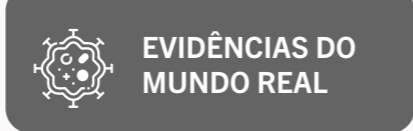


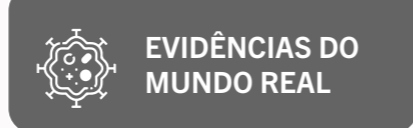
Atualização científica de HERZUMA[®]: publicações recentes

[início >](#)



Herzuma® é um medicamento biológico biossimilar indicado para o tratamento de câncer de mama inicial e metastático, bem como câncer gástrico avançado. Nesta publicação, estão alguns estudos recentes de comparabilidade de Herzuma® com o trastuzumabe referência em diferentes contextos, incluindo combinações e indicações experimentais que ainda não constam em bula. Aproveite esta atualização científica!





ESTUDOS PIVOTAIS

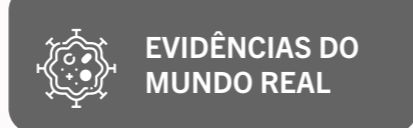
Eficácia e segurança em longo prazo de Herzuma® versus o trastuzumabe referência em pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial: resultados finais de um estudo clínico randomizado de fase III

Stebbing J, Baranau YV, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P6 versus trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer: final results from a randomized phase III trial. Breast Cancer Res Treat. 2021;188(3):631-40.

Objetivo

Relatar os resultados de sobrevida de longo prazo e de segurança, incluindo toxicidade cardíaca, após até três anos de acompanhamento pós-tratamento com Herzuma® ou trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial.¹

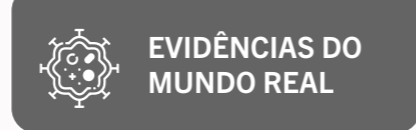




Métodos

Após a quimioterapia neoadjuvante com Herzuma® ou trastuzumabe referência, as pacientes foram submetidas à cirurgia e continuaram recebendo Herzuma® ou trastuzumabe referência adjuvante. O desfecho primário foi a resposta patológica completa.¹

As análises de tempo até o evento (sobrevida livre de doença [SLD], sobrevida livre de progressão [SLP] e sobrevida global [SG]), os eventos adversos cardíacos, os eventos relacionados ao medicamento do estudo e a imunogenicidade foram avaliados durante o acompanhamento do estudo.¹



Resultados

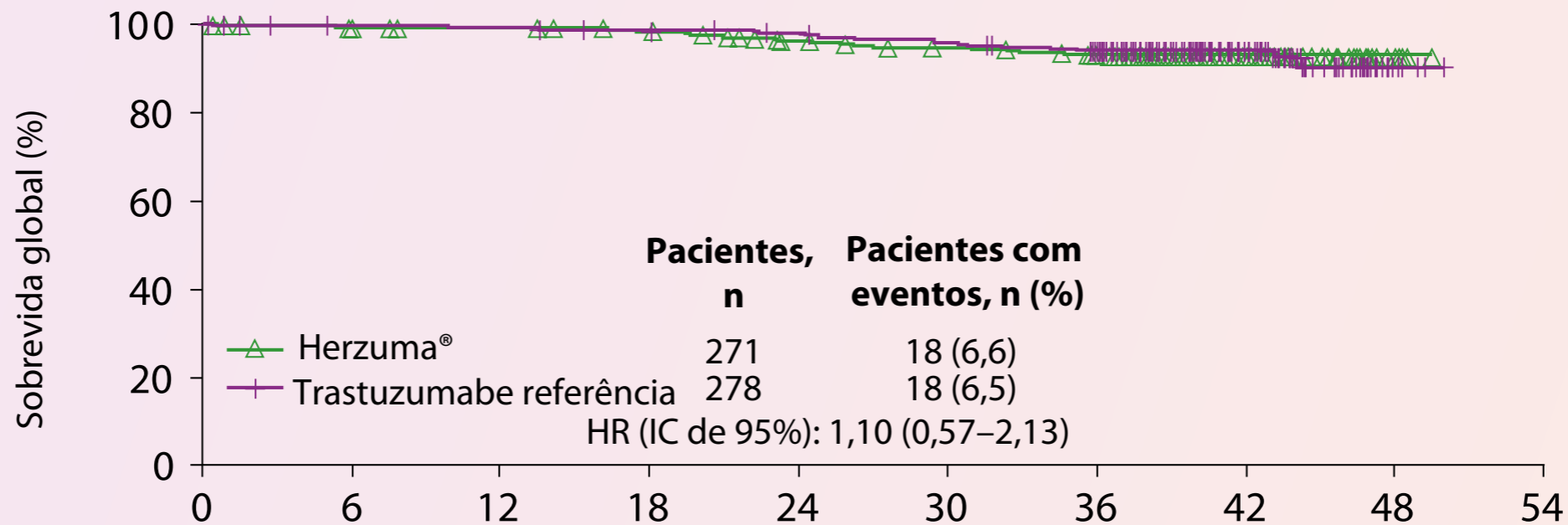
A maior parte das pacientes foi incluída no período de acompanhamento (Herzuma[®]: 259 [95,6%]; trastuzumabe referência; 269 [96,8%]). Após acompanhamento mediano de 38,7 (Herzuma[®]) e 39,6 (trastuzumabe referência) meses, as medianas não foram atingidas para os parâmetros de tempo até o evento. As razões de risco [*hazard ratios* (HRs)] e as taxas de sobrevida de três anos foram semelhantes entre os grupos.¹

As HRs estimadas (intervalos de confiança [ICs] de 95%) para Herzuma[®] *versus* trastuzumabe referência foram de 1,23 (0,78-1,93) para SLD, 1,31 (0,86-2,01) para SLP e 1,10 (0,57-2,13) para SG (população com intenção de tratar). **(Figura 1)** Os achados de segurança e a imunogenicidade foram comparáveis entre os grupos.¹





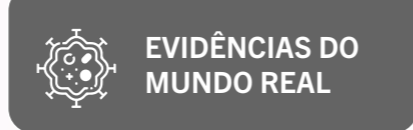
Figura 1. Gráfico de sobrevida global



Pacientes em risco, n

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Herzuma [®]	271	264	262	257	245	237	225	75	4	0
Trastuzumabe referênciã	278	271	270	267	262	255	242	84	5	0

IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.



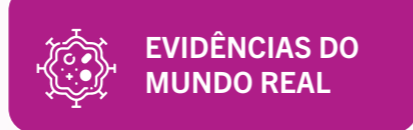
Conclusões

A similaridade das análises de tempo até o evento entre o Herzuma® e o trastuzumabe referência suporta a equivalência em termos de eficácia estabelecida para o desfecho primário.¹

O Herzuma® foi bem tolerado, com segurança e imunogenicidade comparáveis às do trastuzumabe referência.¹

Referência: 1. Stebbing J, Baranau YV, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P6 versus trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer: final results from a randomized phase III trial. Breast Cancer Res Treat. 2021;188(3):631-40.





EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL

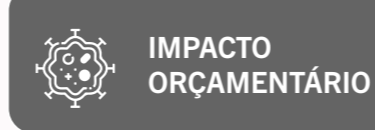
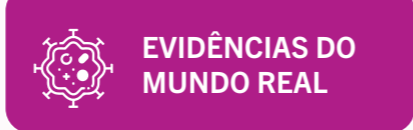
Evidências clínicas de mundo real de Herzuma® em câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial e metastático

Bae SJ, Kim JH, Ahn SG, Jeung HC, Sohn J, Kim GM, et al. Real-World Clinical Outcomes of Biosimilar Trastuzumab (CT-P6) in HER2-Positive Early-Stage and Metastatic Breast Cancer. Front Oncol. 2021;11:689587.

Objetivo

Comparar, no mundo real, a eficácia de Herzuma® e do trastuzumabe referência administrados com pertuzumabe mais quimioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial ou no tratamento paliativo de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático. Houve, também, avaliação da segurança cardíaca tanto do Herzuma® como do trastuzumabe referência.²





Métodos

Nesse estudo, após a análise retrospectiva de registros médicos no *Severance Breast Cancer Registry* na Coreia, identificaram-se 254 pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial, tratadas com quimioterapia neoadjuvante com Herzuma[®], ou trastuzumabe referência, mais pertuzumabe, carboplatina e docetaxel, e 103 pacientes com câncer de mama metastático em estágio IV não tratado anteriormente, que receberam tratamento paliativo de primeira linha com Herzuma[®], ou trastuzumabe referência, associado com pertuzumabe e docetaxel.²

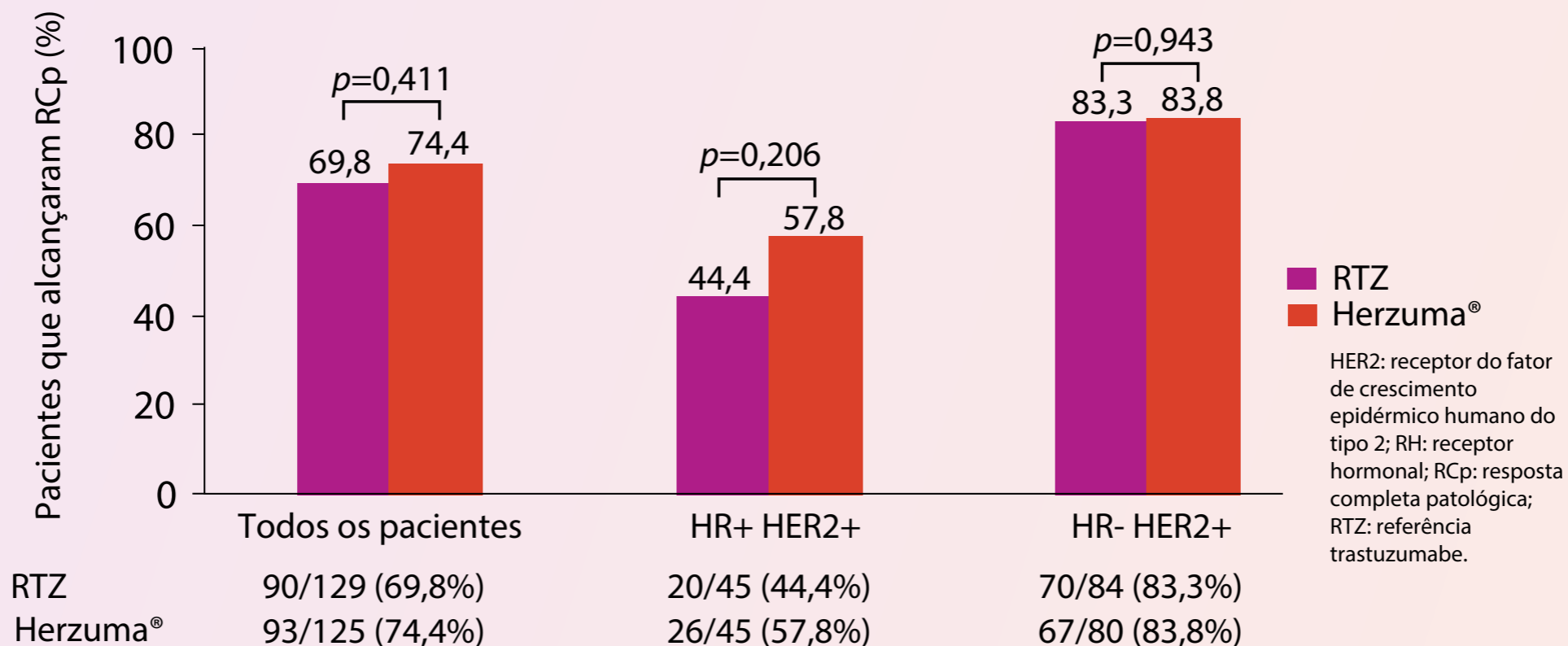
Resultados

Uma porcentagem semelhante de pacientes com câncer de mama em estágio inicial atingiu resposta patológica completa com Herzuma[®], quando comparado com trastuzumabe referência (74,4% [93/125] vs. 69,8% [90/129], $p=0,411$).² **(Figura 1)**

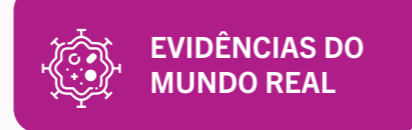




Figura 1. Percentual de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial que alcançaram resposta patológica completa após o tratamento com Herzuma[®] ou trastuzumabe referência, estratificado pelo *status* de receptor hormonal



Adaptada de: Bae SJ, et al. Front Oncol.2021;11:689587.²



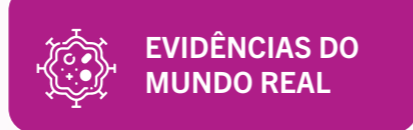
Para pacientes com câncer de mama metastático, a mediana da sobrevida livre de progressão não diferiu significativamente entre os dois grupos (13,0 vs. 18,0 meses, $p=0,976$). Do mesmo modo, a taxa de resposta geral, a taxa de controle da doença e a segurança cardíaca não mostraram diferenças significativas entre os dois grupos.²

Conclusões

Esses dados de mundo real sugerem que o trastuzumabe biossimilar Herzuma® tem eficácia e segurança cardíaca semelhantes às do trastuzumabe referência em pacientes com câncer de mama em estágio inicial e câncer de mama metastático HER2-positivo, quando administrado como parte da terapia-alvo dupla para HER2 com pertuzumabe mais quimioterapia no cenário neoadjuvante ou paliativo.²

Referência: 2. Bae SJ, Kim JH, Ahn SG, Jeung HC, Sohn J, Kim GM, et al. Real-World Clinical Outcomes of Biosimilar Trastuzumab (CT-P6) in HER2-Positive Early-Stage and Metastatic Breast Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:689587.





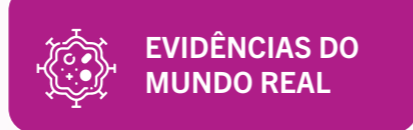
Estudo multicêntrico de fase Ib/II de trastuzumabe, ramucirumabe e paclitaxel em segunda linha para pacientes com câncer gástrico ou da junção gastroesofágica avançados HER2-positivo (estudo HER-RAM)

Rha SY, Kim CG, Jung M, Kim HS, Lee CK, Jeung HC, et al. Multicenter phase Ib/II study of second-line trastuzumab, ramucirumab, and paclitaxel in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (HER-RAM study). J Clin Oncol. 2021;39(15 Suppl):4063.

Objetivo

Avaliar a segurança e a eficácia da adição de trastuzumabe ao ramucirumabe e ao paclitaxel (TRP) como tratamento de segunda linha do câncer gástrico ou da junção gastroesofágica HER2-positivo em estágio avançado.³



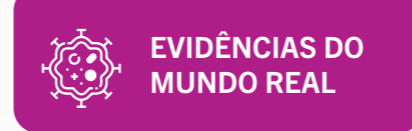


Métodos

Pacientes com câncer gástrico ou da junção gastroesofágica HER2-positivo em estágio avançado, que progrediram após quimioterapia em primeira linha com trastuzumabe em combinação com fluoropirimidina e platina, eram elegíveis. Após a análise da coorte de segurança inicial (fase 1b), conduziu-se a fase 2 para avaliar o desfecho primário de sobrevida livre de progressão (SLP). Os desfechos secundários incluíram taxa de resposta objetiva (TRO), taxa de controle da doença (TCD), sobrevida global (SG) e segurança.³

Resultados

Na fase 1b, determinou-se a dose recomendada para o uso na fase 2. Na fase 2, 45 pacientes foram avaliados em relação à resposta e à segurança. No início do estudo, 33 pacientes apresentavam tumores HER-2 3+ por imuno-histoquímica (IHC) e 12, HER-2 2+ por IHC com amplificação ERBB2 por hibridização *in situ*. A mediana de SLP foi de 7,2 meses e a de SG foi de 13,6 meses. A TRO foi de 55,6% (25/45, resposta completa = 1, resposta parcial = 24) e a TCD foi de 95,6% (43/45).³



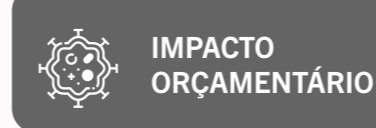
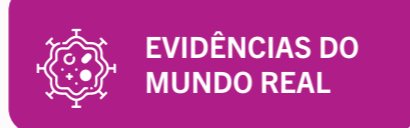
O evento adverso (EA) hematológico mais comum foi a neutropenia (todos os graus: 64,4%, grau 3/4: 51,1%), com um caso de neutropenia febril (2,2%). O EA não hematológico mais comum foi a neuropatia sensorial periférica (todos os graus: 33,3%, grau 3: 2,2%). O sangramento gastrointestinal (GI) ocorreu em quatro pacientes (sangramento GI superior de grau 3: 6,7%, sangramento GI inferior de grau 1: 2,2%). Ocorreu hipertensão em três pacientes (todos os graus: 6,7%, grau 3: 4,4%). Nenhum EA novo ou inesperado resultando na interrupção do tratamento foi observado com esse esquema de tratamento.³

Conclusões

O esquema de terapia com trastuzumabe, ramucirumabe e paclitaxel em segunda linha nos casos de pacientes com câncer gástrico ou da junção gastroesofágica HER2-positivo em estágio avançado mostrou melhora significativa da sobrevida e perfil de segurança administrável.³

Referência: 3. Rha SY, Kim CG, Jung M, Kim HS, Lee CK, Jeung HC, et al. Multicenter phase Ib/II study of second-line trastuzumab, ramucirumab, and paclitaxel in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (HER-RAM study). J Clin Oncol. 2021;39(15 Suppl):4063.





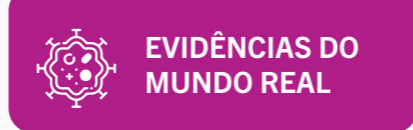
Estudo de fase Ib/II de regime triplo de primeira linha (pembrolizumabe, trastuzumabe, quimioterapia) para câncer gastroesofágico e de junção gástrica HER2-positivo em estágio avançado (estudo PANTHERA): perfil molecular e atualização clínica

Rha SY, Lee CK, Kim HS, Kang B, Jung M, Kwon WS, et al. A multi-institutional phase Ib/II trial of first-line triplet regimen (pembrolizumab, trastuzumab, chemotherapy) for HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer (PANTHERA Trial): Molecular profiling and clinical update. J Clin Oncol. 2021;39(3 Suppl):218.

Objetivo

Relatar os dados clínicos atualizados e os resultados de perfil molecular de um estudo multi-institucional de fase 1b/2 sobre a combinação tripla (pembrolizumabe, trastuzumabe e quimioterapia) como terapia de primeira linha para câncer gastroesofágico ou de junção gástrica HER2-positivo em estágio avançado.⁴





Métodos

As doses recomendadas na fase 2 foram: pembrolizumabe 200 mg intravenoso (D1), trastuzumabe 6 mg/kg (após 8 mg/kg de carga – D1), capecitabina 1.000 mg/m² duas vezes ao dia (D1-14) e cisplatina 80 mg/m² (D1) a cada três semanas. A taxa de resposta objetiva (TRO) por RECIST v1.1 constituiu o desfecho primário para a fase 2. Os desfechos secundários incluíram sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), duração da resposta, segurança e análise do biomarcador preditivo.⁴

Resultados

No total, participaram 43 pacientes, com uma mediana de seguimento de 18,2 meses. Seis pacientes permaneceram em tratamento por dois anos sem progressão. A TRO foi de 76,7% (resposta completa: 16,3%, resposta parcial: 60,5%, cirurgia de conversão: 4,6%), com 26 pacientes (56,6%) mostrando mais de 50% de redução da carga tumoral. A mediana para SLP (mSLP) foi de 8,6 meses (intervalo de confiança [IC] de 95%: 7,2 a 16,5) e para SG (mSG) foi de 19,3 meses (IC de 95%: 16,5 – não alcançado).⁴ **(Tabela 1)**

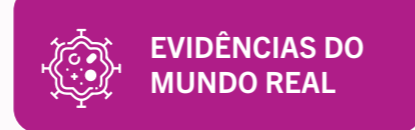


Tabela 1. Principais desfechos do estudo

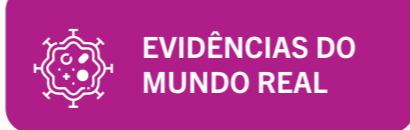
TRO (IC de 95%)	TCD (IC de 95%)	SLP (IC de 95%)	SG (IC de 95%)	Duração da resposta (IC de 95%)	SLP 6 meses (IC de 95%)
76,7% (61,4-88,2)	97,7% (87,7-99,9)	8,6 meses (7,2-16,4)	19,3 meses (16,5-NR)	10,8 meses (7,2-21,8)	79,1% (64,0-90,0)

TRO: taxa de resposta objetiva; TCD: taxa de controle da doença; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

Adaptada de: Rha SY, et al. J Clin Oncol. 2021;39(3 Suppl):218.⁴

Não houve MSI-H/dMMR ou pacientes positivos para o vírus Epstein-Barr. Nenhum paciente interrompeu o uso de pembrolizumabe devido a eventos adversos relacionados ao sistema imunológico. As características clínicas, incluindo o *status* de PD-L1 (55,3% dos pacientes \geq CPS 1 e 13,2% dos pacientes \geq CPS 10 entre os 38 pacientes disponíveis), órgão metastático ou carga tumoral inicial, não se mostraram relacionadas





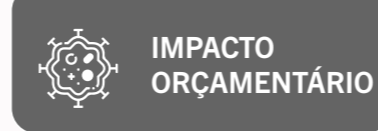
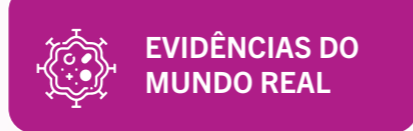
à sobrevida. Embora todos os pacientes fossem HER2 IHC-positivos, a amplificação basal de HER2 foi relacionada à sobrevida (HER2 amplificado [n=8] vs. HER2 não amplificado [n=23]; mSLP não alcançada vs. 7,7 meses, $p=0,0178$; mSG não alcançada vs. 17,9 meses, $p=0,044$), mas nenhuma outra via de sinalização previu a sobrevida dos pacientes.⁴

Conclusões

O regime triplo em primeira linha (pembrolizumabe, trastuzumabe e quimioterapia) mostrou eficácia promissora com base na amplificação de HER2, independentemente do *status* de PD-L1 no câncer gastroesofágico ou de junção gástrica HER2-positivo em estágio avançado.⁴

Referência: 4. Rha SY, Lee CK, Kim HS, Kang B, Jung M, Kwon WS, et al. A multi-institutional phase Ib/II trial of first-line triplet regimen (pembrolizumab, trastuzumab, chemotherapy) for HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer (PANTHERA Trial): Molecular profiling and clinical update. J Clin Oncol. 2021;39(3 Suppl):218.





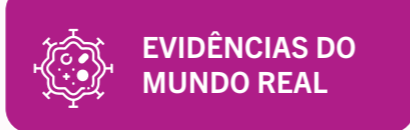
Estudo-piloto de fase 2 de trastuzumabe biossimilar (Herzuma®) mais gedatolisibe em pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo que progrediram após dois ou mais esquemas de quimioterapia-alvo para HER-2

Kim JW, Ahn HK, Choi JG, Chae YS, Lee GW, Park KU, et al. Abstract PS11-39: Phase II pilot study of trastuzumab biosimilar (Herzuma®) plus gedatolisib in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer who progressed after 2 or more HER-2 directed chemotherapy [KM-10A/ KCSG18-13 interim analysis]. Cancer Res. 2021;8(4):PS11-39.

Objetivo

Esse estudo-piloto randomizado de fase 2 avaliou a segurança e a eficácia de Herzuma® (trastuzumabe biossimilar) mais gedatolisibe (inibidor duplo de PI3K/mTORC) em pacientes com câncer de mama metastático HER-2-positivo que progrediram após várias linhas de terapia.⁵





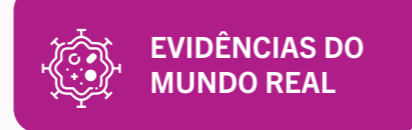
Métodos

Pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo com mutação patológica ou amplificação conhecida do gene *PIK3CA*, cuja doença progrediu após mais de duas terapias dirigidas a HER-2, foram incluídos no estudo. Essas pacientes receberam Herzuma® (8 mg/kg intravenoso [IV] para a dose de ataque do primeiro ciclo e, em seguida, 6 mg/kg IV a cada três semanas) mais gedatolisibe (180 mg nos D1, D8, D15 de cada 21 dias). Essa é uma análise interina dos dados.⁵

Resultados

Nesse estudo-piloto, 15 pacientes foram incluídas e acompanhadas por uma mediana de 2,3 meses. Na data de corte de dados, 11 pacientes se mostraram elegíveis para avaliação de resposta. Confirmou-se que todas as pacientes tinham aberrações patológicas *PIK3CA*: H1047R, H1047L, E542Q, E542K, E453K, N345K e amplificação *PIK3CA*. Cinco pacientes alcançaram resposta parcial (RP), três, doença estável (DE) e três, doença progressiva (DP) como melhor resposta.⁵





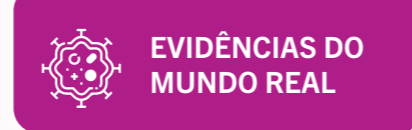
Todas as pacientes com RP permaneceram em tratamento experimental no ponto de corte de dados. Uma das pacientes com DE encerrou o tratamento por progressão da doença e as outras duas estão em tratamento. No geral, a taxa de resposta foi de 45,5% e a taxa de controle da doença foi de 72,7%. Nenhum evento adverso fatal relacionado ao medicamento em estudo foi relatado.⁵

Conclusões

Nesse estudo-piloto de fase 2, o trastuzumabe biossimilar associado ao gedatolisibe apresentou 45,5% de taxa de resposta com toxicidade controlável em pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo com aberração PIK3CA.⁵

Referência: 5. Kim JW, Ahn HK, Choi JG, Chae YS, Lee GW, Park KU, et al. Abstract PS11-39: Phase II pilot study of trastuzumab biosimilar (Herzuma®) plus gedatolisib in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer who progressed after 2 or more HER-2 directed chemotherapy [KM-10A/KCSG18-13 interim analysis]. Cancer Res. 2021;8(4):PS11-39.





Incorporação dos biossimilares de trastuzumabe para o tratamento de câncer de mama HER2-positivo: uma experiência do mundo real de um *Cancer Center*

Piezzo M, D'Aniello R, Avallone I, Barba B, Cianniello D, Cocco S, et al. Uptake of Trastuzumab Biosimilars for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer: A Real-World Experience from a Cancer Center. Pharmaceutics. 2021;13(5):684.

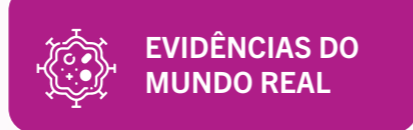
Objetivo

Relatar a experiência organizacional e clínica do Instituto Nacional do Câncer de Nápoles durante o processo de mudança de dois anos do trastuzumabe de referência para os biossimilares.⁶

Métodos

Os dados relativos a todos os regimes com base em trastuzumabe para câncer de mama de 1º de janeiro de 2019 e 31 de dezembro de 2020 foram extraídos de sistemas de notificação de reações adversas





a medicamentos e sistemas eletrônicos envolvidos na gestão de inventário, prescrição, dispensação e administração. As pacientes em monoterapia e regimes de tratamento de combinação foram incluídas. Não houve critérios de exclusão.⁶

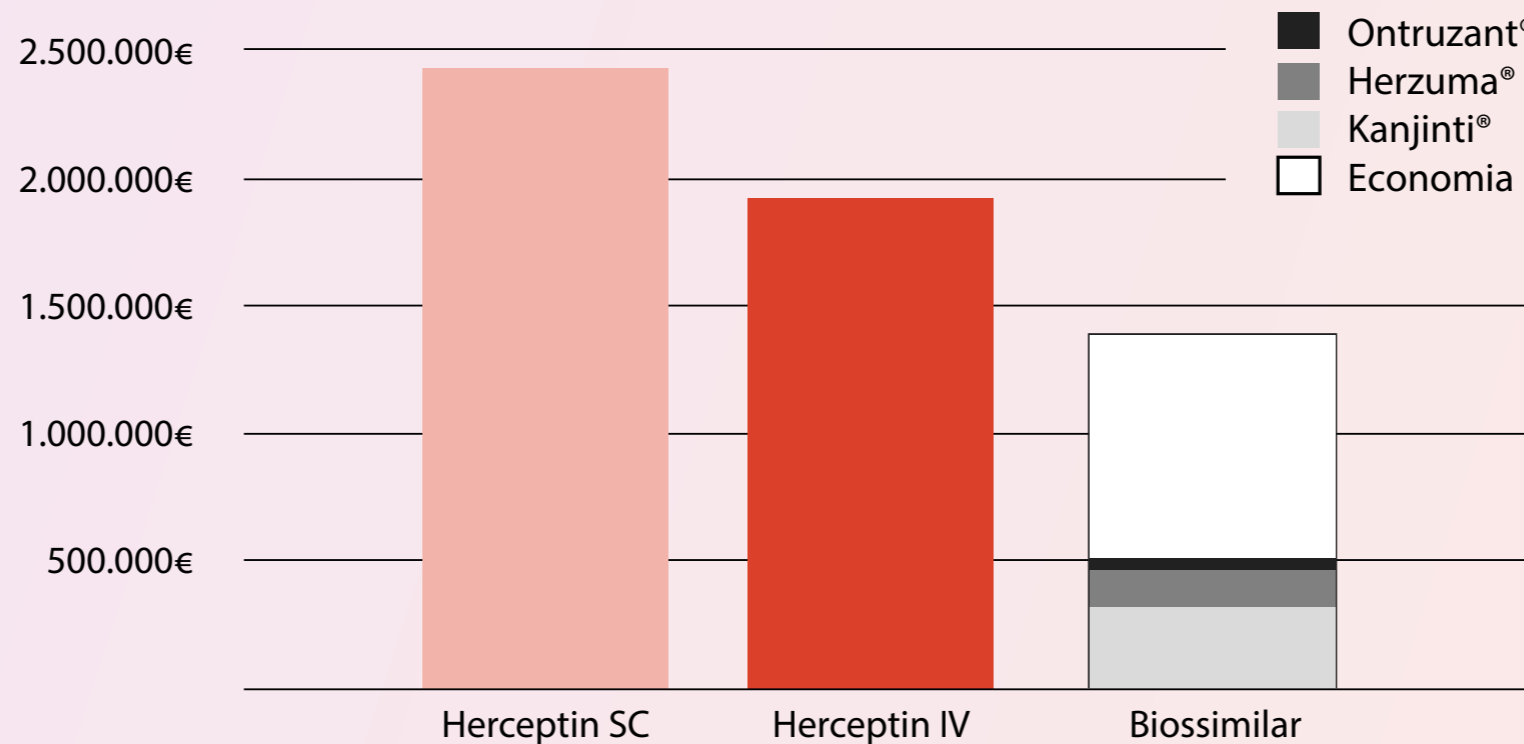
Resultados

No total, 354 pacientes receberam pelo menos um regime com base em trastuzumabe para um total de 493 linhas de tratamento e 5.769 administrações. Os medicamentos biossimilares foram utilizados em 34,3% dos tratamentos à base de trastuzumabe. Não foram observadas diferenças entre os biossimilares e o medicamento de referência em termos de reações adversas a medicamentos. O custo real de dois anos do trastuzumabe chegou a 4674,502 euros, dos quais 2171,867 euros referem-se à formulação subcutânea (SC), 1992,286 euros referem-se à formulação intravenosa (IV) do medicamento de referência e 510,348 euros referem-se aos biossimilares. A economia efetiva de custos foi de 866,678 euros, calculada como se todos os pacientes tivessem recebido apenas o medicamento de referência.⁶ **(Figura 1)**



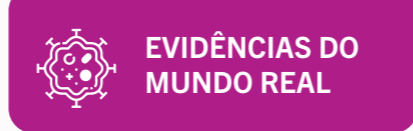


Figura 1. Avaliação de custo total do trastuzumabe



SC: subcutâneo; IV: intravenoso.

Adaptada de: Piezzo M, et al. *Pharmaceutics*. 2021;13(5):684.⁶



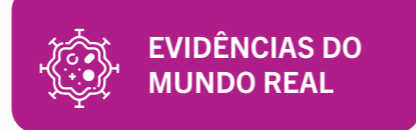
O trastuzumabe IV de referência ainda era amplamente utilizado, uma vez que 47% dos pacientes recebiam tratamento no cenário metastático e, muitos deles, no longo prazo. Os pesquisadores preferiram manter o tipo de trastuzumabe em pacientes estáveis em uma única linha de terapia, com exceção da mudança para a apresentação SC. Estima-se que a economia de custos aumente com o tempo.⁶

Conclusões

Os biossimilares, se utilizados adequadamente, desempenham um papel importante na promoção da sustentabilidade dos sistemas de saúde e permitem margem financeira para investimentos em novas tecnologias e terapias. No geral, a experiência relatada nesse estudo destaca a necessidade de implementar um procedimento padronizado para os futuros processos de troca, uma vez que a disponibilidade de medicamentos biossimilares pode levar a uma economia substancial de custos para o sistema de saúde.⁶

Referência: 6. Piezzo M, D’Aniello R, Avallone I, Barba B, Cianniello D, Cocco S, et al. Uptake of Trastuzumab Biosimilars for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer: A Real-World Experience from a Cancer Center. *Pharmaceutics*. 2021;13(5):684.





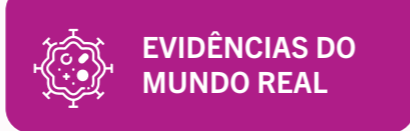
Viabilidade da terapia-alvo para HER2 no câncer do trato biliar em estágio avançado: estudo-piloto prospectivo de trastuzumabe biossimilar em combinação com gencitabina mais cisplatina

Jeong H, Jeong JH, Kim KP, Lee SS, Oh DW, Park DH, et al. Feasibility of HER2-Targeted Therapy in Advanced Biliary Tract Cancer: A Prospective Pilot Study of Trastuzumab Biosimilar in Combination with Gemcitabine Plus Cisplatin. Cancers (Basel). 2021;13(2):161.

Objetivo

Investigar a viabilidade da terapia-alvo para HER2 e a eficácia e segurança preliminares do Herzuma® mais quimioterapia com gencitabina e cisplatina (GemCis) em pacientes com câncer do trato biliar irressecável ou metastático.⁷





Métodos

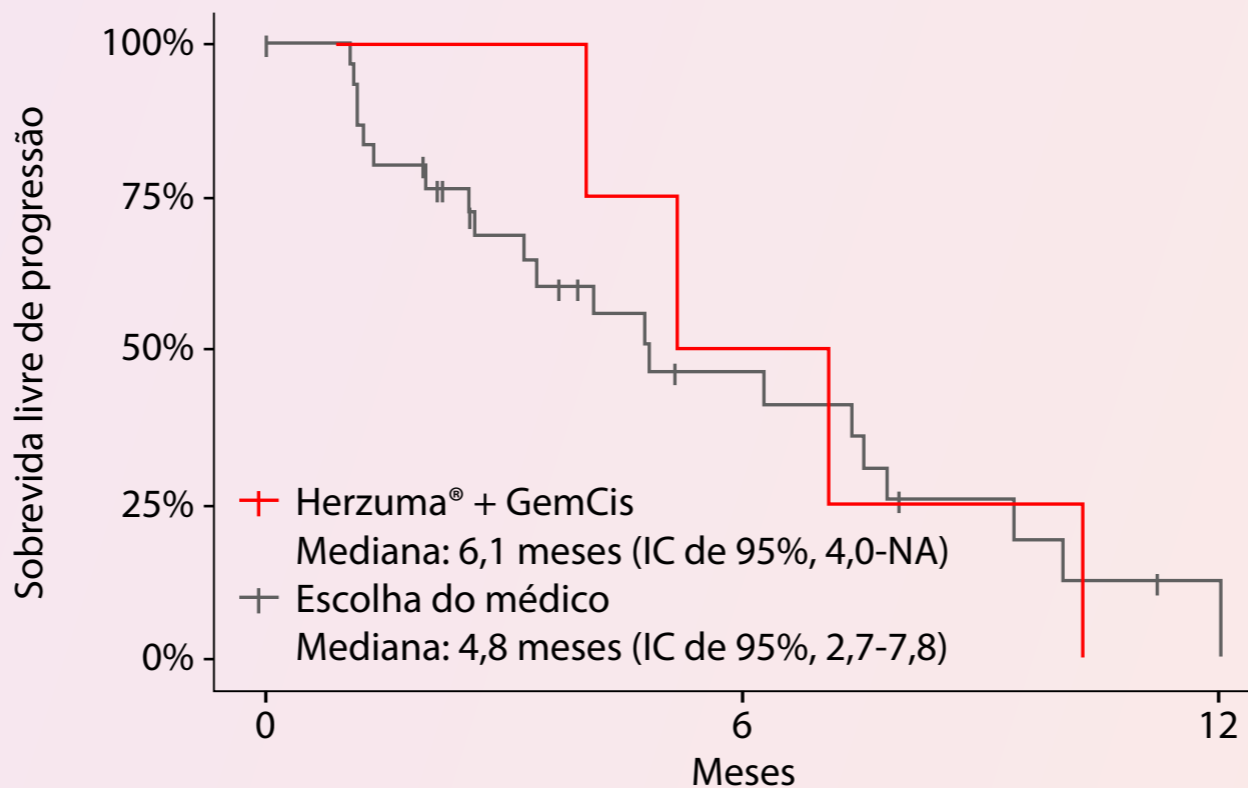
Pacientes com câncer do trato biliar HER2-positivo irressecável ou metastático receberam Herzuma[®] (no dia 1 de cada ciclo, 8 mg/kg para o primeiro ciclo e 6 mg/kg para os ciclos subsequentes), gencitabina (1.000 mg/m² nos dias 1 e 8) e cisplatina (25 mg/m² nos dias 1 e 8) a cada três semanas.⁷

Dos 41 pacientes selecionados, sete apresentavam tumores HER2-positivos e quatro foram recrutados. A mediana de idade foi de 72,5 anos (um homem). As localizações primárias do tumor incluíram dutos biliares extra-hepáticos (N=2) e intra-hepáticos (N=1) e vesícula biliar (N=1). As melhores respostas gerais foram resposta parcial em dois pacientes e doença estável em dois pacientes. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 6,1 meses e a da sobrevida global não foi alcançada.⁷ **(Figura 1)**

O evento adverso de grau 3 mais comum foi neutropenia (75%), mas não ocorreu neutropenia febril. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido aos eventos adversos.⁷

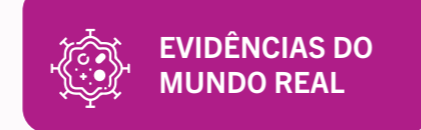


Figura 1. Sobrevida livre de progressão



IC: intervalo de confiança; NA: não alcançada.

Adaptada de: Jeong H, et al. Cancers (Basel). 2021;13(2):161.⁷

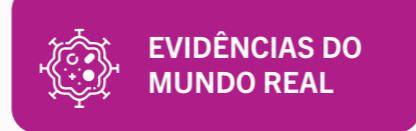


Conclusões

Herzuma® mais quimioterapia com gencitabina e cisplatina demonstrou resultados preliminares promissores e viáveis em pacientes com câncer do trato biliar irressecável ou metastático.⁷

Referência: 7. Jeong H, Jeong JH, Kim KP, Lee SS, Oh DW, Park DH, et al. Feasibility of HER2-Targeted Therapy in Advanced Biliary Tract Cancer: A Prospective Pilot Study of Trastuzumab Biosimilar in Combination with Gemcitabine Plus Cisplatin. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2):161.





Monitoramento de segurança intensivo dos biossimilares rituximabe e trastuzumabe no mundo real em um hospital oncológico português

Mendes D, Abrantes J, Rigueiro G, Pais AF, Penedones A, Alves C, et al. Real-world intensive safety monitoring of biosimilars rituximab and trastuzumab in a Portuguese oncology hospital. J Oncol Pharm Pract. 2020 Sep 16:1078155220957079.

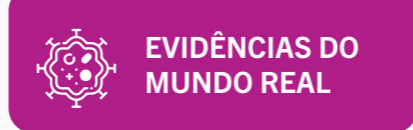
Objetivo

Avaliar os perfis de segurança de dois medicamentos biossimilares – rituximabe e trastuzumabe – no tratamento de pacientes com câncer em um hospital oncológico português.⁸

Métodos

Esse estudo observacional prospectivo de base hospitalar seguiu uma abordagem de monitoramento de eventos de coorte com foco na sinalização de suspeitas de reações adversas a medicamentos. Os pacientes em tratamento



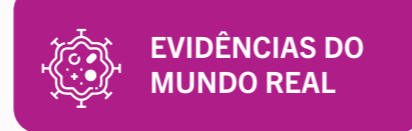


com rituximabe biossimilar CT-P10 (Truxima[®]) ou trastuzumabe biossimilar CT-P6 (Herzuma[®]) foram recrutados durante um período de 11 meses e um período de seis meses, respectivamente. Os médicos identificaram os pacientes elegíveis e usaram formulários em papel para relatar todas as reações adversas a medicamentos associadas aos medicamentos biossimilares. As notificações de casos de reações adversas a medicamentos foram avaliadas quanto a gravidade, expectativa e causalidade na Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.⁸

Resultados

Noventa e quatro pacientes receberam medicamentos biossimilares (rituximabe, 35; Herzuma[®], 59). Daqueles, quatro pacientes (11,4%) apresentaram 16 suspeitas com rituximabe e um paciente (1,7%) apresentou cinco suspeitas de reações adversas a medicamentos com Herzuma[®]. Todos os relatos de caso continham reações adversas a medicamentos graves e esperadas que estavam provavelmente relacionadas aos medicamentos biossimilares em estudo. Com base na codificação MedDRA PT, a reação adversa a medicamentos mais relatada para o rituximabe CT-P10 foi desconforto torácico (n=4; 19,1%), seguida por odinofagia (n=2; 9,5%). O Herzuma[®] foi associado a dores nas costas, cefaleia, dores nas extremidades, taquipneia e tremor (cada, n=1; 4,8%).⁸



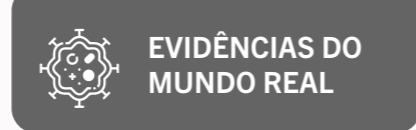


Conclusões

Os resultados desse estudo sugerem que o uso de rituximabe biossimilar e trastuzumabe biossimilar Herzuma® para tratar o câncer na prática clínica do mundo real está associado a perfis de segurança aceitáveis, sem risco aumentado de resultados adversos em pacientes com câncer. Nenhum novo problema de segurança foi identificado.⁸

Referência: 8. Mendes D, Abrantes J, Rigueiro G, Pais AF, Penedones A, Alves C, et al. Real-world intensive safety monitoring of biosimilars rituximab and trastuzumab in a Portuguese oncology hospital. J Oncol Pharm Pract. 2020 Sep 16:1078155220957079.





DADOS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O SISTEMA DE SAÚDE NA EUROPA

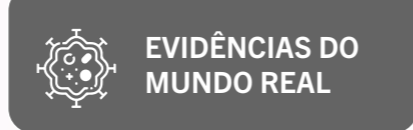
Análise de impacto orçamentário de medicamentos biossimilares intravenosos em comparação com originadores intravenosos e subcutâneos

Jang Y, Byrne A, Toron F, Yoon S. Budget impact analysis of intravenous biosimilars compared with intravenous originators and subcutaneous products. Value Health. 2018;21(Suppl 3):S312.

Objetivo

Avaliar o impacto orçamentário da adoção de rituximabe e trastuzumabe biossimilares em apresentações intravenosas (IVs) em comparação com originadores em apresentações subcutâneas (SCs) e IVs na perspectiva do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS).⁹





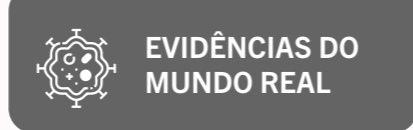
Métodos

Nesse estudo foram incluídos pacientes tratados com rituximabe, para artrite reumatoide, leucemia linfocítica crônica, linfoma não Hodgkin (LNH), granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica, e com trastuzumabe, para câncer de mama em estágio inicial, câncer de mama metastático e câncer gástrico metastático. Os custos de aquisição e administração dos medicamentos foram obtidos das tarifas nacionais. A projeção da introdução dos biossimilares variou de 19% a 90% em cinco anos.⁹

Resultados

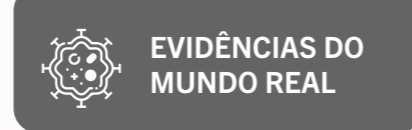
Em comparação com os originadores SCs, os custos de administração para biossimilares IVs foram maiores, mas os custos dos medicamentos foram reduzidos, levando a um custo total mais baixo para biossimilares IVs. A economia com rituximabe biossimilar IV variou de £ 328 (poliangiite microscópica) a £ 774 (LNH) por paciente. A economia com trastuzumabe biossimilar IV variou de £ 4.623 (gástrico) a £ 4.824 (mama) por paciente.⁹





Na incorporação máxima, 76% dos pacientes trocaram para o rituximabe biossimilar, resultando em uma economia anual de £ 8,2 milhões. Se 67% dos pacientes trocassem para o trastuzumabe biossimilar, a economia anual seria de £ 49,2 milhões. A maior economia com o trastuzumabe foi devido ao preço mais alto do originador e à maior diferença de custo entre o originador e o biossimilar.⁹

De acordo com a análise de cenário, a economia de custos é sensível ao preço do biossimilar IV, mas não à variação plausível nos custos de administração. A análise de cenário adicional estimou um impacto positivo no orçamento para o provedor do hospital, com o aumento da receita de reembolso superando os custos adicionais de administração IV.⁹



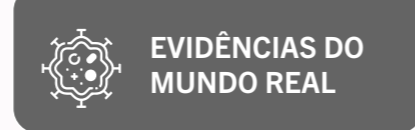
Conclusões

O aumento da introdução de rituximabe e trastuzumabe biossimilares pode gerar economias de custo substanciais para o NHS. O aumento do custo de administração não deve atuar como uma barreira para a introdução de biossimilar IV.⁹

A capacidade de obter esses benefícios dependerá do preço acordado e da capacidade de fornecer muitas infusões IVs.⁹

Referência: 9. Jang Y, Byrne A, Toron F, Yoon S. Budget impact analysis of intravenous biosimilars compared with intravenous originators and subcutaneous products. Value Health. 2018;21(Suppl 3):S312.





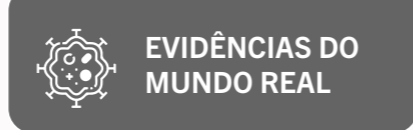
Análise do impacto orçamentário da introdução de biossimilares intravenosos de rituximabe e de trastuzumabe em 5 mercados da União Europeia

Jang M, Simoens S, Kwon T. Budget Impact Analysis of the Introduction of Rituximab and Trastuzumab Intravenous Biosimilars to EU-5 Markets. BioDrugs. 2021;35(1):89-101.

Objetivo

Analisar o impacto orçamentário da introdução dos produtos biossimilares Truxima[®] e Herzuma[®] do ponto de vista do pagador de saúde nos mercados da União Europeia (UE-5: Reino Unido, França, Alemanha, Espanha e Itália), onde os produtos intravenosos e subcutâneos de referência estão disponíveis.¹⁰





Métodos

Desenvolveu-se um modelo de impacto orçamentário com base em incidência para estimar o impacto do custo líquido da adoção dos biossimilares de rituximabe (Truxima[®]) e de trastuzumabe (Herzuma[®]) por meio de dados epidemiológicos da literatura, dados de pesquisa de mercado sobre o uso de tratamentos relevantes em todas as indicações aprovadas e os custos correspondentes. O impacto orçamentário foi estimado por cinco anos após a introdução dos biossimilares.¹⁰

Resultados

A análise dos resultados do caso-base indicou que a adoção dos biossimilares trastuzumabe e rituximabe resultaria em economia de custos líquidos. No ano 5, a economia orçamentária líquida variou de 4,05 milhões a 303,86 milhões de euros para o rituximabe e de 19 milhões a 172 milhões de euros para o trastuzumabe. A redução de custos poderia estender o tratamento com rituximabe para 291 a 15.671 pacientes a mais e com trastuzumabe para 622 a 3.688 pacientes a mais.¹⁰ **(Tabela 1)**



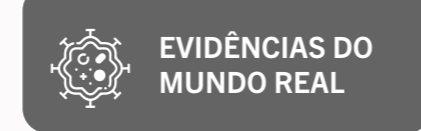
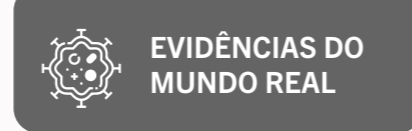


Tabela 1. Total do impacto orçamentário líquido com o uso de Herzuma® e pacientes adicionais potenciais entre os países da UE-5

País	Categoria de custo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Reino Unido	Impacto orçamentário líquido	- 2.204.061	- 5.667.692	- 5.707.366	- 5.747.318	- 5.787.549	- 25.113.987
	Pacientes adicionais potenciais	101	261	263	265	267	156
França	Impacto orçamentário líquido	- 9,493,825	- 13,365,503	- 13,347,975	- 13,070,683	- 12,791,606	- 62,069,593
	Pacientes adicionais potenciais	342	482	481	471	461	2.238
Alemanha	Impacto orçamentário líquido	- 13,128,839	- 33,041,672	- 42,700,738	- 42,007,246	- 41,309,208	- 172,187,702
	Pacientes adicionais potenciais	280	705	914	901	888	3.688
Itália	Impacto orçamentário líquido	- 10,043,946	- 29,545,358	- 41,678,097	- 42,082,565	- 41,897,604	- 165,247,570
	Pacientes adicionais potenciais	212	624	881	889	885	3.492
Espanha	Impacto orçamentário líquido	- 895,575	- 3,590,860	- 5,552,400	- 5,060,370	- 4,551,403	- 19,650,608
	Pacientes adicionais potenciais	28	114	176	160	144	622

Adaptada de: Jang M, et al. BioDrugs. 2021;35(1):89-101.¹⁰



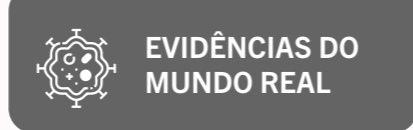


Conclusão

Esta análise de impacto orçamentário enfatizou que o aumento do uso de biossimilares de rituximabe e de trastuzumabe intravenosos pode resultar em economia de custos do ponto de vista do pagador em todos os países da UE-5.¹⁰

Referência: 10. Jang M, Simoens S, Kwon T. Budget Impact Analysis of the Introduction of Rituximab and Trastuzumab Intravenous Biosimilars to EU-5 Markets. *BioDrugs*. 2021;35(1):89-101.





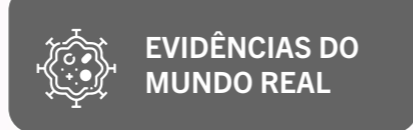
Referências:

1. Stebbing J, Baranau YV, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P6 versus trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer: final results from a randomized phase III trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(3):631-40. **2.** Bae SJ, Kim JH, Ahn SG, Jeung HC, Sohn J, Kim GM, et al. Real-World Clinical Outcomes of Biosimilar Trastuzumab (CT-P6) in HER2-Positive Early-Stage and Metastatic Breast Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:689587. **3.** Rha SY, Kim CG, Jung M, Kim HS, Lee CK, Jeung HC, et al. Multicenter phase Ib/II study of second-line trastuzumab, ramucirumab, and paclitaxel in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (HER-RAM study). *J Clin Oncol.* 2021;39(15 Suppl):4063. **4.** Rha SY, Lee CK, Kim HS, Kang B, Jung M, Kwon WS, et al. A multi-institutional phase Ib/II trial of first-line triplet regimen (pembrolizumab, trastuzumab, chemotherapy) for HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer (PANTHERA Trial): Molecular profiling and clinical update. *J Clin Oncol.* 2021;39(3 Suppl):218. **5.** Kim JW, Ahn HK, Choi JG, Chae YS, Lee GW, Park KU, et al. Abstract PS11-39: Phase II pilot study of trastuzumab biosimilar (HerzumaR) plus gedatolisib in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer who progressed after 2 or more HER-2 directed chemotherapy [KM-10A/KCSG18-13 interim analysis]. *Cancer Res.* 2021;8(4):PS11-39. **6.** Piezzo M, D'Aniello R, Avallone I, Barba B, Cianniello D, Cocco S, et al. Uptake of Trastuzumab Biosimilars for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer: A Real-World Experience from a Cancer Center. *Pharmaceutics.* 2021;13(5):684. **7.** Jeong H, Jeong JH, Kim KP, Lee SS, Oh DW, Park DH, et al. Feasibility of HER2-Targeted Therapy in Advanced Biliary Tract Cancer: A Prospective Pilot Study of Trastuzumab Biosimilar in Combination with Gemcitabine Plus Cisplatin. *Cancers (Basel).* 2021;13(2):161. **8.** Mendes D, Abrantes J, Rigueiro G, Pais AF, Penedones A, Alves C, et al. Real-world intensive safety monitoring of biosimilars rituximab and trastuzumab in a Portuguese oncology hospital. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Sep 16:1078155220957079. **9.** Jang Y, Byrne A, Toron F, Yoon S. Budget impact analysis of intravenous biosimilars compared with intravenous originators and subcutaneous products. *Value Health.* 2018;21(Suppl 3):S312. **10.** Jang M, Simoens S, Kwon T. Budget Impact Analysis of the Introduction of Rituximab and Trastuzumab Intravenous Biosimilars to EU-5 Markets. *BioDrugs.* 2021;35(1):89-101.





ESTUDOS
PIVOTAIS



EVIDÊNCIAS DO
MUNDO REAL



IMPACTO
ORÇAMENTÁRIO



BULA



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- α 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. Kyung Hee Chang - CRF- SP nº91750. Data de revisão: 24/06/2019.** “Para maiores informações, consulte a bula completa do produto.” **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** VPS00

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.

Material destinado aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Separata atualização científica de Herzuma publicações recentes português - HER-09.2021-09



SERVIÇO DE INFORMAÇÕES BIOMM
0800-0572466
WWW.BIOMM.COM

Avenida Regent, 705 – Lagoa dos Ingleses
Alphaville – Nova Lima – MG – 34018-000



BIOMM