

**Pertuzumabe e trastuzumabe em  
combinação de dose fixa subcutânea  
(PHESGO®) no tratamento neoadjuvante  
de pacientes com câncer de mama HER2-  
positivo**

Proposta de incorporação no Sistema Único de Saúde

Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea (PHESGO®) no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo

São Paulo, novembro de 2023

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Associação da sobrevida global com o subtipo de câncer de mama .....	17
<b>Figura 2.</b> Estimativa epidemiológica de pacientes novos elegíveis a terapia neoadjuvante no SUS.....	20
<b>Figura 3.</b> Associação da RPC à melhora dos principais de desfechos clínicos de mama SLE e SG.....	22
<b>Figura 4.</b> SLD com RPC e sem-RPC de acordo com o estadiamento clínico basal .....	23
<b>Figura 6.</b> Custos aproximados do tratamento de câncer de mama .....	27
<b>Figura 7.</b> Algoritmo de tratamento para câncer de mama HER2-positivo inicial disponível no SUS conforme DDT carcinoma de mama (adaptado)' .....	33
<b>Figura 8.</b> Proposta Roche para incorporação da combinação SC de pertuzumabe + trastuzumabe para o tratamento de câncer de mama HER2-positivo neoadjuvante no SUS. .	34
<b>Figura 9.</b> Comparação de tempo de administração e observação entre pertuzumabe mais trastuzumabe intravenoso e subcutâneo .....	36
<b>Figura 10.</b> Fluxograma de seleção dos estudos.....	44
Figura 11. Desenho do estudo NeoSphere .....	50
<b>Figura 12.</b> Desenho do estudo TRYPHAENA .....	52
<b>Figura 13.</b> Desenho do estudo PEONY.....	53
<b>Figura 14.</b> Desenho do estudo FeDeriCa .....	54
<b>Figura 15.</b> Esquema do estudo PHranceSCa .....	55
<b>Figura 16.</b> Desenho do estudo BERENICE.....	57
<b>Figura 17.</b> Taxa RPC na população ITT e por status de linfonodo na cirurgia e taxa de RPC por status de receptor hormonal.....	59
<b>Figura 18.</b> Taxas de resposta patológica completa total (RPct).....	60
<b>Figura 19.</b> Taxas de RPC.....	61
<b>Figura 20.</b> Eficácia da terapia de duplo bloqueio de HER2 para resposta patológica completa - todos os estudos .....	62
<b>Figura 21.</b> Eficácia da terapia de duplo bloqueio de HER-2 para resposta patológica completa - estratificado por tipo de esquema de duplo bloqueio de HER-2.....	62

<b>Figura 22.</b> Meta-análise da resposta patológica completa (RPC) entre terapia anti-HER2 dupla e monoterapia na terapia neoadjuvante .....	63
<b>Figura 23.</b> Comparação direta de RPCs.....	64
<b>Figura 24.</b> Sobrevida livre de eventos no cenário neoadjuvante e adjuvante .....	66
<b>Figura 25.</b> Sobrevida livre de progressão .....	67
<b>Figura 26.</b> Análises exploratórias de subgrupo de sobrevida livre de progressão de acordo com taxa de resposta patológica completa.....	68
<b>Figura 27.</b> Sobrevida livre de doença em pacientes com e sem taxa de resposta completa .....	69
<b>Figura 28.</b> Sobrevida livre de eventos/sobrevida livre de doença invasiva de terapia dupla anti-HER2 contendo trastuzumabe .....	70
<b>Figura 29.</b> Sobrevida livre de eventos/ sobrevida livre de doença invasiva de terapia dupla anti-HER2 contendo trastuzumabe estratificado por regime terapêutico .....	70
<b>Figura 30.</b> Alterações no EORTC QLQ-C30 .....	80
<b>Figura 31.</b> Avaliação do risco de viés por desfecho de acordo com a ferramenta RoB 2.0.....	85
<b>Figura 32.</b> Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta ROBINS-I .....	86
<b>Figura 33.</b> Diagrama do modelo de Markov.....	94
<b>Figura 34.</b> Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos .....	95
<b>Figura 35.</b> Sobrevida livre de doença invasiva- Neosphere .....	98
<b>Figura 38.</b> Proporção de pacientes de acordo com a preferência por cada via de administração.....	142
<b>Figura 39.</b> Proporção de profissionais de saúde de acordo com a preferência por cada via de administração.....	143
<b>Figura 40.</b> Tempo de profissionais de saúde nas administrações IV e SC.....	144
<b>Figura 41.</b> Tempo de cadeira do paciente nas administrações IV e SC .....	144
<b>Figura 5.</b> Países onde há o reembolso do tratamento do duplo bloqueio de HER2-positivo (pertuzumabe e trastuzumabe) associado à quimioterapia no cenário inicial de neoadjuvância .....	148

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Sinais e sintomas clínicos do câncer da mama .....	18
<b>Tabela 2.</b> Recomendações das diretrizes internacionais e nacionais para o tratamento de câncer de mama HER2-positivo inicial neoadjuvante. ....	24
<b>Tabela 3.</b> Descrição técnica da tecnologia.....	35
<b>Tabela 4.</b> Diferenças na aplicação intravenosa e de dose fixa .....	37
<b>Tabela 5.</b> Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia .....	37
<b>Tabela 6.</b> Pergunta PICOS da Revisão Sistemática da Literatura .....	40
<b>Tabela 7.</b> Estratégia de busca para cada uma das bases de dados consideradas ....	41
<b>Tabela 8.</b> Características dos ensaios clínicos randomizados e controlados incluídos na RSL .....	45
<b>Tabela 9.</b> Caracterização das RSL incluídas e análise combinada .....	47
<b>Tabela 10.</b> Características dos participantes incluídos nos ensaios clínicos randomizados e controlados incluídos na RSL .....	48
<b>Tabela 11.</b> Respostas patológicas completas na população ITT, pelo estado de receptor hormonal, e pelo estado do nódulo linfático axilar à altura da cirurgia.....	58
<b>Tabela 12.</b> Respostas clínicas por exame clínico da mama durante o tratamento neoadjuvante.....	59
<b>Tabela 13.</b> Sumário dos dez eventos adversos mais frequentes (qualquer grau) .....	71
<b>Tabela 14.</b> Eventos adversos mais frequentes, de grau 3 ou superior, e eventos adversos graves .....	71
<b>Tabela 15.</b> Segurança cardíaca durante o estudo TRYPHAENA, na população de segurança .....	72
<b>Tabela 16.</b> Segurança durante o estudo PEONY, na população .....	74
<b>Tabela 17.</b> Toxicidade cardíaca da terapia anti-HER2 dupla contendo trastuzumabe .....	75
<b>Tabela 18.</b> Resultados da preferência do Paciente .....	76
<b>Tabela 19.</b> Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE .....	87
<b>Tabela 20.</b> Característica análise custo-efetividade.....	90

<b>Tabela 21.</b> Posologia de PHESGO® .....	90
<b>Tabela 22.</b> Posologia de trastuzumabe.....	91
<b>Tabela 23.</b> Dados dos dos ensaios clínicos para o modelo - RPCt NeoSphere .....	94
<b>Tabela 26.</b> Valores AIC e BIC para SDLi .....	97
<b>Tabela 27.</b> Parâmetros utilizados no modelo .....	98
<b>Tabela 28.</b> Custo dos medicamentos utilizados na avaliação econômica .....	101
<b>Tabela 29.</b> Cálculo do preço* do trastuzumabe 150 mg.....	102
<b>Tabela 30.</b> Resultado da análise de microcusteio.....	103
<b>Tabela 31.</b> Custos de cuidado de suporte baseado na tabela SIGTAP.....	104
<b>Tabela 32.</b> Razão de custo utilidade incremental (RCUI) de custo-utilidade.....	107
<b>Tabela 33.</b> Razão de custo efetividade incremental (RCEI) de custo-efetividade....	107
<b>Tabela 34.</b> População projetada com câncer de mama inicial conforme base do DataSUS .....	109
<b>Tabela 35.</b> Custo dos medicamentos utilizados no impacto orçamentário.....	110
<b>Tabela 36.</b> Market share proposto para a incorporação .....	111
<b>Tabela 37.</b> Análise de impacto orçamentário para todos os cenários.....	112
<b>Tabela 38.</b> Estudos excluídos após a leitura na integra .....	136
<b>Tabela 39.</b> Resultados resumidos sobre HCRU em termos de tempo gasto para pacientes e profissionais de saúde .....	139
<b>Tabela 40.</b> Resultados resumidos sobre a utilização de recursos de saúde em termos de custos de tratamento. ....	139

## LISTA DE ABREVIações

AIC	<i>Akaike Information Criterion</i>
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
APS	Análise Probabilística de Sensibilidade
ASCO	<i>The American Society Of Clinical Oncology</i>
BIC	Bayesian information criterion
CADTH	<i>Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health</i>
CDIS	<i>Carcinoma Ductal In Situ</i>
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CM	Câncer de mama
CMM	Câncer de mama metastático
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CRC	Carga Residual do Câncer
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DDT	Diretriz Diagnóstica de Tratamento
EA	Eventos adversos
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ESMO	Sociedade Europeia de Oncologia Médica
FEC	5- fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FOSP	Fundação Oncocentro de São Paulo
GMR	Geométrica média observada
GOC	Grupo oncoclínicas
GRADE	<i>Grading Of Recommendations Assessment, Development And Evaluation</i>
HCB	Hospital do Câncer de Barretos
HER-2	Receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IQR	Intervalo interquartil
ITT	Intenção de tratar
IV	Intravenoso
LY	Anos de vida ganho
MOC	Manual de Oncologia Clínica
MS	Ministério da Saúde
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute For Health And Care Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PBAC	Pharmaceutical benefits advisory committee
QALY	Anos de vida ajustado pela qualidade
QT	Quimioterapia

QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCC	Resposta clínica completa
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RE	Receptor de estrogénio
RH	Receptores hormonais
RLS	Revisão Sistemática da Literatura
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk-Of-Bias Tool For Randomized Trials</i>
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - Of Interventions</i>
RP	Receptor de progesterona
RPC	Resposta patológica completa
RPCt	Resposta patológica completa total
RR	Razão de Risco
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SC	Subcutâneo
SDLi	Sobrevida livre de doença invasiva
SG	Sobrevida global
SGICP	<i>St. Gallen/Vienna International Consensus Panel</i>
SLD	Sobrevida livre de doença
SLE	Sobrevida livre de eventos
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLRD	Sobrevida livre de recidiva distante
SMC	Scottish medicines consortium
SUCRA	Surface under the cumulative ranking curve
SUS	Sistema Único de Saúde
TCH	Docetaxel, carboplatina e trastuzumabe
TNM	<i>Tumor-node-metastasis</i>

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	3
LISTA DE ABREVIACÕES .....	7
SUMÁRIO .....	9
RESUMO EXECUTIVO .....	12
1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	16
1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO CÂNCER DE MAMA.....	16
1.2. EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA.....	18
1.3. TRATAMENTO DA DOENÇA .....	20
1.3.1. RELAÇÃO ENTRE A RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA (RPC) E À MELHORA DOS DESFECHOS CLÍNICOS DO CM .....	21
1.4. IMPACTO ECONÔMICO .....	26
1.5. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS .....	28
1.6. JUSTIFICATIVA DO PEDIDO DE INCORPORAÇÃO .....	30
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA.....	35
2.1. VANTAGEM DA FORMULAÇÃO SUBCUTÂNEA .....	36
2.2. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO .....	37
3. RECOMENDAÇÃO DAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS) .	38
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TECNOLOGIA PROPOSTA .....	40
4.1. PERGUNTA DE PESQUISA (PICOS).....	40
4.2. CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE .....	41
4.3. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA .....	41
4.4. MÉTODOS PARA RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	42
4.5. RESULTADOS DA RSL .....	43
4.6. DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	44

4.6.1.	SÍNTESE DOS ESTUDOS CLÍNICOS .....	50
4.6.2.	ANÁLISE DOS DESFECHOS ANALISADOS NOS ESTUDOS .....	57
4.1.	DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	81
4.2.	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....	83
5.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA: AVALIAÇÃO DE CUSTO EFETIVIDADE .....	90
5.1.	CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE ECONÔMICA.....	90
5.1.1.	POPULAÇÃO.....	90
5.1.2.	INTERVENÇÃO.....	90
5.1.3.	COMPARADOR.....	91
5.1.4.	HORIZONTE TEMPORAL.....	92
5.1.5.	PERSPECTIVA.....	92
5.1.6.	TAXA DE DESCONTO .....	92
5.1.7.	MÉTODO DE MODELAGEM.....	92
5.1.8.	DESFECHOS DE SAÚDE .....	94
5.1.9.	TRATAMENTO ADJUVANTE.....	96
5.1.10.	ESCOLHA DA DISTRIBUIÇÃO PARAMÉTRICA.....	96
5.2.	MEDIDAS DE EFETIVIDADE .....	100
5.3.	ESTIMATIVA DE CUSTOS.....	100
5.3.11.	CUSTO DE MEDICAMENTOS .....	100
5.3.12.	CUSTO DE ADMINISTRAÇÃO.....	102
5.3.13.	CUSTO DE CUIDADO DE SUPORTE .....	103
5.4.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	105
5.5.	ANÁLISE DE DADOS .....	106
5.6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	106
5.6.14.	Resultado da Análise de Sensibilidade Determinística .....	108

5.6.15.	Resultado da Análise de Sensibilidade Probabilística.....	108
6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	108
6.1.	METODOLOGIA.....	108
6.1.1.	DEFINIÇÕES GERAIS.....	108
6.2.	POPULAÇÃO.....	109
6.3.	DEFINIÇÃO DO CENÁRIO.....	109
6.4.	ESTIMATIVA DE CUSTO.....	110
6.5.	MARKET SHARE.....	111
6.6.	TAXA DE DESCONTO.....	111
6.7.	ANÁLISE DE DADOS .....	111
6.8.	RESULTADOS.....	112
7.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	113
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	116
9.	REFERÊNCIAS .....	118
	Apêndice I: Lista de estudos excluídos na seleção da RSL com leitura de artigos na integra	136
	Apêndice II: Evidências adicionais.....	136
	Apêndice III: Países onde há o reembolso de pertuzumabe + trastuzumabe no cenário inicial do CM HER2-positivo neoadjuvante.....	148

## RESUMO EXECUTIVO

**População alvo:** pacientes adultos (idade  $\geq$  18 anos) com câncer de mama (CM) HER2-positivo inicial, neoadjuvante (pré-cirurgia), invasivo não metastático e confirmado histologicamente (tanto para  $> 2$  cm de diâmetro quanto para linfonodo positivo).

**Tecnologia:** Combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea (SC) (PHESGO®).

**Demandante:** Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

**Comparador:** Trastuzumabe intravenoso (IV).

**Introdução:** O CM é considerado um grande problema de saúde pública no qual representa 30% de todos os novos casos de câncer entre as mulheres, considerado o mais incidente na população feminina mundial e na brasileira (41,89 casos por 100.000 em 2023). Em 2020, 17.825 brasileiras morreram da doença, sendo atualmente a principal causa de morte entre as mulheres, com tendência ascendente desse número. Um dos grandes desafios no tratamento do CM é iniciar o tratamento no tempo adequado, situação em que o tratamento é mais efetivo. O tratamento neoadjuvante, ou seja, pré cirurgia, é amplamente e cada vez mais utilizado para pacientes com CM inicial operável principalmente naqueles tumores que apresentam alta taxa de resposta como HER2-positivo. As vantagens incluem desde uma melhora na resposta patológica completa (RPC), diminuição do tumor na mama e axila, planejamento cirúrgico e de reconstrução e tempo para o melhor prognóstico. Ademais, o tratamento oncológico é administrado por via IV associados a uma elevada utilização de recursos de saúde e maior dispêndio de tempo no tratamento, no qual impacta, de forma adversa a qualidade de vida das pacientes tratadas no Sistema Único de Saúde (SUS). Resultados da nossa revisão sistemática e a análise primária de PHranceSCa demonstrou que a grande maioria dos pacientes preferia a formulação SC a IV e os profissionais de saúde indicaram que a injeção SC levou a uma economia de tempo para preparação e administração e o uso de recursos. O tempo tem importância significativa na jornada da paciente com CM, para as pacientes ter um pouco mais de tempo significa maior qualidade de vida. Neste sentido, o tratamento subcutâneo com menor duração, vai ao encontro desta necessidade.

**Pergunta de Pesquisa:** “Para pacientes com câncer de mama HER2-positivo, o uso de duplo bloqueio, pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea (SC) (PHESGO®), mais quimioterapia é eficaz e seguro quando comparado à trastuzumabe intravenoso (IV) isolado mais quimioterapia na terapia neoadjuvante?”

**Evidências científicas:** Foram identificados 1.740 registros nas bases científicas. Após exclusão, foram incluídos 11 estudos, sendo 7 estudos clínicos e 4 revisões sistemáticas. A eficácia e segurança de pertuzumabe e trastuzumabe mais quimioterapia para tratamento neoadjuvante (pré-cirurgia) de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo são evidenciadas no estudo pivotal de fase II **NeoSphere**, fases III da Ásia-Pacífico **PEONY** e de não inferioridade, **FeDeriCa**, bem como os estudos de suporte de fase II **TRYPHAENA** e **BERENICE**. Os dados de eficácia do estudo **NeoSphere** indicam que o tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe mais quimioterapia com docetaxel melhorou significativamente as RPC na mama em comparação com trastuzumabe mais docetaxel (39,3% vs 21,5%, uma diferença de 17,8%,  $p=0,0063$ ). A análise de acompanhamento de 5 anos do estudo **NeoSphere** também indicou que a adição de pertuzumabe ao trastuzumabe mais docetaxel melhorou a sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida livre de progressão (SLP) (*Hazard Ratio* [HR], Intervalo de Confiança [IC] de 95%, de 0,60 [0,28, 1,27] e 0,69 [0,34, 1,40], respectivamente), sugerindo que o benefício de pertuzumabe e trastuzumabe mais docetaxel persiste ao longo do tempo e pode se traduzir em melhorias a longo prazo nos resultados dos pacientes. Os resultados do estudo regional **PEONY** são consistentes com os resultados observados no estudo **NeoSphere** e resultou em uma melhoria estatisticamente significativa e clinicamente significativa na taxa de RPC total (RPCt) em comparação com trastuzumabe e docetaxel (39,3% vs. 21,8%,  $p=0,0014$ ). O estudo, **FeDeriCa**, avaliou a eficácia, segurança e farmacocinética de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC vs a combinação isolada IV. O desfecho primário de não inferioridade foi atingido na pré dose do ciclo 8. A RPC foi equivalente entre o duplo bloqueio SC e IV, corroborando dados dos estudos prévios. A preferência dos pacientes e profissionais de saúde foi avaliada no estudo **PhranceSCa**, no qual 85% dos pacientes preferiram a via SC. Os principais motivos para a preferência do SC foram redução do tempo clínico e conforto durante a administração. As percepções dos profissionais de saúde relatam benefícios potenciais do SC, 75% relatam a

flexibilidade de preparo, 95% o menor tempo da administração do SC e 79% concordaram que o SC era a melhor opção para otimizar o atendimento ao paciente em seu local de tratamento.

**Avaliação do risco de viés e qualidade da evidência:** De acordo com a avaliação realizada com a ferramenta Rob-2 por cada desfecho dos estudos, o risco de viés foi classificado como ‘algumas preocupações’ para quatro estudos e como ‘baixo risco de viés’ para três estudos, também foi aplicado a ferramenta ROBINS-I a um estudo não randomizado, classificado como risco geral moderado. A aplicação da abordagem GRADE indica moderada confiança nas estimativas do tamanho do efeito.

**Avaliação econômica:** Um modelo probabilístico de Markov usando um ciclo mensal foi construído no Microsoft Excel® para explorar os resultados de saúde e os custos associados ao tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo. O horizonte temporal foi baseado na população de NeoSphere e PEONY (50 anos em média). resultado da razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 98.091,94/QALY e ganhos de QALY (+0,113). Apesar do limiar de custo efetividade não ser um parâmetro isolado para a tomada de decisão, é importante reconhecer que a RCUI apresentada está em um patamar abaixo de 3 PIB per capita.

**Avaliação de impacto orçamentário:** Para estimativa da população foi extraído o dado do DataSUS das APACs de neoadjuvância (estadio III) e adjuvância (estadio II), determinando o número de pacientes que seriam elegíveis. Considerando uma população de 4.932 a 5.129 em 5 anos, o impacto orçamentário seria de cerca de R\$33 milhões no primeiro ano a R\$114 milhões no quinto ano, representando um acumulado de 5 anos de R\$ 433 milhões com a inclusão da apresentação SC no SUS para os estadios II e III.

**Recomendação internacional:** A agência do Reino Unido (NICE) e da Escócia (SMC) recomendam o pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia como uma opção para o tratamento neoadjuvante em pacientes com CM HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência.

**Conclusão:** O objetivo da terapia neoadjuvante não é apenas aumentar as probabilidades de ressecção cirúrgica ou conservação da mama. Pacientes com CM inicial HER2-positivo que apresentam uma RPC após terapia neoadjuvante direcionada em combinação com quimioterapia têm menor risco de recorrência e morte em comparação com

pacientes com doença invasiva residual na cirurgia. Os estudos aqui demonstrados comprovam que o duplo bloqueio de HER2 contendo pertuzumabe é superior ao trastuzumabe sozinho para pacientes com CM HER2-positivo. No geral, os pacientes com RPC após o tratamento neoadjuvante tiveram uma redução de 65% no risco de um evento de sobrevida livre de eventos (SLE) em comparação com aqueles com doença residual, permanecendo por mais tempo em um cenário curativo. Dada a alta taxa de RPC obtida por terapias direcionadas, o que também significa uma maior taxa de sobrevida no CM HER2-positivo, as terapias neoadjuvantes têm sido amplamente utilizadas na maioria dos pacientes com CM inicial HER2-positivo.

## 1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

### 1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO CÂNCER DE MAMA

O CM surge a partir do epitélio que reveste os canais galactóforos ou nos lóbulos da mama e é classificado como carcinoma *in situ* ou carcinoma invasivo. A maioria dos carcinomas primários são adenocarcinomas, o carcinoma Ductal *in situ* (CDIS) da mama é um grupo de proliferações epiteliais heterogêneas confinadas aos dutos de leite que quase sempre se apresentam em mulheres assintomáticas no rastreamento do CM (1). Carcinoma invasivo da mama, por definição, é aquele que já tem potencial para disseminar por ter ultrapassado a membrana basal. As células que se destacam do tumor são a fonte de metástases locais-regionais (para os gânglios linfáticos regionais e pele) e metástases à distância (para outros órgãos) (2). O CM inicial é definido como aquele que está confinado à mama e gânglios linfáticos da axila, não havendo disseminação à distância (3). Uma pequena proporção dos casos de CM inicial é diagnosticada em estágios avançados, quando o tumor possui grandes dimensões na mama ou, mesmo, se pequeno, ultrapassou os limites do próprio órgão (mama) para estruturas anatómicas vizinhas, mas sem disseminação à distância. Nestes casos é designado por CM localmente avançado. As características do CM localmente avançado incluem: ulceração da pele ou fixação do tumor na parede torácica ou gânglios linfáticos com invasão tumoral. Também é considerado CM localmente avançado o carcinoma inflamatório da mama, cujas características incluem: eritema, calor, edema e endurecimento (4). Assume a designação de CM metastático quando é identificado tumor em órgãos distantes desta, sendo os locais mais comuns de metastização os pulmões, fígado, cérebro ou ossos (5).

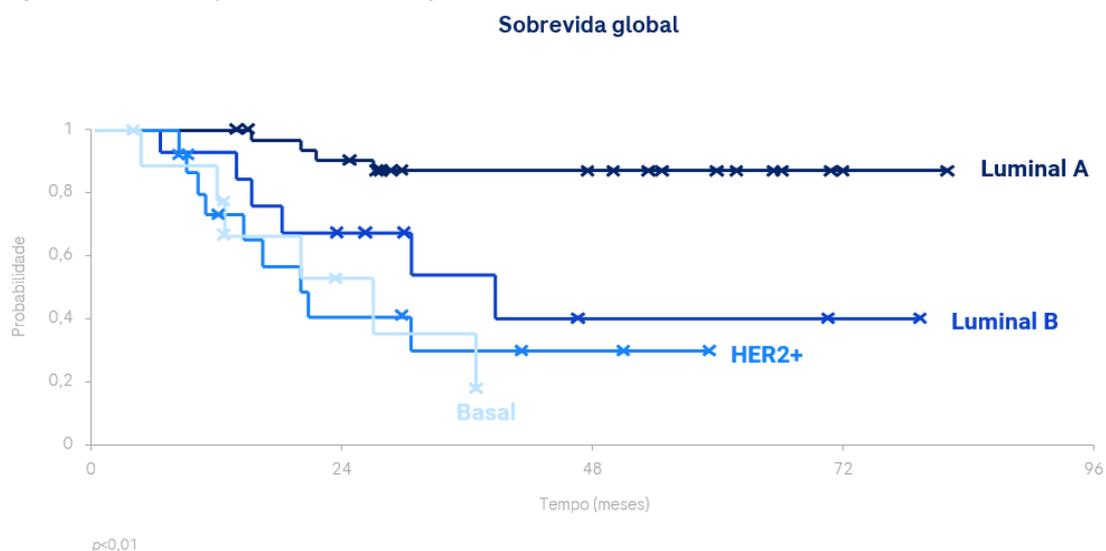
A avaliação de biomarcadores por imunohistoquímica, realizada por rotina aquando do diagnóstico anátomo-patológico do CM invasivo, permite a sua caracterização quanto à expressão de três receptores celulares principais: o receptor de estrogénio (RE), o receptor de progesterona (RP) e o HER2. Quando se observa sobre-expressão do HER2, o CM é denominado por HER2-positivo, podendo ser positivo ou negativo quanto à expressão de receptores hormonais (RH) - RE e/ou RP. Finalmente, o estadiamento do CM através do sistema *tumor-node-metastasis (TNM) classification system*, considera a maior dimensão do tumor primário (T), a ausência ou presença (e respetivo número) de metástases nos gânglios linfáticos regionais (N) e a ausência ou presença de disseminação metastática à distância (M). Esta classificação é o

aspecto mais importante na determinação da terapia e do prognóstico do CM e, atualmente, para além da abordagem anatômica, integra fatores como o grau histológico e a presença de biomarcadores (6). Devido a heterogeneidade inter e intratumoral, uma abordagem personalizada é necessária para obter as melhores respostas nos pacientes ao administrar as modalidades de tratamento (7).

Historicamente, o CM HER2-positivo esteve associado a mau prognóstico. Sendo a principal função do HER2 mediar o crescimento, diferenciação e sobrevivência das células, a super-expressão desta proteína está associada ao desenvolvimento de tumores de comportamento agressivo, como comprovado em estudos que demonstram que mulheres com CM HER2-positivo apresentavam uma SLD e uma sobrevida global (SG) significativamente menores comparativamente às mulheres com CM sem sobre-expressão de HER2 (8).

O CM HER2-positivo está associado à maior agressividade, altas taxas de recidiva, tendência à recidiva precoce e aumento da mortalidade (9), além de um pior prognóstico em comparação ao CM HER2-negativo quando não tratado com terapia anti-HER2 adequada (Figura 1)(10–12). Contudo, o desenvolvimento de terapias anti-HER2 reverteu essa tendência de prognóstico (6).

**Figura 1.** Associação da sobrevida global com o subtipo de câncer de mama



**Adaptado de** Sørli et al., 2004, Valla et al 2016, Rimawi 2015 (10–12)

**Legenda:** Luminal A: baixo Ki67 (menos agressivo - baixa taxa de proliferação). Luminal B: alto Ki67 (mais agressivo - alta taxa de proliferação). Basal: triplo negativo

As características clínicas do CM HER2-positivo são distintas, visto que a amplificação do oncogene HER2 resulta em um aumento marcado da expressão de HER2 na superfície das células cancerígenas. Carcinomas da mama com super expressão de HER2 apresentam uma assinatura molecular distinta, incluindo mudanças nos padrões de expressão gênica, o que distingue estes de outros tipos de CM (12). A super expressão de HER2 está associada a uma pobre diferenciação, tumores de elevado grau, taxas de proliferação celular elevadas e envolvimento de nódulos linfáticos, e resistência a certos tipos de quimioterapia (10-12). Os carcinomas inflamatórios da mama são mais frequentemente HER2-positivos do que outros tipos de CM (13) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Sinais e sintomas clínicos do câncer da mama

Apresentação	
Geral	O paciente pode não apresentar quaisquer sintomas visto que o câncer da mama pode ser detectado em pacientes assintomáticos através da realização de mamografias de rotina.
Sinais e sintomas locais	Um nódulo palpável e indolor é o mais comum. Menos comum: dor; secreção, retração e depressão do mamilo; edema, vermelhidão, ou calor cutâneo. Podem também estar presentes nódulos linfáticos localizados palpáveis.
Sinais e sintomas sugestivos de doença avançada	Depende do local da metástase, mas pode incluir dor óssea, dificuldade em respirar, dor ou aumento do volume do abdômen, icterícia, ou mudança do estado mental.

## 1.2. EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA

O CM é a primeira causa de morte por câncer na população feminina em todas as regiões do Brasil (exceto a região do Norte) (13) e no mundo (9,14-16) e representa mais de 30% de todos os novos casos de câncer entre as mulheres (17). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o ano de 2023 foram estimados 73.610 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres (13). Estudo global realizado entre 1990 e 2019 concluiu que, durante este período, a mortalidade do CM subiu 27,7% e estimam que até 2030 a mortalidade pode aumentar 21%, particularmente, entre pessoas com perto de 40 anos (18).

No Brasil, segundo o estudo AMAZONA III, 23,4% dos pacientes apresentam a expressão HER2-positivo (9). A taxa de mortalidade ajustada por idade pela população mundial foi 11,84 óbitos/100.000 mulheres, equivalente a 17 mil mortes, em 2023 (13).

No período de 2005 a 2019, foram registrados no Brasil 208.068 óbitos por CM em mulheres e as taxas de mortalidade apresentaram uma tendência significativa crescente para todas as regiões (19).

Segundo dados das bases de dados da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) e do INCA, a mediana do número de CM invasivo diagnosticados por ano de 2000 a 2017 foi de 5.183,5 (intervalo interquartil [IQR], 2.021) e 5.841 (IQR, 1.002), respectivamente. A média de idade ao diagnóstico foi de  $52,3 \pm 13,6$  anos (coorte FOSP) e  $56,7 \pm 14,3$  anos (coorte INCA) (20).

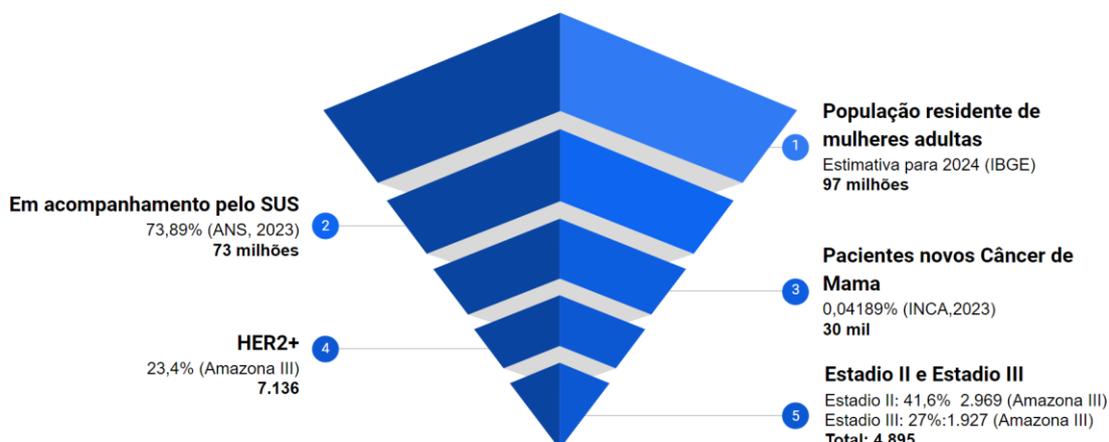
Reinert e colaboradores (21) estimaram que em 2018, 44.642 mulheres viviam com CM metastático (CMM) no Brasil. Isso representa uma em cada 2.409 mulheres brasileiras, ou seja, aproximadamente 41 mulheres em cada 100.000. Destes pacientes 58% têm tumores positivos para HER2-negativos, 25% são HER2-positivos e 16% têm CM triplo negativo. Estimaram que em 2023 um total de 53.543 viverão com CMM, um aumento de 19,9% em 6 anos (2018-2023) (21).

Para o ano de 2024, através dos dados epidemiológicos, foi possível estimar que haverá 4.895 pacientes apenas no cenário inicial neoadjuvante, ou seja pré cirurgia, nos estádios II e III da doença inicial.

A estimativa de pacientes é determinada a partir dos dados de projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (22) para a população residente de mulheres adultas (97 milhões) no Brasil, tendo em vista que nem todos os pacientes doença fazem seu tratamento e acompanhamento pelo sistema de Saúde Pública aplicou-se proporcional para o Mercado Público - SUS (75%) (23).

Para estimativa da população nova com CM, é considerada a incidência de casos reportados pelo INCA em 2023 (13) e pelo AMAZONA III (9), para HER2-positivo nos estádios II (41,6%) e III (27%) (9), e por fim adotando-se um percentual para a população elegível a neoadjuvância (90%).

**Figura 2.** Estimativa epidemiológica de pacientes novos elegíveis a terapia neoadjuvante no SUS



Elaborado pelo autor.

### 1.3. TRATAMENTO DA DOENÇA

O tratamento do CM HER2-positivo em estágio inicial localmente avançado envolve a combinação de intervenções locais (cirurgia e radioterapia), terapias sistêmicas antineoplásicas (quimioterapia [QT], terapia endócrina e terapias dirigidas) e medidas de suporte, implementadas em diferentes sequências. O uso de biomarcadores preditivos, como os RH e o HER2, estão bem estabelecidos no auxílio de decisão no tratamento mais adequado para cada subtipo de CM (11). São considerados tumores localmente avançados aqueles que apresentam: fixação à parede torácica, envolvimento cutâneo, linfonodos fusionados e/ou envolvimento de fossa supraclavicular ipsilateral. Neste cenário, o tratamento neoadjuvante é considerado padrão (6,24–26).

O tratamento neoadjuvante é definido como sendo o tratamento prévio à cirurgia, tornando-se uma abordagem padrão para pacientes com CM inflamatório, CM localmente avançado e pacientes selecionados com CM operável em estágio inicial (27,28). É considerada uma abordagem não apenas recomendada, mas ética para estes pacientes (18). A terapia neoadjuvante oferece aos médicos a oportunidade de uma avaliação precoce da resposta clínica e patológica do tumor ao tratamento (25). Pacientes com CM inicial HER2-positivo que apresentam uma RPC após terapia neoadjuvante direcionada em combinação com QT têm menor risco de recorrência e morte em comparação com pacientes com doença invasiva residual na cirurgia. No geral, os pacientes com RPC após o tratamento neoadjuvante tiveram

uma redução de 65% no risco de um evento de SLE em comparação com aqueles com doença residual, permanecendo por mais tempo em um cenário curativo (29). Esta informação não só é prognóstica como também permite uma eventual mudança de conduta a depender da resposta (30,31). A partir de então, a RPC vem sendo utilizada como desfecho substituto neste subtipo específico de CM.

Além disso, outras vantagens são o “*downstage*”, ou seja, a diminuição do tumor na mama e axila, permitindo um tratamento conservador ou invés de radical. O tratamento neoadjuvante oferece também tempo suficiente para um adequado planejamento cirúrgico e reconstrução mamária, obtendo uma avaliação mais minuciosa do risco individual e tempo para solicitação de testes genéticos.

**Diante desta realidade, o tratamento sistêmico neoadjuvante, englobando QTe a terapia anti-HER2 (duplo bloqueio), é o tratamento “padrão ouro” para estas pacientes em cenário inicial e não apenas uma opção a ser discutida com o propósito de aumentar a probabilidade de uma cirurgia menos agressiva, pois tem impacto na SLD, SLE e na SG no CM HER2-positivo (6,11,25,32)**

### **1.3.1. RELAÇÃO ENTRE A RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA (RPC) E À MELHORA DOS DESFECHOS CLÍNICOS DO CM**

A RPC é um sistema de estadiamento patológico que foi desenvolvido para a estratificação de risco após a realização de terapia neoadjuvante e vem sendo utilizada como um bom marcador da eficácia do tratamento para o CM (33,34). Atualmente é o sistema mais utilizado e definido pela ausência de câncer invasivo em tecido mamário ou linfonodal após a conclusão do tratamento neoadjuvante (33). A RPC é consistentemente associada a resultados mais favoráveis, em particular no CM HER2-positivo (35).

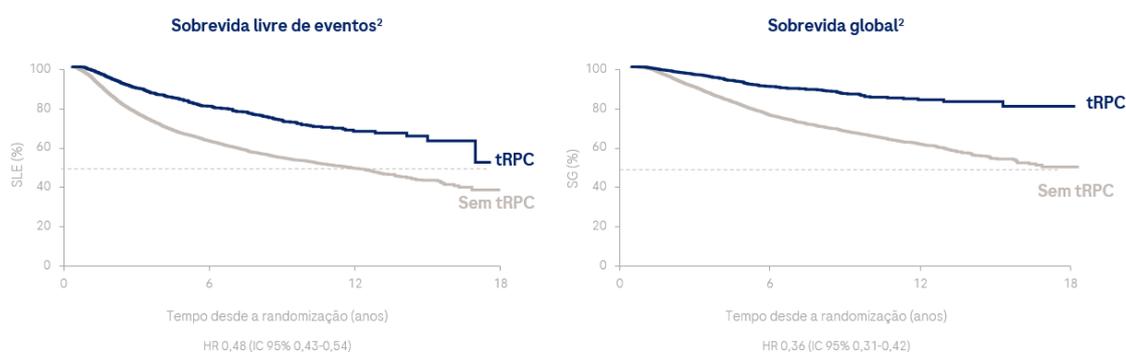
Sendo assim, a RPC é um forte fator prognóstico de recorrência em pacientes com CM invasivo residual (36,37) associado com melhora da sobrevida se alcançado a RPC (38).

Este resultado é comprovado em diversos estudos da literatura, descritos abaixo, entre eles destacam-se um estudo prospectivo de 2006 que analisou um banco de dados de 439 pacientes que receberam terapia neoadjuvante no Royal Marsden Hospital de Londres,

constatando uma SLD em 5 anos de 80% em pacientes com RPC, comparado a 61% de SLD em pacientes que possuem carcinoma ductal residual *in situ* – resposta patológica parcial (39).

Uma análise agrupada, de 2014 de estudos com a terapia neoadjuvante de CM do *The Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer* (TCTNBC) identificou 12 estudos com 11.955 pacientes e também caracterizou uma relação de melhora na SLD se obtido RPC em mama e axila, comparada à obtenção apenas da RPC em mama. A forte correlação entre RPC e desfechos de longo prazo como SLE e SG está apresentada na Figura 3 (40,41).

**Figura 3.** Associação da RPC à melhora dos principais de desfechos clínicos de mama SLE e SG



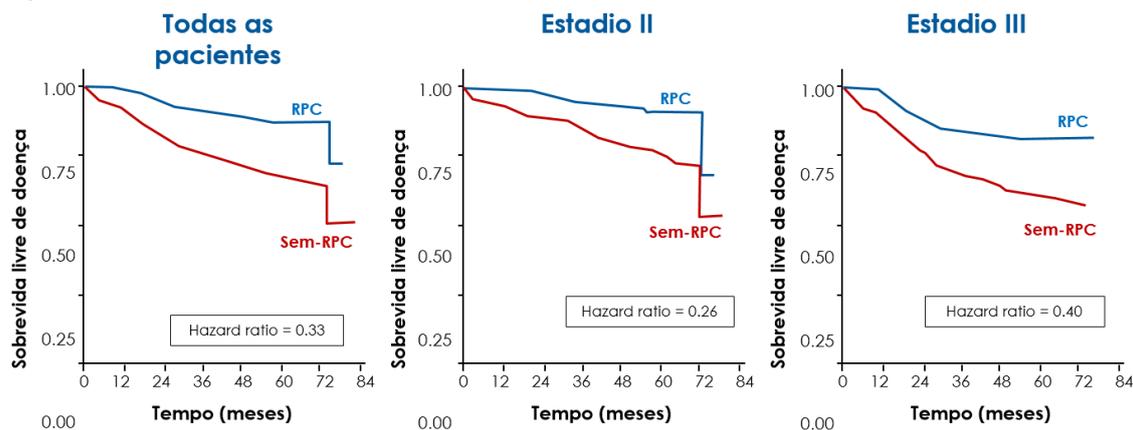
**Adaptado de** Cortazar, 2014 (40,41).

**Legenda:** SLE: sobrevida livre de eventos; SG: sobrevida global; RPCt: resposta patológica completa total; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

A *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) mostrou que quando alcançada RPC o risco de morte foi reduzido (40,41). No Protocolo B-18 do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) a taxa de SLD e SG foram de 75% e 85%, respectivamente, em acompanhamento médio de 9 anos dos pacientes que tiveram uma RPC, em comparação com 58% e 73% para pacientes sem RPC, ou seja, com doença residual (42). Resultado similar foi apontado também pelo Protocolo NSABP B-27 (43).

Uma análise retrospectiva de 2019, agrupada, de 5 estudos no CM HER2-positivo em contexto neoadjuvante (NeoSphere, TRYPHAENA, BERENICE, HannaH e KRISTINE) demonstrou que, independentemente do estadio hormonal, clínico ou do tratamento recebido, os pacientes que atingiram RPC após terapia neoadjuvante obtiveram melhores resultados no longo prazo comparativamente com os pacientes que não atingiram, conforme demonstrado na Figura 4 (44).

**Figura 4.** SLD com RPC e sem-RPC de acordo com o estadiamento clínico basal



Adaptado de Swain SM, et al 2019 (45).

**Legenda:** SLE: sobrevida livre de eventos; SG: sobrevida global; RPCt: resposta patológica completa total; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

Foi conduzida em 2019 uma meta-análise abrangente, envolvendo mais de 27.000 pacientes com CM a qual concluiu que os pacientes que atingiram RPC após tratamento neoadjuvante apresentaram SLE significativamente superior (HR = 0,31; IC de 95%: 0,24–0,39), particularmente nos pacientes com CM triplo-negativo (HR = 0,18; IC de 95% : 0,10–0,31) e HER2-positivo (HR = 0,32; IC 95%: 0,21–0,47) (46).

Uma análise de acompanhamento de três anos publicada em 2020 para o ensaio clínico randomizado fase II (I-SPY2), incluindo 9 novas combinações terapêuticas com 950 pacientes, concluiu que independentemente do subtipo e/ou regime de tratamento, alcançar RPC após terapia neoadjuvante implica em uma redução de aproximadamente 80% na taxa de recorrência (47).

Mais recentemente em 2022, foi realizada uma análise agrupada por Cortazar e colaboradore (29) que avaliou a relação da RPC com a SLE em 5 ensaios randomizados com 1.763 pacientes que utilizaram trastuzumabe, pertuzumabe ou ambos como parte da terapia sistêmica neoadjuvante e adjuvante para o CM HER2-positivo. Nesta análise, os pacientes que receberam a terapia com o duplo bloqueio tiveram uma taxa de **65% da SLE em pacientes com RPC em comparação com aqueles com doença residual** (HR = 0,35; IC 95%: 0,27–0,46).

Em 2023, um estudo de coorte retrospectivo (48), avaliou a RPC de 1.891 pacientes submetidas a terapia neoadjuvante no Brasil entre 2011 a 2020. Aqueles pacientes tratados com a terapia de bloqueio do HER2-positivo apresentaram taxas de RPC significativamente mais altas. A SG e a SLD aos cinco anos foram significativamente melhores no grupo RPC, em comparação com o grupo sem RPC, concluindo que este desfecho poderia servir como substituto para desfechos clínicos favoráveis, estando associado a taxas mais altas de SG e SLD.

Todos os estudos demonstram que atingir a RPC após o tratamento neoadjuvante na está associada à melhoria clinicamente significativa da SLD, SLE e SG e suporta a utilização da RPC como medida de desfecho substituto em estudos clínicos e na prática clínica corrente.

## 1.4. DIRETRIZES DE TRATAMENTO

Na **Tabela 2** apresentam-se as recomendações e normas de orientação clínica, produzidas por sociedades científicas de referência na área da oncologia, no tratamento inicial neoadjuvante de pacientes adultos com CM HER2-positivo, localmente avançado e inflamatório.

**Tabela 2.** Recomendações das diretrizes internacionais e nacionais para o tratamento de câncer de mama HER2-positivo inicial neoadjuvante.

Diretriz	Ano de atualização	Países em que se aplica	Resumo das recomendações
Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) (48)	2021	União Européia	<p><u>Cenário neoadjuvante</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>T+QT</li> <li>P+T+QT para pacientes de alto risco</li> </ul> <p>O bloqueio duplo com trastuzumabe e pertuzumabe pode ser considerado em pacientes de alto risco, definidos como N-positivo ou RH-negativo, durante 1 ano, começando antes ou depois da cirurgia.</p>
St. Gallen/Vienna International Consensus Panel (SGICP) (50)	2023	Global	<p><u>Terapia neoadjuvante</u></p> <p><u>Terapia neoadjuvante estadio II preferida:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(AC/Tx) + T ou Tx C T, com adição de P se neoadjuvante e/ou linfonodo positivo</li> </ul> <p><u>Terapia neoadjuvante estadio III preferida:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(CA/Tx) + T+P ou (TxC)+T+P</li> </ul> <p>Os regimes neoadjuvantes preferidos para tumores HER2-positivos (trastuzumabe e pertuzumabe, emparelhados com quimioterapia taxano e quimioterapia baseada em antraciclina ou platina).</p>
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) (51)	2023	Brasil	<p><u>Terapia neoadjuvante</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ACdd + Tx + T + P</li> <li>T + P + Docetaxel + Carboplatina</li> <li>T + P + QT</li> </ul>

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) (32)	2022	Estados Unidos da América	<p><u>Terapia neoadjuvante</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (AC/Tx) + T ou Tx C T, com adição de P se neoadjuvante e/ou linfonodo positivo</li> <li>• (CA/Tx) + T+P ou (Tx C)+T+P</li> </ul> <p>Os regimes neoadjuvantes preferidos para tumores HER2-positivos (trastuzumabe e pertuzumabe, emparelhados com quimioterapia taxano e quimioterapia baseada em antraciclina ou platina).</p>
Manual de Oncologia Clínica (MOC) (52)	2023	Brasil	<p><u>Terapia neoadjuvante</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T + P + QT</li> <li>• T + P + Paclitaxel + Carboplatina</li> <li>• T + P + Docetaxel + Carboplatina</li> </ul>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (53)	2023	Estados Unidos da América	<p><u>Terapia neoadjuvante</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T + QT</li> <li>• T + P + QT</li> </ul>

**Legenda:** ACdd (dose-densa- regimes mais curtos): adriamicina+ ciclofosfamida+ filgrastima; D: docetaxel; Pdd: paclitaxel dose-densa; T: trastuzumabe; P: pertuzumabe; RH: receptor hormonal; L-positivo: linfonodo positivo; A, antraciclina tal como doxorrubicina ou epirrubicina; C, ciclofosfamida; Tx: Taxano.

## 1.5. IMPACTO ECONÔMICO

Os custos do CM no Brasil cada vez mais impactam na economia brasileira. O elevado custo de tratamento e a crescente incidência da doença no país são dois fatores que podem explicar o aumento dos custos e a urgente necessidade de diagnóstico precoce (54).

Ademais, há um impacto econômico indireto significativo associado ao CM resultante da perda de produtividade e dos altos custos do tratamento. Uma análise retrospectiva do DataSUS realizada em 2018 usando dados epidemiológicos de morbidade e mortalidade por faixa etária de pacientes com CM no SUS, durante o período de um ano, mostrou que o absenteísmo esteve associado a um impacto econômico de R\$23,2 milhões, apenas no SUS, devido a mais de 209 mil dias de afastamento. Para o impacto econômico das mortes, foi estimado uma média ponderada de 15 anos de produtividade perdidos aproximadamente, representando um total de mais de R\$1,37 bilhão que deixará de ser produzido para o país. Adicionalmente, para os cuidadores, o impacto econômico foi estimado em R\$1,7 bilhão para um total de mais de 115 milhões de horas sem produzir (55).

Em relação aos custos diretos, o estadió da doença no momento do diagnóstico também é um importante preditor dos custos do tratamento. O tratamento para doenças mais avançadas é frequentemente mais intensivo ou invasivo do que o tratamento para os estágios iniciais. Como resultado, um estadió mais avançado tende a estar associado a uma maior utilização de recursos, além de piores resultados de saúde (55).

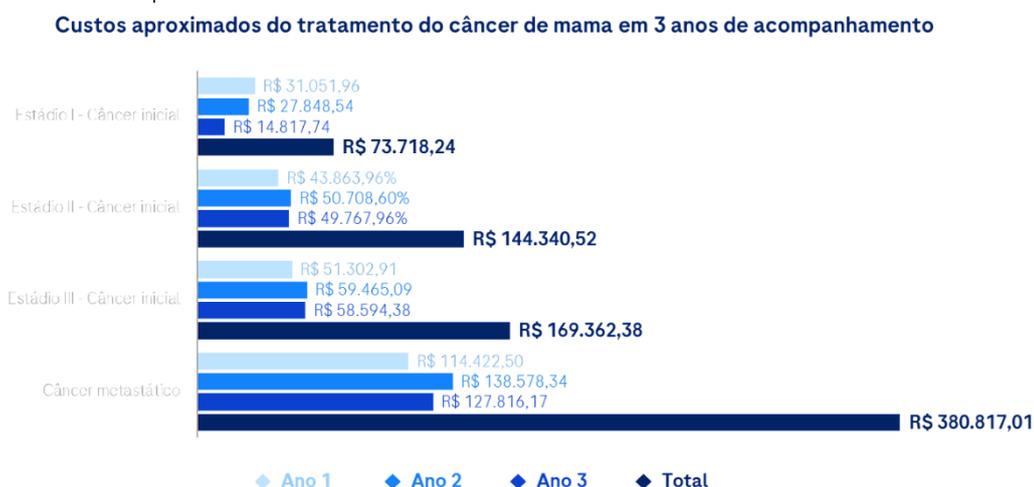
Os custos do tratamento do CM, impulsionados principalmente por consultas ambulatoriais, atendimento de emergência e hospitalização, compreendem a maioria dos custos médicos gerais. Além disso, a perda de trabalho e a incapacidade, particularmente entre pacientes em idade produtiva, adicionam carga adicional em especial em mulheres jovens. O câncer na mulher jovem, muitas vezes, é diagnosticado em cenários mais avançados, o que causa maiores danos ao paciente e ao sistema econômico (55).

O custo médio de tratamento ao longo e após o tratamento são substancialmente maiores em mulheres jovens do que nas mais velhas devido à agressividade do tumor. Desta forma, fornecer aos pacientes tratamento neoadjuvante associado a uma melhor taxa de RPC

pode reduzir os custos de tratamento. Por exemplo, o duplo bloqueio neoadjuvante poupa muitos pacientes (aproximadamente 46%) de receber quimioterapia adjuvante (56).

Outro estudo demonstrou o aumento substancial dos custos para o tratamento do CM conforme o estadiamento da doença avançada. Em relação ao estágio I, o custo ao final, em três anos de tratamento, foi de R\$ 73.718,24. Nos estádios II e III, o custo do tratamento para o mesmo período foi 96% e 129% maior, respectivamente. Já para o câncer metastático (estadio IV), em que os cuidados são paliativos, o custo final foi de R\$ 380.817,01, o que representa aumento de 416%, quando comparado ao estadio I. O tratamento na fase inicial, além de ser um cenário com perspectivas de cura e tratamentos com duração limitada, melhora a qualidade e a expectativa de vida, e demonstrou ser menos oneroso ao sistema de saúde (57).

**Figura 5.** Custos aproximados do tratamento de câncer de mama



**Adaptado de** Alcântara, 2022(57).

Neste sentido, oferecer aos pacientes um tratamento neoadjuvante com melhores taxas de RPC poderia vir a reduzir os custos do tratamento, ao aumentar a chance de cura destas pacientes e diminuir o risco de recorrência para o cenário metastático. Como exemplo, o duplo bloqueio em cenário neoadjuvante reduz em 46% o número de pacientes a receber quimioterapia adjuvante (16).

Além disso, há um impacto direto nos custos a depender da via administração do medicamento.

## 1.6. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

Um dos grandes desafios no tratamento do CM é iniciar o tratamento no tempo adequado, situação em que o tratamento é mais efetivo e a paciente apresenta melhores chances de cura e menor risco de recorrência. Isso exige dos serviços de saúde ações coordenadas capazes de permitir um cuidado eficiente, integral e de qualidade. Atualmente, o controle do CM é uma prioridade da agenda de saúde do país e integra o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil (58). Apesar disso, ainda há uma intensa fragmentação das ações e dos serviços de saúde, o que determina diagnóstico tardio, atraso no tratamento e perda de qualidade da assistência, e iniquidades (59–61), impactando em progressão da doença e maior custo no tratamento.

No Brasil, durante a pandemia de COVID-19, houve um aumento substancial no número de casos de CM em estágio avançado. Um estudo (62) que avaliou os dados de prontuários de pacientes entre 2018 e 2021, observou uma diminuição da prevalência de CM HER2-positivo em estágio inicial em 10% e um aumento de 7% em estágio avançado.

Apesar do CM apresentar um bom prognóstico em comparação a demais tipos de câncer, em países em desenvolvimento, como o Brasil, a sobrevida é de 75,2% em cinco anos, enquanto que em países desenvolvidos alcança 90% (39). A disparidade nas taxas de mortalidade observada reflete uma combinação de fatores, como diferenças de acesso a detecção precoce e de intervenções terapêuticas mais efetivas (63,64).

O Brasil é um país que apresenta baixa a média renda familiar, com desigualdades em seu sistema de saúde. As disparidades entre os serviços públicos e privados afetam o diagnóstico e o tratamento de pacientes com CM. Um estudo (65) de coorte retrospectivo com 1.545 pacientes com CM diagnosticados de 2003 a 2011 no Hospital do Câncer de Barretos (HCB) (grupo público, N = 1.408) e no Grupo Oncoclínicas (GOC) (grupo privado, N = 137) avaliou que pacientes tratados no centro público apresentaram pior SLD e SG após um período de acompanhamento superior a 5 anos. As taxas de SLD estimadas em 1, 5 e 10 anos foram de 96,0%, 71,8% e 59,6%, no HCB vs 97,8%, 86,9% e 78%, no GOC. As taxas de SG estimadas em 1, 5 e 10 anos foram de 98,1%, 78,5% e 65,4%, no HCB comparadas com 99,3%, 94,5% e 91,9%, no GOC. Desta forma, na perspectiva do SUS, as pacientes chegam ao médico com

estágios mais avançados da doença, o que, por si só, aumenta o risco de doença metastática no futuro. Portanto, quando se reduz esse risco de recorrência e evolução para o cenário metastático o impacto é significativo para o sistema de saúde.

Uma pesquisa (66) realizada em 2023, envolvendo 17 serviços públicos de saúde oncológica (Cacons e Unacons) do Rio Grande do Sul, demonstrou os desafios e oportunidades que permeiam o tratamento do CM em um contexto nacional e apresentam as principais barreiras a serem enfrentadas para que haja o diagnóstico e tratamento em tempo oportuno, de forma equânime, com qualidade e adesão. Os pacientes enfrentam desafios, incluindo longas internações hospitalares, viagens frequentes e de longa distância (16 a 40 km e mais de 70 km) para centros de tratamento, efeitos colaterais do tratamento e despesas de transporte, levando à interrupção do tratamento. O tratamento é a etapa mais demorada da jornada desses pacientes. Observa-se claramente que a infusão SC consome menos tempo de administração em comparação com a IV (30 min a 1 hora vs. 2 horas a mais de 4 horas). Os centros relatam que os medicamentos para o tratamento do CM são os recursos com maior magnitude de gastos (66).

A qualidade de vida da paciente é afetada por limitações físicas, problemas de mobilidade, atraso no diagnóstico (média de 90 dias) e acesso limitado aos cuidados. As equipes de saúde relataram dificuldades com diretrizes desatualizadas, falta de instalações de tratamento IV e durações prolongadas de administração. As instituições enfrentam barreiras, incluindo escassez de medicamentos e desafios logísticos (66).

Esses desafios geralmente afetam a qualidade geral dos cuidados e as experiências dos pacientes. As disparidades no acesso aos cuidados com base na localização geográfica, fatores socioeconômicos e antecedentes raciais/étnicos exacerbam as dificuldades, tornando crucial abordar as questões de equidade dentro do sistema. Os resultados apresentados reforçam a urgência de abordar os desafios encontrados, como os tempos de espera prolongados, a eficiência na administração de medicamentos, a mobilidade dos pacientes e a qualidade de vida durante o tratamento (66).

Quando não tratada, a sobre-expressão de HER2 está associada a um aumento da agressividade do tumor, a maiores taxas de recidiva e mortalidade (11,12,67), e demonstra ser

mais onerosa ao sistema de saúde (57). As pacientes com este tipo de câncer apresentam 2,68 vezes maior probabilidade de metástase à distância do que pacientes HER2-negativo. Apresentam ainda, 5 vezes maior risco de recorrência e, aproximadamente, 8 vezes maior risco de metástase à distância do que as pacientes com RH positivos (68).

Apesar dos grandes avanços na terapêutica atual deste câncer no SUS, uma das principais necessidades médicas não atendidas no tratamento destas pacientes é o acesso apenas a um único bloqueio no cenário inicial (neoadjuvante). Ademais, o tratamento oncológico é administrado por via IV associados a uma elevada utilização de recursos de saúde (69,70).

Ademais, diminuir o tempo de infusão e observação no tratamento com medicamentos oncológicos é uma necessidade significativa pelos pacientes e a equipe de saúde de modo geral. Na perspectiva das instituições, a logística de armazenamento e distribuição de medicamentos, devido a quantidade de embalagens decorrente dos medicamentos são aspectos que promovem um alto custo operacional que vão desde a necessidade de manter uma rede de frios ao maior volume de carga para transporte e armazenamento.

Com a disponibilização de tratamentos mais efetivos, os pacientes vivem mais tempo com a doença, sendo o seu câncer tratado como uma doença crônica, colocando assim mais pressão sobre os sistemas de saúde, devido à prolongada utilização de recursos (71,72). Desta forma, torna-se essencial desenvolver soluções que, não só diminuam essa pressão, mas também aumentem a capacidade dos sistemas de saúde.

## **1.7. JUSTIFICATIVA DO PEDIDO DE INCORPORAÇÃO**

A recente atualização da DDT de CM no SUS, deliberada com recomendação final positiva pelo plenário da Conitec em 29/11/2022 (73,74) demonstrada na Figura 6, representou um grande avanço para os pacientes com CM inicial principalmente para aqueles com CM que não atingem RPC após o tratamento neoadjuvante que possuiriam assim maior risco de recorrência.

Atingir a RPC é uma indicação de que não apenas as células tumorais na mama estão respondendo ao tratamento e também que quaisquer células tumorais que já possam ter se espalhado além da mama e dos gânglios, indetectáveis, também teriam sido tratadas, ou seja,

Este material contém Premissas Declaradas e/ou informações factuais referenciadas para a avaliação das condições de Acesso ao Mercado e não se destina a fins promocionais. Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.  
M-BR-00013690- novembro 2023

evitando a metástase a distância. Ademais, uma redução no tamanho ou o desaparecimento do tumor na mama potencialmente permite uma cirurgia menos radical, f, aumentando a taxa de cirurgias conservadoras, reduzindo possíveis complicações cirúrgica (32), contribuindo assim para uma diminuição do custo hospitalar.

Assim, aumentar a taxa de RPC dos pacientes é um dos principais objetivos no tratamento da paciente de câncer de mama inicial, estando altamente associado à melhorias clinicamente significativas de SLD, SLE e SG (30,35-49).

Além disso, ao evitar a progressão de pacientes para fases mais tardias da doença, o tratamento neoadjuvante pode diminuir parte dos custos do tratamento da doença avançada, que são substancialmente maiores para o sistema de saúde (30,35-49).

As pacientes atendidas no SUS relatam que o tempo dentro do hospital é uma barreira muito alta a ser enfrentada (20% vs 9%). Para essas pacientes, além da saúde, o ponto de altíssimo impacto é a situação econômica dela (44%), uma vez que o CM em tratamento dificulta as chances das pacientes em conseguir um emprego e desta forma impacta a sua renda familiar (30,35-49).

Diante de todo o cenário exposto, a Roche **pleiteia a incorporação de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC para pacientes com doença em fase inicial, com terapia neoadjuvante** (Figura 7). O tratamento neoadjuvante é definido como tratamento prévio à cirurgia, tornando-se uma abordagem padrão para pacientes com CM inflamatório, CM localmente avançado e pacientes selecionados com CM operável em estágio inicial (27,28). É considerada uma abordagem não apenas opcional, mas ética para estes pacientes (30,35-49).

Este pedido de incorporação **traz consigo a mesma eficácia e segurança de pertuzumabe IV + trastuzumabe IV** (75) com a vantagem de uma apresentação SC na qual representa uma via de preferência por pacientes e profissionais de saúde (76) que possui tempo significativamente menor para aplicação, promovendo benefício no volume de trabalho da equipe, reduzindo desperdício, gerando redução significativa do tempo de cadeira e, conseqüentemente, colaborando com o sistema de saúde. Do ponto de vista farmacêutico, o uso de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, economiza tempo tendo

em conta que é uma formulação pronta para uso: dispensa o cálculo de dose para o trastuzumabe, reconstituição ou diluição do medicamento e transferência da solução para uma bolsa IV. Como tal, a via SC facilita o preparo, reduz a probabilidade de erros de dosagem e evita que um paciente receba a dose errada de trastuzumabe (77).

Essa vantagem não se limita apenas aos pacientes e profissionais de saúde, mas também beneficia os serviços de saúde. A logística de armazenamento e distribuição de medicamentos é simplificada quando adotada a administração subcutânea uma vez que há uma grande redução na quantidade de embalagens individuais.

Portanto, a facilidade de administração, a preferência dos pacientes, o conforto geral, o custo operacional e a eficiência na logística são todos aspectos que tornam a adoção de tratamentos subcutâneos uma opção altamente vantajosa, não apenas para os pacientes, mas também para o sistema de saúde como um todo.

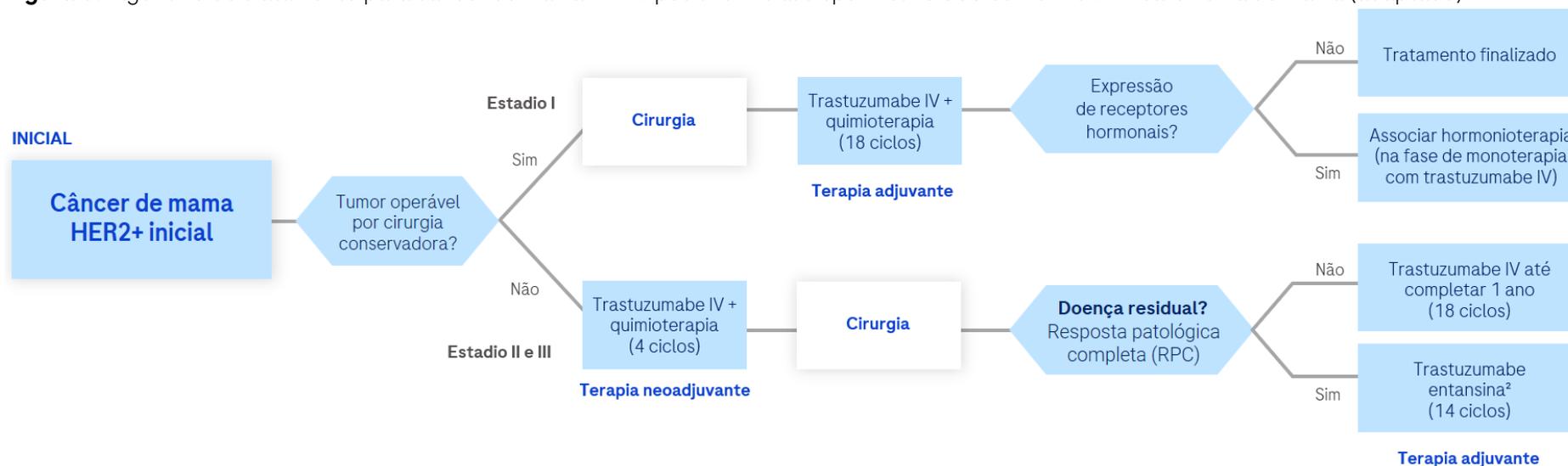
Ademais, a população de neoadjuvância foi foco para o pedido de incorporação do duplo bloqueio no cenário inicial no contexto do SUS devido a sua vantajosa previsibilidade de tratamento, com ciclos definidos que facilitam a gestão de custos e recursos, e com uma potencial redução de pacientes com doença residual devido ao aumento da RPC o que está intrinsicamente ligada a prevenção de recidivas.

A Figura 6 apresenta o algoritmo atual do tratamento do CM HER2-positivo inicial (73,74) e a Figura 7 apresenta a proposta de incorporação da Roche na neoadjuvância com terapia de duplo bloqueio com pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC.

Para as pacientes, os esquemas adjuvantes se manteriam com o trastuzumabe e trastuzumabe entansina mais quimioterapia.

Concomitantemente com este dossiê, a Roche submeteu uma solicitação de avaliação para a incorporação de pertuzumabe e trastuzumabe na combinação de dose fixa SC (PHESGO®) também no tratamento metastático de pacientes com CM HER2-positivo no SUS.

**Figura 6.** Algoritmo de tratamento para câncer de mama HER2-positivo inicial disponível no SUS conforme DDT carcinoma de mama (adaptado)<sup>1</sup>

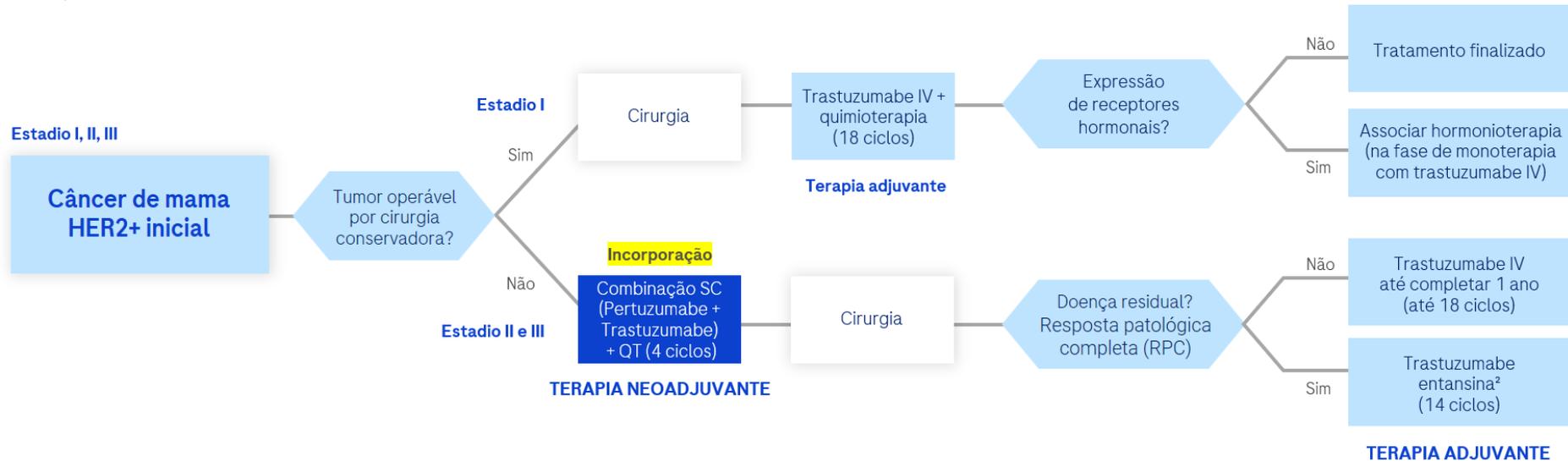


**Adaptado pelo autor de.** DDT Câncer de mama HER2-positivo (73,74).

<sup>1</sup>Recomendação favorável na 12ª reunião extraordinária do plenário da Conitec em 29 de novembro de 2022 (Portaria SCTIE/MS – Publicação em DOU pendente) | <sup>2</sup>Recomendação favorável na 110ª reunião ordinária do plenário da Conitec 06 e 07 de julho de 2022 (Portaria SCTIE/MS nº 98, de 9 de setembro de 2022) | <sup>3</sup>Paclitaxel, docetaxel, cisplatina, carboplatina, gencitabina, vinorelbina, capecitabina, 5-fluorouracila, doxorrubicina, epirubicina, ciclofosfamida, metotrexato e outros antineoplásicos, compondo diferentes esquemas terapêuticos, inclusive aqueles preconizados nestas Diretrizes para a quimioterapia prévia e adjuvante.

**Legenda:** QT: quimioterapia com taxano; IV: intravenoso; DDT: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas.

**Figura 7.** Proposta Roche para incorporação da combinação SC de pertuzumabe + trastuzumabe para o tratamento de câncer de mama HER2-positivo neoadjuvante no SUS.



**Adaptado pelo autor.**

<sup>1</sup>Recomendação favorável na 12ª reunião extraordinária do plenário da Conitec em 29 de novembro de 2022 (Portaria SCTIE/MS – Publicação em DOU pendente) | <sup>2</sup>Recomendação favorável na 110ª reunião ordinária do plenário da Conitec 06 e 07 de julho de 2022 (Portaria SCTIE/MS nº 98, de 9 de setembro de 2022).

**Legenda:** SC: subcutâneo; QT: quimioterapia com taxano; IV: intravenoso; DDT: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas.

## 2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**Tabela 3.** Descrição técnica da tecnologia

Nome comercial	Phesgo®
Princípio ativo	Pertuzumabe e trastuzumabe
Excipientes	Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose di-hidratada, sacarose, polissorbato, levometionina e água para injetáveis.
Classe	ANVISA: L1G3 - ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTINEOPLÁSTICOS, HER-2 ATC (EphMRA): L01XY02 - Combinations of antineoplastic agents (Medicamentos antineoplásicos)
Forma farmacêutica e apresentação	Solução injetável para administração subcutânea de 600 mg + 600 mg / 10 ml Solução injetável para administração subcutânea de 1200 mg + 600 mg / 15 ml:
Indicação aprovada na ANVISA	<u>Câncer de Mama Inicial</u> PHESGO® está indicado, em combinação com quimioterapia, para: Tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com elevado risco de recorrência (tanto para $> 2$ cm de diâmetro quanto para linfonodo positivo) como parte de um esquema terapêutico completo para o CM inicial. Tratamento adjuvante de pacientes com CM HER2-positivo em estágio inicial com elevado risco de recorrência. <u>Câncer de Mama Metastático</u> PHESGO® está indicado, em combinação docetaxel, para pacientes com CM HER2-positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido tratamento prévio com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática.
Indicação proposta	<u>Câncer de Mama Inicial</u> - população neoadjuvante Tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com elevado risco de recorrência (tanto para $> 2$ cm de diâmetro quanto para linfonodo positivo).
Mecanismo de ação	Pertuzumabe e trastuzumabe são anticorpos monoclonais humanizados recombinantes IgG1 que têm por alvo o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). As duas substâncias ligam-se a subdomínios distintos do HER2, sem competição, apresentando mecanismos complementares que interferem com a sinalização do HER2 (78-80). Pertuzumabe tem como alvo o domínio de dimerização extracelular (subdomínio II) do HER2 e, assim, bloqueia a heterodimerização dependente de ligante de HER2 com outros membros da família HER, incluindo EGFR, HER3 e HER4. Como resultado, o pertuzumabe inibe a sinalização intracelular iniciada por ligante através de duas principais vias de sinalização, a proteína quinase ativada por mitógenos (MAP) e a fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K). A inibição dessas vias de sinalização pode resultar em parada no crescimento celular e apoptose, respectivamente. Trastuzumabe liga-se ao subdomínio IV do domínio extracelular da proteína HER2 para inibir a proliferação celular mediada por HER2, independentes do ligante, e a via de sinalização de PI3K em células tumorais humanas que superexpressam HER2 (78-80). Adicionalmente, ambas as substâncias medeiam a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). In vitro, a ADCC do pertuzumabe e do trastuzumabe são exercidas preferencialmente em células cancerígenas com sobre-expressão do HER2, em comparação com células cancerígenas sem sobre-expressão do HER2 (81).
Posologia e Modo de utilização	PHESGO® é administrado a cada 3 semanas durante 3 a 6 ciclos como parte de um regime de tratamento para CM em estágio inicial
Reações Adversas	As reações adversas mais comuns ( $\geq 30\%$ ) relatadas em pacientes tratados com PHESGO® ou pertuzumabe IV em combinação com trastuzumabe e quimioterapia

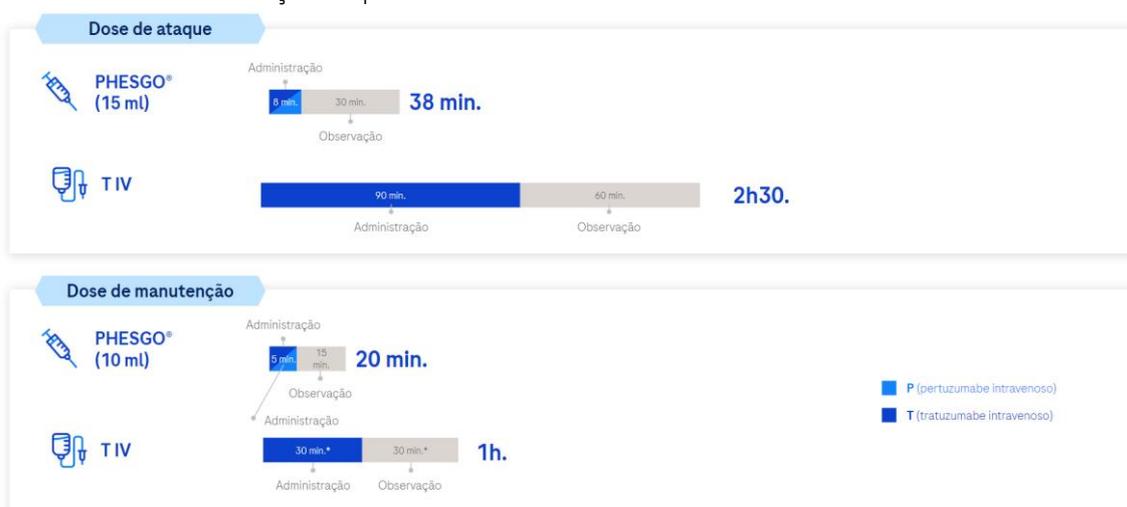
Este material contém Premissas Declaradas e/ou informações factuais referenciadas para a avaliação das condições de Acesso ao Mercado e não se destina a fins promocionais. Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.  
M-BR-00013690- novembro 2023

foram alopecia, diarreia, náusea, anemia e astenia. Os eventos adversos graves mais comuns ( $\geq 1\%$ ) relatados em pacientes tratados com PHESGO® ou pertuzumabe IV em combinação com trastuzumabe foram neutropenia febril, insuficiência cardíaca, pirexia, neutropenia, sepse neutropênica, contagem de neutrófilos diminuída e pneumonia. O perfil de segurança de PHESGO® foi de forma geral consistente com o perfil de segurança conhecido de pertuzumabe IV em combinação com trastuzumabe, com a adição de reação no local da injeção.

## 2.1. VANTAGEM DA FORMULAÇÃO SUBCUTÂNEA

PHESGO® foi desenvolvido para atender as necessidades observadas no tratamento do câncer da mama HER2-positivo. Trata-se de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, resultando em uma administração menos invasiva e mais rápida (5-8 minutos vs 60 a 90 minutos com aplicação IV) destes dois fármacos comparado a sua administração IV e um menor tempo de observação (15-30 minutos vs 30-60 minutos de administração IV) mantendo a mesma eficácia e segurança das formulações IV de pertuzumabe e trastuzumabe (Figura 8).

**Figura 8.** Comparação de tempo de administração e observação entre trastuzumabe intravenoso e combinação de pertuzumabe mais trastuzumabe em dose fixa subcutânea



Os detalhes da diferença entre os tratamentos estão abordados na Tabela 4 abaixo.

**Tabela 4.** Diferenças na aplicação do trastuzumabe intravenoso da combinação de pertuzumabe mais trastuzumabe em de dose fixa subcutânea

	<b>Trastuzumabe IV</b>	<b>PHESGO<sup>5</sup></b>
	<b>T IV</b>	<b>P + T SC</b>
Forma farmacêutica	T IV: Pó para concentrado para solução para infusão	Frasco pronto para uso para injeção subcutânea
Dose de ataque	8 mg/kg (4 frascos de 150mg) <sup>1</sup>	Dose fixa (1 frasco): 1200 mg de pertuzumabe e 600 mg de trastuzumabe (15 mL) SC
Tempo de administração	90 minutos	Aproximadamente 8 minutos
Tempo de observação	30-60 minutos	30 minutos
Dose de manutenção	6 mg/kg (3 frascos de 150mg)	Dose fixa (1frasco): 600 mg de pertuzumabe e 600 mg de trastuzumabe (10 mL) SC
Tempo de administração	30-90 minutos	Aproximadamente 5 minutos
Tempo de observação	30-60 minutos	15 minutos
Necessidade de cateter IV	Sim	Não

**Legenda:** P – pertuzumabe, T – trastuzumabe, SC – subcutâneo, IV – intravenoso. (1) 4/3 frascos equivalentes a 65kg, peso médio da população feminina brasileira adulta (82).

## 2.2. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

O preço proposto para incorporação é apresentado no Tabela 5.

**Tabela 5.** Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

<b>APRESENTAÇÃO</b>	<b>Preço Fábrica 18% (PF 18%)**</b>	<b>Preço PMVG** 18%</b>	<b>Preço proposto para a incorporação *</b>	<b>Redução do preço em relação ao PF (%)</b>	<b>Redução do preço em relação ao PMVG (%)</b>
PHESGO® 600 mg + 600 mg / 10 ml	R\$ 48.420,95	R\$ 21.682,23	R\$ 7.325,00	72%	66%
PHESGO® 1200 mg + 600 mg / 15 ml	R\$ 31.993,52	R\$ 32.815,23	R\$ 13.320,00	77%	59%

\*Preço proposto por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

\*\*PF: Preço Fábrica (PF) e PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) aprovado pela CMED (ICMS 18%) lista de preços de 23/10/2023

### 3. RECOMENDAÇÃO DAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS)

Globalmente, as recomendações de reembolso do duplo bloqueio em pacientes com CM HER2-positivo inicial (neoadjuvante) se dá em 43 países (Apêndice III: Países onde há o reembolso de pertuzumabe + trastuzumabe no cenário inicial do CM HER2-positivo neoadjuvante.).

A agência de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) do Reino Unido, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), reconhece o benefício do duplo bloqueio em cenário inicial e recomenda o pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia como uma opção para o tratamento neoadjuvante com CM HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência. O comitê concordou que os resultados do tratamento neoadjuvante, como a RPC, pareciam benéficos do ponto de vista clínico e poderiam proporcionar benefícios psicológicos importantes para os pacientes. O comitê concluiu que o CM HER2-positivo pode ter um efeito negativo substancial na qualidade de vida, e que pacientes e médicos valorizam fortemente os tratamentos precoces eficazes que seriam de particular valor se comprovadamente melhorassem os resultados a longo prazo (83). Em linha com o NICE, a agência da Escócia, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendou o tratamento neoadjuvante com duplo bloqueio de pacientes adultos com CM HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência (84).

Ademais, P+T SC (PHESGO®) foi avaliado e obteve recomendação favorável por dezenas de agências de ATS em todo o mundo encontrando-se, atualmente, financiado no tratamento do CM HER2-positivo neoadjuvante na Bulgária, Chéquia, Colômbia, Dinamarca, Egito, Espanha, Equador, Eslováquia, Eslovênia, Grécia, Índia, Israel, Irlanda, Holanda, Peru, Portugal e Suíça.

Já na agência do Canadá, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (85), e da Austrália, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (88), atualmente não há recomendação de uso do pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia baseado em taxanos no cenário neoadjuvante. No caso do PBAC (88), foi adiada a recomendação de reembolsar o pertuzumabe para permitir que primeiro fosse considerada a custo-efetividade do TDM-1 como tratamento adjuvante, antes de fazer um julgamento sobre o

custo-benefício e eficácia de pertuzumabe no cenário neoadjuvante. Espera-se que após a recomendação do TDM-1 haja uma nova avaliação da adição do duplo bloqueio no cenário neoadjuvante.

## 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TECNOLOGIA PROPOSTA

### 4.1. PERGUNTA DE PESQUISA (PICOS)

A Revisão Sistemática da Literatura (RSL) realizada foi guiada por uma pergunta de pesquisa estruturada com base no seguinte acrônimo PICOS (Tabela 6)

**Tabela 6.** Pergunta PICOS da Revisão Sistemática da Literatura

População	Pacientes adultas (idade ≥ 18 anos) com câncer de mama HER2-positivo inicial, neoadjuvante (pré-cirurgia), invasivo não metastático e confirmado histologicamente (tanto para > 2 cm de diâmetro quanto para linfonodo positivo).
Intervenção	Combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa SC para o tratamento neoadjuvante de CM (1200+600mg seguido de 600+600mg)*
Comparador	Trastuzumabe IV (8mg/kg seguido de 6mg/kg)*
Outcomes (Desfechos)	<p><b>Desfechos de eficácia e segurança</b></p> <p><i>Eficácia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resposta Patológica Completa (RPC);</li> <li>- Sobrevida Livre de Eventos (SLE);</li> <li>- Sobrevida livre de doença invasiva (SDLi);</li> <li>- Sobrevida livre de progressão (SLP);</li> <li>- Sobrevida global (SG).</li> </ul> <p><i>Segurança:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves.</li> </ul> <p>Desfechos relatados pelos pacientes, relacionados a qualidade de vida.</p> <p><b>Desfechos de não inferioridade e bioequivalência</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não inferioridade de eficácia da apresentação SC em comparação a IV;</li> <li>- Proporção de pacientes e profissionais de saúde que preferem a apresentação SC da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em comparação a IV</li> </ul> <p><b>Desfechos de preferência dos pacientes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proporção de pacientes que preferiram a via de administração SC em comparação à IV.</li> </ul>
Studies (Estudos)	Ensaio clínico randomizado e controlado e revisões sistemáticas com ou sem metanálises.

**Legenda:** \*Associados ao tratamento quimioterápico. SC: subcutâneo; IV: intravenoso; HER-2: Human Epidermal growth factor Receptor-type 2.

**Pergunta:** “Para pacientes com câncer de mama HER2-positivo, o uso de duplo bloqueio, pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea (SC) (PHESGO®), mais quimioterapia é eficaz e seguro quando comparado à trastuzumabe intravenoso (IV) isolado mais quimioterapia na terapia neoadjuvante?”

## 4.2. CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade dos estudos para eficácia e segurança foram a inclusão de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com ou sem metanálises utilizando como comparadores a monoterapia com trastuzumabe administrada IV ou a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe (SC ou IV). Além disso, estudos observacionais, ensaios clínicos de braço único, revisões narrativas, relato ou séries de casos e estudos in vitro ou em modelo animal foram excluídos desta seleção.

## 4.3. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

As buscas em bases de dados eletrônicas foram desenvolvidas na The Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, e Virtual Health Library (VHL – BVS) e EMBASE (Excerpta Medica database). As estratégias de busca foram criadas utilizando descritores e palavras-chave para cada base de dados. As estratégias de busca não incluíram termos para comparadores ou desfechos com o objetivo de serem mais sensíveis e menos específicos.

**Tabela 7.** Estratégia de busca para cada uma das bases de dados consideradas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados (03/10/2023)
MEDLINE (PubMed)	((mammary OR breast) AND (tumor OR carcinoma OR cancer) AND (human epidermal growth factor receptor 2 OR HER2 OR ERBB2) AND (positive) AND (neoadjuvant OR preoperative)) AND (((trastuzumab[Supplementary Concept]) OR (trastuzumab[Title/Abstract])) OR (herceptin[Title/Abstract])) AND (((pertuzumab[Supplementary Concept]) OR (pertuzumab[Title/Abstract])) OR (perjeta[Title/Abstract]))	362
EMBASE	('breast cancer'/exp OR 'ca breast' OR 'breast cancer' OR 'breast gland cancer' OR 'breast gland neoplasm' OR 'breast malignancies' OR 'breast malignancy' OR 'breast tumor malignant' OR 'cancer in the mammary gland' OR 'cancer of the breast' OR 'cancer of the mammary gland' OR 'cancer, breast' OR 'malignancies of the breast' OR 'malignancy of the breast' OR 'malignant breast neoplasm' OR 'malignant breast tumor' OR 'malignant neoplasm of the breast' OR 'malignant tumor of the breast' OR 'mamma cancer' OR 'mammary cancer' OR 'mammary gland cancer' OR 'mammary gland malignancy' OR 'mammary malignancies' OR 'mammary malignancy') AND ('pertuzumab'/exp OR 'monoclonal antibody 2c4' OR 'perjeta' OR 'pertuzumab' AND ('trastuzumab'/exp OR 'herceptin' OR 'trastuzumab'))	500
CENTRAL (Cochrane Library)	#1 pertuzumab #2 trastuzumab #3 (breast cancer):ti,ab,kw #4 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees #5 (#1 AND #2) AND (#3 OR #4)	700
Virtual Health Library	((pertuzumab OR perjeta) AND (trastuzumab OR herceptin)) AND ((mammary OR breast) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma OR tumor)) AND (neoadjuvant OR preoperative)	447

Os estudos obtidos de cada base foram exportados para um gerenciador bibliográfico (Rayyan®) (86). As referências duplicadas foram automaticamente identificadas e manualmente revisadas antes de serem removidas.

Após exclusão dos registros duplicados, o processo de seleção foi conduzido em duas etapas. A primeira é um processo mais inclusivo de triagem, baseado apenas em títulos e resumos. Dois revisores independentes conduziram essa etapa, excluindo registros que claramente não eram compatíveis com os critérios de elegibilidade. Em seguida, os estudos remanescentes foram lidos na íntegra pelos dois revisores, de forma independente e em duplicata, para a decisão final de inclusão ou exclusão. Em caso de discordâncias, a decisão foi discutida entre os revisores e, caso necessário, um terceiro revisor foi acionado para o veredito final. Estudos que não contemplarem os critérios de elegibilidade após leitura do texto completo foram excluídos, e as razões para exclusão foram descritas em tabela no material suplementar (Apêndice I: Lista de estudos excluídos na seleção da RSL com leitura de artigos na íntegra).

Uma tabela de extração de dados foi desenvolvida baseada nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnicos Científicos (PTC) do Ministério da Saúde (87), e refinada iterativamente ao longo do processo de coleta de dados. Um revisor conduziu a extração de dados para todos os estudos, e o segundo revisor fez uma contra-chechagem para validar a acurácia dos dados. Foram obtidos dados de número de eventos e associações ajustadas (com seus respectivos IC e/ou desvios padrões), independente da medida de associação utilizada nos estudos. Quando informações quantitativas relevantes não estiveram disponíveis ou não estiveram claras, os autores dos estudos foram acionados para solicitação de maiores detalhes.

#### **4.4. MÉTODOS PARA RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA**

A avaliação dos estudos incluídos na base de evidências foi realizada utilizando a ferramenta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoBs 2.0) (88) para os estudos clínicos randomizados e a ferramenta *Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) para os estudos clínicos não randomizados (89). Além dessas duas ferramentas, o

grau da evidência foi avaliado com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (90).

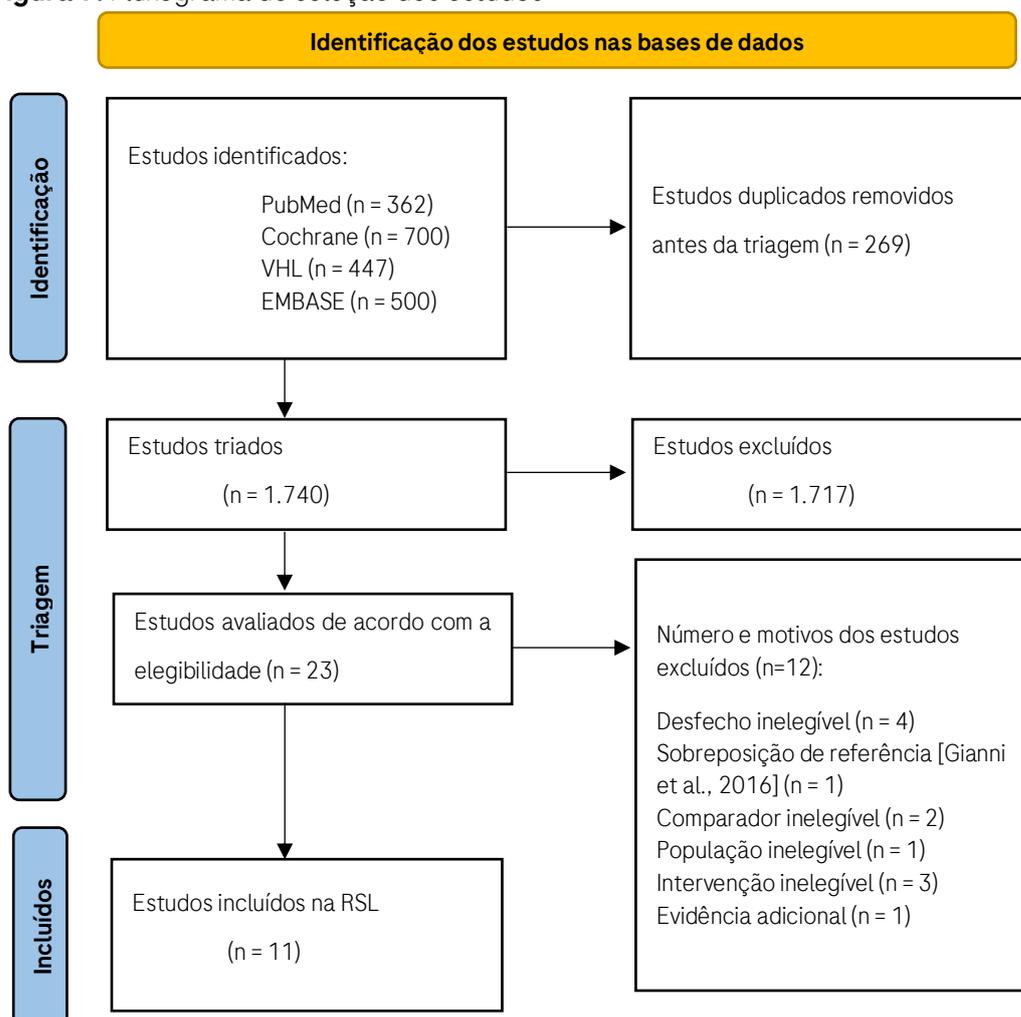
#### **4.5. RESULTADOS DA RSL**

A RSL deste dossiê contemplou estudos até 03 de outubro de 2023. Como busca ativa, artigos relevantes das listas de referência dos artigos incluídos, bem como de revisões sistemáticas e metanálises, também foram avaliados para elegibilidade. A seleção dos estudos foi realizada de forma independente e cega por dois autores. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os dois autores e um mediador.

A RSL contemplou 1.740 estudos após a remoção dos estudos duplicados. Em uma avaliação preliminar de elegibilidade (título e resumo), foram excluídos 1.716 estudos. Em posterior análise mais detalhada (estudos na íntegra), foram excluídos 12 estudos pelos seguintes motivos: Desfecho inelegível (n = 4); Sobreposição de referência [Gianni et al., 2016] (n = 1); Comparador inelegível (n = 3); População inelegível (n = 1); Intervenção inelegível (n = 2); Evidência adicional (n = 1) (Tabela 36). Ao final, 11 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para a síntese dos dados (Figura 9).

A Figura 9 apresenta o fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas. Os estudos excluídos após leitura do texto completo e suas respectivas justificativas, estão descritos na Tabela 36.

**Figura 9.** Fluxograma de seleção dos estudos



**Adaptado de** Page et al., 2021 (91). Inelegível = não estava dentro dos critérios de elegibilidade (inclusão).

A partir dos 11 estudos selecionados, sete estudos são ensaio clínico e quatro são revisões sistemáticas da literatura.

#### 4.6. DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As características dos estudos estão reportados na Tabela 8 para os ensaios clínicos e na Tabela 9 para as revisões sistemáticas. E as características dos participantes incluídos nos ensaios clínicos estão na Tabela 10.

**Tabela 8.** Características dos ensaios clínicos randomizados e controlados incluídos na RSL

<b>Autor, ano</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Características gerais da população</b>	<b>País ou N. de centros</b>	<b>Tempo de acompanhamento</b>	<b>Alternativas comparadas (número de participantes)</b>	<b>Desfechos avaliados</b>
Gianni, 2012(92)	randomizado fase II, aberto, multicêntrico	Pacientes com câncer de mama HER2 positivo operável ou localmente avançado/inflamatório; sem quimioterapia prévia e tumores primários > 2 cm	18 países	12 semanas	Grupo A: T IV + D (n=107); Grupo B: P IV e T IV + D (n=107); Grupo C: P IV e T IV (n=107); Grupo D: P IV + D (n=96).	Desfecho primário: taxa de RPC Desfecho secundário: taxa de resposta clínica, intervalo de tempo até resposta clínica, taxa de cirurgia conservadora da mama e segurança
Gianni, 2016 (NeoSphere) (93)	randomizado fase II, aberto, multicêntrico	Pacientes adultas câncer de mama HER2 +, operável, localmente avançado ou inflamatório com tumores primários maiores que 2 cm de diâmetro	18 países	5 anos	Grupo A: T IV + D (n=107); Grupo B: P IV e T IV + D (n=107) Grupo C: P IV e T IV (n=107); Grupo D: P IV + D (n=107).	Desfecho primário: RPC Desfechos secundários: SLP, SLD e segurança Análises exploratórias: SLP por estado de receptor hormonal, associação SLP-RPct
Schneeweiss, 2018 (TRYPHAENA)(94)	randomizado, multicêntrico, aberto de fase II	Pacientes adultas com câncer de mama HER2+ invasivo não metastático, adequadamente excisado e confirmado histologicamente	19 países	61,1 meses	Grupo A: FEC + T + P (3 ciclos) → D + P + T (3 ciclos) (n=73). Grupo B: FEC (3 ciclos) → D (3 ciclos) + P IV + T IV (ciclos 4 e 6) (n=75). Grupo C: D + carboplatina (6 ciclos), com P + T (n=77).	Desfecho primário: Segurança e tolerabilidade Desfecho secundário: taxa de RPC, a SLD, a SLP e SG
Tan, 2021 (FeDeriCa)(75)	randomizado, aberto, internacional, multicêntrico, de não inferioridade, fase III	Pacientes com câncer de mama HER2-positivo operável ou localmente avançado/inflamatório confirmado centralmente (com tumor primário > 2 cm ou	19 países	8 semanas	P + T IV (n=252) Combinação de dose fixa de P + T SC (n=248)	Desfecho primário: não inferioridade na pré dose do ciclo 8, concentração sérica de pertuzumabe C <sub>min</sub> Desfecho secundário: não inferioridade da pré-dose do ciclo 8 concentração sérica de



		linfonodo positivo) em estadio II-III C				trastuzumabe C <sub>min</sub> , RPCT, segurança, SLDi, SLE, SLP e SG
O'Shaughnessy, 2021 (PHranceSCa)(76)	randomizado, aberto, internacional, multicêntrico, cruzado, de fase II	Pacientes adultas câncer de mama HER2-positivo, inflamatório localmente avançado ou câncer de mama curativo, tinham concluído P e T e quimioterapia neoadjuvante e subsequentemente submetidos a cirurgia	16 países**	18 meses	Braço A: P + T IV (3 ciclos) → combinação P + T SC (3 ciclos) (n=80) Braço B: combinação P + T SC (3 ciclos) → P + T IV (3 ciclos) (n=80)	Desfecho primário: preferência do paciente Desfechos secundários: satisfação do paciente; escolha da formulação dos pacientes para o período de continuação do tratamento; segurança e tolerabilidade (incluindo segurança de troca de formulações SC para IV), HRQoL, percepção de tempo e recursos dos profissionais de saúde e eficácia.
Swain, 2018 (BERENICE)(95)	randomizado fase II, aberto, multicêntrico	Pacientes adultas câncer de mama HER2-positivo, inflamatório localmente avançado ou câncer de mama curativo, tinham concluído P e T e quimioterapia neoadjuvante e subsequentemente submetidos a cirurgia	12 países	64,5 meses	Coorte A: 4 ciclos a cada 2 semanas de ddAC seguidos 2 semanas depois por 12 injeções quinzenais de paclitaxel (n=199); Coorte B: 4 ciclos a cada 3 semanas de fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida, depois 4 ciclos a cada 3 semanas de D (n=201). Em ambas as coortes, 4 ciclos a cada 3 semanas de T e P foram iniciados com terapia com taxano e continuados no cenário adjuvante (até 13 ciclos para completar 1 ano de tratamento).	Desfecho: RPC e segurança
Shao, 2020 (PEONY)(96)	randomizado fase III, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo	Pacientes asiáticas com câncer de mama inicial ou localmente avançado positivo para ERBB2	23 centros	12 meses	2:1 para receber 4 ciclos de P IV (dose de ataque de 840 mg e doses de manutenção de 420 mg) (n=219), T (dose de ataque de 8 mg/kg e doses de manutenção de 6 mg/kg) e D (75 mg/m <sup>2</sup> ) ou placebo IV (n=110), T e D a cada 3 semanas antes da cirurgia	Desfecho: RPC e segurança



P: Pertuzumabe; T: Trastuzumabe; D: Docetaxel; FEC: 5-fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida; ddAC: dose densa de doxorubicina mais ciclofosfamida; IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

\*\*Várias instituições brasileiras de pesquisa participaram do estudo PhranceSCa. Sendo elas: Instituto de Câncer e Transplante em Curitiba, Clínicas Oncológicas Integradas – COI no Rio de Janeiro, Instituto de Ensino e Pesquisa São Lucas -IEP e Núcleo de Pesquisa São Camilo em São Paulo.

**Tabela 9.** Caracterização das RSL incluídas e análise combinada

Autor, ano	Desenho do estudo	Características gerais da população	Critério de seleção	Tratamentos analisados
Zhang, 2021(97)	meta-análise de rede bayesiana de duas etapas	Pacientes com terapia neoadjuvante para câncer de mama inicial HER2	(i) ECR fase II ou III de terapia neoadjuvante para câncer de mama HER2-positivo; (ii) ensaios envolvendo 2 ou + grupos de tratamento; (iii) forneceu taxas de RPC para os braços; (iv) terapia foi administrada em pelo menos um braço.	Q isolada; Q + (antraciclina) + T Q + (carboplatina e sem antraciclina) + T Q + (antraciclina) + lapatinibe; Q + (carboplatina e sem antraciclina) + lapatinibe; Q + (antraciclina) + neratinibe Q mono + T; Q mono + lapatinibe Q mono + P Q + (antraciclina) + T + lapatinibe Q + (carboplatina e sem antraciclina) + T + lapatinibe Q + (antraciclina) + T + neratinibe Q + (antraciclina) + T + P Q + (carboplatina e sem antraciclina) + T + P Q mono + T + lapatinibe Q mono + T + P T + P T-DM1 isolado T-DM1 + outra terapia-alvo e/ou Q Q + (antraciclina) + T biossimilar Q + (carboplatina e sem antraciclina) + T biossimilar
Liu, 2022(98)	meta-análise	Pacientes com terapia neoadjuvante para câncer de mama inicial HER2	1) artigos originais relatando ECRs; 2) pacientes com câncer de mama HER2-positivo; 3) estudos que incluíram pelo menos 2 grupos: 1 grupo de terapia dupla anti-HER2 - P mais T ou T-DM1 com ou sem Q e um grupo de monoterapia - T ou T-DM1 com ou sem Q.	P + T em comparação com T

Este material contém Premissas Declaradas e/ou informações factuais referenciadas para a avaliação das condições de Acesso ao Mercado e não se destina a fins promocionais. Direitos reservados - é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.  
M-BR-00013690- novembro 2023



Yu, 2020(99)	meta-análise	Pacientes com câncer de mama inicial HER2+	ECR prospectivos de fase II/III que avaliaram a eficácia ou segurança da terapia anti-HER2 dupla contendo T vs. terapia de agente único de T em pacientes com câncer de mama inicial HER2+.	P + T em comparação com T
Swain, 2022(29)	Análise combinada de 5 ECRs	Pacientes com câncer de mama precoce HER-2 positivo no cenário neoadjuvante e adjuvante	Cinco ECR que avaliaram T, P ou ambos como parte da terapia sistêmica neoadjuvante e adjuvante	T → T (n=703) PT → T (n=439) PT → PT (n=621)

ECR: ensaios clínicos randomizados; T-DM1: trastuzumabe entansina; Q: quimioterapia; T: trastuzumabe; P: pertuzumabe.

**Tabela 10.** Características dos participantes incluídos nos ensaios clínicos randomizados e controlados incluídos na RSL

Estudo	Status de desempenho ECOG, n (%)	Status nodal (%)	ER positivo ou PR positivo, ou ambos	ER negativo e PR negativo	Operável	Localmente avançado	Inflamatório
<b>Gianni, 2012 NeoSphere (92) e Gianni, 2016 NeoSphere (93)</b>	0 - grupo A: 100 (94%); grupo B: 96 (90%); grupo C: 92 (86%); grupo D: 80 (83%). 1 - grupo A: 6 (6%); grupo B: 11 (10%); grupo C: 15 (14%); grupo D: 16 (17%)	N0 - grupo A: 32 (30%); grupo B: 31 (29%); grupo C: 32 (30%); grupo D: 28 (29%) N1 - grupo A: 48 (45%); grupo B: 53 (50%); grupo C: 46 (43%); grupo D: 41 (43%) N2 - grupo A: 22 (21%); grupo B: 22 (21%); grupo C: 24 (22%); grupo D: 22 (23%) N3 - grupo A: 5 (5%) grupo B: 0; grupo C: 5 (5%); grupo D: 5 (5%)	grupo A: 50 (47%); grupo B: 50 (47%); grupo C: 51 (48%); grupo D: 46 (48%)	grupo A: 57 (53%); grupo B: 57 (53%); grupo C: 55 (52%); grupo D: 50 (52%)	grupo A: 64 (60%); grupo B: 65 (61%); grupo C: 65 (61%); grupo D: 60 (63%)	grupo A: 36 (34%); grupo B: 32 (30%); grupo C: 35 (33%); grupo D: 31 (32%)	grupo A: 7 (7%); grupo B: 10 (9%); grupo C: 7 (7%); grupo D: 5 (5%)
<b>Schneeweiss, 2018 TRYPHAENA (94)</b>	0 - grupo A: 66 (90,4); grupo B: 66 (88,0); grupo C: 68 (88,3) 1 - grupo A: 6 (8,2); grupo B: 9 (12,0); grupo C: 9 (11,7)	-	grupo A: 39 (53,4); grupo B: 35 (46,7); grupo C: 40 (51,9)	grupo A: 34 (46,6); grupo B: 40 (53,3); grupo C: 37 (48,1)	grupo A: 53 (72,6); grupo B: 54 (72,0); grupo C: 49	grupo A: 15 (20,5); grupo B: 17 (22,7); grupo C: 24	grupo A: 5 (6,8); grupo B: 4 (5,3); grupo C: 4

Este material contém Premissas Declaradas e/ou informações factuais referenciadas para a avaliação das condições de Acesso ao Mercado e não se destina a fins promocionais. Direitos reservados - é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.  
M-BR-00013690- novembro 2023



					(63,6)	(31,2)	(5,2)
<b>Tan, 2021 FeDeriCa (75)</b>	-	0 - Grupo de infusão IV: 235 (93%); Grupo de combinação de dose fixa SC: 227 (92%) 1 - Grupo de infusão IV: 16 (6%); Grupo de combinação de dose fixa: 19 (8%)	Grupo de infusão IV: 155 (62%); Grupo de combinação de dose fixa SC: 151 (61%)	Grupo de infusão IV: 97 (38%); Grupo de combinação de dose fixa SC: 96 (39%)	-	-	-
<b>O'Shaughnessy, 2021 PHranceSCa (76)</b>	0 - Braço A: 70 (87,5); Braço B: 70 (87,5) 1 - Braço A: 10 (12,5); Braço B: 10 (12,5)	-	Braço A: 53 (66,3); Braço B: 51 (63,8)	Braço A: 27 (33,8); Braço B: 29 (36,3)	-	-	-
<b>Swain, 2018 BERENICE (95)</b>	-	N0: Coorte A -80 (40,2%); Coorte B -74 (36,8%) N1: Coorte A -92 (46,2%); Coorte B -98 (48,8%) N2: Coorte A -16 (8,0%); Coorte B -15 (7,5%) N3: Coorte A -3 (1,5%); Coorte B -5 (2,5%)	-	-	-	-	-
<b>Shao, 2020, PEONY (96)</b>	0 - grupo P: 198 (90,4); grupo placebo: 97 (88,2) 1 - grupo placebo: 21 (9,6); grupo placebo: 13 (11,8)		grupo P: 114 (52,1); grupo placebo: 56 (50,9)	grupo P: 105 (47,9); grupo placebo: 54 (49,1)			grupo P: 67 (30,6); grupo placebo: 33 (30,0)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IV: intravenoso; P: pertuzumabe; PR: receptor de progesterona; RE: receptor de estrogênio; SC: subcutâneo.

#### 4.6.1. SÍNTESE DOS ESTUDOS CLÍNICOS

##### **Estudo NeoSphere (92)**

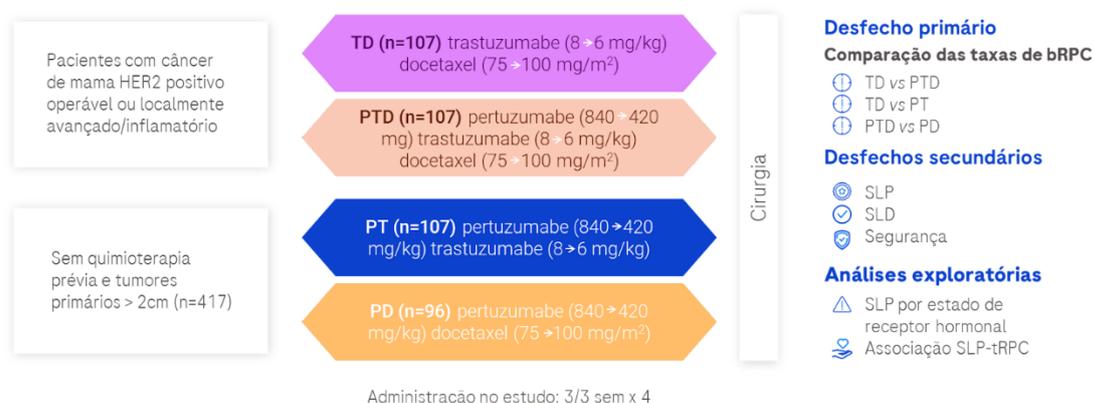
É o estudo pivotal, multicêntrico, aberto, randomizado, de fase II, que incluiu pacientes com CM HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou inicial sem quimioterapia prévia e tumores primários >2cm (92).

O estudo incluiu 417 pacientes, e foi conduzido em 59 centros de 16 países, incluindo 7 centros de pesquisa do Brasil:

- São Paulo: Faculdade de Medicina do ABC - FMABC; Oncologia e Hematologia, Hospital Perola Byington, Instituto de Oncologia de Sorocaba - CEPOS, Hospital Amaral Carvalho, Instituto do Cancer Arnaldo Vieira de Carvalho - ICAVC;
- Santa Catarina :Clinica de Neoplasias Litoral
- Rio Grande do Sul: Hospital de Caridade de Ijuí, Hospital Nossa Senhora da Conceição.

As pacientes foram distribuídas na proporção 1:1:1:1, para um de quatro regimes de tratamento neoadjuvante: a) trastuzumabe mais docetaxel (grupo A); b) pertuzumabe e trastuzumabe mais docetaxel (grupo B); c) pertuzumabe e trastuzumabe na ausência quimioterapia (grupo C); d) pertuzumabe mais docetaxel (grupo D). A aleatorização foi estratificada tendo em conta as características do CM (operável, localmente avançado ou inflamatório; positividade para os receptores de estrogénio e progesterona) (Figura 10) (92).

Figura 10. Desenho do estudo NeoSphere



**Adaptado pelo autor. Legenda:** CM: câncer de mama; HER2+: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo; SLP: sobrevida livre de progressão; SLD: sobrevida livre de doença; bRPC: resposta patológica completa na população ITT; RPCt: resposta patológica completa na população linfonodo negativo

Os participantes receberam pertuzumabe ou placebo (840 mg como dose de ataque por via IV, seguido de 420 mg por via IV a cada 3 semanas) e trastuzumabe (8 mg por quilograma de peso corporal por via IV como dose de ataque, seguido de 6 mg por quilograma por IV a cada 3 semanas), ambos começando no primeiro ciclo de terapia com taxano e continuando por um máximo de 18 ciclos em 1 ano (92).

O desfecho primário de eficácia do estudo foi a taxa de RPC, definida como a ausência de células neoplásicas invasivas durante a análise microscópica do tumor primário na cirurgia (92). Os desfechos secundários foram a taxa de resposta clínica, intervalo de tempo até resposta clínica, taxa de cirurgia conservadora da mama e segurança (92).

Na análise de 5 anos (93), as taxas SLP e de SLD foram os marcadores de eficácia. A análise dos desfechos foi realizada por um time de médicos patologista de forma independente e cega.

### **Estudo TRYPHAENA (94)**

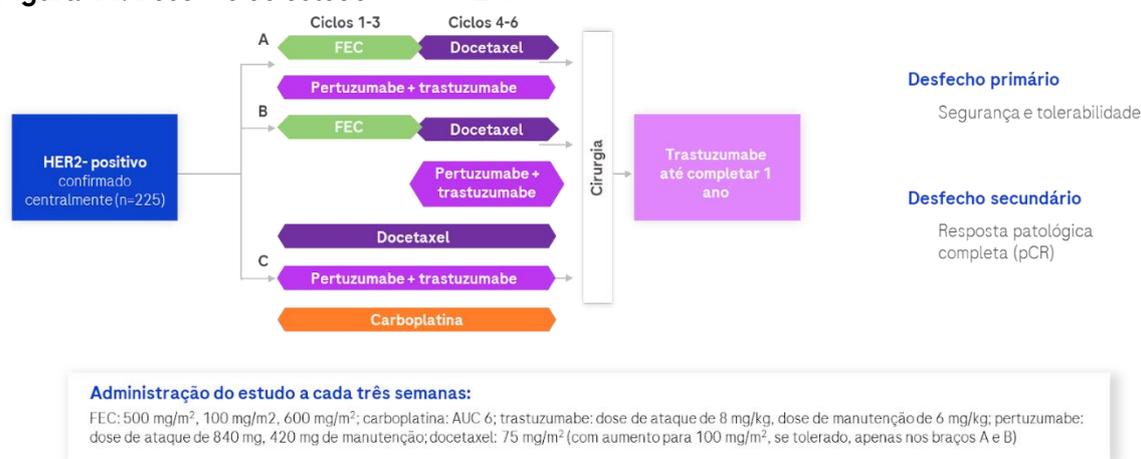
Estudo multicêntrico, aberto de fase II, randomizado que avaliou a tolerabilidade de trastuzumabe mais pertuzumabe, com foco particular na segurança cardíaca.

Foi incluído no estudo 225 pacientes adultos do sexo feminino com CM HER2-positivo localmente avançado, operável ou inflamatório (T2-4d; tumor primário > 2cm de diâmetro) que não tenham recebido previamente trastuzumabe, quimioterapia ou radioterapia. incluindo 2 centros de pesquisa do Brasil. Sendo eles Hospital Perola Byington e São Lucas, ambos em São Paulo.

A maioria das pacientes tinha idade inferior a 65 anos e foram randomizadas para receber um dos três regimes neoadjuvantes antes da cirurgia. As pacientes foram distribuídas na proporção 1:1:1 nos três grupos e receberam em cada um o seguinte tratamento: a) 3 ciclos de 5- fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC) seguidos de 3 ciclos de docetaxel, todos administrados concomitantemente com pertuzumabe e trastuzumabe; b) 3 ciclos de FEC isolado seguido de 3 ciclos de docetaxel administrados concomitantemente com trastuzumabe

e pertuzumabe;c) 6 ciclos de docetaxel, carboplatina e trastuzumabe (TCH) em associação com pertuzumabe (Figura 11).

**Figura 11.** Desenho do estudo TRYPHAENA



O objetivo primário deste estudo foi a segurança cardíaca e tolerabilidade durante o período de tratamento neoadjuvante no estudo. Os objetivos secundários de eficácia foram a taxa de RPC, a SLD, a SLP e SG.

**Estudo PEONY (96)**

O estudo da Ásia-Pacífico de fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo comparou a eficácia, segurança e tolerabilidade da adição de pertuzumabe a trastuzumabe e docetaxel vs placebo, trastuzumabe e docetaxel em pacientes asiáticas com CM HER2-positivo ou localmente avançado . O estudo envolveu 329 mulheres com CM HER2-positivo inicial (T2-3, N0-1, M0) ou localmente avançado (T2-3, N2 ou N3, M0; T4, qualquer N, M0) e tumor primário >2cm (96).

Antes da cirurgia, os pacientes receberam na neoadjuvância 4 ciclos de pertuzumabe (dose de ataque de 840 mg e doses de manutenção de 420 mg), trastuzumabe (dose de ataque de 8 mg/kg e doses de manutenção de 6 mg/kg) e docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) ou placebo, trastuzumabe e docetaxel a cada 3 semanas (Figura 12). Após a cirurgia, na adjuvância os pacientes receberam 3 ciclos de fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida seguidos por 13 ciclos da mesma terapia anti-HER2 (pertuzumabe e trastuzumabe ou placebo e trastuzumabe) por até 1 ano (96).

Este material contém Premissas Declaradas e/ou informações factuais referenciadas para a avaliação das condições de Acesso ao Mercado e não se destina a fins promocionais. Direitos reservados - é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. M-BR-00013690- novembro 2023

**Figura 12.** Desenho do estudo PEONY



**Adaptado pelo autor. Legenda:**

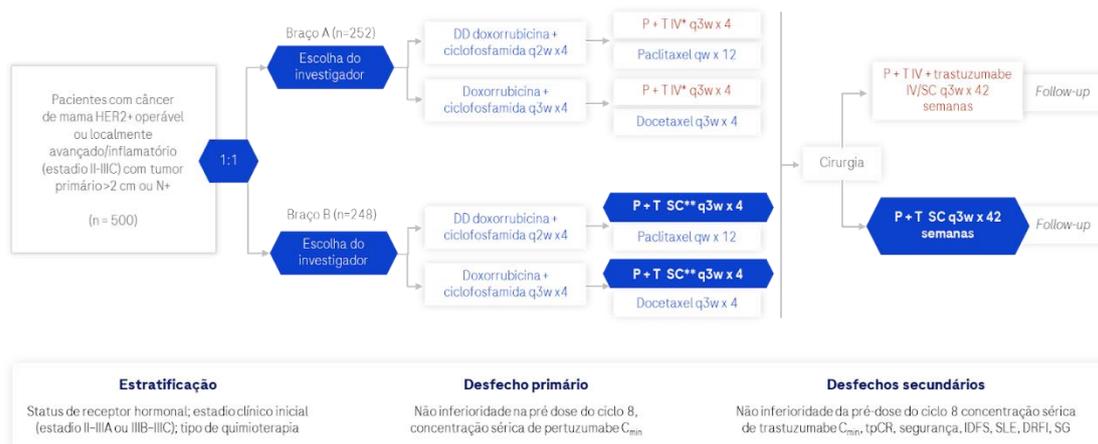
O desfecho primário foi a taxa de RPC avaliada por um comitê de revisão independente. O teste de *Cochran-Mantel-Haenszel* bilateral, estratificado por categoria de doença e status de receptor hormonal, foi usado para comparar as taxas entre os grupos de tratamento (96).

**Estudo FeDeriCa (75)**

FeDeriCa é um estudo randomizado, aberto, internacional, multicêntrico, de não inferioridade, fase III, realizado em 106 locais em 19 países com 500 pacientes, incluindo 3 instituições de pesquisa no Brasil - Hospital Araújo Jorge, em Goiânia; Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre e Hospital Pérola Byington, em São Paulo.

No estudo foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais com status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 ou 1, CM HER2-positivo, operável, localmente avançado ou inflamatório em estadio II-IIIc e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 55%. Os pacientes foram randomizados receber pertuzumabe IV (dose de ataque de 840 mg, seguida por doses de manutenção de 420 mg) mais trastuzumabe IV (dose de ataque de 8 mg/kg, seguido por doses de manutenção de 6 mg/kg) ou a combinação de dose fixa de pertuzumabe e trastuzumabe para injeção SC (1200 mg de pertuzumabe mais 600 mg de dose de ataque de trastuzumabe, seguido por 600 mg de pertuzumabe mais 600 mg de doses de manutenção de trastuzumabe), ambos administrados a cada 3 semanas com quimioterapia neoadjuvante (Figura 13) (75).

**Figura 13.** Desenho do estudo FeDeriCa



**Adaptado pelo autor. Legenda:** \*Pertuzumabe é administrado em dose fixa de 840 mg IV na dose de ataque e 420mg na dose de manutenção. Trastuzumabe é administrado com dose de 8 mg/kg EV na dose de ataque e 6 mg/kg IV na dose de manutenção. \*\*P + T SC é administrado em dose fixa. A dose de ataque de 1200mg de pertuzumabe SC e 600 mg de trastuzumabe SC é seguida de 600 mg pertuzumabe SC e 600 mg trastuzumabe SC. Trastuzumabe SC é administrado na dose fixa de 600 mg. P: pertuzumabe; T: trastuzumabe; DD: dose-densa;  $C_{min}$ : concentração sérica mínima; DRFI: intervalo livre de recidiva à distância; EFS: sobrevida livre de evento; IDFS: sobrevida livre de doença invasiva; EV: endovenoso; SG: sobrevida global; q3w: uma vez a cada 3 semanas; q4w: uma vez a cada 4 semanas; qw: uma vez por semana; SC: subcutâneo; RPCt: resposta patológica completa total (ypT0/is ypN0);

O objetivo primário foi a não inferioridade do ciclo 7 (ou seja, a concentração medida no ciclo pré-dose 8) e concentração plasmática pré-dose observada ( $C_{trough}$ ) sérico de pertuzumabe dentro da combinação de dose fixa vs pertuzumabe IV. A não inferioridade foi concluída se o limite inferior do IC bilateral de 90% da razão geométrica média observada (GMR) do ciclo 7 pertuzumabe sérico  $C_{trough}$  SC para  $C_{trough}$  IV fosse 0,8 ou superior (76).

O GMR do  $C_{trough}$  de pertuzumabe sérico do ciclo 7 foi de 1,22 (90% CI 1,14–1,31). O GMR do  $C_{trough}$  do trastuzumabe sérico do ciclo 7 foi de 1,33 (90% CI 1,24–1,43). Os limites inferiores observados dos intervalos de confiança bilaterais de 90% estavam acima da margem de não inferioridade pré-especificada de 0,8.

### **Estudo PhranceSCa (76)**

PhranceSCa é um estudo contínuo de Fase II, randomizado, multicêntrico, multinacional, aberto e cruzado que avalia a preferência relatada pelo paciente por de pertuzumabe mais pertuzumabe em combinação de dose fixa SC em comparação com as apresentações isoladas IV em pacientes adultos com CM HER2-positivo que concluíram o

Este material contém Premissas Declaradas e/ou informações factuais referenciadas para a avaliação das condições de Acesso ao Mercado e não se destina a fins promocionais. Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. M-BR-00013690- novembro 2023

tratamento neoadjuvante e foram submetidos a cirurgia. O desenho geral do estudo é apresentado na Figura 14 (76). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para um dos dois braços de tratamento:

Braço A: Os pacientes receberam trastuzumabe e pertuzumabe IV por 3 ciclos de tratamento, seguido de combinação de dose fixa SC por 3 ciclos de tratamento.

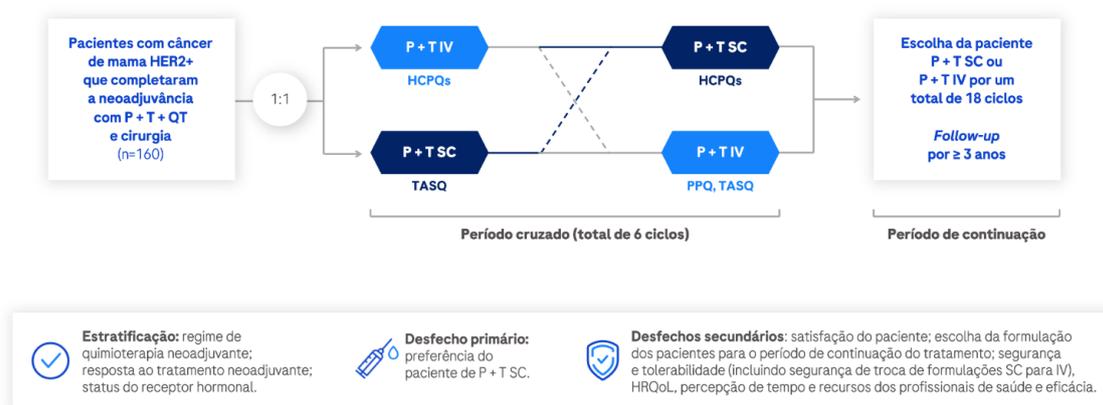
Braço B: Os pacientes receberam combinação de dose fixa SC por 3 ciclos de tratamento seguidos de trastuzumabe e pertuzumabe IV por 3 ciclos de tratamento.

Os pacientes foram randomizados nos braços de tratamento: 80 pacientes foram randomizados para o Braço A e 80 pacientes foram randomizados para o Braço B. Todos os pacientes randomizados foram incluídos na Intenção de tratar (ITT, do inglês *intention to treat*) (76).

Quatro instituições de pesquisa no Brasil participaram neste estudo, nomeadamente:

- Instituto de Câncer e Transplante, em Curitiba,
- Clínicas Oncológicas Integradas – COI, no Rio de Janeiro,
- Instituto de Ensino e Pesquisa São Lucas -IEP, em São Paulo e
- Núcleo de Pesquisa São Camilo, em São Paulo.

**Figura 14.** Esquema do estudo PHranceSCa



**Adaptado pelo autor. Legenda:** CM:câncer de mama; FDC SC: combinação de dose fixa de P+H administrada por via subcutânea; HCPQ:Questionário para Profissionais de Saúde; HER2:receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IV:intravenosa; n:número de pacientes; P+H:Perjeta + Herceptin; PPO:Questionário de

Preferência do Paciente; R:randomização; SC:subcutâneo; TASQ:Questionário de Satisfação de Administração de Terapia.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a preferência do paciente pelo pertuzumabe + trastuzumabe em combinação de dose fixa SC vs. trastuzumabe e pertuzumabe IV. Os objetivos secundários do estudo incluíram avaliar a percepção do profissional de saúde quanto ao uso de tempo/recursos e conveniência e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) do paciente, avaliando a segurança e tolerabilidade durante o período de tratamento cruzado e tratamento adjuvante, como bem como avaliar a eficácia a longo prazo.

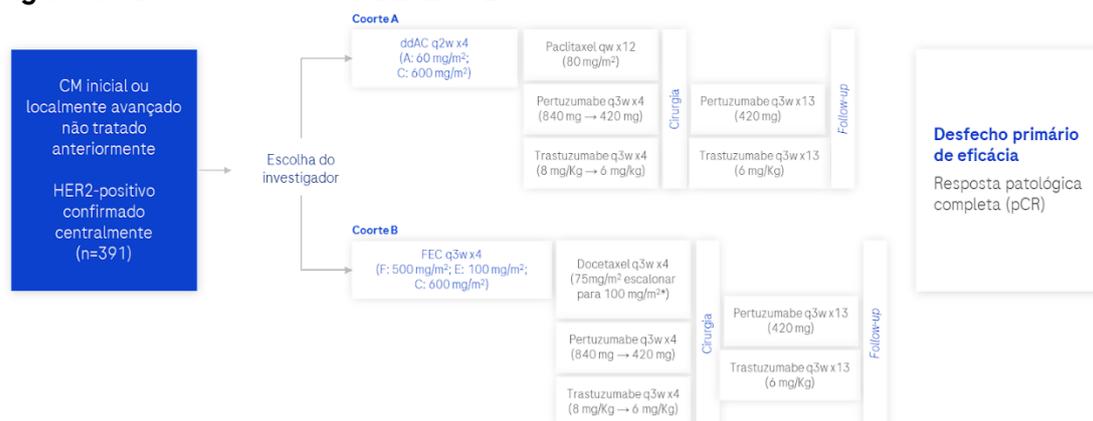
A população do estudo consistia em pacientes adultos com CM HER2-positivo que receberam pertuzumabe neoadjuvante, trastuzumabe e quimioterapia e, posteriormente, foram submetidos a cirurgia para CM (76).

Várias instituições de pesquisa brasileiras participaram do estudo PhranceSCa: Instituto de Câncer e Transplante em Curitiba, Clínicas Oncológicas Integradas – COI no Rio de Janeiro, Instituto de Ensino e Pesquisa São Lucas -IEP e Núcleo de Pesquisa São Camilo em São Paulo.

### **Estudo BERENICE (95)**

Um estudo de fase II, não-randomizado, aberto, multicêntrico e multinacional que avaliou a eficácia e segurança cardíaca de pertuzumabe mais trastuzumabe e quimioterapia padrão no tratamento neoadjuvante do CM HER2-positivo de alto risco. Os 391 pacientes elegíveis receberam dose de a) doxorrubicina e ciclofosfamida a cada 2 semanas × 4 seguido de paclitaxel a cada 3 semanas × 12 ou b) 5-fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida a cada 3 semanas × 4 seguido de docetaxel a cada 3 semanas × 4, conforme a escolha do médico (Figura 9). Pertuzumabe mais trastuzumabe a cada 3 semanas foi iniciado desde o início do taxano e continuou após a cirurgia para completar 1 ano (Figura 15) (95).

**Figura 15.** Desenho do estudo BERENICE



**Adaptado pelo autor. Legenda:**

O desfecho primário foi a segurança cardíaca do tratamento neoadjuvante avaliada pela incidência de insuficiência cardíaca classes III e IV da *New York Heart Association* (NYHA) e declínios na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ( $\geq 10$  pontos percentuais desde o início e para um valor  $< 50\%$  [sintomáticos e assintomáticos]) (95). O principal ponto final de eficácia foi a RPC.

#### 4.6.2. ANÁLISE DOS DESFECHOS ANALISADOS NOS ESTUDOS

Os desfechos de eficácia analisados foram a RPC, SLP, SLE, SLDi e SG. Já os desfechos de segurança analisados foram a incidência de EAs graves e não graves.

Os desfechos de bioequivalência foram expressos pelas variáveis: Não inferioridade de eficácia da apresentação SC em comparação a IV; e preferência pelo tipo de apresentação da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe.

#### ***Taxa de resposta patológica completa (RPC)***

##### **Estudo NeoSphere (92)**

A RPC na população ITT foi observada em 31 das 107 mulheres (29,0%; 95% IC 20,6-38,5) do grupo A, e em 49 das 107 mulheres (45,8%; 36,1-55,7) do grupo B (A vs. B,  $p = 0,0141$ ) (Tabela 11). Verificou-se que 23 das 96 mulheres (24,0%; 15,8-33,7) do grupo D apresentaram RPC, tal como 18 das 107 mulheres (16,8%; 10,3-25,3) do grupo C.

Foram observadas menor número de RPC em tumores que eram RH-positivo. Em pacientes com tumores RH-negativo, as RPC foram observadas em 36 das 57 mulheres (63,2%) do grupo B. No grupo C, 15 das 55 (27,3%) mulheres com tumores RH-negativo apresentaram

erradicação completa do tumor na mama, o que representa uma proporção maior do que nas pacientes com tumores RH-positivos (Tabela 11).

**Tabela 11.** Respostas patológicas completas na população ITT, pelo estado de receptor hormonal, e pelo estado do nódulo linfático axilar à altura da cirurgia

	<b>Trastuzumabe + docetaxel (Grupo A; n=107)</b>	<b>Pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel (Grupo B; n=107)</b>	<b>Pertuzumabe + trastuzumabe (Grupo C; n=107)</b>	<b>Pertuzumabe + docetaxel (Grupo D; n=96)</b>
Resposta patológica completa na população ITT	31 (29,0%; 20,6 - 38,5)	49 (45,8%; 36,1 - 55,7%)*	18 (16,8%; 10,3 - 25,3)†	23 (24,0%; 15,8 - 33,7)‡
Resposta patológica completa e N- à cirurgia	23 (21,5%; 14,1 - 30,5)	42 (39,3%; 30,0 - 49,2)	12 (11,2%; 5,9 - 18,8)	17 (17,7%; 10,7 - 26,8)
Resposta patológica completa e N+ à cirurgia	8 (7,5%; 3,3 - 14,2)	7 (6,5%; 2,7 - 13,0)	6 (5,6%; 2,1 - 11,8)	6 (6,3%; 2,3 - 13,1)
Resposta patológica completa nas mulheres RE positivas, RP positivas, ou ambas	10/50 (20,0%; 10,0 - 33,7)	13/50 (26,0%; 14,6 - 40,3)	3/51 (5,9%; 1,2 - 16,2)	8/46 (17,4%; 7,8 - 31,4)
Resposta patológica completa nas mulheres RE negativas e RP negativas	21/57 (36,8%; 24,4 - 50,7)	36/57 (63,2%; 49,3 - 75,6)	15/55 (27,3%; 16,1 - 41,0)	15/50 (30,0%; 17,9 - 44,6)

**Fonte:** Gianni et al, 2012 (92). Os dados são n (%; 95% IC) ou n/N (%; 95% IC). ITT : intenção de tratar; N- : nódulo linfático negativo; N+ : nódulo linfático positivo; RE : recetor de estrogénio; RP : recetor de progesterona. \*p : 0,0141 vs. grupo A. †p : 0,0198 vs. grupo A. ‡p : 0,003 vs. grupo B.

A maioria das pacientes atingiu uma resposta objetiva (resposta completa ou parcial) na lesão primária. Tal como observado nas RPC, a melhor resposta clínica foi reportada no grupo B (pertuzumabe e trastuzumabe mais docetaxel) (Tabela 12). A proporção de pacientes com uma resposta terapêutica insuficiente durante o período e o tratamento neoadjuvante, foi reduzida, sendo que a maior proporção foi reportada no grupo C (nenhum paciente no grupo A, uma paciente [0,9%] no grupo B, sete [6,5%] no grupo C, e um [1,0%] no grupo D).

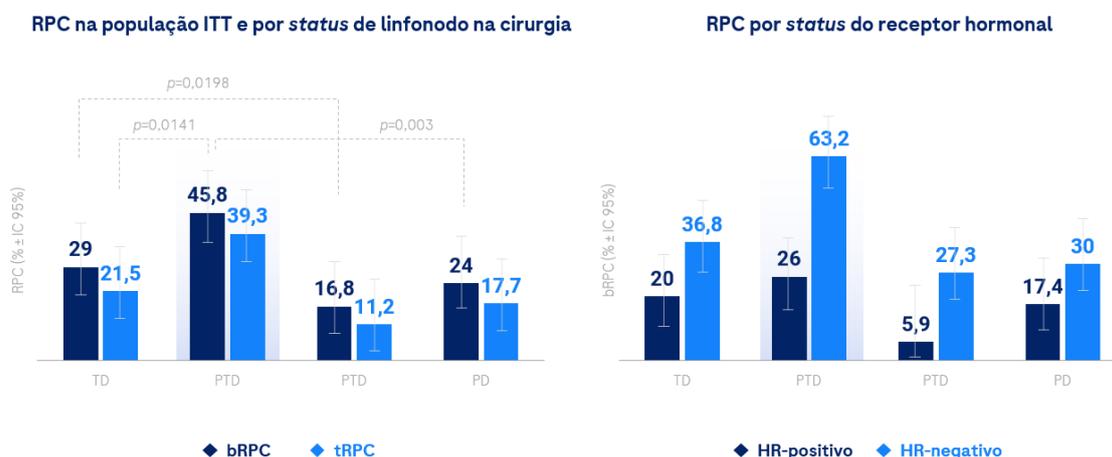
**Tabela 12.** Respostas clínicas por exame clínico da mama durante o tratamento neoadjuvante

	<b>Trastuzumabe + docetaxel (Grupo A)</b>	<b>Pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel (Grupo B)</b>	<b>Pertuzumabe + trastuzumabe (Grupo C)</b>	<b>Pertuzumabe + docetaxel (Grupo D)</b>
Resposta clínica em tumor da mama primário				
Resposta completa ou parcial	79/99 (79,8%; 70,5-87,2)	89/101 (88,1%; 80,2-93,7)	69/102 (67,6%; 57,7-76,6)	65/91 (71,4%; 61,0-80,4)
Sem resposta (incluindo desconhecidas)	20/99 (20,2%; 12,8-29,5)	12/101 (11,9%; 6,3-19,8)	33/102 (32,4%; 23,4-42,3)	26/91 (28,6%; 19,6-39,0)
Resposta global em todos os tumores da mama e nódulos examinados				
Resposta completa ou parcial	79/97 (81,4%; 72,3-88,6)	88/100 (88,0%; 80,0-93,6)	65/98 (66,3%; 56,1-75,6)	65/88 (73,9%; 63,4-82,7)
Sem resposta (incluindo desconhecidas)	18/97 (18,6%; 11,4-27,7)	12/100 (12,0%; 6,4-20,0)	33/98 (33,7%; 24,4-43,9)	23/88 (26,1%; 17,3-36,6)

**Fonte:** Gianni et al, 2012 (92). Para a resposta clínica, os dados são n/número com exame clínico da mama (%; 95% IC); para a resposta global, os dados são n/número com exame clínico da mama da soma total dos tumores mamários e todos os nódulos examinados (%; 95% IC). 95% IC para uma amostra binomial com o método de Pearson- Clopper.

Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação com docetaxel (grupo B) promoveu uma taxa de RPC 1,5 vezes maior em comparação a trastuzumabe mais docetaxel (grupo A) (Figura 16).

**Figura 16.** Taxa RPC na população ITT e por status de linfonodo na cirurgia e taxa de RPC por status de receptor hormonal



Adaptado pelo autor (92).

**Legenda:** bRPC: resposta patológica completa na população ITT; RPCt: resposta patológica completa total IC: intervalo de confiança; TD: trastuzumabe + docetaxel; PTD: pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel; PT: pertuzumabe + trastuzumabe; PD: pertuzumabe + docetaxel; HR: receptor hormonal; HR-positivo: receptor de estrógeno e/ou progesterona positivo; HR-negativo: receptor de estrógeno e progesterona negativo.

### Estudo TRYPHAENA (94)

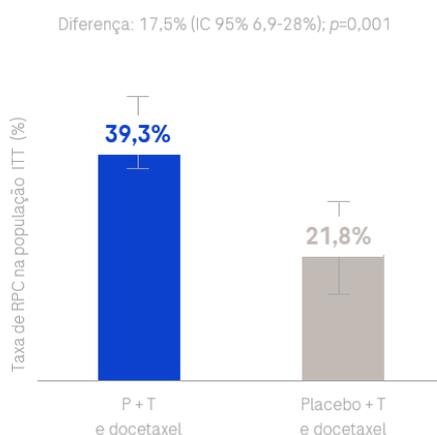
Neste estudo a combinação pertuzumabe com trastuzumabe na neoadjuvância e quimioterapia promoveu baixas taxas de disfunção sistólica ventricular esquerda e taxas RPC acima de 57%.

### Estudo PEONY(96)

As taxas de RPC avaliadas por um comitê de revisão independente foram de 39,3% (86 de 219) no grupo pertuzumabe e 21,8% (24 de 110) no grupo placebo (populações com ITT) (Figura 17). As taxas de resposta clínica completa (RCC) foram alcançadas por 24/219 pacientes no grupo pertuzumabe (11,0%; 95% CI, 7,2%-15,9%) vs. 11/110 pacientes no grupo placebo (10,0%; 95% CI, 5,1%-17,2%).

**Figura 17.** Taxas de resposta patológica completa total (RPCt)

#### RPC no estudo PEONY (fase 3; n=329)



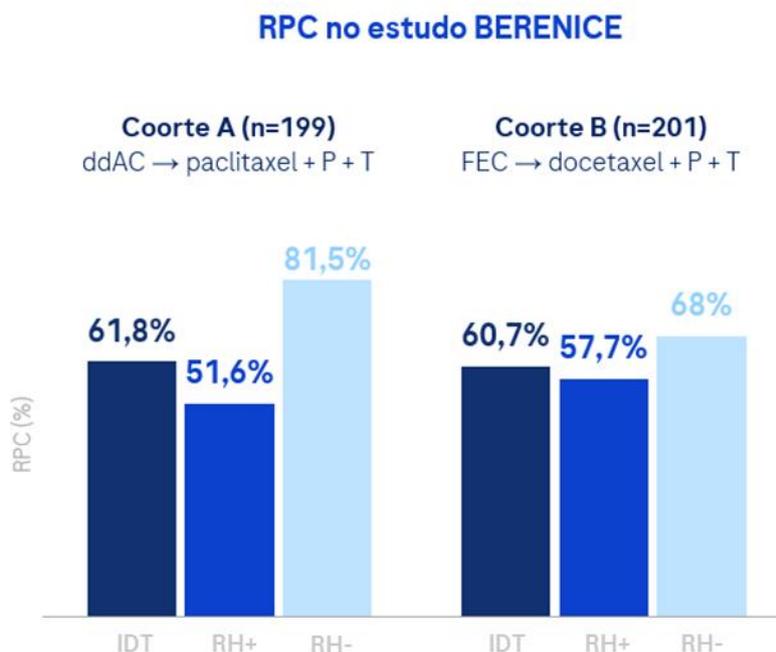
**Adaptado** pelo autor. PEONY (96).

Legenda: RPC: resposta patológica completa; P: pertuzumabe; T: trastuzumabe.

### Estudo BERENICE (95)

Este estudo corrobora com o dado de eficácia, as taxas de RPC foram de 61,8% (IC 95% 54,7% a 68,6%) e 60,7% (95% IC 53,6% a 67,5%) nas coortes A e B, respectivamente, e maior na doença com RH-negativo vs. RH-positivo (Figura 18).

**Figura 18.** Taxas de RPC



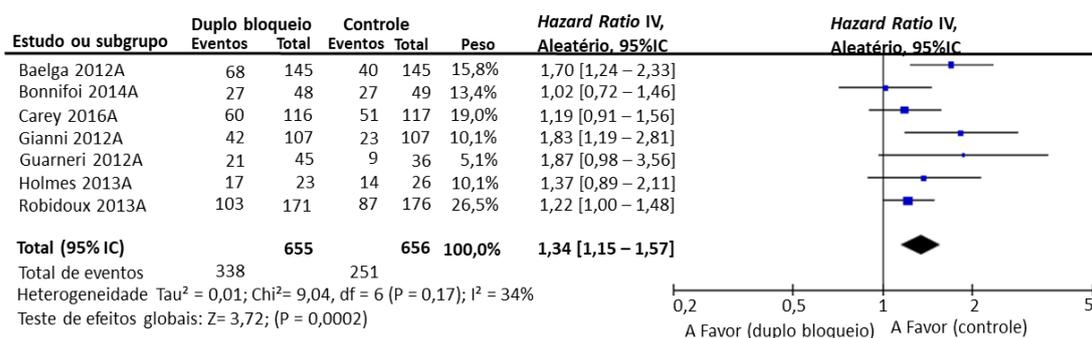
**Adaptado** de Shao, 2020 (95)

#### **Revisão sistemática de Yu et al., 2020 (99)**

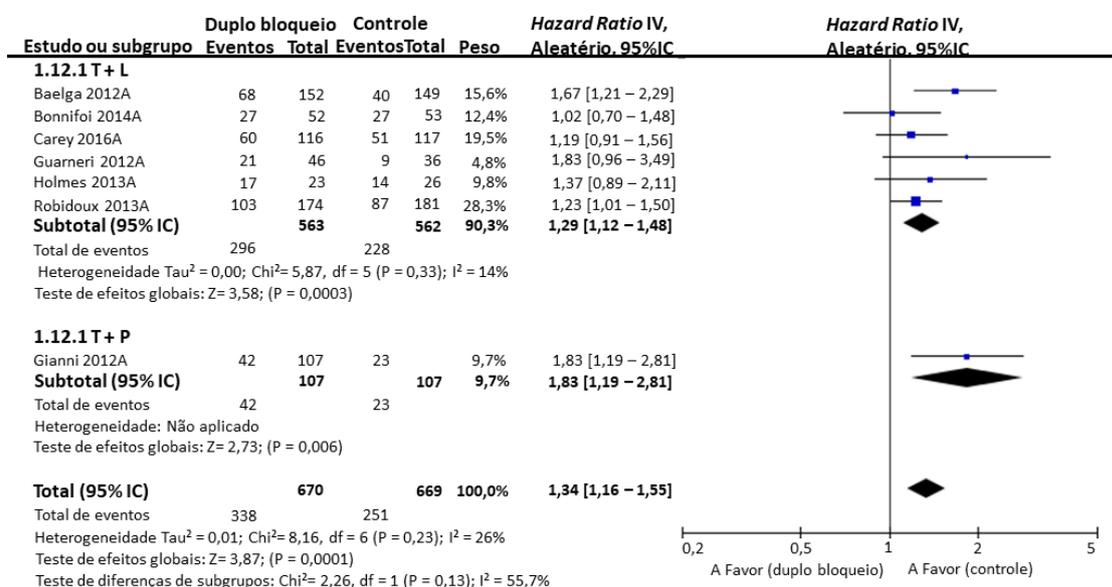
A RPC foi avaliada em 7 dos 10 estudos incluídos na revisão. As taxas de RPC para o grupo de duplo bloqueio (pertuzumabe mais trastuzumabe) e grupo de monoterapia (trastuzumabe) foram 51,60% e 38,26%, respectivamente. Houve uma melhora absoluta significativa de 13,34% (Razão de Risco [RR] 1,34, IC 95% 1,15–1,57,  $p = 0,0002$ ) sem heterogeneidade substancial ( $I^2 = 34\%$ ,  $p = 0,17$ ).

Análises de subgrupo de regimes com o duplo bloqueio de HER-2 mostraram uma taxa de RPC que favorece o regime de trastuzumabe mais pertuzumabe (RR 1,83; 95% IC 1,19–2,81;  $p = 0,006$ ) vs. trastuzumabe mais lapatinibe (RR 1,29; 95% IC 1,12–1,48;  $p = 0,0003$ ). Um benefício semelhante foi encontrado no subgrupo RH-negativo (RR 1,29; IC 95% 1,06–1,56;  $p = 0,01$ ) em vez do subgrupo HR-positivo (RR 1,12; IC 95% 0,92–1,37;  $p = 0,25$ ) na análise de subgrupo de estado do receptor hormonal. No entanto, não houve diferenças de subgrupo entre o RPC e o tipo de regime com duplo bloqueio de HER-2 ou status do RH (teste de interação,  $p = 0,13$  e  $0,34$ ; respectivamente) (Figura 19 e Figura 20).

**Figura 19.** Eficácia da terapia de duplo bloqueio de HER2 para resposta patológica completa - todos os estudos



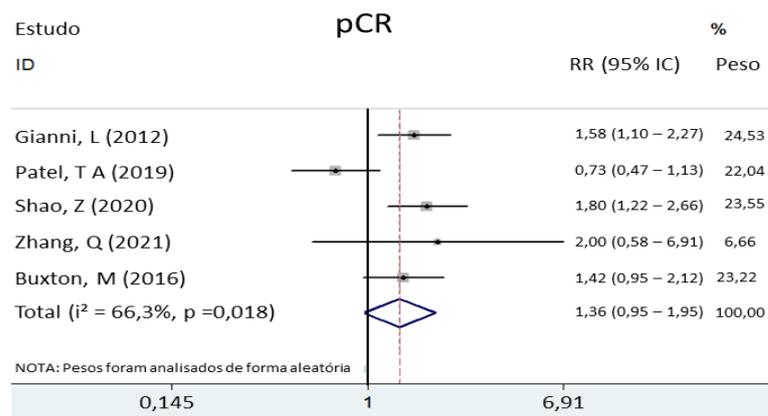
**Figura 20.** Eficácia da terapia de duplo bloqueio de HER-2 para resposta patológica completa - estratificado por tipo de esquema de duplo bloqueio de HER-2



### Revisão Sistemática Liu et al., 2022(98)

Resultados semelhantes foram encontrados na meta-análise de Liu e colaboradores. Na terapia neoadjuvante, os dados de RPC agrupados mostraram uma melhora absoluta significativa (RR = 1,61; 95% IC 1,30–2,01; RR = 1,11; 95% IC 1,02–1,21) no grupo de duplo bloqueio (pertuzumabe mais trastuzumabe) em comparação com o grupo de monoterapia (Figura 21).

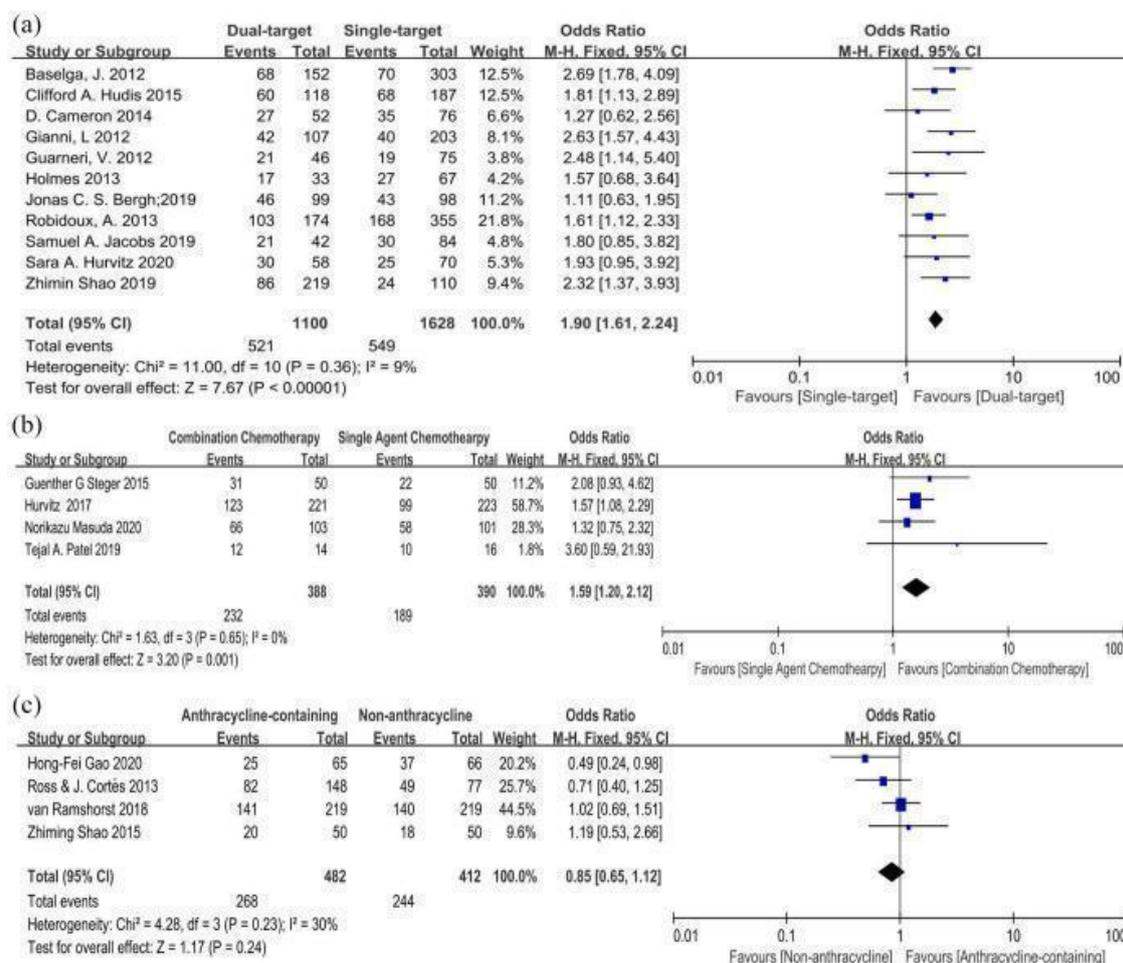
**Figura 21.** Meta-análise da resposta patológica completa (RPC) entre terapia anti-HER2 dupla e monoterapia na terapia neoadjuvante



### Revisão Sistemática de Zhang et al., 2021 (97)

Zhang e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de avaliar terapias neoadjuvante para CM inicial HER2-positivo. A revisão incluiu 36 estudos com 10.379 pacientes. Os autores apresentaram que os esquemas contendo quimioterapia combinada associada a trastuzumabe e pertuzumabe provavelmente apresentam as melhores RPC, com 89,8% e 84,9% de probabilidades posteriores de serem as melhores, seguido pelo T-DM1 com 81,9% de probabilidade posterior. Com base na ordem de classificação, trastuzumabe + pertuzumabe teve classificação superior a trastuzumabe + TKI (lapatinibe ou neratinibe); como um TKI irreversível, o neratinibe teve classificação superior ao lapatinibe; T-DM1 pode ser melhor que trastuzumabe mais paclitaxel; e os biossimilares do trastuzumabe foram equivalentes ao trastuzumabe (Figura 22).

**Figura 22.** Comparação direta de RPCs



**Legenda:** (Figura 22A): Terapia de alvo duplo vs. terapia de alvo único. (Figura 22B) Quimioterapia combinada vs. quimioterapia de droga única. (Figura 22C) contendo antraciclina vs. não contendo antraciclina.

Na análise de diferentes grupos da população RH-positivos e pacientes RH-negativos, os resultados do SUCRA (do inglês, *surface under the cumulative ranking curve*) e da comparação cruzada mostraram que quimioterapias combinadas com terapia de duplo alvo (uma usando antraciclina e a outra usando carboplatina) foram classificadas como as duas primeiras pela análise SUCRA. Terapia de alvo duplo sozinha sem quimioterapia e quimioterapia sozinha sem terapia direcionada foram ambas associadas com os piores resultados. A terapia de duplo alvo foi significativamente melhor do que a terapia de alvo único ( $p < 0,05$ ).

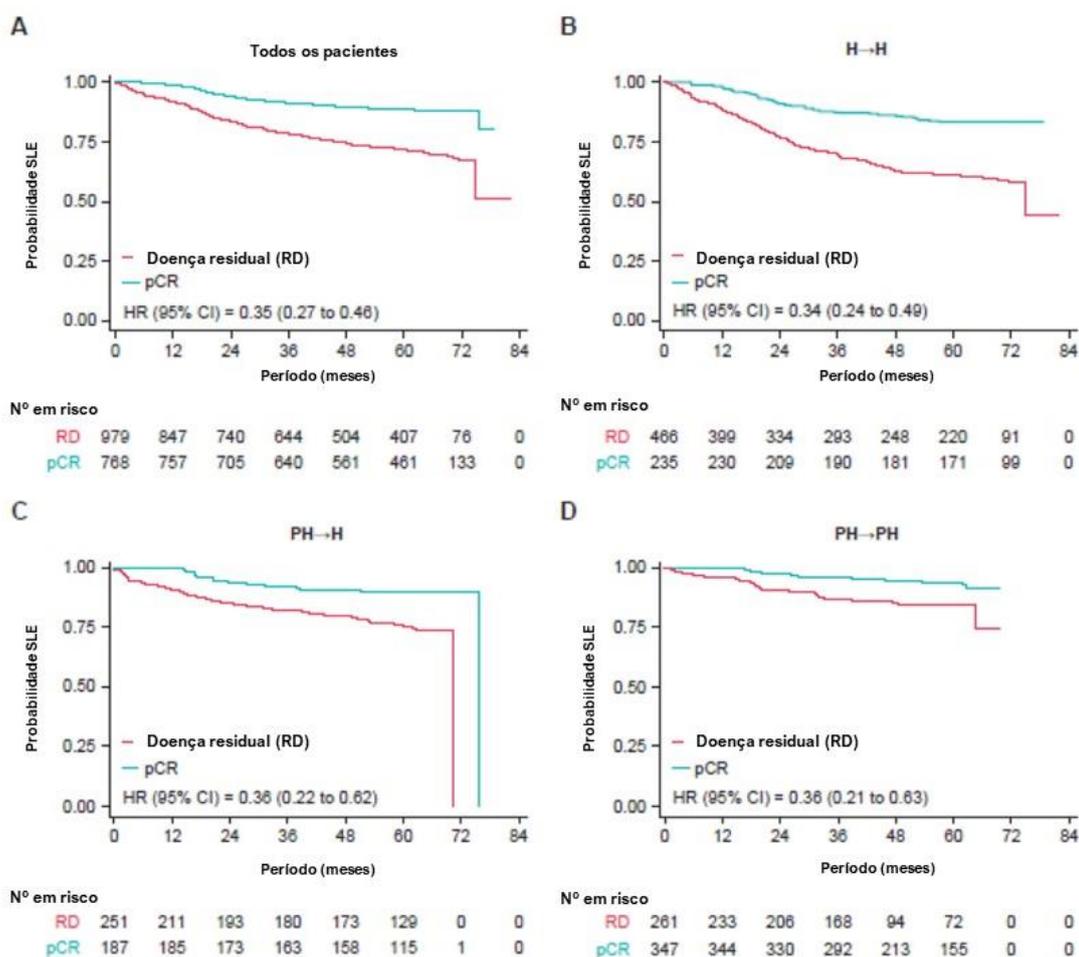
A taxa de RPC nos pacientes RH-positivos foi significativamente menor do que nos pacientes RH-negativos pelo teste t pareado ( $t = -10,256$ ,  $p < 0,0001$ ).

Onze estudos compararam diretamente a terapia de alvo único com a terapia de duplo alvo. Após a análise de agrupamento, a terapia de duplo alvo foi significativamente melhor do que a terapia de alvo único, a quimioterapia combinada foi significativamente melhor do que a quimioterapia de agente único e nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os esquemas contendo e sem antraciclina.

### **Estudo de análise combinada dos dados de pacientes de cinco ensaios randomizados (29)**

O estudo teve por objetivo avaliar o risco de recorrência ou morte em pacientes com câncer de mama precoce HER-2 positivo no cenário neoadjuvante e adjuvante e determinar se os resultados diferiam de acordo com o regime direcionado ao HER-2 recebido em cada cenário. Foram analisados dados de pacientes de cinco ensaios randomizados que avaliaram trastuzumabe, pertuzumabe ou ambos como parte da terapia sistêmica neoadjuvante e adjuvante para câncer de mama precoce HER2-positivo. Além disso, avaliou-se a SLE em 1.763 pacientes. Pacientes com RPC tiveram um risco reduzido de um evento de SLE em comparação com aqueles com doença residual (HR não ajustada = 0,35; IC de 95%: 0,27-0,46). Independentemente do status do RPC, após ajuste para fatores basais, a redução no risco de eventos de SLE foi maior em pacientes que receberam pertuzumabe/trastuzumabe em ambos os cenários vs. aqueles que receberam apenas trastuzumabe em ambos os cenários (HR = 0,36; IC 95%: 0,26-0,49), ou pertuzumabe/trastuzumabe no cenário neoadjuvante e apenas trastuzumabe no cenário adjuvante (HR = 0,67; IC 95%: 0,47-0,96). Pacientes com RPC tiveram SLE mais longo do que aqueles com doença residual. Os pacientes tratados com pertuzumabe/trastuzumabe tanto no cenário neoadjuvante quanto no adjuvante tiveram o menor risco de recorrência do câncer de mama. Informações mais detalhadas podem ser observadas na Figura 23.

**Figura 23.** Sobrevida livre de eventos no cenário neoadjuvante e adjuvante



A SLE em pacientes com RPC após terapia sistêmica neoadjuvante (A) e em pacientes tratados com trastuzumabe no cenário neoadjuvante seguido de trastuzumabe no cenário adjuvante (T→T; (B)), em pacientes tratados com pertuzumabe mais trastuzumabe em no cenário neoadjuvante seguido de trastuzumabe no cenário adjuvante (PT→T; (C)), e em pacientes tratados com pertuzumabe mais trastuzumabe no cenário adjuvante (PT→PT; (D)). A probabilidade inversa do método de ponderação do tratamento foi usada para explicar desequilíbrios nos fatores basais do status dos receptores hormonais, estágio clínico e faixa etária.

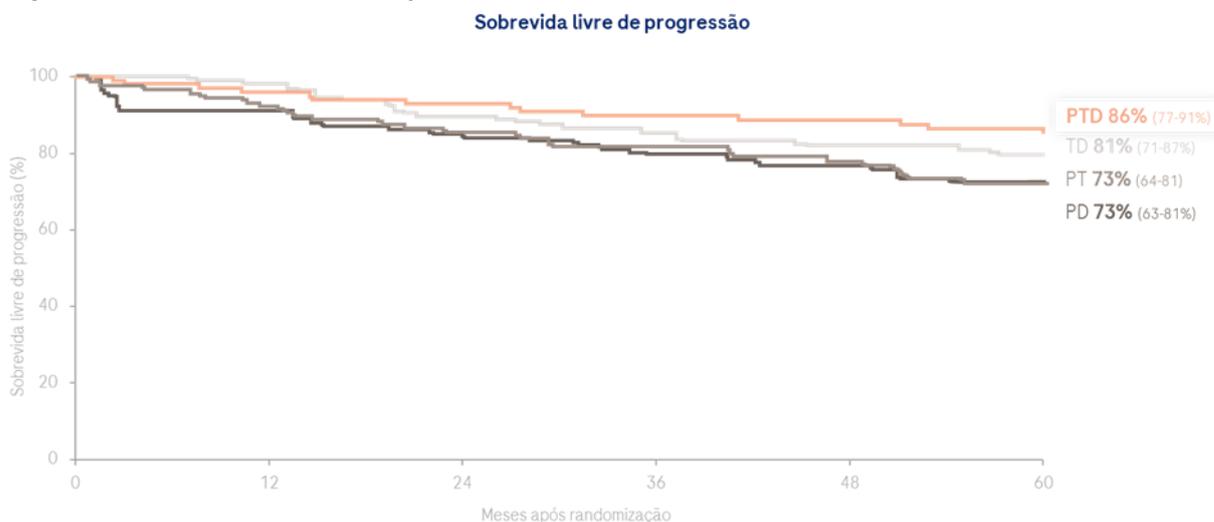
### **Sobrevida livre de progressão (SLP)**

#### **Estudo NeoSphere (93)**

No corte clínico (5 anos) do estudo 87 (21%) de 417 pacientes progrediram ou morreram: 19 (18%) de 107 no grupo A, 17 (16%) de 107 no grupo B, 27 (25%) de 107 no grupo

C e 24 (25%) de 96 no grupo D. As taxas de SLP foram maiores no grupo B - pertuzumabe e trastuzumabe mais docetaxel - (86%; IC 95% 77 -91) do que no grupo A (81%; IC 95% 71-87), C (73%; IC 95% 64-81]) e no grupo D (73%; IC 95% 63-81) (Figura 24).

**Figura 24.** Sobrevida livre de progressão

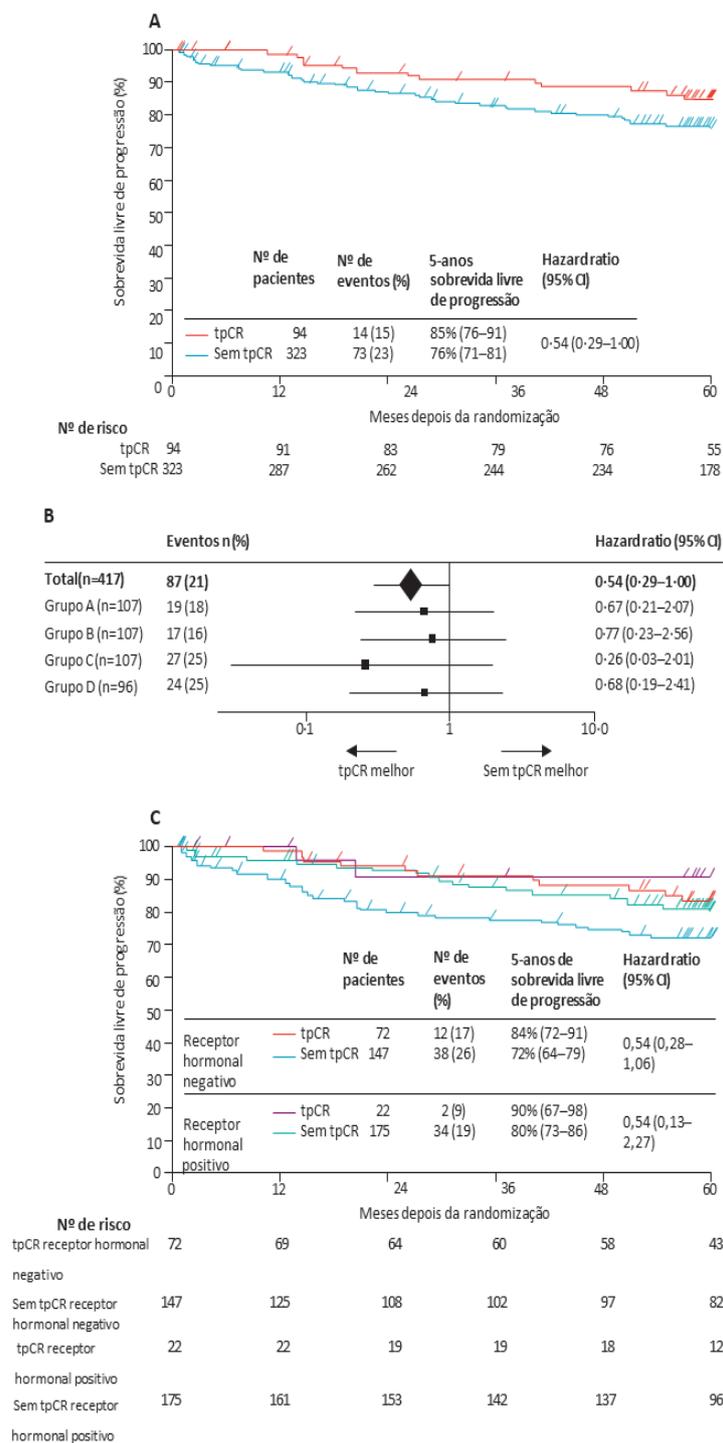


**Adaptado de** Gianni, 2016(93).

**Legenda:** TD: trastuzumabe + docetaxel; PTD pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel; PT: pertuzumabe + trastuzumabe; PD: pertuzumabe + docetaxel

Em análises exploratórias de subgrupo, as taxas de SLP em 5 anos foram de 85% (IC 95% 76-91) para pacientes que atingiram RPC, em comparação com 76% (IC 95% 71-81) em pacientes que não atingiram RPC (HR 0,54, IC 95% 0,29-1,00; Figura 25A). Os resultados foram consistentes em cada grupo (Figura 25B) e para doença receptora hormonal negativa e positiva para receptor hormonal (Figura 25C).

**Figura 25.** Análises exploratórias de subgrupo de sobrevida livre de progressão de acordo com taxa de resposta patológica completa



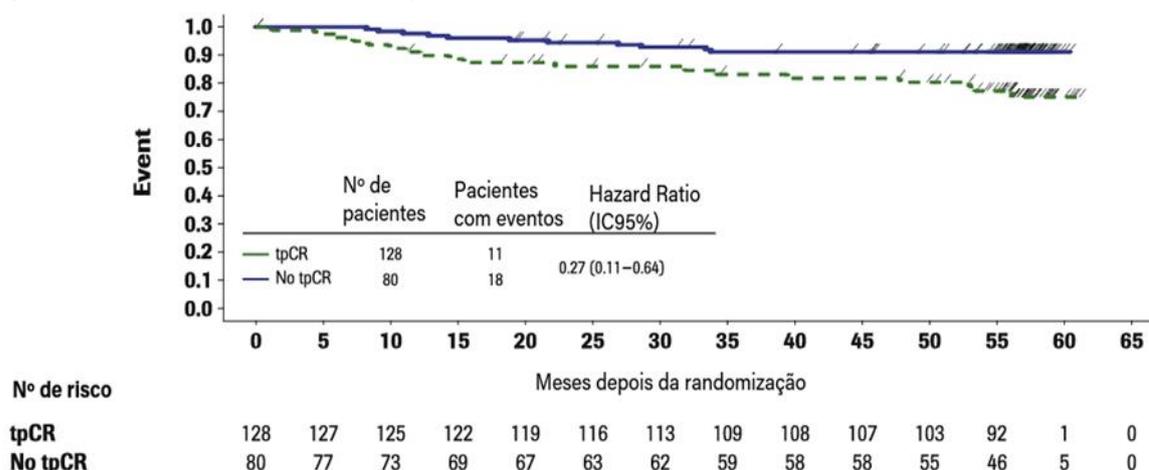
**Legenda:** RPCt: taxa de resposta completa; CI: intervalo de confiança.

**Sobrevida livre de eventos (SLE)/ sobrevida livre de doenças invasivas (SLDi)**

**Estudo TRYPHAENA - Schneeweiss et al., 2018(94)**

Dos 208 pacientes, todos os grupos de tratamento que foram submetidos à cirurgia e tiveram uma avaliação taxa de RPC, 128 alcançaram uma RPCt e 80 não. Os pacientes que atingiram um RPCt tinham maior probabilidade de estar livres da doença em 3 anos (HR 0,27, IC de 95%: 0,11 e 0,64) (Figura 26) (10).

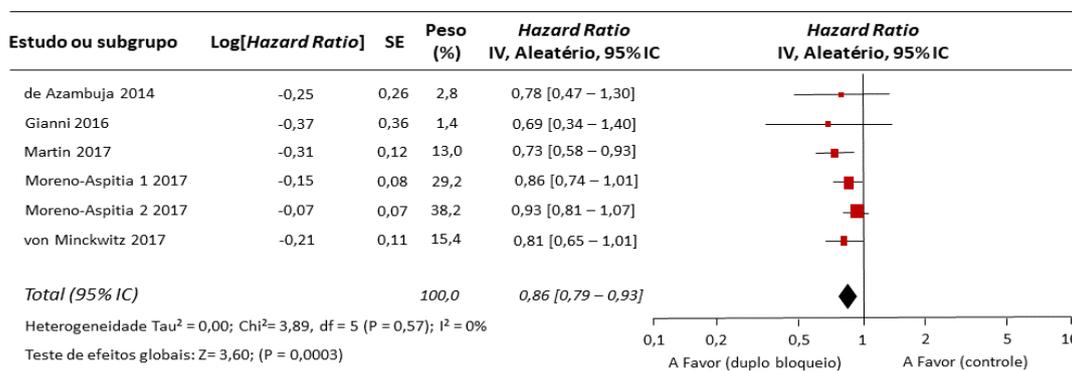
**Figura 26.** Sobrevida livre de doença em pacientes com e sem taxa de resposta completa



**Revisão sistemática de Yu et al., 2020(99)**

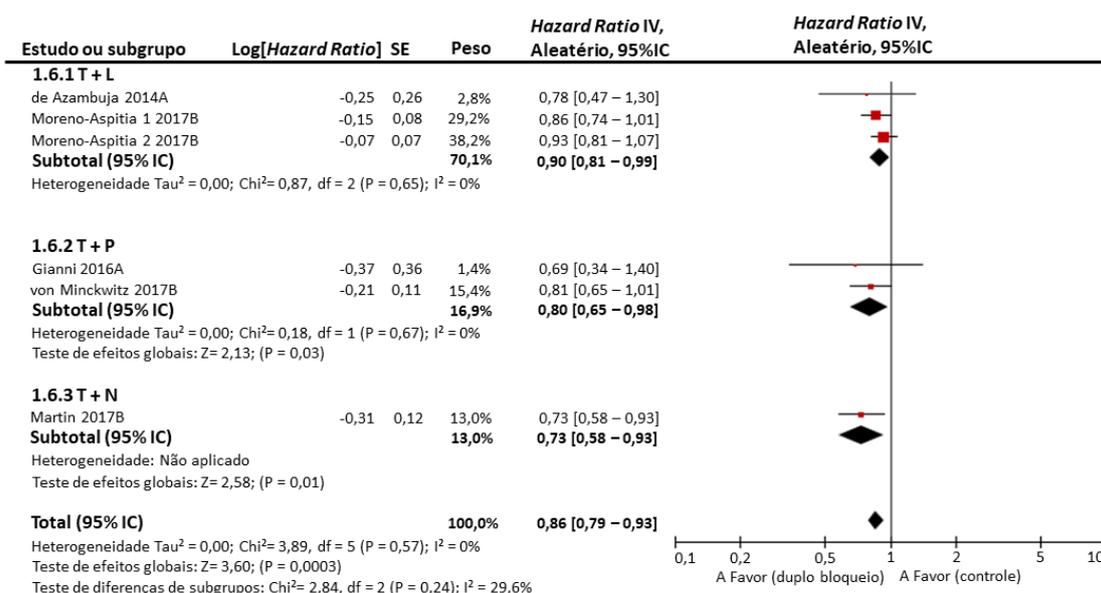
Na revisão sistemática de Yu et al., 2020 a SLD/SLDi foi relatado em 5 dos 10 estudos incluídos na RSL. A meta-análise destes estudos demonstrou um benefício substancial com o duplo bloqueio de HER2 (HR 0,86, IC 95% 0,79–0,93, p=0,0003; Figura 27); trastuzumabe mais pertuzumabe (HR 0,80, IC 95% 0,65–0,98; p = 0,0003; Figura 28) sem heterogeneidade entre os estudos (I2 = 0%, p = 0,57).

**Figura 27.** Sobrevida livre de eventos/sobrevida livre de doença invasiva de terapia dupla anti-HER2 contendo trastuzumabe



**Adaptado pelo autor. Legenda:** IV: método da variância inversa; Moreno-Aspitia1 2017: grupo trastuzumabe mais lapatinibe; Moreno-Aspitia2 2017: trastuzumabe seguido pelo grupo lapatinibe

**Figura 28.** Sobrevida livre de eventos/ sobrevida livre de doença invasiva de terapia dupla anti-HER2 contendo trastuzumabe estratificado por regime terapêutico



**Adaptado pelo autor. Legenda:** T+L: trastuzumabe mais lapatinibe; T+P: trastuzumabe mais pertuzumabe; T+N; IC: intervalo de confiança.

### Incidência de Eventos Adversos

#### Estudo NeoSphere(92)

No estudo NeoSphere, os EAs que ocorreram mais frequentemente foram: alopecia, neutropenia, diarreia, náuseas, fadiga, erupção cutânea, e inflamação das mucosa. A maioria dos EAs foi de grau 1-2. Os EAs mais comuns de grau 3 ou superior foram neutropenia,

Este material contém Premissas Declaradas e/ou informações factuais referenciadas para a avaliação das condições de Acesso ao Mercado e não se destina a fins promocionais. Direitos reservados - é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. M-BR-00013690- novembro 2023

neutropenia febril, e leucopenia, tal como se esperava para o tratamento com docetaxel. A incidência de neutropenia febril foi 7-8% nos grupos A, B e D e nenhum evento ocorreu no grupo C, no qual não foi administrada quimioterapia. A incidência global de EAs de grau 3 ou superior foi mais baixa no grupo C (2%) e variou entre 12% no grupo B e 14% no grupo A (92) (Tabela 13).

**Tabela 13.** Sumário dos dez eventos adversos mais frequentes (qualquer grau)

Eventos adversos	Trastuzumabe + docetaxel (Grupo A; n=107)	Pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel (Grupo B; n=107)	Pertuzumabe + trastuzumabe (Grupo C; n=108)	Pertuzumabe + docetaxel (Grupo D; n=974)
Alopecia	70 (65%)	68 (64%)	1 (1%)	63 (67%)
Neutropenia	67 (63%)	54 (50%)	1 (1%)	59 (63%)
Diarreia	36 (34%)	49 (46%)	30 (28%)	51 (54%)
Náuseas	39 (36%)	41 (38%)	15 (14%)	34 (36%)
Fadiga	29 (27%)	28 (26%)	13 (12%)	24 (26%)
Erupção cutânea	23 (21%)	28 (26%)	12 (11%)	27 (29%)
Inflamação das mucosas	23 (21%)	28 (26%)	3 (3%)	24 (26%)
Mialgia	24 (22%)	24 (22%)	10 (9%)	19 (20%)
Astenia	19 (18%)	22 (21%)	3 (3%)	15 (16%)
Cefaleia	12 (11%)	12 (11%)	15 (14%)	12 (13%)

**Fonte:** Gianni et al, 2012(92). Os dados são n (%).

O número de EAs graves foi similar nos grupos A, B e D (15-20 eventos por grupo em 10-17% dos pacientes), mas menor no grupo C (quatro eventos adversos graves em 4% dos doentes). A neutropenia e a neutropenia febril foram os eventos adversos graves mais frequentemente reportados. Duas pacientes morreram durante a fase de tratamento neoadjuvante (Tabela 14). Uma das mortes foi provocada por uma hepatite fulminante possivelmente relacionada com o tratamento, que se iniciou depois do 4º ciclo de tratamento no grupo B. A outra morte ocorreu no grupo D; esta paciente morreu devido à progressão da doença e à presença de metástases nos pulmões.

**Tabela 14.** Eventos adversos mais frequentes, de grau 3 ou superior, e eventos adversos graves

	Trastuzumabe + docetaxel (Grupo A; n=107)	Pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel (Grupo B; n=107)	Pertuzumabe + trastuzumabe (Grupo C; n=108)	Pertuzumabe + docetaxel (Grupo D; n=94)
Número total de eventos adversos graves	20	15	4	16
Número de doentes com ≥1 evento adverso grave	18 (17%)	11 (10%)	4 (4%)	16 (17%)

Neutropenia	1 (1%)	4 (4%)	0	6 (6%)
Neutropenia febril	7 (7%)	6 (6%)	0	6 (6%)
Infeção neutropénica	0	1 (1%)	0	0
Sépsis neutropénica	1 (1%)	0	0	0
Pirexia	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Diarreia	2 (2%)	0	0	1 (1%)
Insuficiência cardíaca congestiva	0	0	1 (1%)	0
Hepatite fulminante	0	1 (1%)*	0	0
Outro	8 (7%)	2 (2%)	3 (3%)	3 (3%)
Morte	0	1 (1%)**	0	1 (1%)§

**Fonte:** Gianni et al, 2012(92) \*Resultou em morte do doente; †Morreu devido a uma hepatite fulminante. A morte ocorreu no dia 70 do tratamento neoadjuvante; ‡O docetaxel tem sido associado à ocorrência (rara) de casos de hepatite fatal; §Morreu devido à progressão da doença, com metástases pulmonares, no dia 116 do tratamento neoadjuvante..

No corte clínico (5 anos) do estudo NeoSphere, os eventos adversos mais comumente relatados durante todo o período de tratamento (períodos neoadjuvante mais adjuvante) são geralmente consistentes com aqueles relatados para o período neoadjuvante.

#### Estudo TRYPHAENA(94)

No estudo TRYPHAENA, em relação à segurança cardíaca, analisada durante o período de tratamento neoadjuvante, adjuvante e no período de seguimento (mediana de 20-21 meses), o número de eventos cardiovasculares foi baixo comparável entre os grupos (sem diferenças estatisticamente significativas) (Tabela 15). Não ocorreram mortes durante o período de tratamento neoadjuvante.

**Tabela 15.** Segurança cardíaca durante o estudo TRYPHAENA, na população de segurança

	<b>GRUPO A: FEC + H + P ×3 T + H + P ×3</b>	<b>GRUPO B: FEC ×3 T + H + P ×3</b>	<b>GRUPO C: TCH + P ×6</b>
Período de tratamento neoadjuvante, <i>n</i>	72	75	76
LVSD (qualquer grau), <i>n</i> (%), IC 95% (%)	4 (5,6) 1,5-13,6	3 (4,0) 0,8-11,2	2 (2,6) 0,3-9,2
LVSD sintomático (grau ≥3, EA Grave), <i>n</i> (%), IC 95% (%)	0 (0,0) 0,0-5,0	2 (2,7) 0,3-9,3	0 (0,0) 0,0-4,7
Declínio LVEF ≥10% pontos a partir da linha de base a <50%, <i>n</i> (%), IC 95% (%)	4 (5,6) 1,5-13,6	4 (5,3) 1,5-13,1	3 (3,9) 0,8-11,1
Período de tratamento adjuvante, <i>n</i>	68	65	67
LVSD (qualquer grau), <i>n</i> (%), IC 95% (%)	4 (5,9) 1,6-14,4	5 (7,7) 2,5-17,0	3 (4,5) 0,9-12,5
LVSD sintomático (grau ≥3, EA Grave), <i>n</i> (%), IC 95% (%)	0 (0,0) 0,0-5,3	0 (0,0) 0,0-5,5	1 (1,5) 0,0-8,0

Este material contém Premissas Declaradas e/ou informações factuais referenciadas para a avaliação das condições de Acesso ao Mercado e não se destina a fins promocionais. Direitos reservados - é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.  
M-BR-00013690- novembro 2023

Declínio LVEF $\geq 10\%$ pontos a partir da linha de base a $< 50\%$ , <i>n</i> (%), IC 95% (%)	4 (5,9) 1,6–14,4	8 (12,3) 5,5–22,8	3 (4,5) 0,9–12,5
Período de seguimento, <i>n</i>	70	75	74
LVSD (qualquer grau), <i>n</i> (%), IC 95% (%)	1 (1,4) 0,0–7,7	2 (2,7) 0,3–9,3	1 (1,4) 0,0–7,3
LVSD sintomático (grau $\geq 3$ , EA Grave), <i>n</i> (%), IC 95% (%)	0 (0,0) 0,0–5,1	1 (1,3) 0,0–7,2	0 (0,0) 0,0–4,9
Declínio LVEF $\geq 10\%$ pontos a partir da linha de base a $< 50\%$ , <i>n</i> (%), IC 95% (%)	3 (4,3) 0,9–12,0	4 (5,3) 1,5–13,1	2 (2,7) 0,3–9,4

**Fonte:** Schneeweiss et al, 2013. IC, intervalo de confiança; LVEF, fração de ejeção ventricular esquerda; LVSD, disfunção sistólica ventricular esquerda; AE, evento adverso; FEC, 5-fluorouracilo, epirrubina, ciclofosfamida; H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel; TCH, docetaxel, carboplatina, trastuzumab.

### Estudo BERENICE(95)

No estudo BERENICE, os EAs mais comuns (qualquer grau) durante o período neoadjuvante foram náusea, diarreia e alopecia. Os EAs de grau 3–4 mais comuns foram distúrbios do sangue e do sistema linfático, sendo a neutropenia febril o evento mais comum, seguido por neutropenia. 3 pacientes (1,5%; 95% IC 0,31 a 4,34%) na coorte A experimentou quatro eventos de insuficiência cardíaca classe III/IV da NYHA, 13 pacientes (6,5%; IC 95% 3,5% a 10,9%) na coorte A e quatro (2,0%; IC 95% 0,6% a 5,1%) na coorte B apresentaram pelo menos um declínio na fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

### Estudo PEONY(96)

Os dados de segurança do estudo PEONY estão resumidos na Tabela 14. A incidência da maioria dos eventos adversos comuns foi semelhante entre os grupos. Houve uma maior incidência de diarreia no grupo pertuzumabe do que no grupo placebo (84 de 218 [38,5%] vs 18 de 110 [16,4%]); a maioria foi de grau 1 (58 de 218 [26,6%] vs 13 de 110 [11,8%] no grupo placebo) ou grau 2 (24 de 218 [11,0%] vs 5 de 110 [4,5%]), enquanto 2 de 218 os pacientes no grupo pertuzumabe (0,9%) tiveram eventos de grau 3. Dos eventos adversos de grau 3 ou superior mais comuns, houve uma maior incidência de neutropenia no grupo pertuzumabe (83 de 218 [38,1%] vs 36 de 110 [32,7%]). Eventos adversos graves foram relatados em 10,1% dos pacientes (22 de 218) no grupo pertuzumabe e 8,2% dos pacientes (9 de 110) no grupo placebo.

**Tabela 16.** Segurança durante o estudo PEONY, na população

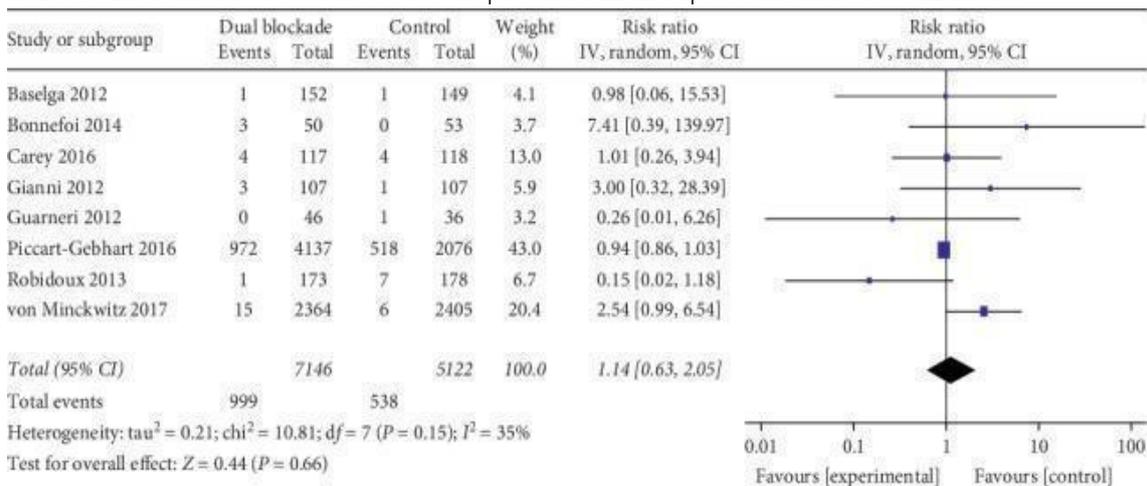
Dados de segurança	Pacientes, n° (%)	
	Pertuzumabe, Trastuzumabe e Docetaxel (n = 218)	Placebo, Trastuzumabe e Docetaxel (n = 110)
Alopecia	107 (49,1)	54 (49,1)
Neutropenia	105 (48,2)	49 (44,5)
Leucopenia	92 (42,2)	43 (39,1)
Diarréia	84 (38,5)	18 (16,4)
Anemia	53 (24,3)	30 (27,3)
Alanina aminotransferase aumentada	49 (22,5)	26 (23,6)
Náusea	45 (20,6)	21 (19,1)
Aspartato aminotransferase aumentada	37 (17,0)	22 (20,0)
pirexia	31 (14,2)	11 (10,0)
Infecção do trato respiratório superior	33 (15,1)	7 (6,4)
Reações relacionadas à infusão a	48 (22,0)	10 (9,1)
Grau ≥3 EAs	106 (48,6)	46 (41,8)
EAs de grau ≥3 mais comuns (≥3% dos pacientes)		
Neutropenia	83 (38,1)	36 (32,7)
Leucopenia	45 (20,6)	21 (19,1)
EAs graves	22 (10,1)	9 (8,2)
EA grave mais comum: neutropenia febril	4 (1,8)	1 (0,9)
Mortes	1 (0,5)	0
Insuficiência cardíaca (classificação funcional III ou IV da NYHA)	0	0
Eventos significativos de declínio da FEVE (≥10 pontos percentuais da linha de base e <50%)	0	0

Legenda: EA: eventos adversos; FEVE: Fração de Ejeção Ventricular Esquerda; NYHA: New York Heart Association Functional Classification.

### Revisão sistemática de Yu et al., 2020 (99)

Na revisão sistemática de Yu et al., 2020, 8 estudos avaliando a cardiotoxicidade foram agrupados na meta-análise. Não houve diferença significativa na cardiotoxicidade entre a terapia de duplo alvo contendo trastuzumabe e a terapia de trastuzumabe isoladamente (RR 1,14; 95% IC 0,63–2,05; p = 0,66) (Tabela 17).

**Tabela 17.** Toxicidade cardíaca da terapia anti-HER2 dupla contendo trastuzumabe



### ***Desfechos de Bioequivalência***

#### **Estudo FeDeriCa (75)**

#### **Desfecho de Eficácia**

O desfecho de eficácia principal foi a taxa de resposta RPCt na mama e axila (definido pela ausência de células neoplásicas invasivas na mama e gânglios linfáticos axilares).

A proporção de pacientes na população que atingiu a RPCt foi comparável entre os dois braços do estudo, 59,5% no braço pertuzumabe e trastuzumabe IV e 59,7% no braço combinação de dose fixa de pertuzumabe e trastuzumabe, resultando numa diferença de 0,15% (IC 95%: -8,67; 8,97).

O perfil de segurança e tolerabilidade foi semelhante entre os braços de combinação de dose fixa e IV. Os dados de segurança de combinação de dose fixa em associação com quimioterapia foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de pertuzumabe em associação com trastuzumabe e quimioterapia, observado em outros ensaios clínicos, em pacientes com CM HER2 positivo, sem terem sido reportados dados de toxicidade novos ou inesperados.

#### **Desfecho de Segurança**

Os principais dados de segurança obtidos foram os seguintes:

- Quase todos os pacientes tiveram pelo menos um evento adverso (99,6% IV vs. 100% combinação de dose fixa);

- Os eventos adversos reportados mais frequentemente ( $\geq 30\%$  em cada braço) incluíram (IV vs. combinação de dose fixa): alopecia (70,2% vs. 77%), náusea (60,3% vs. 58,9%), diarreia (55,2% vs. 58,5%), anemia (40,9% vs. 33,9%), e astenia (30,2% vs. 28,2%);
- A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento HER2, foi semelhante entre os dois braços;
- A incidência de eventos cardíacos primários foi baixa (nenhum paciente no braço IV e 2 pacientes [0,8%] no braço combinação de dose fixa):
- A incidência e gravidade dos eventos de diarreia foi comparável entre os dois braços de tratamento (55,2% IV vs. 58,5% combinação de dose fixa) e a maioria foram de baixo grau de gravidade;
- A incidência e gravidade de eventos de neutropenia/neutropenia febril/leucopenia foi comparável entre os dois braços de tratamento (52,8% IV vs. 48% combinação de dose fixa);
- De um modo geral, a incidência e gravidade da anafilaxia e hipersensibilidade foi baixa nos dois braços de tratamento (2% IV vs. 1,6% combinação de dose fixa) e maioritariamente de baixo grau de gravidade;
- As reações relacionadas com administração dos fármacos nas primeiras 24h pós-tratamento foram ligeiramente superiores no braço combinação de dose fixa vs. IV (13,5% IV vs. 17,3% combinação de dose fixa), sendo a maioria de baixo grau de gravidade.

### **Estudo PHranceSCa (76)**

#### **Desfecho de Preferência do Paciente pela via de administração**

As principais descobertas estão resumidas abaixo e na Tabela 18.

**Tabela 18.** Resultados da preferência do Paciente

	<b>P+T IV/ P+T SC (N=80)</b>	<b>P+T SC/ P+T IV (N=80)</b>	<b>Todos os pacientes (N=160)</b>
Método preferido de administração, n (%)			
Número total de entrevistados	80	80	160
SC	70 (87,5)	66 (82,5)	136 (85,0)
IV	10 ( 12,5)	12 (15,0)	22 (13,8)
Sem preferência	0 (0)	2 (2,5)	2 (1,3)
Quão forte é essa preferência – SC ?, n (%)			
Número total de entrevistados	70	66	136
Muito forte	48 (68,6)	44 (66,7)	92 (67,6)
Bastante forte	17 (24,3)	17 (25,8)	34 (25,0)

Não muito forte	5 (7,1)	5 (7,6)	10 (7,4)
Principais motivos da preferência – SC, n (%) <sup>a</sup>			
Número total de respostas	143	139	282
Sente-se menos emocionalmente angustiante	21 (14,7)	25 (18,0)	46 (16,3)
Requer menos tempo na clínica	60 (42,0)	59 (42,4)	119 (42,2)
Nível mais baixo de dor no local da injeção	14 (9,8)	18 (12,9)	32 (11,3)
Sente-se mais confortável durante a administração	41 (28,7)	32 (23,0)	73 (25,9)
Quão forte é essa preferência – IV ?, n (%)			
Principais motivos da preferência – IV, n (%) <sup>a</sup>			
Número total de respostas	17	25	42
Sente-se menos emocionalmente angustiante	3 (17,6)	4 (16,0)	7 (16,7)
Requer menos tempo na clínica	1 (5,9)	1 (4,0)	2 (4,8)
Nível mais baixo de dor no local da injeção	4 (23,5)	7 (28,0)	11 (26,2)
Sente-se mais confortável durante a administração	8 (47,1)	6 (24,0)	14 (33,3)

Legenda: IV:intravenoso; P: pertuzumabe; T: trastuzumabe SC: subcutâneo.

A grande maioria das pacientes preferiu a administração de combinação de dose fixa (85,0%; IC 95%: 78,5% a 90,2%) comparado com a administração IV (13,8%) e apenas duas pacientes não tiveram preferência (1,3%).

Os motivos mais comumente relatados para essa preferência foram “requer menos tempo na clínica” e “sente-se mais confortável durante a administração”. A maioria dos pacientes (92,6%) indicou preferência “muito forte” ou “bastante forte” pela administração da combinação de dose fixa, em comparação com apenas 63,6% dos pacientes com administração IV.

Os resultados de preferência do paciente foram apoiados pela satisfação do paciente. A maioria das pacientes (88,1%) ficou “muito satisfeita” ou “satisfeita” com a administração da combinação de dose fixa, em comparação com apenas 67,5% dos pacientes com a administração IV.

Quando questionados especificamente sobre sua experiência, os pacientes citaram com mais frequência a administração da combinação de dose fixa como sendo a via de administração menos restritiva e com mais tempo para outras atividades.

A escolha da administração SC durante o período de continuação do tratamento foi consistente com a preferência do paciente, com 86,9% dos pacientes optando por continuar o tratamento com administração SC de P+T SC durante o período de continuação do tratamento.

Todos os pacientes foram solicitados a preencher o questionário de qualidade de vida EORTC QLQ-C30 no dia 1 dos ciclos 1, 3 e 6 do período de transição do tratamento e no dia 1 do ciclo 15, ou dia 1 do último ciclo de tratamento, do tratamento de continuação.

### **Desfecho de preferência dos profissionais de saúde pela via de administração**

Os profissionais de saúde na sala de preparação de medicamentos e na sala de tratamento foram solicitados a preencher um questionário em relação à sua percepção de uso de tempo/recursos e conveniência com combinação de dose fixa e IV durante o período de transição do tratamento (ciclos 1 a 6). As principais descobertas estão resumidas abaixo:

Semelhante à preferência do paciente pela administração de combinação de dose fixa, os profissionais indicaram que a administração de combinação de dose fixa foi preferida pelos pacientes em relação à administração IV.

Os profissionais também indicaram economia de tempo acentuada e a necessidade de menos uso de recursos ao usar a administração de combinação de dose fixa. O tempo médio de preparação para administração desta combinação foi de 5 minutos e o tempo médio de administração variou de 7 a 8 minutos em comparação com tempos médios de preparação IV de 15 a 20 minutos e tempos de administração de 60 a 150 minutos. O tempo total mediano que o paciente passou na sala de tratamento para o tratamento SC variou de 33 a 50 minutos em comparação com 130 a 300 minutos para o tratamento IV.

O tempo médio para preparar a administração de IV durante o período de transição do tratamento variou de 15 a 20 minutos. Houve economia de tempo para combinação de dose fixa com um tempo médio de preparação de 5 minutos em todos os ciclos.

A percepção de tempo dos profissionais indicou que para 87,5%, a combinação de dose fixa foi mais rápida desde o início da preparação até a conclusão da administração. Da mesma forma, a percepção deles quanto o uso de recursos indicou que, para 139/160 pacientes (86,9%), os profissionais concordaram que a combinação de dose fixa exigia menos uso de recursos para preparação e administração.

Para avaliar o manejo clínico e a eficiência clínica na sala de preparação de medicamentos, os profissionais de saúde responderam a 7 perguntas para as quais deveriam indicar o quanto concordavam ou discordavam:

A maioria (79,4%) “concorda fortemente” ou “concorda” que a equipe teria maior disponibilidade para tarefas na farmácia se todas as infusões IV fossem trocadas por injeções de combinação de dose fixa.

A maioria “concorda fortemente” ou “concorda” que os procedimentos administrativos em torno da combinação de dose fixa exigiriam menos tempo se todas as infusões IV fossem trocadas por injeções de combinação de dose fixa.

A maioria (75,0%) “concorda fortemente” ou “concorda” que a formulação de combinação de dose fixa forneceria mais flexibilidade para a equipe da farmácia no gerenciamento de sua carga de trabalho se todas as infusões IV fossem alteradas para SC.

A maioria (79,4%) “concorda fortemente” ou “concorda” que possíveis erros de dosagem e desperdícios (76,9%) seriam evitados devido à combinação de dose fixa estar pronta.

O tempo médio gasto para administrar IV durante o período de transição do tratamento variou de 60 a 150 minutos. Houve economia de tempo para combinação de dose fixa com um tempo médio de administração que variou de 7 a 8 minutos. Da mesma forma, o tempo médio de permanência do paciente na sala de tratamento foi maior para o tratamento IV, que variou de 130 a 300 minutos, em comparação ao tratamento combinação de dose fixa, que variou de 33 a 50 minutos.

A maioria dos profissionais concordou que a administração de combinação de dose fixa era mais conveniente para o paciente (86,8%), era melhor para otimizar o atendimento ao paciente em seu local de tratamento (79,2%) e foi o preferido pelos pacientes (77,4%). No geral, 67,3% dos profissionais de saúde indicaram que sempre ofereceriam ou recomendariam a administração de combinação de dose fixa a seus pacientes no futuro.

A maioria (62,9%) “concorda fortemente” ou “concorda” que a lista de espera para qualquer tratamento IV seria reduzida se todas as infusões fossem trocadas por injeções SC.

## **Estudo PHranceSCa: análise final (76)**

### **Desfecho de Eficácia**

Na análise final de **PHranceSCa**, após três anos, os autores do estudo avaliaram a eficácia SDLi e SG, segurança e qualidade de vida EORTC QLQ-C30 de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC comparado à administração intravenosa após três anos.

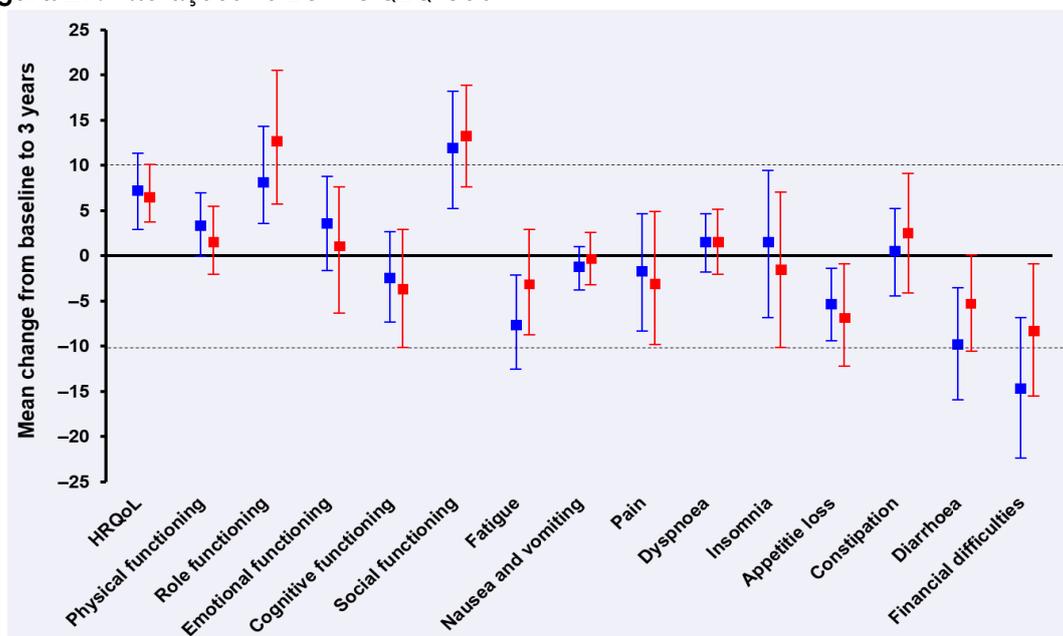
### **Desfecho de Segurança**

Os resultados apresentados mostram que a maioria dos eventos adversos (EAs), incluindo todos os EAs cardíacos (n = 2) e anafilaxia/hipersensibilidade (n = 2), foram graus 1/2. Não ocorreram EAs de grau 4/5. Houve seis eventos de SLDi (3,8%: SLDi de 3 anos 97,4%, IC 95% = 94,9, 99,9) e duas mortes (1,3%: OS de 3 anos 98,7%, IC de 95% = 96,9, 100,0).

### **Desfecho de Qualidade de Vida**

Os resultados apresentados mostram que a maioria dos EAs, incluindo todos os EAs cardíacos (n = 2) e anafilaxia/hipersensibilidade (n = 2), foram graus 1/2. Não ocorreram EAs de grau 4/5. Houve seis eventos de SLDi (3,8%: SLDi de 3 anos 97,4%, intervalo de confiança de 95% [IC] = 94,9, 99,9) e duas mortes (1,3%: OS de 3 anos 98,7%, IC de 95% = 96,9, 100,0) As alterações médias da linha de base no EORTC QLQ-C30 foram geralmente mínimas Figura 29.

**Figura 29.** Alterações no EORTC QLQ-C30



## 4.1. DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A eficácia e segurança de pertuzumabe e trastuzumabe mais quimioterapia para o tratamento neoadjuvante de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo, são apoiadas pelo estudo principal de fase II NeoSphere e, de fases III PEONY e FeDeriCa, bem como os estudos de suporte de fases II TRYPHAENA e BERENICE (75,92,94-96)

Os dados de eficácia do estudo NeoSphere indicam que o tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe mais quimioterapia com docetaxel melhorou significativamente as RPC na mama em comparação com trastuzumabe mais docetaxel (39,3% vs 21,5%, um diferença de 17,8%,  $p=0,0063$ ). Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação com docetaxel promoveu taxa de RPC 1,5 vezes maior em comparação a trastuzumabe mais docetaxel (92).

A análise de acompanhamento de 5 anos do estudo NeoSphere também indicou que a adição de pertuzumabe ao trastuzumabe mais docetaxel melhorou SLD e a SLP (HR [IC 95%] de 0,60 [ 0,28, 1,27] e 0,69 [0,34, 1,40], respectivamente), sugerindo que o benefício de pertuzumabe e trastuzumabe mais docetaxel persiste ao longo do tempo e pode se traduzir em melhorias a longo prazo nos resultados dos pacientes. Os resultados de SLD foram consistentes com os resultados de SLP. Os pacientes que atingiram RPC total tiveram maior SLP em comparação com pacientes que não o fizeram (93).

Os resultados do estudo regional PEONY da Ásia-Pacífico são consistentes com os resultados observados no estudo global NeoSphere com o mesmo regime de tratamento (96).

O estudo de não inferioridade, FeDeriCa, avaliou a eficácia, segurança e farmacocinética de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC vs a combinação isolada IV. O seu desfecho primário de não inferioridade foi atingido na pré dose do ciclo 8. A RPC foi equivalente entre o duplo bloqueio SC e IV, corroborando dados dos estudos prévios. O perfil de segurança e as taxas de descontinuação devido aos eventos adversos foram similares e em linha com outros estudos. Nenhuma diferença significativa na segurança cardíaca foi observada entre os braços de tratamento (75).

A preferência dos pacientes e profissionais de saúde é avaliada no estudo PhranceSCa (76), estudo fase II, no qual 85% dos pacientes preferiram a via SC; 13,8% preferiram IV e 1,3% não tiveram preferência (Intervalo de Confiança [IC] de 95%: 78,5-90,2%). Os principais motivos para a preferência do SC foram redução do tempo clínico (n = 119) e conforto durante a administração (n = 73). 88,1% dos pacientes ficaram muito satisfeitos/ satisfeitos com aplicação SC vs 108 (67,5%) com infusão IV; 86,9% optaram pela continuação da formulação SC. As percepções dos profissionais de saúde relatam benefícios potenciais do SC. 75% relatam a flexibilidade de preparo, 95% o menor tempo da administração do SC e 79% concordaram que o SC era a melhor opção para otimizar o atendimento ao paciente em seu local de tratamento.

As preferências dos pacientes e dos profissionais de saúde também foram avaliadas nas RSL apresentadas como evidência adicional (Apêndice II: Evidências adicionais) Os resultados desta avaliação foram consistentes, com mais de 75% dos pacientes e profissionais de saúde tendo preferência a via de administração SC em vez da IV. Em relação aos custos diretos com insumos, os estudos relataram que a via de administração IV custou duas a quatro vezes mais que a SC; os custos dos profissionais de saúde, que incluem o preparo e a administração do medicamento, são de uma a oito vezes maiores na via IV em relação à SC, os custos indiretos variam de uma a 25 vezes maiores quando se utiliza a via de administração IV; os custos estruturais também são maiores com a via de administração IV – que é nove vezes maior do que com a SC.

## 4.2. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

De acordo com a avaliação da qualidade metodológica realizada com a ferramenta Rob-2 (88) por cada desfecho dos estudos, o risco de viés foi classificado como *‘algumas preocupações’* para quatro estudos e como *‘baixo risco de viés’* para três estudos.(Figura 30).

O **Domínio 1** comprometeu o risco de viés dos estudos **PHranceSCa** e **FeDeriCa**, o processo de randomização foi considerado como incerto por serem estudos abertos não randomizados mas não houve diferenças na linha de base entre os grupos de intervenção. No entanto, a não randomização não proporciona risco de viés nesses estudos por tratar de estudos de preferência do paciente e de bioequivalência.

Para o estudo **FeDeriCa**, o desfecho não envolve julgamento visto que a medição é por análises de bioequivalência. Portanto o fato do estudo ser aberto e não randomizado não proporciona risco de viés.

O **Domínio 1** nos estudos **NeoSphere** e **TRYPHAENA**. apresentaram algumas preocupações quanto ao risco de viés global para os desfechos avaliados devido ao processo de randomização quanto a falta de informação quanto ao sigilo de alocação e ausência de cegamento. Os estudos avaliados não descreviam informações sobre o método de alocação utilizado e reportam ausência de cegamento uma vez que o desenho do estudo possui limitações que impedem um esquema de cegamento.

No **Domínio 5**, os estudos **NeoSphere** apresentaram algumas preocupações para nos desfechos avaliados devido a realização de análises que não foram pré-especificadas no protocolo. Os autores realizaram comparação entre grupos que não estava descrita na primeira versão do protocolo, no qual o plano estatístico foi alterado para contemplar todas as combinações possíveis de tratamento, levando a inclusão do grupo D que recebeu Pertuzumabe IV + Docetaxel.

O estudo **PHranceSCa** apresentou algumas preocupações no **Domínio 4** para o desfecho de preferência do paciente, pois neste caso a ausência de cegamento pode influenciar na mensuração do desfecho.



O estudo **BERENICE** apresentou um alto risco geral, devido ao **Domínio 1**, por ser um estudo não randomizado. Desta forma, também foi aplicado a ferramenta ROBINS-I para o estudo (Figura 31)

**Figura 30.** Avaliação do risco de viés por desfecho de acordo com a ferramenta RoB 2.0

Estudo	Grupo intervenção	Grupo controle	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Gianni 2012 NeoSphere	Grupo A: T IV + D; Grupo B: P IV e T IV + D	Grupo C: P IV e T IV; Grupo D: P IV + D	Resposta patológica completa	!	+	+	+	!	!	Low risk Some concerns High risk
Gianni 2012 NeoSphere	Grupo A: T IV + D; Grupo B: P IV e T IV + D	Grupo C: P IV e T IV; Grupo D: P IV + D	Evento adversos graves	!	+	+	+	!	!	
Gianni 2012 NeoSphere	Grupo A: T IV + D; Grupo B: P IV e T IV + D	Grupo C: P IV e T IV; Grupo D: P IV + D	Evento adversos não graves	!	+	+	+	!	!	
Gianni 2016 NeoSphere 5y	Grupo A: T IV + D; Grupo B: P IV e T IV + D	Grupo C: P IV e T IV; Grupo D: P IV + D	Sobrevida livre de progressão	!	+	+	+	!	!	
Gianni 2016 NeoSphere 5y	Grupo A: T IV + D; Grupo B: P IV e T IV + D	Grupo C: P IV e T IV; Grupo D: P IV + D	Evento adverso grave	!	+	+	+	!	!	
Gianni 2016 NeoSphere 5y	Grupo A: T IV + D; Grupo B: P IV e T IV + D	Grupo C: P IV e T IV; Grupo D: P IV + D	Evento adverso não grave	!	+	+	+	!	!	
Scheneeweiss 2018 TRYPHAENA	Grupo A: FEC + T + P - D + P + T; Grupo B: FEC - D + P IV + T IV	Grupo C: D + carboplatina, com P + T	Sobrevida livre de doença invasiva	!	+	+	+	+	!	D1 Randomisation process
Scheneeweiss 2018 TRYPHAENA	Grupo A: FEC + T + P - D + P + T; Grupo B: FEC - D + P IV + T IV	Grupo C: D + carboplatina, com P + T	Evento adverso grave	!	+	+	+	+	!	D2 Deviations from the intended interventions
Scheneeweiss 2018 TRYPHAENA	Grupo A: FEC + T + P - D + P + T; Grupo B: FEC - D + P IV + T IV	Grupo C: D + carboplatina, com P + T	Evento adverso não grave	!	+	+	+	+	!	D3 Missing outcome data
Tan 2021 FeDeriCa	Combinação de dose fixa de P + T SC	P + T IV	Resposta patológica completa	+	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
Tan 2021 FeDeriCa	Combinação de dose fixa de P + T SC	P + T IV	Evento adverso grave	+	+	+	+	+	+	D5 Selection of the reported result
Tan 2021 FeDeriCa	Combinação de dose fixa de P + T SC	P + T IV	Evento adverso não grave	+	+	+	+	+	+	
O'Shaugnesst 2021 PHranceSCa	P + T IV - combinação P + T SC	Combinação P + T SC - P + T IV	Preferência do paciente	+	+	+	!	+	!	
O'Shaugnesst 2021 PHranceSCa	P + T IV - combinação P + T SC	Combinação P + T SC - P + T IV	Evento adverso grave	+	+	+	+	+	+	
O'Shaugnesst 2021 PHranceSCa	P + T IV - combinação P + T SC	Combinação P + T SC - P + T IV	Evento adverso não grave	+	+	+	+	+	+	
Swain 2018 BERENICE	Coorte A	Coorte B	Resposta patológica completa	-	+	+	+	+	-	
Swain 2018 BERENICE	Coorte A	Coorte B	Evento adverso grave	-	+	+	+	+	-	
Swain 2018 BERENICE	Coorte A	Coorte B	Evento adverso não grave	-	+	+	+	+	-	
Shao 2019 PEONY	Pertuzumabe	Placebo	Resposta patológica completa	+	+	+	+	+	+	
Shao 2019 PEONY	Pertuzumabe	Placebo	Evento adverso grave	+	+	+	+	+	+	
Shao 2019 PEONY	Pertuzumabe	Placebo	Evento adverso não grave	+	+	+	+	+	+	

**Legenda:** P: Pertuzumabe; T: Trastuzumabe; D: Docetaxel; FEC: 5-fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida; ddAC: dose densa de doxorubicina mais ciclofosfamida; IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

**Figura 31.** Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta ROBINS-I

		Risk of bias domains								
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall	
Study	Swain, 2018									
		Domains: D1: Bias due to confounding. D2: Bias due to selection of participants. D3: Bias in classification of interventions. D4: Bias due to deviations from intended interventions. D5: Bias due to missing data. D6: Bias in measurement of outcomes. D7: Bias in selection of the reported result.							Judgement Moderate Low No information	

**BERENICE** é foi um estudo de intervenção não randomizado. O estudo foi classificado como risco geral moderado para todos os desfechos devido a ausências de informação. No **domínio 2** de seleção dos participantes, nenhuma informação é relatada sobre a inclusão de todos os pacientes elegíveis ao estudo. No **domínio 4** da intervenção atribuída, nenhuma intervenção é relatada sobre desvios da intervenção pretendida.

Para a avaliação da qualidade da evidência, foram incluídos apenas os estudos completos que permitiram a avaliação na íntegra, sendo assim, foram excluídos os resumos de congressos. Também não foram avaliados os estudos das evidências adicionais, por não possuírem os desfechos de interesse.

Os desfechos avaliados foram a taxa de RPC, SG e eventos adversos. As evidências científicas identificadas apresentam direção da recomendação de força moderada.

O principal motivo de rebaixamento foi o risco de viés para os desfechos avaliados, devido ao processo de randomização dos estudos e devido ao processo de randomização e ausência de cegamento.

**Tabela 19.** Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE

Estudos incluídos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Efeito observado	Qualidade	Importância	Interpretação
<b>Sobrevida global</b>								
<ul style="list-style-type: none"> <li>Schene eweiss 2018 TRYPHAENA</li> </ul>	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Grupo A: FEC + T + P (3 ciclos) ◊ D + P + T (3 ciclos): 5/73 (94% IC 95% 89% a 100%) Grupo B: FEC (3 ciclos) ◊ D (3 ciclos) + P IV + T IV (ciclos 4 e 6): 7/75 (94% IC 95% 89% a 100%) Grupo C: D + carboplatina (6 ciclos), com P + T: 10/77 (93% IC 95%,87% a 99%)	⊕⊕⊕○ <b>MODERADA</b>	CRÍTICO	A sobrevida global é similar entre os grupos
<b>Sobrevida livre de progressão</b>								
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gianni 2016 NeoSphere 5y</li> <li>Schene eweiss 2018 TRYPHAENA</li> </ul>	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	<u>Gianni 2016:</u> Grupo A (T IV + D): 81% (IC 95% 71% a 87%) Grupo B (P IV e T IV + D): 86% (IC 95% 77% a 91%) Grupo C (P IV e T IV): 73% (IC 95% 64% a 81%) Grupo D (P IV + D): 73% (IC 95% 63% a 81%) <u>Scheneeweiss 2018:</u> Grupo A: FEC + T + P (3 ciclos) ◊ D + P + T (3 ciclos): 89% (IC 95% 81% a 96%) Grupo B: FEC (3 ciclos) ◊ D (3 ciclos) + P IV + T IV (ciclos 4 e 6): 89% (IC 95% 81% a 96%) Grupo C: D + carboplatina (6 ciclos), com P + T: 87% (IC 95% 80% a 95%)	⊕⊕⊕○ <b>MODERADA</b>	CRÍTICO	A sobrevida livre de progressão é similar entre os grupos
<b>Sobrevida livre de doença</b>								
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gianni 2016 NeoSphere 5y</li> <li>Schene eweiss 2018 TRYPHAENA</li> </ul>	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	<u>Gianni, 2016:</u> Grupo A (T IV + D): 81% (IC 95% 72% a 88%) Grupo B (P IV e T IV + D): 84% (IC 95% 72% a 91%) Grupo C (P IV e T IV): 80% (IC 95% 70% a 86%) Grupo D (P IV + D): 75% (IC 95% 64% a 83%) <u>Scheneeweiss 2018:</u> Grupo A: FEC + T + P (3 ciclos) ◊ D + P + T (3 ciclos): 87% (IC 95% 79% a 95%)	⊕⊕⊕○ <b>MODERADA</b>	CRÍTICO	A sobrevida livre de doença é similar entre os grupos



					Grupo B: FEC (3 ciclos) + D (3 ciclos) + P IV + T IV (ciclos 4 e 6): 88% (IC 95% 80% a 96%) Grupo C: D + carboplatina (6 ciclos), com P + T: 90% (IC 95% 82% a 97%)			
<b>Resposta patológica completa</b>								
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gianni 2012 NeoSphere</li> <li>Tan 2021 FeDeriCa</li> <li>Swain 2018 BERENICE</li> <li>Shao 2019 PEONY</li> </ul>	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	<u>Gianni 2012:</u> Grupo A: T IV + D 31/107 (29,0% IC 95% 20,6 a 38,5) Grupo B: P IV e T IV + D 49/107 (45,8% IC 95% 36,1 a 55,7) <u>Tan 2021:</u> P e T IV: 150/152 (59,5% IC 95% 53,2 a 65,6) Combinação de dose fixa SC de P e T: 148/248 (59,7% IC 95% 53,3 a 65,8) <u>Swain, 2018</u> Coorte A: 61,8% (IC 95% 54,7% a 68,6%) Coorte B: 60,7% (IC 95% 53,6% a 67,5%) <u>Shao, 2019</u> Grupo pertuzumabe: 86/219 (39,3%) Grupo placebo: 24/110 (21,8% 95%) Razão de chances: 1,80 (IC 95% 1,22 a 2,66)	⊕⊕⊕○ <b>MODERADA</b>	CRÍTICO	A combinação do uso de trastuzumabe e pertuzumabe e quimioterapia tem resposta melhor com relação a taxa de resposta patológica completa quando comparado com trastuzumabe e quimioterapia
<b>Eventos adversos grave</b>								
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gianni 2012 NeoSphere</li> <li>Gianni 2016 NeoSphere 5y Scheneeweiss 2018 TRYPHAENA</li> <li>Tan 2021 FeDeriCa</li> <li>O'Shaughnessy, 2021 PHranceSCa</li> </ul>	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	<u>Gianni, 2012:</u> Grupo A (T IV + D): 17% Grupo B (P IV e T IV + D): 10% Grupo C (P IV e T IV): 4% Grupo D (P IV + D): 17% <u>Gianni, 2016:</u> Grupo A (T IV + D): 20% Grupo B (P IV e T IV + D): 21% Grupo C (P IV e T IV): 18% Grupo D (P IV + D): 22% <u>Schneeweiss, 2018</u>	⊕⊕⊕○ <b>MODERADA</b>	CRÍTICO	Os eventos adversos são similares nos dois grupos



<ul style="list-style-type: none"> <li>Swain 2018 BERENICE</li> <li>Shao 2019 PEONY</li> </ul>				<p>Disfunção sistólica ventricular esquerda de qualquer grau:          Grupo A: FEC + T + P (3 ciclos) <math>\square</math> D + P + T (3 ciclos): 4/72 (5,6% IC 95% 1,5% a 13,6%)          Grupo B: FEC (3 ciclos) <math>\square</math> D (3 ciclos) + P IV + T IV (ciclos 4 e 6): 3/75 (4,0% IC 0,8% a 11,2%)          Grupo C: D + carboplatina (6 ciclos), com P + T: 2/76 (2,6% IC 95% 0,3% a 9,2%)</p> <p><u>Tan 2021:</u>          Pertuzumabe e trastuzumabe IV: 25 (10%)          Combinação de dose fixa SC de pertuzumabe e trastuzumabe: 26 (10%)</p> <p><u>O'Shaughnessy, 2021:</u>          Braço A: P + T IV (3 ciclos) <math>\square</math> combinação P + T SC (3 ciclos): 6/160 (3,8%)          Braço B: combinação P + T SC (3 ciclos) <math>\square</math> P + T IV (3 ciclos) 2/160 (1,3%)</p> <p><u>Swain, 2018:</u>          Declínio da fração de ejeção ventricular          Coorte A: 13 (6,5% IC 95% 3,5 a 10,9%)          Coorte B: 4 (2,0% IC 95% 0,6% a 5,1%)</p> <p><u>Shao, 2019:</u>          Grupo pertuzumabe: 22/218 (10,1%)          Grupo placebo: 9/110 (8,2%)</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--

**Legenda:** P: Pertuzumabe; T: Trastuzumabe; D: quimioterapia com Docetaxel; IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

<sup>a</sup> Graduado para baixo em 1 nível pois um estudo apresentou alto risco de viés e os demais algumas considerações.

## 5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA: AVALIAÇÃO DE CUSTO EFETIVIDADE

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE ECONÔMICA

Foi realizado um estudo de avaliação econômica, para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), na perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS). O guideline CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) e as Diretrizes do Ministério da Saúde (MS) para estudos de Avaliação Econômica, foram utilizados para realizar esta avaliação (100,101).

**Tabela 20.** Característica análise custo-efetividade

População-alvo	Tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com elevado risco de recorrência (tanto para > 2 cm de diâmetro quanto para linfonodo positivo) como parte de um esquema terapêutico completo para o câncer de mama inicial.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Trastuzumabe combinado com quimioterapia
Horizonte temporal	50 anos
Taxa de desconto	5% ao ano
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustado pela qualidade (QALY) e anos de vida ganho (LY)
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo probabilístico de Markov

#### 5.1.1. POPULAÇÃO

A população foi definida de acordo com a indicação pleiteada, para o **tratamento neoadjuvante (pré cirurgia) de pacientes com CM HER2-positivo.**

#### 5.1.2. INTERVENÇÃO

Combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa SC, conforme posologia em bula (79), apresentada na tabela abaixo.

**Tabela 21.** Posologia de PHESGO®

Dose	Concentração	Instruções de Administração
Dose inicial	1.200 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 30.000 unidades de hialuronidase em 15 mL (1.200 mg, 600 mg e 30.000 unidades/15 mL)	Administrar por via subcutânea durante aproximadamente 8 minutos
Dose de Manutenção	600 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 20.000 unidades de hialuronidase em 10 mL (600 mg, 600 mg e 20.000 unidades/10 mL)	Administrar por via subcutânea durante aproximadamente 5 minutos a cada 3 semanas

Este material contém Premissas Declaradas e/ou informações factuais referenciadas para a avaliação das condições de Acesso ao Mercado e não se destina a fins promocionais. Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.  
M-BR-00013690- novembro 2023

Para o tratamento neoadjuvante de CM, PHESGO® é administrado a cada 3 semanas durante 3 a 6 ciclos. Foram considerados 4 ciclos na neoadjuvância. O número de ciclos foi confirmado conforme pesquisa conduzida com Cacons/Unacons (102), uma vez que a maioria (70,6%) dos centros oferece 4 ciclos na neoadjuvância, como parte de um regime de tratamento para CM em estágio inicial. Ademais, no próprio relatório de recomendação do NICE, há a recomendação de que os pacientes normalmente não devem receber mais de 4 ciclos de tratamento neoadjuvante com pertuzumabe (83).

### 5.1.3. COMPARADOR

Foi utilizado como comparador, trastuzumabe mais quimioterapia, a cada 3 semanas durante 4 ciclos (79) Atualmente este é o tratamento padrão no SUS para o tratamento neoadjuvante de CM HER2-positivo conforme DDT de Carcinoma de Mama.

**Tabela 22.** Posologia de trastuzumabe

Dose	Concentração	Instruções de Administração
Dose inicial	A dose de ataque inicial recomendada é de 8 mg/kg de peso corpóreo.	Deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos
Dose de Manutenção	A dose recomendada é de 6 mg/kg de peso corpóreo	Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada em uma infusão de 30 minutos.

Pertuzumabe, trastuzumabe e taxano devem ser administrados sequencialmente. Pertuzumabe e trastuzumabe podem ser administrados em qualquer ordem. Taxano deve ser administrado depois de Pertuzumabe e trastuzumabe. Um período de observação de 30 a 60 minutos é recomendável após cada infusão de pertuzumabe e antes do início de qualquer infusão subsequente de trastuzumabe ou taxano (78).

Para estimar a dose de trastuzumabe + quimioterapia IV, foram necessários dados de peso do paciente. Para o cálculo da posologia, foi considerado o peso médio da população feminina brasileira acima de 18 anos, sendo este de 65 kg, de acordo com o IBGE (82). Assim seria equivalente a 520mg (4 frascos) para a dose inicial de trastuzumabe e 390mg (3 frascos) para cada dose de manutenção de trastuzumabe.

#### **5.1.4. HORIZONTE TEMPORAL**

O horizonte temporal foi longo o suficiente para capturar todos os resultados clínicos e custos associados à doença e ao tratamento, ou seja um horizonte de tempo de vida (até que menos de 1% dos pacientes ainda estejam em risco); que no contexto do CM baseado na população de **NeoSphere e PEONY (50 anos em média)** se traduz em um horizonte temporal de 50 anos (107, 100).

Ciclos de um mês foram usados nesta análise. Os modelos de Markov geralmente assumem que as transições de um estado de saúde para outro acontecem no início ou no final de cada ciclo. Na realidade, as transições do paciente são um processo contínuo, que pode ocorrer em qualquer momento do ciclo. Para resolver isso, a correção de meio ciclo foi aplicada à análise atual, assumindo que as transições de estado ocorrem, em média, na metade de cada ciclo.

#### **5.1.5. PERSPECTIVA**

Modelo desenvolvido na perspectiva do SUS.

#### **5.1.6. TAXA DE DESCONTO**

De acordo com a recomendação da Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, foi aplicada uma taxa de desconto de 5% ao ano aos efeitos dos tratamentos e aos custos (104).

#### **5.1.7. MÉTODO DE MODELAGEM**

Um modelo probabilístico de Markov usando um ciclo mensal foi construído no Microsoft Excel® para explorar os resultados de saúde e os custos associados ao tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo.

O modelo consiste nos estados de saúde :

- “Sobrevida livre de eventos (SLE) (antes da cirurgia)/ Sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) (após a cirurgia)”;
- “Recorrência não metastática ” – estado de saúde do túnel (inclui recorrência locorregional e CM contralateral);

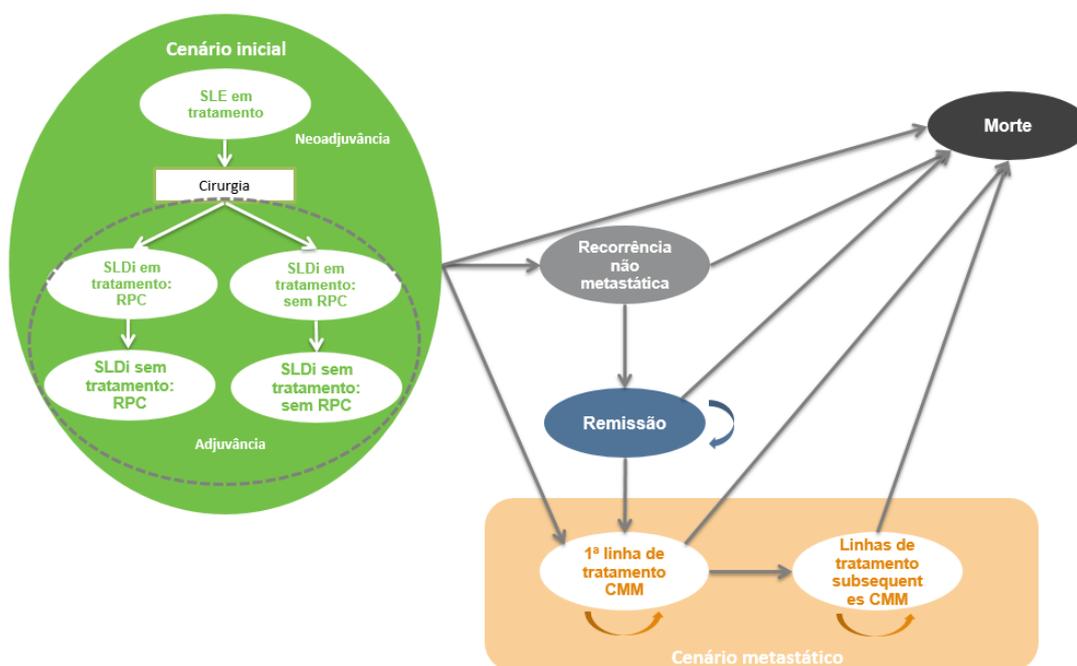
- “Remissão” (de uma recorrência não metastática);
- “Primeira e segunda linha de tratamento em CM metastático ”;
- “Morte”.

As seguintes transições de modelo são possíveis:

- Todos os pacientes “começam” do estado de saúde “ SLE”. Nesse estado de saúde, os pacientes estão inicialmente em tratamento para a fase neoadjuvante do modelo e, após a cirurgia, estarão em tratamento para a fase adjuvante do modelo.
- O estado de saúde de “recorrência não metastática” (recorrência locorregional e CM contralateral) é um estado de túnel onde os pacientes residem por um ano se não sofrerem um evento de morte nesse período – transitando para o estado de saúde de “morte”. A duração do estado do túnel foi escolhida para ser de 12 meses, pois é esperado que os pacientes sejam submetidos a outro episódio de terapia adjuvante (18 ciclos no máximo). Após o período de 12 meses, os pacientes transitam automaticamente para o estado de saúde de “remissão”.
- No estado de saúde “remissão”, os pacientes estão fora do tratamento e presume-se que não tenham mais sinais da doença (semelhante ao observado no estado de saúde “ SLDi ” quando os pacientes estão fora do tratamento). Neste estado de saúde, os pacientes correm risco de morte e em risco de recorrência metastática.
- No estado de saúde “primeira linha de tratamento de câncer metastático” , o risco de progressão adicional da doença (ou seja, mudança para outras linhas de tratamento) e o risco de morte dependem de a recaída ocorrer ou não dentro de 18 meses após o início do tratamento, mortalidade geral da população e (no caso de recorrência não inicial) a combinação de tratamento observada:
- “Morte” é um estado de saúde absorvente e os pacientes permanecem nesse estado de saúde até que o horizonte de tempo do modelo seja alcançado. Conforme mencionado acima, o risco de morte é sempre ajustado à mortalidade de base para cada estado de saúde – para garantir que a taxa de mortalidade modelada seja pelo menos igual à taxa de mortalidade observada na população em geral (ajustada por idade e sexo).

A estrutura do modelo é apresentada na Figura 32 abaixo:

**Figura 32.** Diagrama do modelo de Markov



**Adaptado pelo autor.**

**Legenda:** SLE: sobrevida livre de evento, SLDi: sobrevida livre de doença invasiva, RPC: resposta patológica completa, CMM: câncer de mama metastático

### 5.1.8. DESFECHOS DE SAÚDE

#### **RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA TOTAL (RPCt)**

A principal entrada de eficácia no modelo foi RPCt, definida como a ausência completa de qualquer doença invasiva residual na mama e em todos os linfonodos ipsilaterais amostrados após a conclusão da terapia sistêmica neoadjuvante, independentemente da doença *in situ* residual. No estudo NeoSphere, 39,3% e 21,5% dos pacientes alcançaram RPC no Grupo de Tratamento B (com pertuzumabe) e no Grupo A (sem pertuzumabe), respectivamente (Tabela 23) (103).

**Tabela 23.** Dados dos dos ensaios clínicos para o modelo - RPCt NeoSphere

Ponto final de eficácia chave	Braço A Placebo + T+D (N=107)	Braço B P +T+D (N=107)
RPCt, n (%) IC 95%	23 (21,5) [14,1, 30,5]	42 (31,3) [30,0, 49,2]
Diferença nas taxas de resposta	17,76	

**Legenda:** P: pertuzumabe T:trastuzumabe D: quimioterapia docetaxel RPCt: taxa de resposta patológica completa

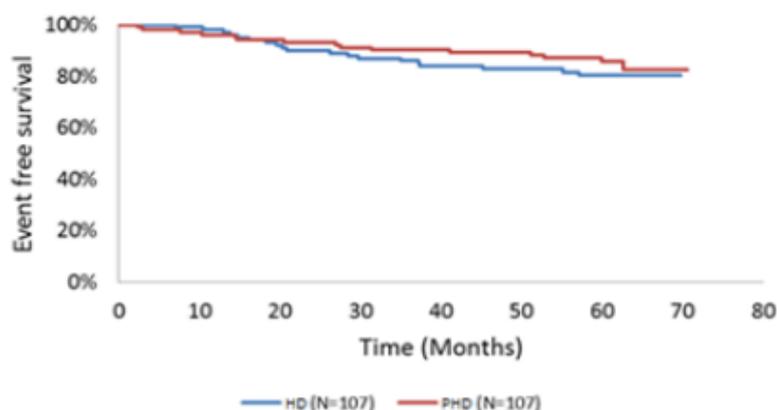
Esses valores de eficácia foram usados no modelo para informar a porcentagem de pacientes nas curvas RPCt para SLE para os braços de tratamento e comparação.

Dada a melhora na sobrevida de pacientes que atingem RPCt, um novo tratamento que mostra um aumento absoluto acentuado na RPC em comparação com a terapia padrão na população total com ITT provavelmente resultará em melhorias na SLP.

### ***SOBREVIDA NO TRATAMENTO NEOADJUVANTE (SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS ATÉ A CIRURGIA)***

Antes da cirurgia, quando o paciente ainda reside no ambiente de tratamento neoadjuvante do modelo da CE, as estimativas de SLE foram usadas diretamente do estudo de NeoSphere para estimar o risco de recorrência da doença ou morte antes de finalizar o tratamento neoadjuvante. Isso inclui o braço de pré-tratamento de sobrevida no NeoSphere, sobrevida por taxa de RPC (RPCt) e sem-RPCt. A Figura 33 abaixo apresenta as curvas SLE Kaplan-Meier por braço de tratamento, conforme estimado pelo NeoSphere (103).

**Figura 33.** Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos



**Adaptado de** Gianni *et al*, 2012 (92)

**Legenda:** SLE: sobrevida livre de evento, SLDi: sobrevida livre de doença invasiva, RPC: resposta patológica completa; H: Herceptin (trastuzumabe); P: Perjeta (pertuzumabe); D: docetaxel.

Uma variedade de desfechos são frequentemente usados para descrever a recorrência do CM, incluindo SLE, SLP, sobrevida livre de recorrência, sobrevida livre de recaída, e sobrevida livre de doença invasiva SLDi. Os desfechos SLDi e SLE foram tratados como equivalentes para a configuração de tratamento adjuvante do modelo CE. Para a configuração adjuvante no modelo, SLDi é usado como um termo abrangente para os três resultados de longo prazo SLE, SLD ou SLDi. Isso também foi feito em dossiês anteriores (96,105).

Além disso, mais três opções alternativas estão incluídas no modelo para estimar a SLE para o cenário neoadjuvante do modelo. Isso inclui braço de pré-tratamento do PEONY, PEONY pooled, NeoSphere por RPCt/sem-RPCt e CTneoBC<sup>1</sup> (106) por RPCt e sem-RPCt. No geral, estas opções estabelecidas no modelo tem apenas um impacto positivo nos resultados modelados, uma vez que o dado do NeoSphere é o mais conservador e se espera que a maioria dos eventos ocorra no período de tratamento pós-neoadjuvante (tratamento adjuvante e sem tratamento).

### **EXTRAPOLAÇÃO PARAMÉTRICA**

Após finalizar o tratamento neoadjuvante e a cirurgia, os pacientes permanecerão no estado de saúde “SLDi” desde que permaneçam livres de doença e vivos. A probabilidade de permanecer no estado de saúde “SLDi” depende se o paciente alcançou uma RPCt ou não. O modelo estima a sobrevivência para aqueles pacientes que atingiram e não atingiram um RPCt de acordo com os dados do estudo NeoSphere.

#### **5.1.9. TRATAMENTO ADJUVANTE**

No modelo foi considerado que os pacientes com RPCt seriam tratados com trastuzumabe (100%) e sem RPCt com o tratamento de trastuzumabe (60%) ou com o trastuzumabe entansina (TDM-1) (40%), conforme recentemente recomendado pela Conitec na avaliação de impacto orçamentário, para o primeiro ano de utilização do TDM-1 (73,74).

#### **5.1.10. ESCOLHA DA DISTRIBUIÇÃO PARAMÉTRICA**

Seis distribuições paramétricas foram ajustadas aos dados SDLi existentes para extrapo-lá-los além do período de observação:

- Exponencial;
- Weibull;
- log-logística; e
- log-normal.

---

<sup>1</sup> A sigla CTNeoBC refere-se ao grupo de trabalho “Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer” que conduziu uma meta-análise com o objetivo de abordar as questões não resolvidas em torno do uso de RPC como um desfecho substituto para SLE e SG. Na sua análise, o grupo de trabalho do CTNeoBC estabeleceu uma correlação entre estes desfechos a longo prazo. Esta correlação foi importante para a aprovação do pertuzumabe no contexto neoadjuvante nos EUA, que se baseou em dados de RPC do NeoSphere, o principal ensaio neoadjuvante do pertuzumabe. Este material contém Premissas Declaradas e/ou informações factuais referenciadas para a avaliação das condições de Acesso ao Mercado e não se destina a fins promocionais. Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. M-BR-00013690- novembro 2023

As distribuições paramétricas foram avaliadas quanto à sua qualidade de ajuste aos dados usando:

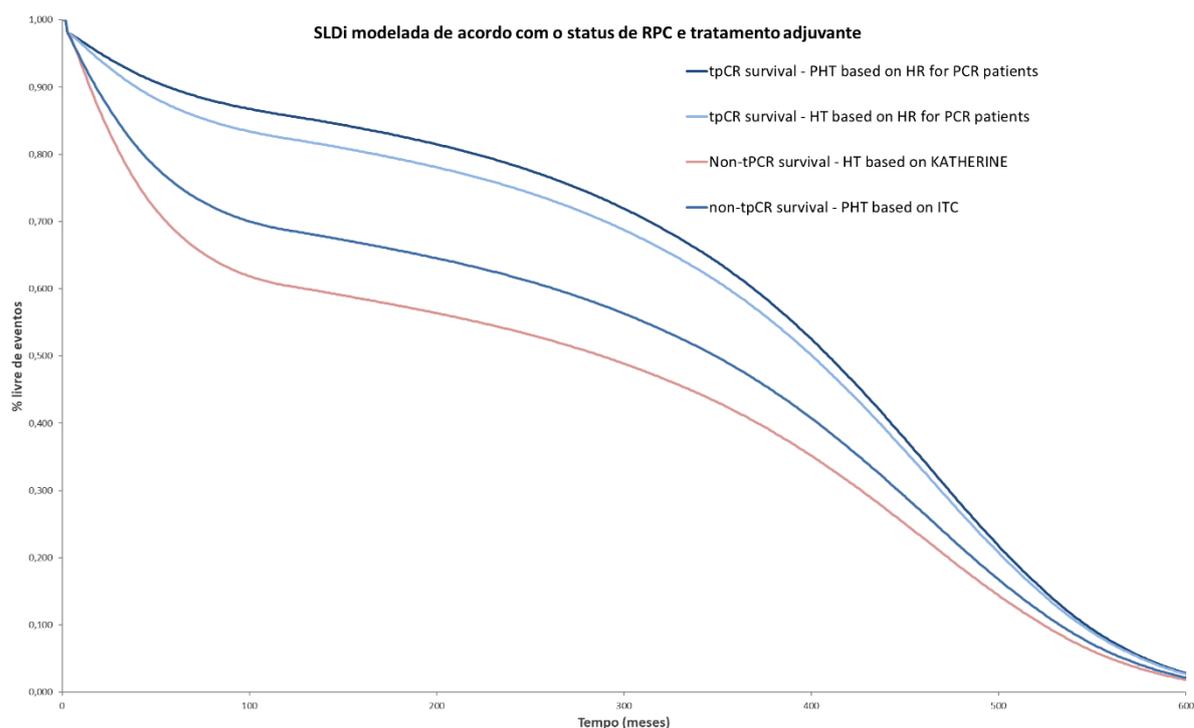
- O *Akaike Information Criterion* (AIC) – onde valores baixos para AIC indicam um melhor ajuste estatístico da função paramétrica aos dados reais;
- O *Bayesian Information Criterion* (BIC) – onde valores baixos para BIC indicam um melhor ajuste estatístico da função paramétrica aos dados reais;
- Avaliação gráfica de cada função paramétrica; e
- Conhecimento da extrapolação esperada dos tempos SDLi (em comparação com estudos históricos controlados).

Tabela 24 fornece os resultados de qualidade de ajuste AIC e BIC para as funções usadas para modelar SDLi do estudo NeoSphere, sendo que a distribuição log-normal teve o melhor ajuste (Figura 34).

**Tabela 24.** Valores AIC e BIC para SDLi

Distribuição Paramétrica	AIC	BIC
EXPONENCIAL	101,5930	101,5930
WEIBULL	104,1363	104,1363
LOGÍSTICA	102,3625	102,3625
LNORMAL	107,4491	107,4491

**Figura 34.** Sobrevida livre de doença invasiva- Neosphere



**Adaptado de Neosphere. Legenda:** tpCR: resposta patológica completa total; H: Herceptin (trastuzumabe); P: Perjeta (pertuzumabe); D: docetaxel.

Na Tabela 25 estão descritos os parâmetros do modelo utilizados na análise de custo-efetividade e suas fontes.

**Tabela 25.** Parâmetros utilizados no modelo

Parâmetros	Valores	Fontes
<b>Gerais</b>		
Taxa de desconto – Eficácia	5,0%	Ministério da Saúde (98)
Taxa de desconto – Custos	5,0%	Ministério da Saúde (98)
Horizonte temporal	50	NeoSphere e PEONY (92,96)
<b>Dados demográficos</b>		
Peso do paciente	65	IBGE – mulheres adultas
Paciente BSA	1,70	Calculado – fórmula de Dubois
Idade do paciente no início do estudo	50	NeoSphere (9)
Creatinina sérica feminina média	0,85	NeoSphere (9)
<b>Utilidade</b>		
SDLi - Em quimioterapia - pertuzumabe + trastuzumabe	0,6960	Lidgren et al. 2007 (100)
SDLi - fora do tratamento - pertuzumabe + trastuzumabe + quimioterapia	0,7990	Lidgren et al. 2007 (100)
Recorrência locorregional – HP	0,6960	Lidgren et al. 2007 (100)
Remissão - pertuzumabe + trastuzumabe + quimioterapia	0,7990	Lidgren et al. 2007 (100)
SDLi - Em quimioterapia - trastuzumabe	0,6960	Lidgren et al. 2007 (100)
SDLi - Em tratamento / sem quimioterapia - trastuzumabe	0,7990	Lidgren et al. 2007 (100)
SDLi - Fora do tratamento - trastuzumabe + quimioterapia	0,7990	Lidgren et al. 2007 (100)
Recorrência locorregional - trastuzumabe + quimioterapia	0,6960	Lidgren et al. 2007 (100)

Este material contém Premissas Declaradas e/ou informações factuais referenciadas para a avaliação das condições de Acesso ao Mercado e não se destina a fins promocionais. Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.  
M-BR-00013690- novembro 2023

Remissão - trastuzumabe + quimioterapia	0,7990	Lidgren et al. 2007 (100)
Estado de saúde metastático	0,7692	Lloyd et al. 2004 (101)
Estado de saúde metastático progredido	0,5140	Lloyd et al. 2004 (101)
Dados neoadjuvantes e adjuvantes, RPC e combinação de tratamento adjuvante		
Taxa de RPC pertuzumabe + trastuzumabe + quimio	0,392523364	NeoSPHERE (9)
Taxa de RPC trastuzumabe + quimioterapia	0,214953271	NeoSPHERE (9)
HR para pertuzumabe + trastuzumabe vs trastuzumabe	0,72	Swain (95)
HR para pacientes com RPC vs. pacientes sem RPC - provenientes de análises combinadas	0,32	Swain (95)
Tempo para terminar o tratamento (TTOT)		
suposição TTOT	Duração do tratamento observada	
Sobrevida Livre de Doença Invasiva (SDLi)		
RPC: Distribuição paramétrica - SDLi (pertuzumabe + trastuzumabe + quimio)	Log-normal	Calculado
RPC: Distribuição paramétrica - SDLi (trastuzumabe + quimio)	Log-normal	Calculado
Não- RPC: distribuição paramétrica - SDLi pertuzumabe + trastuzumabe + quimio)	Log-normal	Calculado
Não- RPC: distribuição paramétrica - SDLi (trastuzumabe + quimio)	Log-normal	Calculado
RPC: Proporção de recorrência metastática para recidiva rápida (pertuzumabe + trastuzumabe + quimio)	76,80%	CLEOPATRA (15)
RPC: Proporção de recorrência metastática para recidiva rápida (trastuzumabe + quimio)	76,80%	CLEOPATRA (15)
RPC: Proporção de recorrência metastática para pós-recaída rápida (pertuzumabe + trastuzumabe + quimio)	79,37%	CLEOPATRA (15)
RPC: Proporção de recorrência metastática para pós-recaída rápida (trastuzumabe + quimio)	79,37%	CLEOPATRA (15)
Não- RPC: Proporção de recorrência metastática para recidiva rápida (pertuzumabe + trastuzumabe + quimio)	76,80%	CLEOPATRA (15)
Não- RPC: Proporção de recorrência metastática para recidiva rápida (trastuzumabe + quimio)	76,80%	CLEOPATRA (15)
Não- RPC: Proporção de recorrência metastática para pós-recaída rápida (pertuzumabe + trastuzumabe + quimio)	79,37%	CLEOPATRA (15)
Não- RPC: Proporção de recorrência metastática para pós-recaída rápida (trastuzumabe + quimio)	79,37%	CLEOPATRA (15)
RPC: Prob. de morte após SDLi	0,00006	CLEOPATRA (15)
Não- RPC: Prob. de morte após SDLi	0,00006	CLEOPATRA (15)
RPC: Proporção máxima de cura	90%	Dado aferido
RPC: A proporção de cura começa a aumentar em (em meses):	36	CLEOPATRA (15)
RPC: Proporção máxima de cura alcançada em (em meses):	120	NICE 2016 (102)
Não- RPC: proporção máxima de cura	90%	aferido
Não- RPC: A proporção de cura começa a aumentar em (em meses):	36	NICE 2016 (102)
Não- RPC: Proporção máxima de cura alcançada em (em meses):	120	NICE 2016 (102)
Sobrevida livre de -progressão (SLP) / Sobrevida global (SG)		
Definição de recaída rápida (em meses)	18	
Prob. de morte após recorrência não metastática	0,00006	CLEOPATRA (15)
Prob. de recorrência subsequente (de remissão)	0,00757	CLEOPATRA (15)
Prob. de morte na recorrência subsequente (de remissão)	0,00006	CLEOPATRA (15)
Recaída rápida - Prob. de doença metastática progressiva	0,06959	CLEOPATRA (15)

Este material contém Premissas Declaradas e/ou informações factuais referenciadas para a avaliação das condições de Acesso ao Mercado e não se destina a fins promocionais. Direitos reservados - é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.  
M-BR-00013690- novembro 2023

Recaída rápida - Prob. de morte por doença metastática de 1ª linha	0,00400	CLEOPATRA (15)
Recaída rápida - Prob. de morte por doença metastática de 2ª linha	0,05253	CLEOPATRA (15)
Prob. de doença metastática progressiva - Perjeta + trastuzumabe + quimio	0,03122	CLEOPATRA (15)
Prob. de doença metastática progressiva - trastuzumabe + quimioterapia	0,04588	CLEOPATRA (15)
Prob. de doença metastática progressiva - Quimioterapia	0,06701	CLEOPATRA (15)
Prob. de morte após doença metastática progressiva - Perjeta + trastuzumabe + quimio	0,02693	CLEOPATRA (15)
Prob. de morte após doença metastática progressiva - trastuzumabe + quimio	0,03099	CLEOPATRA (15)
Prob. de morte após doença metastática progressiva - Quimioterapia	0,05801	CLEOPATRA (15)
Pós recaída rápida - Prob. de doença metastática progressiva	0,03122	CLEOPATRA (15)
Pós recaída rápida - Prob. de morte na doença metastática de 1ª linha	0,00160	CLEOPATRA (15)
Pós recaída rápida - Prob. de morte na doença metastática de 2ª linha	0,02715	CLEOPATRA (15)
Suposição de dosagem		
Sem compartilhamento de frasco	100%	
Compartilhamento de frascos	0,0%	
Quantidade de frasco necessária para justificar seu uso	0,0%	

## 5.2. MEDIDAS DE EFETIVIDADE

As medidas de efetividade do modelo são: anos de vida ganho (LY; *life-years*) e ano de vida ajustado pela qualidade (QALY; *quality-adjusted life-years*).

## 5.3. ESTIMATIVA DE CUSTOS

Os custos diretos foram incluídos na avaliação econômica e foram mensurados em cada estado de saúde: livre de doença invasiva, recorrência não metastática, remissão e progressão com metástase 1L e linhas subsequentes. Considerou-se que não há custos relacionados à morte. Os recursos considerados foram: custos dos medicamentos, custos de administração, exames laboratoriais e de imagem, honorários médicos, hospitalização, procedimentos, entre outros. Os recursos necessários para o tratamento do CM no país foram buscados na literatura e, quando não disponíveis, um médico oncologista foi consultado.

### 5.3.11. CUSTO DE MEDICAMENTOS

Os preços dos medicamentos foram retirados do Banco de Preços em Saúde (104). A Tabela 26 apresenta os custos por medicamento utilizado na avaliação econômica.

**Tabela 26.** Custo dos medicamentos utilizados na avaliação econômica

Tratamentos	Descrição	Composição (mg ou ml)	Preço líquido (R\$)	Preço por mg	Referência	
<b>Pertuzumabe</b>						
	IV	420	5.629,27	13,40	Contrato de inexigibilidade (77)	
<b>Combinação SC de Pertuzumabe + trastuzumabe (PHESGO) + quimioterapia com taxano</b>						
Frasco pequeno	SC	600+600	R\$ 7.325,00	6,10	Preço proposto	
Frasco grande	SC	1.200+600	R\$ 13.320,00	7,40	Preço proposto	
<b>Trastuzumabe biossimilar +PDP</b>						
	Frasco pequeno	IV	150	563,49	3,76	BPS (109)
	Frasco grande	IV	150	563,49	3,76	BPS (109)
<b>Docetaxel</b>						
	Frasco pequeno	IV	20	64,72	3,24	BPS (109)
	Frasco grande	IV	80	170,95	2,14	BPS (109)
<b>Paclitaxel</b>						
	Frasco pequeno	IV	30	32,00	1,07	BPS (109)
	Frasco grande	IV	100	93,19	0,93	BPS (109)
<b>Doxorubicina</b>						
	Frasco pequeno	IV	10	41,11	4,11	BPS (109)
	Frasco grande	IV	50	37,00	0,74	BPS (109)
<b>Epirubicina</b>						
	Frasco pequeno	IV	10	0,00	0,00	BPS (109)
	Frasco grande	IV	50	0,00	0,00	BPS (109)
<b>Ciclofosfamida</b>						
	Frasco pequeno	IV	50	0,84	0,02	BPS (109)
	Frasco grande	IV	1.000	0,00	0,00	BPS (109)
<b>5-FU</b>						
	Frasco pequeno	IV	2.500	3,30	0,00	BPS (109)
	Frasco grande	IV	5.000	13,99	0,00	BPS (109)
<b>Carboplatina</b>						
	Frasco pequeno	IV	150	31,11	0,21	BPS (109)
	Frasco grande	IV	450	87,14	0,19	BPS (109)
<b>Trastuzumabe entansina</b>						
	Frasco pequeno	IV	100	4.862,00	48,62	Preço proposto no relatório de Kadcylla da Conitec(107,108)
	Frasco grande	IV	160	7.779,20	48,62	Preço proposto no relatório de Kadcylla da Conitec (107,108)

**Legenda:** 5-FU: Fluoruracila, BPS: Banco de preço em saúde, PDP: , IV: Intravenoso, SC: Subcutâneo.

O preço do trastuzumabe 150mg foi obtido conforme contratos entre a Celltrion (110) e Modena (110) feitos através de pregão eletrônico nº 56/2023. Ademais, foi considerada uma cota no percentual de 25% do quantitativo total de trastuzumabe para Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) de trastuzumabe (110), estima-se que este é o percentual da tecnologia nos centros. Deste modo, foi calculado o preço ponderado do trastuzumabe 150 mg conforme descrito na Tabela 27 abaixo.

**Tabela 27.** Cálculo do preço\* do trastuzumabe 150 mg

<b>Trastuzumabe 150mg</b>	<b>Preço unitário</b>	<b>Percentual de compra</b>	<b>Preço unitário ponderado pela compra</b>
Contrato Celltrion (110) Vigência: 29/06/2023 a 29/06/2024	R\$ 426,09	75%	R\$ 319,57
Contrato Modena (110) Vigência: 29/06/2023 a 29/06/2024			
PDP- Fiocruz/MoH - Termo de Execução 56/22 (111) Vigência: 08/12/22 à 08/12/23	R\$ 975,69	25%	R\$ 243,92
Total		100%	R\$ 563,49

\*Estimativa de preço ponderado praticado, de acordo com preços constantes nos contratos de licitação vigentes.

### 5.3.12. CUSTO DE ADMINISTRAÇÃO

Para o custo de administração do trastuzumabe IV e da combinação de pertuzumabe + trastuzumabe SC realizamos um microcusteio.

Para o custo de administração das outras tecnologias IV, foi considerado o custo de administração recentemente considerado em relatório da Conitec para o custo de infusão IV de **R\$ 158,24** (112).

O cálculo do microcusteio baseou-se nos pressupostos de uma análise realizada para o mercado privado no cenário metastático do CM HER2-positivo (113) e adaptado para o cenário neoadjuvante no SUS.

Para o cálculo do microcusteio foram incluídos os custos com medicamentos, infusão e observação para a apresentação intravenosa (IV) e subcutânea (SC), após o término do tratamento e remuneração da enfermagem. Os custos dos medicamentos foram considerados

conforme o BPS (104) e a proposta de preço Roche para PHESGO, os custos dos consumíveis foram retirados a partir da tabela SIGTAP (114) e o custo do enfermeiro, atualizado considerando as fontes de registros de salários de profissionais e cargos do novo piso salarial da enfermagem (115). Os tempos de administração dos medicamentos foram considerados conforme bula (79,80) e o tempo dos procedimentos necessários foram considerados conforme os pressupostos do mercado privado (113).

O valor de salário de um enfermeiro foi calculado com base no novo piso de enfermagem de R\$ 4.750,00 (115). Considerando uma carga horária de 40 horas semanais (9.600 minutos), o custo por minuto do enfermeiro é de R\$0,495. O tempo de infusão (administração e observação) de cada medicamento (78-80) foi utilizado para o cálculo do tempo total gasto com a população elegível em cada cenário, conforme Figura 8.

De acordo com o tempo de infusão necessário por medicamento e os custos de enfermagem envolvido no período da administração, conclui-se que para a terapia com trastuzumabe IV + QT no contexto neoadjuvante, administrada por via IV o custo total (4 ciclos) equivale a **R\$163,28**, enquanto a administração SC apresenta o custo total (4 ciclos) de **R\$48,49**, conforme Tabela 28 abaixo.

**Tabela 28.** Resultado da análise de microcusteio

<b>Custos para 4 ciclos</b>	<b>1º ciclo</b>	<b>Ciclos subsequentes</b>	<b>4 ciclos</b>	<b>Por ciclo</b>
Trastuzumabe IV (4 ciclos)	R\$74,22	R\$ 29,69	R\$ 163,28	R\$40,82
Pertuzumabe + trastuzumabe SC (4 ciclos)	R\$ 18,80	R\$ 9,90	R\$ 48,49	R\$12,12
			<i>diferença</i>	R\$28,70

**Legenda:** IV: intravenoso; SC: subcutâneo

### **5.3.13. CUSTO DE CUIDADO DE SUPORTE**

Todos os custos foram baseados na tabela SIGTAP.

Os custos foram ajustados (multiplicados) por um fator de correção (2,8) pois os valores da tabela SIGTAP apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais, conforme documento “Contas do SUS” (116). Apenas as APACs de ecografia e de radioterapia foram mantidas com o valor da APAC, sem multiplicar pelo fator, por entender-se que estes procedimentos estão com os valores atualizados.

**Tabela 29.** Custos de cuidado de suporte baseado na tabela SIGTAP

Procedimento	Custo (x2,8)	APAC
Visita ao oncologista	28,00	
Mamografia	126,00	02.04.03.018-8 - MAMOGRAFIA BILATERAL PARA RASTREAMENTO
Visita ao clínico geral	28,00	
Angiografia com radionuclídeos/ecocardiograma	2.107,22	02.06.01.009-5 - TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET-CT)
Radioterapia	5.904,00	03.04.01.041-3 - RADIOTERAPIA DE MAMA
Cirurgia de revisão	1.624,00	04.10.01.014-6 - RETIRADA DE PRÓTESE MAMÁRIA BILATERAL EM CASOS DE COMPLICAÇÃO DA PRÓTESE MAMÁRIA IMPLANTADA
Tomografia computadorizada	242,93	02.06.01.003-6 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE COLUNA TORACICA C/ OU S/ CONTRASTE
Hemograma completo	11,51	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Dosagens séricas de glicose	5,18	02.02.01.047-3 - DOSAGEM DE GLICOSE
Ureia	5,18	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
Creatinina	5,18	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Fosfatase alcalina	5,63	02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA
Aminotransferases/transaminases	11,26	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)
Eletrocardiograma	14,42	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
2L de tratamento para doença metastática <sup>1</sup>	14.273	03.04.02.014-1 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO - 2ª LINHA

<sup>1</sup> Optou-se por não utilizar o fator de correção de 2,8 na APAC de 2L metastático

Alguns pressupostos foram feitos na elaboração desse modelo. A lista abaixo resume os pressupostos importantes:

- RPC é um substituto aceitável para sobrevida a longo prazo.
- Atingindo RPC presumiu-se que se traduzisse em uma melhora a longo prazo no tempo gasto em SLE/ SDLi e, portanto, evitando recorrência locorregional ou evento metastático.
- Os pacientes que não progrediram após 10 anos desde o início do tratamento foram considerados livres de eventos (cura em 90%) e foi presumido que estes tinham uma taxa de mortalidade igual à da população geral pareada por idade e sexo.
- Todos os eventos ocorridos no estado de remissão foram considerados metastáticos.

- O estudo CLEOPATRA assumiu ser uma fonte apropriada para o estado de saúde metastático não progredido e progredido.
- A morte devido à doença só foi possível no estado de saúde avançado metastático observada no estudo CLEOPTARA.
- O custo de administração foi baseado em microcusteio conduzido e em relatório da Conitec.

#### **5.4. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE**

As incertezas nos parâmetros do modelo econômico foram exploradas por meio de análises de sensibilidade determinística e probabilística. Os parâmetros foram variados sistematicamente para avaliar sua influência nos resultados (custo por ano de vida, custo por QALY).

O impacto das seguintes suposições do modelo é explorado em análises de sensibilidade:

- Duração do tratamento modelada seguindo SLDi;
- Escolha da distribuição para extrapolar o SLDi;
- Proporção de recorrências metastáticas;
- Definição de uma recorrência inicial;
- Duração do efeito do tratamento;
- Proporção de cura;
- Custo das recorrências da doença;
- Custo das terapias.

Vários parâmetros do modelo não são necessariamente valores fixos, mas possuem certa variabilidade. Essa variabilidade pode ser devida a variações na população em relação ao desfecho, heterogeneidade da população e outras suposições dos parâmetros do modelo. Esta variabilidade pode ser avaliada através da Análise Probabilística de Sensibilidade (APS). Isso permite que o modelo não apenas avalie o caso de referência determinístico, mas também como os resultados econômicos podem variar se os parâmetros dos modelos estiverem variando simultaneamente.

Para os seguintes parâmetros, as distribuições indicadas foram aplicadas:

- Valores de utilidade (distribuição beta)
- Estimativas de parâmetros para a função paramétrica (distribuição normal multivariada)
- Número de eventos adversos (distribuição logarítmica)
- Custos de eventos adversos (distribuição logarítmica)
- Custos mensais de cuidados de suporte para SLP e estados de saúde progredidos (distribuição logarítmica)
- Custos gerais (distribuição log-normal)

## 5.5. ANÁLISE DE DADOS

Foi estimada a razão incremental de custo-efetividade. Esta última é determinada pela diferença tanto dos custos quanto da efetividade/utilidade das alternativas avaliadas neste estudo, representada na seguinte fórmula:

$$RCEI = \frac{(C_1 - C_2)}{(E_1 - E_2)}$$

Sendo:

$C_1$  = custos totais do tratamento com trastuzumabe mais quimioterapia.

$C_2$  = custos totais do tratamento com combinação de dose fixa pertuzumabe e trastuzumabe.

$E_1$  = eficácia do tratamento com trastuzumabe mais quimioterapia.

$E_2$  = eficácia do tratamento com combinação de dose fixa pertuzumabe e trastuzumabe.

O resultado foi expresso em reais brasileiros (R\$) por anos de vida e QALY.

## 5.6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dos custos totais no horizonte temporal até o final da vida, assim como os ganhos observados em QALYs e LYs, são mostrados no Tabela 30 e Tabela 31. A RCUI foi de R\$ 98.091,94/QALY. Já a RCEI foi de R\$ 111.997,04/ano de vida ganho.

**Tabela 30.** Razão de custo utilidade incremental (RCUI) de custo-utilidade

Tecnologias	Efetividade QALY	Diferença de efetividade	Custos (R\$)	Diferença de custos	RCUI
Combinação de dose fixa pertuzumabe e trastuzumabe	12,084		R\$ 153.112,62		R\$ 98.091,94
Trastuzumabe	11,971	0,113	R\$ 142.029,42	R\$ 11.083,20	

**Tabela 31.** Razão de custo efetividade incremental (RCEI) de custo-efetividade

Tecnologias	Efetividade anos de vida	Diferença de efetividade	Custos (R\$)	Diferença de custos	RCEI
Combinação de dose fixa pertuzumabe e trastuzumabe	13,550		R\$ 153.112,62		R\$ 111.997,04
Trastuzumabe	13,451	0,099	R\$ 142.029,42	R\$11.083,20	

Apesar do limiar de custo efetividade não ser um parâmetro isolado para a tomada de decisão, é importante reconhecer que a RCUI e RCEI apresentadas estão em um patamar abaixo de 3 PIB per capita, em um cenário de comparador (trastuzumabe), que há a disponibilidade do biossimilar, e sem isonomia tributária entre as tecnologias.

A análise de custo-efetividade/ custo-utilidade demonstra todo o valor agregado oferecido pela adição da combinação SC de pertuzumabe e trastuzumabe mais quimioterapia para o tratamento neoadjuvante do CM HER2-positivo. O modelo visou capturar todo o percurso de tratamento de um paciente com HER2-positivo neoadjuvante e qualquer compensação de custo criada a partir de um aumento na obtenção da RPC pelo paciente.

#### **5.6.14. Resultado da Análise de Sensibilidade Determinística**

A análise de sensibilidade determinística foi realizada para explorar como a alteração de alguns dos principais parâmetros do modelo afetará os resultados. No geral, o modelo foi mais sensível a mudanças na escolha da distribuição paramétrica, fonte usada para modelar a SLDi e HR aplicada ao modelo em pacientes com RPC.

#### **5.6.15. Resultado da Análise de Sensibilidade Probabilística**

Na análise de sensibilidade probabilística, a terapia de duplo bloqueio SC no cenário neoadjuvante produz o maior benefício, mas também o maior custo.

### **6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi desenvolvida para estimar o impacto econômico da incorporação de pertuzumabe e trastuzumabe na combinação de dose fixa SC para o tratamento neoadjuvante (pré-cirurgia) de pacientes com CM HER2-positivo no SUS. O mesmo comparador utilizado na análise econômica foi considerado também no impacto orçamentário, o trastuzumabe IV. Os custos diretos ligados ao tratamento dos pacientes, como medicamentos, consultas médicas, atendimentos ambulatoriais, hospitalares entre outros foram considerados os mesmos da análise de custo-efetividade. Na avaliação, a diferença entre os custos do cenário proposto e do cenário referência representa o impacto orçamentário no SUS.

Para isso, foi desenvolvida uma planilha eletrônica em MS Excel para estimativa do impacto orçamentário.

#### **6.1. METODOLOGIA**

##### **6.1.1. DEFINIÇÕES GERAIS**

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para avaliar o impacto econômico da incorporação da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe de dose fixa SC no SUS. O horizonte temporal foi de 5 anos e sem aplicação da taxa de desconto de 5%, seguindo as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. O mesmo comparador utilizado na análise econômica foi considerado também no impacto orçamentário: trastuzumabe IV. Os custos de aquisição da droga, infusão, EA, procedimentos, internações, pronto-socorro entre outros

foram considerados os mesmos da análise de custo-efetividade. Na avaliação, a diferença entre os custos do cenário proposto e do cenário referência representam o impacto orçamentário no SUS.

A AIO seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil (117).

## 6.2. POPULAÇÃO

A população foi definida de acordo com a indicação pleiteada, para o **tratamento neoadjuvante (pré cirurgia) de pacientes com CM HER2-positivo**.

## 6.3. DEFINIÇÃO DO CENÁRIO

A fim de estimar a população elegível no SUS, optou-se por utilizar os dados disponíveis no DataSUS (extração em 25/08/2023).

Nesta abordagem, há uma aferição na população de interesse a partir dos números extraídos do DataSUS das APAC de neoadjuvância estadio III (03.04.04.018-5) e adjuvância estadio II (03.04.05.027-0 e 03.04.05.030-0), uma vez que a população de estadio II também estaria elegível conforme a DDT aprovada em novembro de 2022 (73,74). Considerou-se que 90% da população estadio II seria elegível ao tratamento neoadjuvante, uma vez que algumas pacientes poderiam fazer a “cirurgia *upfront*” por recomendação clínica, sem passarem pelo tratamento neoadjuvante. Já para o estadio III, foi considerado 100% dos pacientes elegíveis hoje pelo DataSUS.

Os dados foram obtidos pelo DataSUS de 2018 a 2023 (até junho) e feita uma projeção, conforme a base histórica, para os próximos 5 anos.

**Tabela 32.** População projetada com câncer de mama inicial conforme base do DataSUS

Ano	Estadio II (90% das pacientes)	Estadio III	População total
2024	1.315	3.617	4.932
2025	1.331	3.664	4.995
2026	1.343	3.704	5.047
2027	1.352	3.739	5.091
2028	1.360	3.769	5.129

Outro método de abordagem possível seria através dos dados epidemiológicos, conforme seção “EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA” (Figura 2). Por basear-se em dados estatísticos e em estimativas de parâmetros epidemiológicos, optou-se pela contabilização por uma base de estatística oficial como o DataSUS. No entanto, observa-se que o cálculo pela população estimada por dado epidemiológico é consistente, sendo a estimativa de pacientes para 2024 em 4.895 distribuídos entre 2.969 em estadios II e 1.927 em estadios III, ou seja com uma diferença apenas entre a distribuição nos estadiamentos nos dois métodos.

## 6.4. ESTIMATIVA DE CUSTO

Os custos diretos da intervenção e do comparador estão em conformidade aos apresentados na seção “AVALIAÇÃO ECONÔMICA: AVALIAÇÃO DE CUSTO EFETIVIDADE”. Os preços do trastuzumabe foram retirados do Banco de Preços em Saúde (104) e da combinação SC de pertuzumabe + trastuzumabe conforme preço proposto para a incorporação. A **Tabela 33** apresenta os custos por medicamento utilizado na avaliação econômica.

**Tabela 33.** Custo dos medicamentos utilizados no impacto orçamentário

Tratamentos	Descrição	Composição (mg ou ml)	Preço líquido (R\$)	Preço por mg	Referência
<b>Combinação SC de Pertuzumabe + trastuzumabe (PHESGO) + quimioterapia com taxano</b>					
Frasco pequeno	SC	600+600	R\$ 7.325,00	6,10	Preço proposto
Frasco grande	SC	1.200+600	R\$ 13.320,00	7,40	Preço proposto
<b>Trastuzumabe biossimilar +PDP</b>					
Frasco pequeno	IV	150	563,49	3,76	BPS (109)
Frasco grande	IV	150	563,49	3,76	BPS (109)

**Legenda:** IV: intravenoso, SC: Subcutâneo

O custo de administração baseou-se no microcusteio desenvolvido, conforme Tabela 28, de acordo com o tempo de infusão necessário por medicamento e os custos de enfermagem envolvido no período da administração, conclui-se que para a terapia com trastuzumabe IV + QT no contexto neoadjuvante, administrada por via IV o custo total (4 ciclos) equivale a **R\$163,28**, enquanto a administração SC apresenta o custo total (4 ciclos) de **R\$48,49**.

## 6.5. MARKET SHARE

Foram estimados três cenários de *market share*. O cenário base foi estimado considerando os dados atuais do pertuzumabe IV no SUS, uma vez que esta terapia é recomendada em primeira linha para CM metastático (incorporado em 2016 pela Conitec e disponibilizado pelo SUS a partir de 2020). Os dados foram obtidos pelo DataSUS de 2018 a 2023 (até junho) e feita uma projeção para os próximos anos.

Foi considerado o cenário base conforme a difusão do pertuzumabe no cenário metastático a partir de 2020 de 24% a 80% de *share* do produto no SUS, levando em conta o período de *uptake* do medicamento. O cenário 2 e 3 apresentam os *shares* de variando de 40%-85% e 70% - 90%, respectivamente, para fins comparativos.

A Tabela 34 apresenta os percentuais de difusão de pertuzumabe mais trastuzumabe em combinação de dose fixa SC nos três cenários.

**Tabela 34.** Market share proposto para a incorporação

<b>Cenário base</b>					
Terapia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano5
Combinação de dose fixa	24%	58%	70%	75%	80%
Trastuzumabe + quimio	76%	42%	30%	25%	20%
<b>Cenário alternativo 1</b>					
Combinação de dose fixa	40%	55%	70%	85%	85%
Trastuzumabe + quimio	60%	45%	30%	15%	15%
<b>Cenário alternativo 2</b>					
Combinação de dose fixa	70%	75%	80%	85%	90%
Trastuzumabe + quimio	30%	25%	20%	15%	10%

## 6.6. TAXA DE DESCONTO

De acordo com a recomendação da Diretriz de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde, não é necessário aplicar taxa de desconto em este tipo de análise.

## 6.7. ANÁLISE DE DADOS

Foi estimado o impacto orçamentário incremental calculado a partir da diferença dos custos dos cenários avaliados, conforme apresentado na fórmula abaixo:

$$\text{Impacto Orçamentário Incremental} = C_1 - C_2$$

Onde:

C1 = custo da incorporação da combinação de dose fixa

C2 = custo do tratamento de trastuzumabe + quimio

O resultado foi expresso em reais brasileiros (R\$).

## 6.8. RESULTADOS

No cenário base, se considerarmos o custo dos medicamentos e o valor da aplicação IV e SC calculado em microcusteio, o impacto orçamentário no cenário base varia entre R\$ 33 milhões no primeiro ano a R\$ 114 milhões no quinto ano de incorporação, representando um total acumulado em 5 anos de R\$ 433 milhões, chegando a um acumulado de 5 anos de R\$ 472 milhões no cenário alternativo 1 e R\$ 562 milhões no cenário alternativo 2, com a inclusão da apresentação SC no SUS (**Tabela 35**).

**Tabela 35.** Análise de impacto orçamentário para todos os cenários

<b>Análise de Impacto Orçamentário cenário base</b>			
Ano	Cenário A: sem a incorporação de Phesgo	Cenário B: com a incorporação de Phesgo	Impacto Orçamentário
Ano 1	R\$ 36.933.233,92	R\$ 70.311.679,69	R\$ 33.378.445,77
Ano 2	R\$ 37.406.516,10	R\$ 117.875.185,16	R\$ 80.468.669,06
Ano 3	R\$ 37.793.678,89	R\$ 136.359.753,66	R\$ 98.566.074,76
Ano 4	R\$ 38.123.179,15	R\$ 144.475.772,36	R\$ 106.352.593,22
Ano 5	R\$ 38.408.496,41	R\$ 152.700.278,26	R\$ 114.291.781,85
Total	R\$ 188.665.104,47	R\$ 621.722.669,14	R\$ 433.057.564,67
<b>Análise de Impacto Orçamentário cenário alternativo 1</b>			
Ano	Cenário A: sem a incorporação de Phesgo	Cenário B: com a incorporação de Phesgo	Impacto Orçamentário
Ano 1	R\$ 36.933.233,92	R\$ 91.884.162,86	R\$ 54.950.928,94
Ano 2	R\$ 37.406.516,10	R\$ 113.932.277,89	R\$ 76.525.761,80
Ano 3	R\$ 37.793.678,89	R\$ 136.198.169,93	R\$ 98.404.491,03
Ano 4	R\$ 38.123.179,15	R\$ 158.656.118,13	R\$ 120.532.938,98
Ano 5	R\$ 38.408.496,41	R\$ 159.843.514,63	R\$ 121.435.018,22
Total	R\$ 188.665.104,47	R\$ 660.514.243,44	R\$ 471.849.138,97
<b>Análise de Impacto Orçamentário cenário alternativo 2</b>			
Ano	Cenário A: sem a incorporação de Phesgo	Cenário B: com a incorporação de Phesgo	Impacto Orçamentário
Ano 1	R\$ 36.933.233,92	R\$ 133.097.359,57	R\$ 96.164.125,65
Ano 2	R\$ 37.406.516,10	R\$ 141.759.827,64	R\$ 104.353.311,54
Ano 3	R\$ 37.793.678,89	R\$ 150.255.954,36	R\$ 112.462.275,47
Ano 4	R\$ 38.123.179,15	R\$ 158.656.118,13	R\$ 120.532.938,98
Ano 5	R\$ 38.408.496,41	R\$ 166.986.750,99	R\$ 128.578.254,58
Total	R\$ 188.665.104,47	R\$ 750.756.010,69	R\$ 562.090.906,22

## 7. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Entender a perspectiva do paciente com relação ao tratamento é um aspecto importante a ser considerado nas tomadas de decisões. Gostaríamos de reconhecer a iniciativa da Conitec em empregar métodos para incorporar, de forma deliberada, a participação do paciente nos seus processos decisórios, como a participação e auscultação do paciente testemunho durante as reuniões. No intuito de também agregar informações nesse aspecto, apresentamos a seguir os resultados de três pesquisas realizadas recentemente envolvendo a participação de pacientes com CM. Essas pesquisas foram realizadas com o objetivo de entender a sua experiência de viver com esta condição clínica e os impactos do diagnóstico e tratamento na sua qualidade de vida.

Uma pesquisa (118), realizada em maio de 2023 pela Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama (FEMAMA) e Instituto Oncoguia com o objetivo de compreender os gargalos ainda presentes e suas implicações no diagnóstico e tratamento do CM, analisou os dados de de 1.237 pacientes do sistema público e privado que já enfrentaram ou se encontram em tratamento para o CM.

Das pacientes entrevistadas, 69% das pacientes tratadas no SUS e 65% no sistema privado receberam o diagnóstico com menos de 50 anos e destas, 28% do SUS e 27% do privado tinham menos de 30 anos. Além disso, 30% das pacientes não apresentaram sinais ou sintomas nas mamas, demonstrando que o rastreamento da doença é de extrema importância.

A maioria destes pacientes, 62% tratadas no SUS, tem apenas o ensino médio completo, diferente das tratadas no sistema privado, que 78% tem o ensino superior completo. Demonstrando assim que muitas destas pacientes tratadas no sistema público necessitam que as informações sejam mais simples, acessíveis e menos intimidantes.

Isso é corroborado pelo fator de 50% das pacientes tratadas no SUS e 61% no sistema privado demonstraram medo quando receberam o diagnóstico e esse sentimento continuou durante o tratamento em 23% das pacientes do SUS e 29% no privado. Além disso, vale ressaltar que a depressão cresceu nas pacientes tratadas no sistema público, indo de 5% para 7%.

Outro ponto importante é que no momento do diagnóstico 75% das pacientes do SUS e 83% do sistema privado não receberam orientação sobre grupos de apoio de pacientes e familiares dos médicos.

Ao longo do tratamento as principais dificuldades no tratamento medicamentoso relatadas pelas pacientes CM em tratamento no SUS foram os longos períodos de tempo de permanência no hospital/ clínica (22%) e a demora na aplicação do medicamento na veia (20%). Para a maioria das pacientes com CM que estão em tratamento no SUS (36%), a administração por IV gera uma dificuldade e/ou um incômodo devido a aplicação .

As pacientes em tratamento também relataram necessidades que ainda não estão sendo atendidas, como os efeitos colaterais debilitantes relacionados ao tratamento (66%), o tempo que elas gastam antes, durante e após a infusão do medicamento dentro do centro de tratamento (27%), o tempo de deslocamento até o hospital/clínica (27%) e por último a forma de apresentação do medicamento (22%).

Quando é comparado as pacientes do SUS com as pacientes do sistema privado de saúde, as pacientes atendidas no SUS acreditam que o tempo dentro do hospital é uma barreira muito alta a ser enfrentada (20% vs 9%). Para essas pacientes, além da saúde, o ponto de altíssimo impacto é a situação econômica dela (44%), uma vez que o CM em tratamento dificulta as chances das pacientes em conseguir se ausentar um emprego e desta forma impacta a sua renda familiar.

Além disso, 30% das pacientes em tratamento no SUS afirmaram que o tratamento impactou diretamente e negativamente a renda familiar, sendo que em 30% destas pacientes o impacto negativo foi intenso na renda familiar e gerando diversos outros problemas devido a isso (118).

Desta forma, pode-se observar que o tempo de tratamento de CM no SUS impacta de forma mais acentuada a vida das pacientes em tratamento do que as pacientes que recebem o tratamento no sistema privado de saúde.

Também foi realizada (153) entre janeiro e fevereiro de 2023, com pacientes com CM HER2-positivo em fases iniciais e metastáticas da doença, liderada pela Inception, empresa

especialista em estudos na área da saúde. O objetivo deste estudo foi mapear a jornada das pacientes com foco no impacto da sua doença e tratamento na qualidade de vida.

A pesquisa entrevistou 30 pacientes em profundidade e revelou que o tempo de infusão do tratamento medicamentoso impacta de forma substancial a qualidade de vida da paciente. Isso se dá principalmente porque as pacientes acreditam terem menos tempo para viver, uma vez que elas passam no mínimo 6 horas recebendo medicamentos.

Essa perda de tempo devido ao tratamento não impacta somente a paciente, mas também a vida da sua família, como na perda de trabalho e/ou estudos para aquelas que precisam de acompanhantes e perda de tempo com filhos.

O tempo do tratamento apresenta um dos maiores impactos para as pacientes, depois do medo e depressão após o diagnóstico, e também tem o impacto na rotina das pacientes. O impacto na rotina faz com que as pacientes percam o tempo que elas tinham dedicado a elas, estudos, trabalhos e família. Devendo dedicar boa parte de sua rotina para as administrações, consultas, exames e atividades diárias.

Para estas pacientes, menos tempo de infusão significa mais tempo em casa, para se recuperar, estar com filhos, família, cuidar da casa, estudar, adquirir conhecimento e renovar energia. Por isso, na jornada dessas pacientes, ter um pouco mais de tempo significa maior qualidade de vida. Neste sentido, o tratamento com menor duração, vai ao encontro desta necessidade (153).

Em pesquisa conduzida pela A pesquisa “Recidiva” (119), realizada pela Oncoguia no período de outubro de 2021 a novembro de 2022, teve como objetivo investigar o medo e o impacto da recidiva nas mulheres com experiência de CM. Nesta pesquisa foram utilizados métodos qualitativo e quantitativo, em três etapas sequenciais: revisão narrativa da literatura; grupo focal e entrevistas em profundidade e um estudo transversal. A grande maioria das pacientes com CM experienciou um sentimento de medo da recidiva/progressão do câncer (80%; n=1291 participantes). Resultados estes que impactam diretamente na qualidade de vida da paciente. O benefício de implementar pertuzumabe+trastuzumabe na neoadjuvância diminui a chance de recidiva do CM, que é o medo de toda paciente mesmo em cenário inicial. Não é apenas o medo do câncer levar à morte, mas também de ter que pausar novamente a vida (119).

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência do CM tem aumentado de forma expressiva e os diagnósticos tardios revelam maior gravidade da doença, situação especialmente proeminente após a recente pandemia (62).

O tratamento efetivo no momento adequado do CM melhora tanto o intervalo livre da doença quanto a chance de recorrência da paciente (120–124).

Diante desta realidade, o objetivo do tratamento sistêmico neoadjuvante, englobando QT e a terapia anti-HER2 aumenta as probabilidades de ressecção cirúrgica e/ou conservação da mama, mas também é preditivo para melhorar a RPC, a qual está comprovadamente associada à SG (95).

O benefício do duplo bloqueio é reconhecido pela Conitec no cenário metastático, com a possibilidade de ampliação também para o cenário inicial, permitindo que estas pacientes também tenham acesso à terapia no SUS.

Os estudos aqui demonstrados comprovam que o duplo bloqueio de HER2 contendo pertuzumabe é superior ao trastuzumabe padrão sozinho no tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo. As meta-análises incluídas confirmam que os regimes baseados em terapia de duplo bloqueio com trastuzumabe mais pertuzumabe com regimes quimioterápicos combinados apresentam maior eficácia em todos os regimes opcionais (95).

As terapias neoadjuvantes podem não apenas identificar os pacientes que mostram a melhor resposta às terapias direcionadas, mas também melhorar o prognóstico dos pacientes na terapia pós-operatória (99), uma vez que tratamentos precoces eficazes melhoram os resultados a longo prazo. Além disso, ao evitar a progressão de pacientes para fases mais tardias da doença, o tratamento neoadjuvante pode diminuir parte dos custos do tratamento da doença avançada, que são substancialmente maiores para o sistema de saúde.

É por este motivo que a Roche **pleiteia a incorporação pertuzumabe e trastuzumabe na combinação em dose fixa em aplicação SC para pacientes com doença em fase inicial, como terapia neoadjuvante**, a qual traz consigo a mesma eficácia e segurança de pertuzumabe + trastuzumabe IV (75) e com a vantagem de uma apresentação

combinada em dose fixa SC .A administração IV pode apresentar desafios para muitos pacientes e instituições, incluindo longos tempos de infusão e observação, a necessidade de acesso invasivo repetido e os riscos potenciais associados ao acesso venoso permanente (por exemplo, dor/desconforto associado ao cateter, trombose ou risco de infecções sistêmicas). Além disso, o uso crescente de agentes administrados IV em oncologia coloca uma pressão sobre os centros médicos e profissionais de saúde com relação ao tempo e recursos necessários para preparar e administrar infusões.

O estudo PHranceSCa mostrou que, tanto os pacientes quanto os profissionais de saúde tinham preferência pela administração de combinação de dose fixa SC em relação à administração IV. Os profissionais indicaram uma economia de tempo acentuada e a necessidade de menos uso de recursos ao usar a administração combinação de dose fixa..Esta economia de tempo da administração SC foi confirmada em pesquisa realizada no Brasil com Cacons e Unacons e tem o potencial de ajudar a aumentar o fluxo de pacientes nos estabelecimentos de saúde.

Estes benefícios se traduzem diretamente no resultado da razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 98.091,94/QALY e ganhos de QALY (+0,113). Apesar do limiar de custo efetividade não ser um parâmetro isolado para a tomada de decisão, é importante reconhecer que a RCUI apresentada está em um patamar abaixo de 3 PIB per capita, mesmo quando comparado a um medicamento biossimilar isolado em um cenário sem isonomia tributária.

Por sua vez, a análise de impacto orçamentário desta incorporação apresentou um resultado, considerando uma população total para os estádios II e III de 4.932 a 5.129 em 5 anos, com um impacto orçamentário de R\$33 milhões no primeiro ano a R\$114 milhões no quinto ano, representando um acumulado de 5 anos de R\$ 433 milhões com a inclusão da apresentação SC no SUS.

Por fim, acreditamos que esta terapia poderá fortalecer no SUS o olhar para um novo padrão de tratamento que visa o controle da doença e uso de terapias efetivas em cenários curativos, aumentando também a equidade e eficiência no sistema.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Shehata M, Grimm L, Ballantyne N, Lourenco A, Demello LR, Kilgore MR, et al. Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment. *J Breast Imaging*. 2019 Sep;1(3):166–76.
2. Teichgraeber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging. *Am J Roentgenol*. 2021 Aug;217(2):278–90.
3. Braham M. What You Need to Know About Breast Cancer - It's Your Life, Live It! 13th editio. Cancer Group Institute; 2012.
4. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, Swain SM. Long-Term Follow-Up for Locally Advanced and Inflammatory Breast Cancer Patients Treated With Multimodality Therapy. *J Clin Oncol*. 2004 Oct;22(20):4067–74.
5. Harmer V. Breast Cancer: Nursing Care and Management. 1st editio. John Wiley & Sons; 2003.
6. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1623–49.
7. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature [Internet]*. 2000 [cited 2023 Jun 20];406(6797):747–52. Available from: <https://www.nature.com/articles/35021093>
8. Dawood S, Broglio K, Gong Y, Yang WT, Cristofanilli M, Kau SW, et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2008 May;112(9):1905–11.
9. Rosa DD, Bines J, Werutsky G, Barrios CH, Cronemberger E, Queiroz GS, et al. The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Oct;183(3):749–57.

10. Ferretti G, Fabi A, Felici A, Papaldo P. Improved Prognosis by Trastuzumab of Women With HER2-Positive Breast Cancer Compared With Those With HER2-Negative Disease. *J Clin Oncol*. 2010 Jul;28(20):e337–e337.
11. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Aug;30(8):1194–220.
12. Burstein HJ, Winer EP. HER2 or Not HER2: That Is the Question. *J Clin Oncol*. 2005 Jun;23(16):3656–9.
13. INCA. Dados e Números sobre Câncer de Mama - Relatório Anual 2022. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2022.
14. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov;31(31):3997–4013.
15. Participa + Brasil - Consulta Pública Conitec/SCTIE nº 65/2022 - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Participa + Brasil.
16. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression As a Prognostic Factor in a Large Tissue Microarray Series of Node-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol*. 2008 Dec;26(35):5697–704.
17. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 20];72(1):7–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21708>
18. Zhao J, Xu L, Sun J, Song M, Wang L, Yuan S, et al. Global trends in incidence, death, burden and risk factors of early-onset cancer from 1990 to 2019. *BMJ Oncol*. 2023 Jul;2(1):e000049.
19. Nogueira LR, Kluthcovsky ACGC. Análise da mortalidade por câncer de mama no {Brasil} e regiões, 2005 a 2019. *Res Soc Dev* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun

- 20];11(9):e23211931628--e23211931628. Available from:  
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/31628>
20. Orlandini LF, do Nascimento Antonio MV, Espreado Jr CR, Bosquesi PL, Poli-Neto OB, de Andrade JM, et al. Epidemiological Analyses Reveal a High Incidence of Breast Cancer in Young Women in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2021 Jan;7:GO.20.00440.
  21. Reinert T, Pellegrini R, Rol R, Werutsky G, Barrios CH. Estimation of the Number of Brazilian Women Living With Metastatic Breast Cancer. *JCO Glob Oncol*. 2020 Feb;6:JGO.19.00404.
  22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística I. Projeções da População.
  23. ANS AN de SS. Dados Gerais - Tabelas de beneficiários de planos de saúde, taxas de crescimento e cobertura. 2023.
  24. SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC. São Paulo; 2023 Jun.
  25. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2020 Apr;18(4):452–78.
  26. Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-Macgregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Feb;39(6):685–93.
  27. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic Assessment and Systemic Therapy Issues in Operable Disease. *J Clin Oncol*. 2008 Feb;26(5):814–9.
  28. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 20];23(3):505–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4044615/>
  29. Swain SM, Macharia H, Cortes J, Dang C, Gianni L, Hurvitz SA, et al. Event-Free Survival in Patients with Early HER2-Positive Breast Cancer with a Pathological Complete

- Response after HER2-Targeted Therapy: A Pooled Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct;14(20).
30. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb;380(7):617–28.
  31. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017 Jun;376(22):2147–59.
  32. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Shelley Hwang E, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May;39(13):1485–505.
  33. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May;30(15):1796–804.
  34. Osorio A, Endt D, Fernández F, Eirich K, de la Hoya M, Schmutzler R, et al. Predominance of pathogenic missense variants in the RAD51C gene occurring in breast and ovarian cancer families. *Hum Mol Genet*. 2012 Jul;21(13):2889–98.
  35. Jeevan R, Cromwell DA, Trivella M, Lawrence G, Kearins O, Pereira J, et al. Reoperation rates after breast conserving surgery for breast cancer among women in England: retrospective study of hospital episode statistics. *BMJ*. 2012 Jul;345(7869).
  36. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol*. 2004 Dec;22(23):4691–9.
  37. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SWC, Yu TK, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant

- chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul;68(4):1004–9.
38. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg*. 2018 Oct;268(4):591–601.
  39. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O’Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Dec;24(34):5381–7.
  40. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet (London, England)*. 2014 Jul;384(9938):164–72.
  41. Cortazar P, Geyer CE. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1441–6.
  42. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):96–102.
  43. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008 Feb;26(5):778–85.
  44. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo (Pla)-controlled CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (P), trastuzumab (H), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *American Society of Clinical Oncology*; 2019.
  45. Swain SM, Macharia H, Cortes J, Dang C, Gianni L, Hurvitz S, et al. Abstract P1-18-01: Risk of recurrence and death in patients with early HER2-positive breast cancer who achieve a pathological complete response (pCR) after different types of HER2-targeted

- therapy: A retrospective exploratory analysis. *Cancer Res.* 2020 Feb;80(4\_Supplement):P1-18-01-P1-18-01.
46. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020 Jun;26(12):2838–48.
  47. Yee D, DeMichele AM, Yau C, Isaacs C, Symmans WF, Albain KS, et al. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival With Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2020 Sep;6(9):1355.
  48. Antonini M, Mattar A, Bauk Richter FG, Pannain GD, Teixeira MD, Amorim AG, et al. Real-world evidence of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer treatment in a Brazilian multicenter cohort: Correlation of pathological complete response with overall survival. *The Breast.* 2023 Dec;72:103577.
  49. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007 Oct;25(28):4414–22.
  50. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St. Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol.* 2023 Sep;
  51. SBOC SB de OC. Diretrizes de tratamentos oncológicos - Mama: doença localizada neoadjuvância. 2023;
  52. Kaliks R, Bines J, Barrios H. C, Gagliato DDM, Pimenta JM, Buzaid AC, et al. Carcinoma de Mama: Doença localmente avançada. 2023;
  53. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2023 Jun;21(6):594–608.

54. Valle P, Vianna C, Mosegui G, Araujo R, Lima I. Breast Cancer in Brazil: Hospitalization Costs. *Value Heal.* 2015 Nov;18(7):A820–1.
55. Alexandre R, Santana C, Squiassi H. Social and Economic Impact of Patients with Metastatic Breast Cancer in Brazil. *Value Heal.* 2018 May;21:S26.
56. Zdenkowski N, D’Silva SM, Lawson K, Reeves P, Boyle FM. Economic evaluation of neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020 May;38(15\_suppl):e12637–e12637.
57. Alcântara R, Milagres C, Santana S. Jornada da paciente e levantamento dos custos do acompanhamento do câncer de mama inicial e metastático no Sistema Único de Saúde (SUS). *J Bras Econ da Saúde.* 2022 Apr;14(1):51–5.
58. Brasil M da S. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados br.* Ministério da Saúde Brasília; 2019.
59. Thompson B, Hohl SD, Molina Y, Paskett ED, Fisher JL, Baltic RD, et al. Breast Cancer Disparities Among Women in Underserved Communities in the USA. *Curr Breast Cancer Rep.* 2018 Sep;10(3):131–41.
60. Oliveira M, Scaff A, Franco ALS, Pancini ALR, Hornburg B, Baldotto C. Projeto Oncorede: a (re) organização da rede de atenção oncológica na saúde suplementar. Rio Janeiro ANS. 2016;
61. Grabinski VF, Brawley OW. Disparities in Breast Cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2022 Mar;49(1):149–65.
62. Resende CAA, Fernandes Cruz HM, Costa e Silva M, Paes RD, Dienstmann R, Barrios CHE, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Staging: An Analysis of Patients With Breast Cancer From a Community Practice in Brazil. *JCO Glob Oncol.* 2022 Nov;(8).
63. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global

- surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 Mar;391(10125):1023–75.
64. Sala DCP, Okuno MFP, Taminato M, Castro CP de, Louvison MCP, Tanaka OY. Breast cancer screening in Primary Health Care in Brazil: a systematic review. *Rev Bras Enferm*. 2021;74(3).
  65. Andrade DAP, Veneziani AC, Paiva CE, Reis R dos, Filho CAF, Sanches AON, et al. Discrepancies in breast cancer’s oncological outcomes between public and private institutions in the southeast region of Brazil: a retrospective cohort study. *Front Oncol*. 2023 Jun;13.
  66. Anschau F, Martins T d. C, Grigolon RB, Monteiro I, Luz R, Varolli G d. C, et al. Breast cancer assistance journey from the perspective of the Public Healthcare Service of Rio Grande do Sul. 2023;
  67. Eheman CR, Shaw KM, Ryerson AB, Miller JW, Ajani UA, White MC. The Changing Incidence of In situ and Invasive Ductal and Lobular Breast Carcinomas: United States, 1999-2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jun;18(6):1763–9.
  68. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F, et al. High Risk of Recurrence for Patients With Breast Cancer Who Have Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Node-Negative Tumors 1 cm or Smaller. *J Clin Oncol*. 2009 Dec;27(34):5700–6.
  69. Anderson KC, Landgren O, Arend RC, Chou J, Jacobs IA. Humanistic and economic impact of subcutaneous versus intravenous administration of oncology biologics. *Futur Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 20];15(28):3267–81. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fo-2019-0368>
  70. De Cock E, Pivot X, Hauser N, Verma S, Kritikou P, Millar D, et al. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with {HER2}-positive early breast cancer. *Cancer Med* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 20];5(3):389–97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4799946/>

71. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 20];(3). Available from:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011276.pub2/full>
72. Marsland T, Robbins G, Marks A, Cassell R, Philips DG, King K. Reducing Cancer Costs and Improving Quality Through Collaboration With Payers: A Proposal From the Florida Society of Clinical Oncology. J Oncol Pract. 2010 Sep;6(5):265–9.
73. CONITEC CNDIDTNS. Ata da 12<sup>a</sup> Reunião Extraordinária da Conitec - 29/11/2022. 2022.
74. CONITEC CNDIDTNS. 12<sup>a</sup> Reunião Extraordinária da Conitec dia 29/11/2022 - Manhã. Brasil; 2022.
75. Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in {HER2}-positive early breast cancer ({FeDeriCa}): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 20];22(1):85–97. Available from:  
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30536-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30536-2/fulltext)
76. O’Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. Eur J Cancer. 2021 Jul;152:223–32.
77. DuMond B, Patel V, Gross A, Fung A, Weber S. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive breast cancer: A multidisciplinary approach. J Oncol Pharm Pract. 2021 Jul;27(5):1214–21.
78. Roche PR. Bula Perjeta.
79. Roche PR. Bula Phesgo.
80. Roche PR. Bula Herceptin. 2020;1–122.

81. Haller MF. Peer-Reviewed Research-PARENTAL FORMULATIONS-Converting Intravenous Dosing to Subcutaneous Dosing-The author details the use of rHuPH20 as a technology for potentially altering the dosing. *Pharm Technol.* 2007;31(10):118–33.
82. IBGE IB de G e E. 2008. Pesquisa de Orçamento Familiares.
83. National Institute for Health and Care Excellence. Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for treating HER2-positive breast cancer. 2016;(January):1–16.
84. NHSScotland. Pills image pertuzumab and trastuzumab (Phesgo). 2021;(928):1.
85. CADTH CA for D and T in H. PERTUZUMAB. 2016;(15018):1–23.
86. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec;5(1):210.
87. Ministério da Saúde - Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Secr Ciência, Tecnol Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. 2021;
88. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. {RoB} 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ [Internet].* 2019 [cited 2023 Jun 21];366:l4898. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>
89. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016 Oct;355:i4919.
90. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):401–6.
91. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar;n71.
92. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, 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. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 20];13(1):25–32. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(11\)70336-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(11)70336-9/fulltext)
93. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage {HER2}-positive breast cancer ({NeoSphere}): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 20];17(6):791–800. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)00163-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)00163-7/fulltext)
94. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive ea. *Eur J Cancer*. 2018 Jan;89:27–35.
95. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018 Mar;29(3):646–53.
96. Shao Z, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Mar;6(3).
97. Zhang J, Yu Y, Lin Y, Kang S, Lv X, Liu Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: a network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13.
98. Liu X, Fang Y, Li Y, Li Y, Qi L, Wang X. Pertuzumab combined with trastuzumab compared

to trastuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 12, *Frontiers in oncology*. Switzerland; 2022. p. 894861.

99. Yu L, Fu F, Li J, Huang M, Zeng B, Lin Y, et al. Dual HER2 Blockade versus a Single Agent in Trastuzumab-Containing Regimens for HER2-Positive Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Oncol*. 2020;2020.
100. Ribeiro RA, Neyeloff JL, Itria A, Santos VCC, Vianna CM de M, Silva EN da, et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no {Brasil}. 2016 [cited 2023 Jun 21]; Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/40401>
101. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, De Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting.
102. Callahan R, Hurvitz S. HER2-Positive Breast Cancer: Current Management of Early, Advanced, and Recurrent Disease. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011 Feb;23(1):37-43.
103. Gianni L, Pienkowski T, Im Y, Roman L, Tseng LM, Liu MC, 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. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25-32.
104. Ministério da Saúde. BPS - Banco de Preços em Saúde.
105. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jan;366(2):109-19.
106. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):732-42.

107. CONITEC CNDIDTNS. Relatório de recomendação - Trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo operado em estágio III com doença residual na peça cirúrgica após tratamento neoadjuvante. 2022;
108. Roche PR. T-DM1 (KADCYLA®) no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo inicial para pacientes (estadio III) com doença residual pós tratamento neoadjuvante. 2021;
109. Brasil M da S. Banco de Preço em Saúde. 2023;
110. Brasil. Ministério da Saúde. BPS - Banco de Preços em Saúde. 2023. Pregão Eletrônico - SRP n.º 56/2023; Processo: 25000.091279/2023-58.
111. Brasil. Ministério da Saúde. BPS - Banco de Preços em Saúde. 2023. Pregão Eletrônico - SRP n.º 56/2023; Contrato 281/2023; Nº Processo: 25386.001233/2023-78.
112. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. 2022.
113. Meirelles I, Nogueira Bezerra G, Monteiro I MT. ISPOR. 2023. Evaluation of Resource Use and Costs of Pertuzumab and Trastuzumab Formulations in HER2- Positive Breast Cancer.
114. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2023.
115. Brasil. Ministério da Saúde. Piso nacional da enfermagem. 2023;
116. Brasil M da S. Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2014;
117. Brasil, da Saúde M, de Ciência T e IE, de Ciência e Tecnologia D. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o {Sistema} de {Saúde} do {Brasil} [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. (Série {A}: {Normas} e manuais técnicos). Available from: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impact](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impact)

o.pdf

118. Tenorio G, Moscatelli A. UM OLHAR SOBRE O CÂNCER DE MAMA NO BRASIL. *Veja Saúde*. :1-3.
119. Barros LH de C, Siqueira ACA. Recidiva: quebrando o silêncio em torno de um dos maiores medos dos pacientes com câncer. 2022.
120. Rugo HS. Achieving Improved Survival Outcomes in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul;381(4):371-2.
121. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. *The Breast*. 2017 Feb;31:46-50.
122. Gagliato D de M, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical Impact of Delaying Initiation of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Mar;32(8):735-44.
123. Zhan QH, Fu JQ, Fu FM, Zhang J, Wang C. Survival and time to initiation of adjuvant chemotherapy among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018 Jan;9(2):2739-51.
124. de Melo Gagliato D, Lei X, Giordano SH, Valero V, Barcenas CH, Hortobagyi GN, et al. Impact of Delayed Neoadjuvant Systemic Chemotherapy on Overall Survival Among Patients with Breast Cancer. *Oncologist*. 2020 Sep;25(9):749-57.
125. Landeiro L, Martins T, Monteiro I, Grigolon R, Balardin J, Padilha AE, et al. The Economic Burden of Systemic Drug Therapy Administration Route in Treating HER2-Positive Breast Cancer for Patients, Healthcare Professionals, and Healthcare System: A Systematic Literature Review. *ISPOR*. 2023;
126. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of {HER2}-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort {PrefHer} study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014;25(10):1979-87.

127. Ciruelos EM, Montañó A, Rodríguez CA, González-Flores E, Lluch A, Garrigós L, et al. Phase III study to evaluate patient's preference of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: Results from the ChangHER study (GEICAM/2012-07). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(4):e13253.
128. Kashiura D, Santos P, Yoshida L, Garrido S, Nardi E, Alves M. Modelo de impacto orçamentário do trastuzumabe subcutâneo comparado com o intravenoso no tratamento de câncer de mama HER-2 positivo no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *J Bras Econ da Saúde*. 2018;10(3):269-77.
129. Hedayati E, Fracheboud L, Srikant V, Greber D, Wallberg S, Linder Stragliotto C. Economic benefits of subcutaneous trastuzumab administration: A single institutional study from Karolinska University Hospital in Sweden. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211783.
130. Cordero JAC, Fung SMC, Piva HM. Impacto del cambio de presentación del trastuzumab para la Seguridad Social de Costa Rica, estudio de minimización de costos. *Acta Med Costarric*. 2020;61(1):31-6.
131. Mitchell H, Morrissey D. Intravenous versus subcutaneous trastuzumab: an economic and patient perspective. *Br J Nurs*. 2019;28(10):24-9.
132. Olofsson S, Norrlid H, Karlsson E, Wilking U, Ragnarson Tennvall G. Societal cost of subcutaneous and intravenous trastuzumab for HER2-positive breast cancer – An observational study prospectively recording resource utilization in a Swedish healthcare setting. *Breast*. 2016;29:140-6.
133. Lieutenant V, Toulza É, Pommier M, Lortal-Canguilhem B. Is herceptin® (trastuzumab) by subcutaneous a mini revolution? Pharmacoeconomic study. *Bull Cancer*. 2015;102(3):270-6.
134. O'Brien GL, O'Mahony C, Cooke K, Kinneally A, Sinnott SJ, Walshe V, et al. Cost Minimization Analysis of Intravenous or Subcutaneous Trastuzumab Treatment in Patients With HER2-Positive Breast Cancer in Ireland. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(3):e440-51.
135. Lopez-Vivanco G, Salvador J, Diez R, López D, De Salas-Cansado M, Navarro B, et al. Cost

- minimization analysis of treatment with intravenous or subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in Spain. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(12):1454–61.
136. North RT, Harvey VJ, Cox LC, Ryan SN. Medical resource utilization for administration of trastuzumab in a new zealand oncology outpatient setting: A time and motion study. *Clin Outcomes Res.* 2015;7:423–30.
137. Burcombe R, Chan S, Simcock R, Samanta K, Percival F, Barrett-Lee P. Subcutaneous Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>): A UK Time and Motion Study in Comparison with Intravenous Formulation for the Treatment of Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer. *Adv Breast Cancer Res.* 2013;02(04):133–40.
138. Tjalma WAA, Van den Mooter T, Mertens T, Bastiaens V, Huizing MT, Papadimitriou K. Subcutaneous trastuzumab (Herceptin) versus intravenous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer: A time, motion and cost assessment study in a lean operating day care oncology unit. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;221:46–51.
139. Altini M, Gentili N, Balzi W, Musuraca G, Maltoni R, Masini C, et al. The challenge of sustainability in healthcare systems: economic and organizational impact of subcutaneous formulations for rituximab and trastuzumab in onco-hematology. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2021;21(3):503–9.
140. Farolfi A, Silimbani P, Gallegati D, Petracci E, Schirone A, Altini M, et al. Resource utilization and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in early breast cancer patients. *Oncotarget.* 2017;8(46):81343–9.
141. Jackisch C, Müller V, Dall P, Neumeister R, Park-Simon TW, Ruf-Dördelmann A, et al. Subcutaneous trastuzumab for HER2-positive breast cancer - Evidence and practical experience in 7 German centers. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(6):566–73.
142. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A

- randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer*. 2021 Jul;152:223–32.
143. Elsamany S, Elsisy GH, Hassanin F, Jafal M. Budget impact analysis of subcutaneous trastuzumab compared to intravenous trastuzumab in Saudi HER2-positive breast cancer patients. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2021;21(3):511–8.
  144. Cebas AL, Cascajares SC, Bravo SP, Del Puy Goyache Goñi M, Monterrubio GG, Cardenas MDP, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of trastuzumab: Preference of HER2+ breast cancer patients and financial impact of its use. *J BUON*. 2017;22(2):334–9.
  145. Rojas L, Muñoz S, Medina L, Peña J, Acevedo F, Pinto MP, et al. Cost-minimization analysis of subcutaneous versus intravenous trastuzumab administration in Chilean patients with HER2-positive early breast cancer. *PLoS One*. 2020 Feb;15(2):e0227961.
  146. Martins T de C, Grigolon RB, Monteiro I, Balardin JB, Padilha E, Amorim G, et al. A preferência de profissionais de saúde e pacientes pela via de administração da terapia sistêmica no tratamento do câncer de mama HER2 positivo: uma revisão sistemática da literatura. *J Assist Farm e Farm*. 2023;8.
  147. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Oct;25(10):1979–87.
  148. Reinisch M, Untch M, Mahlberg R, Reimer T, Hitschold T, Marmé F, et al. Subcutaneous injection of trastuzumab into the thigh versus abdominal wall in patients with HER2-positive early breast cancer: Pharmacokinetic, safety and patients' preference - Substudy of the randomised phase III GAIN-2 study. *Breast*. 2022;66(October):110–7.
  149. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): a randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer*. 2021;152:223–32.

150. Pivot X, Spano JP, Espie M, Cottu P, Jouannaud C, Pottier V, et al. Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;82:230–6.
151. Ciruelos EM, Montaña A, Rodríguez CA, González-Flores E, Lluch A, Garrigós L, et al. Phase III study to evaluate patient's preference of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: Results from the ChangHER study (GEICAM/2012-07). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(4):1–8.
152. McCloskey C, Ortega MT, Nair S, Garcia MJ, Manevy F. A Systematic Review of Time and Resource Use Costs of Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Oncology Biologics in a Hospital Setting. *Pharmacoeconomics Open*. 2022 Aug;7(1):3–36.
153. Hosni M, Cequetin G, Hernandez M. Jornada de qualidade de vida no câncer de mama. Estudo qualitativo. *IPJ – Inception Patient Journey*. 2023 Mar.

## Apêndice I: Lista de estudos excluídos na seleção da RSL com leitura de artigos na íntegra

**Tabela 36.** Estudos excluídos após a leitura na íntegra

Autor, ano	Título	Razão de Exclusão
Carvalho et al., 2018	Cost-effectiveness analysis of pertuzumab plus trastuzumab for advanced HER2-positive breast cancer in Brazil: A public health system perspective	Desfecho incorreto
Chambers et al., 2019	A Multicentre Study of Pathological Complete Response in HER2-positive Early Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab	Sobreposição de referência [Gianni et al., 2016]
Guevara-Cuellar et al., 2022	Cost-Effectiveness Analysis of Pertuzumab Plus Trastuzumab and Docetaxel Compared With Trastuzumab and Docetaxel in the Adjuvant Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer in Colombia.	Desfecho incorreto
Hall et al., 2022	Neoadjuvant Trastuzumab and Pertuzumab for Early HER2-Positive Breast Cancer: A Real World Experience.	Ausência de comparador
Jayasekera et al., 2020	Systematic review of the cost effectiveness of breast cancer prevention, screening, and treatment interventions	Desfecho incorreto
Kerr et al., 2022	Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality	Desfecho incorreto
Ma et al., 2022	Real-world study of trastuzumab and pertuzumab combined with chemotherapy in neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer.	Ausência de comparador
McCloskey et al., 2022	A Systematic Review of Time and Resource Use Costs of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Oncology Biologics in a Hospital Setting	Evidência adicional
Medina et al., 2023	Neoadjuvant Trastuzumab and Pertuzumab in Combination with Standard Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer: Real-World Practice in Cuba.	Desenho do estudo
Saad et al., 2019	Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis.	População incorreta
van der Voort et al., 2022	Efficacy of neoadjuvant treatment with or without pertuzumab in patients with stage II and III HER2-positive breast cancer: a nationwide cohort analysis of pathologic response and 5-year survival.	Desenho do estudo
Zhang et al., 2021	Efficacy and Safety of Anti-HER2 Agents in Combination With Chemotherapy for Metastatic HER2-Positive Breast Cancer Patient: A Network Meta-Analysis	População incorreta

## Apêndice II: Evidências adicionais

A fim de contribuir com a discussão dos benefícios e encargos da formulação SC, a Roche conduziu os Estudos Complementares 1 a 2 através de uma revisão sistemática da literatura (RSL) a fim de investigar a qualidade de vida de pacientes com CM HER2-positivo de acordo via de administração do medicamento. Foi identificada na literatura um estudo de RSL foi avaliando os dados da administração IV vs. SC de trastuzumabe, coletados de 71

publicações, conforme Estudo Complementar 3. O Estudo Complementar 4 foi realizado através de uma pesquisa envolvendo Cacons e Unacons do Rio Grande do Sul a fim de mapear a jornada da paciente com câncer de mama nestas instituições. Abaixo seguem os estudos descritos com os principais resultados.

***Estudo complementar 1. “The burden of the drug therapy administration route in treating HER2-positive breast cancer (for patients, healthcare professionals, and healthcare system): a systematic literature review”***(125)

Realizamos uma RSL como objetivos investigar a qualidade de vida de pacientes com CM HER2-positivo de acordo via de administração (administração SC ou IV) do medicamento para tratamento; investigar a via de administração preferencial (SC ou IV) entre pacientes e equipe de saúde (médicos, enfermeiros, psicólogos e outros); investigar quais e quantos recursos de saúde são utilizados para cada via de administração (SC ou IV) do medicamento para o tratamento de pacientes com CM HER2-positivo. Nossa revisão sistemática resultou em 1.524 estudos após a remoção das duplicatas. Após as exclusões, 25 estudos cumpriram nossos critérios e foram incluídos para as análises: 5 estudos para pacientes e preferências de equipe de saúde e 21 estudos para os resultados da utilização de recursos de saúde.

As preferências dos pacientes e dos profissionais de saúde foram avaliadas por meio de medidas diferentes, por exemplo, entrevistas semiestruturadas com perguntas abertas, entrevista validada do paciente específico do estudo, questionário de preferência validado (Questionário de preferência do paciente [PPQ]) e questionários de satisfação. Os resultados desta avaliação foram demonstrados na proporção de pacientes e profissionais de saúde que preferem cada via de administração. No geral, mais de 75% dos pacientes e profissionais de saúde preferiram a via de administração SC em vez da IV.

Os principais motivos demonstrados pelos estudos pelos quais os pacientes preferem a via de administração SC incluem economia de tempo e menos dor, desconforto e efeitos colaterais (126,127). Os profissionais de saúde concordaram que a via de administração SC economiza tempo, é mais conveniente e menos dolorosa para os pacientes, além de exigir menos recursos para o preparo.

Especificamente para o tempo dos profissionais de saúde, os estudos relataram que o tempo de administração IV pode ser de duas a 19 vezes maior que o tempo de administração

SC (incluindo doses de ataque e manutenção), enquanto o tempo de preparo para IV pode ser três vezes maior que SC. Em relação ao tempo geral do HCP (incluindo tempo de administração e preparo), o tempo de administração IV pode ser de duas a seis vezes maior que o tempo de administração SC.

Em relação ao tempo gasto pelos pacientes para receber os medicamentos, os estudos relataram uma economia significativa de tempo com a via de administração SC. A administração endovenosa faz com que o paciente permaneça na unidade de atendimento de duas a 13 vezes mais tempo em relação à SC, o que também impacta em três vezes mais afastamentos do trabalho.

No geral, a via de administração SC economiza mais de 40% do tempo do HCP e dos pacientes em comparação com a IV.

Os custos relatados pelos estudos incluídos foram baseados em dados de tempo e movimento, nos quais o tempo para procedimentos específicos foi medido diretamente. Outros estudos relataram custos diretos, expressos pelo recurso utilizado, por exemplo, medicamentos, insumos, pessoal de saúde, cateter, possível desperdício do medicamento, custos estruturais e reações adversas a medicamentos; e, custo indireto, expresso pelo ônus que esse procedimento impõe aos pacientes e profissionais de saúde, por exemplo, custos sociais e perda de produtividade. Esses custos também foram extrapolados para um a cinco anos de tratamento.

Kashiura et al., demonstraram o impacto orçamentário da incorporação da via de administração SC no sistema de saúde privado brasileiro por um período de cinco anos e relataram uma economia significativa em comparação com a via de administração IV (economia de custos de até US\$ 176.859.259,46 para HER2-positivo para CM inicial e até US\$ 6.307.656,20 para CM metastático HER2-positivo) (128). Hedayati, 2019 demonstrou que a administração SC pode economizar US\$ 650.710,94 em um ano, evitando a cirurgia para implantar cateteres (69% de economia de custos) e economizando tempo para preparação de medicamentos (28% de economia de custos) e consumíveis (3% de economia de custos - economia) envolvidos no procedimento (129).

**Tabela 37.** Resultados resumidos sobre HCRU em termos de tempo gasto para pacientes e profissionais de saúde

<b>Autor, ano</b>	<b>Utilização de recursos de saúde (tempo)*</b>	<b>Relação SC:IV</b>
Castro-Cordero et al., 2020(130)	Tempo de administração	1:3
Mitchell and Morrissey, 2019(131)	Tempo de cadeira por sessão	1:4
Olofsson et al., 2016(132)	Tempo fora do trabalho	1:3
	Tempo dos parentes acompanhantes	1:1
Lieutenant et al., 2015(133)	Tempo de administração (dose se ataque)	1:4
	Tempo de administração (dose de manutenção)	1:2
	Tempo de deslocamento	1:18 a 1:6
	Tempo de manipulação de medicamento	1:3
O'Brien et al., 2019(134)	Tempo em sala de administração	1:4
Lopez-Vivanco et al., 2017(135)	Tempo de HCP	1:2
	Tempo de cadeira	1:5
	Tempo em sala de administração	1:4
	Tempo em hospital	1:2
North et al., 2015(136)	Tempo de HCP	1:2
	Tempo de cadeira	1:5
Burcombe et al., 2013(137)	Tempo de HCP	1:4
	Tempo na unidade de saúde	1:3
	Tempo de cadeira	1:4
Tjalma et al., 2018(138)	HCP time	1:6
	Hospital time	1:3
	Tempo de cadeira	1:13
Altini et al., 2021(139)	Tempo de administração	1:2
	Tempo de cadeira	1:2
Farolfi et al., 2017(140)	Tempo de manipulação de medicamento	1:3
	Tempo de administração	1:9
Hedayati et al., 2019(129)	Tempo de administração (dose se ataque)	1:9
	Tempo de administração (dose de manutenção)	1:3
Jackisch et al., 2015(141)	Tempo de HCP	1:2
	Tempo de cadeira	1:3
O'Shaughnessy et al., 2021(142)	Tempo de cadeira	1:4 to 1:6
	Tempo de administração	1:9 to 1:19
*O tempo foi medido de acordo com a metodologia do estudo (horas ou minutos)		

**Tabela 38.** Resultados resumidos sobre a utilização de recursos de saúde em termos de custos de tratamento.

<b>Autor, Ano</b>	<b>País</b>	<b>Utilização De Recursos De Saúde (Custo)*</b>	<b>Relação SC:IV</b>
Castro-Cordero et al., 2020(130)	Costa Rica	Custo da aplicação	1:6
Mitchell and Morrissey, 2019(131)	Reino Unido	Custo Total	1:3
Olofsson et al., 2016(132)	Suécia	Custos sociais do tratamento (ocasião de tratamento pela primeira vez)	1:1
			1:1

		Custos sociais do tratamento (ocasiões de tratamento subsequentes)	
O'Brien et al., 2019(134)	Irlanda	Custos de consumíveis (por ciclo de tratamento) Custos de consumíveis (para um tratamento completo de 17 ciclos) Custos do HCP (preparação e administração - por ciclo de tratamento) Custos do HCP (Preparação e administração - Para um tratamento completo de 17 ciclos) Custos de medicamentos (tratamento de 17 ciclos) Custos indiretos (perda de produtividade para tratamento de 17 ciclos por paciente)	1:2 1:2 1:5 1:5 1:1 1:3
Lopez-Vivanco et al., 2017(135)	Espanha	Custos de consumíveis (por ciclo de tratamento) Custos de consumíveis (para um tratamento completo de 18 ciclos) Custos do HCP (preparação e administração - por ciclo de tratamento) Custos do HCP (Preparação e administração - Para um tratamento completo de 18 ciclos) Custos de medicamentos (tratamento de 18 ciclos) Custos indiretos (perda de produtividade - Por tempo de quarto do paciente) Custos indiretos (perda de produtividade - Por tempo hospitalar)	1:4 1:4 1:2 1:2 1:1 1:4 1:2
Burcombe et al., 2013(137)	Reino Unido	Custos/episódio do paciente (administração e preparação)	1:4
Tjalma et al., 2018(138)	Belgium	Custo total Tempo do profissional de saúde/episódio do paciente Custo dos consumíveis	1:20 1:5 1:8
Altini et al., 2021(139)	Italia	Custo Total	1:1
Elsamany et al., 2021(143)	Arábia Saudita	Custos para preparar e administrar as formulações dos medicamentos ao longo de 3 anos Custos anuais totais (custos medicamentosos e não medicamentosos) - 1º cenário Custos totais anuais (custos medicamentosos e não medicamentosos) - 2º cenário Custos indiretos (perda de produtividade)	1:12 1:2 1:2 1:25
Cebas et al., 2017(144)	Espanha	Custo Total	1:1
Farolfi et al., 2017(140)	Italia	Custo total dos medicamentos Custo direto/paciente Custos ambulatoriais/paciente Custos diretos + indiretos (custos/paciente)	1:1 1:1 1:9 1:1
Rojas et al., 2020(145)	Chile	Custos do HCP (Preparação - Por ciclo de tratamento) Custos do HCP (Preparação - Para um tratamento completo de 18 ciclos) Custos do HCP (Administração - Para um tratamento completo de 18 ciclos) Custos do tratamento de reações adversas a medicamentos (RAM) Custos não médicos Custo total	1:1 1:1 1:2 1:1 1:1 1:1
* Moeda foi padronizada em dólares (USD) em 27 de Março de 2023.			

Em relação aos custos diretos com insumos, os estudos relataram que a via de administração IV custou duas a quatro vezes mais que a SC; os custos dos profissionais de saúde, que incluem o preparo e a administração do medicamento, são de uma a oito vezes maiores na via IV em relação à SC por ciclo e para ciclos completos (17 a 18 ciclos); se extrapolarmos esses dados para três anos de tratamento, esses custos poderiam ser 12 vezes maiores com a via IV; os custos indiretos variam de uma a 25 vezes maiores quando se utiliza a via de administração IV; os custos estruturais também são maiores com a via de administração IV – que é nove vezes maior do que com a SC. Curiosamente, os custos totais e os custos de medicamentos e eventos adversos não diferiram ao comparar a via de administração IV à SC.

Os sistemas de aplicação subcutânea são projetados com tamanhos de agulha menores, o que pode diminuir a dor durante a administração. Tem se mostrado eficaz, seguro, bem tolerado e geralmente preferido por pacientes e profissionais de saúde porque consome menos tempo, requer menos esforço e tempo de ausência do trabalho, reduz a perda de produtividade e tempo de lazer associado aos pacientes que frequentam o hospital, e minimiza o desconforto associado às infusões IV. A via de administração SC, curiosamente, resulta na redução dos custos de saúde relacionados com a administração de medicamentos e a utilização de recursos e é uma poupança de custos mesmo a nível social (127).

***Estudo complementar 2. “Revisão sistemática dos custos de uso de tempo e recursos da administração subcutânea vs. intravenosa de produtos biológicos oncológicos em ambiente hospitalar”***(146)

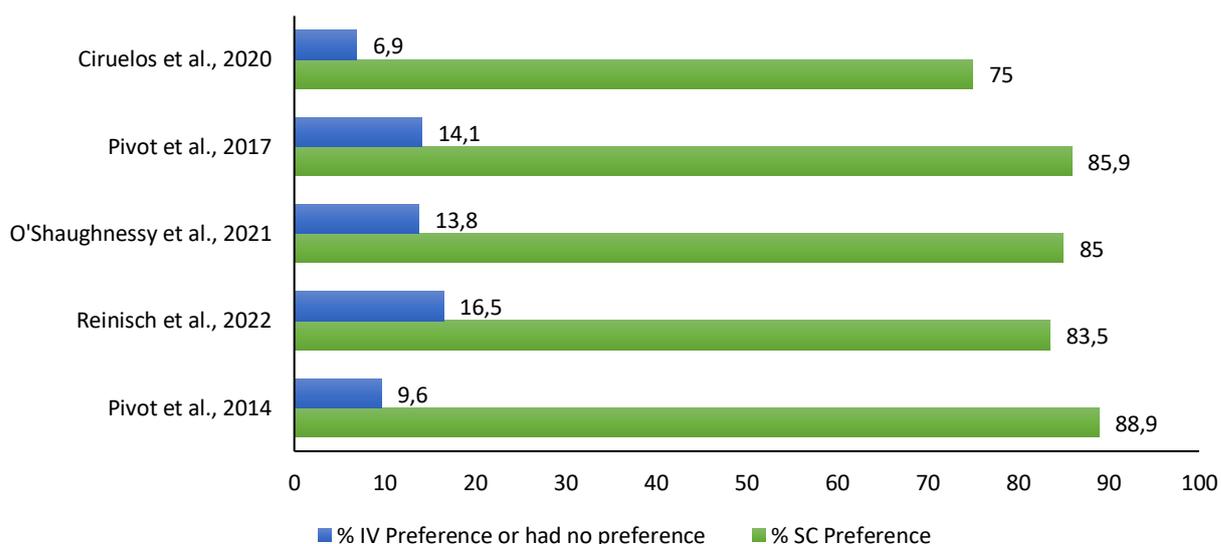
O objetivo da RSL foi identificar evidências relacionadas ao uso de tempo/recursos e diferenças de custo resultantes entre a administração SC e IV de biológicos oncológicos em um ambiente hospitalar. Os custos da administração IV vs. SC de trastuzumabe foram coletados de 24 publicações com nível de detalhamento suficiente para mostrar como os custos foram definidos (20).

Foi realizada RSL focada em ensaios clínicos e estudos observacionais, utilizando PubMed (MEDLINE), Biblioteca Cochrane, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) com base na declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA).

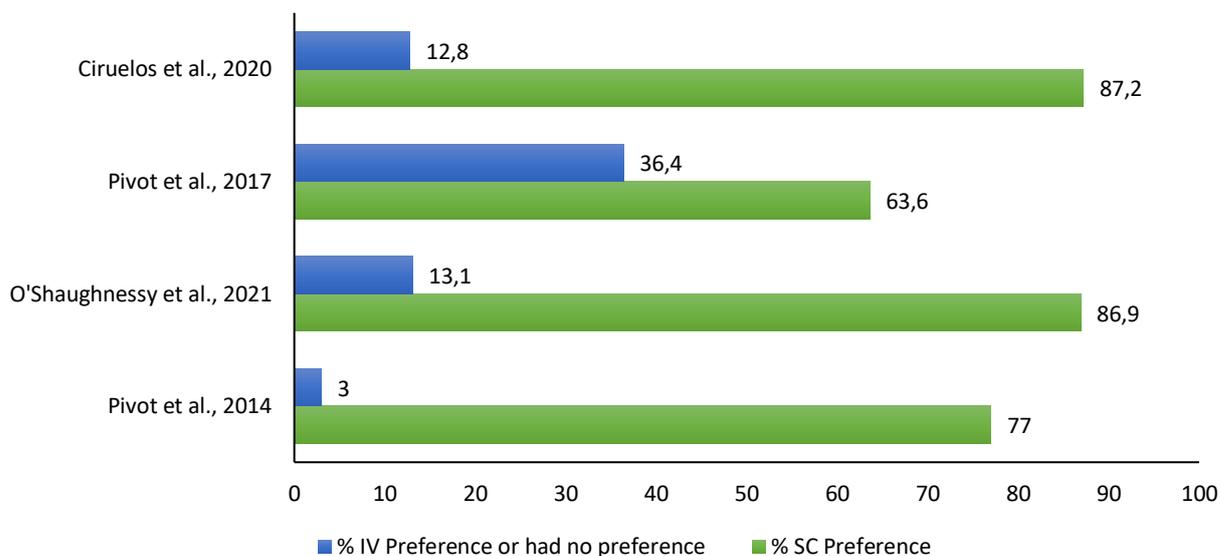
A RSL incluiu 5 ensaios clínico randomizados na análise dos achados: PrefHer (NCT01401166), GAIN-2 (NCT01690702), PHranceSCa Trial (NCT03674112), MetaspHer (NCT01810393) e ChangHER (NCT01875367) (147-151). Como tendência observada, os estudos relataram que pacientes e PS preferem a via de administração SC à- via IV.

Os principais motivos apontados pelos estudos para justificar a preferência pela a via de administração SC incluem economia de tempo, menos dor, desconforto e efeitos colaterais (147,149), promovendo benefício no volume de trabalho da equipe, reduzindo desperdício, possibilitando menores tempos de infusão e observação nas doses de ataque e de manutenção, gerando redução significativa do tempo de cadeira. Os PS concordaram que a via de administração SC economiza tempo de preparação e administração exigindo menos recursos para o preparo (151).

**Figura 35.** Proporção de pacientes de acordo com a preferência por cada via de administração



**Figura 36.** Proporção de profissionais de saúde de acordo com a preferência por cada via de administração



É possível demonstrar que há uma tendência a favor da administração SC em todas as publicações. A via de administração SC demonstrou oferecer benefícios tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde. Esses dados devem fornecer evidências de suporte para uma mudança na prática em relação à administração da terapia anti-HER2, independentemente do cenário de doença - inicial ou metastático.

***Estudo complementar 3: “A Systematic Review of Time and Resource Use Costs of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Oncology Biologics in a Hospital Setting” (152)***

Com o objetivo de identificar evidências relacionadas ao uso de tempo/recursos e diferenças de custo resultantes entre a administração SC e IV de biológicos oncológicos, um estudo de RSL foi conduzido avaliando os dados da administração IV vs. SC de trastuzumabe, coletados de 71 publicações.

O tempo de profissionais de saúde (PS) e a economia de tempo com trastuzumabe SC vs. IV foram relatados em nove publicações e são mostrados na Figura 5. Com base em medições diretas, o tempo PS foi de 13 a 92 min (IV) vs. 7 a 30 min (SC); uma diferença de 6–62 min. Duas publicações relataram maior tempo de administração para a dose de ataque de trastuzumabe IV (92 e 44 min) As diferenças de tempo ativo também foram relatadas para diferentes PS e foram todas a favor da administração SC vs. IV.

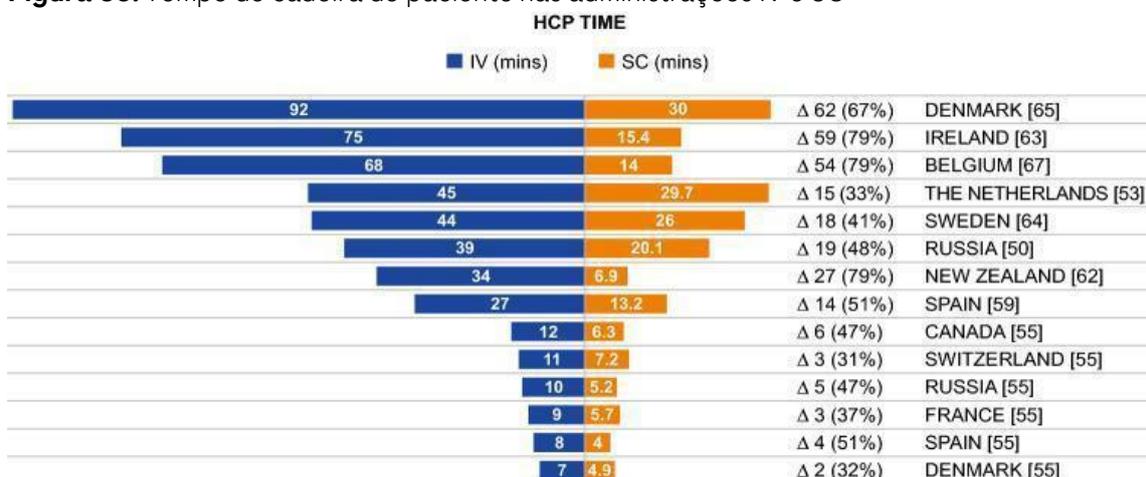
**Figura 37.** Tempo de profissionais de saúde nas administrações IV e SC



Legenda: HCP: Profissional de saúde, IV intravenoso, min: minutos, SC: subcutâneo; Δ: diferença no tempo HCP entre a administração IV e SC apresentada em min e como uma porcentagem do tempo total

Diferenças no tempo de cadeira para administração foi de 33-126 min. Uma publicação relatou uma redução de seis vezes no tempo de cadeira com administração SC, com outra descrevendo uma redução de 56% (Figura 6). O tempo total gasto no hospital também foi descrito, variando de 3 a 7 horas (IV) a 1 a 5 horas (SC), com uma diferença de 1,5 a 2 horas.

**Figura 38.** Tempo de cadeira do paciente nas administrações IV e SC



Legenda: IV intravenoso, min: minutos, SC: subcutâneo; Δ: diferença no tempo de cadeira entre a administração IV e SC apresentada em min e como uma porcentagem do tempo total

O tempo de preparo do trastuzumabe foi relatado em sete publicações. Foi relatado que a preparação de trastuzumabe IV para administração requer de 14 a 21 minutos, em comparação com 0 a 11 minutos para trastuzumabe SC. A diferença de tempo entre SC e IV foi de 3 a 14 minutos por preparação. Uma publicação adicional relatou que o tempo de preparação para a dose de ataque é de 8 vs. 2 min, para trastuzumabe IV e SC,

respectivamente. O tempo de enfermagem foi relatado como 16 vs. 7 min, e foi considerado provavelmente relacionado à preparação e não à administração da dose, dando um tempo total de 24 vs. 9 min.

O tempo de administração do trastuzumabe foi relatado em cinco publicações. Tempos de administração de 90 e 30 min foram relatados para ataque com trastuzumabe IV e doses subsequentes, respectivamente, em duas das publicações. Outras duas publicações relataram tempos de 38 e 97 min para administração IV de trastuzumabe. Em contraste, os tempos relatados para a administração de trastuzumabe SC variaram de 5 a 10 minutos, sem diferença entre o ataque e as doses subsequentes. As diferenças no tempo de administração entre IV e SC foram de 80–85 (dose de ataque) e 20–25 min (doses subsequentes).

Vários estudos randomizados examinaram a preferência do paciente ou profissional ou a economia de tempo para a formulação SC em comparação com a formulação IV de trastuzumabe. No estudo MetaspHer(150), 113 pacientes com CMM HER2 -positivo a que completaram a quimioterapia de primeira linha e trastuzumabe e alcançaram uma resposta de longo prazo (>3 anos) foram randomizados para receber 3 ciclos de trastuzumabe sc adjuvante (600 mg) seguidos por 3 ciclos de trastuzumabe IV padrão ou ordem inversa. A formulação SC foi preferida por 85,9% dos pacientes (95% IC: 78,8% a 93,0%;  $p < 0,001$ ), com apenas 14,1% dos pacientes (95% IC: 7,0% a 21,3%) preferindo a formulação IV. Além disso, 63,6% de profissionais de saúde (95% IC: 53,6% a 73,7%) estavam mais satisfeitos com a formulação. No estudo PrefHer (147,150), o desfecho primário foi a proporção de pacientes indicando uma preferência geral por trastuzumabe SC ou IV, avaliada por entrevista com o paciente. Na análise inicial, publicada em 2013 ( $n = 248$ ), a formulação SC administrada por dispositivo de injeção de uso único foi preferida por 216 pacientes 37 (91,5%; 95% IC: 87,2% a 94,7%;  $p < 0,0001$ ); apenas 16 pacientes (6,8%; 95% IC: 3,9% a 10,8%) preferiram a formulação IV. Uma análise posterior publicada em 2014 ( $n = 488$ ) confirmou esses achados, demonstrando que a formulação SC foi preferida por 415 de 467 pacientes (88,9%; 95%IC: 85,7% a 91,6%;  $p < 0,0001$ ), com apenas 45 pacientes (9,6%; 95%IC: 7% a 13%) preferindo a formulação IV. A análise posterior também mostrou que 64,9% dos pacientes (95%IC: 60,4% a 69,2%) expressaram uma preferência “muito forte” pela formulação SC. As razões apresentadas pelos pacientes para preferir a formulação SC incluíram “menos dor” (61% dos pacientes) e menos

hematomas (41% dos pacientes). No estudo PrefHer, a formulação SC também foi relatada como preferida por 77% dos profissionais de saúde (95%IC: 71,1% a 82,2%).

***Estudo complementar 4. Evidência de mundo real no Brasil: “Breast cancer assistance journey from the perspective of the Public Healthcare Service of Rio Grande do Sul”***<sup>(66)</sup>

Foi realizada uma pesquisa no período de março a maio de 2023, envolvendo 17 serviços públicos de saúde oncológica (Cacons e Unacons) do Rio Grande do Sul (RS). Um questionário foi aplicado a profissionais de saúde, incluindo enfermeiros, farmacêuticos e médicos. O questionário era composto por 54 questões que abordavam temas como diagnóstico, triagem, tratamento, mobilidade, financiamento, repasse de recursos e envolvimento da equipe multidisciplinar. Os dados foram analisados descritivamente para identificar as respostas dos participantes para cada categoria.

As pacientes com CM chegam ao serviço de tratamento com exames de rastreamento da doença (88,2%). A imuno-histoquímica é enviada para um laboratório externo na maioria dos centros (64,7%) e a RPC é um teste comumente solicitado (82,4%) para iniciar a terapia adjuvante. O tempo médio para realizar todos os procedimentos para o paciente leva em torno de 90 a 250 dias.

Os pacientes enfrentaram desafios, incluindo longas internações hospitalares, viagens frequentes e de longa distância (16 a 40 km e mais de 70 km) para centros de tratamento, efeitos colaterais do tratamento e despesas de transporte, levando à interrupção do tratamento. O tratamento é a etapa mais demorada da jornada desses pacientes, observa-se claramente que a infusão subcutânea consome menos tempo de administração em comparação com a intravenosa (30 min a 1 hora vs. 2 horas a mais de 4 horas). Os centros relatam que os medicamentos para o tratamento do CM são os recursos com maior magnitude de gastos.

Sua qualidade de vida foi afetada por limitações físicas, problemas de mobilidade, atraso no diagnóstico (média de 90 dias) e acesso limitado aos cuidados. As equipes de saúde relataram dificuldades com diretrizes desatualizadas, falta de instalações de tratamento IV e durações prolongadas de administração. As instituições enfrentaram barreiras, incluindo escassez de medicamentos, disparidades de diretrizes e desafios logísticos. Finalmente, a

infusão subcutânea consome menos tempo de administração em comparação com a intravenosa (30 min a 1 hora vs. até 2 horas).

O estudo demonstrou as dificuldades enfrentadas pelas pacientes com CM no sistema público de saúde. Desde longos tempos de espera para testes de triagem e diagnóstico até restrições de recursos que levam a tratamentos atrasados, esses desafios geralmente afetam a qualidade geral dos cuidados e as experiências dos pacientes. As disparidades no acesso aos cuidados com base na localização geográfica, fatores socioeconômicos e antecedentes raciais/étnicos exacerbam as dificuldades, tornando crucial abordar as questões de equidade dentro do sistema.



Globalmente, as recomendações de reembolso do duplo bloqueio em pacientes com CM HER2-positivo inicial (neoadjuvante) se dá em 43 países. Destacam-se os países referência como a Argentina, Áustria, Bélgica, Bósnia e Herzegovina, Bulgária, China, República Checa, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Grécia, Hong Kong, Irlanda, República da Coreia, Letónia, Luxemburgo, Macau, Marrocos, Países Baixos, Nova Zelândia, Noruega, Paquistão, Polónia, Portugal, Roménia, Federação Russa, Sérvia, Eslovénia, África do Sul, Espanha, Suécia, Suíça, Tailândia, Reino Unido, Estados Unidos, Uruguai, Vietnam, Colômbia, Equador, Índia, Israel, Peru e Eslováquia (Figura 39). A formulação SC de pertuzumabe + trastuzumabe foi avaliada e obteve recomendação favorável por 17 de agências de ATS em todo o mundo encontrando-se, atualmente, financiado no tratamento do CM HER2-positivo neoadjuvante na Bulgária, Chéquia, Colombia, Dinamarca, Egito, Espanha, Equador, Eslováquia, Eslovénia, Grécia, Índia, Israel, Irlanda, Holanda, Peru, Portugal e Suíça.

No Brasil, a ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar), órgão responsável por fiscalizar e regular os planos de saúde, oferece assistência completa no caso do CM HER2-positivo em todas as etapas da doença, seja ela inicial ou metastática (57). Esta combinação é reconhecida pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) desde 2016, sendo a estratégia preferencial no tratamento de pacientes com CM HER2-positivo metastático no SUS, Apesar disso, as pacientes com estágio inicial de doença, ainda não possuem acesso ao duplo bloqueio no SUS .

Isso significa que somente 25% (58) das brasileiras com CM tem acesso a terapia padrão ouro para o CM HER2-positivo inicial.

No SUS, conforme Diretriz Diagnóstica de Tratamento (DDT) em atualização desde 2022 (2), em pacientes com CM localizado HER2-positivo com tumores maiores que 2 cm ou axila positiva, recomenda-se neoadjuvância com quimioterapia + trastuzumabe, ambos seguidos de cirurgia com ou sem radioterapia e trastuzumabe a cada três semanas até completar um ano.