

TRASTUZUMAB ET BIOSIMILAIRES

Date de l'évaluation: juin 2020

L'Herceptin® (trastuzumab) est indiqué pour le cancer du sein, cancer du sein métastatique et cancer du sein au stade précoce, ainsi que cancer métastatique de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique. Dans tous les cas, un test HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) doit avoir été effectué au préalable. Il existe sous forme de flacons pour injection unique contenant 150 ou 440 mg de trastuzumab. Il est produit par génie génétique à l'aide de cellules CHO (ovaire de hamster chinois).

En Suisse, deux biosimilaires de l'Herceptin® sont commercialisés : le KANJINTI® (aussi dénommé ABP 980) produit par Amgen et le Trazimera® (aussi dénommé PF-05280014) produit par Pfizer. Les mêmes indications que pour l'Herceptin® ont été retenues. En Europe, le KANJINTI® et le Trazimera® ont reçu une autorisation de mise (AMM) sur le marché respectivement en mai et juillet 2018. L'AMM a été obtenue en 2019 aux Etats-Unis pour ces 2 produits.

L'administration doit se faire par perfusion intraveineuse de 90 minutes pour la dose initiale. Si la dose initiale a été bien tolérée, la dose d'entretien peut être administrée en perfusion de 30 minutes. A noter que les informations produit (SPC) européennes des 3 produits (Herceptin®, KANJINTI® et Trazimera®) mentionnent que les patients devraient être surveillés durant au moins 6h après le début de la première perfusion et 2h après les perfusions ultérieures, pour surveiller des symptômes comme fièvre et frissons. Cette mention ne figure pas dans les SPC suisses.

Le tableau suivant résume les études et leur contexte pour différents biosimilaires de l'Herceptin® (en encadré rouge : les 2 produits disponibles en Suisse) (1) :

	Amgen ABP980 ⁵	Samsung BioEpi/Merck SB3 ²	Celltrion CT-P6 ^{4a}	Pfizer PF-05280014 ^{1,8}	Biocon/Mylan MYL-1401O ³
Neoadjuvant setting	✓	✓	✓	✓	
N	725	875	549	226	
Metastatic setting	—	—	✓	✓	✓
N			475	707	458
Primary endpoint	Total pCR	Breast pCR	EBC: total pCR MBC: ORR	EBC: PK (C _{trough} > 20 µg/ml at Cycle 5 [Cycle 6 predose]) MBC: ORR	ORR
Equivalence margins for efficacy (risk difference)	90% CI ± 13%	95% CI ± 13%	EBC: 95% CI ± 15% MBC: 95% CI ± 15%	MBC: 95% CI 0.8–1.25 (risk ratio)	95% CI ± 15%
Primary endpoint (Biosimilar vs Herceptin)	48% vs 40.5%	51.7% vs 42%	EBC 46.8% vs 50.4%	MBC 62.5% vs 66.5%	69.6% vs 64%
Results observed (risk difference)	7.3% (1.2%, 13.4%)	10.7% (4.1%, 17.3%)	EBC: -4% (1.2%, 5%)	MBC (risk ratio): 0.94 (0.84–1.05)	5.53% (-3.08, 14.04%)

CI confidence interval, C_{trough} plasma concentration, ORR objective response rate, pCR pathological complete response, EBC early breast cancer, MBC metastatic breast cancer, PK pharmacokinetic. ^aMetastatic assessment did not support the registration of CPT6

KANJINTI® (ABP 980)

Ce biosimilaire est également produit à partir de CHO. Son développement pharmaceutique, non clinique et clinique est décrit dans le rapport d'évaluation de l'EMA (2), et résumé dans une revue (3). Il a été développé de façon à avoir la même formulation, voie d'administration, forme galénique et dosages que le produit de référence. Sa comparabilité chimique, pharmaceutique et biologique avec ce dernier a été démontrée. De même, les données de développement préclinique étaient suffisantes pour son enregistrement (2). Ces données portaient sur des études pharmacologiques (activité

antitumorale sur des modèles de xénogreffe de sein ou gastrique surexprimant HER2) et des études toxicologiques chez le macaque *Cynomolgus* (3).

Sa similarité pharmacocinétique avec le produit de référence a été évaluée dans une étude chez 157 volontaires sains masculins recevant une perfusion unique de 6 mg/kg d'ABP 980, trastuzumab-EU ou trastuzumab-US (randomisation 1:1:1). Le biosimilaire s'est révélé être bioéquivalent avec chacun des produits de référence en prenant les limites habituelles de bioéquivalence (80-125% pour l'IC90% des Cmax, AUC). La fréquence et le profil d'effets indésirables était comparable entre les 3 bras, sans survenue d'effet indésirable grave, bien que numériquement un nombre plus important de myalgies (8 vs 1 et 3 respectivement) et d'arthralgie (5 vs 1 et 1 respectivement) ait été observé sous ABP 980 par rapport au produit de référence EU et US. Cela n'a pas été commenté par les auteurs. Aucun sujet n'a développé des anticorps anti-médicaments ni des anticorps neutralisants (4).

Concernant son efficacité et sécurité chez des patients, le développement s'est basé sur l'étude LILAC, une étude de phase 3 multicentrique (Europe et Amérique du Sud principalement), randomisée, en double aveugle, comparant l'ABP 980 au produit de référence chez des patientes avec cancer du sein précoce HER2 positif dans un contexte néoadjuvant et adjuvant. Les critères d'évaluation primaire étaient la différence de risque et le ratio de risque (RR) d'une réponse complète pathologique, définie comme l'absence de cellules tumorales dans le tissu mammaire et les ganglions lymphatiques axillaires. Cela était basé sur une évaluation en laboratoire des échantillons (5). Dans les études cliniques évaluant des biosimilaires, il est nécessaire de sélectionner des populations de patients sensibles avec des critères d'évaluation robustes afin de confirmer l'absence de différence cliniquement pertinentes avec le produit de référence. Ainsi les patients avec cancer du sein précoce ont été considérés comme une population sensible, contrairement aux patients avec cancer du sein métastatique qui seraient moins sensibles et moins homogènes. En effet, des traitements antérieurs, une évolution différentes de la maladie ou encore le risque de cancer secondaire pourraient être des facteurs confondants dans les résultats (3). Dans l'étude LILAC, les patients ont été randomisés dans 3 bras : ABP 980 (n=349), trastuzumab de référence (n=171), ou trastuzumab néoadjuvant suivi d'un switch vers ABP 980 lors de la phase adjuvante (n=171). Les patientes ont reçu auparavant une chimiothérapie d'épirubicine + cyclophosphamide. Durant la phase néoadjuvante, le trastuzumab ou biosimilaire étaient associés au paclitaxel, avec 3 cycles au total à raison de 3 semaines entre 2 cycles. Après chirurgie, les patientes entraient dans la phase adjuvante à raison d'une perfusion toutes les 3 semaines jusqu'à une année après la première dose de la phase néoadjuvante. Selon une évaluation des échantillons par le laboratoire local de chaque site d'étude, le RR d'une réponse complète pathologique était de 1.188 (IC90% : 1.033-1.366), ne permettant pas d'exclure une non-supériorité car la borne supérieure de l'IC90% dépassait la marge prédéfinie. Cependant, une revue des échantillons de tumeur par le laboratoire central a permis de conclure à une similarité clinique entre ABP 980 et trastuzumab de référence (RR 1.142 ; IC90% : 0.993-1.312) (5).

D'un point de vue sécurité, la fréquence globale des effets indésirables ainsi que leur nature étaient comparable entre les 3 groupes. D'un point de vue immunogénicité, 8 patients ont développé des anticorps anti-médicament : 2 dans le groupe ABP 980 (dont 2 transitoires), 2 dans trastuzumab de référence (dont 1 transitoire) et 4 dans le groupe switch (dont 2 transitoires). Aucun n'avait d'anticorps neutralisant (5).

Basé sur cette étude, une extrapolation des indications a été demandée pour ce biosimilaire, permettant d'obtenir toutes les indications du produit de référence sans conduire des études

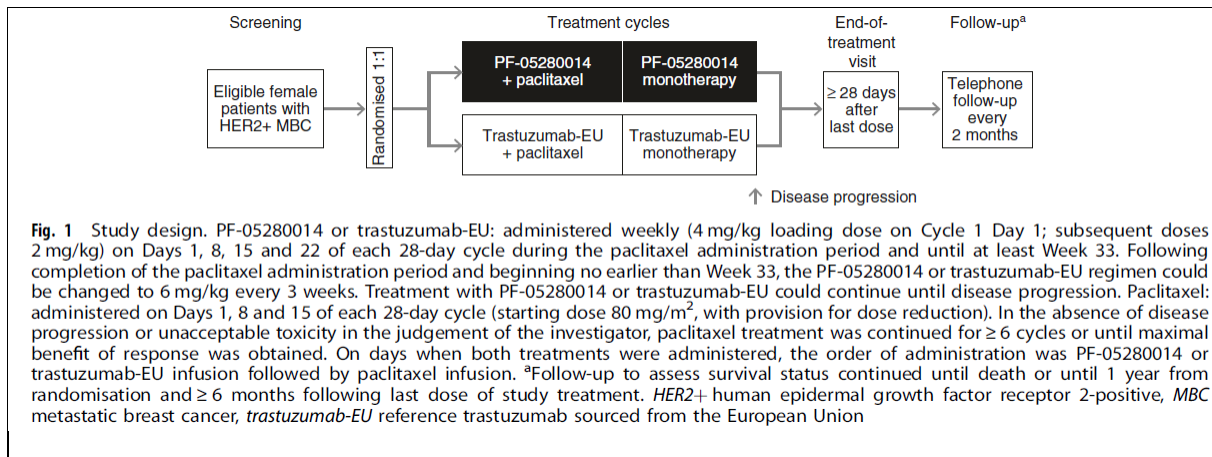
spécifiques dans les autres indications (3). L'extrapolation des indications peut être justifiée par le fait que le mécanisme d'action du trastuzumab est la même dans toutes les indications : inhibition de la prolifération des cellules tumorales surexprimant le HER2. Il en est de même pour la pharmacocinétique, la posologie, la voie d'administration et le profil de sécurité (6).

Trazimera® (PF-05280014)

Ce biosimilaire est également produit à partir de CHO. Son développement pharmaceutique, non clinique et clinique est décrit dans le rapport d'évaluation de l'EMA. La composition de la formulation finale diffère légèrement de celle du produit de référence. Il contient en effet du sucrose au lieu de trehalose, tous deux étant des disaccharides. La présence de sucrose a permis une meilleure stabilité du produit fini après stockage à températures élevées. D'un point de vue qualité, la biosimilarité avec le produit de référence a été démontrée. De même, les données de développement préclinique étaient suffisantes pour son enregistrement (7).

Sa similarité pharmacocinétique avec le produit de référence a été évaluée dans une étude de phase 1 chez 105 volontaires sains recevant une perfusion unique de 6 mg/kg de PF-05280014, trastuzumab-EU ou trastuzumab-US (randomisation 1:1:1). Le biosimilaire s'est révélé être bioéquivalent avec chacun des produits de référence en prenant les limites habituelles de bioéquivalence (80-125% pour l'IC90% des C_{max}, AUC). La fréquence d'effets indésirables était statistiquement comparable entre les 3 bras, à l'exception de la pyrexie, plus fréquente dans le bras PF-05280014 (10 vs 3 et 2 dans les bras trastuzumab-EU et US respectivement) mais aucun cas n'était grave. Sur les 524 échantillons prélevés chez les 105 sujets, seuls 2 étaient positifs pour des anticorps anti-médicament, 1 sous trastuzumab-EU et 1 sous PF-05280014, mais aucun ne comportait d'anticorps neutralisant (8). Une autre étude, de pharmacocinétique de population, conduite chez 702 patientes traitées pour un cancer du sein métastatique HER2 positif (349 sous PF-05280014 et 353 sous trastuzumab-EU), a confirmé la comparabilité pharmacocinétique de ce biosimilaire avec le produit de référence européen (9).

Concernant son efficacité et sécurité chez des patients, le développement s'est basé sur l'étude REFLECTIONS B327-02, comparant PF-05280014 (n=352) au trastuzumab-EU (n=355), chacun en combinaison avec le paclitaxel chez des patients avec cancer du sein métastatique HER2 positif (10). L'objectif primaire était de comparer le taux de réponse objectif (objective response rate (ORR)), l'hypothèse étant que le ratio de risque pour l'ORR est dans une marge d'équivalence prédéfinie (IC90% 0.80-1.25). Il s'agissait d'une étude randomisée (1:1), multicentrique, en double aveugle, parallèle, conduite selon le dessin suivant :



L'ORR est considéré comme sensible pour détecter une différence d'efficacité entre les 2 produits testés. Il est défini comme le pourcentage de patients dans chaque groupe qui présente une réponse complète ou partielle d'ici la semaine 25, confirmée à la semaine 33. La similarité entre les 2 produits a été démontrée, avec un ratio de risque pour l'ORR de 0.940 (IC90% 0.842-1.049) (10).

D'un point de vue sécurité, l'incidence d'effets indésirables, y compris graves, était similaire dans les 2 groupes, avec un petit avantage en faveur du PF-05280014 concernant la fréquence des EI de grade 3 et plus (21.2 vs 24.9%) (7, 10). A nouveau, le nombre de cas de pyrexie était légèrement supérieur dans le groupe PF-05280014 (13 [3.7%] vs 8 [2.3%] patients) (10). Cette problématique n'a toutefois pas été confirmée dans une étude spécifiquement dédiée, comparant la fréquence de pyrexie sous PF-05280014 versus trastuzumab-US (5 [6.2%] vs 11 patients [13.6%]) (7). D'un point de vue immunogénicité, seuls deux patients (un par groupe) ont été testés positifs pour des anticorps anti-médicament et neutralisants après début du traitement et durant toute l'étude (378 jours post randomisation), sans cas de réaction liée à la perfusion ou réaction anaphylactique. L'un d'entre eux était déjà positif initialement (baseline) (10).

Une autre étude de phase 3 (« supportive study ») a été conduite pour comparer le PF-05280014 (n=114) au trastuzumab-EU (n=112) en combinaison avec le docétaxel et la carboplatine dans un contexte néoadjuvant, avec cette fois un critère primaire de type pharmacocinétique, à savoir le pourcentage de patient ayant une concentration résiduelle après le cycle 5 supérieure à 20 µg/ml (11). L'efficacité, sécurité et immunogénicité étaient des critères secondaires. En termes statistiques, une non-infériorité a pu être démontrée sur le critère primaire pharmacocinétique. De même, les critères secondaires étaient comparables entre les 2 groupes. D'un point de vue sécurité, l'incidence d'effets indésirables, y compris graves, était similaire dans les 2 groupes. D'un point de vue immunogénicité, aucun patient du groupe PF-05280014 et un patient du groupe trastuzumab-EU avait des anticorps anti-médicament, qui était déjà positif pré-dose (11).

Ainsi les études conduites soutiennent une extrapolation des indications pour ce biosimilaire (7).

Association au pertuzumab (Perjeta®)

Extrait de l'information produit Suisse : « Perjeta est indiqué en association avec Herceptin et docétaxel dans le traitement de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement

récurrent [...] dans le traitement néoadjuvant de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif, localement avancé, inflammatoire ou d'un cancer du sein au stade précoce avec risque élevé de récurrence ».

L'information Suisse restreint donc l'association à l'Herceptin®, tandis que l'information européenne permet l'utilisation de trastuzumab.

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant l'association de Perjeta avec un biosimilaire du trastuzumab. Une étude in vitro sur des lignées cellulaires a montré qu'en présence de pertuzumab, les activités de liaison et biologiques du trastuzumab de référence et d'un biosimilaire (Alexa 488, trastuzumab-dkst) étaient similaires (12).

En conclusion, il existe en Suisse 2 biosimilaires de l'Herceptin® (trastuzumab) : le KANJINTI® (ABP 980, Amgen) et le Trazimera® (PF-05280014, Pfizer). Tous deux ont les mêmes indications. Tous deux ont démontré une comparabilité pharmaceutique, biologique et pharmacocinétique. Le développement clinique du KANJINTI® s'est basé sur une étude chez des patientes avec cancer du sein précoce HER2 positif dans un contexte néoadjuvant et adjuvant. Cette étude a démontré la non-infériorité des deux produits en prenant comme critère primaire la réponse complète pathologique, mais n'a pas permis d'exclure une non-supériorité, la borne supérieure de l'intervalle de confiance dépassant la marge prédéfinie. L'analyse des effets indésirables et de l'immunogénicité n'a pas révélé de problème particulier (pas d'anticorps neutralisant).

Le développement clinique du Trazimera® s'est basé sur une étude chez des patientes avec cancer du sein métastatique HER2 positif. Cette étude a démontré l'équivalence des deux produits en prenant comme critère primaire le taux de réponse objectif. L'analyse des effets indésirables et de l'immunogénicité n'a pas révélé de problème particulier (2 cas d'anticorps neutralisant, dont 1 présent baseline).

Références

1. Pivot X, Petit T. Can we establish a hierarchy among trastuzumab biosimilar candidates? Br J Cancer. 2018 Aug;119(3):263-5.
2. EMA. KANJINTI. Assessment report. 2018; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kanjinti-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Kolberg HC, Colleoni M, Santi P, Demetriou GS, Segui-Palmer MA, Fujiwara Y, et al. Totality of Scientific Evidence in the Development of ABP 980, a Biosimilar to Trastuzumab. Target Oncol. 2019 Dec;14(6):647-56.
4. 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 May;79(5):881-8.
5. von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, Morales S, Santi P, Tomasevic Z, 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. 2018 Jul;19(7):987-98.
6. Coory M, Thornton K. Randomised clinical endpoint studies for trastuzumab biosimilars: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2019 Jul;176(1):17-25.
7. EMA. Trazimera. Assessment report. 2018; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trazimera-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. Yin D, Barker KB, Li R, Meng X, Reich SD, Ricart AD, 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 Dec;78(6):1281-90.
9. Chen X, Li C, Ewesuedo R, Yin D. Population pharmacokinetics of PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab (Herceptin®) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2019 Jul;84(1):83-92.
10. Pegram MD, Bondarenko I, Zorzetto MMC, Hingmire S, Iwase H, Krivorotko PV, et al. PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) plus paclitaxel compared with reference trastuzumab plus paclitaxel for HER2-positive metastatic breast cancer: a randomised, double-blind study. Br J Cancer. 2019 Jan;120(2):172-82.
11. Lammers PE, Dank M, Masetti R, Abbas R, Hilton F, Coppola J, et al. Neoadjuvant PF-05280014 (a potential trastuzumab biosimilar) versus trastuzumab for operable HER2+ breast cancer. Br J Cancer. 2018 Aug;119(3):266-73.
12. Pimentel FF, Toledo JS, Gonçalves J, Alves LL, de Paula MI, de Andrade JM, et al. Abstract P5-05-08: Comparative evaluation of a trastuzumab biosimilar or originator trastuzumab in association with pertuzumab: Binding and biological activities in cell culture-based assays. Cancer Research. 2020;80(4 Supplement):P5-05-8-P5--8.

13. Giuliani J, Bonetti A. The Economic Impact of Biosimilars in Oncology and Hematology: The Case of Trastuzumab and Rituximab. *Anticancer Res.* 2019 Jul;39(7):3971-3.
14. Barbier L, Declerck P, Simoens S, Neven P, Vulto AG, Huys I. The arrival of biosimilar monoclonal antibodies in oncology: clinical studies for trastuzumab biosimilars. *Br J Cancer.* 2019 Jul;121(3):199-210.