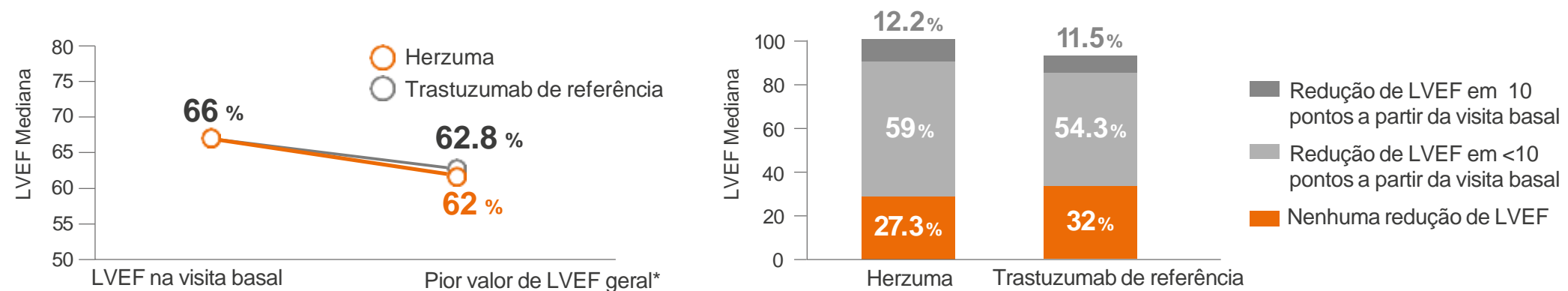
n (%) de pacientes	Herzuma (n=271)	Trastuzumab de referência (n=278)
AEs emergentes do tratamento	263 (97,0)	265 (95,3)
TAEs hematológicos		
Neutropenia	111 (41,0)	129 (46,4)
Anemia	60 (22,1)	67 (24,1)
Leucopenia	29 (10,7)	40 (14,4)
Neutropenia febril	17 (6,3)	19 (6,8)
TAES não hematológicos		
Alopecia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

TEAE : eventos adversos relacionados ao tratamento; SAE : eventos adversos graves.

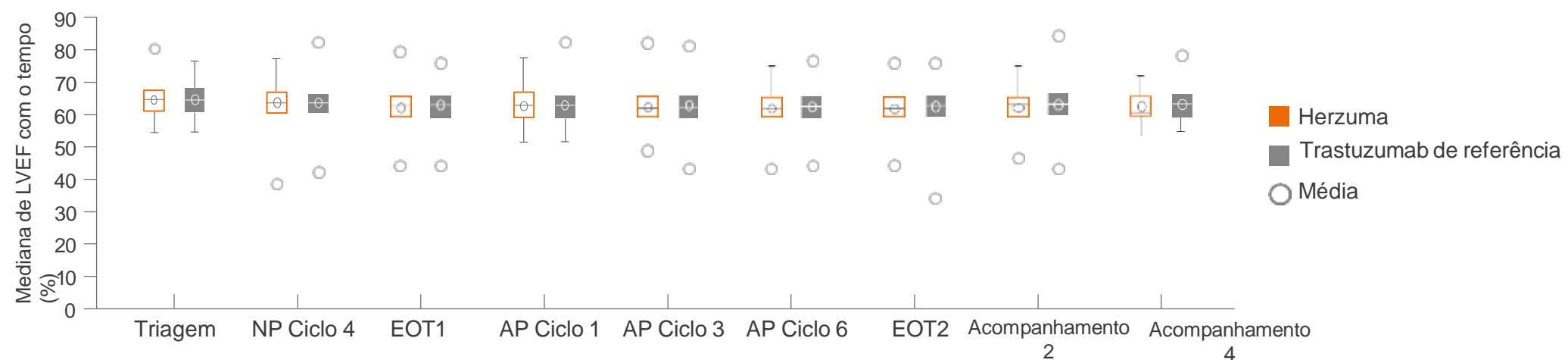
HERZUMA FOI BEM TOLERADO E OS PERFIS DE SEGURANÇA DE HERZUMA DURANTE OS PERÍODOS DE NEOADJUVANTE E ADJUVANTE FORAM SEMELHANTES AOS DE TRASTUZUMAB DE REFERÊNCIA.

Mudanças de LVEF com o Tempo ²³

- O pior valor de LVEF geral foi semelhante entre dois grupos de tratamento. A maioria dos pacientes apresentou uma redução de <10 pontos desde a visita basal.



* O pior valor de LVEF geral para um paciente foi o valor de LVEF mais baixo pós-basal.



AP : período adjuvante; EOT1 : visita de fim de tratamento durante o período de neoadjuvante; EOT2 : visita de fim de tratamento durante o período de adjuvante; LVEF : fração de ejeção ventricular esquerda; NP : período de neoadjuvante

MENSAGENS FINAIS

01

Estudos pivotais de Herzuma foram conduzidos em câncer de mama em estágio inicial, que é homogêneo.

02

Herzuma foi bem tolerado e apresentou um perfil de segurança comparável incluindo imunogenicidade àquela do trastuzumab de referência sem eventos adversos graves no estudo de fase 1.²⁴ E esses resultados são uma forte evidência para demonstrar equivalência entre Herzuma e o trastuzumab de referência.

03

O estudo clínico de fase 3 de Herzuma demonstrou equivalência com o originador em termos de eficácia e segurança.²⁵ Isso significa que Herzuma pode ser administrado a pacientes com base na eficácia e segurança do estudo.

MENSAGENS FINAIS

04

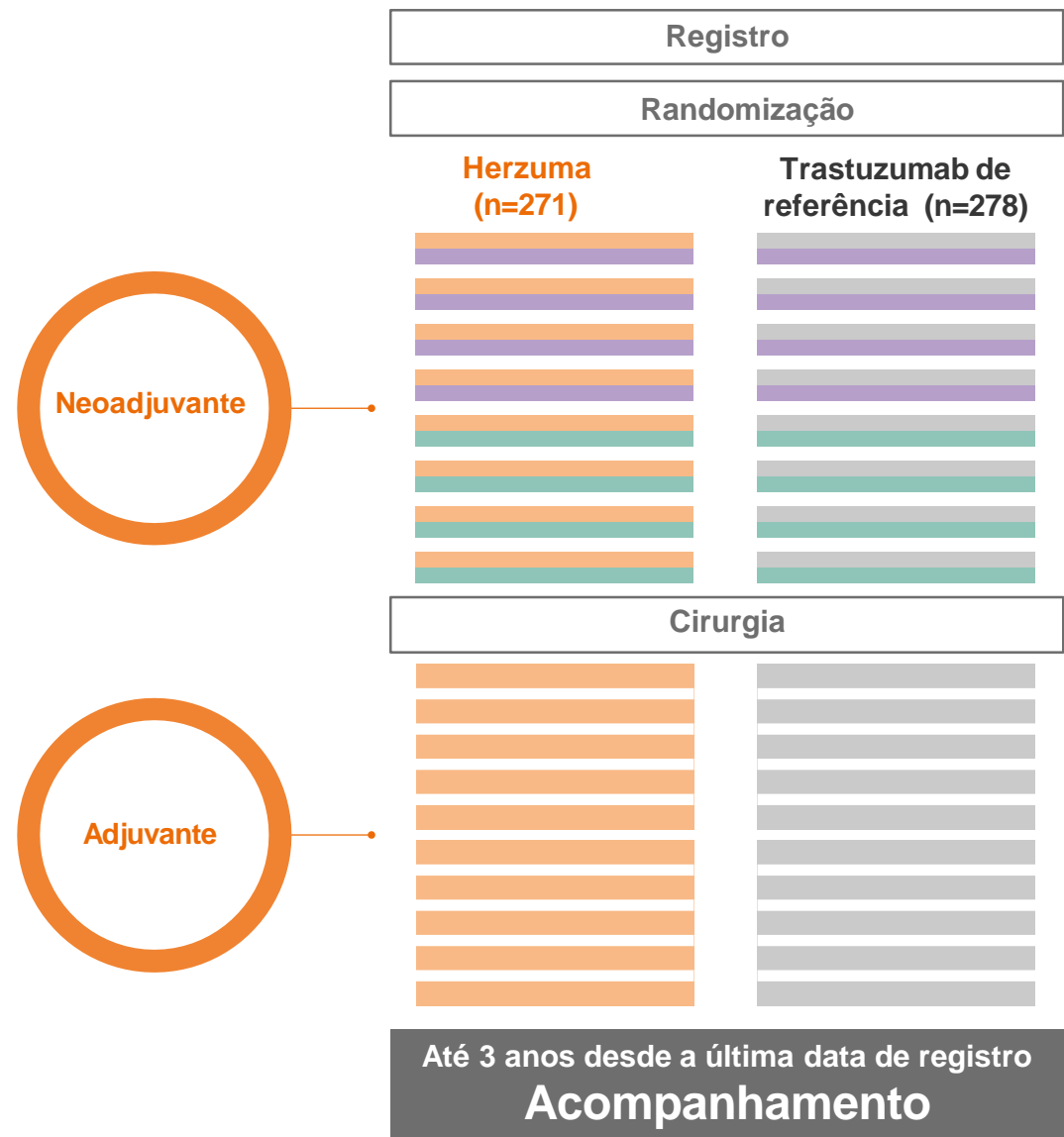
Às vezes se ouve que trastuzumab é fortemente associado com a redução da fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF). No entanto, isso não foi encontrado no estudo de fase 3 de Herzuma, e o pior valor de LVEF geral foi semelhante entre dois grupos de tratamento. Além disso, nós pudemos observar que a maioria dos pacientes apresentou redução de LVEF <10 pontos desde a visita basal no estudo de fase 3 de Herzuma.²⁵

Objetivo

Investigar a eficácia e segurança cardíaca de longo prazo de Herzuma® (CT-P6) neoadjuvante e adjuvante em comparação com trastuzumab de referência (RTZ) em pacientes com câncer de mama em estágio inicial (EBC) HER2 positivo ²⁶ durante a fase de acompanhamento de 3 anos.

Projeto do Estudo

- 549 pacientes com 18 anos de idade com EBC HER2+ operável em estágio I-IIIa foram incluídos e randomizados para o grupo de Herzuma® (CT-P6) ou RTZ.
- Os participantes receberam 8 ciclos do medicamento em estudo com docetaxel e FEC como tratamento neoadjuvante. Após a cirurgia, eles receberam até 1 ano (10 ciclos) de monoterapia com Herzuma® (CT-P6) ou RTZ e foram acompanhados por até 3 anos desde a última data de registro.
- O endpoint primário deste estudo de fase 3 foi a taxa de reação patológica completa (pCR) ²⁷, e os endpoints de eficácia secundários e cardiotoxicidade foram avaliados nesta análise.



Endpoint primário : pCR (ypT0/is ypN0)

- Dose de ataque CT-P6 8mg/kg; 6 mg/kg IV a cada 3 semanas
- Dose de ataque de trastuzumab de referência 8 mg/kg; 6mg/kg IV a cada 3 semanas
- Docetaxel 75 mg/m² IV a cada 3 semanas
- Fluorouracil (500mg/m²), Epirrubicina (75mg/m²), Ciclofosfamida (500mg/m²) IV a cada 3 semanas

A EFICÁCIA DE LONGO PRAZO EM TERMOS DE DFS E OS DE HERZUMA® É COMPARÁVEL ÀQUELA DE TRASTUZUMAB DE REFERÊNCIA

Eficácia

- 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 ¹		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)
Proporção de risco (IC de 95%)	1,23 (0,78, 1,93)		1,23 (0,78, 1,94)	
Valor de p	0,3807		0,3808	

	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)
Proporção de risco (IC de 95%)	1,10 (0,57, 2,13)		0,87 (0,42, 1,82)	
Valor de p	0,7710		0,7181	

¹ Apenas pacientes que passaram por cirurgia foram incluídos na análise

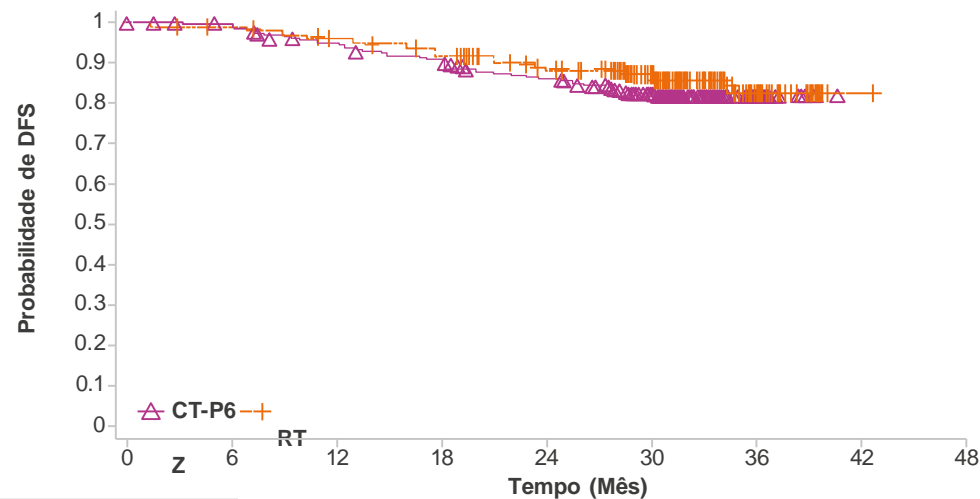
A EFICÁCIA DE LONGO PRAZO EM TERMOS DE DFS E OS DE HERZUMA® É COMPARÁVEL ÀQUELA DE TRASTUZUMAB DE REFERÊNCIA

Eficácia

- Em termos de sobrevida de paciente (DFS/OS), a eficácia de longo prazo de Herzuma® (CT-P6) é comparável à de RTZ. Enquanto a mediana de tempo para DFS e OS ainda não é 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 ¹)

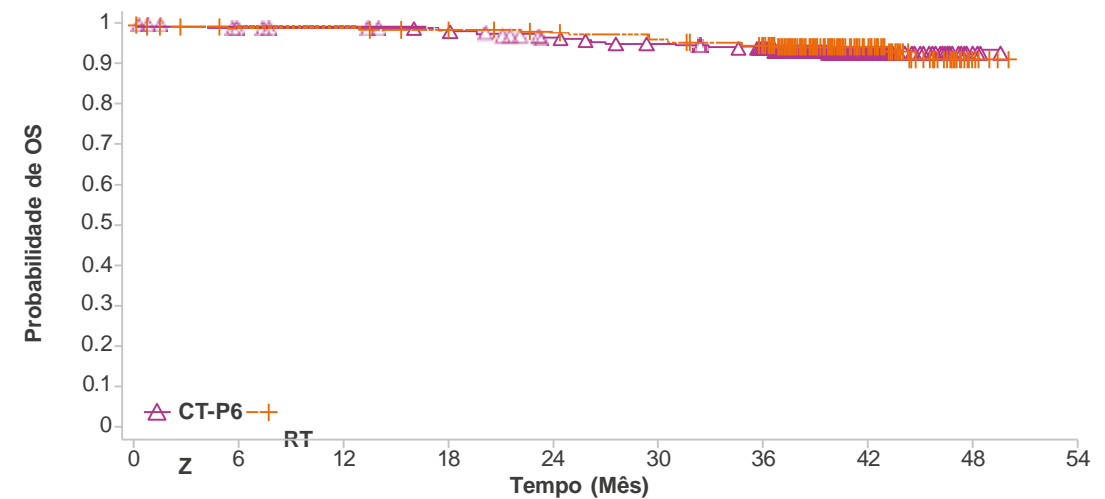
Estimativas de Sobrevida com Número de Pacientes em Risco



Pacientes (Número) em	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

Sobrevida Geral (conjunto de ITT)

Estimativas de Sobrevida com Número de Pacientes em Risco



Pacientes (Número) em	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
CT-P6	271	264	262	257	245	237	225	75	4	0
RTZ	278	271	270	267	262	255	242	84	5	0

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

Herzuma® É CONSISTENTEMENTE BEM TOLERADO COM UM PERFIL DE CARDIOTOXICIDADE SEMELHANTE AO DE RTZ.

Cardiotoxicidade

- Herzuma® (CT-P6) demonstrou um perfil de cardiotoxicidade semelhante a 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 encerrado devido a cardiomiopatia congestiva, todos os 15 pacientes não apresentaram sinais e sintomas (Tabela 3).

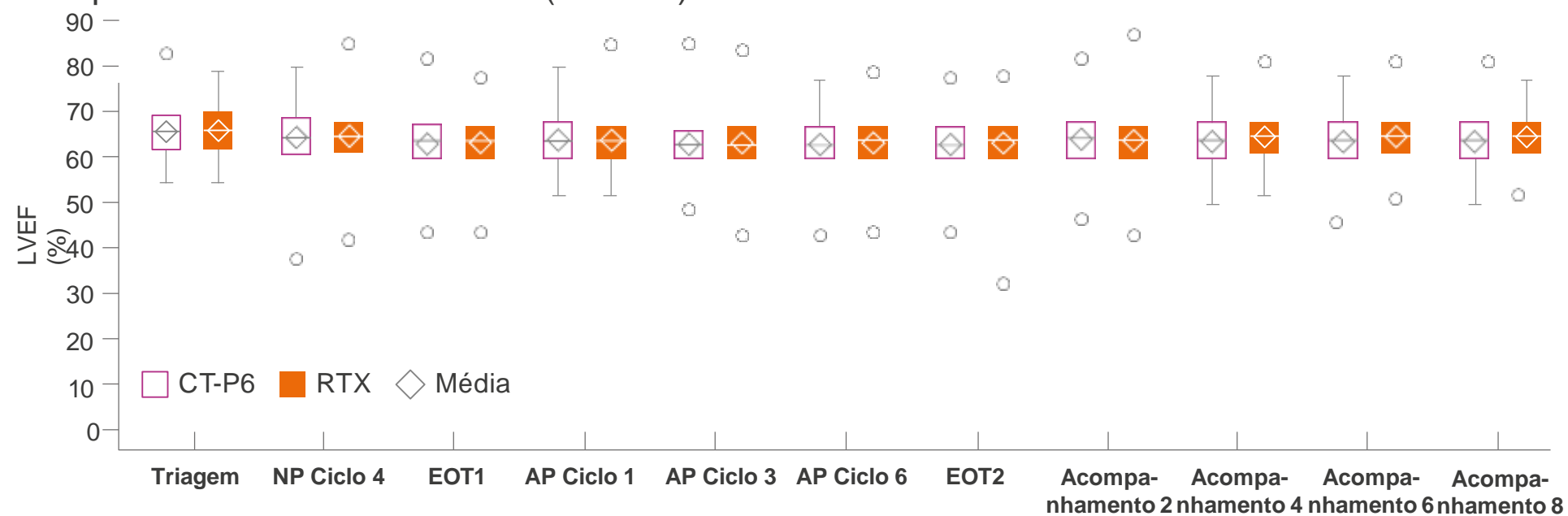


Tabela 3 Resumo de Fração de Ejeção Ventricular Esquerda, Pior Valor Geral

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%)

HERZUMA® É CONSISTENTEMENTE BEM TOLERADO COM UM PERFIL DE CARDIOTOXICIDADE SEMELHANTE AO DE RTZ.

Segurança cardíaca

- 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)	RTZ (N = 278)
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 ²⁹	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%)
Distúrbios cardíacos relatados ≥1%		
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%)

MENSAGENS FINAIS ²⁶

01

Estudos pivotais de Herzuma foram conduzidos em câncer de mama em estágio inicial, que é homogêneo.

02

Além da equivalência de pCR, os resultados deste estudo suportaram ainda a similaridade de Herzuma (CT-P6) com RTZ por meio de DFS e OS.

03

Herzuma (CT-P6) foi consistentemente bem tolerado com um perfil de cardiotoxicidade semelhante ao de RTZ por meio de acompanhamento de longa duração (mais de 3 anos).

DESTRAVE A CREDIBILIDADE DE HERZUMA

MISTURA DE Herzuma® E PERJETA® EM BOLSA DE INFUSÃO IV PARA ADMINISTRAÇÃO CONJUNTA²⁸



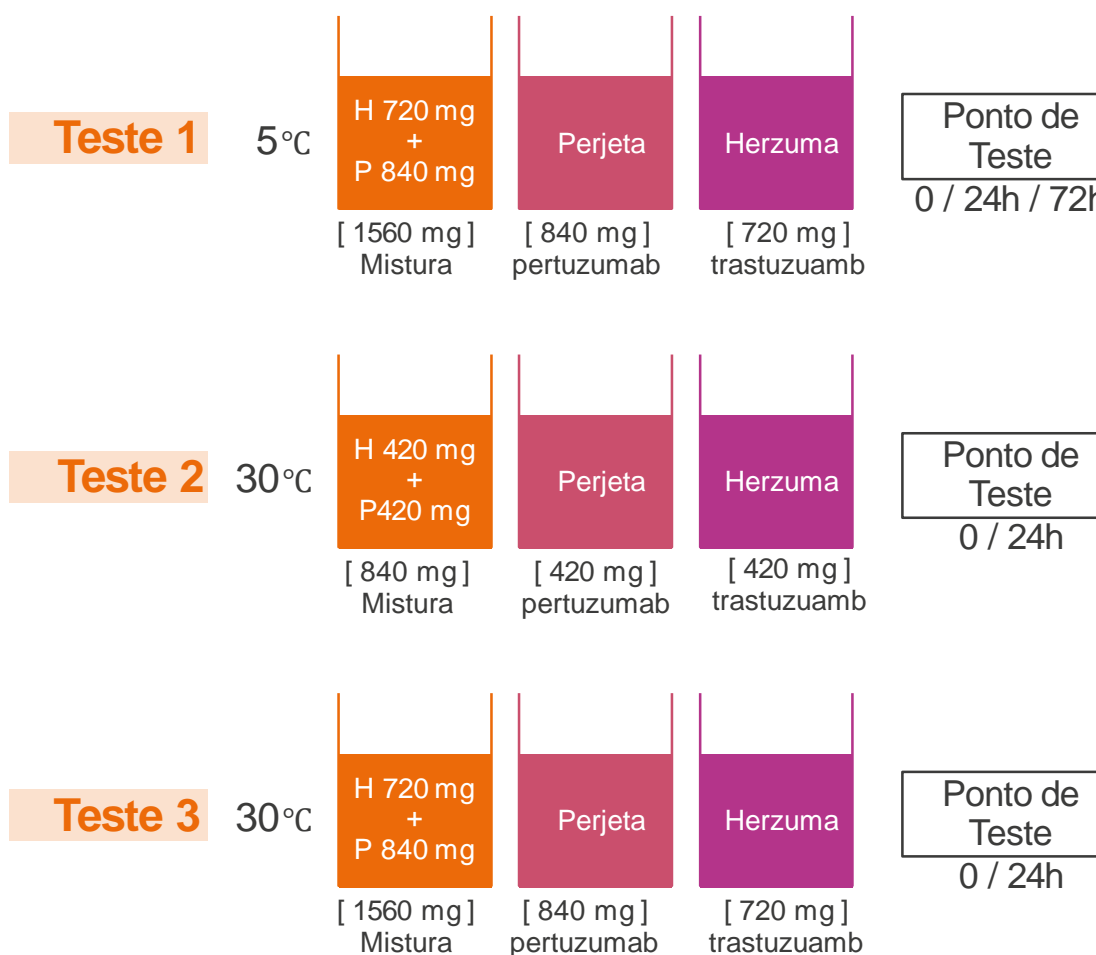
Objetivo

Investigar se a mistura de Herzuma® (CT-P6)/Perjeta® é estável em diferentes condições de armazenamento em **testes de laboratório** de bolsa de IV PO

- A estabilidade foi testada por até 24 horas a 30°C e 72 horas a 5°C e em 2 doses diferentes.

Projeto

Tipo de Bolsa	Amostra	Temp.	Ponto de Teste	Métodos de Teste
PO	Controle (salina)	5 °C 30 °C	0 / 24 h / 72h *	Aparência
	Herzuma			Concentração Proteica
	Perjeta			Medição de Turbidez
	Herzuma + Perjeta			Partículas Sub-Visíveis
	2 tipos de dosagem			SEC-HPLC
				CE-SDS
				IEC-HPLC
				Ensaio Anti-Proliferação



※ Nenhuma condição específica para iluminação *Aplicado apenas ao Teste 1

PO : poliolefina; H : Herzuma® (CT-P6); P : Perjeta®

Métodos de Teste Analítico

Método de Teste Analítico	Finalidade
Aparência (claridade, cor e partícula visível)	Determinação de claridade, cor e partícula visível da solução
Concentração proteica (UV ₂₈₀)	Determinação da concentração proteica
Medição de Turbidez	Determinação de turbidez da solução
Partículas Sub-Visíveis (MFI)	Determinação de partículas sub-visíveis
SEC-HPLC	Determinação de agregado, teor de baixo peso molecular e pureza monomérica
CE-SDS	Determinação de mobilidade eletroforética e pureza sob condições não redutoras e redutoras
IEC-HPLC	Determinação de distribuição de variantes de carga
Ensaio Anti-Proliferação	Determinação de atividade anti-proliferação

MFI : Imagens de microfluxo; SEC-HPLC : Cromatografia de exclusão de tamanho com HPLC; CE-SDS : Sulfato dodecil de sódio de eletroforese capilar; IEC-HPLC : Cromatografia de troca iônica com HPLC UV₂₈₀ : Absorbância UV (280 nm)

DESTRAVE A CREDIBILIDADE DE HERZUMA

MISTURA DE Herzuma® E PERJETA® EM BOLSA DE INFUSÃO IV PARA ADMINISTRAÇÃO CONJUNTA²⁸

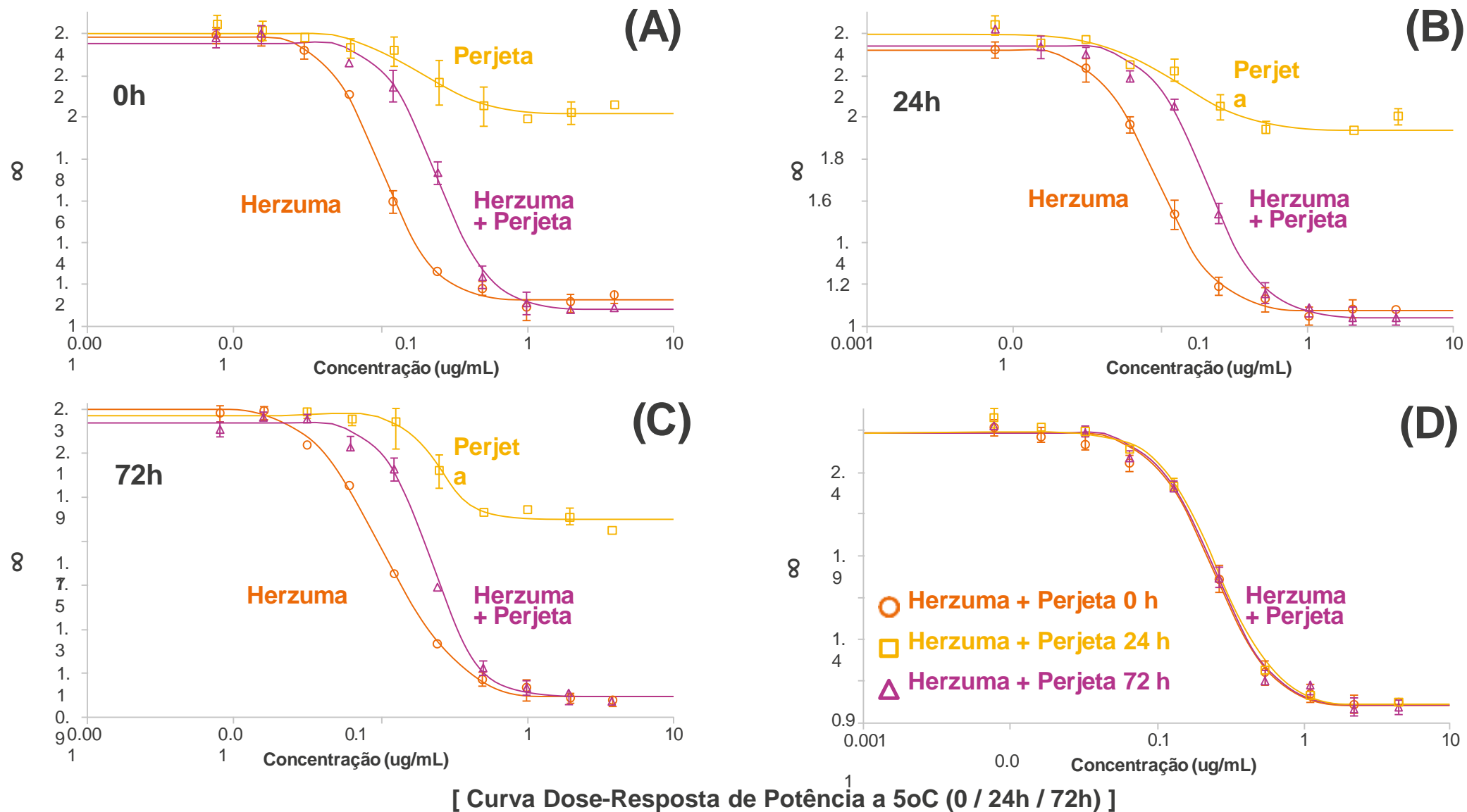


Nº	Método de Teste Analítico	Resultado
1	Aparência	<ul style="list-style-type: none">• A mistura de Herzuma® (CT-P6)/Perjeta® bem como controles individuais de Herzuma® (CT-P6) isolado e Perjeta® isolado tiveram a aparência de um líquido transparente, incolor sem partícula visível exceto para a mistura de Dose 2 de Herzuma® (CT-P6)/Perjeta® que apresentou opalescência muito leve na claridade.• Após a parada, nenhuma diferença foi observada na claridade, cor e partícula visível para todas as amostras testadas.
2	Concentração Proteica	<ul style="list-style-type: none">• Para todas as amostras testadas, a espectroscopia UV não demonstrou nenhuma alteração na concentração protéica após a parada, sugerindo que não há absorção proteica ou precipitação durante o armazenamento.
3	Medição de Turbidez	<ul style="list-style-type: none">• A densidade óptica em 340 nm, 360 nm e seu valor médio não aumentou significativamente em cada condição de armazenamento e permaneceu em um nível similarmente baixo de 0,01 - 0,04 para todas as amostras testadas.
4	Partículas Sub-Visíveis	<ul style="list-style-type: none">• Em geral, não houve tendências discerníveis no aumento ou redução de partículas entre as amostras em cada condição de armazenamento em comparação com a amostra de controle.• Embora os resultados de Perjeta® a 0 h na Dose 1 e Dose 2 tenham sido medidos relativamente altos, os números de partículas após 24 horas foram muito menores, sugerindo que as amostras testadas são estáveis sob as condições de armazenamento.
5	SEC-HPLC	<ul style="list-style-type: none">• A mistura de Herzuma® (CT-P6)/Perjeta® bem como os controles individuais de Herzuma® (CT-P6) isolado e Perjeta® isolado não demonstraram diferença observável nos níveis de monômero, HMW e LMW.• Os cromatogramas de todas as amostras não foram distinguíveis, sugerindo que os níveis de monômero de cada Herzuma® (CT-P6) and Perjeta® na bolsa IV PO são bem mantidos sob as condições de armazenamento testadas.
6	CE-SDS	<ul style="list-style-type: none">• A mistura de Herzuma® (CT-P6)/Perjeta® bem como os controles individuais de Herzuma® (CT-P6) isolado e Perjeta® isolado não demonstraram diferença observável nos níveis de soma e pico intactos de cadeia pesada e cadeia leve.• Os eletroferogramas de todas as amostras não foram distinguíveis, sugerindo que os níveis de impureza de cada Herzuma® (CT-P6) and Perjeta® na bolsa IV PO são mantidos estavelmente sob as condições de armazenamento testadas.
7	IEC-HPLC	<ul style="list-style-type: none">• A mistura de Herzuma® (CT-P6)/Perjeta® bem como os controles individuais de Herzuma® (CT-P6) isolado e Perjeta® isolado não demonstraram diferença observável na % da área de pico principal.• Os cromatogramas de todas as amostras não foram distinguíveis, sugerindo que os níveis de pico principal de cada Herzuma® (CT-P6) and Perjeta® na bolsa IV PO são bem mantidos sob as condições de armazenamento testadas.
8	Ensaio Anti-Proliferação	<ul style="list-style-type: none">• A mistura de Herzuma® (CT-P6)/Perjeta® bem como os controles individuais de Herzuma® (CT-P6) isolado e Perjeta® isolado não demonstraram diferença discernível na curva dose resposta.• As curvas dose resposta para a mistura Herzuma® (CT-P6)/Perjeta® foram bem sobrepostas entre si, sugerindo que a mistura Herzuma® (CT-P6)/Perjeta® é potente durante a duração examinada na condição de estabilidade testada.

SEC-HPLC : Cromatografia de exclusão de tamanho com HPLC; CE-SDS : Sulfato dodecil de sódio de eletroforese capilar; IEC-HPLC : Cromatografia de troca iônica com HPLC; UV : Ultravioleta HMW : Alto peso molecular; LMW : Baixo peso molecular; PO : poliolefina

DESTRAVE A CREDIBILIDADE DE HERZUMA

MISTURA DE Herzuma® E PERJETA® EM BOLSA DE INFUSÃO IV PARA ADMINISTRAÇÃO CONJUNTA²⁸



- A potência in vitro foi testada usando-se um ensaio de proliferação baseado em célula, que mediu a extensão em que diferentes doses da mistura Herzuma® (CT-P6)/Perjeta® bem como os controles individuais Herzuma® (CT-P6) isolado e Perjeta® isolado foram capazes de inibir a proliferação de células BT-474 de câncer de mama de expressão de HER2.

Os resultados de diversos ensaios físico-químicos e de potência demonstraram que a mistura Herzuma® (CT-P6)/Perjeta® após o armazenamento não demonstrou diferença discernível comparável à amostra da mistura sem armazenamento bem como os controles de Herzuma® (CT-P6) isolado ou Perjeta® isolado. É, portanto, **estável sob as condições testadas em uma bolsa IV única.**

MENSAGENS FINAIS

01

Como evidência do tratamento de combinação de Herzuma e Perjeta, esses dados demonstraram que a mistura de Herzuma e Perjeta é estável sob as condições testadas em uma bolsa IV única.

02

Portanto, acredita-se firmemente que a estabilidade da combinação de Herzuma + Perjeta na bolsa de infusão IV seria de grande auxílio para a confiabilidade de obtenção e prescrição da combinação de Herzuma e Perjeta.

Histórico

- Trastuzumab em combinação com quimioterapia é um tratamento de primeira linha padrão para câncer gástrico avançado (AGC) HER2 positivo
- Pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que impede que PD-1 se ligue a seus ligantes PD-L1 e PD-L2
- O estudo KEYNOTE-059 e 062 demonstrou eficácia clínica de pembrolizumab para pacientes com AGC
- A combinação de agente anti-PD1 e trastuzumab demonstrou sinergia no modelo de câncer pré-clínico HER2 positivo. Um corpo crescente de evidências pré-clínicas e clínicas demonstra que o sistema imune contribui substancialmente para os efeitos terapêuticos de anticorpos monoclonais a trastuzumab em tumores sólidos

Projeto do Estudo

- Um estudo de fase Ib/II multi-institucional de combinação tripla (pembrolizumab, trastuzumab e quimioterapia) como terapia de primeira linha para AGC HER2 positivo (estudo PANTHERA, Clinicaltrials.gov; NCT02901301)
- Endpoint primário: ORR (RECIST v1.1); Endpoint secundário: PFS, OS, DOR, Segurança
- Total de 43 pacientes (3 da Fase Ib / 40 da Fase II)
- O nível de dose 1 foi escolhido conforme a dose de fase 2 recomendada
- 1º paciente C1D1: 2017-02-06, Último paciente C1D1: 2019-03-27

* ORR : A taxa de reação geral (ORR) é definida como a proporção de pacientes que têm uma reação parcial ou completa à terapia

** PFS : O período durante e após o tratamento de uma doença, como câncer, durante o qual um paciente vive com a doença mas não piora

** OS : A sobrevida geral, definida como o tempo da randomização à morte por qualquer causa, é uma medida direta do benefício clínico a um paciente

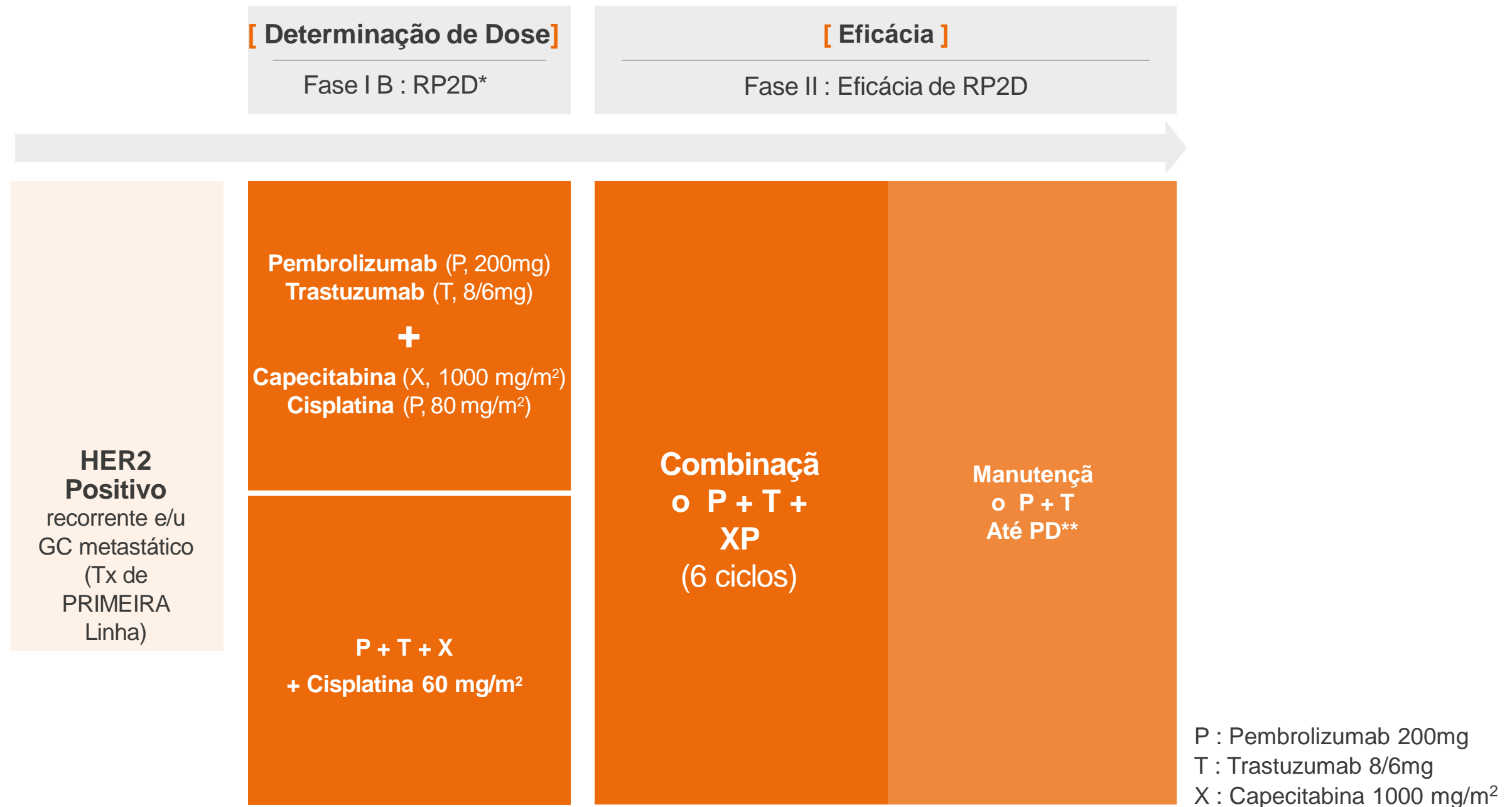
** DOR : Duração da Reação

Características básicas do paciente

	Total (N = 43)	%
Mediana de Idade (anos, faixa)	63 (34-82)	
Sexo		
Masculino	34	79,1
Feminino	9	20,9
Gastrectomia prévia		
Sim	12	27,9
Não	31	72,1
Órgão metastático		
Linfonodo	38	88,4
Fígado	21	48,8
Peritônio	12	27,9
Pulmão	7	16,3
Osso	3	7,0
Glândula adrenal	1	2,3
Mediana da Carga de Tumor Basal (cm, faixa)	87 (20.1-727)	
Status do Tumor Primário PD-L1 no diagnóstico		
<1%	14	32,6
≥1%	19	44,2
≥10%	5	11,6
Desconhecidos	10	23,3
Patologia		
AWD	2	4,7
AMD	27	62,8
APD	11	25,6
SRC	1	2,3
APD+SRC	2	4,7

DESTRAVE A CREDIBILIDADE DE HERZUMA REGIME TRIPLO PARA AGC HER2 POSITIVO 29

Projeto do Estudo



* RP2D : Dose de Fase 2 Recomendada. O objetivo essencial de um estudo de fase 1 é identificar a dose de fase 2 recomendada (RP2D) de uma terapia experimental para a programação de dosagem sendo testada

** PD : Doença Progressiva. Trata-se de um termo que descreve uma doença que esteja progredindo ou piorando.

Resultado

- Houve uma redução significativa do tumor de 95,3% com uma mediana de profundidade de reação de 54,6%, com ORR de 76,7% (CR 16,3%, PR 60,5%, cirurgia de conversão 4,6%), e 97,7% DCR.
- A mediana de PFS foi de 8,6 meses (IC de 95% 7,2 – 16,4) e a mediana de OS foi de 18,4 meses (IC de 95% 17,9 - NA). Quimioterapia subsequente foi dada a 83,3% de 30 pontos progredidos.

Melhor Reação	Pacientes, n (%)
Taxa de Reação Geral	33 (76,7%)
Reação Completa	7 (16,3%)
Reação Parcial	26 (60,5%)
Doença Estável	9 (20,9%)
Doença Progressiva	1 (2,3%)
Taxa de Controle da Doença	42 (97,7%)

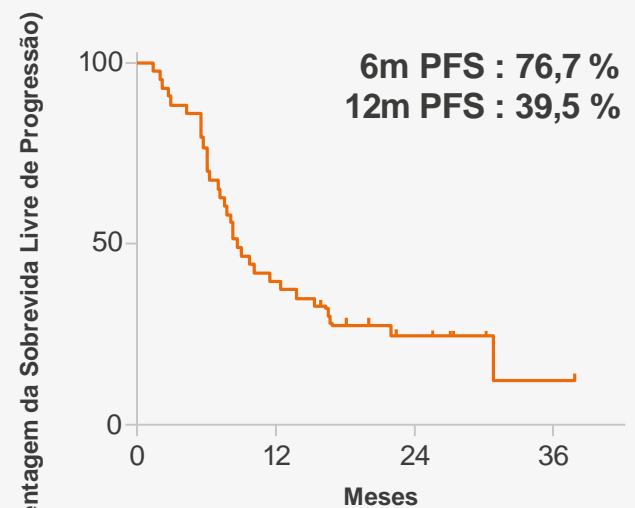
1) Taxa de Reação Geral na semana 12: 31 (72,1%)

2) Taxa de Reação Geral na semana 24: 29 (67,4%)

3) Mediana de acompanhamento: 18,0 meses (IC de 95% 16,2-20,0)

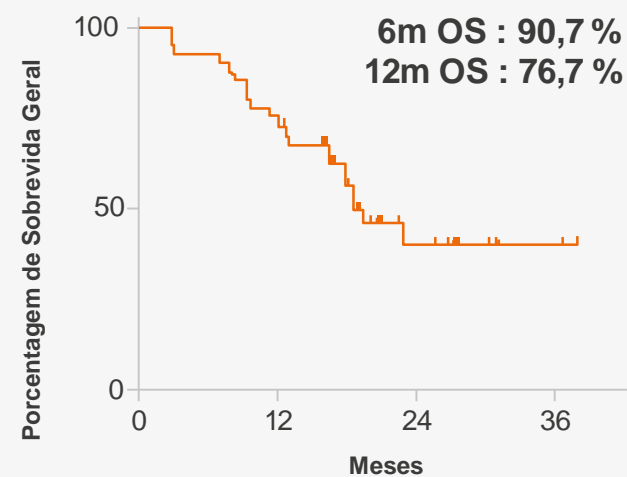
4) Data de corte : 2020-03-31

PFS (Sobrevida Livre de Progressão)



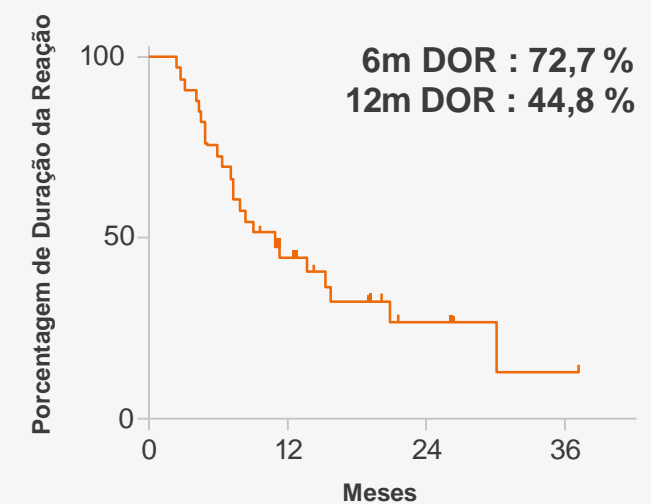
Mediana de PFS : 8,6 meses.
(IC de 95% 7,2-16,4)

OS (Sobrevida Geral)



Mediana de OS : 18,4 meses.
(IC de 95% 17,9-NA)

Duração da Reação



Mediana de DOR : 10,8 meses.
(IC de 95% 7,17-NA)

Eventos Adversos Relacionados ao Tratamento

Total (N = 43)	Qualquer Grau		Grau 3		Grau 4	
	n	%	n	%	n	%
Hematológicos						
Redução da contagem de neutrófilos	20	46,5	17	39,5	1	2,3
Anemia	14	32,6	7	16,3	0	0
Redução da contagem de plaquetas	7	16,3	3	7	0	0
Neutropenia febril	5	11,6	4	9,3	0	0
Não-Hematológicos						
Anorexia	17	39,5	2	4,7	0	0
Náusea	14	32,6	0	0	0	0
Aumento da creatinina	13	30,2	2	4,7	0	0
Diarreia	13	30,2	1	2,3	0	0
Síndrome mão-pé	10	23,3	0	0	0	0
Mucosite oral	10	23,3	1	2,3	0	0
Fraqueza geral	8	18,6	1	2,3	0	0
Neuropatia periférica	8	18,6	0	0	0	0
Dor abdominal	6	14	0	0	0	0
Febre	6	14	0	0	0	0
Hipoalbuminemia	2	4,7	1	2,3	0	0
Hipercalemia	2	4,7	2	4,7	0	0
Zunido nos ouvidos	2	4,7	0	0	0	0
Evento tromboembólico	2	4,7	0	0	1	2,3
Relacionado ao sistema imunológico						
Hipotireoidismo	5	11,6	0	0	0	0
Hipersensibilidade	4	9,3	1	2,3	0	0
Prurido	4	9,3	0	0	0	0
Colite	3	7	3	7	0	0
Insuficiência adrenal	2	4,7	0	0	0	0
Hiperglicemia	2	4,7	0	0	0	0
Hiperglicemia	2	4,7	0	0	0	0
Total	42	97,7	33	76,7	2	4,7

* Um paciente morreu de pneumonite G5. Não houve cardiotoxicidade definitiva.

CONCLUSÃO

O regime triplo de primeira linha (pembrolizumab, trastuzumab e quimioterapia) conferiu uma redução significativa do tumor com ORR de 77% para AGC HER2 positivo, independentemente do status de PD-L1

MENSAGENS FINAIS

01

Basicamente, estudos pivotais de Herzuma foram conduzidos em câncer de mama em estágio inicial. ³⁰ Portanto, os dados do regime triplo de Herzuma para câncer gástrico avançado HER2-positivo são significativos, visto que confirmam que Herzuma pode ser usado efetivamente também em câncer gástrico. ³¹

02

Além disso, este estudo foi conduzido em combinação com Keytruda (pembrolizumab) e tem grande significatividade em termos da possibilidade de usar Herzuma com novos medicamentos ³¹ e expandir o acesso do paciente ao tratamento de combinação com novos medicamentos.

REFERÊNCIAS

- 1 World Health Organization. Expert committee on biological standardization. Guidelines on evaluation of similar biotechnological products (SBPs). 2009. Available at: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf Accessed Jan 2018.
- 2 Misty G Eleryan, 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 Haag T, et al. EphMRA presentation. June 29, 2011. The Emergence of Biosimilar—How are They Different from Generics and What are the Implications for Marketing?
- 5 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 Accessed Jul 2020.
- 6 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 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, et al. Cancer Treat Rev. 2016;46:73-79.
- 9 Bressler B, et al. Biosimilars. 2015;5:41-48.
- 10 Weise M, et al. Blood. 2014;124:3191-3196.
- 11 John RP Tesser, et al. Biologics: targets and therapy. 2017;11:5-11.
- 12 Endrenyi L, 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, et al. Biosimilars 2012;2:33-40.
- 16 Henry D, et al. Semin Oncol. 2014;41:S13-S20.
- 17 (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)
- 18 Herzuma® prescribing information.
- 19 Boekhout AH, et al. The Oncologist. 2011;16:800-810.
- 20 Esteva FJ, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3510-7>.
- 21 Stebbing J, et al. Lancet Oncol. 2017;18:917-928.
- 22 Esteva FJ, et al. Annals of Oncology. 2017;28(suppl. 5):v43-v67.
- 23 Esteva FJ, et al. Cancer Res. 2018;78(suppl. 4):P5-22-22.
- 24 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330636/>)
- 25 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592386/>)
- 26 Stebbing, J., Baranau, Y., Baryash, V et al. (2019). 190P 3-year follow-up of a phase III trial comparing the efficacy and safety of neoadjuvant and adjuvant trastuzumab and its biosimilar CT-P6 in HER2 positive early breast cancer (EBC). Annals of Oncology. 30. 10.1093/annonc/mdz240.016.
- 27 Stebbing, J., Baranau, Y., Baryash, V et al. (2017) CT-P6 Compared With Reference Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer : A Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Equivalence Trial. Lancet Oncol . 2017 Jul;18(7) :917-928. doi : 10.1016/S1470 -2045(17)30434-5
- 28 Data on File, Celltrion: Compatibility and Stability Test Report of Herzuma® and Perjeta® Admixture in IV Infusion Bags for Co-administration
- 29 Sun Young Rha, et al (2020) Targeting HER2 in combination with anti-PD-1 and chemotherapy confers a significant tumor shrinkage of gastric cancer: A multi-institutional phase Ib/II trial of first-line triplet regimen (Pembrolizumab, Trastuzumab, Chemotherapy) for HER2 positive advanced gastric cancer (AGC) Journal of Clinical Oncology 38(15_suppl):3081-3081 DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3081
- 30 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592386/>)
- 31 Sun Young Rha, et al (2020) Targeting HER2 in combination with anti-PD-1 and chemotherapy confers a significant tumor shrinkage of gastric cancer: A multi-institutional phase Ib/II trial of first-line triplet regimen (Pembrolizumab, Trastuzumab, Chemotherapy) for HER2 positive advanced gastric cancer (AGC) Journal of Clinical Oncology 38(15_suppl):3081-3081 DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3081