- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 04:51:17

Estratto da Recenti Prog Med 2018; 109: 3-11

Biosimilari in oncologia. SB3: dagli studi preclinici agli studi clinici

MARZIA DEL RE[1], LUCIA DEL MASTRO[2,3]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; [2]Dipartimento di Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; [3]Dipartimento di Medicina Interna, DIMI, Università di Genova.

Pervenuto su invito il 3 settembre 2018.

Riassunto. I dati strutturali, farmacocinetici e farmacodinamici preclinici nonché quelli clinici hanno permesso di stabilire la biosimilarità di SB3, un biosimilare di trastuzumab, e trastuzumab originatore di riferimento. Uno studio di fase III ha confrontato SB3, un trastuzumab biosimilare, con trastuzumab originatore di riferimento (trastuzumab-R, Herceptin[R]) in pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo trattate con terapia neoadiuvante. 800 pazienti sono state randomizzate a ricevere SB3 o trastuzumab-R per 8 cicli in concomitanza con chemioterapia. L'obiettivo dello studio era dimostrare l'equivalenza di efficacia in termini di risposte patologiche complete sul tumore primitivo. La percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta completa patologica è stata del 52% nel braccio SB3 e 42% nel braccio trastuzumab-R. Lo studio ha dimostrato l'equivalenza di efficacia tra i 2 farmaci.

Parole chiave. Biosimilari, carcinoma mammario, SB3, trastuzumab.

Biosimilars in oncology. Focus on SB3 studies.

Summary. A phase III study compared SB3, a trastuzumab biosimilar, with trastuzumab originator in 800 HER2 positive breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. The aim of the study was to demonstrate the equivalence between the two drugs in terms of pathological complete responses. The total pathologic complete response rates were 51.7% and 42.0% with SB3 and trastuzumab, respectively. Equivalence for efficacy was demonstrated between SB3 and trastuzumab. Safety and immunogenicity were comparable.

Key words. Biosimilar, breast cancer, SB3, trastuzumab.

Comparability exercise: struttura, farmacodinamica e farmacocinetica dell'anticorpo biosimilare

Un biosimilare è un medicinale biologico che contiene lo stesso principio attivo di un farmaco già autorizzato, chiamato "farmaco di riferimento" o "originator". Dimostra somiglianza con il medicinale di riferimento in termini di caratteristiche qualitative, attività biologica, sicurezza ed efficacia basate sul "comparability exercise"[1] (figura 1)[2].

I principi scientifici di un comparability exercise di un biosimilare sono regolamentati da linee-guida EMA che stabiliscono le procedure da seguire per l'approvazione dei farmaci biologici biosimilari[3]. In particolare, lo sviluppo di un biosimilare di un anticorpo monoclonale prevede un insieme di valutazioni che iniziano con gli studi di confronto della nuova molecola con il farmaco originatore per quanto concerne le caratteristiche strutturali, tra cui le modificazioni post-traslazionali della proteina, e continuano con la raccolta dei dati preclinici per la determinazione dell'attività farmacologica e della tollerabilità. In particolare, si valutano gli aspetti strutturali della molecola, le caratteristiche di interazione dell'anticorpo monoclonale con il bersaglio, la farmacocinetica preclinica a dose singola vs dosi multiple, la farmacodinamica (per es., riduzione della crescita tumorale in modelli murini di xenotrapianto), i modelli PK/PD (concentrazione nel plasma vs effetto del trattamento) e l'immunogenicità. La dimostrazione della biosimilarità è dunque un elemento cruciale per assicurare la validità del processo. Per lo sviluppo del biosimilare di trastuzumab, deve essere eseguita un'approfondita caratterizzazione dei paramentri fisici, chimici e delle proprietà biologiche a confronto del farmaco originator (trastuzumab-R).

Le analisi strutturali si basano sulla dimostrazione di identità della sequenza aminoacidica, delle eventuali differenze di glicosilazione – la cui presenza non pregiudica la biosimilarità – della struttura secondaria e terziaria e della presenza di impurità derivanti dal processo di purificazione. Le tecnologie principalmente utilizzate sono la spettrometria di massa, la spettroscopia NMR e la cromatografia liquida (figura 2)[4].

SB3 ha dimostrato una sequenza aminoacidica identica a trastuzumab-R[5,6]. La caratterizzazione fisico-chimica in termini di purezza, contenuto proteico totale, conformazione primaria e contenuto in N-glicani erano pure sovrapponibili a trastuzumab-R[5].

Successivamente si procede alla caratterizzazione dell'affinità di legame dell'anticorpo biosimilare e dell'originator alla molecola bersaglio utilizzando saggi in vitro su cellule o su membrane citoplasmatiche purificate. Inoltre viene studiata, in modelli in vitro, la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC). Per quanto concerne l'ADCC, i livelli per-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 04:51:17

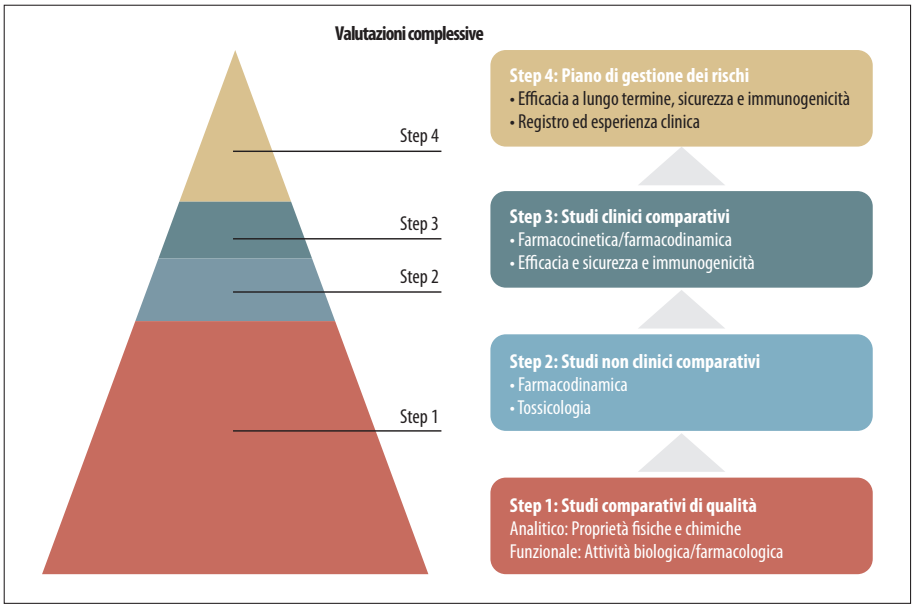

Figura 1. Informazioni richieste per l'approvazione di un biosimilare. *Modificata da* Rezk e Pieper[2].

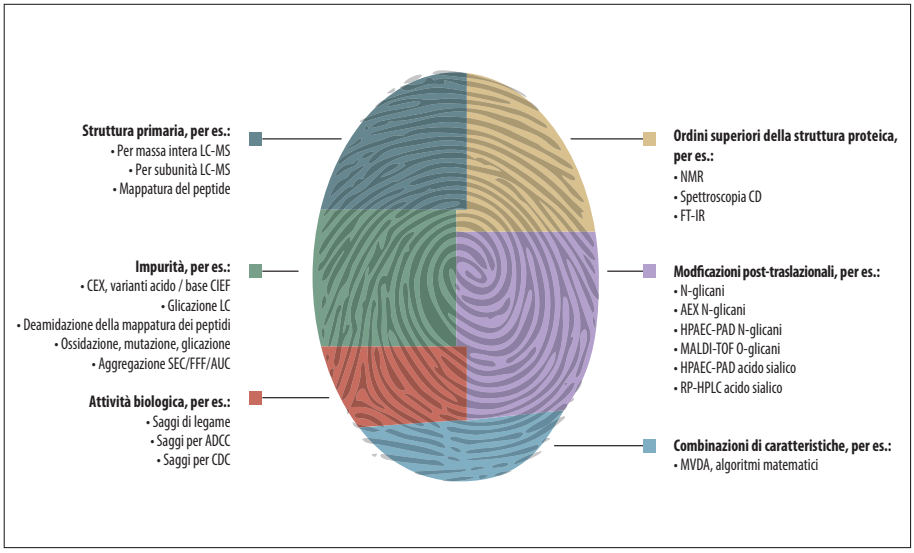

Figura 2. Tecnologie per l'analisi strutturale e la verifica di biomililarità. *Modificata da* Windisch[4].

centuali di fucosio e mannosio devono essere strettamente monitorizzati in quanto la loro presenza nella molecola di anticorpo è uno degli elementi caratteristici per valutare la qualità del biosimilare[7].

La maggior parte degli anticorpi chimerici o umanizzati a uso terapeutico presentano la regione Fc dell'IgG1, dalla quale dipende la fagocitosi, l'ADCC e l'attivazione del complemento. L'ADCC è determinata dall'interazione della porzione Fc dell'anticorpo (a sua volta legato all'antigene sulla cellula bersaglio) con i recettori per Fc (FcR) espressi sulle cellule immunitarie. L'ADCC è stata studiata prevalentemente nelle cellule NK, che hanno la capacità di uccidere le cellule tumorali senza fagocitosi o coinvolgimento di molecole MHC. Le NK identificano i loro bersagli attraverso FcgRIII, un recettore a bassa affinità che permette di riconoscere qualsiasi cellula ricoperta da immunoglobuline. In seguito all'interazione con il bersaglio, le cellule NK rilasciano il contenuto dei loro granuli citoplasmatici, costituito da perforine e granzimi, nello spazio iuxtacellulare. Le perforine sono proteine in grado di polimerizzare e formare pori sulla membrana della cellula, determinandone la lisi; i granzimi sono proteasi seriniche che aggrediscono la cellula bersaglio producendo danno cellulare irreversibile e morte cellulare programmata (apoptosi).

Un altro aspetto significativo è la capacità di indurre citotossicità cellulare complemento-dipendente (CDC) in vitro. Il complemento è il principale effettore della branca umorale del sistema immunitario; esplica una serie di funzioni il cui obiettivo finale è quello di proteggere l'organismo attraverso

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 04:51:17

la rimozione degli agenti patogeni, facilitando la loro eliminazione e il loro controllo. La funzione più nota del complemento è quella di citolisi della cellula bersaglio, che si attua sostanzialmente attraverso la costituzione del complesso terminale di attacco alla membrana (MAC), un complesso di diverse molecole che produce un poro transmembrana e causa la morte cellulare per lisi. Insieme a questo, altri meccanismi vengono coinvolti e portano al riconoscimento della cellula bersaglio, alla rimozione degli immunocomplessi circolanti e alla modulazione delle azioni di tipo pro-infiammatorio nelle fasi acute e croniche della risposta immunitaria. Nell'immunoterapia dei tumori gli anticorpi utilizzati fanno depositare prodotti di attivazione del complemento sulla superficie delle cellule tumorali e permettono l'interazione con i recettori specifici sulle cellule effettrici. La CDC opera in modo simile all'ADCC: i componenti complementari depositati sulla superficie della cellula bersaglio (C1q, C3b, iC3b [C3b inattivato] e C4b) possono infatti essere riconosciuti dai recettori per il complemento. Per esempio, i recettori per il C3, CR1 e CR3 (CD11b/CD18) sono presenti su leucociti polimorfonucleati, su cellule NK e su macrofagi. Questa interazione tra frammenti del complemento e rispettivo recettore può facilitare la fagocitosi da parte di macrofagi e la citotossicità mediata dalle cellule NK.

Altro elemento da valutare per giudicare la biosimilarità è l'attività di induzione di apoptosi in modelli cellulari in vitro[7]. Gli anticorpi monoclonali possono determinare la morte cellulare tramite l'induzione dell'apoptosi, altrimenti definita morte cellulare programmata, che è mediata dai linfociti T citotossici attivati che possono rilasciare fattori come il TNF-α o esprimere sulla loro superficie il ligando FAS, che, legandosi al CD95 espresso a livello della cellula tumorale, ne induce l'oligomerizzazione. In entrambi i casi la conseguenza è l'attivazione di enzimi detti *caspasi* che producono la morte cellulare per azione proteasica a livello di siti cisteina-aspartato delle proteine specifiche nel citosol e nel nucleo.

Per quanto riguarda SB3, le attività funzionali in vitro, compresa l'affinità per HER2, l'ADCC e l'inibizione della proliferazione cellulare tumorale, erano simili a trastuzumab-R (figura 3)[5]. Inoltre, la valutazione farmacodinamica in modelli murini di xenotrapianto tumorale ha confermato attività sovrapponibile di SB3 e trastuzumab-R[5].

La mappatura con Lys-C è in grado di rilevare il 96% della sequenza aminoacidica primaria del trastuzumab. Il restante 4% della sequenza che non viene rilevata dalla mappatura con Lys-C è stata analizzata per conferma utilizzando altri enzimi di digestione come Asp-N e tripsina (figura 4)[6].

Infine, la dimostrazione preclinica di biosimilarità si completa con lo studio della farmacocinetica plasmatica con dosi singole e multiple, prevalentemente in modelli murini, e sullo sviluppo di modelli che integrino i valori farmacocinetici rilevanti, per es. area sotto la curva (AUC), con l'effetto antitumorale del farmaco. Anche questo tipo di analisi si basa su tecniche sofisticate di spettrometria di massa MALDI-TOF o ELISA per la valutazione delle concentrazioni plasmatiche dell'originator in confronto al candidato biosimilare.

SB3: gli studi clinici

SB3 è stato ampiamente caratterizzato e confrontato con il trastuzumab-R[6]. Questi studi hanno dimostrato che SB3 e trastuzumab-R hanno struttura e caratteristiche fisico-chimiche molto simili, inibiscono la proliferazione di cellule tumorali umane HER2 positive e mediano la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente contro le cellule tumorali in vitro in maniera sovrapponibile.

In soggetti sani, è stata dimostrata l'equivalenza farmacocinetica tra SB3 e il trastuzumab proveniente

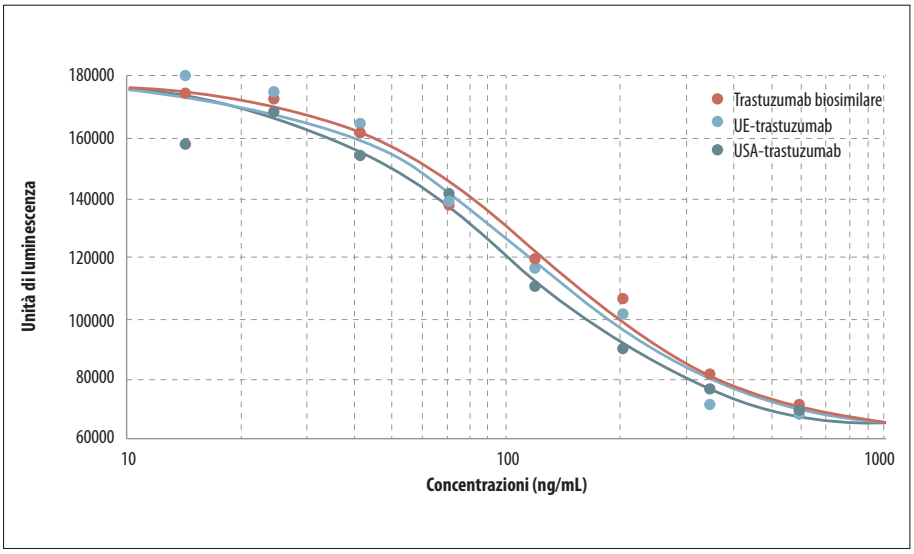

Figura 3. Effetto antiproliferativo in vitro di trastuzumab biosimilare SB3, UE-trastuzumab e USA-trastuzumab. *Modifica da* Pivot et al.[6].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 04:51:17

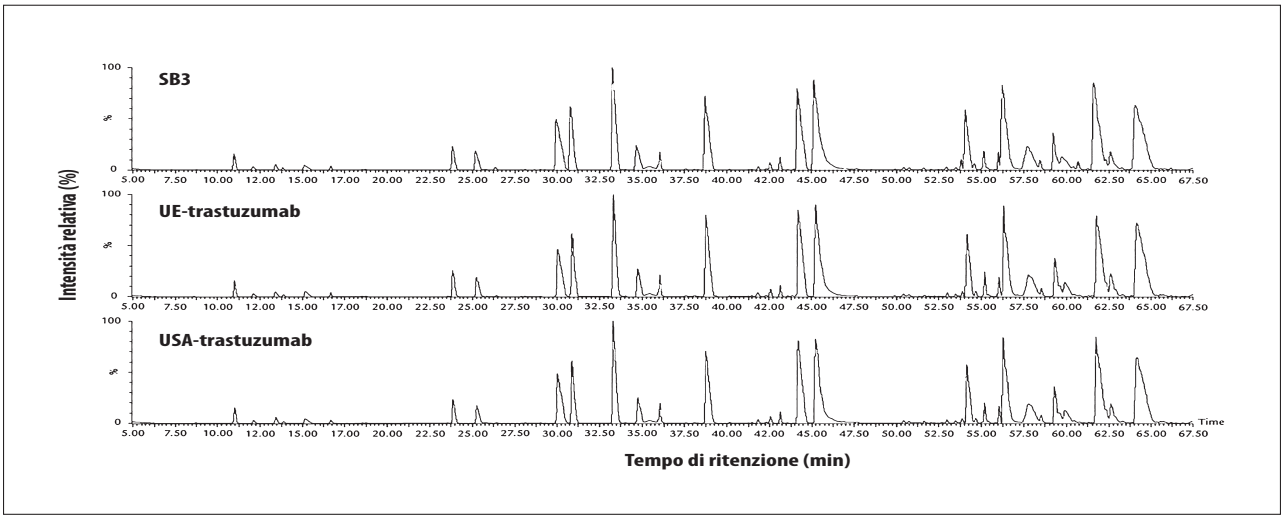

Figura 4. Mappatura di SB3, UE-trastuzumab e USA-trastuzumab utilizzando l'enzima di restrizione Lys-C.
Modificata da Pivot et al.[6].

dall'Uniore Europea (UE) e dagli Stati Uniti (USA)[1]. È stato inoltre condotto uno studio di fase III con l'obiettivo di dimostrare l'equivalenza tra SB3 e trastuzumab-R in termini di efficacia clinica misurata attraverso le risposte complete patologiche nel tumore primitivo (breast pathological Complete Response - bpCR) in pazienti con tumore mammario HER2 positivo trattate con terapia neoadiuvante[8].

Studi farmacocinetici su modelli animali hanno stabilito il profilo di completa sovrapposizione di SB3 e di trastuzumab-R[6].

Studio clinico di fase I nei soggetti sani

In uno studio clinico di fase I è stata valutata la farmacocinetica tra il candidato biosimilare SB3 e l'originatore trastuzumab-R[6]. Uno studio di fase I di SB3 in confronto a trastuzumab-R è stato eseguito in soggetti volontari sani valutando, come parametri farmacocinetici di maggiore significato clinico, la concentrazione massimale (C_{max}), l'AUC totale e l'AUC dal tempo 0 all'ultimo campione di sangue prelevato per l'analisi di concentrazione plasmatica dell'anticorpo ($AUC_{0\text{-last}}$). Questi parametri erano presi in considerazione come endpoint primari dello studio mentre gli altri parametri farmacocinetici – come clearance, volume di distribuzione, emivita terminale, concentrazione al giorno 21, tempo a C_{max} (T_{max}) – sono stati analizzati come endpoint secondari. Sebbene un disegno cross-over possa ridurre la variabilità dei valori farmacocinetici misurati nei soggetti volontari, è stato scelto un disegno a bracci paralleli con trastuzumab-R e SB3 considerando la lunga emivita ($t_{1/2}$) dei farmaci. Tutti gli altri studi di fase I che confrontano il trastuzumab-R con i candidati biosimilari hanno basato la loro valutazione su tale disegno a bracci paralleli con alcune lievi variazioni rispetto agli endpoint utilizzati[9-14]. Sia il trastuzumab-R di origine USA sia quello dell'UE sono stati inclusi nello studio di fase I progettato per eseguire un confronto a tre coppie. In definitiva, il rapporto di AUC totale, AUC_{last} e C_{max} tra SB3 e UE-trastuzumab-R, tra SB3 e USA-trastuzumab-R e tra USA-trastuzumab-R e UE-trastuzumab-R ha permesso di dichiarare la biosimilarità da un punto di vista farmacocinetico.

Numerosi studi clinici hanno incluso sia trastuzumab-R di origine USA sia quello di provenienza UE e hanno dimostrato che esistono differenze farmacocinetiche molto limitate[6,9,12] (figura 5)[6]. Pertanto gli studi di fase I per i biosimilari del trastuzumab potrebbero considerare soltanto un trastuzumab-R, permettendo un significativo risparmio di tempo[6,14]. Come mostrato nella tabella 1, nessun soggetto ha sviluppato reazioni con anticorpi anti-farmaco dopo singola infusione di SB3, UE-trastuzumab o USA-trastuzumab[6].

Questi studi di fase I hanno incluso soggetti sani di sesso maschile, poiché hanno ridottisime probabilità di richiedere un trattamento con trastuzumab per il tumore della mammella, tenendo conto del possibile sviluppo di anticorpi anti-trastuzumab che potrebbero ridurre l'efficacia di trastuzumab nel caso di necessità per patologia comparsa successivamente. Precedenti studi hanno confermato l'assenza di differenze tra i profili farmacocinetici dei volontari sani e dei pazienti per quanto concerne il trastuzumab[5].

È stato osservato che somministrazioni multiple di trastuzumab sono associate a un aumento dell'$AUC_{0\text{-t}}$ con una maggiore variabilità dal quinto al settimo ciclo[13]. Questo dato ha suggerito l'opportunità di una riduzione delle valutazioni farmacocinetiche nei pazienti arruolati in studi randomizzati finalizzati al confronto di attività[15,16]. Inoltre, il parametro farmacocinetico correlato in modo significativo all'attività di trastuzumab corrisponde alla concentrazione soglia di 20 μg/ml. Al di sotto di questo valore, l'attività

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 04:51:17

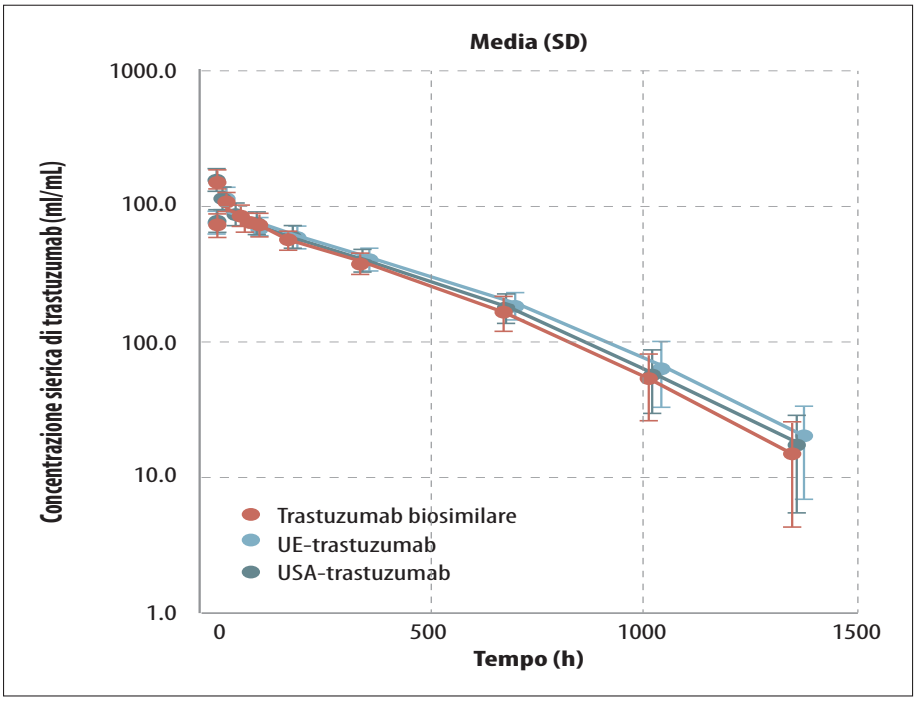

Figura 5. Profilo farmacocinetico di trastuzumab biosimilare SB3, UE-trastuzumab e USA-trastuzumab alla dose di 6 mg/kg in volontari sani di sesso maschile.
Modificata da Pivot et al.[6].

Tabella 1. Statistiche riassuntive dei parametri farmacocinetici*.

Statistica	SB3 (n=36)	UE-trastuzumab (n=36)	USA-trastuzumab (n=36)
AUC0-∞, µg • h/mL	34.783 (5614)	35.890 (5761)	37.370 (5620)
AUC0-last, µg • h/mL	34.321 (5349)	35.368 (5524)	36.690 (5342)
Cmax, µg/mL	154 (28)	153 (25)	156 (26)
Tmax, mediana (range), h	1,58 (1,52-95,95)	1,61 (1,53-48,07)	1,57 (1,53-24,03)
t1/2, h	196 (45)	198 (42)	215 (53)
CL, mL/h	13,83 (2,10)	13,52 (2,43)	12,82 (2,24)
Cday21, µg/mL†	23,4 (4,6)	25 (5,7)	25 (6,4)

*I dati sono espressi come media (SD) salvo diversa indicazione.
†Stimato utilizzando un modello a 2 compartimenti.
Legenda: C_{day21}= concentrazione al giorno 21; UE-trastuzumab= trastuzumab originato nell'Unione Europea; USA-trastuzumab= trastuzumab originato negli Stati Uniti.
Modificato da: Pivot et al.[6].

biologica osservata è significativamente inferiore alle concentrazioni superiori a tale soglia.

Pertanto il parametro farmacocinetico maggiormente significativo dovrebbe essere la concentrazione valle (C_{trough}) al giorno 21 prima dell'infusione del ciclo successivo di trastuzumab. Una valutazione prospettica del C_{trough} al giorno 21 potrebbe essere di rilevante interesse per convalidare il profilo di biosimilarità tra trastuzumab-R e SB3 in una popolazione di pazienti trattati con cicli multipli di trastuzumab. Quest'analisi è stata eseguita in uno studio ancillare comprendente 313 pazienti tra coloro che sono stati arruolati nell'ambito del più ampio studio clinico randomizzato volto a dimostrare un'efficacia simile fra trastuzumab-R e SB3[8]. All'ottavo ciclo, il rapporto medio di C_{trough} era del 110% (52,53 e 47,82 µg/ml nei pazienti trattati con SB3 e trastuzumab-R, rispettivamente)[14], dimostrando pertanto che il valore di C_{trough} all'ottavo ciclo era entro il margine predefinito di equivalenza (80%, 125%)[8]. Ciò dimostra che i livelli di valle di SB3 allo stato stazionario sono equivalenti a quelli di trastuzumab-R.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 04:51:17

Studio clinico di fase III nelle pazienti HER2 positive in fase adiuvante e neoadiuvante

Materiali e metodi

Nello studio di fase III, multicentrico, doppio cieco, donne con tumore mammario iniziale o localmente avanzato sono state randomizzate a ricevere SB3 oppure trastuzumab-R in associazione a chemioterapia con docetaxel per 4 cicli seguito da FEC per altri 4 cicli. Al termine degli 8 cicli le pazienti venivano sottoposte a intervento chirurgico e veniva effettuata la valutazione del tipo di risposta patologica ottenuta (obiettivo dello studio). Dopo la chirurgia, proseguivano SB3 o trastuzumab-R, a seconda del braccio di randomizzazione, per altri 10 cicli (figura 6)[5].

L'obiettivo principale dello studio era la percentuale di risposte complete patologiche nel tumore primitivo, definita dall'assenza di cellule tumorali invasive nella mammella (bpCR). Obiettivi secondari dello studio erano: la risposta completa patologica totale definita dall'assenza di cellule tumorali invasive sia nella mammella sia nei linfonodi ascellari (tpCR); la percentuale di risposte obiettive, la sopravvivenza libera da malattia (SLM) e la sopravvivenza globale (SG). Lo studio prevedeva inoltre monitoraggio della tossicità, studio di farmacocinetica e test di immunogenicità.

L'equivalenza tra SB3 e trastuzumab-R veniva dichiarata se gli intervalli di confidenza (CI) al 95% del rapporto tra bpCR nei 2 bracci erano contenuti all'interno del margine predefinito da 0,785 a 1,546 o se 95% CI della differenza nella percentuale di bpCR tra i 2 trattamenti erano contenuti all'interno del margine predefinito ±13%. Con una percentuale attesa di bpCR del 37,5%, dovevano essere arruolate 358 pazienti per braccio per avere una potenza dell'80% di dimostrare l'equivalenza. Considerando le pazienti non valutabili, 806 pazienti dovevano essere randomizzate, includendo un 11% di pazienti perse all'analisi di efficacia.

Risultati

875 pazienti sono state randomizzate a ricevere SB3 (437 pazienti) o trastuzumab-R (438 pazienti) e un totale di 800 pazienti ha completato la terapia neoadiuvante ed effettuato la chirurgia. Le caratteristiche delle pazienti erano ben bilanciate tra i 2 bracci. L'età mediana era di 1 anno (range 22-65). La maggioranza delle pazienti aveva un tumore T2 (53%) e linfonodi ascellari clinicamente coinvolti (79%). ER e PgR erano negativi nel 41% delle pazienti. Non sono state osservate differenze tra i 2 bracci in termini di dose-intensity sia per i chemioterapici sia per i farmaci biologici.

Le percentuali di bpCR osservate sono state pari a 51,7% nel braccio SB3 e 42% nel braccio trastuzumab-R, con un rapporto pari a 1,259 (95% CI 1,085-1,460) che è all'interno dei margini di equivalenza predefiniti. La differenza aggiustata è stata 10,70% (95% CI 4,13%-17,26%). Le percentuali di risposte complete patologiche totali (tpCR) sono state 46% e 36% e le risposte obiettive 96% e 91% rispettivamente nel braccio SB3 e trastuzumab-R (figura 7). Come atteso, la

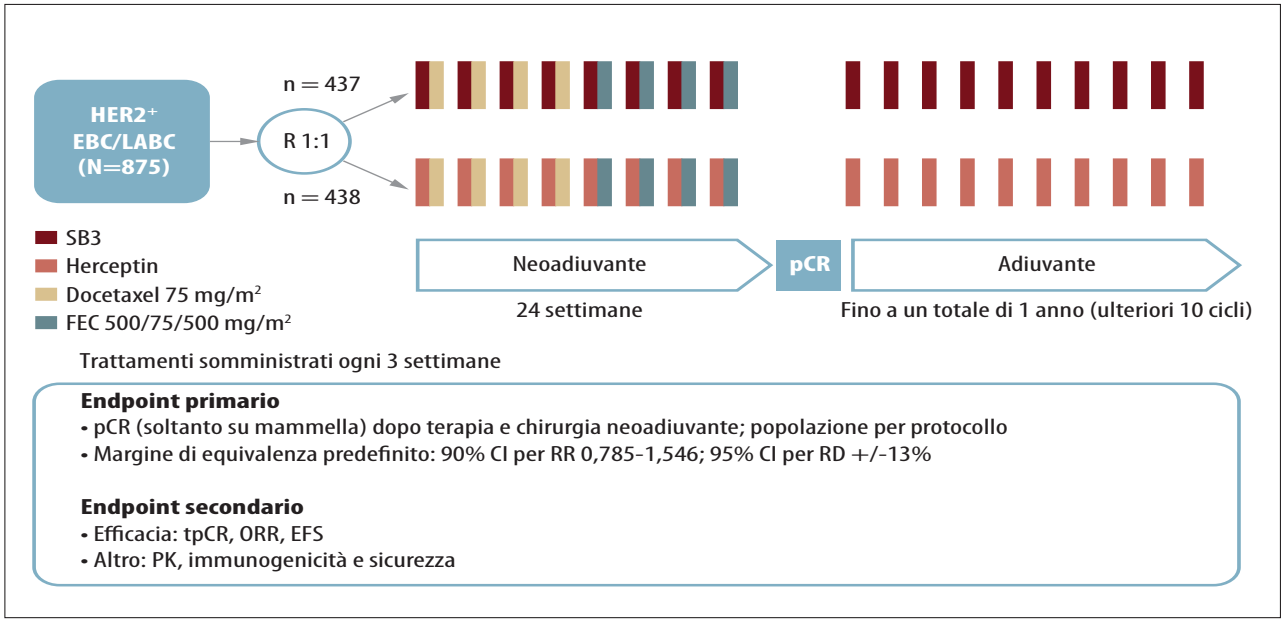

Figura 6. Disegno di studio per il confronto di SB3 e trastuzumab nel setting neo-adiuvante.
Legenda: pCR=risposta patologica completa; tpCR=risposta patologica completa totale; ORR=tasso di risposte obiettive; EFS=sopravvivenza libera da evento; PK=farmacocinetica; RR=rapporto del rischio; RD=differenza del rischio; CI=intervallo di confidenza; EBC=tumore della mammella precoce; EFS=sopravvivenza libera da eventi; LABC=tumore della mammella localmente avanzato; R=randomizzazione.
Modificata da Pivot et al.[5].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 04:51:17

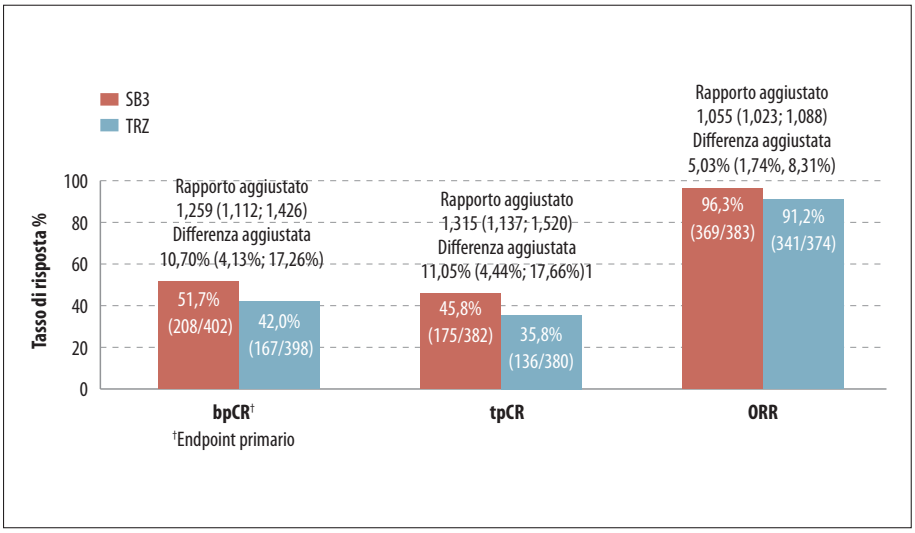

Figura 7. Risultati in termini di efficacia nello studio di confronto tra SB3 e trastuzumab.
Margine di equivalenza predefinito per bpCR IC 90% di rapporto aggiustato: (0,785; 1,546) o IC 95% di differenza aggiustata: (-13%, 13%).

Legenda: bpCR= risposta completa patologica sulla mammella; tpCR: risposta completa patologia totale (su mammella e linfonodi ascellari); ORR: tasso di risposte obiettive.

percentuale di bpCR è stata più elevata nelle pazienti con tumore con recettori ormonali negativi, rispetto alle pazienti con tumore con recettori ormonali positivi (tabella 2)[17]. I dati in termini di SLM e SG non sono ancora sufficientemente maturi per poter essere analizzati. Non sono state osservate differenze in termini di tossicità e di immunogenicità.

Discussione

Gli studi preclinici e farmacocinetici clinici hanno dimostrato la biosimilarità di SB3 in confronto a trastuzumb-R e lo studio di fase III ha dimostrato l'equivalenza in termini di efficacia clinica tra SB3 e trastuzumab-R. SB3 si è dimostrato simile a trastuzumab-R anche in termini di tossicità, immunogenicità e farmacocinetica.

Il processo di valutazione della biosimilarità si basa su una serie di evidenze che includono la comparabilità tra farmaco biosimilare e farmaco originatore dal punto di vista fisico-chimico, preclinico e clinico.

Secondo le linee-guida dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA)[3], l'obiettivo dell'esercizio di comparabilità, procedura graduale e sperimentale, con cui il farmaco biosimilare viene confrontato da un punto di vista fisico-chimico, preclinico e clinico con il farmaco originatore, è dimostrare efficacia e sicurezza simili rispetto al farmaco originatore, non il beneficio per il paziente in sé, che è già stato stabilito attraverso il farmaco originatore. Sempre secondo EMA, per dimostrare la similarità in termini di efficacia, dovrebbero essere preferiti le popolazioni di pazienti e gli endpoint clinici più sensibili, allo scopo evidenziare differenze legate al prodotto e allo stesso tempo ridurre al minimo fattori legati al paziente e alla malattia. Per esempio, dovrebbero essere considerati studi clinici in popolazioni di pazienti omogenee con endpoint clinici che misurano l'attività, quale – tra le altre – la risposta completa patologica. Lo studio di fase III con SB3 è perfettamente in linea con le indicazioni dell'EMA, essendo uno studio condotto nel setting neo-adiuvante, quindi in pazienti non pretrattate e con meno fattori confondenti rispetto al setting metastatico, e avente come obiettivo la risposta completa patologica. La scelta della risposta completa patologica sul tumore primitivo anziché la risposta completa patologica totale è stata legata alla necessità di eliminare fattori confondenti legati alla valutazione dei linfonodi ascellari, quali effettuazione del linfonodo sentinella o estensione della dissezione ascellare.

I risultati ottenuti nello studio di fase III dimostrano l'equivalenza di efficacia tra SB3 e trastuzumab-R

Tabella 2. . Risposte complete patologiche sulla mammella: risultati in base allo stato recettoriale del tumore.

Stato del recettore ormonale	SB3 (N=402)	Trastuzumab (N=398)
ER e PR negativo	60,1%	53,0%
ER e/o PR positivo	46,9%	33,9%

Modificato da Lyman et al.[17].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 04:51:17

e sono utili per applicare il principio di estrapolazione e utilizzare SB3 anche nel setting metastatico. Infatti, secondo l'EMA in taluni casi può essere possibile estrapolare l'efficacia terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. Per la European Society of Medical Oncology (ESMO), l'esercizio di estrapolazione da un'indicazione all'altra può essere accettabile per un farmaco biosimilare in presenza di sufficienti dati di sicurezza e di efficacia, rilevanti per l'indicazione[18]. La sicurezza era paragonabile tra i gruppi in tutto il periodo di trattamento; è stato segnalato almeno 1 TEAE per 426 pazienti (97,5%) nel gruppo SB3 e 421 (96,1%) pazienti nel gruppo TRZ (tabella 3)[19].

Conclusioni

La disponibilità dei prodotti biosimilari per il trattamento e la cura dei tumori solidi nella pratica clinica rappresenta un'opportunità per sostenere l'uso dei farmaci biologici innovativi, garantendo la sostenibilità economica dei servizi sanitari[20]. È stato stimato che l'impiego diffuso dei biosimilari consentirebbe un risparmio economico rilevante[21]. Considerando per esempio solo tre farmaci antitumorali per i quali nel prossimo futuro saranno disponibili i rispettivi medicinali biosimilari (rituximab, trastuzumab, bevacizumab), e ipotizzando una riduzione percentuale del costo pari al 30% rispetto al prezzo dell'originatore e un periodo di 24 mesi necessario per la piena introduzione di questi tre biosimilari nella pratica clinica, è possibile ipotizzare che nel 2021 ne deriverà, per i Paesi della Comunità Europea, un risparmio annuale di circa 2 miliardi di euro.

Come sottolineato dall'AIOM[22], la fiducia nell'esito positivo dell'esercizio di comparabilità, richiesto dall'EMA, autorità regolatoria, al fine di rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto biosimilare, comporta la fiducia nella sostanziale equivalenza terapeutica tra tale prodotto e il farmaco originatore, e quindi supporta l'impiego dei farmaci biosimilare.

Dichiarazioni: questo lavoro è stato realizzato con un contributo non vincolante di MSD.

Conflitto di interessi: Marzia Del Re non ha conflitti da dichiarare; Lucia Del Mastro ha ricevuto onorari per attività di relatore/consulente/membro di advisory board da: Pfeizer, Roche, Celgene, Novartis, MSD, Eisai, Eli Lilly.

Tabella 3. Riassunto degli eventi avversi emersi durante il trattamento.

Parametri di sicurezza	SB3 (N=437)	Trastuzumab (N=438)
Pazienti con TEAE ≥1, n (%)	426 (97,5)	421 (9,1)
Grado 1	19 (4,3)	25 (5,7)
Grado 2	82 (18,8)	81 (18,5)
Grado 3	119 (27,2)	129 (29,5)
Grado 4	205 (46,9)	181 (41,3)
Grado 5	1 (0,2)	5 (1,1)
TEAE segnalati frequentemente ≥20% in entrambi i gruppi, n (%)		
Alopecia	299 (68,4)	283 (64,6)
Neutropenia	294 (67,3)	282 (64,4)
Nausea	144 (33,0)	135 (30,8)
Leucopenia	125 (28,6)	114 (26,0)
Anemia	96 (22,0)	95 (21,7)
Diarrea	92 (21,1)	67 (15,3)
Fatigue	88 (20,1)	80 (18,3)
TEAE di speciale interesse, n (%)	48 (11,0)	53 (12,1)
IRR	37 (8,5)	44 (10,0)
LVSD asintomatica	11 (2,5)	8 (1,8)
Insufficienza cardiaca congestizia	3 (0,7)	1 (0,2)
TEAE gravi, n (%)	56 (12,8)	58 (13,2)
Decessi, n (%)	1 (0,2)	5 (1,1)

Legenda: IRR= reazioni correlate all'infusione; LVSD= disfunzione sistolica del ventricolo sinistro; N= numero di pazienti nel braccio di randomizzazione; n= numero di pazienti; TEAE= eventi avversi legati al trattamento; TRZ= braccio di controllo con trastuzumab di riferimento; SB3= trastuzumab biosimilare.
Modificato da: Pivot et al.[19].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 04:51:17

Bibliografia

1. Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. The language of biosimilars: clarification, definitions, and regulatory aspects. Drugs 2017; 77: 671-7.
2. Rezk MF, Pieper B. Treatment outcomes with biosimilars: be aware of the nocebo effect. Rheumatol Ther 2017; 4: 209-18.
3. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Disponibile su: https://bit.ly/1IiuZfS (ultimo accesso 2/10/2018).
4. Windisch J. [Biosimilars versus original biologics. Similarities and differences from development to approval]. Z Rheumatol 2015; 74: 672-81.
5. Pivot X, Bondarenko I, Petit T, Curtit E. Milestones over the development of SB3, a trastuzumab biosimilar. Future Oncol 2018; in press.
6. Pivot X, Curtit E, Lee YJ, et al. A randomized phase I pharmacokinetic study comparing biosimilar candidate SB3 and trastuzumab in healthy male subjects. Clin Ther 2016; 38: 1665-73 e1663.
7. Kim S, Song J, Park S, et al. Drifts in ADCC-related quality attributes of Herceptin(R): impact on development of a trastuzumab biosimilar. MAbs 2017; 9: 704-14.
8. 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 2018; 36: 968-74.
9. Yin D, Barker KB, Li R, et al. A randomized phase 1 pharmacokinetic trial comparing the potential biosimilar PF-05280014 with trastuzumab in healthy volunteers (REFLECTIONS B327-01). Br J Clin Pharmacol 2014; 78: 1281-90.
10. Wisman LA, De Cock EP, Reijers JA, et al. A phase I dose-escalation and bioequivalence study of a trastuzumab biosimilar in healthy male volunteers. Clin Drug Investig 2014; 34: 887-94.
11. Pivot X, Deslypere JP, Park LS, Kim MJ, Lee W, Lee J. A Randomized phase i study comparing the pharmacokinetics of HD201, a trastuzumab biosimilar, with European Union-sourced herceptin. Clin Ther 2018; 40: 396-405 e394.
12. Hanes V, Chow V, Zhang N, Markus R. A randomized, single-blind, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of proposed biosimilar ABP 980 and trastuzumab in healthy male subjects. Cancer Chemother Pharmacol 2017; 79: 881-8.
13. Morita J, Tanaka M, Nomoto M, et al. Pharmacokinetic bioequivalence, safety, and immunogenicity of DMB-3111, a trastuzumab biosimilar, and trastuzumab in healthy Japanese adult males: results of a randomized trial. BioDrugs 2016; 30: 17-25.
14. Esteva FJ, Stebbing J, Wood-Horrall RN, Winkle PJ, Lee SY, Lee SJ. A randomised trial comparing the pharmacokinetics and safety of the biosimilar CT-P6 with reference trastuzumab. Cancer Chemother Pharmacol 2018; 81: 505-14.
15. Esteva FJ, Saeki T, Kim H, Stebbing J. Efficacy and safety of the trastuzumab biosimilar candidate CT-P6. Future Oncol 2018; 14: 1909-19.
16. 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 2017; 18: 917-28.
17. Lyman GH, Balaban E, Diaz M, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: biosimilars in oncology. J Clin Oncol 2018; 36: 1260-5.
18. Tabernero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. ESMO Open 2016; 1: e000142.
19. Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al. 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. Eur J Cancer 2018; 93: 19-27.
20. Agenzia Italiana del Farmaco. Secondo position paper AIFA sui farmaci biosimilari, marzo 2018. Disponibile su: https://bit.ly/2Rif4bZ (ultimo accesso 2/10/2018).
21. Aitken M. The incoming wave of biosimilars in oncology. In: Oncology: impact of biosimilars on the sustainability of healthcare systems. ESMO 2017 Congress, 09 september 2017. Disponibilie su: https://bit.ly/2Osac5z (ultimo accesso 2/10/2018).
22. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Farmaci biosimilari in oncologia: position paper 2018. Disponibile su: https://bit.ly/2P1FjC3 (ultimo accesso 2/10/2018).

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Lucia Del Mastro
DIMI
Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche
Università di Genova
Viale Benedetto XV, 6
16132 Genova
E-mail: lucia.delmastro@hsanmartino.it