

Farmaci biosimilari di Trastuzumab

Linee di indirizzo sull'utilizzo in oncologia

Bertetto O¹, Cattel F², Ciccone G³, Garrone O⁴, Gennari A⁵, Montemurro F⁶, Torazzo R⁷

¹Dipartimento Rete Oncologica, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

¹ SC Farmacia, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

^èSSD Epidemiologia Clinica e Valutativa – CPO, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

⁴S.S. Breast Unit, Oncologia Medica AO S. Croce e Carle Ospedale di Insegnamento, Cuneo

⁵Divisione Universitaria di Oncologia Medica, Università del Piemonte Orientale, Ospedale Maggiore, Novara

⁶Direzione Day Hospital Oncologico Multidisciplinare, Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo

⁷SC Oncologia, ASL VC PO di Vercelli

Indicazioni sull'uso nel carcinoma della mammella Her2-positivo e nel carcinoma gastrico Her2 positivo

L'EMA e l'AIFA hanno recentemente autorizzato l'utilizzo di tre anticorpi monoclonali biosimilari dell'Herceptin (trastuzumab) endovena, Herzuma® (Mundipharma/CELLTRION), Ontruzant® (MSD Italia Srl) e Kanjinti® (Amgen). È prevista nell'arco del prossimo anno la commercializzazione da parte di Pfizer di un quarto biosimilare di trastuzumab denominato Trazimera®.

L'introduzione dell'Herceptin® alla fine degli anni 2000 ha rivoluzionato la terapia del carcinoma della mammella caratterizzato da iperespressione della proteina HER2 sia nel setting metastatico che nel setting adiuvante. Questa anomalia caratterizza circa il 20% dei tumori della mammella ed è associata ad amplificazione del gene *HER2/neu*. Nel carcinoma operabile della mammella, l'aggiunta di un anno di trastuzumab alla chemioterapia adiuvante (schemi convenzionali contenenti antracicline e taxani o taxani senza antracicline) ha determinato una riduzione del rischio di ricaduta e morte del 40% circa, rispetto alla sola chemioterapia a prezzo di un modesto incremento della tossicità cardiologica.¹ Un ulteriore e potenzialmente significativo passo è stata l'aggiunta al trastuzumab di un altro anticorpo monoclonale, il pertuzumab, che nelle forme ad alto rischio (linfonodi ascellari positivi), riduce la probabilità di ricaduta metastatica di un ulteriore 23% rispetto alla chemioterapia più trastuzumab.² Nel carcinoma mammario operabile, il trastuzumab può essere anche aggiunto alla chemioterapia neoadiuvante, in schemi che ne prevedono generalmente periodi di somministrazione di durata compresa tra le 12 e le 18 settimane. In questo contesto, il trastuzumab comporta un incremento sostanziale del tasso di remissione completa patologica, cioè di eradicazione loco-regionale (mammella e linfonodi ascellari), un fenomeno correlato a migliore prognosi.³ Un ulteriore miglioramento nel tasso di pCR è stato osservato anche nel setting neoadiuvante a seguito del doppio blocco di HER2 con trastuzumab e pertuzumab.¹ Anche nel setting neoadiuvante, il trastuzumab viene somministrato dopo l'intervento chirurgico a completare complessivamente un anno di terapia.

Nel contesto della malattia metastatica, negli anni, l'utilizzo di agenti anti HER2 in combinazione con la chemioterapia (non antracicline) ha permesso di guadagnare per le pazienti con carcinoma mammario in stadio IV all'incirca 37 mesi di sopravvivenza mediana, con un primo importante beneficio dovuto alla aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia,⁴ ed un ulteriore beneficio ottenuto grazie al doppio blocco con pertuzumab in aggiunta a trastuzumab + chemioterapia.⁵

Il 20% di carcinomi gastrici e della giunzione gastro-esofagea presenta iperespressione e/o amplificazione di HER2.⁶ Analogamente al carcinoma della mammella, l'iperespressione di HER2 correla con caratteristiche prognostiche avverse e ciò ha costituito il razionale per la sperimentazione del trastuzumab anche in questa patologia. Nello studio randomizzato ToGA, l'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia ha determinato una riduzione del rischio di morte del 25%.⁷

In pazienti con malattia avanzata in risposta di malattia con un programma contenente trastuzumab o altri farmaci anti HER2, il trattamento viene somministrato fino a progressione o tolleranza massima, allo scopo di cronicizzare una malattia che prima dell'avvento di tali farmaci era letale in pochi mesi.

Gli effetti clinicamente rilevanti sulla sopravvivenza e l'ottima tolleranza hanno indotto la ricerca farmacologica a produrre il trastuzumab biosimilare e a valutarne l'efficacia e la sicurezza in confronto al prodotto di riferimento Herceptin® endovena (originator).

Un dettagliato processo di comparazione (*comparative exercise*) ha dimostrato che le differenze strutturali e/o funzionali tra Herceptin, e i biosimilari Herzuma®, Ontruzant® e Kanjinti® endovena sono irrilevanti e che le caratteristiche strutturali e le proprietà farmacologiche e farmacocinetiche sono molto simili tra l'*originator* e ciascun *rispettivo biosimilare*.⁸⁻¹⁰

L'autorizzazione EMA di questi biosimilari è fondata sulle evidenze derivate dal processo di comparazione e da questi studi clinici che hanno valutato qualità, efficacia e sicurezza in accordo alle linee guida generali esistenti e a quelle specifiche per gli anticorpi monoclonali (Tabella 1).¹¹⁻¹⁴ In uno di questi studi era previsto anche lo switch tra originator e biosimilare conclusa la parte neoadiuvante, al momento dell'avvio del trattamento adiuvante post-chirurgico.¹¹

La disponibilità di farmaci biosimilari offre importanti opportunità per il SSN in termini di riduzione della spesa farmaceutica, a parità di efficacia e sicurezza, liberando risorse utili per coprire altri bisogni sanitari, incluso l'accesso a farmaci innovativi più recenti ed efficaci. I farmaci biosimilari quindi, se utilizzati in modo appropriato, possono svolgere un ruolo rilevante nel percorso di cura e assistenza del paziente oncologico, garantendo maggiori risorse al SSN e, indirettamente, maggiori coperture assistenziali ai pazienti.

La scelta di prescrivere il biosimilare piuttosto che l'*originator* è una decisione che spetta unicamente al medico il quale è responsabile della scelta terapeutica come riconosciuto dalla vigente normativa e da position papers di AIFA, AIOM e di ESMO.¹⁵⁻¹⁷

Al momento della stesura di questo documento, sono a disposizione del medico prescrittore le seguenti formulazioni di trastuzumab:

- Herceptin® endovena (trastuzumab originale di riferimento)
- Herceptin® in formulazione sottocutanea
- Herzuma® endovena (biosimilare)
- Ontruzant® endovena (biosimilare)
- Kanjinti® endovena (biosimilare)

Come già detto, è prevista nel 2019 l'autorizzazione in commercio da parte di AIFA del Trazimera⁰, un altro biosimilare endovena. È importante segnalare che nessuno dei biosimilari del trastuzumab endovena può essere, a rigore, considerato un biosimilare del trastuzumab (originale) con somministrazione sottocute.

Trastuzumab biosimilare endovena, Herceptin endovena ed Herceptin sottocute hanno le medesime indicazioni registrative che sono elencate di seguito:

carcinoma metastatico HER2 positivo della mammella

in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno una antraciclina e un taxano, tranne nel caso

in associazione al paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline

in associazione al docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica

in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affetti da MBC positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattati con trastuzumab

carcinoma HER2 positivo non metastatico della mammella

dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile)

dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide, in associazione a paclitaxel o docetaxel.

in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino

in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia con Herceptin adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm

Carcinoma gastrico metastatico

Herceptin è indicato in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino è indicato nel trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica

Nell'ambito del contenimento della spesa farmaceutica e riallocazione delle risorse nell'interesse stesso dei pazienti, è giustificato privilegiare l'uso di un trastuzumab biosimilare endovena all'Herceptin® endovena qualora questa sia la modalità di somministrazione scelta dal medico.

L'EMA non regola la sostituzione (o switch terapeutico) e la sostituibilità automatica (interchangeability) che sono demandate ai singoli stati membri dell'EC. Lo switch terapeutico consiste nella pratica medica di sostituire, in corso di trattamento, un farmaco con un altro che abbia lo stesso profilo beneficio-rischio e lo stesso effetto clinico in un determinato contesto. Anche lo switch terapeutico rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore.

A parte il già citato studio di switch nel carcinoma della mammella, esistono invece esperienze in altri campi con altri anticorpi come l'infliximab biosimilare rispetto al prodotto di riferimento che non hanno evidenziato criticità particolari, soprattutto in termini di immunogenicità, a seguito dello switch sia nei soggetti adulti che nei soggetti pediatrici.

L'AIFA ritiene che i biosimilari siano un'opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio sia il medesimo di quello dei corrispondenti prodotti di riferimento. Tale considerazione vale anche per i pazienti già in trattamento, nei quali l'opportunità di switch terapeutico resta affidata esclusivamente al medico. L'opportunità di fare multipli switches nei pazienti che sono in remissione e che fanno terapie di lunga durata, approccio definito non-medical switch, è da valutare con attenzione nell'ipotesi che l'esposizione a un maggior carico antigenico (viste le differenze anche minime tra i vari farmaci biologici) possa favorire lo sviluppo di anti-drug antibody (ADA). Questa ipotesi tuttavia non risulta finora documentata, considerando anche le modifiche che nel corso del tempo hanno interessato la produzione dei farmaci originator. In ogni caso il medico deve considerare con attenzione l'opportunità di proporre un non-medical switch nei pazienti che eseguono trattamenti di breve durata e che hanno già ricevuto varie infusioni dell'originator.

Per quanto riguarda la sostituibilità automatica, questa non è prevista per i biosimilari in quanto è possibile solo per i medicinali equivalenti inseriti nella lista di trasparenza. La Legge 232/2016 art. 1 comma 407 ha stabilito che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti equivalenti escludendo quindi la loro sostituibilità automatica.

In conclusione, i vantaggi della somministrazione di trastuzumab biosimilare endovena sono soprattutto economici e considerata l'equivalenza con il trastuzumab® endovena, il trastuzumab biosimilare è preferibile quando si opta per questa modalità di somministrazione per quelli che sono gli utilizzi raccomandati.

Risultato degli studi randomizzati attualmente pubblicati che hanno valutato i tre biosimilari attualmente registrati dall'AIFA

FARMACO	indicazione	fase	switch	PTS	risultati	bibliografia
KANJINITI (ABP-980) AMGEN vs TRZ	Tumore operabile (NACT)	III	sì	364 vs 361	pCR non inferiore per ABP 980 vs	von Minckwitz G. Lancet Oncol 2018
ONTRUZANT (SB-3) SAMSUNG) Vs TRZ	Tumore operabile (NACT)	III	no	402 vs 398	pCR non inferiore per SB-3 vs TRZ: 45.8% vs 35.8%	Pivot X J Clin Oncol 2018
HERZUMA (CT-P6) MUNDIPHARMA/ CELLTRION Vs TRZ	Tumore operabile (NACT)	III	no	271 vs 278	pCR non inferiore per CT-P6 vs TRZ: 46.8% vs 50.4%	Stebbing J Lancet Oncol 2017
TRAZIMERA (PF-05280014) PFIZER Vs TRZ	Tumore operabile (NACT)	III	no	114 Vs 112	pCR non inferiore per PF-0528001 4 vs TRZ: 46.5% vs 48.3%	Lammers PE BJC 2018

PTS, numero pazienti randomizzati; TRZ: trastuzumab, NACT, chemioterapia neoadiuvante; pCR, risposta completa patologica alla terapia neoadiuvante

Riferimenti bibliografici

- Debiasi M, Polanczyk CA, Ziegelmann P, et al: Efficacy of Anti-HER2 Agents in Combination With Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy for Early and Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer Patients: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 8:156, 2018
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 377:122-131, 2017
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 384:164-72, 2014
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783-92, 2001
- Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366:109-19, 2012
- Rajadurai P, Fatt HK, Ching FY: Prevalence of HER2 Positivity and Its Clinicopathological Correlation in Locally Advanced/Metastatic Gastric Cancer Patients in Malaysia. *J Gastrointest Cancer* 49:150-157, 2018
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376:687-97, 2010
- Dhillon SJ: ABP 980: A Trastuzumab Biosimilar. *BioDrugs* 32:511-514, 2018
- Pivot X, Bondarenko I, Petit T, et al: Milestones over the development of SB3, a trastuzumab biosimilar. *Future Oncol*, 2018
- Paik J: PF-05280014: A Trastuzumab Biosimilar. *BioDrugs* 32:515-518, 2018
- von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, et al: Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:987-998, 2018
- Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al: 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. *J Clin Oncol* 36:968-974, 2018
- Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, et al: CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 18:917-928, 2017
- Lammers PE, Dank M, Masetti R, et al: Neoadjuvant PF-05280014 (a potential trastuzumab biosimilar) versus trastuzumab for operable HER2+ breast cancer. *Br J Cancer* 119:266-273, 2018
- Farmaco Aid: AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI
- Di Maio M, Bruzzi P, Perrone F, et al: Methodological issues in the choice among different drugs approved for the same therapeutic indication: a position paper by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *ESMO Open* 1, 2016
- Schiestl M, Krendyukov A: The ESMO position paper on biosimilars in oncology: enhancing the provision of accurate education and information. *ESMO Open* 2:e000245, 2017
- Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 389:2304-2316, 2017

Redazione

A cura della Commissione Terapeutica Oncologica