

Artigo de Revisão

IMPACTO DOS MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES UTILIZADOS NA IMUNOTERAPIA CONTRA O CÂNCER DE MAMA NO BRASIL

Autores: Debora Queila Brandão Dias¹; Carina Rocha Souza Kudo¹; Prof. Dr. Daniel Moreno Garcia^{2,A}

¹Discente da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, Brasil.

²Docente da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, Brasil.

Informações do artigo

Palavras Chave:
Biossimilar,
Câncer de mama;
Anticorpos monoclonais.

Resumo

O desenvolvimento de medicamentos biossimilares tem sido uma solução inovadora na área da saúde, pois tem oferecido oportunidade de crescimento e avanço biotecnológico para as indústrias farmacêuticas, assim como novas opções de tratamento para pacientes oncológicos. O HER2 é um alvo terapêutico clinicamente estabelecido na terapia contra a neoplasia maligna da mama, estima-se que a superexpressão de HER2 ocorre em aproximadamente 20% dos casos de carcinoma mamário; diversos medicamentos biológicos estão em desenvolvimento, porém atualmente apenas alguns anticorpos monoclonais foram autorizados no Brasil para o tratamento de câncer de mama positivo para HER2, incluindo trastuzumabe, pertuzumabe, trastuzumabe entansina (T-DM1) e CT-P6. Com a aprovação de novas moléculas e expiração das patentes destes fármacos, houve um aumento das opções de produtos biológicos disponíveis a custos potencialmente mais baixos. O presente estudo é uma revisão bibliográfica, que possui como objetivo abordar sobre a terapia-alvo realizada com biossimilares no tratamento da neoplasia da mama com superexpressão do HER2 que possui um dos piores prognósticos em relação aos demais subtipos. Posteriormente apresentamos estudos sobre a eficácia clínica dos anticorpos monoclonais aprovados pela ANVISA. Em conclusão, estudos têm comprovado os benefícios no uso de biossimilares quando adicionados à quimioterapia adjuvante e neoadjuvante, melhorando significativamente a sobrevida do paciente. O tratamento do câncer de mama metastático positivo para HER2, foi desenvolvido com anticorpos monoclonais humanizados, os quais aumentam significativamente o resultado e eficácia da terapêutica e, devido aos excelentes resultados apresentados, novos medicamentos direcionados ao HER2 estão em desenvolvimento.

^AAutor correspondente

Daniel Moreno Garcia – E-mail: danielm-g@hotmail.com - ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0060-6865>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i1.80> - Artigo recebido em: 22 de outubro de 2019 ; aceito em 12 de fevereiro de 2020 ; publicado em 10 de março de 2020. Brazilian Journal of Natural Sciences, Vol. 3, N.1, março 2020. Disponível online a partir de 10 de março de 2020, ISSN 2595-0584. www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Article ID

Keywords:
Biosimilar;
Breast cancer;
Monoclonal antibodies.

Abstract

The development of biosimilar medicines has been an innovative health-care solution, as it has provided opportunities for biotechnological growth and advancement for the pharmaceutical industries, as well as new treatment options for cancer patients. HER2 is a clinically established therapeutic target in therapy against breast malignancy; it is estimated that HER2 overexpression occurs in approximately 20% of breast carcinoma cases; several biological drugs are under development, but currently only a few monoclonal antibodies have been authorized in Brazil for the treatment of HER2 positive breast cancer, including trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine (T-DM1) and CT-P6. With the approval of new molecules and the expiration of these drugs patents, there was an increase in biological product options available at potentially lower costs. The present study is a literature review that aims to address the biosimilar target therapy in the treatment of HER2 overexpressed breast cancer, which has one of the worst prognoses in relation to the other subtypes. Subsequently, we present studies on the clinical efficacy of ANVISA approved monoclonal antibodies. In conclusion, studies have proven the benefits of using biosimilars when added to adjuvant and neoadjuvant chemotherapy, significantly improving patient survival. The treatment for HER2-positive metastatic breast cancer has been developed with humanized monoclonal antibodies, which significantly increase the outcome and effectiveness of therapy, and due to the excellent results presented, new HER2-targeted drugs are under development.

Introdução

O câncer é uma doença crônica degenerativa onde ocorre uma falha nos mecanismos que regulam o crescimento normal das células, levando a proliferação desordenada, incontrolável e agressiva de células anormais e, eventualmente, pode disseminar-se para outras áreas do corpo [1].

Através de recentes estudos oncológicos, a diferença entre os tipos de câncer de mama ficou específica e objetiva, segundo a FEMAMA (Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama) o câncer pode ser classificado em 4 tipos, são eles: Luminal A, Luminal B, HER2 e Triplo negativo [2].

O Luminal A possui receptores hormonais como estrogênio e progesterona positivos, cujo desenvolvimento celular é lento. O Luminal B apresenta receptores estrogênio e/ou progesterona positivos, cujo desenvolvimento é mais acelerado em comparação ao Luminal A. O subtipo HER2, possui alta expressão da proteína HER2, não expressam receptores hormonais

e apresenta o segundo pior prognóstico em relação aos demais. E o Triplo negativo, não expressa receptores hormonais e HER2, sendo negativo para estrogênio, progesterona e HER2. Este tipo de câncer possui o pior prognóstico, pois, o aumento do crescimento celular é acelerado, os pacientes não respondem ao tratamento com o uso das terapias hormonais, terapia anti-HER2 e dos inibidores de aromatase. A origem desse tipo de tumor não é esclarecida o que dificulta a busca por medicamentos eficazes. Devido a essas condições as chances de produção de metástases e recidiva são ampliadas [3].

O câncer de mama é uma das neoplasias mais frequentes entre o gênero feminino, sendo estimadas 522 mil mortes em 2012, o que representa 14,7% de todos os óbitos [4]. Mesmo com a evolução da biotecnologia, centros médicos especializados e indústrias farmacêuticas, é notável um alto índice de mortalidade em portadores de carcinoma mamário metastático que recebem o tratamento convencional, identificando assim a necessidade de novas pesquisas e estudos clínicos para o desenvolvimento de novos métodos de

tratamento mais assertivo aos pacientes [5].

O INCA - Instituto Nacional do Câncer, analisa índices periodicamente para o acompanhamento da mortalidade de pacientes com tumor maligno em diversos estados do Brasil. Calcula-se que no ano de 2017 houveram 16.724 óbitos por câncer de mama, representando 16,1% dos casos da doença e estima-se que entre os anos de 2018 a 2019, aproximadamente 59.700 novos casos de neoplasia da mama surgirão entre mulheres brasileiras, totalizando 29,5% dos quadros. Com o envelhecimento da população e estilo de vida irregular em que as pessoas vêm adotando nos últimos anos, a tendência é que este cenário aumente consideravelmente [4].

Recentemente existem tratamentos e diagnósticos aptos a identificar um quadro clínico de câncer durante seu desenvolvimento, porém a indisponibilidade de atendimento médico ou até recursos financeiros públicos podem postergar este diagnóstico nas fases iniciais, dificultando o início do tratamento para o paciente, colaborando então com a redução de sobrevida dos pacientes por esta patologia em específico. Este tem sido um desafio proeminente para o governo brasileiro, assim como de diversos países emergentes [6].

As alternativas terapêuticas para o tratamento do câncer são complexas e são realizadas de acordo com o estágio da doença, existem várias hipóteses, que incluem, cirurgia, hormonioterapia, radioterapia (RxT), quimioterapia (QT), terapia alvo específica ou combinação de duas ou mais modalidades [7].

Com os avanços biotecnológicos, surgiram métodos de engenharia genética para a produção de novos fármacos a partir da manipulação do DNA, sendo possível realizar a troca de material genético entre diferentes estruturas e viabilizando a síntese de novas moléculas de DNA, ou seja, DNA recombinante (rDNA) [8].

Com o deferimento e comercialização dos fármacos biológicos, houve uma evolução considerável nos tratamentos oncológicos, proporcionando maior qualidade de vida aos pacientes. Após a expiração de algumas patentes dos biofármacos, foi possível a comercialização de medicamentos biossimilares, diminuindo custos nos sistemas de saúde e viabilizando o acesso ao tratamento [9,10].

Metodologia

Realizou-se um estudo bibliográfico com o obje-

tivo de descrever os principais biossimilares disponíveis atualmente utilizados para o tratamento do câncer de mama HER2. Para a realização do estudo, foi elaborado um levantamento de pesquisas em artigos científicos obtidos nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e National Library of Medicine (PUBMED). Utilizou-se as seguintes palavras-chave: “Biosimilar”, “Breast cancer” e “Monoclonal antibodies”. Após uma pré-seleção dos títulos e resumos, a eleição de artigo constituiu na realização da leitura integral da publicação. Pesquisou-se 138 estudos, os principais foram publicados no período de 2010 a 2019, entre eles, 55 foram selecionados; desconsiderou-se os textos duplicados ou que eram irrelevantes ao tema.

Resultados

Os anticorpos monoclonais em análise são utilizados por mulheres para tratar o câncer de mama metastático. O desenvolvimento desses medicamentos apresenta um grande avanço na área oncológica e sua terapêutica promove qualidade na sobrevida dos pacientes. Além disso, o tratamento com biossimilares apresentam melhores resultados quando são associados a outras terapias antineoplásicas. Realizou-se um levantamento bibliográfico onde foram selecionados 13 estudos sobre a eficácia dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer de mama, em seguidas os dados analisados foram compilados na **Tabela 1**.

Discussão

Discussão dos Resultados

O objetivo de desenvolver medicamentos biossimilares é reduzir o custo e aumentar o acesso para as pessoas receberem o que há de mais eficaz e moderno no tratamento do câncer e de outras doenças crônicas.

Estudos evidenciaram benefícios clínicos no uso da terapia anti-HER2 utilizada em mulheres com neoplasia nos estágios inicial e metastático. O trastuzumabe reduziu pela metade o risco de óbito entre pacientes que possuíam o câncer de mama HER2+. Além disso, foi comprovado um aumento na taxa de sobrevida quando combinado à quimioterapia e diminuição do risco de recidiva, apresentou melhora

no tempo estimado de sobrevida global em pacientes diagnosticados com carcinoma mamário precoce.

Como o trastuzumabe é guiado somente para as células que possuem amplificação do HER2 os efeitos colaterais quase não existem em relação a quimioterapia convencional que causa efeitos agressivos, como

alopecia, mielossupressão, náuseas, vômitos e diarreia. Porém, foi relatado que em 1,4% das mulheres com o tumor metastático tiveram cardiotoxicidade, quando utilizado o trastuzumabe como monoterapia [24].

Tabela 1 – Comprovação da eficácia do uso de biossimilares no tratamento do câncer de mama a partir da análise de artigos científicos publicados no período de 2010 a 2019.

ANO	AUTOR	MÉTODOS	RESULTADOS
2010	Macedo et al.11	Foi desenvolvido um modelo de Markov, a partir de um estudo HERA, para avaliar a eficácia do trastuzumabe durante 1 ano versus o tratamento base em pacientes com câncer de mama HER2 positivo, em estágios iniciais.	O trastuzumabe diminuiu o risco de recidiva em 49% e de metástase em 48%.
2010	Costa et al.12	Análise dos dados publicados sobre a eficácia e segurança cardíaca dos ensaios adjuvantes de trastuzumabe.	O trastuzumabe em combinação com quimioterapia adjuvante, resultou em um aumento admirável de 24% à 58% na SLD em 5 de 6 estudos. Nos grandes ensaios houve elevação da sobrevida geral de 23% a 35%.
2012	Baselga et al.13	Estudo NeoALTTO de fase III, randomizado, aberto. 455 pacientes participaram do estudo, 154 doentes receberam lapatinibe, 149 trastuzumabe e 152 lapatinibe + trastuzumabe. A terapia anti-HER2 foi administrada por 6 semanas; então foi incluído o paclitaxel por mais 12 semanas antes da cirurgia.	O bloqueio duplo de HER2 por lapatinibe + trastuzumabe em sinergia com paclitaxel é melhor se comparado a essas drogas quando utilizadas isoladamente.
2012	Gianni et al.14	Estudo NeoSphere de fase II, multicêntrico, aberto. Das 417 mulheres participantes, 107 receberam o tratamento com trastuzumabe + docetaxel (grupo A); 107 pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel (grupo B); 107 pertuzumabe + trastuzumabe (grupo C); 96 pertuzumabe + docetaxel (grupo D).	No grupo B observou-se melhora na pCR de 45,8% (49 de 107) das pacientes, enquanto que o grupo A teve uma pCR de 29% (31 de 107) dos casos. Grupo C e grupo D apresentaram pCR de, 16,8% (18 dos 107); 24% (23 de 96) respectivamente.
2013	Boyras et al. 15	Revisão da literatura que apresenta dados clínicos sobre a terapia com trastuzumabe-DM1 (T-DM1) e explora as vantagens da terapia no tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo.	O tratamento anti-HER2 com T-DM1 em pacientes com câncer de mama metastático HER2 positivo como monoterapia e em combinação com a quimioterapia evidenciaram atividade clínica e um perfil de segurança favorável.

2013	Verma et al.16	Estudo EMILIA de fase III, randomizado, aberto. 991 pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático HER2 positivo previamente tratado com trastuzumabe e taxano, receberam T-DM1 (n= 495) e lapatinibe + capecitabina (n= 496).	O T-DM1 prolongou significativamente a SLP comparado com lapatinibe + capecitabina em paciente com câncer de mama avançado HER2 positivo após tratamento com trastuzumabe + taxano. A SLP média foi de 9,6 meses com TDM1 e 6,4 meses com lapatinibe + capecitabina.
2014	Perez et al.17	Foi desenvolvida uma análise entre os estudos NSABP B-31 e NCCTG N9831, onde 4.046 pacientes com câncer de mama operável HER2 positivo receberam doxorrubicina + ciclofosfamida, adicionados ao paclitaxel com ou sem trastuzumabe em ambos os ensaios.	O doxorrubicina e ciclofosfamida, seguidos paclitaxel e trastuzumabe, resulta em melhora significativa e estável na sobrevida e reduz substancialmente a recorrência do câncer de mama HER2 positivo, em estágio inicial.
2015	Swain et al.18	Estudo CLEOPATRA de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Pertuzumabe ou placebo + trastuzumabe foram administrados. Posteriormente foi acrescentado docetaxel ao tratamento.	A terapia com pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel, melhorou potencialmente a SG média para 56,5 meses entre pacientes com câncer de mama metastático HER2 positivo, em comparação ao placebo + trastuzumabe + docetaxel.
2017	Cameron et al.19	Estudo HERA de fase III, randomizado, multicêntrico, aberto. 5099 mulheres com câncer de mama precoce HER2 positivo receberam trastuzumabe durante um período de tratamento de 1 ou 2 anos.	O trastuzumabe melhora expressivamente a SLD (69% para 1 ano de trastuzumabe e 69% para 2 anos de trastuzumabe) e a SG em mulheres com câncer de mama inicial positivo para HER2.
2017	Minckwitz et al. 20	Estudo APHINITY de fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo. De 4805 pacientes que foram randomizados, 2400 receberam quimioterapia + trastuzumabe + pertuzumabe e 2405 quimioterapia + trastuzumabe + placebo.	A taxa de SLDI em 3 anos foi de 94,1% no grupo pertuzumabe, ou seja, o pertuzumabe quando adicionado ao trastuzumabe e a quimioterapia, apresenta uma melhora estatisticamente significativa da taxa de SLDI a longo prazo nos pacientes com câncer de mama precoce HER2 positivo.
2017	Perez et al.21	Estudo MARIANNE de fase III, internacional, randomizado. 1.095 pacientes HER2 positivo foram avaliados sem terapia prévia para o câncer avançado e receberam aleatoriamente trastuzumabe + taxano (n = 365), T- DM1 (n = 367) e T-DM1 + pertuzumabe (n = 363) em doses padrão.	As terapias contendo T-DM1 não evidenciaram superioridade na SLP em comparação com trastuzumabe + taxano, portanto, o T-DM1 pode prover uma opção de tratamento alternativo para o trastuzumabe + taxano em pacientes com câncer de mama metastático HER2 positivo.

2017	Stebbing et al.22	Estudo de equivalência de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por ativo. 549 mulheres com câncer de mama operado por HER2 positivo em estágio I-IIIa receberam aleatoriamente CT-P6 neoadjuvante (271 [49%]) ou trastuzumabe (278 [51%]), em conjunto com o docetaxel neoadjuvante e FEC (fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida) terapia.	O CT-P6 (Herzuma) apresentou eficácia semelhante em relação ao trastuzumabe. As mulheres que utilizaram CT-P6 e trastuzumabe, obtiveram pCR de 46,8% (116 de 248) e 50,4% (129 de 256) respectivamente.
2019	Esteve et al.23	Estudo NCT02162667 de fase III, duplo-cego. 549 pacientes foram randomizados, e iniciaram o tratamento com CT-P6 (n=271) e trastuzumabe (n=278), a cada 3 semanas por ≤ 1 ano, após o tratamento neoadjuvante e a cirurgia.	O CT-P6 (Herzuma) adjuvante apresentou eficácia e segurança similares ao trastuzumabe em 1 ano em pacientes com câncer de mama HER2+.

Tabela 1. Abreviações: Sobrevida Global (SG); Sobrevida Livre de Doença Invasiva (SLDI); Sobrevida Livre de Doença (SLD); Sobrevida Livre de Progressão (SLP); Resposta Patológica Completa (pCR). **Fonte:** Elaborado pelas autoras.

Índice de mortalidade por câncer de mama no Brasil

Segundo as informações obtidas através dos bancos de dados online do DATASUS, sobre o índice de mortalidade por câncer de mama no Brasil, pode-se destacar na **Figura 1** o aumento expressivo do número de óbitos por câncer de mama no Brasil no período entre 2000 e 2017, onde a quantia passou de 8.311 para 16.724 casos. Além disso, a **Tabela 2** apresenta a taxa de mortalidade por faixa etária, entre o gênero feminino no Brasil, no período de 2000 a 2017, onde

o maior valor se encontra no intervalo entre 50 a 59 anos (24,5% dos casos). Assim, observa-se que a senescência é um importante fator de risco, devidas as alterações fisiológicas naturais ligadas a idade [25].

O diagnóstico precoce do câncer de mama, ou seja, nos estágios iniciais (I e II), colabora para a eficácia da terapia. Entretanto, no Brasil, devido à falta de estratégias de rastreamento, bem como a conscientização da importância da mamografia, cerca de metade dos casos são diagnosticados nos estágios avançados da doença (III e IV), aumentando assim a dificuldade do tratamento e a incidência de óbitos [26].

Figura 1: Mortalidade por câncer de mama entre mulheres no Brasil, durante o período de 2000 à 2017.

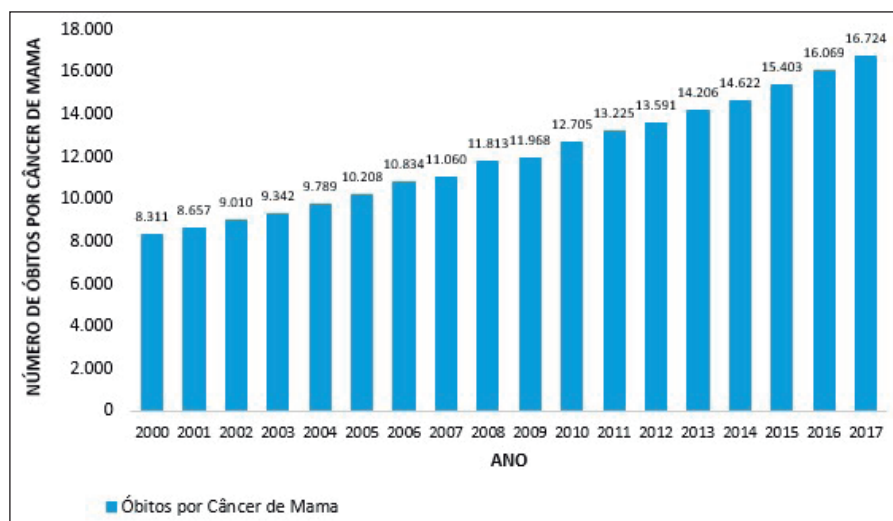


Figura 1. Fonte: Adaptado de DATASUS, 2019.²⁷

Tabela 2: Taxas de mortalidade por neoplasia da mama, por faixa etária, entre o gênero feminino no Brasil, no período de 2000 a 2017.

Faixa Etária (anos)	Número de Óbito	%
20 – 29	1.756	0,8
30 – 39	14.650	6,7
40 – 49	38.238	17,6
50 – 59	53.325	24,5
60 – 69	45.858	21,1
70 – 79	35.452	16,3
≥ 80	28.184	13

Tabela 2. Fonte: Adaptado de DATASUS, 2019.²⁷

Regulamentação para medicamentos biossimilares

Um medicamento é autorizado para comercialização após ser definido, analisado e aprovado pela agência reguladora, no caso da Brasil, a ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária é o órgão responsável por esta regulamentação, e define o biossimilar como um medicamento desenvolvido a partir da biossíntese em células vivas (*in vivo*), geneticamente modificadas, moléculas complexas e suscetíveis a variação de temperatura e armazenagem. Possui um alto valor de investimento, por conta do processo biotecnológico, e sua replicação não é realizada de forma idêntica, sendo assim as moléculas biológicas nunca serão totalmente iguais. Em contrapartida, há os fármacos sintéticos, classificados como medicamentos desenvolvidos por síntese química (*in vitro*), com moléculas simples e estáveis, de forma que sua replicação em laboratório pode ser efetuada identicamente. Através do desenvolvimento em laboratórios é possível produzir mecanismos tecnológicos para facilitar a dissolução em meio ácido ou básico, sendo assim é possível elaborar medicamentos para a administração por via oral [28].

Em 2010 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), publicou a RDC Nº 55, de 16 de dezembro de 2010 e definiu como produto biológico vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, biomedicamentos (fármacos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal, e fármacos obtidos por procedimentos biotecnológicos), anticorpos monoclonais (mABs) e medicamentos contendo

microrganismos vivos, atenuados ou mortos (não se aplica aos antibióticos e estrógenos conjugados semissintéticos, anovulatórios, pro bióticos e alérgenos) [28].

O FDA - Food and Drug Administration, agência reguladora responsável pela avaliação de medicamentos nos Estados Unidos, considera os produtos biológicos como a classe de produtos terapêuticos com maior índice de crescimento no país, e define este produto como um medicamento utilizado para diagnosticar e prevenir o avanço, assim como tratar e curar patologias de pacientes em condições de atendimento médico. Trata-se de moléculas grandes e complexas produzidas por biotecnologia em um sistema vivo, um microrganismo, célula vegetal ou célula animal, que geralmente são mais difíceis de caracterizar do que os medicamentos de moléculas pequenas. A FDA se difere das demais agências, pois criou um processo abreviado de licenciamento para produtos biológicos, proporcionando mais opções de tratamento, facilitando o acesso a medicamentos, salvando a vida de inúmeros pacientes, e potencialmente reduzindo os custos com assistência médica. Por meio de um processo de fiscalização ágil e complexo, analisa e comprova que seus fabricantes possuem estudos clínicos, processos de produção e distribuição seguros e eficazes [29].

A EMA - European Medicines Agency foi à agência pioneira na análise e deferimento de dossiês para registro de medicamentos biológicos, após este marco para a indústria farmacêutica e saúde da população da União Europeia, o órgão regulamentador concluiu o maior número de análises de dossiês de fármacos biossimilares, possibilitando a utilização como parte considerável nas terapias eficazes contra vários tipos de doenças. Para a aprovação e comercialização de um medicamento, é necessário que o fabricante apresente um dossiê composto por requisitos rigorosos, assim como diversos testes clínicos que comprovem similitude ao de referência, eficácia, segurança e qualidade comprovada, assim como a apresentação de licenças de funcionamento e autorização de BPF (Boas Práticas de Fabricação) [30,31,32,33,34].

Utilização de biossimilares no tratamento do câncer

Os medicamentos biossimilares têm demonstrado sua eficácia para o tratamento do câncer, pois apre-

sentam melhorias consideráveis nos desfechos clínicos, incluindo sobrevida do paciente, conforme indicações da NCCN - National Comprehensive Cancer Network e ASCO - American Society of Clinical Oncology. Porém, por conta dos investimentos com o desenvolvimento de fabricação destes fármacos, os custos são particularmente altos, muitas vezes impossibilitando a acessibilidade ao tratamento [35].

Com o avanço e desenvolvimento das indústrias farmacêuticas, juntamente com progresso de diversas pesquisas clínicas, foram obtidas melhorias consideráveis referentes a fármacos disponíveis para o tratamento de câncer de mama, por exemplo, a síntese de anticorpos monoclonais humanizados recombinantes (mAbs) como: o trastuzumabe, um anticorpo anti-receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), e o bevacizumabe, um anticorpo anti-fator vascular de crescimento endotelial (VEGF), que em combinação com capecitabina ou taxanos são recomendados para pacientes com câncer de mama metastático [36].

O HER2 (ERBB2), trata-se de uma proteína tirosina-quinases transmembranosa que se ligam ao fator de crescimento epidérmico - EGFR, sua superexpressão é observada em 20% dos carcinomas invasivos da mama, é o subtipo que apresenta um dos piores prognósticos. Em quantidades normais possui um importante papel no crescimento e desenvolvimento de células epiteliais, porém em altas quantidades, torna-se um alvo terapêutico para tratamento do carcinoma mamário, pois a super ativação está relacionada a um provável desenvolvimento de tumores, seja por amplificação do gene HER2, ou através da desregulação do programa de diferenciação para cada célula. O HER2 quando superexpresso, estimula à formação de heterodímeros com outros membros da família EGFR, e consequentemente ocorre uma fosforilação dos resíduos de tirosina no citoplasma, que permite uma diversificação de vias de sinalização que promovem o crescimento celular exacerbado e a carcinogênese [37,38,39].

Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais (mAbs) são imunoglobulinas originárias de um único clone de linfócito B, portanto produzem anticorpos com características idênticas e são desenvolvidas para reagir, seletivamente, com antígenos de determinados grupos ce-

lulares (neste caso, o alvo são as **células tumorais**) e **preservar** as células saudáveis. Por isso, são indicados como um produto biotecnológico inovador para o tratamento de alguns tipos de câncer [40]. A **Figura 2** apresenta uma linha do tempo com os anticorpos monoclonais usados no tratamento do câncer de mama aprovados no Brasil.

Figura 2: Anticorpos monoclonais utilizados na terapia do câncer de mama aprovados pela ANVISA, em ordem cronológica.

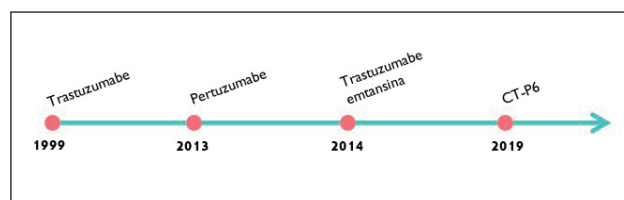


Figura 2. Fonte: Elaborado pelas autoras.

Trastuzumabe

O trastuzumabe (Herceptin[®]) fabricado pela Roche, é um anticorpo monoclonal utilizado no tratamento do câncer de mama HER2+, ao qual fornece benefícios clínicos na terapia de pacientes com a patologia em estágio inicial e metastático [41]. Ele se liga aos receptores HER2 (que se encontram de maneira aumentada nos tumores HER2+), bloqueando o estímulo ao crescimento tumoral, além disso ele sinaliza os anticorpos do próprio sistema imunológico que é capaz de identificar as células e destruí-las [42, 43]. O trastuzumabe possui alta afinidade ao receptor HER2, porém, cerca de 70% a 80% dos pacientes com câncer de mama com superexpressão de HER2 possuem resistência primária ou adquirida ao trastuzumabe e não respondem ao tratamento quando administrado como monoterapia [44].

Pertuzumabe

Pertuzumabe (Perjeta[®]) é um anticorpo monoclonal humanizado anti-HER2, possui um mecanismo de ação coadjuvante ao trastuzumabe, pois inibe a dimerização com outros receptores ao se ligar com ao domínio extracelular II do receptor HER. Estudos farmacocinéticos comprovam que através da terapia combinada, os resultados são promissores para pacientes com câncer de mama [18,45,46].

Trastuzumabe entansina – TDM1

Trastuzumabe entansina (Kadcyla®) trata-se de um conjugado anticorpo-droga (ADC), ou seja, uma associação de um anticorpo monoclonal (trastuzumabe) ligado ao quimioterápico extremamente potente DM1. O trastuzumabe se liga ao receptor HER2 e leva o quimioterápico para dentro das células doentes onde impede o crescimento e a divisão destas e provoca a morte celular. Estudos comprovaram a prolongação da sobrevida global e livre de agravamento da doença em pacientes diagnosticados com carcinoma mamário avançado [47,48,49].

CT-P6

O CT-P6 (Herzuma®), recentemente aprovado pela ANVISA, é um medicamento biossimilar do trastuzumabe, que oferece um tratamento alternativo mais econômico. Seu mecanismo funciona de maneira semelhante ao produto de referência, e também é indicada para tumores que apresentam superexpressão da proteína HER2. Por se tratar de uma terapia alvo, seu principal foco é inibir a multiplicação das células cancerígenas, sem afetar as células saudáveis [50].

Desafios para a elaboração de novos biossimilares

Para que uma indústria farmacêutica apresente um novo produto biossimilar no mercado, é necessária comprovação da eficácia e segurança através de relatórios e ensaios como, comparabilidade, toxicologia, farmacodinâmica, farmacocinética, que comprovem a biossimilaridade com o fármaco de referência, além de uma tecnologia analítica de última geração, incluindo teste de potência e análise da atividade biológica da molécula. Estes relatórios requerem altos valores de investimentos para as indústrias, assim como maquinário adequado para a produção e mão de obra especializada. Após o levantamento destes estudos, é elaborado um dossiê e apresentado a agência reguladora, no caso do Brasil a ANVISA, que por sua vez analisa os documentos apresentados em até 120 dias conforme Lei nº 13.411/2016, e pode apontar correções a serem realizadas pela empresa, concluindo assim o deferimento ou indeferimento do registro do medicamento [51].

Investimentos para o tratamento do câncer no SUS

Segundo o Ministério da Saúde, o SUS (Sistema Único de Saúde) criado em 1988, é um sistema que oferece saúde, atendimento, diagnóstico e tratamento totalmente gratuito para a população brasileira. A proposta é um sistema que ofereça assistência médica sem discriminação, do nascimento ao falecimento, passando a ser um direito assegurado por lei (Nº 8.080, de 19/09/1990) para o brasileiro [52,53].

O Relatório de Auditoria Operacional, Política Nacional de Atenção Oncológica do Tribunal de Contas da União - TCU, divulgou em 2010 que o governo federal investiu cerca de R\$1,9 bilhões de reais para o tratamento do câncer no país [54]. E através das redes públicas e suplementar de saúde, foi possível diagnosticar cerca de 60,5% de casos de câncer nos estágios III e IV. Na **figura 3**, divulgado pelo TCU em 2011, é possível visualizar a evolução de gastos do governo para tratamento do câncer de mama no período de 2002 a 2010 [55].

Figura 3: Evolução de investimento na terapia contra o câncer realizado pelo governo, no período de 2002 a 2010.

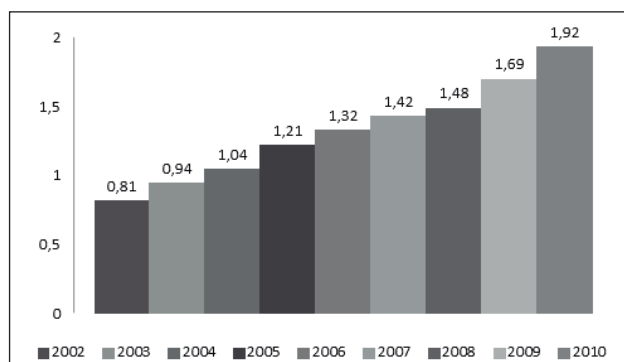


Figura 3. Fonte: Adaptado de TCU, 2011.⁵⁵

Em um relatório divulgado em 2016 pelo Observatório de Oncologia, uma plataforma online de monitoramento de dados referente à oncologia no Brasil e integrante do movimento Todos Juntos Contra o Câncer, é possível visualizar na **Figura 4** a evolução no custo em reais do tratamento e os estágios de cada paciente diagnosticado na pré e pós menopausa [52].

Conclusão

Através do avanço em estudos clínicos, testes e

desenvolvimentos biotecnológicos, indústrias e instituições proporcionaram nos últimos anos progresso no tratamento para inúmeros pacientes diagnosticados com carcinoma mamário. A descoberta dos medicamentos biológicos como a terapia anti-HER2, certamente foi uma evolução inovadora para área da saúde, sua aplicação é eficaz como monoterapia ou em associação a outro quimioterápico, pois prolonga a sobrevida no cenário metastático na terapia do câncer de mama com superexpressão de HER2. Conforme estudos de fase II em 2012, pacientes utilizando um tratamento composto de pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel eliminaram tumores por completo. Estudos em 2019 evidenciaram resultados eficazes para o uso do CT-P6 (Herzuma®), similar ao trastuzumabe. Porém o cenário de casos com óbito ainda é alarmante, seja por um diagnóstico tardio, morosidade no atendimento médico, ou falta de medicamentos essenciais e eficazes nas unidades de saúde. Por meio de parcerias entre o governo, indústrias e instituições de pesquisas, faz-se necessário a elaboração de programas fiscais que possibilitem o desenvolvimento de fármacos mais eficiente e acessível para os pacientes.

Figura 4: Valor em reais investido pelo governo brasileiro no tratamento do carcinoma mamário de acordo com o estágio da doença.

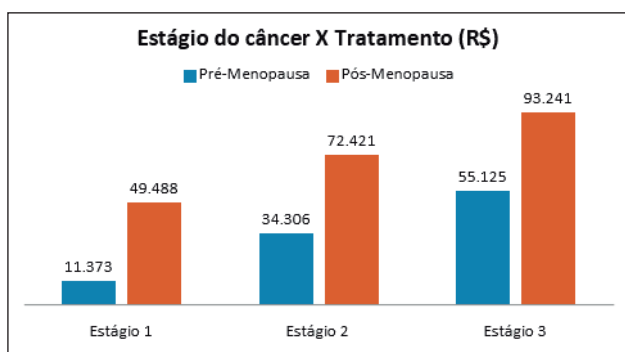


Figura 4. Fonte: Adaptado de Observatório de Oncologia, 2016.⁵⁴

Referencias

1. World Health Organization. National cancer control program: policies and managerial guidelines. Genebra: WHO.2002; 180p. [acesso em 2019 mar 8]. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/media/en/408.pdf>.
2. Femama. Tipos de câncer de mama. 2019. [acesso em 2019 out 01]. Disponível em: https://www.femama.org.br/2018/br/noticia/tipos-de-cancer-de-mama?gclid=Cj0KCQ-jwoqDtBRD-ARIsAL4pviBg9bJZKUTs_KL-mm5-Rd3ZnzUAier-RH4A487i1s7wcr1vP_9YccHA-aAqpyEALw_wcB.
3. Cirqueira MB, Moreira MAR, Soares LR, Freitas-Júnior R. Subtipos moleculares do câncer de mama. *Femina*. 2011; 39(10): 500-503. [acesso em 2019 out 01]. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n10/a2965.pdf>.
4. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. 2018; 128p. [acesso em 2019 mar 8]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>.
5. Wu M, Fan B, Guo Q, Li Y, Chen R, Lv N et al. Knockdown of SETDB1 inhibits breast cancer progression by miR-381-3p-related regulation. *Biol. Res*. 2018; 51(1): 1-11. [acesso em 2019 mar 8]. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-97602018000100232&lang=pt#B2.
6. Cecilio AP, Takakura ET, Jumes JJ, Santos JW, Herrera AC, Victorino VJ et al. Breast cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. *Breast Cancer* (Dove Med. Press). 2015; 43-49. [acesso em 2019 mar 12]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317062/>.
7. Brateibach V, Domenico EBL, Berlezi EM, Loro MM, Rosanelli CLSP, Gomes JS et al. Sintomas de pacientes em tratamento oncológico. *Ciência & Saúde*, Porto Alegre. 2013; 6(2): 102-109. [acesso em 2019 mar 12]. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/revistapsico/ojs/index.php/faenfi/article/view/12604>.
8. Fernandes JP, Gonçalves J. Safety and clinical efficacy in biosimilar substitution. *Rev. Port. Farmacoter*. 2015; 7(1): 4-24. [acesso em 2019 mar 17]. Disponível em: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/15>.
9. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Annals Of Oncol*. 2017; 19(3): 411-419. [acesso em 2019 mar 12]. Disponível em: <https://academic.oup.com/annonc/article/19/3/411/246168>.

10. Santos SB, Lobo JMS, Silva AC. Biosimilar medicines used for cancer therapy in Europe: a review. *Drug Disc. Tod.* 2019; 24(1) 293-299. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135>.
11. Macedo A, Monteiro I, Andrade S, Cirrincione A, Ray J. Custo-Efetividade de Trastuzumabe no Tratamento de Doentes com Cancro da Mama em Estádios Iniciais em Portugal. *Acta Med Port.* 2010; 23(3): 475-482. [acesso em 2019 abr 03]. Disponível em: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/631>.
12. Costa RB, Kurra G, Greenberg L, Geyer CE. Eficácia e segurança cardíaca de esquemas quimioterápicos adjuvantes à base de trastuzumabe para câncer de mama precoce com HER2 positivo. *Annals of Oncology.* 2010; 21(11): 2153-2160. [acesso em 2019 abr 03]. Disponível em: <https://academic.oup.com/annonc/article/21/11/2153/215449>.
13. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Cosimo Sd, Azambuja Ed, Aura C. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALT-TO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 379(9816): 633-640. [acesso em 2019 abr 13]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705192/>.
14. Gianni L, Pienkowski T, Im Y. Roman L, Tseng L, Liu M et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lanc. Oncol.* 2012; 13(1): 25-32. [acesso em 2019 abr 13]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204511703369#!>.
15. Boyraz B, Sendur MA, Aksoy S, Babacan T, Roach EC, Kizilarlanoglu MC. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer. *Cur. Med. Res. And Opin.* 2013; 29(4) 405-414. [acesso em 2019 abr 20]. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/03007995.2013.775113>.
16. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl. Jour. Med.* 2012; 367(19): 1783-1791. [acesso em 2019 abr 20]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125250/>.
17. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Jour. Clin. Oncol.* 2014; 32(33): 3744-3752. [acesso em 2019 abr 14]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226805/>.
18. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New Engl. Jour. Of Med.* 2015; 372(8): 724-734. [acesso em 2019 abr 05]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1413513>.
19. Cameron D, Piccart-gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, A Goldhirsch, Azambuja Ed et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet.* 2017; 389(10075): 1195-1205. [acesso em 2019 abr 05]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616326162#!>.
20. Minckwitz Gv, Procter M, Azambuja Ed, Zardavas D, Benyunes M, Viale G et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New Engl. Jour. Med.* 2017; 377(2): 122-131. [acesso em 2019 abr 14]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703643>.
21. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *Jour. Clin. Oncol.* 2017; 35(2): 141-148. [acesso em 2019 abr 20]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455677/>.
22. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, Alexey Manikhas, Vladimir Moiseyenko, Giorgi Dzagnidze et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. *The Lan. Oncol.* 2017; 18(7): 917-928. [acesso em 2019 abr 20]. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30434-5/fulltext#seccesstitle180](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30434-5/fulltext#seccesstitle180).
23. Esteva FJ, Baranau YV, Baryash V, Moiseyenko V, Dzagnidze G et al. Efficacy and safety of CT-P6 versus reference trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: updated results of a randomised phase 3 trial. *Canc. Chemother. Pharmacol.*

2019; 84(4): 839-847. [acesso em 2019 abr 05]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-019-03920-4>.

24. Piccart-gebhart MJ, Procter M, Leyland-jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *New Engl. Jour. Of Med.* 2005; 353(16): 1659-1672. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa052306>.

25. Silva MM, Silva VH. Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer. *Arq. Med. ABC.* 2005; 30(1): 11-18. [acesso em 2019 mai 13]. Disponível em: <https://www.portalnepas.org.br/amabc/article/view/273>.

26. Gonçalves ATC, Jobim PFC, Vanacor R, Nunes LN, Albuquerque IM, Bozzetti MC. Câncer de mama: mortalidade crescente na Região Sul do Brasil entre 1980 e 2002. *Cadernos de Saúde Pública.* 2007; 23(8): 1785-1790. [acesso em 2019 mai 13]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000800005.

27. Ministério da Saúde. DATASUS. Atlas de Mortalidade. [acesso em 2019 mai 13]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>.

28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. 2013; 27p. [acesso em 2019 mai 15]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COM-Ppdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618.

29. Food and Drug Administration (USA). Biological Product Definitions. 2017; 2p. [acesso em 2019 mai 29]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>.

30. Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. *Eur. Jour. Of Haem.* 2011; 86(4): 277-288. [acesso em 2019 jun 2]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085072/>.

31. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider?. *NDT Plus.* 2009; 2(1): 27-36. [acesso em 2019 jun 2]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2638545/>.

32. Kay J. Biosimilars: a regulatory perspective from America. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13(3):112p. [acesso em 2019 jun 2]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3218870/>.

33. Zuñiga L, Calvo B. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. *Pharmacoepid. And Drug Safety, Espanha.* 2010;19(7): 661-669. [acesso em 2019 jun 3]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pds.1948#accessDenialLayout>.

34. Ahmed I, Kaspar B, Sharma U. Biosimilars: Impact of Biologic Product Life Cycle and European Experience on the Regulatory Trajectory in the United States. *Clin. Therapeutics.* 2012; 34(2): 400-419. [acesso em 2019 jun 3]. Disponível em: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(11\)-00840-X/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(11)-00840-X/fulltext).

35. Chopra R, Lopes G. Improving Access to Cancer Treatments: The Role of Biosimilars. *Jour. Of Glob. Oncol.* 2017; 3(5) 596-610. [acesso em 2019 jun 3]. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JGO.2016.008607>.

36. Uifălean A, Ilieș M, Nicoară R, Rus LM, Hegeș SC, Iuga CA. Concepts and Challenges of Biosimilars in Breast Cancer: The Emergence of Trastuzumab Biosimilars. *Pharmaceutics.* 2018;10(4):168p. [acesso em 2019 jun 4]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6321008/>.

37. Freitas CS. Estendendo o Conhecimento sobre a Família Her-Receptores para o Fator de Crescimento Epidérmico e seus ligantes às Malignidades Hematológicas. *Ver. Bras. de Canc.* 2008; 54(1): 79-86. [acesso em 2019 out 1]. Disponível em: www.inca.gov.br/rbc/n_54/v01/pdf/revisao_5_pag_79a86.pdf

38. Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies — a role beyond breast cancer. *Nat. Ver. Clin. Oncol.* 2019; 16p. [acesso em 2019 out 1]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41571-019-0268-3.pdf>.

39. Sanches SM, Silva JMA. Interação entre Especialidades: Miocardiopatia Dilatada e Neoplasia de Mama HER2 Positiva. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010; 94(1): 11-15. [acesso em 2019 out 1]. Disponível em: www.scielo.br/pdf/abc/v94n1/26.pdf.

40. Vidal TJ, Figueiredo TA, Pepe VLE. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. *Cad. de Saúd. Públic.* 2018; 34(12): 14p. [acesso em 2019 ago 18]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311-2018001205003X&lang-pt#B5.

41. Piccart-gebhart MJ, Procter M, Leyland-jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzum-

- ab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *New Engl. Jour. Of Med.* 2005; 353(16): 1659-1672. [acesso em 2019 ago 18]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa052306>.
42. Gasser M, Waaga-gasser AM. Therapeutic Antibodies in Cancer Therapy. *Advances In Experimental Medicine And Biology.* 2016; 917: 95-120. [acesso em 2019 ago 19]. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-32805-8_6.
43. Pollock NI, Grandis JR. HER2 as a Therapeutic Target in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clinic. Canc. Res.* 2014; 21(3): 526-533. [acesso em 2019 ago 20]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315724/>.
44. Leite CAVG, Costa JVG, Callado RB, Torres JNL, Lima Júnior RCP, Ribeiro RA. Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. *Rev. Bras. de Oncol. Clín.* 2012; 8(29): 130-142. [acesso em 2019 ago 20]. Disponível em: https://www.sbo.org.br/app/webroot/Site_RBOC_OFICIAL/pdf_edicao_29/artigo4.pdf.
45. Baselga J, Cortés J, Kim S, Im S, Hegg R, Im Y et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *New Engl. Jour. Of Med.* 2012; 366(2): 109-119. [acesso em 2019 set 19]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113216>.
46. Agus DB, Gordon MS, Taylor C, Natale RB, Karlan B, Mendelson DS et al. Phase I Clinical Study of Pertuzumab, a Novel HER Dimerization Inhibitor, in Patients With Advanced Cancer. *Jour. Of Clin. Oncol.* 2005; 23(11): 2534-2543. [acesso em 2019 set 20]. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2005.03.184>.
47. Lambert JM, Chari RVJ. Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1): An Antibody-Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive Breast Cancer. *Jour. Of Med. Chem.* 2014; 57(16): 6949-6964. [acesso em 2019 set 20]. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm500766w>.
48. Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Canc. Res. and Treat.* 2011; 128: 347-356. [acesso em 2019 set 23]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-010-1090-x>.
49. Poon KA, Flagella K, Beyer J, Tibbitts J, Kaur S, Saad O. Preclinical safety profile of trastuzumab emtansine (T-DM1): Mechanism of action of its cytotoxic component retained with improved tolerability. *Toxic. And Appl. Pharmac.* 2013; 273(2): 298-313. [acesso em 2019 set 23]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X13003955#!>.
50. Esteva FJ, Saeki T, Kim H, Stebbing J. Efficacy and safety of the trastuzumab biosimilar candidate CT-P6. *Future Oncol.* 2018; 14(19): 1909-1919. [acesso em 2019 set 25]. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2017-0679>.
51. Mantovani M, Caruso CS, Facchini FDA, Pascon R, Cagnacci PRV, Magalhães VD. Physicochemical and biological comparison of the first Brazilian biosimilar filgrastim with its reference product. *Dovepress, biosimilars.* 2016; 6: 45-60. [acesso em 2019 set 28]. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3571902/mod_resource/content/1/FBF0304%202017%20Biossimilares%20filgrastima.pdf.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde (SUS): estrutura, princípios e como funciona. 2019. [acesso em 2019 set 28]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude>.
53. Brasil. Presidência da República do Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Brasília: Presidência da República do Brasil, 2006. [acesso em 2019 set 28]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm.
54. Observatório de Oncologia. Quanto Custa Tratar um Paciente com Câncer no SUS em 2016. [acesso em 2019 set 30]. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/quanto-custa-tratar-um-paciente-com-cancer-no-sus-em-2016/>.
55. Brasil. Tribunal de Contas da União. Relatório de Auditoria Operacional: Política Nacional de Atenção Oncológica. Brasília: TCU. 2011; 132 p. [acesso em 2019 set 30]. Disponível em: <https://portal.tcu.gov.br/lumis/portal/file/fileDownload.jsp?inline=1&fileId=8A8182A14D6E85DD014D7327C1CB5497>.