

Farmaci Biosimilari: La realtà e problematiche cliniche (il punto di vista dell'oncologo)



SOCIETÀ MEDICA
DI SANTA MARIA NUOVA

XI EDIZIONE

Giornate Mediche di
Santa Maria Nuova 2019

L'Ospedale dei Fiorentini



PROGETTUALITÀ E INNOVAZIONI
A SANTA MARIA NUOVA E
NELL'AZIENDA USL TOSCANA CENTRO

Tra scienza, aspetti normativi e sostenibilità

3-4 Ottobre 2019

Sala Verde - Palazzo Incontri - Banca CR Firenze
Via De' Pucci, 1 - Firenze

Fabio Lanini

Direttore

SOS Oncologia
Ospedale
S. Maria Nuova

Azienda USL Toscana centro



Azienda
USL
Toscana
centro

Servizio Sanitario della Toscana

Cos'è un farmaco biologico?

E' un farmaco che contiene uno o più principi attivi
prodotti o derivati da una fonte biologica

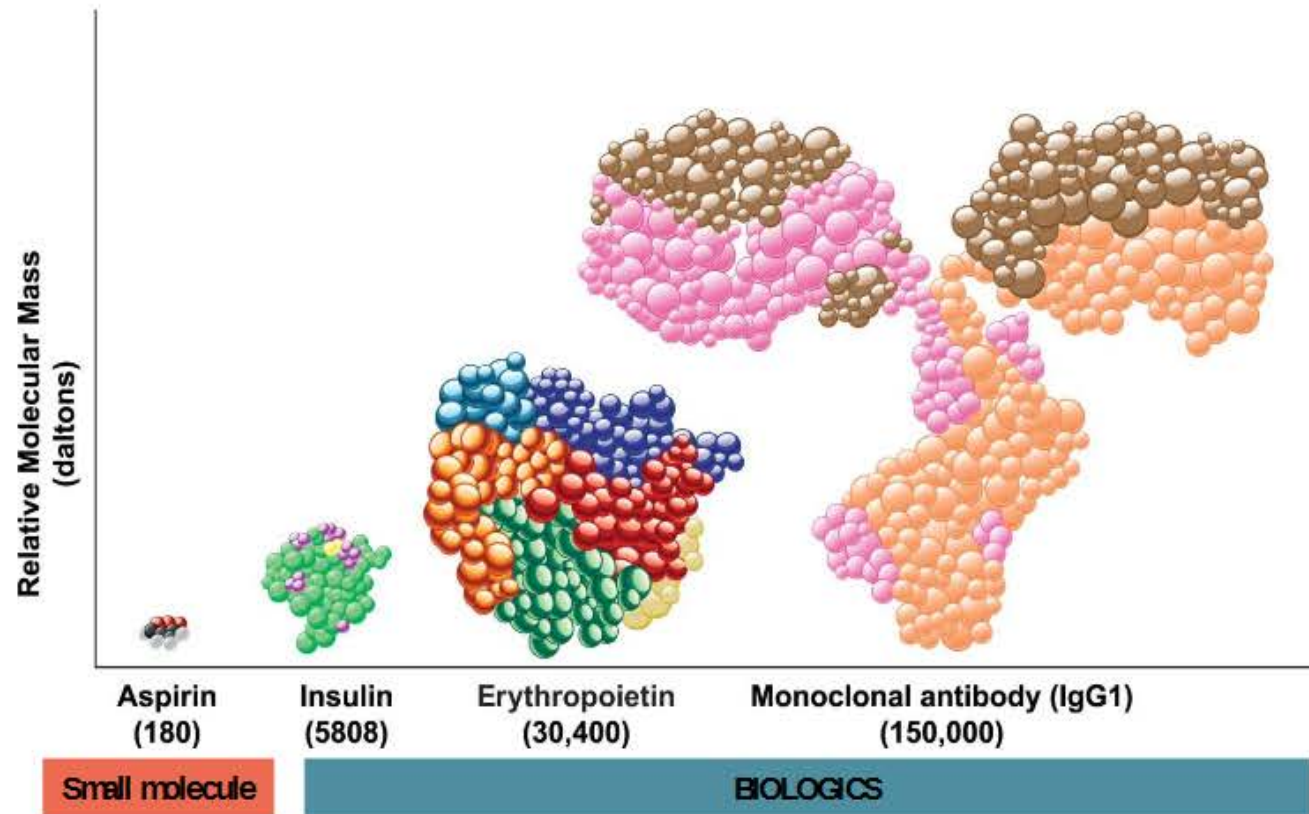
Possono essere presenti naturalmente nel corpo umano
come proteine quali:

- ormoni (ormoni della crescita, insuline, eritropoietine)
- enzimi
- anticorpi monoclonali,

Ma anche:

- Emoderivati,
- medicinali immunologici come sieri e vaccini,
- immunoglobuline e allergeni

In che cosa differisce un farmaco biologico rispetto a quello “tradizionale”?



In che cosa differisce un farmaco biologico rispetto a quello “tradizionale”?

I principi attivi dei farmaci biologici sono più complessi e più grandi (PM sino a 1000 volte) dei farmaci non biologici di sintesi chimica

Sono molecole biologicamente attive = hanno la potenzialità di attivare la risposta immunitaria (immunogenicità).

Solo gli organismi viventi sono in grado di riprodurre le complessità dei farmaci biologici

La loro complessità e il modo in cui vengono prodotti determina un certo grado di variabilità nelle molecole dello stesso principio attivo anche in lotti diversi dello di uno stesso farmaco

Questa variabilità è quindi naturale per i farmaci biologici rispetto a quelli di sintesi, per i quali le tecniche di produzione sono invece più semplici e facilmente riproducibili

Cosa è un farmaco biosimilare e come avviene il suo processo produttivo?

Con il termine “biosimilare” si intende un medicinale simile al prodotto biologico di riferimento (originator) già autorizzato nell’Unione Europea e per il quale è scaduta la copertura del Brevetto

Un farmaco biosimilare ha lo stesso principio attivo del suo medicinale di riferimento,

ed è comparabile in termini di **qualità, efficacia e sicurezza**

Potrebbero, però, essere presenti delle piccole differenze (dimensioni, stabilità del prodotto finale, modifiche post-trasduzionali) dovute alla natura complessa dei principi attivi e alle tecniche di produzione, che determinano l’unicità del prodotto finale sia per il medicinale di riferimento sia per il biosimilare

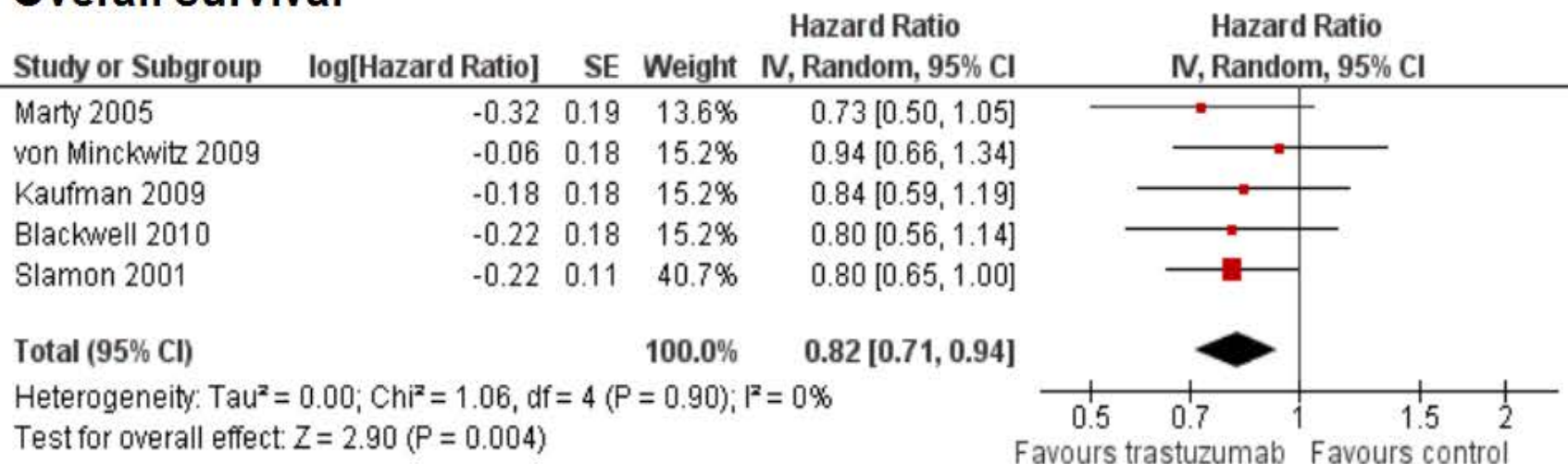
EMA Guideline: requirements and study design for biosimilar and innovator clinical trials

	Biosimilar	Innovator
Patient Population	Sensitive and homogeneous patient population	Any
Clinical Design	Comparative vs innovator (equivalence studies)	Superiority vs standard of care
Study Endpoints	Sensitive ORR, pCR	Efficacy data (OS, PFS)
Safety	Similar safety profile to innovator	Acceptable risk/benefit profile vs standard of care
Immunogenicity	Similar immunogenicity profile to innovator	Acceptable risk/benefit profile vs standard of care
Extrapolation	Possible	Not allowed

Why do we need of biosimilars

Trastuzumab Metastatic Breast Cancer

Overall survival



Limited access to trastuzumab - even in Europe

Country	Formulary and cost	Actual Availability	Country	Formulary and cost	Actual Availability
Cyprus	Free	Usually	Czech Rep	Free	Usually
Greece	Free	Usually	Georgia	Full cost	Usually
Sweden	Free	Usually	Kyrgyzstan	Full cost	50%
Switzerland	<25% cost	Always	Romania	Free	Usually
			Russia	50-100%	Occasionally
Albania	Free	50%	Turkmenistan	N/A	Occasionally
Armenia	Full cost	50%	Uzbekistan	Full cost	50%

Why do we need biosimilars?

Importance treatment with the anti-ERBB2 humanized monoclonal antibody trastuzunab and chemotherapy significantly improves outcome in patients with ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer; a clinically effective biosimilar may help increase access to this therapy.

Rugo HS, et al. JAMA 2017; 317:37-47

Physicians worldwide often encounter barriers to prescribing trastuzumab, leading to suboptimal treatment of patients with HER2+ breast cancer.

- The availability of biosimilars may address patient and physician needs by providing additional safe and efficacious treatment options that improve access to biologic therapies, such as trastuzumab.

Lammers P, et al. Pharmaceuticals (Basel) 2014; 7:943-953

Trastuzumab biosimilars: registrative studies

Biosimilar	Trial population	Primary endpoint	Patients
SB3	Early breast cancer (neoadjuvant & adjuvant)	pCR (week 24) Pharmacokinetics(Phase I)	806 108
MYL-14010	Metastatic breast cancer	ORR	600
CT	Metastatic breast cancer	ORR (six months)	562
	Neoadjuvant breast cancer	pCR up to 30 weeks	
ABP90	Early breast cancer (neoadjuvant & adjuvant)	tpCR (3-7 weeks)	827
PF-05280014	Metastatic breast cancer	ORR (week 25); CR or PR (week 25)	226
	Neoadjuvant breast cancer	Bioequivalence to original trastuzumab demonstrated through pharmacokinetics	

Setting metastatic 1^o line

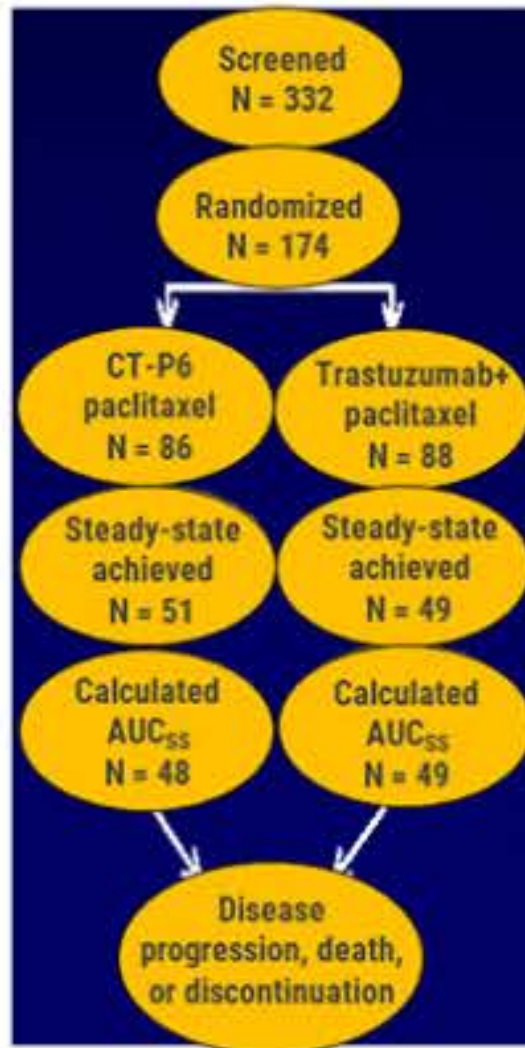
Equivalence demonstrated clinically and statistically!

Response	Trastuzumab-dkst + taxane, n (%) (n = 230)	Trastuzumab + taxane, n (%) (n = 228)	Difference, %	Rate Ratio
Response type				
▪ Complete	3 (1.3)	0		
▪ Partial	157 (68.3)	146 (64.0)		
▪ Stable disease	48 (20.9)	49 (21.5)		
▪ Progressive disease	9 (3.9)	20 (8.8)		
▪ Not evaluable	13 (5.7)	13 (5.7)		
ORR	160 (69.6)	146 (64.0)	5.53	1.09
▪ 90% CI	64.57-74.56	58.81-69.26	-1.70 to 12.69	0.974-1.211
▪ 95% CI	63.62-75.51	57.81-70.26	-3.08 to 14.04	0.954-1.237

Trastuzumab vs Trastuzumab-dkst in HER2+ MBC: outcomes & safety

Outcome	Trastuzumab-dkst + taxane, n (%) (n = 230)	Trastuzumab + taxane, n (%) (n = 228)	Stratified HR (95% CI)
Time to tumor progression			
▪ Events, n (%)	95 (41.3)	98 (43.0)	0.92 (0.69-1.23)
▪ Median TTP, mo (95% CI)	11.1 (8.83-11.20)	11.1 (8.88-11.20)	
Progression-free survival			
▪ Events, n (%)	102 (44.3)	102 (44.7)	0.95 (0.71-1.25)
▪ Median PFS, mo (95% CI)	11.1 (8.88-11.20)	11.1 (8.60-11.20)	
Overall survival			
▪ Events, n (%)	25 (10.9)	34 (14.9)	0.61 (0.36-1.04)
▪ Median OS, mo (95% CI)	Not estimable	Not estimable	
TEAEs, %	96.8	94.7	
▪ SAEs	38.1	36.9	
▪ Antidrug antibodies	5.9	8.9	

Phase I/IIb randomized clinical trial comparing PK and safety of trastuzumab and its biosimilar CT-P6 in metastatic breast cancer



- Multicenter trial: Korea, Russia, Ukraine, Latvia, Serbia
- MBC, HER2 FISH+ with measurable disease, no prior trastuzumab and CT for MBC, >than 12 months from adjuvant trastuzumab and CT

Primary Endpoint:

- Area under the curve at steady state (AUC_{ss})

Secondary Endpoint:

- Trough concentration at steady state ($C_{trough, ss}$)

Tertiary Endpoints:

- Average concentration ($C_{ave, ss}$)
- Minimum concentration (C_{min})
- Maximum concentration (C_{max})
- Peak to trough fluctuation ratio (PTF)
- Clearance at steady state (CL_{ss})
- Terminal elimination rate constant (λ_z)
- Mean residence time at steady state (MRT_{ss})
- Terminal half life ($t_{1/2}$)
- Apparent volume of distribution at steady state (Vz_{ss})

Safety Objectives: Cardiotoxicity, infusion reaction/hypersensitivity

Phase I/IIb trial comparing trastuzumab and its biosimilar CT-P6 in MBC: results

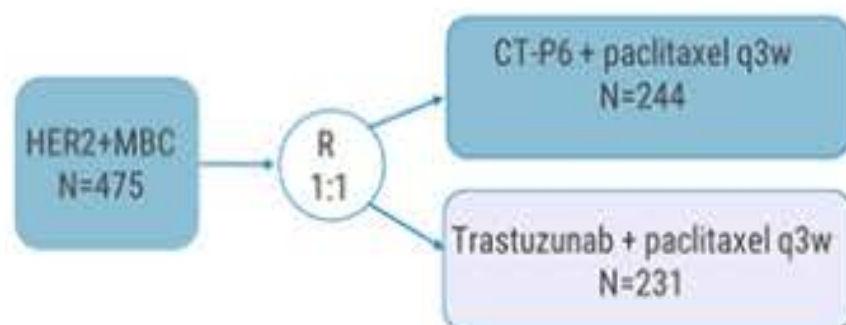
- Multicenter trial: Korea, Russia, Ukraine, Latvia, Serbia

Parameter	Treatment	N	Geometric mean	% CV	Ratio (%)	90% CI	Pvalue
AUC _{SS} (µgh/mL)	CT-P6	48	32,000	43.5	104.57	93.64, 116.78	.5029
	trastuzumab	49	30,600	30.9			
C _{trough SS} (µg/mL)	CT-P6	51	19.5	37.0	101.35	87.94, 116.82	.8754
	trastuzumab	49	19.2	39.6			

Conclusion of the study

- CT-P6 demonstrated equivalent PK profile to trastuzumab
- CT-P6 well tolerated with a comparable safety profile to trastuzumab (infusion-related reaction, cardiotoxicity, and infection)

Compare Trial: Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Phase III Study to demonstrate equivalence in efficacy and Safety of CT-P6/Paclitaxel vs Trastuzumab/Paclitaxel in MBC



Primary endpoint: Overall response rate (ORR)

Inclusion Criteria

- MBC with measurable lesions
- HER2 + IHC or Fish centrally confirmed
- No prior trastuzumab and/or chemo Tx in metastatic setting
- >12 months since prior adjuvant or neoadjuvant trastuzumab and/or chemo
- ECOG 0 or 1

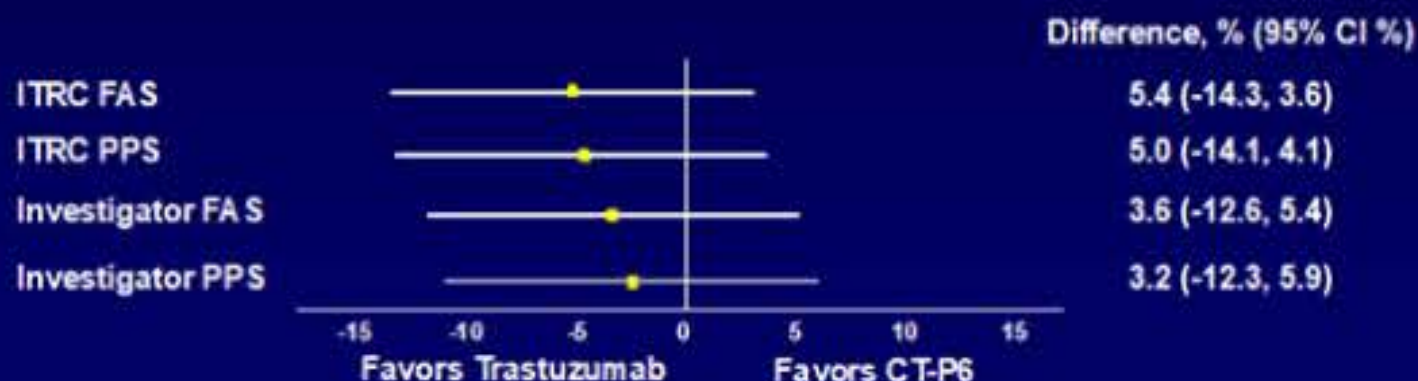
Exclusion Criteria

- Prior chemo for MBC
- CNS metastases
- Baseline LVEF 50% or history of CHF

Patient Characteristics	CT-P6 + Paclitaxel (n = 244)	Trastuzumab + Paclitaxel (n = 231)
Age (years)		
Median (range)	54 (31-75)	53 (25-78)
≥65 years	34 (13.9)	22 (9.5)
<65 years	210 (86.1)	209 (90.5)
Ethnicity, no (%)		
Caucasian	158 (64.8)	141 (61.0)
Asian	86 (35.2)	90 (39.0)
Prior neoadjuvant or adjuvant therapy, n (%)	130 (53.3)	121 (52.4)
Trastuzumab	8 (3.3)	8 (3.5)
Taxane	33 (13.5)	31 (13.4)
Anthracycline	111 (45.5)	106 (45.9)
Baseline ECOG PS score, n (%)		
Score 0	128 (52.5)	116 (50.2)
Score 1	115 (47.1)	115 (49.8)
Disease status		
Initial metastatic	90 (36.9)	84 (36.4)
Recurrence	154 (63.1)	147 (63.6)
Disease-free interval, months (range)	23.8 (0.9-148.2)	20 (0.5-384.9)

Compare: Overall Response Rate

	ITRC		Investigator	
	CT-P6 + Paclitaxel (n = 244)	Trastuzumab + Paclitaxel (n = 231)	CT-P6 + Paclitaxel (n = 244)	Trastuzumab + Paclitaxel (n = 231)
Complete response	9 (3.7%)	4 (1.7%)	12 (4.9%)	6 (2.6%)
Partial response	129 (52.9%)	139 (60.2%)	146 (59.8%)	152 (65.8%)
Stable disease	49 (20.1%)	38 (16.5%)	61 (25.0%)	56 (24.2%)
Overall response rate	138 (56.6%)	143 (61.9%)	158 (64.8%)	158 (68.4%)
Difference, % [95% CI]	5.4 [-14.3, 3.6]		3.6 [-12.6, 5.4]	

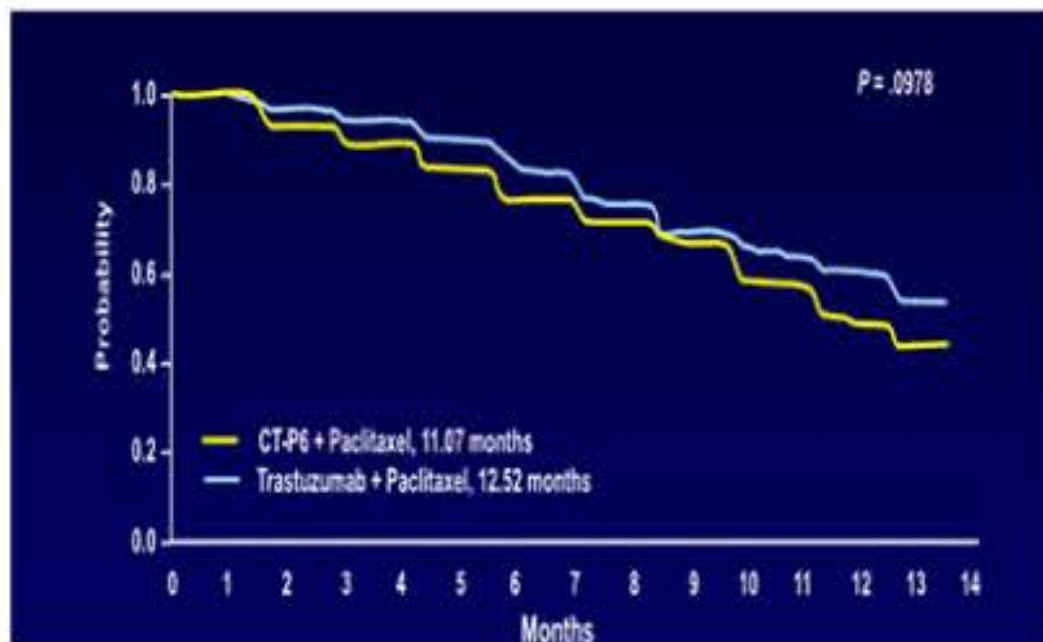


FAS, Full analysis set; PPS, per protocol patients set

Difference in proportion of complete response or partial response. Confidence interval estimated using the exact method.

Compare: Time to progression

Time to progression in the responder group by independent review committee (full analysis set, 1 year data)



Safety

- CT-P6 was well tolerated with a safety profile comparable to trastuzumab
- No immunogenetic data available

Studi registrativi nel setting NEOADIUVANTE

Presenter	N	Neoadjuvant cycles (chemio)	Biosimilar	Endpoints
Von Minckwitz	725	4 (paclitaxel) after 4 x AC	ABP 980	pCR
Esteva	549	8 (4Doc→4FEC)	CT-P6	pCR
Pivot	875	8 (4Doc→4FEC)	SB3	pCR & EFS (12mos)
Lammers	226	6 (Doc/carbo)	PF-05280014	pK (cycle 5 trough) & pCR

Each RCT found similar (i) rate of pCR & (ii) safety of the biosimilar and trastuzumab

Presenter	N	Biosimilar	pCR(%)	
			Biosimilar	Trastuzumab
Von Minckwitz	725	ABP 980	48%	41%
Esteva	549	CT-P6	49%	52%
Pivot	875	SB3	52%	42%
Lammers	226	PF-05280014	51%	47%

No significant difference between arms in any endpoint

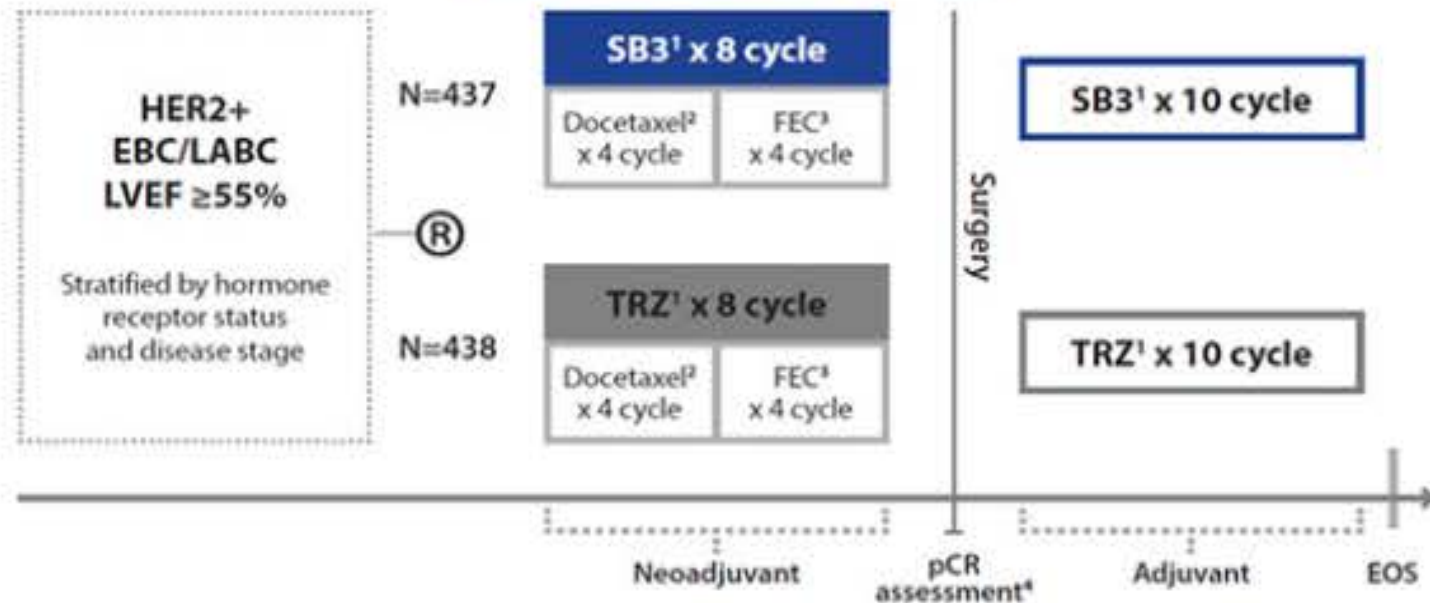
Phase III, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of SB3 (Trastuzumab Biosimilar) and Reference Trastuzumab in Patients Treated With Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer

Pivot X, et al. J Clin Oncol 2018; 36:968-974

A phase III study comparing SB3 (a proposed trastuzumab biosimilar) and trastuzumab reference product in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant treatment: Final safety, immunogenicity and survival results

Pivot X, et al. Eur J Cancer 2018; 93:19-27

Phase III SB3 Study Design



EOS, end of study; LVEF, left ventricular ejection fraction; @, randomization

¹Loading dose of 8 mg/kg and then maintenance dose of 6 mg/kg every 3 weeks

²Docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks

³5-fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 75 mg/m², and cyclophosphamide 500 mg/m² every 3 weeks

⁴Primary endpoint: breast pathologic complete response (bpCR)

Primary endpoint: breast pathologic complete response (bpCR) rate at surgery.

Secondary endpoints: total pathologic complete response (tpCR), overall response rate (ORR), event free survival (EFS), overall survival (OS), safety, pharmacokinetic, and immunogenicity

Key Eligibility Criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
▪ Female age 18-65 years ▪ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 to 1 ▪ Non-metastatic, unilateral newly diagnosed primary breast cancer, including inflammatory breast cancer ▪ Known hormone receptor (estrogen and progesterone receptor) status ▪ Baseline left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 55\%$ ▪ Informed consent	▪ Metastatic (stage IV) or bilateral breast cancer ▪ Pregnant or lactating women ▪ Concurrent hormone therapy ▪ History of radiation therapy, immunotherapy, chemotherapy, or biotherapy (including prior HER2 directed therapy) ▪ Serious cardiac, pulmonary, or other illness

Equivalence Margin

Equivalence is declared if:

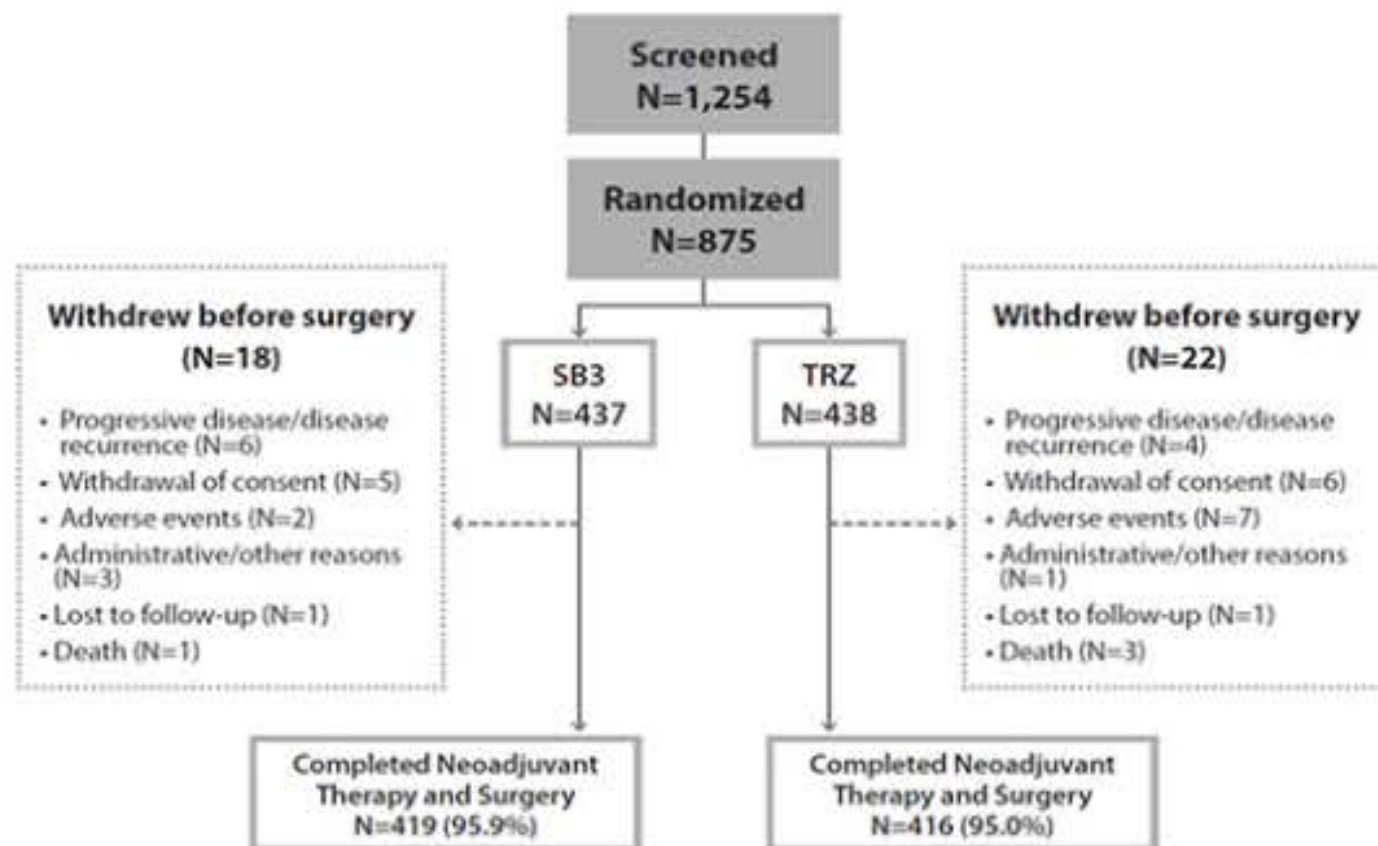
95% CI of the difference in the bpCR rate between treatments is entirely contained within the equivalence margin of $[-13\%, 13\%]$

OR

90% CI of the ratio in the bpCR rate between treatments is entirely contained within the equivalence margin of $[0.785, 1.546]$

Patient Disposition

- 875 patients were randomized in 97 sites in 14 countries
- 800 patients were included in the PPS (SB3 N=402; TRZ N=398).



Demographics & Baseline Characteristics

	SB3 (N=437)	TRZ (N=438)
Age (years)		
Median (Min, Max)	51 (24, 65)	50 (22, 65)
Race, n (%)		
White	294 (67.3)	289 (66.0)
Asian	134 (30.7)	138 (31.5)
Other	9 (2.1)	11 (2.5)
Menopausal status, n (%)		
Yes	220 (50.3)	216 (49.3)
No	217 (49.7)	222 (50.7)
Hormone receptor status, n (%)		
ER+/PR+	179 (41.0)	170 (38.8)
ER+/PR-	78 (17.8)	73 (16.7)
ER-/PR+	9 (2.1)	8 (1.8)
ER-/PR-	171 (39.1)	187 (42.7)
Left Ventricular Ejection Fraction (%)		
Mean	65.29	65.18
Median (Min, Max)	65 (55, 80)	65 (55, 85)
ECOG performance status, n (%)		
0	366 (83.8)	365 (83.3)
1	71 (16.2)	73 (16.7)
Clinical TNM staging*, n (%)		
Stage IIA	65 (14.9)	62 (14.2)
Stage IIB	150 (34.3)	146 (33.3)
Stage IIIA	85 (19.5)	99 (22.6)
Stage IIIB	103 (23.6)	86 (19.6)
Stage IIIC	33 (7.6)	45 (10.3)
Stage IV	1 (0.2)	0 (0.0)
Breast cancer type*, n (%)		
Operable	261 (59.7)	259 (59.1)
Locally advanced	160 (36.6)	164 (37.4)
Inflammatory	16 (3.7)	15 (3.4)

N, number of patients in the randomized set; n, number of patients; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group;

*Clinical TNM staging and breast cancer type were derived based on results of clinical T, N, and M stage

Automatic substitution

- Adjusted ratio was 1.259 (90% CI, 1.112-1.426), which was within the pre-defined margin
- Adjusted difference was 10.70% (95% CI, 4.13%-17.26%) with the lower limit contained within and the upper limit outside the pre-pre-defined margin

	SB3 N=402 n/n' (%)	TRZ N=398 n/n' (%)	[†] Adjusted Ratio (SB3/TRZ) [90% CI]	[†] Adjusted Difference (SB3-TRZ) [95% CI]
PPS, Response, No. (%)				
¹ bpCR	208/402 (51.7)	167/398 (42.0)	1.259 [1.112, 1.426]	10.70% [4.13%, 17.26%]
² tpCR	175/382 (45.8)	136/380 (35.8)	1.315 [1.137, 1.520]	11.05% [4.44%, 17.66%]
³ ORR	369/383 (96.3)	341/374 (91.2)	1.055 [1.023, 1.088]	5.03% [1.74%, 8.31%]

PPS, per-protocol set; TRZ, reference trastuzumab; CI, confidence interval; n, number of responders; n', number of subjects with available assessment results

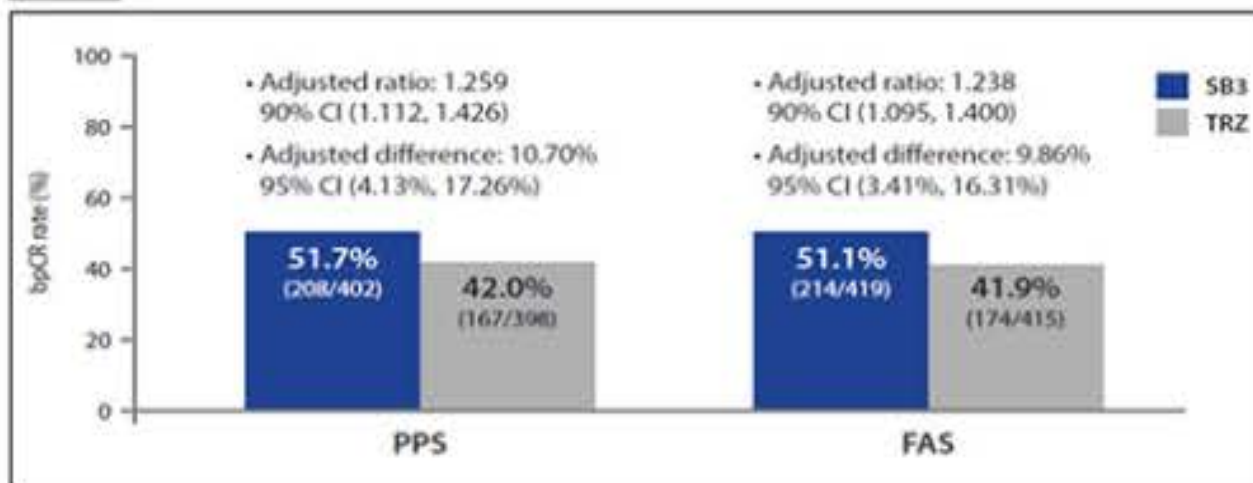
¹bpCR, no histological evidence of residual invasive tumor cells in the breast (ypT0/is)

²tpCR, no histological evidence of residual invasive tumor cells in the breast and axillary lymph nodes (ypT0/is ypN0)

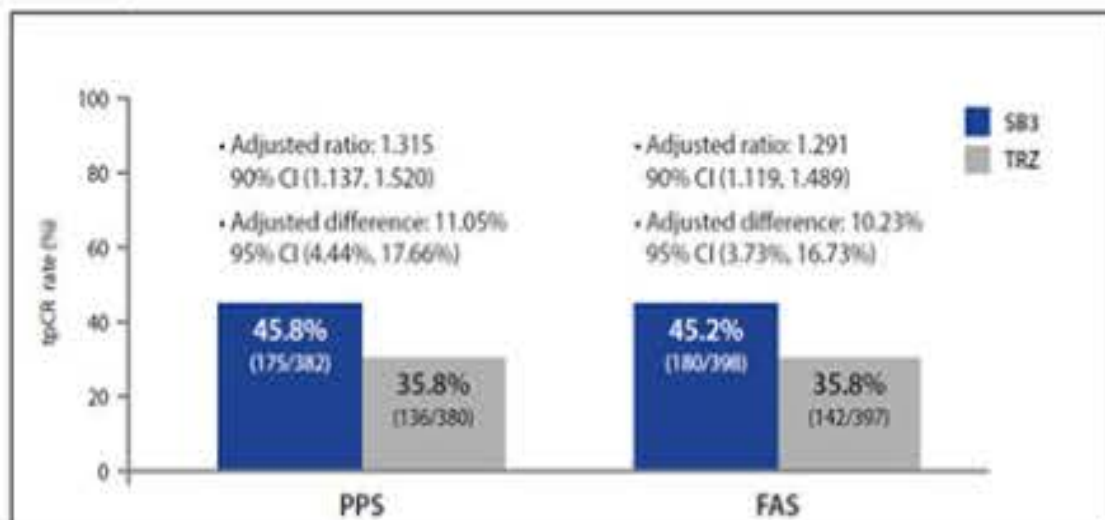
³ORR, percentage of patients achieving clinical complete response (disappearance of all target and non-target lesions identified at baseline, with no evidence [†]Results adjusted by hormone receptor status, breast cancer type, and region

Efficacy Result

bpCR

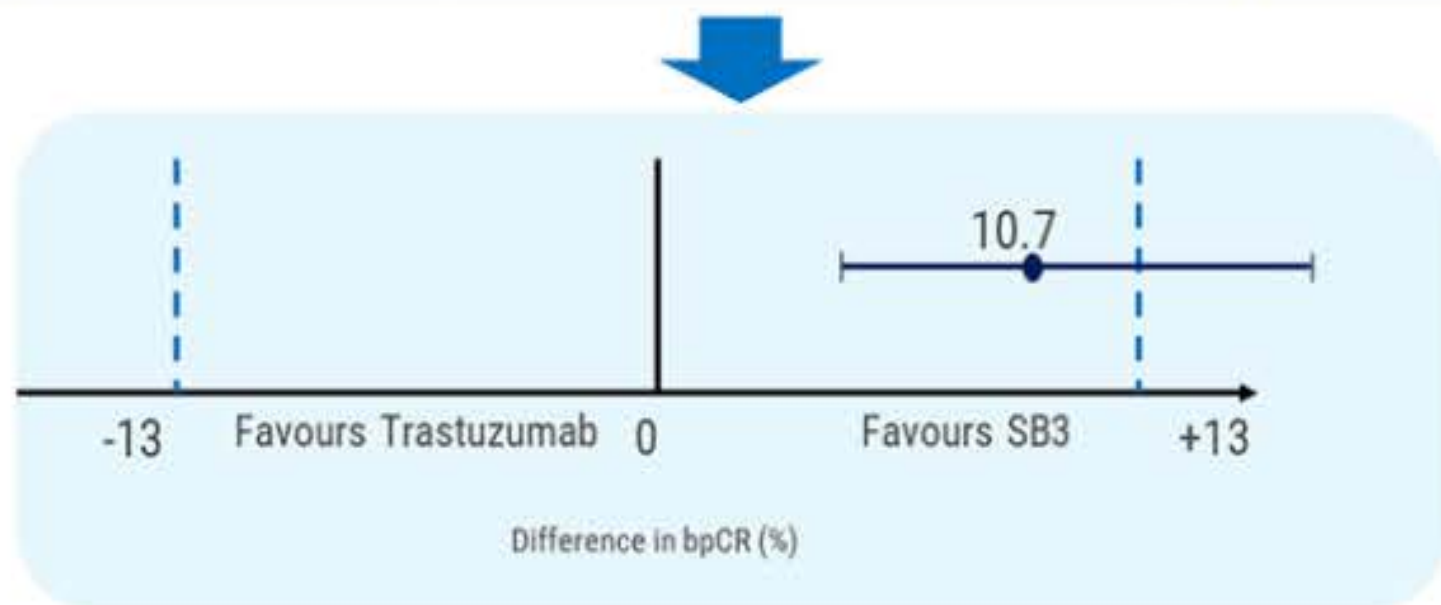


tpCR



Efficacy Result

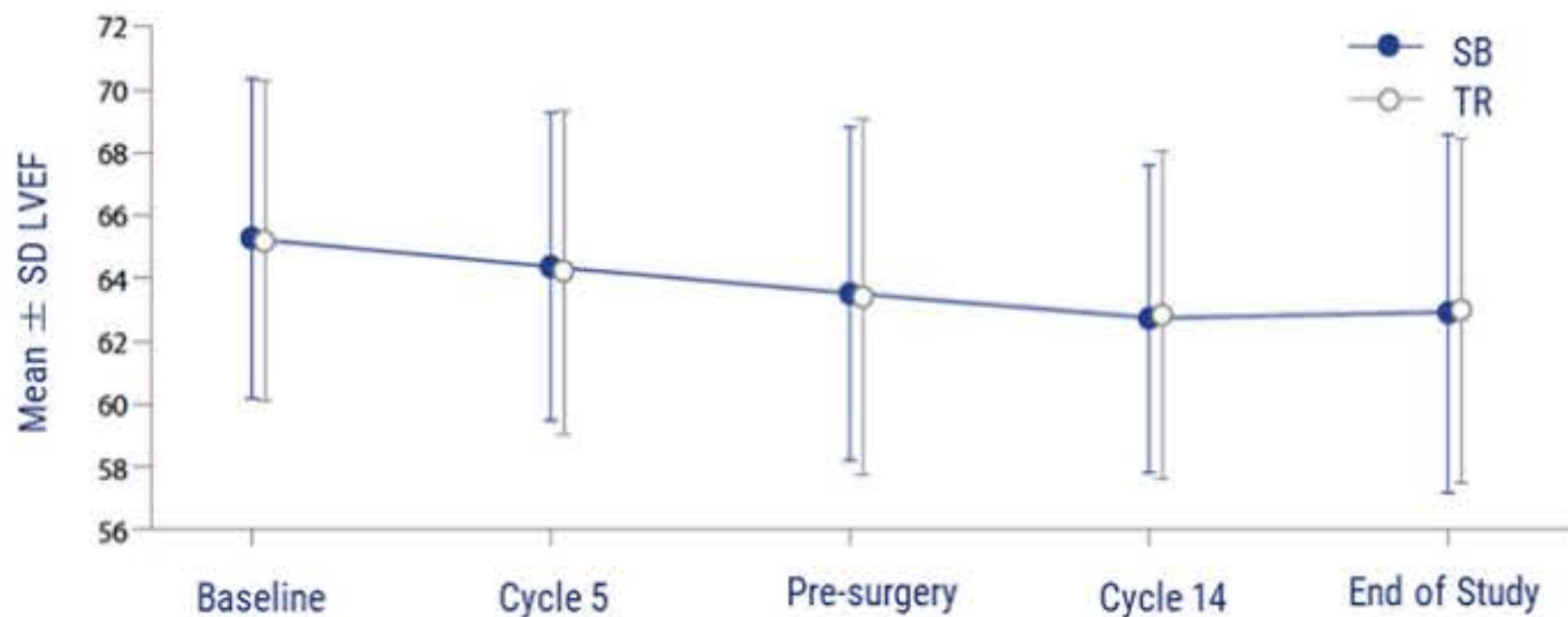
Primary endpoint	SB3 (n=402)	Trastuzumab (n=398)
bpCR	51.7%	42%
Risk difference, (95% CI)	10.7% (4.13, 17.26)	
Ratio (95% CI)	1.259 (1.112 – 1.426)	



Summary of safety during overall study period

	SB3 (N=437)	TRZ (N=438)
Patients with ≥ 1 TEAE, n (%)	426 (97.5)	421 (96.1)
Frequently reported TEAEs $\geq 20\%$, n (%)		
Alopecia	299 (68.4)	283 (64.6)
Neutropenia	294 (67.3)	282 (64.4)
Nausea	144 (33.0)	135 (30.8)
Leukopenia	125 (28.6)	114 (26.0)
Anaemia	96 (22.0)	95 (21.7)
Diarrhoea	92 (21.1)	67 (15.3)
Fatigue	88 (20.1)	80 (18.3)
TEAEs of special interest, n (%)	48 (11.0)	53 (12.1)
Infusion-related reaction	37 (8.5)	44 (10.0)
Left ventricular systolic dysfunction (asymptomatic)	11 (2.5)	8 (1.8)
Congestive heart failure (symptomatic)	3 (0.7)	1 (0.2)
Serious TEAEs, n (%)	56 (12.8)	58 (13.2)
Deaths*, n (%)	1 (0.2)	5 (1.1)

Mean $\pm$ SD LVEF change during overall study



Pharmacokinetic & Immunogenicity Result

- Mean C_{trough} from cycle 3 to cycle 8 were similar between SB3 and TRZ
- Up to cycle 9, positive ADA results were reported for 3 (0.7%) patients in SB3 and 0 (0.0%) patients in TRZ

Pivot X, et al. J Clin Oncol 2018; 36:968-974;
Pivot X, et al. Eur J Cancer 2018; 93:19-27

CONCLUSIONI

- E' stata dimostrata l'equivalenza di EFFICACIA tra TB e TRZ in base al rapporto tra i tassi di risposte patologiche complete nella malattia localmente avanzata
- Il TB è ben tollerato con un profilo di sicurezza, PK e immunogenicità comparabili durante il periodo di trattamento in fase avanzata e neoadiuvante
- La sopravvivenza libera da eventi e la sopravvivenza globale sono simili tra due molecole
- La safety di 1 anno ed i risultati di immunogenicità supportano ulteriormente la biosimilarità stabilita tra alcuni TB e TRZ

Resta un problema: l'adesione delle pazienti

PROBLEMATICHE APERTE

E' possibile creare una gerarchia tra i FB?

Come scegliere tra loro?

Una volta dimostrata la comparabilità di un FB rispetto al suo originator per una patologia è lecito estendere l'uso del FB alle altre indicazioni?

E' proponibile uno switch a FB in pz già in trattamento con originator?

Where are we with trastuzumab-biosimilar introduction?

FARMACI BIOSIMILARI IN ONCOLOGIA

Position Paper

LUGLIO 2018



In Italia, AIFA sottolinea che *“i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti generici o equivalenti, il che esclude quindi la sostituibilità automatica [2]. Pur considerando che la scelta del trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari”*.

→ In questo Position Paper AIOM, SIF, SIFO, CIPOMO e Fondazione AIOM sottolineano che la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore. Tale considerazione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l'opportunità dello switch resta affidata al giudizio clinico.

Where are we with trastuzumab-biosimilar introduction?

FARMACI BIOSIMILARI IN ONCOLOGIA

Position Paper

LUGLIO 2018



LA POSIZIONE DEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Per le associazioni dei pazienti sarebbe quindi auspicabile la continuità terapeutica quando i risultati sono soddisfacenti per il paziente, pur accettando la sostituibilità del farmaco originatore con un biosimilare su indicazione del medico e solo con il consenso informato del paziente e non per mere motivazioni di carattere economico. La scelta terapeutica, dal punto di vista etico e legale, è di esclusiva responsabilità del medico, che dovrà restare libero di valutare caso per caso le migliori modalità di trattamento per il singolo paziente, sulla base del miglior farmaco disponibile. Nel caso il medico decida di cambiare la terapia in corso, dovrà informare correttamente il paziente sulle differenze tra i due farmaci e dare corrette informazioni sulla motivazione per cui decide di cambiare la terapia, attraverso un consenso informato dettagliato e chiaro. Come affermato da

Where are we with trastuzumab-biosimilar introduction?

FARMACI BIOSIMILARI IN ONCOLOGIA

Position Paper

LUGLIO 2018



LA POSIZIONE DEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Per le associazioni dei pazienti sarebbe quindi auspicabile la continuità terapeutica quando i risultati sono soddisfacenti per il paziente, pur accettando la sostituibilità del farmaco originatore con un biosimilare su indicazione del medico e solo con il consenso informato del paziente e non per mere motivazioni di carattere economico. La scelta terapeutica, dal punto di vista etico e legale, è di esclusiva responsabilità del medico, che dovrà restare libero di valutare caso per caso le migliori modalità di trattamento per il singolo paziente, sulla base del miglior farmaco disponibile. Nel caso il medico decida di cambiare la terapia in corso, dovrà informare correttamente il paziente sulle differenze tra i due farmaci e dare corrette informazioni sulla motivazione per cui decide di cambiare la terapia, attraverso un consenso informato dettagliato e chiaro. Come affermato da

Where are we with trastuzumab-biosimilar introduction?

FARMACI BIOSIMILARI IN ONCOLOGIA

Position Paper

LUGLIO 2018



LA POSIZIONE DEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Per le associazioni dei pazienti sarebbe quindi auspicabile la continuità terapeutica quando i risultati sono soddisfacenti per il paziente, pur accettando la sostituibilità del farmaco originatore con un biosimilare su indicazione del medico e solo con il consenso informato del paziente e non per mere motivazioni di carattere economico. La scelta terapeutica, dal punto di vista etico e legale, è di esclusiva responsabilità del medico, che dovrà restare libero di valutare caso per caso le migliori modalità di trattamento per il singolo paziente, sulla base del miglior farmaco disponibile. Nel caso il medico decida di cambiare la terapia in corso, dovrà informare correttamente il paziente sulle differenze tra i due farmaci e dare corrette informazioni sulla motivazione per cui decide di cambiare la terapia, attraverso un consenso informato dettagliato e chiaro. Come affermato da

Where are we with trastuzumab-biosimilar introduction?

FARMACI BIOSIMILARI IN ONCOLOGIA

Position Paper

LUGLIO 2018



LA POSIZIONE DEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Per le associazioni dei pazienti sarebbe quindi auspicabile la continuità terapeutica quando i risultati sono soddisfacenti per il paziente, pur accettando la sostituibilità del farmaco originatore con un biosimilare su indicazione del medico e solo con il consenso informato del paziente e non per mere motivazioni di carattere economico. La scelta terapeutica, dal punto di vista etico e legale, è di esclusiva responsabilità del medico, che dovrà restare libero di valutare caso per caso le migliori modalità di trattamento per il singolo paziente, sulla base del miglior farmaco disponibile. Nel caso il medico decida di cambiare la terapia in corso, dovrà informare correttamente il paziente sulle differenze tra i due farmaci e dare corrette informazioni sulla motivazione per cui decide di cambiare la terapia, attraverso un consenso informato dettagliato e chiaro. Come affermato da

→ In conclusione considerando che i farmaci biologici, specialmente in ambito oncologico, sono oggi utilizzati in trattamenti per periodi di tempo "limitati" (sia in fase adiuvante sia in fase metastatica), i risparmi economici potrebbero essere ottenuti anche mantenendo, nei primi tempi di introduzione del biosimilare, l'attuale principio di continuità di trattamento per i pazienti già in terapia con biologici originatori, riservando l'utilizzo dei biosimilari (a minor costo) per i pazienti naive.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Why is neoadjuvant/adjuvant a sensitive population to study similarity of trastuzumab and biosimilar trastuzumab

Topic	Metastatic Population	Neoadjuvant/Adjuvant population
<i>PK</i>	✗ Affected by patient's health status & tumor burden	✓ Homogeneous population can be selected ✗ Variability is also observed
	✓ Healthy Volunteers	
<i>PD</i>	✗ Clinically validated PD marker not available	
<i>Clinical efficacy/safety</i>	✗ • Difficult to select homogeneous group • Need to control and stratify for multiple factors (eg, prior use of chemotherapy, performance status) • Population with heterogeneous characteristics affecting final clinical outcome	✓ • Populations less likely to be confounded by baseline characteristics and external factors • Sub-group of patients with higher responses could be identified (eg, hormone-receptor negative patients)
<i>Immunogenicity</i>	✗ Immune system affected by performance status and concomitant chemotherapies received	✓ Immune system impaired during chemotherapy cycles, but likely to recover to <i>normal</i> status thereafter



Farmaci biosimilari nella pratica clinica oncologica

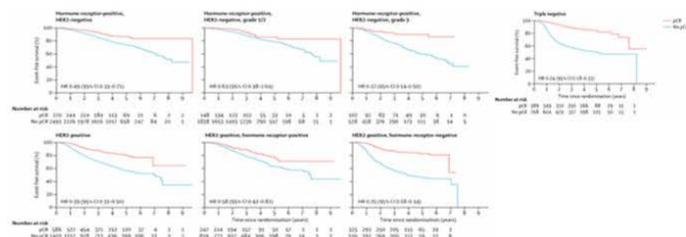
La pratica clinica: la gestione della paziente con carcinoma della mammella

Early disease



ALESSANDRA FABI
Istituto Nazionale Tumori
Regina Elena, Roma

pCR and long-term survival in clinical trials of neoadjuvant treatment of EBC

Relationship between pCR and EFS by BC subtype
CTNeoBC pooled analysis

• EFS, event-free survival; pCR, pathological complete response

Cortazar P, et al. Lancet 2014; 384:164-172

Trastuzumab biosimilars: some thoughts

- Do the data support equal efficacy in HER2+ breast cancer?
- Do the data support equal efficacy in the metastatic setting?
- Do the data support equal efficacy in the neoadjuvant setting?
- Do the data support equal efficacy in the adjuvant setting?

Conclusioni

- È stata dimostrata l'equivalenza dell'efficacia tra TB e TRZ in base al rapporto tra i tassi di risposte patologiche complete nella malattia localmente avanzata
- Il TB è ben tollerato con un profilo di sicurezza, PK e immunogenicità comparabili
- La sopravvivenza libera da eventi e la sopravvivenza globale sono simili tra due molecole
- La TB è stato ben tollerato con un profilo di sicurezza comparabile durante il periodo di trattamento in fase avanzata e neo-adiuvante.
- La "safety" di un anno, i risultati di immunogenicità supportano ulteriormente la biosimilarità stabilita tra alcuni TB e TRZ.
- Rimane un "issue": l'adesione delle pazienti!

Where are we with trastuzumab-biosimilar introduction?

FARMACI BIOSIMILARI IN ONCOLOGIA

Position Paper

LUGLIO 2018



LA POSIZIONE DEI PAZIENTI ONCOLOGICI

- I pazienti ritengono che sia compito delle società scientifiche stilare ed aggiornare le linee guida sui trattamenti terapeutici con particolare attenzione all'uso ed alla intercambiabilità tra farmaci biologici e biosimilari e tra biosimilari. Ritengono inoltre che il medico prescrittore, sul quale ricade la scelta finale del trattamento più idoneo per il paziente, dovrà conoscere ed essere libero di scegliere tra tutti i farmaci (originatori e biosimilari) disponibili senza subire condizionamenti di natura economica e avendo pertanto la possibilità di poter garantire la prescrivibilità dell'originatore.

Safety Result

TEAEs with incidence of $\geq 10\%$ during neoadjuvant period

Adverse event, n (%)	SB3 (N=437)	TRZ (N=438)
Neutropenia	293 (67.0)	279 (63.7)
Alopecia	293 (67.0)	277 (63.2)
Nausea	136 (31.1)	133 (30.4)
Leukopenia	122 (27.9)	107 (24.4)
Diarrhea	88 (20.1)	66 (15.1)
Alanine aminotransferase increased	81 (18.5)	76 (17.4)
Anemia	80 (18.3)	89 (20.3)
Fatigue	63 (14.4)	67 (15.3)
Myalgia	63 (14.4)	64 (14.6)
Aspartate aminotransferase increased	61 (14.0)	56 (12.8)
Stomatitis	60 (13.7)	49 (11.2)
Vomiting	59 (13.5)	49 (11.2)
Neutrophil count decreased	55 (12.6)	56 (12.8)
Asthenia	51 (11.7)	48 (11.0)
Infusion related reaction	36 (8.2)	44 (10.0)

n, number of subjects with TEAEs; TEAE, Treatment Emergent Adverse Event

Pivot X, et al. J Clin Oncol 2018; 36:968-974