

BIYOBENZER İLAÇLAR

Çağla KÜÇÜK*,Özlem Ateş Duru**,Esra Cansever Mutlu***,
Hande Kazak Sarılmışer****

ÖZET

Biyobenzer ilaçlar, saflık, güvenlik ve etkinlik açısından referans kaynağından klinik olarak anlamlı farklılıklara sahip olmayan lisanslı biyolojiklere (referans biyolojikler) oldukça benzer olduğu gösterilen biyolojikler olarak tanımlanmaktadır. Biyobenzerler, biyolojik kaynaklı ilaçlarla tedavisi olan hastalıklar açısından alternatif ilaçlar olarak üretilmektedir. Bu sayede kanser gibi spesifik hastalıklara yönelik tedaviler çeşitlilik kazanmaktadır. Örneğin meme kanseri için kullanılan biyobenzerler geliştirildikçe gelecekte bu hastalığın tedavilerine erişilebilirlik artacaktır ve bu gelişmeler de anti-HER2 ve anti-VEGF tedavisinin daha yaygın kullanımına olanak sağlayacaktır. Meme kanseri tedavisinde kullanılan Trastuzumab için, Avrupa patenti 2014'te, ABD patenti 2019'da sona ermiştir. Patent sürelerinin dolması bu biyobenzer ilaçların geliştirilmesini hızlandırmıştır. Bu derlemede öncelikle biyobenzerler hakkında genel bilgiler aktarılmış ve Göğüs/Meme kanseri için kullanılan biyobenzerler hakkında ayrıntılı tartışma gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Biyolojik ilaçlar, Biyobenzerler, Meme Kanseri, Trastuzumab, Monoklonal Antikor(mAb)*

*Makalenin Gönderim Tarihi: 04/02/2021, Makalenin Kabul Tarihi: 28/02/2021 Makale Türü: Araştırma

DOI: 10.20854/bujse.873028

****Sorumlu yazar: Nişantaşı Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, İstanbul

*Beykent Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, İstanbul.

**Nişantaşı Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul (ORCID ID: 0000-0001-8961-5113)

***Beykent Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, İstanbul

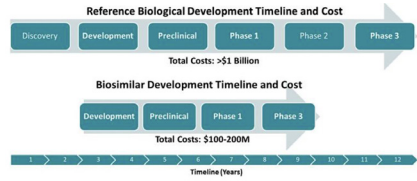
GİRİŞ

Biyolojik ilaçlar, canlı hücreler gibi biyolojik bir kaynaktan elde edilen aktif maddeler içerir ve bu ürünlerin moleküler yapıları büyük ve çok karmaşıktır.¹⁻³ Biyobenzerler de canlı ve rekombinant hücreler tarafından çok adımlı bir üretim süreciyle üretilen oldukça karmaşık protein esaslı terapötiklerdir.⁴ Bununla birlikte, küçük moleküllü ilaçların jeneriklerinden farklı olarak biyobenzerler referans ürünleriyle birebir aynı değildir, çünkü farklı üreticiler farklı hücre dizileri kullanarak üretim ve saflaştırma süreçlerinde farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar biyobenzerlerde referansa kıyasla küçük yapısal farklılıklara yol açar.⁵ Biyobenzer ve referans biyolojik ilaçların kalite profilleri, fizikokimyasal ve fonksiyonel kritik kalite özelliklerine (CQA-Critical Quality Attributes), proses koşullarına büyük ölçüde bağlıdır. Özellikle hücreleri hedef alan ilaçlar hücreler için oldukça hassastır. Bu yüzden referans alınan biyolojige en yakın biyobenzerin üretilmesi büyük önem arz eder.^{2,6}

Biyobenzerler, lisanslı biyolojik ilaçları referans alan, resmi olarak FDA [U.S. Food and Drug Administration: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi], EMA [European Medicines Agency: Avrupa İlaç Ajansı] tarafından onaylanan versiyonlardır.^{1,7,8} Biyobenzerlerin referans aldığı biyolojik için yapılan tüm araştırmalar yapılarak kalite, güvenlik ve etkinlik bakımından benzerliği kanıtlanmalıdır. Biyobenzerler referans ürünleriyle aynı amino asit sekanslarına sahip olsalar da 3 boyutlu yapı, glikosilasyon bölgeleri, izomer profilleri ve protein agregasyonu bakımından farklılık gösterirler.^{9,10} Bunlarla birlikte biyobenzerler, biyolojilere kıyasla daha kısa bir onay sürecine sahiptir ve geliştirme maliyetleri biyolojik ilaçların geliştirme maliyetinin %10-%20'si kadar olabilir.¹¹ Biyolojikler ve biyobenzerlerin geliştirilme aşamalarındaki farklılıklara bağlı olarak ortaya çıkan bu durum Şekil 1'de özetlenmiştir. Biyobenzer onay yolu, referans biyolojik ilacın standart onay yolundan farklılık göstermektedir ve bu da maliyeti etkilemektedir. Standart biyolojik ilaçların onay yolu moleküllerin geliştirilmesinden 3. aşamaya kadar yaklaşık 12 yıldır. Standart biyolojik ilaçların onay yolunu izleyen moleküller, New Drug Application (IND) olarak sunulur, güvenlik verilerinin toplanması ve doz aralığının saptanması için 1. aşamaya girer. Bu aşamadan başarılı olarak geçerse 2. aşama, yani moleküllerin etkinliğinin hastalarda belirlendiği ve yan etki profilinin araştırıldığı aşamaya geçilir. Bu aşama da başarı ile tamamlandıktan sonra etkinliğinin ve yan etkilerinin daha geniş bir hasta popülasyonunda değerlendirildiği 3. aşamaya ilerlenir. Biyobenzer ilaç molekülleri, böylelikle, kısaltılmış bir düzenleyici yol izler. Buradaki en önemli etken biyobenzer ile referans

ürün arasında iyi bir karşılaştırılabilirlik (comparability) çalışmasının yapılmış olmasıdır. Geniş ve detaylı bir karşılaştırılabilirlik programı ile klinik çalışmalar nispeten kısaltılabilir.¹²

Biyobenzerler, referans ürünün özelliklerine sahip pazarlanan moleküllerin benzerleri olduğu için, herhangi bir keşif aşaması veya moleküllerin ilk etkinliklerinin gözlemlenmesi gerekmez (aşama 2 gerekmez), bu nedenle geliştirme yolu 8 yıla veya daha azına kısaltılır.⁷ Bu durum her ülkenin ilaç pazarına yaptığı harcamaya etki eder. Aynı zamanda doktorlar için hastalara uygulanabilecek tedavi çeşidinde alternatif sağlar.¹³



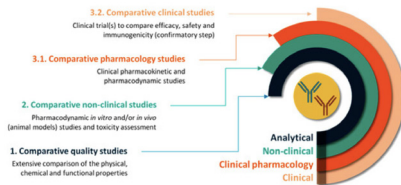
Şekil 1. Biyolojik ilaç geliştirme ve biyobenzer ilaç geliştirme aşamalarının karşılaştırılması.⁷

Biyobenzerlerin düzenleyici onay süreçlerindeki küresel farklılıklar Tablo 1'de listelenmiştir.¹⁴ Küresel olarak, biyobenzerlerin geliştirilmesi ve onaylanmasına yönelik düzenleyici beklentiler tamamen uyumlu değildir. Biyobenzerlerin kabul mevzuatı ve rehberi bölgesel ve ülkeye özgü olarak geliştirme ve uygulamanın farklı aşamalarda. Sonuç olarak, referans ürünün seçimi, terminoloji ve analitik, klinik olmayan veya klinik karşılaştırmalı çalışmaların tasarımı dahil olmak üzere biyobenzer geliştirilmesinin belirli yönlerinde küresel uyum yoktur. Bununla birlikte yasal gereklilikler üzerine küresel anlaşma, dünya çapında biyobenzerlerin geliştirilmesini ve üretimini optimize edecek şekilde geliştirilmeye çalışılmıştır.

| Düzenleyici kurum | Tanım ve temel kriterler |
|-------------------|---|
| EMA (EMA, 2015) | EEA'ya halihazırda izin verilen bir ürünün (referans tıbbi ürün) etkin maddesinin bir versiyonuna içeren biyolojik bir tıbbi ürün |
| FDA (FDA, 2015) | Klinik olarak aktif olmayan bileşenlerdeki küçük farklılıklara rağmen ABD lisanslı bir referans ürüne oldukça benzer olan ve biyolojik ürün ile referans ürün arasında güvenlik, saflık ve etki açısından klinik olarak anlamlı farklar bulunmayan biyolojik bir ürün |
| WHO (WHO, 2016) | Halihazırda lisanslı bir referans ürüne kalite, güvenlik ve etkinlik açısından benzer bir biyoterpötik ürün |

(EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; WHO, World Health Organization; EEA, European Economic Area).

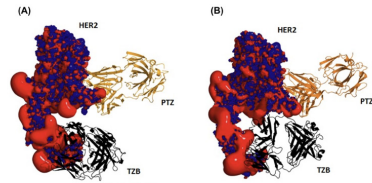
Bunla birlikte alternatif olarak firmalar biyobenzer ilaç geliştirme çalışmalarını hızlandırmışlardır.³⁴ Meme kanseri için insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) pozitifliği yüksek dereceli histoloji, lenf nodu tutulumu, daha yüksek hastalık nüksetmesi ve mortalite oranları ile ilişkisi nedeniyle kötü prognoz çerçevesi oluşturmaktadır.³⁵ Meme kanserine karşı bir monoklonal antikor olan trastuzumab (Herceptin Roche/ Genentech GmbH), bu hastalığın doğal seyirini değiştiren ve HER2 proteinini hedefleyen etkili bir ilaçtır.^{5, 35, 36} Trastuzumab biyobenzerinin yanı sıra tedavide, tümör anjiyogenezini bloke edebilen bevacizumab (vasküler endotelial büyüme faktörünü bağlayan bir monoklonal antikor – VEGF) da kullanılmaktadır.^{24, 32} Günümüzde, mAb'lerden trastuzumab ve pertuzumab dahil olmak üzere birçok anti-HER 2 ajanı klinik olarak kullanılmaktadır. Trastuzumab insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) -pozitif metastatik meme kanseri için bir monoterapi, kemoterapi veya hormon tedavisi ile birlikte kullanılabilir.^{17, 35} Bunlarla birlikte FDA ve EMA tarafından onaylanan trastuzumab biyobenzerleri hastalık tedavisini daha erişilebilir bir hale getirmişlerdir.³⁵ Meme kanseri tedavisi, ek tedavi veya tedaviyle ilişkili yan etkilerin önlenmesinde belirtilen günümüzde kullanılmakta olan EMA ve FDA'den 2018'e kadar onaylı biyobenzerler Tablo 3. de verilmektedir.^{32,37} Trastuzumab biyobenzerinin referans ürününe benzeyen biyobenzerliğini göstermek için gereken karşılaştırılabilirlik alıştırmasının aşamalı süreci ise Şekil 2. de görülmektedir.^{37, 38} Her adımda gerekli olan verilerin kapsamı ve niteliği, önceki adımlarda elde edilen sonuçlara bağlıdır, böylece klinik verimlilikteki herhangi bir farklılık önlenmektedir. FDA ve EMA tarafından biyobenzer geliştirilmesine yönelik aşamalı bir yaklaşıma atıfta bulunulmuştur.



Şekil 2. Bir trastuzumab biyobenzerinin referans ürününe benzeyen biyobenzerliğini göstermek için gereken karşılaştırılabilirlik alıştırmasının aşamalı süreci.³⁷

Trastuzumab, SB3, kemoterapi ile neoadjuvan tedavi olarak uygulandığında ve adjuvan olarak devam ettiğinde tümör küçülmesi, nüks ve hayatta kalma açısından tedaviye faydalar sağlamaktadır ve adjuvan

tedavi olarak uygulandığında³⁹, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) -pozitif erken evre meme kanseri için çok etkili olduğu görülmüştür.^{31, 40, 41} Trastuzumab ve pertuzumab ile ikili blokaj afinitesinden faydalanarak HER2+ meme kanseri hastalarının tedavisinde kullanılmak için onaylanmıştır.⁴²⁻⁴⁴ Yapılan simülasyonlarla, pertuzumab ve trastuzumab klinik sinerjizminin, kısmen HER2 üzerinde birlikte lokalize olduklarında iki antikor arasındaki işbirlikçi etkileşimlerden kaynaklanan bir afinite etkisi ile blokaj yaptığı ileri sürülmüştür.^{24, 45} Şekil 3. de bu afinite simülasyonunu verilmektedir.



Şekil 3.

Neoadjuvan tedavide tümör kütesini küçültmek ameliyat etmeye olanak sağlamasının yanında, kanserli dokunun normal dokudan daha kolay ayırt edilmesini de sağlamaktadır. Adjuvan kemoterapi ameliyat sonrası kanserin tekrarlama ihtimalini azaltıcı koruyucu bir uygulamadır. Neoadjuvan-adjuvan tedavisi uygulanan HER2-pozitif erken meme kanserinde SB3 (önerilen bir trastuzumab biyobenzeri) ve trastuzumab referans ürününe karşılaştıran bir faz III çalışmasında Xavier Pivot, ve arkadaşları, tarafından nihai güvenlik, immünojenite ve hayatta kalma sonuçlarını detaylı incelenmiştir.^{40, 46, 47}

Bir Trastuzumab biyobenzeri olan SB3'ün biyolojik karakterizasyonu ve referans ürün özelliklerindeki değişikliklerinin değerlendirilmesi yapılırken örnek olarak geçtiği aşamalar aşağıda verilmiştir.

- o Hücre Hatları ve Hücre Kültürü çalışmaları.
- o Anti-proliferasyon Deneyi.
- o Antikor Bağımlı Hücre Aracılı Sitotoksinite (ADCC) Testi
- o HER2 Bağlanma Deneyi
- o HER2 Hücre Dışı Alan (ECD) Dökülme Ölçümü
- o Antikor Bağımlı Hücre Aracılı Fagositoz (ADCP)
- o Akt Fosforilasyon Ölçümünün Engellenmesi
- o HER2 / HER3 Dimerizasyonu
- o Apoptoz
- o C1q Bağlanma Deneyi
- o FcRn Bağlanma Deneyi

- o FcγRIa Bağlanma Deneyi
- o FcγRIIa Bağlanma Deneyi
- o FcγRIIb Bağlanma Deneyi
- o FcγRIIIa Bağlanma Deneyi
- o 2-Aminobenzamid Etiketleme ve HILIC-UPLC

Analizi ile Glikosilasyon Profili belirlenmesi çalışmaları yapılarak referans ürün ile karşılaştırılması gerçekleştirilmektedir.^{48,49}

Bu aşamalarla beraber bir biyobenzerin risk değerlendirmesi ve CQA sınıflandırması yapılır.

Lee Jae Hee ve ekip arkadaşları SB3'ün biyolojik aktivitesi için kalite hedefinin belirlenmesi için çalışmaları da gerçekleştirmiştir.⁴⁸

SONUÇ

Biyobenzerlerin önemi kullanıldığı hastalıklarda sağladığı tedavi alternatifleri ile her geçen gün artmaktadır. Biyolojik ilaçlara ulaşımın zorluğu ve ekonomik kaygılar sebebi ile hastalıkların tedavisini sınırlarken biyobenzerler bu sınırları yıkmayı belli bir seviyede başarmıştır. Biyolojik ilaçların patent sürelerinin dolması ile biyolojik ilaçların yerini almasının kolaylaştırılması için EMA, FDA ve WHO gibi kuruluşlar tarafından kılavuzların oluşturulması ile bu alana destek her geçen gün artmaktadır. SB3, SB2 gibi biyobenzerlerin meme, mide vb. kanserlerde kullanımı ve romatoid artrit, osteoporoz ve gen tedavisi gibi önemli hastalıklarda da kullanımı artmaktadır.^{50,51} Özellikle spesifik hastalıkların tedavisinde kullanılacak bu ilaçların geliştirilmesi için çalışmalar global olarak hızla devam etmektedir. Bu alanda çalışan Türk bilim insanları da çalışmaları ile bu alana birçok katkı sağlamaktadır ve yerli biyobenzer çalışmaları TÜBİTAK başta olmak üzere belli kuruluşlar tarafından devam ettirilmektedir. Bu alanda yerli olarak çalışmaların yürütülmesi çok önemlidir.

KAYNAKÇA

- [1]. Stîle, A.; Jørgensen, F.; Horák, P.; Peppard, J.; Kohl, S., Biosimilar medicines. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2019, 26 (2), 117-118.
- [2]. Camacho, L. H.; Frost, C. P.; Abella, E.; Morrow, P. K.; Whittaker, S., Biosimilars 101: considerations for US oncologists in clinical practice. *Cancer medicine* 2014, 3 (4), 889-899.
- [3]. Cazap, E.; Jacobs, I.; McBride, A.; Popovian, R.; Sikora, K., Global acceptance of biosimilars: Importance of regulatory consistency, education, and trust. *The oncologist* 2018, 23 (10), 1188.
- [4]. Bellinvia, S.; Edwards, C. J., Explaining biosimilars and how reverse engineering plays a critical role in their development. *Expert Opinion on Drug Discovery* 2020, 1-7.
- [5]. Migliavacca Zucchetti, B.; Nicolò, E.; Curigliano, G., Biosimilars for breast cancer. *Expert opinion on biological therapy* 2019, 19 (10), 1015-1021.
- [6]. Schiestl, M.; Ranganna, G.; Watson, K.; Jung, B.; Roth, K.; Capsius, B.; Trieb, M.; Bias, P.; Maréchal-Jamil, J., The Path Towards a Tailored Clinical Biosimilar Development. *BioDrugs* 2020, 34 (3), 297.
- [7]. Agbogbo, F. K.; Ecker, D. M.; Farrand, A.; Han, K.; Khoury, A.; Martin, A.; McCool, J.; Rasche, U.; Rau, T. D.; Schmidt, D., Current perspectives on biosimilars. *Journal of industrial microbiology & biotechnology* 2019, 46 (9-10), 1297-1311.
- [8]. Leung, L. K.; Mok, K.; Liu, C.; Chan, S. L., What do oncologists need to know about biosimilar products? *Chinese journal of cancer* 2016, 35 (1), 91.
- [9]. Kadam, V.; Bagde, S.; Karpe, M.; Kadam, V., A comprehensive overview on biosimilars. *Current Protein and Peptide Science* 2016, 17 (8), 756-761.
- [10]. Lyman, G. H., Emerging opportunities and challenges of biosimilars in oncology practice. *American Society of Clinical Oncology*: 2017.
- [11]. Kim, Y.; Kwon, H.-Y.; Godman, B.; Moorkens, E.; Simoens, S.; Bae, S., Uptake of Biosimilar Infliximab in the UK, France, Japan, and Korea: Budget Savings or Market Expansion Across Countries? *Frontiers in Pharmacology* 2020, 11.
- [12]. Administration, U. F. a. D. Silver Spring (MD): US Department of Health and Human Services. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapötikBiologicApplications/Biosimilars/ucm580429.htm#abbr>
- [13]. Bielsky, M.-C.; Cook, A.; Wallington, A.; Exley, A.; Kausser, S.; Hay, J. L.; Both, L.; Brown, D., Streamlined approval of biosimilars: moving on from the confirmatory efficacy trial. *Drug Discovery Today* 2020.
- [14]. Kirchhoff, C. F.; Wang, X. Z. M.; Conlon, H. D.; Anderson, S.; Ryan, A. M.; Bose, A., Biosimilars: key regulatory considerations and similarity assessment tools. *Biotechnology and Bioengineering* 2017, 114 (12), 2696-2705.
- [15]. Sharma, A.; Kumar, N.; Kuppermann, B. D.; Bandello, F.; Loewenstein, A., Understanding biosimilars and its regulatory aspects across the globe: an ophthalmology perspective. *British Journal of Ophthalmology* 2020, 104 (1), 2-7.

- [16]. Declerck, P.; Danesi, R.; Petersel, D.; Jacobs, I., The language of biosimilars: clarification, definitions, and regulatory aspects. *Drugs* 2017, 77 (6), 671-677.
- [17]. Konstantinidou, S.; Paspiliou, A.; Kokkotou, E., Current and future roles of biosimilars in oncology practice. *Oncology Letters* 2020, 19 (1), 45-51.
- [18]. Li, J.; Florian, J.; Campbell, E.; Schriber, S. J.; Bai, J. P.; Weaver, J. L.; Hyland, P. L.; Thway, T. M.; Matta, M. K.; Lankapalli, R. H., Advancing biosimilar development using pharmacodynamic biomarkers in clinical pharmacology studies. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2020, 107 (1), 40.
- [19]. Edwards, C. J.; Bellinva, S., Biosimilars. *Lupus* 2020, 29 (6), 525-532.
- [20]. Hung, A.; Vu, Q.; Mostovoy, L., A systematic review of US biosimilar approvals: what evidence does the FDA require and how are manufacturers responding? *Journal of managed care & specialty pharmacy* 2017, 23 (12), 1234-1244.
- [21]. Wolff-Holz, E.; Tiitso, K.; Vlemingx, C.; Weise, M., Evolution of the EU biosimilar framework: Past and future. *BioDrugs* 2019, 1-14.
- [22]. Cohen, H. P.; McCabe, D., The Importance of Countering Biosimilar Disparagement and Misinformation. *BioDrugs* 2020, 34 (4), 407-414.
- [23]. Yang, J.; Yu, S.; Yang, Z.; Yan, Y.; Chen, Y.; Zeng, H.; Ma, F.; Shi, Y.; Shi, Y.; Zhang, Z., Efficacy and safety of anti-cancer biosimilars compared to reference biologics in oncology: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BioDrugs* 2019, 1-15.
- [24]. Pimentel, F. F.; Morgan, G.; Tiezzi, D. G.; de Andrade, J. M., Development of new formulations of biologics: expectations, immunogenicity, and safety for subcutaneous trastuzumab. *Pharmaceutical medicine* 2018, 32 (5), 319-325.
- [25]. Nixon, N.; Hannouf, M.; Verma, S., The evolution of biosimilars in oncology, with a focus on trastuzumab. *Current Oncology* 2018, 25 (Suppl 1), S171.
- [26]. Patel, K. B.; Arantes Jr, L. H.; Tang, W. Y.; Fung, S., The role of biosimilars in value-based oncology care. *Cancer management and research* 2018, 10, 4591
- [27]. Pivot, X.; Petit, T., Can we establish a hierarchy among trastuzumab biosimilar candidates? *Nature Publishing Group*: 2018.
- [28]. Geskin, L. J., Monoclonal antibodies. *Dermatologic clinics* 2015, 33 (4), 777-786.
- [29]. Trapani, D.; Curigliano, G., How can biosimilars change the trajectory of breast cancer therapy? *Taylor & Francis*: 2020.
- [30]. Lamb, Y. N., SB3 (Ontruzant®): a trastuzumab biosimilar. *BioDrugs* 2018, 32 (3), 293-296
- [31]. Lüftner, D.; Lyman, G. H.; Gonçalves, J.; Pivot, X.; Seo, M., Biologic Drug Quality Assurance to Optimize HER2+ Breast Cancer Treatment: Insights from Development of the Trastuzumab Biosimilar SB3. *Targeted oncology* 2020, 1-9.
- [32]. Blackwell, K.; Gligorov, J.; Jacobs, I.; Twelves, C., The global need for a trastuzumab biosimilar for patients with HER2-positive breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2018, 18 (2), 95-113.

- [32]. Blackwell, K.; Gligorov, J.; Jacobs, I.; Twelves, C., The global need for a trastuzumab biosimilar for patients with HER2-positive breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2018, 18 (2), 95-113.
- [33]. Serna-Gallegos, T. R.; La-Fargue, C. J.; Tewari, K. S., The ecstasy of gold: patent expirations for trastuzumab, bevacizumab, rituximab, and cetuximab. *Recent patents on biotechnology* 2018, 12 (2), 101-112.
- [34]. Miller, E. M.; Schwartzberg, L. S., Biosimilars for breast cancer: a review of HER2-targeted antibodies in the United States. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2019, 11, 1758835919887044.
- [35]. Tesch, M. E.; Gelmon, K. A., Targeting HER2 in Breast Cancer: Latest Developments on Treatment Sequencing and the Introduction of Biosimilars. *Drugs* 2020, 1-20.
- [36]. Jacobs, I.; Ewesuedo, R.; Lula, S.; Zacharchuk, C., Biosimilars for the treatment of cancer: a systematic review of published evidence. *BioDrugs* 2017, 31 (1), 1-36.
- [37]. Uifălean, A.; Ilieș, M.; Nicoară, R.; Rus, L. M.; Hegheș, S. C.; Iuga, C.-A., Concepts and challenges of biosimilars in breast cancer: the emergence of trastuzumab biosimilars. *Pharmaceutics* 2018, 10 (4), 168.
- [38]. Stebbing, J.; Mainwaring, P. N.; Curigliano, G.; Pegram, M.; Latymer, M.; Bair, A. H.; Rugo, H. S., Understanding the Role of Comparative Clinical Studies in the Development of Oncology Biosimilars. *Journal of Clinical Oncology* 2020, 38 (10), 1070.
- [39]. Pivot, X.; Pegram, M. D.; Cortes, J.; Lüftner, D.; Rugo, H. S.; Lyman, G. H.; Curigliano, G.; Bondarenko, I.; Dvorkin, M.; Yoon, Y. C., Four-year follow-up of a phase III study comparing SB3 (trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab in HER2-positive early or locally advanced breast cancer in neoadjuvant setting. *American Society of Clinical Oncology*: 2020.
- [40]. Pivot, X.; Bondarenko, I.; Nowecki, Z.; Dvorkin, M.; Trishkina, E.; Ahn, J.-H.; Im, S.-A.; Sarosiek, T.; Chatterjee, S.; Wojtukiewicz, M., 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. *European Journal of Cancer* 2018, 93, 19-27.
- [41]. Yun, J.; Kim, J.; Chung, J.; Hwang, S.-J.; Park, S. J., Extended Stability of Reconstituted and Diluted SB3 (Trastuzumab Biosimilar) Assessed by Physicochemical and Biological Properties. *Advances in therapy* 2019, 36 (7), 1700-1714.
- [42]. Berg, T.; Jensen, M.-B.; Jakobsen, E. H.; Al-Rawi, S.; Kenholm, J.; Andersson, M., Neoadjuvant chemotherapy and HER2 dual blockade including biosimilar trastuzumab (SB3) for HER2-positive early breast cancer: Population based real world data from the Danish Breast Cancer Group (DBCG). *The Breast* 2020, 54, 242-247.
- [43]. Hurvitz, S. A.; Martin, M.; Symmans, W. F.; Jung, K. H.; Huang, C.-S.; Thompson, A. M.; Harbeck, N.; Valero, V.; Stroyakovskiy, D.; Wildiers, H., Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018, 19 (1), 115-126.
- [44]. Pivot, X.; Pegram, M.; Cortes, J.; Lüftner, D.; Lyman, G. H.; Curigliano, G.; Bondarenko, I.; Yoon, Y. C.; Kim, Y.; Kim, C., Three-year follow-up from a phase 3 study of SB3 (a trastuzumab biosimilar) versus reference trastuzumab in the neoadjuvant setting for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *European Journal of Cancer* 2019, 120, 1-9.

[45]. Von Minckwitz, G.; Procter, M.; De Azambuja, E.; Zardavas, D.; Benyunes, M.; Viale, G.; Suter, T.; Arahmani, A.; Rouchet, N.; Clark, E., Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2017, 377 (2), 122-131.

[46]. Del Re, M.; Del Mastro, L., Biosimilars in oncology. Focus on SB3 studies. *Recenti progressi in medicina* 2018, 109 (11), 531-539.

[47]. Pivot, X.; Bondarenko, I.; Petit, T.; Curtit, E., Milestones over the development of SB3, a trastuzumab biosimilar. *Future Oncology* 2018, 14 (27), 2795-2803.

[48]. Lee, J. H.; Paek, K.; Moon, J. H.; Ham, S.; Song, J.; Kim, S., Biological characterization of SB3, a trastuzumab biosimilar, and the influence of changes in reference product characteristics on the similarity assessment. *BioDrugs* 2019, 33 (4), 411-422.

[49]. Paek, K.; Kim, G.-w.; Ahn, S. Y.; Lim, J. H.; Jung, D.; Kim, S.; Lee, J. H., Assessment of the Molecular Mechanism of Action of SB3, a Trastuzumab Biosimilar. *BioDrugs* 2019, 33 (6), 661-671.

[50]. Minisola, S.; Cipriani, C.; Grotta, G. D.; Colangelo, L.; Occhiuto, M.; Biondi, P.; Sonato, C.; Vigna, E.; Cilli, M.; Pepe, J., Update on the safety and efficacy of teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2019, 11, 1759720X19877994.

[51]. Mahajan, T. D.; Mikuls, T. R., Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology* 2018, 30 (3), 231.