

Intercambialidade dos biossimilares do Trastuzumabe no tratamento neoadjuvante do câncer de mama: Um estudo de vida real

Interchangeability of Trastuzumab biosimilars in the neoadjuvant treatment of breast cancer: A real-life study

Ana Paula Prestes¹, Monica Cristina Cambrussi², Ana Claudia Machado Marra³, Isabela Marquezini Rovel², Marcela Bechara Carneiro², João Soares Nunes²

¹ Hospital Geral Unimed, Ponta Grossa, Paraná, Brasil.

² Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, Paraná, Brasil.

³ Grupo Oncoclínicas, Curitiba, Paraná, Brasil.

Autor correspondente:

Ana Paula Prestes. Hospital Geral Unimed, R. Carlos Osternack, 144 - Estrela, Ponta Grossa, Paraná, Brasil.
Email: bidiprestes@gmail.com

Recebido em: 29/10/2024

Aceito para publicação em: 09/04/2025

RESUMO

Introdução: Trastuzumabe (Trt) está incorporado no SUS para o tratamento de primeira linha do câncer de mama (CaM) HER 2 - positivo. A intercambialidade (IC) entre um produto comparador pelo biossimilar (BS) é um tema controverso. Estudos pós-comercialização são necessários para garantir a segurança e eficácia em situações de IC. **Objetivo:** Avaliar se a IC entre diferentes fabricantes de BS do Trt interfere na taxa de resposta patológica completa (RPC) no tratamento neoadjuvante do CaM HER 2 – positivo. **Métodos:** Foram revisados os dados clínicos de pacientes diagnosticadas com CaM, HER 2 – positivo, estadiamento clínico III, entre 2020 a 2022. Estas pacientes receberam tratamento neoadjuvante baseado em quimioterapia mais Trt, via SUS em um Hospital Oncológico localizado no sul do Brasil. **Resultados:** Entre 2020 e 2022 o SUS disponibilizou 4 diferentes fabricantes do Trt. Cento e trinta e oito (138) pacientes foram elegíveis para análise. Setenta e oito (78) pacientes receberam apenas um tipo de composto do Trt (Grupo não intercambialidade – GNIC) e 60 pacientes receberam pelo menos 2 compostos diferentes do Trt (Grupo de intercambialidade - GCI). Ambos os grupos foram clinicamente comparáveis (idade, perfil histológico, tamanho do tumor e estadiamento dos gânglios linfáticos e axilares). A taxa de IC ao longo do tempo foi de 11%, 53% e 33% em 2020, 2021 e 2022, respectivamente. A RPC foi de 33,33% no GNIC versus 33,33% no GCI. Ambos os grupos foram comparáveis em termos de incidência de mielotoxicidade, reações infusionais e cardiotoxicidade. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que a IC entre BS do Trt não interferiu de forma estatisticamente significativa na RPC.

Palavras-chave: Trastuzumabe; Biossimilares; Intercambialidade.

ABSTRACT

Introduction: Trastuzumab (Trt) is incorporated into Brazil's Public Health System (SUS) for the first-line treatment of HER 2 - positive breast cancer (CaM). The interchangeability (IC) between a comparator product and a biosimilar (BS) is a controversial topic. Post-marketing studies are needed to ensure safety and efficacy in IC situations. **Objective:** To evaluate whether IC between different manufacturers of Trt BS interferes with the rate of pathological complete response (PCR) in the neoadjuvant treatment of HER 2 – positive CaM. **Methods:** The clinical data of patients diagnosed with CaM, HER 2 – positive, clinical stage III, between 2020 and 2022 were reviewed. These patients received neoadjuvant treatment based on chemotherapy plus Trt, via SUS at an Oncology Hospital located in southern Brazil. **Results:** Between 2020 and 2022, SUS made 4 different Trt manufacturers available. one hundred thirty-eight (138) patients were eligible for analysis. Seventy eight (78) patients received only one type of Trt compound (Non-interchangeability Group – GNIC) and 60 patients received at least 2 different Trt compounds (Interchangeability Group – GCI). Both groups were clinically comparable (age, histological profile, tumor size and lymph node staging and axillary). The IC rate over time was 11%, 53%, and 33% in 2020, 2021, and 2022, respectively. The PCR was 33.33% in GNIC versus 33.33% in GCI. Both groups were comparable in terms of incidence of myelotoxicity, infusion reactions and cardiotoxicity. **Conclusion:** The present study demonstrated that the IC between BS of Trt did not interfere in a statistically significant way in the RPC.

Keywords: Trastuzumab; Biosimilars; Interchangeability.

Introdução

Em 2020 foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o registro do primeiro biossimilar do Trastuzumabe (Ttr) no Brasil. Atualmente estão aprovados 6 biossimilares do Trastuzumabe sendo eles: Zedora® (Libbs), Herzuma® (Celltrion), Kanjinti® (Amgen), Ontruzant® (Samsung Bioepis), Trazimera® (Wyeth) e Bio-Manguinhos Trastuzumabe® (Fundação Oswaldo Cruz).¹ As evidências científicas que fundamentam a aprovação dos biossimilares do Trastuzumabe são robustas. Os 6 biossimilares aprovados pela ANVISA apresentaram perfis farmacocinéticos equivalentes ao produto comparador. Estudos clínicos de fase III, demonstram a segurança e eficácia desses biofármacos comparados ao Trastuzumabe referência.²

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a intercambialidade (IC) de medicamentos consiste na possibilidade de troca de um medicamento por outro, na qual se espera obter o mesmo efeito clínico em um determinado cenário de utilização. No campo da utilização de biossimilares, essa troca pode significar o ato de substituição do produto de referência pelo biossimilar (ou vice-versa).³ A IC entre medicamentos pode ser feita de duas maneiras: (1) Troca ou *Switching* – Significa a prática médica em que o prescritor decide trocar um medicamento por outro. (2) Substituição – Prática de dispensação de um medicamento em vez do outro, desde que o medicamento seja equivalente e intercambiável.⁴

A IC entre um produto comparador pelo biossimilar (ou vice-versa), ou ainda, a troca entre biossimilares ao longo do tratamento ainda é um tema controverso entre as diferentes agências de vigilância sanitária. No Brasil, o posicionamento da ANVISA sobre a IC entre medicamentos biossimilares foi apresentado por meio da publicação da Nota de Esclarecimento n.º 003/2017.⁵ A ANVISA determina que a realização de estudos ou testes específicos para comprovação de IC não é um requisito obrigatório para a aprovação de um medicamento biossimilar. Além disso, a ANVISA alega que a IC ou substituição são conceitos diretamente relacionados à prática clínica, recomendando a avaliação e o acompanhamento pelo médico do paciente, que deve ser o pro-

fissional responsável pela decisão da escolha do produto ideal a ser utilizado em cada situação.^{6,7}

Tanto a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), entendem a necessidade de testes para avaliação da IC. A SBOC, em particular, recomenda que os pacientes tenham seu tratamento mantido com o mesmo medicamento biológico, sempre que possível. Caso não haja possibilidade de manutenção do mesmo medicamento durante todo o tratamento, a SBOC recomenda que a IC ocorra em situações específicas e com a aprovação do médico responsável, sem intervenção farmacêutica.^{8,9}

Um ponto de importante relevância científica e clínica a ser estabelecido no âmbito da utilização dos medicamentos biossimilares consiste na comprovação da segurança e eficácia em situações de IC. Teoricamente, a realização da IC entre produtos biossimilares poderia acarretar em um aumento do risco de imunogenicidade, além do risco de alterações no perfil de segurança e efetividade clínica.¹⁰

Desde 2012, a aquisição pelo Sistema Único de Saúde (SUS) do imunoterápico Trastuzumabe é realizada pelo componente especializado da assistência farmacêutica. Seguindo a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (Portaria GM/MS no 874, de 16/05/2013) a aquisição deste medicamento é realizada de forma centralizada pelo Ministério da Saúde (MS).¹¹ Este órgão governamental é responsável pelo processo de aquisição do medicamento considerando a Denominação Comum Brasileira (DCB), ou seja, a denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pela ANVISA. Após aquisição, o MS é responsável pela distribuição trimestral do Trastuzumabe para as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) distribuídos ao longo do território nacional.¹²

Devido a incorporação dos biossimilares no mercado nacional e internacional, a sociedade científica e agências regulatórias iniciaram a discussão sobre a viabilidade, segurança e eficácia da realização de IC entre produtos biossimilares e seus medicamentos comparadores. Em 2018, três audiências públicas foram realizadas para discutir o processo de aquisições licitatórias e a IC de produtos biológicos no SUS.¹³ O Departamento de Logística em Saúde do MS avaliou

a possibilidade de substituir automaticamente medicamentos biológicos de referência por suas versões biossimilares. Nesta ocasião, não foram apresentados estudos de avaliação de tecnologias em saúde que fundamentassem possíveis decisões prevalecendo discussões em torno de questões econômicas.

A IC entre produtos biológicos ao longo do tratamento de patologias oncológicas, em especial, entre biossimilares do Trastuzumabe, possui poucas evidências científicas que assegurem a segurança, eficácia e perfil de imunogenicidade; tanto em relação ao medicamento referência como para o respectivo biossimilar. Essa lacuna deve ser, portanto, investigada e regulamentada, principalmente por meio de ensaios clínicos de bioequivalência e da investigação de dados de vida real pós-comercialização.^{14,15}

Objetivos

Avaliar se a intercambialidade entre diferentes marcas/fabricantes de biossimilares do Trastuzumabe ao longo do tratamento neoadjuvante do câncer de mama HER 2 - positivo interfere na taxa de resposta patológica completa.

Métodos

Local, desenho do estudo e randomização

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo conduzido em um hospital oncológico localizado no sul do Brasil. A amostra populacional foi constituída retrospectivamente por meio da análise dos prontuários de pacientes encaminhadas à instituição entre os anos de 2020 a 2022 com suspeita e posterior confirmação do diagnóstico de câncer de mama HER – 2 positivo. Os critérios de elegibilidade foram: idade superior a 18 anos; diagnóstico de câncer de mama HER 2 – positivo comprovadas por análise anatomopatológica e imuno-histoquímica; estadiamento clínico III e intenção terapêutica neoadjuvante. As pacientes randomizadas realizaram o protocolo quimioterápico AC-TH. O esquema AC-TH consiste em 4 ciclos de AC: Doxorubicina (60 mg/m²) + Ciclofosfamida (600 mg/m²), cada ciclo com intervalo de 21 dias; seguido por 4 ciclos de TH: Trastuzumabe (Dose de ataque de 8 mg/Kg, seguido por dose

de manutenção de 6 mg/Kg) + Docetaxel (75 – 100 mg/m²) a cada 21 dias por 4 ciclos ou Paclitaxel (80 mg/m²) semanal por 12 semanas.

Após conclusão dos quatro ciclos de quimioterapia baseada em antraciclinas, as pacientes elegíveis foram randomizadas em 2 coortes históricas: Grupo de não intercambialidade (GNIC) e grupo de intercambialidade (GCI). As pacientes da coorte GNIC constituem o grupo em que não ocorreu IC durante o tratamento neoadjuvante. Ao contrário, as pacientes da coorte GCI constituem o grupo em que ocorreu IC entre diferentes marcas/fabricantes dos biossimilares do Trastuzumabe fornecidos pelo MS durante os quatro ciclos de TH. Para a avaliação das situações de IC ao longo do tratamento neoadjuvante foi realizado um levantamento dos registros de manipulação do Trastuzumabe pela Central de Misturas Intravenosas (CMIV) da instituição local do estudo obtendo-se o lote e fabricante do Trastuzumabe de cada ciclo para cada paciente elegível.

Características da população, desfecho primário e desfechos secundários

Os dados clínicos (idade do diagnóstico, estadiamento clínico e perfil histológico) de cada paciente randomizada foram resgatados do prontuário através da análise da evolução médica da primeira consulta até a última consulta médica da oncologia clínica. Os dados imunohistoquímicos analisados foram: marcadores de receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP), receptores 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) e proteína Ki-67 da amostra da biópsia de diagnóstico.

O desfecho primário escolhido para avaliar a efetividade do tratamento AC-TH entre as coortes GNIC e GCI foi a taxa de resposta patológica completa (RPC). A RPC é definida como a ausência de células tumorais invasivas durante avaliação microscópica do tumor primário (ypT0) e axila (ypN0) após a conclusão da quimioterapia neoadjuvante. Esse parâmetro foi obtido por meio da análise do laudo anatomopatológico da peça cirúrgica resultante da cirurgia mamária.

Três desfechos secundários foram avaliados, sendo eles – Avaliação da incidência de mielotoxicidade, incidência de reações infusionais e toxicidade cardíaca entres os ciclos de TH. A avaliação da in-

cidência de mielotoxicidade e reações infusionais foi analisada para cada uma das pacientes selecionadas por meio da avaliação dos parâmetros de contagem de neutrófilos entre os ciclos de TH. Registros em prontuário de eventos relacionados a reações infusionais foram analisados para cada paciente randomizada. A incidência de mielotoxicidade e de reações infusionais foram classificadas por meio dos critérios comuns de toxicidade definidos pelo *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* – versão 5.0 desenvolvido pelo *National Cancer Institute (NCI)* e pelo *National Institutes of Health (NIH)*.¹⁶

A avaliação da segurança cardiovascular foi realizada, para cada paciente, por meio da análise retrospectiva dos dados disponíveis em prontuário eletrônico relativos a fração de ejeção ventricular esquerda mensurada por ecocardiograma antes e após o tratamento quimioterápico neoadjuvante TH. Um evento adverso (EDCar) relacionado a segurança cardíaca foi definido como quaisquer alterações ecocardiográficas ou clínicas que justificaram a suspensão precoce ou atraso de aplicações durante a realização do ciclo antineoplásico TH.¹⁷

Análise estatística

Os dados obtidos foram tabulados e submetidos à análise descritiva, com cálculo de frequências e medidas de tendência central, médias, desvio-padrão, quartis e distribuição de frequências, utilizando o programa Microsoft Office Excel 2010® e suas atualizações. Posteriormente, as análises estatísticas inferenciais foram realizadas com a utilização do software *GraphPad Prism* versão 9.0. Os desfechos primários e secundários foram analisados entre as coortes históricas utilizando o teste do qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da instituição local do estudo (CAAE: 75766923.8.0000.0098).

Resultados

Dados da população do estudo

Um total de 138 pacientes foram elegíveis para análise (Tabela 1). 78 pacientes receberam apenas um tipo de composto do Trastuzumabe (GNIC) e

60 pacientes receberam pelo menos 2 compostos diferentes do Trastuzumabe ao longo do tratamento (GCI). Ambos os grupos foram comparáveis em termos de características clínicas (idade, tamanho do tumor, perfil histológico e estadiamento dos gânglios linfáticos/axilares).

Tabela 1. Características da população do estudo

Características	GNIC (n = 78)	GCI (n = 60)
Idade mediana, intervalo	52 (31 – 73)	50 (28 – 72)
Perfil histológico, n (%)		
CDI ^(a)	73 (93,59)	57 (95,00)
CLI ^(b)	3 (3,85)	0 (0,00)
Misto ^(c)	2 (2,56)	3 (5,00)
Status RE^(d), n (%)		
Positivo	57 (73,08)	42 (70,00)
Negativo	21 (26,92)	18 (30,00)
Status RP^(e), n (%)		
Positivo	43 (55,13)	34 (56,67)
Negativo	35 (44,87)	26 (43,33)
Subgrupo, n (%)		
HR+/HER2+ ^(f)	58 (74,36)	42 (70,00)
HR-/HER2+ ^(g)	20 (25,64)	18 (30,00)
Ki67, n (%)		
< 14	7 (8,97)	5 (8,33)
> 14	71 (91,03)	55 (91,67)
cT^(h), n (%)		
1 ou 2	67 (85,90)	25 (41,67)
3	11 (14,10)	35 (58,33)
cN⁽ⁱ⁾, n (%)		
Positivo	71 (91,03)	58 (96,67)
Negativo	7 (8,97)	2 (3,33)

Legenda: ^(a) CDI – Carcinoma ductal invasivo ^(b) CLI – Carcinoma lobular invasivo ^(c) Misto – Outros tipos histológicos incluindo micropapilar, apócrino, mucinoso ^(d) RE – Receptor de estrogênio ^(e) RP – Receptor de progesterona ^(f) HR+/HER2+ - Receptores hormonais estrogênio ou progesterona positivo/Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo ^(g) HR-/HER2+ - Receptores hormonais estrogênio ou progesterona negativo/Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo ^(h) cT – Tamanho do tumor (mm) ⁽ⁱ⁾ cN – Quantidade gânglios linfáticos acometidos.

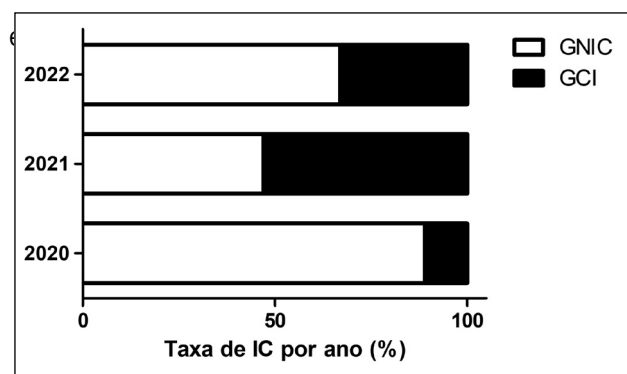
Fonte: Elaborado pelos autores

Taxa de intercambialidade

No período de janeiro de 2020 a dezembro de 2022 o SUS disponibilizou 3 biossimilares do Trastuzumabe: ABP 980 (Amgen), CT-P6 (Celltrion), SB3 (Samsung) além do Trastuzumabe de referência (Roche). O regime quimioterápico seguido foi Ciclofosfamida + Doxorrubicina a cada 21 dias por 4 ciclos, seguido de Taxano (Docetaxel a cada 21 dias ou Paclitaxel semanal) mais Trastuzumabe por 4 ciclos.

A distribuição entre a frequência de escolha entre os quimioterápicos Docetaxel e Paclitaxel entre os grupos GNIC e GCI não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Os dados coletados demonstram que 33,33% (26/78) das pacientes do grupo GNIC realizaram os ciclos TH tendo como escolha quimioterápica o Paclitaxel, no grupo GCI essa frequência foi de 31,67% (19/60). Nesta mesma correlação, 66,67% (52/78) das pacientes do grupo GNIC realizaram os ciclos de TH tendo como escolha quimioterápica o Docetaxel, no grupo GCI essa frequência foi de 68,33% (41/60). A taxa de IC ao longo do tempo foi de 11,00%, 53,00% e 33,00% em 2020, 2021 e 2022, respectivamente (Figura 1).

Figura 1. Taxa de IC entre os anos d



Fonte: Elaborado pelos autores

Taxa de resposta patológica completa entre as coortes GNIC e GCI

Após término do regime quimioterápico neoadjuvante AC-TH todas as pacientes randomizadas realizaram cirurgia mamária. A Tabela 2 demonstra a distribuição entre tipos de cirurgia mamária nas coortes históricas. Nota-se que 66,67% (52/78) das

pacientes da coorte GNIC e 56,67% (34/60) das pacientes da coorte GCI realizaram cirurgia mamária conservadora. Este resultado demonstra que não houve diferença estatística significativa na taxa de cirurgia conservadora entre as coortes GNIC e GCI ($p > 0,05$).

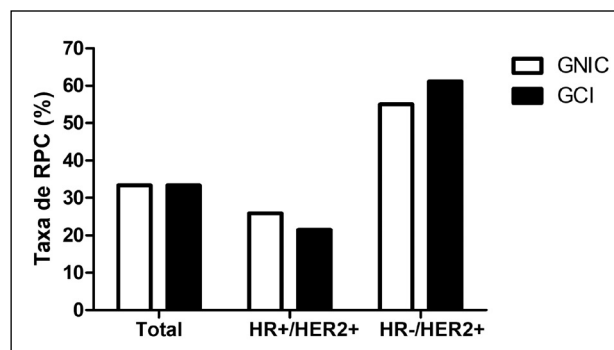
Tabela 2. Distribuição do tipo de cirurgia mamária e taxa de cirurgia conservadora

Tipo de cirurgia	GNIC, n (%)	GCI, n (%)
Mastectomia	26 (33,33)	22 (36,67)
Quadrantectomia	52 (66,67)	34 (56,67)
Outras ^(a)	0 (0,00)	4 (6,67)
Taxa de cirurgia conservadora	52 (66,67)	34 (56,67)

Fonte: Elaborado pelos autores.

A análise dos resultados obtidos da avaliação anatomopatológica do tecido mamário após cirurgia oncológica demonstrou que não houve diferença estatística significativa entre as coortes GNIC e GCI (Figura 2). A análise demonstrou que 33,33% (26/78) das pacientes da coorte GNIC atingiram RPC. Para a coorte GCI 33,33% (20/60) atingiram RPC após o término do tratamento neoadjuvante. Entre as pacientes com perfil HR+/HER2+; 25,86% (15/58) da coorte GNIC atingiram RPC, para a coorte GCI esta taxa foi de 21,43% (9/42) ($p > 0,05$). Para as pacientes com perfil HR-/HER2+ a taxa de RPC foi de 55,00% (11/20) para a coorte GNIC e 61,11% (11/18) para a coorte GCI ($p > 0,05$).

Figura 2. Taxa de RPC entre as coortes GNIC e GCI



GNIC	26/78 (33,33%)	15/58 (25,86%)	11/20 (55,00%)
GCI	20/60 (33,33%)	9/42 (21,43%)	11/18 (61,11%)

Fonte: Elaborado pelos autores.

Taxa de efeitos adversos entre os grupos GNIC e GCI

A avaliação da incidência de mielotoxicidade após os ciclos de TH demonstrou que não houve diferença estatística significativa entre as duas coortes históricas (Tabela 3). Os resultados demonstraram que 8,97% (7/78) das pacientes do grupo GNIC e 6,67% (4/60) das pacientes do grupo GCI apresentaram um ou mais eventos mielotóxicos (contagem de neutrófilos inferior a 1500 mm³) entre os ciclos de TH ($p > 0,05$). No total foram registrados 10 incidentes de neutropenia na coorte GNIC e 7 incidentes de neutropenia na coorte GCI (Tabela 4). Em relação a classificação pelo sistema *CTCAE* – versão 5.0; nota-se que 40,00% (4/10) dos incidentes de neutropenia na coorte GNIC foram classificados como Grau 2 (contagem de neutrófilos entre 1000 – 1500 mm³). Para a coorte GCI, 42,85% (3/7) dos incidentes de neutropenia foram classificados como Grau 3 (contagem de neutrófilos entre 500 - 1000).

Tabela 3. Taxa de efeitos adversos entre as coortes GNIC e GCI

Taxa de efeitos adversos	GNIC	GCI
Incidência de mielotoxicidade	7 (8,97%)	4 (5,13%)
Incidência de reação infusional	5 (6,41%)	3 (5,00%)

Fonte: Elaborado pelos autores.

A incidência de reações infusionais durante os quatro ciclos de TH demonstrou que não houve diferença estatística significativa entre as duas coortes históricas (Tabela 3). Os resultados demonstraram que 5,13% (4/78) das pacientes da coorte GNIC e 5,00% (3/60) das pacientes da coorte GCI apresentaram um ou mais episódios de reação infusional. No total foram registrados 8 incidentes de reação infusional na coorte GNIC e 5 episódios na coorte GCI (Tabela 4). Em relação a classificação pelo sistema *CTCAE* – versão 5.0; nota-se que 62,50% (5/8) das reações infusionais na coorte GNIC e 66,67% (3/5) para a coorte GCI foram classificadas como Grau 2 (Indicação de interrupção da infusão ou do tratamento; resposta rápida ao tratamento sintomático).

Tabela 4. Classificação *CTCAE* – versão 5.0 dos incidentes de mielotoxicidade e reação infusional

Incidência de Mielotoxicidade			Incidência de reação infusional		
Coorte	GNIC	GCI	Coorte	GNIC	GCI
Grau 1 ^(a)	-	1	Grau 1 ^(e)	1	-
Grau 2 ^(b)	1	1	Grau 2 ^(f)	5	2
Grau 3 ^(c)	4	1	Grau 3 ^(g)	2	1
Grau 4 ^(d)	0	1	Grau 4 ^(h)	-	-

Legenda: (a) Neutrófilos < 1500 mm³ (b) Neutrófilos entre 1000 – 1500 mm³ (c) Neutrófilos entre 500 – 1000 mm³ (d) Neutrófilos < 500 mm³ (e) Reação leve e transitória; não há indicação de interrupção da infusão e intervenção (f) Indicação de interrupção da infusão ou do tratamento; resposta rápida ao tratamento sintomático (g) Reação prolongada; reaparecimento dos sintomas após melhora inicial; indicação de hospitalização (h) Consequências fatais; indicada intervenção urgente.

Fonte: Elaborado pelos autores.

A avaliação da segurança cardiovascular baseou-se na análise de EDCar definidos como quaisquer alterações ecocardiográficas ou clínicas que justificaram a suspensão precoce ou atraso das aplicações durante a realização do ciclo antineoplásico TH. Por meio dessa análise foram observados 2 episódios de EDCar para a coorte GNIC e 1 episódio de EDCar para a coorte GCI, não ocorrendo diferença estatística significativa entre GNIC *versus* GCI ($p > 0,05$). Os 3 episódios de EDCar nas duas coortes históricas ocasionaram o atraso e posterior suspensão definitiva do tratamento neoadjuvante TH.

Discussão

Nos últimos anos, o desenvolvimento de medicamentos biossimilares do Trastuzumabe e de outros produtos biológicos proporcionou uma oportunidade para ampliar a utilização destas opções terapêuticas a um custo potencialmente menor do que o medicamento de referência. Com o aumento do uso de medicamentos biossimilares, estimativas preveem economias potenciais de aproximadamente 54 bilhões de dólares ao longo de 10 anos.¹⁸ Observa-se na literatura científica, em especial para as doenças oncológicas, dados limitados sobre as consequências da troca entre um produto de referência e seus respectivos biossimilares. Essa lacuna gera a necessidade da elaboração de ensaios clínicos e/ou análises

pós-comercialização específicas para a avaliação das consequências da prática da IC.

O guia de avaliação de IC elaborado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) recomenda que no escopo do estudo clínico para demonstração da segurança da prática da IC seja incluso pelo menos três trocas entre biossimilares por paciente ao longo do tempo estabelecido.¹⁹ Os principais elementos de um estudo ideal relacionado a esse tipo de investigação incluem: randomização adequada; grupo controle apropriado; avaliação da imunogenicidade e escolha apropriada dos desfechos estudados. O período de tempo de acompanhamento também deve ser suficiente para avaliar o impacto de possíveis distorções na farmacocinética clínica e na farmacodinâmica em decorrência da prática da IC.²⁰ O presente estudo, apesar de sua natureza retrospectiva, utiliza os parâmetros exigidos pelo guia de avaliação de IC do FDA para investigar o impacto pós-comercialização, em um cenário de vida real da prática da IC do Trastuzumabe fornecidos pelos MS no período de 2020 a 2022.

A experiência acumulada na última década e os resultados dos estudos comparativos concluídos até o momento não demonstram evidências de problemas de segurança relacionados à IC entre biossimilares. Até 31 de dezembro de 2023, 31 estudos observacionais foram publicados, incluindo um total de 6.081 pacientes submetidos a IC de um biossimilar para outro biossimilar do mesmo medicamento biológico de referência. A maioria dos estudos avaliou os medicamentos Infliximabe, enquanto um número menor avaliou os medicamentos Adalimumabe, Rituximabe ou Etanercepte.²¹ Uma revisão sistemática elaborada por Declerck e colaboradores (2018) avaliou 8 estudos de intercambialidade envolvendo anticorpos monoclonais, incluindo biossimilares do Rituximabe e do Trastuzumabe. Neste levantamento, 2 estudos relacionavam-se a utilização desses medicamentos em doenças oncológicas e 6 estudos na utilização do Rituximabe na artrite reumatoide.²²

Recentemente, o ensaio clínico de fase 3, denominado “Estudo LILAC” forneceu dados clínicos de segurança e eficácia do biossimilar Kanjinti® (Amgen) *versus* Trastuzumabe de referência em mulheres com câncer de mama HER2-positivo.²³ Este ensaio clínico duplo-cego, randomizado, multinacional e

multicêntrico envolveu 827 mulheres com câncer de mama HER 2 - positivo precoce. Primeiramente as pacientes receberam quimioterapia baseada em antraciclinas e em seguida foram randomizadas 1:1 para receber Kanjinti® (Amgen) ou Trastuzumabe referência como terapia anti-HER2. Após a ressecção cirúrgica do tumor mamário, as pacientes foram randomizadas aleatoriamente para manutenção do tratamento adjuvante com Kanjinti® (Amgen) ou realizar a troca para o uso do Trastuzumabe referência, ou vice-versa.

Os resultados obtidos no Estudo LILAC demonstraram que a segurança e o perfil de imunogenicidade foram semelhantes nos pacientes que realizaram IC e também naqueles que não realizaram nenhuma IC na fase adjuvante do tratamento anti-neoplásico.²⁴ Em consonância, o presente trabalho é o primeiro estudo de vida real, relacionado à realidade brasileira, que demonstra que a IC entre biossimilares do Trastuzumabe, ao longo do tratamento neoadjuvante do câncer de mama HER 2 - positivo, não interfere na taxa de RPC. Neste estudo, a RPC foi escolhida como desfecho primário pois este parâmetro anatomopatológico é amplamente utilizado como um desfecho substituto para a previsão de benefícios clínicos a longo prazo, como sobrevida livre de progressão e sobrevida global. A avaliação deste parâmetro, permite, portanto, uma análise objetiva de possíveis discrepâncias terapêuticas entre as coortes históricas GCI e GNIC.²⁵

No Estudo LILAC, a frequência, o tipo e a gravidade dos eventos adversos foram comparáveis entre os grupos de tratamento e consistentes com o perfil de segurança já estabelecido para o Trastuzumabe.^{23,24} A análise do perfil de imunogenicidade demonstrou que a formação de anticorpos anti-fármaco foi baixa e semelhante para ambos os braços de tratamento. O presente trabalho constata que a prática de IC entre biossimilares do Trastuzumabe, no específico cenário clínico e em uma análise retrospectiva, não interferiu na segurança cardíaca e na incidência de reações infusoriais e na mielotoxicidade associada ao tratamento antineoplásico. Estudos prospectivos adicionais são úteis para caracterização do perfil de imunogenicidade no cenário de IC dos biossimilares do Trastuzumabe no tratamento neoadjuvante do câncer de mama HER 2- positivo.

Embora a IC entre biossimilares seja aceita globalmente, a sua prática clínica não foi extensamente avaliada no contexto do tratamento de doenças oncológicas.²⁶ O MS, único fornecedor do Trastuzumabe para as pacientes atendidas pelo SUS, possui uma política baseada no menor custo, causando mudanças constantes de marcas/fabricantes de biossimilares ao longo do tratamento. Neste cenário, fica evidente o potencial do Brasil em realizar estudos multicêntricos prospectivos e retrospectivos de IC em milhares de pacientes nos próximos anos, envolvendo especialmente a avaliação da IC em doenças oncológicas, dentre elas, o câncer de mama HER 2 – positivo.

Conclusões

O presente estudo demonstrou que a intercambialidade entre compostos do Trastuzumabe não interfere de forma estatisticamente significativa na taxa de resposta patológica completa no cenário do tratamento neoadjuvante do câncer de mama HER 2 - positivo. Nesta análise, a prática da intercambialidade não afetou a frequência, o tipo e gravidade dos eventos adversos relacionados a mielotoxicidade, cardiotoxicidade e reações infusionais. Estudos adicionais relacionados à segurança, toxicidade e imunogenicidade em situações de intercambialidade de compostos do Trastuzumabe devem ser realizados em diferentes cenários clínicos. Estratégias multicêntricas de avaliação retrospectiva e prospectiva tem o potencial de possibilitar uma resposta científica contundente dos impactos clínicos e da segurança da incorporação da prática da intercambialidade entre biossimilares.

Contribuição dos autores

APP, MCC, MBC, JSN: Concepção, investigação, análise formal, revisão. APP, ACMM, IMR, JSN: Metodologia, investigação. ACMM, IMR: Curadoria de dados. APP, JSN: Administração e planejamento e edição. JSN: Supervisão e validação.

Conflitos de interesse

Todos os autores declaram inexistência de conflitos de interesse.

Financiamento

A pesquisa que originou o trabalho submetido à publicação não foi financiada.

Declaração de disponibilidade de dados

Todos os dados relevantes para o estudo estão incluídos no artigo.

Editor Responsável

Lindemberg Assunção Costa

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Hospital Erasto Gaertner pelo incentivo da prática do cuidado ao paciente oncológico baseado em Ciência, Humanismo e Afeto.

Referências

1. Barbier L, Declerck P, Simoens S, *et al.* The arrival of biosimilar monoclonal antibodies in oncology: Clinical studies for trastuzumab biosimilars. *Br J Cancer* 2019; 121(3):199-210. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6738325>.
2. Jackisch C, Lammers P, Jacobs I. Evolving landscape of human epidermal growth factor receptor 2 – positive breast cancer and the future of biosimilars. *Breast* 2017; 32: 199-216. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10187060>.
3. WHO. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), 2009. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/sbp-trs-977-Annex-2>. Acesso em: 26 mar 2025.
4. WHO. World Health Organization. Glossary – WHO Prequalification of Medical Products, 2023. Disponível em: <https://www.extranet.who.int/prequal/content/glossary>. Acesso em 26 mar 2025.
5. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota de Esclarecimento no 003/2017/GPBIO/GGMED/Anvisa – Revisada. Brasília: Anvisa; 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/produtos-biologicos/documentos-orientativos-e-guias/nota-deesclarecimento-003-de-2017-medicamentos-biologicos.pdf>. Acesso em: 26 mar 2025.
6. Buske C, Ogura M, Kwon HC, *et al.* An introduction to biosimilar cancer therapeutics: definitions, rationale for development and re-

- gulatory requirements. *Future Oncol* 2017; 13(15s):5-16. Disponível em: <https://tandfonline.com/doi/full/10.2217/fon.2017-0153>.
7. Kurki P, Barry S, Bourges I, *et al.* Safety, immunogenicity and interchangeability of biosimilar monoclonal antibodies and fusion proteins: A regulatory perspective. *Drugs* 2021; 81(16): 1881-1896. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8578115/>.
 8. Lyman GH, Balaban E, Diaz M, *et al.* American Society of Clinical Oncology Statement: biosimilars in oncology. *J Clin Oncol* 2018; 36(12):1260-5. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.77.4893?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed.
 9. Fernandes GS, Sternberg C, Lopes G, *et al.* The use of biosimilar medicines in oncology – position statement of the Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC). *Braz J Med Biol Res* 2018; 51(3):e7214. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5769764/>.
 10. Trifiro G, Marciano I, Ingrassiotta Y. Interchangeability of biosimilar and biological reference product: Updated regulatory positions and pre- and post- marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18(3): 309-315. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14712598.2018.1410134>.
 11. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria no. 874, de 16 de maio de 2013. Brasília: 2013. Disponível em: https://www.bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html. Acesso em: 26 mar 2025.
 12. Bauchner H, Fontanarosa PB, Golub RM. Scientific evidence and financial obligations to ensure access to biosimilars for cancer treatment. *JAMA* 2017; 317(1): 33-34. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2590049#google_vignette.
 13. De Castro AMA. O impacto de políticas públicas no acesso ao trastuzumabe para o tratamento de pacientes com câncer de mama em um hospital universitário. Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2020. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17157/tde-08022021-151940/publico/AILAMABLAZARIASDECASTRO.pdf>.
 14. Ebbers HC, Schellekens H. Are we ready to close the discussion on the interchangeability of biosimilars? *Drug Discov Today* 2019; 24(10):1963-1967. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644619301412?via%3Dihub>.
 15. Soares JCS, Cavalcanti IDL, Vasconcelos JL. Can biosimilar products be interchangeable? Pharmaceutical perspective in the implementation of biosimilars in oncology. *J Oncol Pharm Pract* 2021; 27(6):1491-1502. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10781552211016099?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed.
 16. Department of Health and Human Services (US) - National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. 2017. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf. Acesso em: 26 mar 2026.
 17. Bae SJ, Kim JH, Ahn SG, *et al.* Real-world clinical outcomes of biosimilar Trastuzumab (CT-P6) in HER2-positive early-stage and metastatic breast cancer. *Front Oncol* 2021; 11:689587. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8213064>.
 18. Miller EM, Schwartzberg LS. Biosimilars for breast cancer: a review of HER2-targeted antibodies in the United States. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 14:11:1758835919887044. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6859678>.
 19. Uifalean A, Ilies M, Nicoara R, *et al.* Concepts and challenges of biosimilars in breast cancer: The emergence of trastuzumab biosimilars. *Pharmaceutics* 2018; 10(4):168. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6321008>.
 20. FDA. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product. Guidance for industry-draft. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search>

-fda-guidance-documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-guidance-industry. Acesso em: 26 mar 2025.

21. Cohen HP, Bodenmueller W. Additional data in expanded patient populations and new indications support the practice of biosimilar-to-biosimilar switching. *Biodrugs* 2024; 38:331-339. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11055790>.
22. Declerck P, Bakalos G, Zintzaras E, *et al.* Monoclonal antibody biosimilars in oncology: critical appraisal of available data on switching. *Clin Ther* 2018; 40(5): 798-809.e2. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149-2918\(18\)30143-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149-2918(18)30143-7).
23. Kolberg HC, Von Minckwitz G, Hanes V. Phase 3 LILAC study sets standard for clinical evaluation of oncology biosimilars. *Oncotarget* 2019; 10(1):8-9. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6343751>.
24. Von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, *et al.* Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(7):987-998. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204518302419Wvia%3Dihub>.
25. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, *et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30(15):1796-804. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.38.8595Wurl-ver=Z39.88-2003&rfr-id=ori:rid:crossref.org&rfr-dat=cr_pub%20%20pubmed.
26. Nahleh Z, Lyman GH, Schilsky RL, *et al.* Use of biosimilar medications in oncology. *JCO Oncol Pract* 2022; 18(3):177-186. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/OP.21.00771?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.

