



Brasília, DF | Junho de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

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

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – NATS-UFPR

Astrid Wiens Souza

Fernanda Stumpf Tonin

Luan Diniz

Vinicius Lins Ferreira

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Fernanda D'athayde Rodrigues - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

TABELAS

Tabela 1. Resultados análise de custo-efetividade (NATS).....	53
Tabela 2. Resultados análise de custo-efetividade (NATS) – análise adicional	54

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia	16
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	18
Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.....	18
Quadro 4. Estratégias de busca propostas pelo NATS	21
Quadro 5. Questão de pesquisa proposta pelo NATS	22
Quadro 6. Divergências entre as listas de publicações incluídas pelo demandante e pelo NATS	25
Quadro 7. Características gerais dos estudos incluídos pelo NATS.....	27
Quadro 8. Caracterização da população incluída nos ensaios clínicos randomizados (ECR)	28
Quadro 9. Principais resultados reportados nos ensaios clínicos randomizados (ECR).....	28
Quadro 10. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados – RoB 2.0	30
Quadro 11. Taxas dos principais eventos adversos gerais reportados nos ensaios clínicos randomizados (ECR)	34
Quadro 12. Taxas dos principais eventos adversos sérios/graves reportados nos ensaios clínicos randomizados (ECR)	35
Quadro 13. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE	37
Quadro 14. Evidência adicional do uso da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe com quimioterapia	41
Quadro 15. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica	44
Quadro 16. Posologia da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe.....	45
Quadro 17. Posologia do trastuzumabe.....	45
Quadro 18. Parâmetros utilizados no modelo.....	47
Quadro 19. Custos dos medicamentos.....	49
Quadro 20. Custo do trastuzumabe	51
Quadro 21. Custos de cuidado de suporte	51
Quadro 22. Resultados da análise de custo-efetividade (desfecho AVAQ).....	52
Quadro 23. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.....	54
Quadro 24. População projetada com câncer de mama inicial conforme base do DataSUS.....	55
Quadro 25. População elegível com câncer de mama inicial conforme base do DataSUS	56
Quadro 26. Taxa de adoção das tecnologias.....	57
Quadro 27. Avaliação do impacto orçamentário.....	58

Quadro 28. Resultado atualizado AIO (cenário – base) – pareceristas NATS	59
Quadro 29. Resultado atualizado AIO (cenário – base) – pareceristas NATS (análise adicional)	59
Quadro 30. Medicamentos potenciais para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo.	60
Quadro 31. Recomendação das agências internacionais de ATS para a PHESGO® no tratamento neoadjuvante de CA inicial HER2-positivo	61

FIGURAS

Figura 1. Seleção de estudos de eficácia, segurança e acurácia conduzida pelo NATS	24
Figura 2. Modelo de Markov.	46

Relatório preliminar

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO.....	9
4. INTRODUÇÃO	12
4.1. Tecnologias recomendadas	13
Histórico de recomendações da Conitec.....	15
4.2. Objetivo do parecer	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	16
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	18
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante: busca e seleção de estudos	18
6.2 Análise crítica da demanda pelo NATS.....	20
6.3 Evidências do NATS: busca e seleção de estudos	21
6.3. Evidências do NATS: caracterização dos estudos selecionados	24
6.4. Avaliação da qualidade metodológica	30
6.5. Síntese dos resultados	31
6.5.1. Efeitos desejáveis da tecnologia	31
Desfecho 1: SG em 5 anos.....	31
Desfecho 2: SLP em 5 anos.....	32
Desfecho 3: SLE em 5 anos.....	32
Desfecho 4: SLD em 5 anos	32
Desfecho 5: RPC em 12 meses	33
Desfecho 6: Resposta clínica completa ou parcial em 12 meses	33
6.5.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	34
Desfecho 1: Eventos adversos gerais	34
Desfecho 2: Eventos adversos sérios ou graves.....	35
Desfecho 3: Descontinuação de tratamento devido a eventos adversos.....	35
6.6. Avaliação da qualidade da evidência	36
6.7. Evidências adicionais: revisão narrativa complementar	39
6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	43
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	44
7.1 Avaliação econômica	44
7.2 Impacto orçamentário	54
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	60
9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	61
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	63
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	64
13. REFERÊNCIAS	65
APÊNDICE I.....	68

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica da proposta de incorporação de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. A análise crítica e os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná (NATS-UFPR), em parceria com o Ministério da Saúde, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea (PHESGO®)

Indicação: Tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A

Introdução: O câncer de mama (CM) está entre as neoplasias malignas mais frequentes no mundo, sendo a principal causa de óbito por câncer no sexo feminino. Apesar da abrangência crescente do rastreamento para diagnóstico destes tumores, ainda se observa uma incidência de casos iniciais localmente avançados entre 10 e 30% do total de diagnósticos em todo o mundo, podendo chegar a 60-70% em algumas regiões em desenvolvimento – incluindo no Brasil. Além disso, cerca de 15 a 20% dos casos de CM apresentam uma mutação genética que leva ao aumento da produção da proteína HER2, acelerando a multiplicação celular e aumentando a agressividade do tumor. Atualmente, o tratamento para CM em estágios iniciais II a III (não metastático) inclui cirurgia e radioterapia, associadas a quimioterapia ou outras terapias medicamentosas pré-cirúrgicas (terapia neoadjuvante) ou pós-cirúrgicas (terapia adjuvante). Uma das alternativas terapêuticas recentes neste cenário é o uso neoadjuvante da formulação de anticorpos monoclonais combinados, como trastuzumabe e pertuzumabe.

Pergunta: Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea (associado a quimioterapia) é mais eficaz e seguro no tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo inicial não invasivo quando comparado ao uso isolado de trastuzumabe intravenoso (associado a quimioterapia)?

Evidências clínicas: Foram realizadas buscas de revisões sistemáticas com meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais comparativos que avaliassem os efeitos da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea (SC) associado a quimioterapia (QT) em cenário de neoadjuvância para os desfechos principais de sobrevida (global, livre de eventos, livre de progressão e livre de doença – SG, SLE, SLP e SLD, respectivamente), resposta patológica completa (RPC), segurança, tolerabilidade e qualidade de vida. Ao todo, 4 artigos foram incluídos, sendo referentes a 2 ECR pivotais (NeoSphere [internacional, multicêntrico] e PEONY [multicêntrico na Ásia-Pacífico]), ambos avaliando a combinação administrada via intravenosa (IV) associado a docetaxel vs. trastuzumabe IV isolado associado a docetaxel. Ressalta-se que nenhum estudo avaliou diretamente o uso da terapia SC vs. o comparador disponível no SUS (trastuzumabe IV associado à QT); portanto, considerou-se a não-inferioridade entre formulações, com base nos ECR FeDeriCa e PhranceSCa. Em termos de eficácia, a combinação de anticorpos monoclonais levou a um aumento significativo (entre 17 e 18%) nas taxas de RPC em 12 meses (definido como desfecho primário pelos estudos) quando comparado ao trastuzumabe IV isolado. Por outro lado, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos para desfechos de SG em 5 anos - reportado somente no estudo PEONY (*hazard ratio* - HR de 0,53 [intervalo de confiança – IC 95% 0,23 a 1,19]) e SLP em 5 anos - reportado apenas pelo NeoSphere (HR 0,69 [95% IC 0,34 a 1,40]). Resultados divergentes entre os ECR foram encontrados para os desfechos de SLD em 5 anos e resposta clínica (completa/parcial) em 12 meses, sendo os valores significativamente favoráveis ($p=0,028$ e $p=0,012$, respectivamente) ao grupo tratado com a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe IV apenas no ECR PEONY (sem diferenças entre tratamentos para estes desfechos no NeoSphere). O perfil de segurança da tecnologia em avaliação e do comparador foram similares, tanto para incidência de eventos adversos gerais relacionados ao tratamento quanto para eventos adversos sérios ou graves. Os tratamentos foram bem tolerados pelos pacientes, com baixas taxas de descontinuação (inferior a 5%). Não foi possível realizar meta-análises diretas ou em redes, considerando o número limitado de estudos e importante heterogeneidade. O risco de viés foi considerado baixo para o ECR PEONY e moderado para o NeoSphere. Resultados semelhantes aos dos ECR pivotais foram constatados nos 2 estudos observacionais adicionalmente incluídos, em termos de ganhos em RPC com uso da terapia dupla e ausência de diferenças entre tratamentos para sobrevidas e segurança). Além disso, 2 estudos clínicos sobre a preferências das pacientes também foram apresentados como evidência adicional. A certeza da evidência, avaliada por meio do GRADE, foi julgada como de confiança muito baixa ou baixa para os desfechos de sobrevida (SG, SLE, SLD, SLP), resposta clínica e segurança; e moderada para RPC.

Avaliação econômica: O demandante realizou uma análise de custo-efetividade, considerando a indicação proposta, para avaliar o uso da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa SC + QT versus trastuzumabe IV + QT, na perspectiva do SUS. Foi considerado um modelo de Markov, com horizonte temporal *lifetime* e, como desfechos de

efetividade, anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV). Os resultados das análises do demandante indicaram uma RCEI de R\$ 98 mil por AVAQ e R\$ 111 mil por AV. Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS (com ajuste de preço do comparador e de dados clínicos) indicaram uma RCEI de até R\$ 158.756,99/AVAQ e R\$ 168.243,68/AV.

Análise de impacto orçamentário: A análise do demandante considerou a comparação do cenário atual (de referência), apenas com trastuzumabe IV + QT, com um cenário proposto, que contemplaria a possibilidade do uso de pertuzumabe e trastuzumabe SC + QT, para o tratamento de pacientes com a indicação proposta. A população elegível foi obtida a partir de dados do DATASUS e foi de aproximadamente 5 mil pacientes por ano. O *Market-share* da análise principal iniciou em 24% no primeiro ano, chegando a 80% ao final de cinco anos. Com a incorporação da tecnologia, na análise principal foi estimado um impacto incremental de R\$ 33 milhões no primeiro ano e um acumulado de R\$ 433 milhões em cinco anos (média de R\$ 86 milhões/ano). Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS indicaram resultados ainda superiores a estes (1º ano de até R\$ 55 milhões; acumulados em cinco anos de até R\$ 720 milhões; IO médio de até R\$ 144 milhões por ano).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas duas tecnologias para compor o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo. São elas: anatabart opadotin e pirotinib, em associação. O mecanismo de ação das duas tecnologias é a inibição do receptor de tirosina quinase ErbB2. Nenhuma das tecnologias possui registro sanitário ou avaliação por agências de ATS para a indicação deste relatório ou para outra indicação.

Recomendações internacionais: *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) de Portugal recomendam o uso de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, no cenário neoadjuvante do CM HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) não emitiu nenhum parecer sobre o uso do medicamento específico (combinação de dose fixa SC), porém, recomenda pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe + QT, como opção para o tratamento neoadjuvante da população-alvo. Por outro lado, a agência francesa *Haute Autorité de Santé* (HAS) emitiu recomendação desfavorável para o reembolso do medicamento tanto no tratamento neoadjuvante quanto adjuvante de CM HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência. Não foram identificadas recomendações das demais agências de ATS.

Considerações finais: A evidência clínica sobre os efeitos da combinação IV de pertuzumabe e trastuzumabe (com QT com taxano) em pacientes adultas com CM HER2-positivo inicial é oriunda de 2 ECR (NeoSphere e PEONY), que demonstram não existir diferenças nos perfis de sobrevida em até 5 anos e segurança comparada diretamente ao trastuzumabe IV (com QT com taxano). O uso da combinação IV, entretanto, está associado a maiores taxas de RPC em 12 meses quando comparada ao trastuzumabe IV isolado, podendo representar uma alternativa para neoadjuvância nestas pacientes. Outros 2 estudos observacionais confirmam estes resultados. Os ensaios clínicos sobre a não-inferioridade e preferências dos pacientes e profissionais de saúde no uso da formulação SC vs. formulação IV (FeDeriCa e PhranceSCa) foram considerados como evidências adicionais, uma vez que não avaliam diretamente o comparador disponível no SUS. Considerando algumas inconsistências nos ECR, a evidência reunida neste relatório foi julgada como de muito baixa a moderada confiança (dependendo do desfecho), devendo ser ponderada de acordo com o cenário clínico (necessidades do paciente) e outros aspectos de disponibilidade do tratamento/acesso e custos. Os resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante indicaram valores de RCEI superiores ao limiar de custo-efetividade de R\$ 40 mil por AVAQ e inferiores ao do limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves. Além disso, a análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante indicou que, em caso de incorporação desta tecnologia, poderia ser gerado um gasto, em média, de R\$ 86 milhões por ano. Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS sugeriram resultados ainda superiores a estes (RCEI de até R\$ 158.756,99/AVAQ e R\$ 168.243,68/AV; e IO médio de até R\$ 144 milhões por ano).

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública nº 48/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 29/12/2023 a 21/01/2024, e quatro pessoas se inscreveram. Durante seu relato, a representante, que foi diagnosticada com câncer de mama em 2018, relatou o impacto positivo do uso subcutâneo do pertuzumabe e trastuzumabe em seu tratamento e na sua qualidade de vida, destacando a redução do tempo de administração do medicamento como um dos principais fatores que a fizeram optar pelo seu uso.

Recomendação preliminar da Conitec: No dia 05 de junho de 2024, na 130ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo. Para essa recomendação, os membros apontaram as incertezas relacionadas aos aspectos econômicos. Além disso, consideraram que a possível incorporação da tecnologia levaria a um elevado impacto orçamentário para o SUS.

Relatório preliminar

4. INTRODUÇÃO

O câncer de mama, ou carcinoma de mama (CM) tem origem no epitélio que reveste os ductos galactóforos ou nos lóbulos mamários, sendo categorizado como carcinoma in situ ou carcinoma invasivo [1]. O tumor in situ ou em estágio localmente avançado é aquele com potencial pouco invasivo ou pré-invasivo, enquanto o carcinoma invasivo é caracterizado pela capacidade de disseminação celular (ultrapassa a membrana basal) e metástases locorregionais, atingindo os gânglios linfáticos regionais e a pele, e metástases à distância - em outros órgãos [2].

Para o diagnóstico e estadiamento anatomopatológico do CM é utilizado o sistema TNM (*tumor-node-metastasis classification system*), que considera a maior dimensão do tumor primário (T), a ausência ou presença (e respectivo número) de metástases nos gânglios linfáticos regionais (N) e a ausência ou presença de disseminação metastática à distância (M). Além da abordagem anatômica, essa classificação integra, atualmente, fatores como o grau histológico e a presença de biomarcadores moleculares avaliados por imuno-histoquímica – que é rotineiramente realizada. Essa análise permite a caracterização do tumor quanto à expressão de três principais receptores celulares (com objetivo de direcionar o tratamento e cuidados com o paciente), sendo eles: o receptor de estrogênio (RE), o receptor de progesterona (RP) ou o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) - abreviatura do inglês “*Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*”. Sabe-se tumores com receptores hormonais positivos correspondem a 75% dos casos [3, 4].

O gene ERBB2, receptor de tirosina quinase que controla a proteína na superfície da célula, em quantidades normais, é responsável pela duplicação e crescimento das células epiteliais. Quando mutado, aumenta a produção da proteína HER2, que acelera a multiplicação celular definindo um subtipo de CM denominado HER2-positivo (HER2 +) [3]. O CM HER2-positivo (podendo ainda ser positivo ou negativo quanto à expressão de outros receptores hormonais - RE ou RP) representa cerca 15 a 20% dos casos de CM e está relacionado a um prognóstico desfavorável, sendo considerado um tumor mais agressivo, com altas taxas de recidiva, propensão a recidivas precoces. Estudos evidenciam que mulheres com esse tipo de tumor apresentam sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) significativamente reduzidas em comparação com aquelas que têm CM sem superexpressão de HER2 (HER2-negativo) [5]. Além disso, quando não submetido a tratamento adequado com terapia anti-HER2 CM HER2-positivo tende a apresentar maiores taxas de mortalidade [3, 6-8].

De fato, o CM é o mais incidente e a principal causa de morte por câncer entre as mulheres em todo mundo, sendo que em 2020 foram diagnosticados cerca de 2,3 milhões de casos, com um total de 685,000 mortes [9-11]. Um estudo realizado entre 1990 a 2019 revelou que a taxa de mortalidade por CM no Brasil aumentou em 27,7% nesse intervalo de tempo, especialmente entre indivíduos próximos aos 40 anos de idade (sendo similar em todas as regiões do país) com uma perspectiva elevação de até 21% para 2030 [12]. Entre 2005 e 2019, o Brasil registrou 208.068 óbitos por CM em mulheres [13]. Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) no país estimam que em 2023 ocorreram 73.610 novos casos de CM, resultando em uma taxa ajustada de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres [10]. Dentro desse grupo, 25% eram HER2-positivos (58% HER2-negativos; 16% CM triplo negativo) [6]. Estima-se, ainda, que pacientes

no subgrupo HER2-positivo nos estágios avançados, porém não metastáticos II e III representem 41,6% e 27%, respectivamente, do total de casos em países em desenvolvimento como o Brasil (taxas superiores as registradas em regiões desenvolvidas; 10-30%). A taxa da população elegível ao tratamento em neoadjuvância é estimada em 90% [14].

4.1. Tecnologias recomendadas

Atualmente, existem alguns algoritmos de tratamento estabelecidos para o CM no Brasil que seguem tendências de diretrizes clínicas e terapêuticas internacionais. Para pacientes com CM inicial HER2-positivo com tumores menores que 2 cm e que não apresentam comprometimento de linfonodos, o tratamento cirúrgico sem neoadjuvância é indicado. Em outras situações, a combinação de intervenções neoadjuvantes, intervenções locais (cirurgia e radioterapia), terapias sistêmicas antineoplásicas (quimioterapia, terapias dirigidas) e medidas de suporte são recomendadas.

O termo “neoadjuvante” refere-se ao uso de terapia sistêmica antes de uma intervenção cirúrgica (pré-operatória) com objetivo de reduzir a extensão e a morbidade da cirurgia curativa. Essa abordagem prévia à cirurgia é padrão para pacientes com CM inflamatório, CM localmente avançado (aqueles que apresentam fixação à parede torácica, envolvimento cutâneo, linfonodos fusionados ou envolvimento de fossa supraclavicular ipsilateral) e pacientes selecionados com CM operável em estágio inicial (normalmente estádios II ou III) [4, 8, 15, 16]. A terapia neoadjuvante oferece, portanto, a oportunidade de uma avaliação prognóstica precoce da resposta clínica e patológica do tumor ao tratamento, podendo subsidiar uma eventual mudança de conduta a depender dessa resposta, e um melhor planejamento cirúrgico ou de intervenções posteriores. Além disso, essa abordagem pode levar a um ‘*downstaging*’ – diminuição do tumor na mama e axila, levando a um tratamento mais conservador (não radical). A neoadjuvância está também relacionada a um menor risco de recorrência do tumor e morte do paciente quando comparado a pacientes com doença invasiva residual na cirurgia [4, 8, 15, 16].

Atualmente, no SUS, pacientes adultos com CM HER2-positivo inicial invasivo não metastático têm disponível como terapia neoadjuvante (pré-cirurgia) o anticorpo monoclonal trastuzumabe, para uso intravenoso (8mg/kg seguido de 6mg/kg), associado ao tratamento quimioterápico de escolha. Nenhuma outra tecnologia está disponível para uso nessa população [17]. A seguir estão brevemente descritas as recomendações de diretrizes internacionais e nacionais para o tratamento neoadjuvante de pacientes adultos com CM HER2-positivo, especialmente aqueles em estágios localmente avançado e inflamatório (estádios II e III):

- **Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO - *European Society For Medical Oncology*)**

No cenário neoadjuvante (pré-cirúrgico) para CM HER2-positivo, recomenda-se o uso pertuzumabe e trastuzumabe associado a quimioterapia (docetaxel ou paclitaxel). Em casos de contraindicação à quimioterapia, sugere-

se o uso de trastuzumabe e pertuzumabe adicionado à terapia endócrina. Em pacientes de alto risco (N-positivo ou RH-negativo), a opção de bloqueio duplo utilizando trastuzumabe e pertuzumabe pode ser considerada (este regime pode ser administrado ao longo de um período de 1 ano, com início tanto antes (neoadjuvante) quanto após a cirurgia (adjuvante)) [4, 8].

- **Sociedade Norte-Americana de Oncologia Clínica (ASCO - American Society of Clinical Oncology)**

Pacientes com linfonodos positivos ou linfonodos negativos de alto risco, doença HER2 positiva, devem receber terapia neoadjuvante com um regime de antraciclina e taxano em combinação com trastuzumabe. Pertuzumabe pode ser considerado para uso com trastuzumabe no cenário neoadjuvante [16].

- **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)**

Recomenda-se, como uma opção terapêutica neoadjuvante, esquemas baseados no uso de quimioterapia docetaxel, carboplatina e anticorpos trastuzumabe + pertuzumabe (TCHP) a cada 3 semanas, por 6 ciclos, e manutenção de trastuzumabe com ou sem pertuzumabe após a cirurgia (terapia adjuvante) até completar 1 ano, em caso de resposta patológica completa (RPC) [18].

- **Diretriz Diagnóstica de Câncer de mama (DDT)**

A Diretriz Diagnóstica de CM (DDT) no Brasil, em sua versão preliminar disponibilizada em agosto de 2022, traz recomendações baseadas em evidências científicas para o direcionamento das práticas clínicas em CM. Como comentado, no cenário de tratamento neoadjuvante, recomenda-se que pacientes com tumores HER2 positivo maiores que 2 cm ou axila positiva (linfonodo na área da axila para onde as células cancerígenas se espalharam) iniciem quimioterapia + trastuzumabe isolado (pelo regime docetaxel, carboplatina, trastuzumabe – TCH – durante seis semanas ou então regime com adriamicina e ciclofosfamida – AC – durante quatro semanas + paclitaxel e trastuzumabe – TH). Após ambos os tratamentos, segue-se a cirurgia (com ou sem radioterapia) e uso de trastuzumabe (regime adjuvância) a cada três semanas até completar 1 ano. Portanto, em resumo, o cenário de abordagem de CM inicial HER-positivo (sem metástase) é [17]:

- TCH (6 semanas) + cirurgia + trastuzumabe intravenoso; ou
- AC 4 (semanas) + TH + cirurgia + trastuzumabe intravenoso

Legenda: TCH (Docetaxel 75 mg/m² associado à carboplatina AUC1 6 e ao trastuzumabe dose inicial de 8 mg/kg, IV, em 1 hora e doses subsequentes de 6 mg/Kg, IV, em 30 minutos, a cada 21 dias, por 6 ciclos. Após, o trastuzumabe deve ser continuado a cada 3 semanas até completar um ano de tratamento). AC-T (Doxorrubicina 60 mg/m², associado à ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 21 dias, por 4 ciclos OU a cada 14 dias com suporte de G-CSF, quando disponível; seguido de docetaxel 100 mg/m² a cada 21 dias por 4 ciclos OU paclitaxel 175 mg/m² a cada 14 dias (considerar risco de neutropenia febril e possível necessidade de suporte de G-CSF, quando

disponível) por 4 ciclos OU paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas. Atentar que paclitaxel 175 mg/m² a cada 3 semanas é inferior ao esquema de paclitaxel 80 mg/m² semanal.) **AC-TH** (Esquema AC-T acima, com a associação de trastuzumabe dose inicial de 8 mg/Kg, IV, em 1 hora e doses subsequentes de 6 mg/Kg, IV, em 30 minutos, a cada 3 semanas até completar um ano de tratamento, iniciando concomitantemente com o taxano. Neste caso, pela facilidade posológica, paclitaxel semanal ou docetaxel a cada 21 dias são preferidos)

Considera-se aceitável a adaptação de esquemas de quimioterapia para este subgrupo de pacientes para evitar concomitância de trastuzumabe e antraciclina; o uso sequencial de antraciclina e taxano e a concomitância de trastuzumabe e taxano. O uso de pertuzumabe isolado não está recomendado no cenário de neoadjuvância da DDT pela falta de evidências (*“o esquema quimioterápico com trastuzumabe, sem pertuzumabe, deve continuar a ser a quimioterapia para essa finalidade terapêutica”*). Ainda, sempre que possível, a quimioterapia neoadjuvante associada à terapia com o trastuzumabe é preferível em relação à terapia adjuvante. Estudos de Gianni et al., 2010 e Petrelli et al., 2011 revelaram ganhos importantes em sobrevida livre de eventos ou de progressão (SLE, SLP) e SG quando a quimioterapia foi associada ao trastuzumabe, além de redução de risco de recidiva e RPC, considerando o cenário de neoadjuvância [19, 20].

Histórico de recomendações da Conitec

Por meio da portaria SCTIE-MS Nº 18 de 25 de julho de 2012, o medicamento trastuzumabe foi incorporado no SUS para tratamento de CA de mama localmente avançado. Em 2017 e 2018, outras recomendações favoráveis da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (Conitec) permitiram a incorporação no SUS do trastuzumabe endovenoso (SECTICS/MS Nº 4 de 23 de janeiro de 2018) e, em seguida, do pertuzumabe endovenoso para outra indicação: CM metastático HER2-positivo em primeira linha (SECTICS/MS Nº 57 de 4 de dezembro de 2017). Nenhuma outra incorporação de tecnologias para manejo de CM inicial HER-2 positivo foi realizada até o momento [21-23].

4.2. Objetivo do parecer

O objetivo deste relatório foi analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante – Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A – sobre os riscos e benefícios (eficácia e segurança) do uso de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea no tratamento neoadjuvante (ou seja, antes da cirurgia) de pacientes com CM inicial HER2-positivo no SUS.

O presente documento, desenvolvido pelos membros do NATS-UFPR, segue as recomendações preconizadas nos documentos publicados pelo Ministério da Saúde [24-27], Colaboração Cochrane [28] e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) [29], os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, análise de qualidade de evidência e força de recomendação e apresentação do documento principal técnico-científico.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O medicamento em questão propõe a combinação de dois imunobiológicos (anticorpos monoclonais), pertuzumabe e trastuzumabe, por via subcutânea. Essas moléculas são responsáveis por bloquear o domínio extracelular do receptor HER2 presentes nas células cancerígenas, atuando de forma a inibir o crescimento celular e promover apoptose dessas células. O medicamento possui em sua fórmula a adição da enzima hialuronidase, responsável por degradar o ácido hialurônico presente nos tecidos subcutâneos, facilitando a permeabilidade dos agentes imunobiológicos [30]. O quadro 1, a seguir, resume a ficha técnica da tecnologia em análise, cuja indicação foi registrada e aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 13 de dezembro de 2021.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea
Nome comercial	PHESGO®
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:
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Fabricante	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Câncer de Mama Inicial PHESGO® está indicado, em combinação com quimioterapia, para: - <i>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</i> - Tratamento adjuvante de pacientes com CM HER2-positivo em estágio inicial com elevado risco de recorrência. Câncer de Mama Metastático 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	Pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) com CM HER2- positivo inicial, neoadjuvante (pré-cirurgia), invasivo não metastático e confirmado histologicamente (tanto para > 2 cm de diâmetro quanto para linfonodo positivo).
Posologia e Forma de Administração	PHESGO® é administrado a cada 3 semanas durante 3 a 6 ciclos como parte de um regime de tratamento para CM em estágio inicial.
Patente	Não há

Fontes: Bula do medicamento aprovada pela Anvisa [30].

Contraindicações: O uso de Phesgo® é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida ao pertuzumabe, trastuzumabe, ou a qualquer outro componente presente na fórmula.

Cuidados e Precauções: As principais recomendações acerca dos cuidados e precauções no uso do pertuzumabe e trastuzumabe (Phesgo®) são relatadas na bula do medicamento. É essencial avaliar e ponderar, de maneira cuidadosa, o risco cardíaco em relação à necessidade médica específica do paciente antes de optar pelo uso de Phesgo® em conjunto com uma antraciclina. Foram comunicados eventos pulmonares graves após a comercialização do Phesgo® e, em algumas situações, esses eventos levaram a fatalidades. Indivíduos com dispneia em repouso decorrente de complicações relacionadas a malignidade avançada e comorbidades podem estar sujeitos a um aumento do risco de eventos pulmonares. A administração de Phesgo® a mulheres grávidas pode acarretar danos ao feto. Mulheres grávidas e aquelas com potencial reprodutivo devem ser informadas de que a exposição ao Phesgo® durante a gravidez ou nos 7 meses anteriores à concepção pode resultar em danos ao feto.

Eventos Adversos: A seguir, estão listadas as reações adversas observadas em pacientes submetidos ao tratamento com Phesgo® para CM no cenário neoadjuvante, bem como as reações adversas relatadas após a comercialização, organizadas por ordem de ocorrência nos diversos sistemas, de acordo com o estudo FeDeriCa [30, 31].

- **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:** alopecia, pele seca, erupção cutânea, descoloração da unha, eritema, dermatite, distúrbio ungueal e síndrome de eritrodisssetesia palmo-plantar.
- **Distúrbios gastrointestinais:** náusea, diarreia, estomatite, constipação, vômito, dispepsia, hemorroidas, dor abdominal superior, dor abdominal.
- **Distúrbios do sangue e do sistema linfático:** anemia, neutropenia, leucopenia, e neutropenia febril.
- **Distúrbios gerais e condições do local de administração:** astenia, fadiga, inflamação da mucosa, reação no local da injeção, pirexia, edema periférico, mal-estar, doença semelhante à gripe.
- **Distúrbios do sistema nervoso:** disgeusia, neuropatia sensorial periférica, dor de cabeça, neuropatia periférica, parestesia, tontura.
- **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:** mialgia, artralgia, dor nas costas, dor óssea, dor nas extremidades, espasmos musculares, dor musculoesquelética.
- **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** tosse, epistaxe, dispneia, rinorreia, infecções e infestações, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, paroníquia, infecção do trato urinário.

5.1 Preço proposto para incorporação

A seguir, estão apresentados os preços da tecnologia em avaliação: proposto pelo demandante, Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% e preço praticado em compras públicas (SIASG)*.

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%*	Preço praticado em compras públicas (SIASG)
600 MG + 600 MG SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 10 ML	R\$ 7.325,00	R\$ 26.235,06	Não identificado
1200 MG + 600 MGSOL INJ SC CT FA VD TRANS X 15 ML	R\$ 13.320,00	R\$ 39.705,74	Não identificado

*Busca em maio de 2024

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante: busca e seleção de estudos

O demandante apresentou uma revisão sistemática, seguindo as recomendações de diretrizes metodológicas do MS, para selecionar as evidências clínicas componentes do dossiê. Os seguintes critérios de elegibilidade, seguindo o acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e desenho do estudo) foram apresentados:

Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante

População	Pacientes adultas (idade \geq 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 (tecnologia)	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)*
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Eficácia: <ul style="list-style-type: none">- Resposta Patológica Completa (RPC);- Sobrevida Livre de Eventos (SLE);- Sobrevida livre de doença invasiva (SDLi);- Sobrevida livre de progressão (SLP);- Sobrevida global (SG) Segurança: <ul style="list-style-type: none">- Incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves. Desfechos relatados pelos pacientes, relacionados a qualidade de vida Desfechos de não inferioridade e bioequivalência: <ul style="list-style-type: none">- Não inferioridade de eficácia da apresentação SC em comparação a IV;- Proporção de pacientes e profissionais de saúde que prefere a apresentação SC da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em comparação a IV Desfechos de preferência dos pacientes:

	- Proporção de pacientes que preferiram a via de administração SC em comparação à IV
Tipo de estudo	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.

Fonte: material do demandante (página 40 do dossiê)

Assim, a pergunta de pesquisa estabelecida pelo demandante foi: *“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?”*

De acordo com o Quadro 3, foram incluídos, portanto, estudos primários do tipo ensaios clínicos randomizados (ECR) ou estudos secundários do tipo revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que descreviam pacientes do sexo feminino adultos (acima de 18 anos) diagnosticadas com CM HER2-positivo inicial invasivo e não metastático (confirmado histologicamente) com indicação para terapia neoadjuvante com pertuzumabe e trastuzumabe + quimioterapia comparado ao trastuzumabe isolado + quimioterapia. Entretanto, de forma contraditória à pergunta PICOS, o demandante menciona na página 41 (item 4.2. – Critérios de elegibilidade) que foram considerados como comparadores: tanto a monoterapia com trastuzumabe administrada intravenosa quanto a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe (subcutânea ou intravenosa). Ressalta-se que o único comparador disponível no SUS para a indicação de interesse é o trastuzumabe (isolado) intravenoso.

Os desfechos de interesse, segundo o demandante, foram diversos, incluindo em primeiro lugar a resposta patológica completa (RPC), seguido de dados de sobrevida, para além da incidência de eventos adversos, desfechos relatados pelos pacientes e profissionais de saúde em termo de preferências de uso, e dados de não-inferioridade e bioequivalência da molécula. Entretanto, em concordância com a literatura, o NATS entende que, no âmbito da prática clínica em oncologia, resultados de sobrevida (SG, SLE, SLP), segurança (eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos graves) e qualidade de vida dos pacientes devem ser priorizados em relação aos demais desfechos secundários ou substitutos [32, 33]. Uma recente revisão sistemática e meta-análise incluindo 54 ECR identificou uma baixa correlação da RPC com SLE/SLP e SG, sugerindo cautela na interpretação de desfechos substitutos em estudos de CM em estágio inicial [34].

As buscas eletrônicas foram realizadas pelo demandante até 03 de outubro de 2023 nas bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Embase (Excerpta Medica database), The Cochrane Library e Virtual Health Library (VHL – BVS). O MS recomenda ainda o uso da base Lilacs (não utilizada pelo demandante) como fonte de evidência. O demandante não deixa claro quais outras fontes de literatura foram consultadas como parte da busca manual ou se esse processo foi realizado. As estratégias de busca do demandante (Tabela 7, página 41 do dossiê) apresentam estrutura extensa, com alguns termos repetidos e ausência de etiquetas de campo para alguns termos. Além disso, as estratégias não são completamente similares entre as bases (ou seja, uso de descritores diferentes sem fundamentação) o que pode reduzir a sensibilidade

da pesquisa e dificultar a sua replicabilidade. A figura do fluxograma do processo de revisão sistemática do demandante encontra-se na página 44 do dossiê. Após a identificação dos registros, remoção de duplicatas e fases de leitura, 11 estudos foram incluídos para análise pelo demandante: 7 estudos primários (referentes a 6 ECR: NeoSphere [35, 36], TRYPHAENA [37], FeDeriCa [31], PhranceSCa [38], BERENICE [39], PEONY [40]) e 4 revisões sistemáticas [41-44].

6.2 Análise crítica da demanda pelo NATS

O demandante solicita a incorporação da associação (pertuzumabe e trastuzumabe em via de administração subcutânea) para o tratamento neoadjuvante (ou seja, antes da cirurgia) de CM HER2-positivo inicial não metastático. O único comparador atual no SUS para essa indicação em neoadjuvância é o trastuzumabe intravenoso (associado a quimioterapia com taxano).

Entretanto, após uma busca estruturada na literatura científica, o NATS não identificou nenhum ECR avaliando diretamente a comparação da tecnologia de interesse (pertuzumabe e trastuzumabe em administração subcutânea) vs. trastuzumabe intravenoso isolado – o que invalida a condução de uma síntese de evidências com base na pergunta de pesquisa realizada pelo demandante no seu parecer. Mais ainda, o NATS informa que análises indiretas (do tipo meta-análise em rede, por exemplo) não são possíveis ou são muito fracas metodologicamente no contexto dessa demanda, uma vez que os poucos estudos disponíveis são heterogêneos em termos de comparadores, regimes quimioterápicos e definição de desfechos.

O demandante, porém, busca justificar a demanda com a seguinte informação na página 31 do documento:

“Este pedido de incorporação traz consigo a mesma eficácia e segurança de pertuzumabe IV + trastuzumabe IV [31] com a vantagem de uma apresentação SC na qual representa uma via de preferência por pacientes e profissionais de saúde [38] 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 [45]”.

O NATS entende que a justificativa do pedido de incorporação da combinação pertuzumabe e trastuzumabe em administração subcutânea se baseia em um único estudo de não-inferioridade cujo comparador é a combinação pertuzumabe e trastuzumabe em administração intravenosa (ECR FeDeriCa), e em um único estudo de preferência dos pacientes e profissionais de saúde quanto à via de administração (ECR PhranceSCA) [31]. O ECR FeDeriCa avaliou dados de bioequivalência e concentração sérica medicamentosa quanto a via de administração da combinação pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea. Em termos de resultados, a combinação com injeção subcutânea proporcionou concentrações séricas no ciclo 7 não inferiores às obtidas com o fármaco intravenoso no cenário

neoadjuvante de CM. Isso justificaria, portanto, a similaridade dos efeitos clínicos dos fármacos independente da via de administração, sendo a escolha diferencial de uso baseada em fatores como acesso às terapias, necessidades ou preferências dos pacientes, tempo de administração, entre outros. Mais informações sobre estes estudos e outras evidências complementares foram detalhadas no item 6.7 (Evidências Adicionais) deste documento.

Com isso, o NATS considera que a fundamentação da demanda, pergunta de pesquisa/PICOS e síntese de evidência clínicas devem ser modificados para melhor suportar os pressupostos supracitados tendo como premissa inicial a potencial não inferioridade das formulações (subcutânea \cong intravenosa). Logo, os próximos itens deste documento seguem um racional único desenvolvido e validado pelo NATS em conjunto com o MS.

6.3 Evidências do NATS: busca e seleção de estudos

Uma nova busca por evidências foi conduzida pelo NATS (01 janeiro de 2024, atualizada em abril de 2024) nas bases recomendadas pelo MS:

- PubMed: United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health Medical Database, por meio da interface PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE: <https://www.embase.com>
- Lilacs: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (<http://www.lilacs.bvsalud.org>)
- CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials (<http://www.cochranelibrary.com>)

Nenhum tipo de filtro ou restrição quando à data de publicação dos registros foi utilizado. Os descritores utilizados referem-se à condição clínica (CM HER2-positivo) e à intervenção de interesse (combinação medicamentosa de pertuzumabe e trastuzumabe para uso em neoadjuvância). A fim de deixar as buscas mais sensíveis, não foram utilizados filtros quanto a data de publicação ou desenho (tipo) de estudo, comparadores, vias de administração ou desfechos. As estratégias de busca completas, bem como número de registros encontrados em cada base, estão dispostas no Quadro 4.

Quadro 4. Estratégias de busca propostas pelo NATS

Base de dados	Estratégia de busca	Número de registros (01/01/2024)
PubMed	<p>#1 ((mammary[TIAB] OR breast[TIAB]) AND (cancer[TIAB] OR tumor[TIAB] OR tumour[TIAB] OR carcinoma[TIAB] OR malignant[TIAB] OR neoplasm*[TIAB]) OR "Breast Neoplasms"[MH])</p> <p>#2 ("Genes, erbB-2"[MH] OR "human epidermal growth factor receptor 2"[TIAB] OR HER2[TIAB] OR HER-2[TIAB] OR ERBB2[TIAB])</p> <p>#3 ("Neoadjuvant Therapy"[MH] OR neoadjuvant[TIAB] OR preoperative[TIAB])</p> <p>#4 ((phesgo[TIAB]) OR (trastuzumab[MH] OR trastuzumab[TIAB] OR herceptin[TIAB] OR trazimera[TIAB]) AND (pertuzumab[TIAB] OR perjeta[TIAB] OR omnitarg[TIAB] OR rhumab[TIAB]))</p>	388

	#1 AND #2 AND #3 AND #4	
EMBASE	(breast:ab,ti OR mammary:ab,ti) AND (cancer:ab,ti OR tumor:ab,ti OR tumour:ab,ti OR carcinoma:ab,ti OR malignant:ab,ti OR neoplasm:ab,ti) AND ('human epidermal growth factor receptor 2':ab,ti OR 'her2':ab,ti OR 'erbb2':ab,ti) AND (neoadjuvant:ab,ti,kw OR preoperative:ab,ti,kw) AND (trastuzumab:ab,ti OR herceptin:ab,ti OR trazimera:ab,ti) AND (pertuzumab:ab,ti OR perjeta:ab,ti OR omnitarg:ab,ti OR rhumab:ab,ti)	943
Cochrane Library (CENTRAL)	"breast cancer" OR "breast tumor" OR "breast carcinoma" OR "breast neoplasm" OR "mammary cancer" OR "mammary tumor" OR "mammary carcinoma" OR "mammary neoplasm" in Title Abstract Keyword AND "human epidermal growth factor receptor 2" OR "HER2" OR "ERBB2" in Title Abstract Keyword AND neoadjuvant OR preoperative in Title Abstract Keyword AND trastuzumab OR herceptin OR trazimera in Title Abstract Keyword AND pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR rhumab in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	329
LILACS	"breast cancer"[Palavras] AND trastuzumab[Palavras] AND pertuzumab[Palavras]	8

A nova proposta para o corpo de evidências clínicas, justificada no item 6.2 deste documento, fundamentou a elaboração da seguinte pergunta de pesquisa: *“O uso da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe (seja em vias de administração intravenosa ou subcutânea) associada a quimioterapia é mais eficaz e seguro quando comparado à trastuzumabe intravenoso isolado associado quimioterapia na terapia neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo inicial não metastático?”*

O Quadro a seguir mostra o acrônimo utilizado pelo NATS para definição da pergunta científica.

Quadro 5. Questão de pesquisa proposta pelo NATS

População	Pacientes adultas (mulheres, ≥18 anos) diagnosticadas com CM HER2-positivo inicial não metastático, confirmado histologicamente (> 2 cm de diâmetro, linfonodo positivo) com indicação para tratamento neoadjuvante (pré-cirurgia)
Intervenção (tecnologia)	Combinação de pertuzumabe e trastuzumabe (intravenoso ou em dose fixa subcutânea), associado a quimioterapia, na terapia neoadjuvante
Comparador	Trastuzumabe intravenoso (8mg/kg seguido de 6mg/kg) associado a quimioterapia, na terapia neoadjuvante
Desfechos (Outcomes)	<p>Eficácia – desfechos primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida global (SG) - Sobrevida livre de doença (SLD) - Sobrevida livre de eventos e de progressão (SLE, SLP) <p>Eficácia – desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta patológica completa (RPC) - Resposta clínica <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos relacionados ao tratamento - Eventos adversos sérios/graves - Descontinuação do tratamento <p>Reportados pelo paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (fase II ou III, completos) Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de estudos intervencionais ou observacionais

Com objetivo de reunir evidências robustas e tendo em consideração a extensa literatura sobre o tópico em avaliação, foram incluídos estudos primários do tipo ECR e estudos secundários do tipo revisões sistemáticas com ou sem meta-análise (tanto de estudos intervencionais quanto observacionais) que avaliassem o uso da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe (seja em administração intravenosa ou dose fixa subcutânea, considerando a premissa da não-inferioridade entre essas vias) [31] na população-alvo deste parecer comparado ao tratamento disponível no SUS (trastuzumabe intravenoso). Ambas as intervenções são sempre acompanhadas de quimioterapia de escolha e seguidas de procedimento cirúrgico. Os desfechos primários estabelecidos pelo NATS, em concordância com a literatura, foram relacionados a sobrevidas [32-34]. Outros desfechos secundários incluíram: RPC, resposta clínica, segurança (eventos adversos gerais e sérios, descontinuação do tratamento), qualidade de vida relacionada à saúde.

Após as pesquisas nas bases de dados eletrônicas, os registros encontrados foram reunidos e as duplicatas removidas (Endnote X7). Em uma primeira etapa de triagem (*screening*), os títulos e resumos dos registros recuperados foram lidos para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa. Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa de leitura na íntegra (fase de leitura de texto completo). Os estudos que cumpriram com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos tiveram seus dados extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel®. Todas as etapas supracitadas foram conduzidas por um revisor. É importante ressaltar que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada; contudo, para fim de validação dos resultados, o NATS extraiu todos os desfechos a partir dos estudos publicados. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos e em literatura cinza (clinicaltrials.gov) também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Os critérios de inclusão foram os dispostos no Quadro 5 (seguindo a pergunta de pesquisa e acrônimo PICOS).

Foram excluídos:

- Estudos sem informações completas do diagnóstico diferencial da população;
- Revisões sistemáticas incluindo somente os estudos primários já contemplados na busca;
- Resumos ou pôsteres de congresso;
- Artigos em pré-print (sem processo de revisão por pares – *peer review*);
- Estudos publicados em caracteres não-romanos;
- Avaliações econômicas (p. ex. custo-efetividade, custo-utilidade);
- Estudos sem comparador (*braço único, single-arm*);
- Estudos incompletos, em andamento, sem resultados para os desfechos de interesse;
- Estudos do tipo *overview* (revisão sistemática de outras revisões sistemáticas)

Adicionalmente, foi realizada uma revisão narrativa para reunião de estudos clínicos de equivalência terapêutica e observacionais de maior rigor metodológico (coortes comparativas) na literatura científica com a finalidade de complementar a evidência obtida, caso necessário (ver resultados em item 6.7).

6.3. Evidências do NATS: caracterização dos estudos selecionados

Na figura 1, é mostrado o fluxograma resumido do processo de seleção dos estudos realizado pelo NATS, de acordo com o PRISMA 2020. Após a remoção de duplicatas, 992 estudos foram triados, dos quais 968 foram considerados irrelevantes para a pesquisa, sendo 24 recuperados e elegíveis para leitura na íntegra. Destes, 21 foram excluídos após essa fase (ver lista dos estudos excluídos após leitura na íntegra e suas justificativas no Apêndice I). Ao fim do processo, 3 artigos foram considerados como pertinentes ao tema e incluídos pelo NATS para análise [35, 36, 40]. Por meio da busca manual, encontrou-se mais 1 artigo (publicado recentemente em março de 2024, referente a dados finais de um ECR [46]), totalizando 4 artigos para síntese, sendo esses referentes a 2 ECR: NeoSphere [35, 36] e PEONY [40, 46].

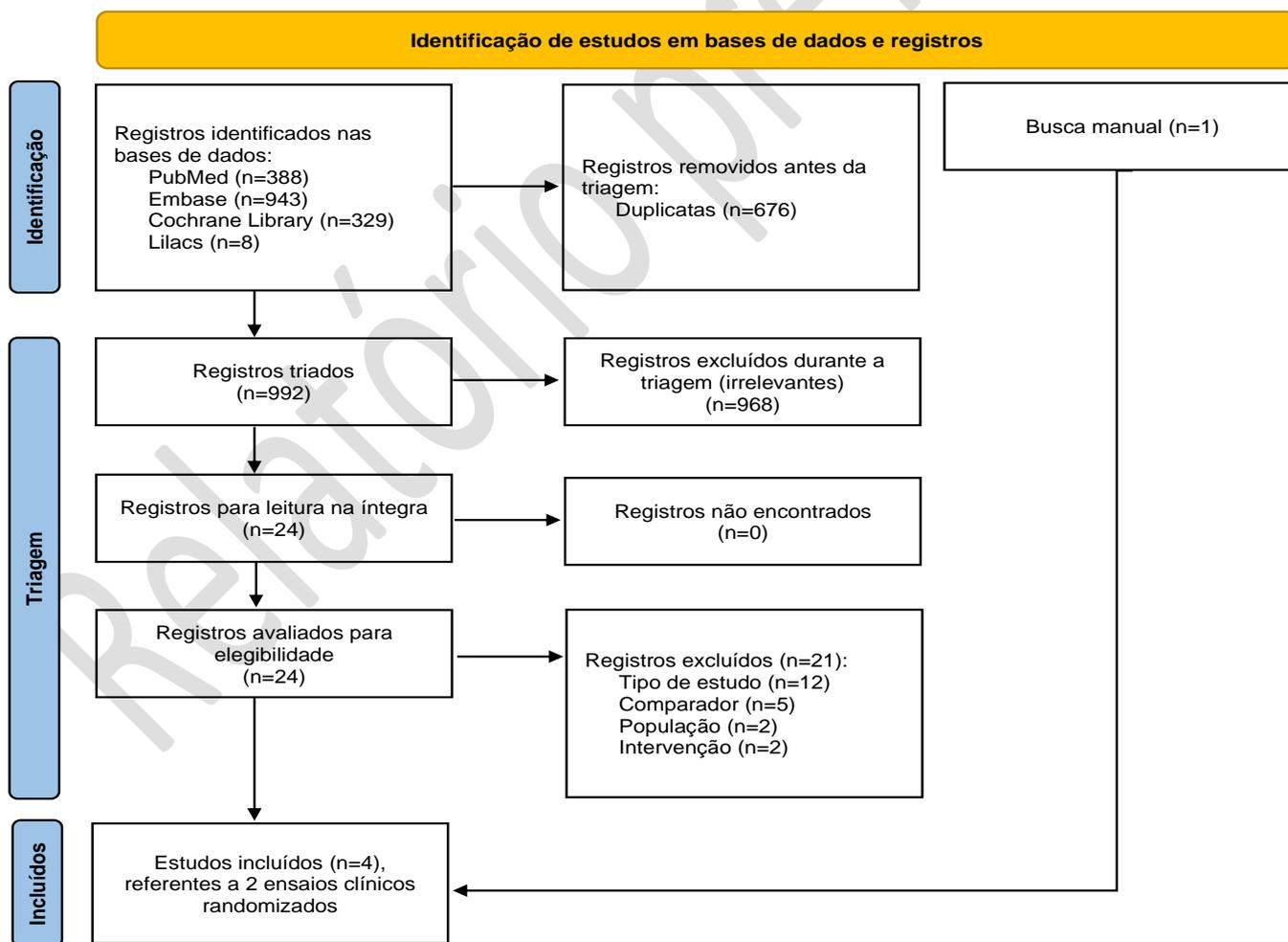


Figura 1. Seleção de estudos de eficácia, segurança e acurácia conduzida pelo NATS

Estes 2 ECR [35, 36, 40, 46] recuperados pelo NATS foram igualmente apresentados pelo demandante. Entretanto, o demandante incluiu ainda, na análise principal, outros 4 ECR e 4 estudos secundários (revisões sistemáticas, análises combinadas de dados). Estas publicações não foram consideradas neste parecer do NATS, pois não cumprem com os critérios de elegibilidade da intervenção/comparador, população-alvo e desfechos (Quadro 6) estabelecidos em conjunto com o MS. O volume diferente de evidência encontrado pelos pareceristas do NATS se deve ainda às diferenças nas buscas sistemáticas (p. ex. estratégias de buscas utilizadas em cada base de dados), critérios de seleção dos registros e data de realização da revisão (janeiro 2024 pelo NATS vs. outubro de 2023 pelo demandante).

Quadro 6. Divergências entre as listas de publicações incluídas pelo demandante e pelo NATS

Autor, ano	Incluídos pelo demandante	Incluídos pelo NATS	Explicação resumida
Gianni, 2012 - NeoSphere [35]	Sim	Sim	--
Gianni, 2016 - NeoSphere [36]	Sim	Sim	--
Shao, 2020 - PEONY [40]	Sim	Sim	--
Huang, 2024 - PEONY [46]	Não	Sim	Resultados finais do estudo PEONY foram publicados em 2024, não tendo sido apresentados pelo demandante devido à data de publicação frente às buscas realizadas em 2023.
Schneeweiss, 2018	Sim	Não	O estudo TRYPHAENA foi excluído do grupo de evidências principais pelo NATS uma vez que tem por objetivo avaliar somente o impacto de diferentes regimes quimioterápicos associados a combinação pertuzumabe e trastuzumabe IV. Não tem como comparador o trastuzumabe isolado IV. <i>Estudo considerado como 'evidência adicional' pelo NATS</i>
Tan, 2021	Sim	Não	O estudo FeDeriCa foi excluído do grupo de evidências principais pelo NATS porque se trata de um ensaio de não-inferioridade que tem por objetivo comparar as formulação intravenosa e subcutânea da combinação de interesse pertuzumabe e trastuzumabe. Não tem como comparador o trastuzumabe isolado IV. <i>Estudo considerado como 'evidência adicional' pelo NATS</i>
O'Shaughnessy, 2021	Sim	Não	Assim como o estudo FeDeriCa, o ensaio PhranceSCa foi excluído do grupo de evidências principais pelo NATS porque se trata de um ensaio para avaliar as preferências quanto à via de administração da formulação de interesse pertuzumabe e trastuzumabe. Não tem como comparador o trastuzumabe isolado IV. <i>Estudo considerado como 'evidência adicional' pelo NATS</i>
Swain, 2018	Sim	Não	O ensaio BERENICE foi excluído do grupo de evidências principais pelo NATS uma vez que tem por objetivo avaliar somente o impacto de diferentes regimes quimioterápicos associados a combinação pertuzumabe e trastuzumabe IV. Não tem como comparador o trastuzumabe isolado IV. <i>Estudo considerado como 'evidência adicional' pelo NATS</i>
Zhang, 2021	Sim	Não	Essa revisão sistemática com meta-análise em rede foi excluída pelo NATS uma vez que não traz resultados agrupados para a população-alvo (CM HER2-positivo inicial não metastático), reúne os dados por grupo de tratamentos (p. ex. terapias duplas independentemente do tipo de medicamento) e incorpora outros comparadores que não são

Autor, ano	Incluídos pelo demandante	Incluídos pelo NATS	Explicação resumida
			de interesse para essa demanda. Os ECR de interesse foram aqueles já recuperados na busca feita pelo NATS (NeoSphere e PEONY).
Liu, 2022	Sim	Não	Essa revisão sistemática com meta-análise foi excluída pelo NATS uma vez que não traz resultados agrupados para a população-alvo (CM HER2-positivo inicial não metastático) e reúne os dados por grupo de tratamentos (p. ex. terapias duplas independentemente do tipo de medicamento). Os ECR de interesse foram aqueles já recuperados na busca feita pelo NATS (NeoSphere e PEONY).
Yu, 2020	Sim	Não	Essa revisão sistemática com meta-análise foi excluída pelo NATS uma vez que inclui resultados apenas de 1 ECR de interesse (NeoSphere) (sem dados adicionais ao corpo de evidências)
Swain, 2022	Sim	Não	Este estudo não é uma revisão sistemática com meta-análise como referido pelo demandante. Trata-se de uma análise agrupada de dados de estudos primários e, por esse motivo, foi excluído do grupo de evidências pelo NATS.

As principais características dos 2 ECR incluídos pelo NATS são mostradas no Quadro 7:

- **O estudo pivotal NeoSphere** [35, 36] (ECR fase II, aberto, multicêntrico e internacional, conduzido em 18 países, incluindo 7 centros no Brasil) incluiu inicialmente 417 pacientes do sexo feminino diagnosticadas com CM HER2-positivo, inicial, localmente avançado e inflamatório (tumores primários com ao menos 2 cm de diâmetro), sem uso de quimioterapia prévia. As pacientes foram randomizadas (1:1:1:1) para receber um dos quatro regimes de tratamento neoadjuvantes: (i) trastuzumabe intravenoso + quimioterápico taxano (docetaxel); (ii) combinação pertuzumabe e trastuzumabe intravenoso + quimioterápico taxano (docetaxel); (iii) combinação pertuzumabe e trastuzumabe intravenoso; (iv) pertuzumabe intravenoso + quimioterápico taxano (docetaxel). Os regimes de anticorpos monoclonais foram administrados de acordo com os esquemas abaixo, ambos começando no primeiro ciclo de terapia com taxano e continuando por um máximo de 18 ciclos em 1 ano:
 - Pertuzumabe 840 mg como dose de ataque seguido de 420 mg a cada 3 semanas (via intravenosa)
 - Trastuzumabe 8 mg/kg de peso corporal como dose de ataque seguido de 6 mg/kg a cada 3 semanas (via intravenosa)

O desfecho primário definido pelos autores do estudo foi a taxa de RPC (definida como a ausência de células neoplásicas invasivas durante a análise microscópica do tumor primário na cirurgia) em 12 meses (avaliado na população por intenção de tratar (ITT, *intention-to-treat*) por médicos patologistas de forma independente e cega). A análise de 5 anos apresentou resultados considerados como secundários para taxas de SLP e SLD. Não foi avaliada SG ou desfechos relacionados à qualidade de vida das pacientes.

- **O estudo pivotal PEONY** [40, 46] (ECR fase III, duplo-cego, multicêntrico, conduzido exclusivamente na Ásia-Pacífico) incluiu 329 mulheres asiáticas com diagnóstico de CM HER2-positivo inicial ou localmente avançado (tumores primários com ao menos 2 cm de diâmetro). As pacientes foram randomizadas (2:1) para receber um

dos tratamentos de neoadjuvância: (i) combinação pertuzumabe e trastuzumabe intravenoso + quimioterápico taxano (docetaxel); (ii) trastuzumabe intravenoso + quimioterápico taxano (docetaxel). Os regimes de anticorpos monoclonais foram administrados de acordo com os esquemas abaixo:

- Pertuzumabe 840 mg como dose de ataque seguido de 420 mg a cada 3 semanas (via intravenosa)
- Trastuzumabe 8 mg/kg de peso corporal como dose de ataque seguido de 6 mg/kg a cada 3 semanas (via intravenosa)

O desfecho estabelecido como primário pelo estudo também foi a taxa de RPC em 12 meses (definido como a ausência de câncer invasivo residual na mama e nos linfonodos, revisado de maneira independente por um comitê externo). A análise de 5 anos apresentou resultados secundários para taxas de sobrevida (SG, SLE, SLD). Não foi avaliada a qualidade de vida das pacientes.

Quadro 7. Características gerais dos estudos incluídos pelo NATS

Autor, ano	Acrônimo	Desenho e duração	Local	População	Intervenção (N)	Desfechos definidos pelos estudos
Ensaio clínico randomizado						
Gianni, 2012 Gianni, 2016 [35, 36]	NeoSphere NCT00545688	ECR fase II, aberto, multicêntrico internacional Follow-up: 5 anos	18 países*	Pacientes com CM HER2-positivo operável, localmente avançado/inflamatório. (tumores primários >2cm diâmetro). <i>Pacientes sem quimioterapia prévia</i>	T IV + D (n=107) P IV + T IV + D (n=107) P IV + T IV (n=107) P IV + D (n=96)	<ul style="list-style-type: none"> • Desfecho primário RPC • Desfecho secundário SLP SLD Resposta clínica Segurança
Shao, 2020 Huang, 2024 [40, 46]	PEONY NCT02586025	ECR fase III, duplo-cego, multicêntrico Follow-up: 5 anos	4 países Ásia**	Pacientes asiáticas com CM HER2-positivo inicial ou localmente avançado (tumores primários >2cm diâmetro)	P IV + T IV + D (n=219) T IV + D (n=110)	<ul style="list-style-type: none"> • Desfecho primário RPC • Desfecho secundário SG SLE SLD Resposta clínica Segurança

Legenda:
ECR: ensaio clínico randomizado; RPC: resposta patológica completa; SG: sobrevida global; SLE: sobrevida livre de eventos; SLP: sobrevida livre de progressão; SLD: sobrevida livre de doença

Regimes: T IV: trastuzumabe intravenoso; P IV: pertuzumabe intravenoso; D: docetaxel

*Austrália, Áustria, Brasil, Coreia, Canadá, Espanha, Israel, Itália, México, Peru, Polónia, Reino Unido, Rússia, Suécia, Suíça, Taiwan, Tailândia, Turquia

**China, Coreia, Taiwan, Tailândia

Os Quadros 8 e 9 apresentam a caracterização da população, em termos de diagnóstico e dados basais, bem como resultados dos principais desfechos reportados nos 2 ECR incluídos neste parecer. Em ambos os estudos, as pacientes foram diagnosticadas com CM HER2-positivo em estágio inicial (II ou III), sendo os tumores considerados operáveis na

maioria dos casos, localmente avançados ou inflamatórios. Todos os tumores primários apresentam ao menos 2 cm de diâmetro e foram elegíveis para tratamento com terapia neoadjuvante seguida de procedimento cirúrgico. Ambos os ECR utilizaram regime quimioterápico com docetaxel (taxano) e tiveram uma duração inicial de 12 meses de acompanhamento. Entretanto, resultados em até 5 anos estão disponíveis nas publicações mais recentes [35, 36, 40, 46].

Quadro 8. Caracterização da população incluída nos ensaios clínicos randomizados (ECR)

Estudo, ano	Intervenções	N	Idade, mediana*	Status nodal N0	Status nodal N1	Status nodal N2 ou N3	Tumor operável	Localm. avançado	Tumor inflam. T
Gianni, 2012 Gianni, 2016 [35, 36]	T IV + D	107	50 (32-74)	32 (30%)	48 (45%)	27 (26%)	64 (60%)	36 (34%)	(7%)
	P IV + T IV + D	107	50 (28-77)	31 (29%)	53 (50%)	22 (21%)	65 (61%)	32 (30%)	10 (9%)
	P IV + T IV	107	49 (22-80)	32 (30%)	46 (43%)	29 (27%)	65 (61%)	35 (33%)	7 (7%)
	P IV + D	96	49 (27-70)	28 (29%)	41 (43%)	27 (28%)	60 (63%)	31 (32%)	5 (5%)
Shao, 2020 Huang, 2024 [40, 46]	P IV + T IV + D	219	49 (24-72)	59 (27%)	160 (73%)		210 (96%)	67 (31%)	--
	T IV + D	110	49 (27-70)	21 (19%)	89 (81%)		105 (95%)	33 (30%)	

Legenda:
Regimes: T IV: trastuzumabe intravenoso; P IV: pertuzumabe intravenoso; D: docetaxel
*Mediana e intervalo interquartil

Quadro 9. Principais resultados reportados nos ensaios clínicos randomizados (ECR)

Estudo, ano	Intervenções (n)	Desfechos para comparação de interesse [95% IC] (P IV + T IV + D vs. T IV + D) ¥	Principais conclusões
Gianni, 2012 Gianni, 2016 [35, 36]	T IV + D (n=107) P IV + T IV + D (n=107) P IV + T IV (n=107) P IV + D (n=96)	<ul style="list-style-type: none"> SLP em 5 anos: T IV + D: 81% [71-87] P IV + T IV + D: 86% [77-91] P IV + T IV: 73% [64-81] P IV + D: 73% [63-81] <i>Análise: HR 0,69 [0,34-1,40] entre P IV + T IV + D vs. T IV + D (p>0,05)</i> SLD em 5 anos: T IV + D: 81% [72-88] P IV + T IV + D: 84% [72-91] P IV + T IV: 80% [70-86] P IV + D: 75% [64-83] <i>Análise: Diferença de 3%, com um HR 0,60 [0,28-1,27] entre P IV + T IV + D vs. T IV + D (p>0,05)</i> Taxa RPC em 12 meses*: T IV + D: 31/107 (29,0% [20,6-38,5]) P IV + T IV + D: 49/107 (45,8% [36,1-55,7]) P IV + T IV: 18/107 (16,8% [10,3-25,3]) P IV + D: 23/96 (24,0% [15,8-33,7]) <i>Análise: P IV + T IV + D vs. T IV + D (p=0,014)</i> Resposta clínica completa/parcial em 12 meses (tumor primário): T IV + D: 79/99 (79,8% [70,5-87,2]) 	<p>O tratamento neoadjuvante com a combinação intravenosa pertuzumabe e trastuzumabe com quimioterapia (docetaxel) levou maiores taxas de RPC significativamente quando comparado ao uso isolado de trastuzumabe intravenoso com quimioterapia (docetaxel) em 12 meses.</p> <p>Não foram reportadas diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos para os desfechos de resposta clínica e sobrevida em até 5 anos (intervalos de confiança amplos e sobrepostos).</p> <p>Não foram reportadas diferenças importantes entre tratamentos quanto a segurança e tolerabilidade (taxas similares de incidência de eventos).</p>

		<p>P IV + T IV + D: 89/101 (88,1% [80,2-93,7]) P IV + T IV: 69/102 (67,6% [57,7-76,6]) P IV + D: 65/91 (71,4% [61,0-80,4])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualquer evento adverso em 5 anos: T IV + D: 107/107 (100%) P IV + T IV + D: 105/107 (98%) P IV + T IV: 103/108 (95%) P IV + D: 94/94 (100%) • Qualquer evento adverso ≥ grau 3 em 5 anos: T IV + D: 87/107 (81%) P IV + T IV + D: 78/107 (73%) P IV + T IV: 65/108 (60%) P IV + D: 74/94 (79%) • Descontinuação tratamento devido a evento adverso em 5 anos: T IV + D: 0/107 (0%) P IV + T IV + D: 5/107 (5%) P IV + T IV: 8/108 (7%) P IV + D: 5/94 (5%) 	
Shao, 2020 Huang, 2024 [40, 46]	P IV + T IV + D (n=219) T IV + D (n=110)	<ul style="list-style-type: none"> • SG em 5 anos: P IV + T IV + D: 93,9% T IV + D: 90,0% <i>Análise: Diferença de 3,9%, com um HR 0,53 [0,23-1,19]; p=0,262</i> • SLD (após cirurgia) em 5 anos: P IV + T IV + D: 86,0% T IV + D: 75,0% <i>Análise: Diferença de 11,0%, com um HR 0,52 [0,30-0,88]; p=0,028</i> • SLE em 5 anos: P IV + T IV + D: 84,8% T IV + D: 73,7% <i>Análise: Diferença de 11,1%, com um HR 0,53 [0,32-0,89]; p=0,027</i> • Taxa RPC em 12 meses*: P IV + T IV + D: 86/219 (39,3%) T IV + D: 24/110 (21,8%) <i>Análise: Diferença de 17,5% com uma razão de taxa de 1,80 [1,22-2,66]; p=0,001</i> • Resposta clínica completa/parcial em 12 meses: P IV + T IV + D: 194/219 (88,5%) T IV + D: 86/110 (78,2%) • Qualquer evento adverso em 5 anos: P IV + T IV + D: 218/218 (100%) T IV + D: 109/110 (99%) • Qualquer evento adverso ≥ grau 3 em 5 anos: 	<p>O tratamento neoadjuvante com a combinação intravenosa pertuzumabe e trastuzumabe com quimioterapia (docetaxel) levou a taxas de RPC, SLE e SLD significativamente maiores quando comparado ao uso isolado de trastuzumabe intravenoso com quimioterapia (docetaxel) em 12 meses.</p> <p>Não foram reportadas diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos para o desfecho de SG em até 5 anos.</p> <p>Não foram reportadas diferenças importantes entre tratamentos quanto a segurança e tolerabilidade (taxas similares de incidência de eventos).</p>

		<p>P IV + T IV + D: 154/218 (70,6%) T IV + D: 75/110 (68,2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> Descontinuação tratamento devido a evento adverso em 5 anos: P IV + T IV + D: 2/218 (1%) T IV + D: 0/110 (0%) 	
--	--	--	--

Legenda:
 ¥ Desfecho do estudo apresentado como taxa de evento e intervalo de confiança (IC) de 95%. Destacado em azul os resultados para a intervenção (pertuzumabe e trastuzumabe + quimioterapia) vs. Comparador (trastuzumabe + quimioterapia) que são de interesse deste parecer.
 *Avaliado em ITT: população intenção de tratar (*intention to treat*)
 H: hazard ratio; RPC: resposta patológica completa; SG: sobrevida global; SLE: sobrevida livre de eventos; SLP: sobrevida livre de progressão; SLD: sobrevida livre de doença
 Regimes: T IV: trastuzumabe intravenoso; P IV: pertuzumabe intravenoso; D: docetaxel

6.4. Avaliação da qualidade metodológica

Os ECR incluídos para análise pelo NATS foram submetidos a uma avaliação de qualidade metodológica por meio da ferramenta revisada de risco de viés da Colaboração Cochrane (RoB 2.0) [28]. O ECR NeoSphere [35, 36] foi considerado como apresentando moderada qualidade metodológica, com algumas poucas preocupações, em termos de randomização (estudo aberto - *open-label*), com alguns desfechos subjetivos e seleção de resultados (reporte de análises adicionais de subgrupos não previstas em protocolo). Ponderou-se, para os domínios de ‘desvio das intervenções pretendidas’ e ‘mensuração de desfecho’, que os desfechos principais de RPC e resposta clínica foram avaliados por um investigador independente e cegado. Apesar de potencial contaminação entre grupos neste ECR, poucos pacientes trocaram de tratamento ao longo de todo acompanhamento (5 anos), sendo esse fator previsto em protocolo e de acordo com regulamentações éticas. O estudo PEONY [40, 46] foi considerado como de boa qualidade metodológica (baixo risco de viés) para todos os desfechos (Quadro 10).

Quadro 10. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados – RoB 2.0

Estudo	Desfechos*	Randomização	Desvio intervenção pretendida	Dados resultados faltantes	Mensuração desfecho	Seleção resultado	Viés global
Gianni, 2012 Gianni, 2016 [35, 36]	RPC	1	2		2	5	Algumas preocupações
	Resposta clínica	1	2		2	5	Algumas preocupações
	SLP, SLD	1	3			5	Algumas preocupações
	Eventos adversos (gerais, sérios)	1	3,4			5	Algumas preocupações
	Descontinuação	1	3,4			5	Algumas preocupações
Shao, 2020 Huang, 2024 [40, 46]	RPC		6				Baixo risco de viés
	Resposta clínica		6				Baixo risco de viés
	SG, SLE, SLD						Baixo risco de viés
	Eventos adversos (gerais, sérios)		4				Baixo risco de viés
	Descontinuação		4				Baixo risco de viés

Legenda: Baixo risco de viés Algumas preocupações Alto risco de viés
Explicação:

*Dados de sobrevidas (independentemente do tipo) e dados para eventos adversos (relacionados ao tratamento ou sérios) foram agrupados na avaliação do risco de viés para facilitar a interpretação

1: Estudos de desenho aberto (*open-label*) e com informações restritas quanto ao sigilo da alocação

2: Avaliação de desfecho subjetivo em 12 meses realizada por único investigador. Entretanto, menciona-se que o investigador era independente e cegado para os resultados.

3: Reportada potencial contaminação entre grupos (3 pacientes trocaram de tratamentos durante estudo de acompanhamento). Entretanto, trata-se de um número pequeno de pacientes e deve-se considerar as questões éticas previstas em protocolo.

4: Desfechos subjetivos, muitos deles reportados pelos pacientes sujeitos a maior viés em ECR abertos

5: Realização de análises adicionais (subgrupos) não previstas em protocolo (alteração do plano estatístico).

6: Avaliação de desfecho subjetivo em 12 meses realizada por comitê independente externo

6.5. Síntese dos resultados

6.5.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

A avaliação dos efeitos da tecnologia teve como foco os resultados provenientes dos 2 ECR (NeoSphere e PEONY), restringindo os resultados à comparação de interesse para este parecer: combinação de pertuzumabe e trastuzumabe + quimioterapia vs. trastuzumabe isolado + quimioterapia. Ressalta-se que a única via de administração para a tecnologia em análise reportada nos estudos foi a intravenosa (nenhum ECR avaliou diretamente a via subcutânea). Ademais, o regime quimioterápico utilizado em ambos os estudos foi o docetaxel (taxano). Nenhum outro regime quimioterápico foi avaliado.

Considerando a existência de importante heterogeneidade e diferenças entre os ECR NeoSphere e PEONY, tais como características basais da população, incluindo origem geográfica (asiáticos vs. ocidentais), nuâncias no diagnóstico e classificação do tumor (inicial, localmente avançado/inflamatório), tratamento prévio ou não com quimioterapia antes da neoadjuvância e definição e reporte de desfechos, em especial RPC e sobrevidas, não foram realizadas meta-análises pelo NATS. Portanto, os resultados foram apresentados como reportados pelos autores dos estudos, sendo conduzidos pelos pareceristas, quando necessário, cálculos adicionais para comparação estatística de grupos de amostras independentes (estatística descritiva por meio dos testes exato de Fisher ou qui-quadrado; $p \leq 0,05$ considerado estatisticamente significativo).

Os desfechos clínicos reportados de maneira comparativa nos ECR e considerados nessa seção foram: sobrevidas, RPC, resposta clínica, eventos adversos gerais e sérios e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos. Não foram encontrados estudos avaliando qualidade de vida da população.

Desfecho 1: SG em 5 anos

Somente o estudo PEONY reportou dados de sobrevida global após 5 anos de acompanhamento das pacientes asiáticas. Foram reportadas $n=12/219$ (5,5%) mortes (por qualquer motivo) no grupo pertuzumabe e trastuzumabe intravenoso com quimioterapia vs. $n=11/110$ (10%) mortes no grupo trastuzumabe intravenoso com quimioterapia. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos, com valores de SG de 93,9% vs.

90,0% para a combinação intravenosa de anticorpos vs. trastuzumabe intravenoso isolado, respectivamente (diferença de 3,9%; *hazard ratio* – HR de 0,53 [95% IC 0,23-1,19]; p=0,262) [40, 46].

Desfecho 2: SLP em 5 anos

Somente o estudo NeoSphere reportou dados de sobrevida livre de progressão após 5 anos de acompanhamento. Neste período, n=17/107 (16%) dos pacientes em uso da combinação intravenosa pertuzumabe e trastuzumabe com quimioterapia vs. n=19/107 (18%) em uso de trastuzumabe intravenoso com quimioterapia progrediram ou morreram por motivos relacionados à doença/tratamento. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos em avaliação, com valores de SLP de 86,0% vs. 81,0%, respectivamente (diferença de 5%; HR de 0,69 [95% IC 0,34-1,40]; p>0,05) [35, 36].

Desfecho 3: SLE em 5 anos

Somente o estudo PEONY reportou dados de sobrevida livre de eventos (qualquer tipo de evento, incluindo progressão locorregional antes da cirurgia, recorrência após a cirurgia, metástase distante, metástase com envolvimento do sistema nervoso central e morte) após 5 anos de acompanhamento das pacientes asiáticas. Neste período, n=32/219 (14,6%) das pacientes em uso da combinação intravenosa pertuzumabe e trastuzumabe com quimioterapia vs. n=27/110 (24,5%) em uso de trastuzumabe intravenoso com quimioterapia tiveram alguma progressão, recorrência ou morte. O uso da combinação de anticorpos levou, portanto, a melhores resultados para este desfecho geral comparado ao trastuzumabe intravenoso isolado com valores de SLE de 84,8% vs. 73,7%, respectivamente (diferença de 11,1%; HR de 0,53 [95% IC 0,32-0,89]; p=0,027) nesta população [40, 46].

Desfecho 4: SLD em 5 anos

Sobrevida livre de doença, avaliada após o procedimento cirúrgico nas pacientes que passaram por neoadjuvância, foi reportado pelos 2 ECR em análise. Os resultados, entretanto, foram divergentes entre os estudos, provavelmente devido às definições e reporte deste desfecho, e características da população:

- **NeoSphere:** não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a combinação intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe em associação com docetaxel vs. trastuzumabe intravenoso isolado com docetaxel, com taxas de 84% [95% IC 72-91] vs. 81% [95% IC 72-88], respectivamente (diferença de 3% com um HR 0,60 [95% IC 0,28-1,27]; p>0,05). [35, 36].
- **PEONY:** o uso da combinação intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe em associação com docetaxel foi associada a uma maior taxa de SLD em comparação ao trastuzumabe intravenoso isolado com docetaxel: 86,0%

vs. 75,0%; respectivamente (diferença de 11,0%; HR 0,52 [95% IC 0,30-0,88]; p=0,028) na população asiática [40, 46].

Desfecho 5: RPC em 12 meses

RPC em 12 meses foi o desfecho considerado como primário por ambos os ECR incluídos na análise. Apesar das diferenças gerais entre os dois estudos, ambos demonstraram que o uso combinado de pertuzumabe e trastuzumabe intravenoso apresentou resultados significativamente mais favoráveis ($p < 0,05$) do que o uso de trastuzumabe intravenoso isolado, levando a um aumento nas taxas de RPC entre 17 e 18% aproximadamente:

- O estudo **NeoSphere** definiu a taxa de RPC como sendo a ausência de células neoplásicas invasivas durante a análise microscópica do tumor primário na cirurgia. Essa análise foi realizada com a população ITT por um médico patologista independente e cego. A combinação intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe em associação com docetaxel como quimioterápico levou a um aumento significativo deste desfecho (16,8%) em comparação ao trastuzumabe intravenoso isolado com docetaxel (45,8% vs. 29%; $p = 0,014$) [35, 36].
- O estudo **PEONY** definiu a taxa de RPC como sendo a ausência de câncer invasivo residual na mama e nos linfonodos em pacientes asiáticas. Essa análise foi realizada com a população ITT de maneira independente por um comitê externo. A combinação intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe em associação com docetaxel como quimioterápico levou a um aumento significativo na taxa deste desfecho (17,5%) em comparação ao trastuzumabe intravenoso isolado com docetaxel (39,3% vs. 21,8%; razão de taxa de 1,80 [95% IC 1,22-2,66]; $p = 0,001$) [40, 46].

Destaca-se que, em concordância com a literatura, o NATS entende que, no âmbito da prática clínica em oncologia, estes dados devem ser considerados com cautela [32, 33], especialmente porque taxas de RPC não necessariamente se correlacionam com SLP ou SG - podendo representar desfechos secundários ou substitutos [34].

Desfecho 6: Resposta clínica completa ou parcial em 12 meses

Resposta clínica (completa ou parcial) em 12 meses foi um dos desfechos secundários reportado por ambos os ECR incluídos na análise. De maneira geral, resposta clínica completa refere-se à ausência de evidência de doença em exames físicos e de imagem após o tratamento enquanto a resposta parcial indica uma redução significativa no tamanho do tumor ou extensão da doença. Os resultados reportados foram divergentes entre os ECR, provavelmente devido às definições subjetivas do desfecho, sua avaliação e características da população:

- **NeoSphere:** não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a combinação intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe em associação com docetaxel vs. trastuzumabe intravenoso isolado com docetaxel para as taxas de resposta clínica: 88,1% [95% IC 80,2-93,7] vs. 79,8% [95% IC 70,5-87,2],

respectivamente. Para além da sobreposição dos intervalos de confiança (evidenciando não existir diferenças entre tratamentos), os pareceristas calcularam o $p=0,109$ [35, 36].

- **PEONY:** o uso da combinação intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe em associação com docetaxel foi associada a uma maior taxa de resposta clínica completa ou parcial em comparação ao trastuzumabe intravenoso isolado com docetaxel (88,5% vs. 78,2%; com análise estatística adicional realizada pelos pareceristas do NATS resultando em $p=0,012$) na população-alvo asiática [40, 46].

6.5.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 1: Eventos adversos gerais

Não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre a tecnologia em avaliação e o comparador para incidência de qualquer evento adverso em até 5 anos em ambos os ECR:

- **NeoSphere:** combinação intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe em associação com docetaxel vs. trastuzumabe intravenoso isolado com docetaxel: 100% vs. 98% (cálculo adicional realizado pelos pareceristas resulta em $p=0,497$) [35, 36].
- **PEONY:** combinação intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe em associação com docetaxel vs. trastuzumabe intravenoso isolado com docetaxel: 100% vs. 99% (cálculo adicional realizado pelos pareceristas resulta em $p=0,335$) [40, 46].

Os pareceristas do NATS sumarizaram, no Quadro 11, os eventos adversos mais frequentes (acima de 20% de incidência) reportados nos estudos. Não foram observadas diferenças entre tratamentos para a maior parte dos eventos, exceto diarreia, que foi mais prevalente no grupo que fez uso da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe.

Quadro 11. Taxas dos principais eventos adversos gerais reportados nos ensaios clínicos randomizados (ECR)

Estudo, ano	Intervenções	Alopecia	Neutropenia	Leucopenia	Anemia	Nausea	Diarreia	Vômito	Inflam. mucosa	Rash
Gianni, 2012 Gianni, 2016 [35, 36]	P IV + T IV + D T IV + D	68% 70% $p=0,767$	64% 75% $p=0,092$	--	--	66% 65% $p=0,885$	51% 38% $p=0,050$	36% 29% $p=0,244$	31% 26% $p=0,449$	28% 24% $p=0,534$
Shao, 2020 Huang, 2024 [40, 46]	P IV + T IV + D T IV + D	53% 51% $p=0,752$	71% 66% $p=0,428$	62% 61% $p=0,858$	34% 33% $p=0,890$	39% 36% $p=0,702$	41% 17% $p=0,001$	--	--	--

Legenda:

Regimes: T IV: trastuzumabe intravenoso; P IV: pertuzumabe intravenoso; D: docetaxel
Cálculo de valor de p realizado pelo NATS

Desfecho 2: Eventos adversos sérios ou graves

Não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre a tecnologia em avaliação e o comparador para incidência de eventos adversos sérios ou graves (grau 3 ou superior) em até 5 anos nos dois ECR:

- **NeoSphere:** combinação intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe em associação com docetaxel vs. trastuzumabe intravenoso isolado com docetaxel: 81,0% vs. 73,0% (cálculo adicional realizado pelos pareceristas resulta em $p=0,143$) [35, 36].
- **PEONY:** combinação intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe em associação com docetaxel vs. trastuzumabe intravenoso isolado com docetaxel: 70,6% vs. 68,2% (cálculo adicional realizado pelos pareceristas resulta em $p=0,647$) [40, 46].

Os pareceristas do NATS resumiram, no Quadro 12, os eventos adversos grau 3 ou superior mais frequentes reportados nos estudos (sem diferenças entre tratamentos).

Quadro 12. Taxas dos principais eventos adversos sérios/graves reportados nos ensaios clínicos randomizados (ECR)

Estudo, ano	Intervenções	Neutropenia	Neutropenia febril	Leucopenia	Anemia	Menstruação irregular
Gianni, 2012, 2016 [35, 36]	P IV + T IV + D	55%	11%	6%	--	4%
	T IV + D	66%	9%	12%		6%
Shao, 2020 Huang2024 [40, 46]	P IV + T IV + D	60%	5%	35%	4%	3,7%
	T IV + D	55%	3,5%	34%	4,5%	0%
		$p=0,093$	$p=0,652$	$p=0,090$	$p=0,860$	$p=0,748$
		$p=0,519$	$p=0,564$	$p=0,979$		$p=0,056$

Legenda:

Regimes: T IV: trastuzumabe intravenoso; P IV: pertuzumabe intravenoso; D: docetaxel
Cálculo de valor de p realizado pelo NATS

Desfecho 3: Descontinuação de tratamento devido a eventos adversos

Casos de descontinuação de tratamento foram raros nos estudos (taxas inferiores a 5%). Não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre a tecnologia em avaliação e o comparador para esse desfecho em até 5 anos nos dois ECR:

- **NeoSphere:** combinação intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe em associação com docetaxel vs. trastuzumabe intravenoso isolado com docetaxel: 5% vs. 0% (cálculo adicional realizado pelos pareceristas resulta em $p=0,060$). Os casos descontinuação de tratamento com a combinação de anticorpos foram devido a: disfunção ventricular esquerda ($n=3/107$), hipersensibilidade ao medicamento ($n=1/107$) e hérnia abdominal ($n=1$). Uma morte ($n=1/107$) por hepatite fulminante foi reportada neste estudo no grupo em uso de neoadjuvância com pertuzumabe e trastuzumabe + quimioterapia [35, 36].

- **PEONY:** combinação intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe em associação com docetaxel vs. trastuzumabe intravenoso isolado com docetaxel: 1% vs. 0% (cálculo adicional realizado pelos pareceristas resulta em $p=0,553$ [40, 46]. Os motivos específicos de descontinuação não foram reportados

6.6. Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade geral da evidência final foi feita seguindo o GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), como recomendado pelo Ministério da Saúde [26]. A confiabilidade na evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito (muito baixa, baixa, moderada ou alta). Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade para cada um dos desfechos é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é de muito baixa qualidade, estudos futuros com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados. Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta GRADE (Quadro13).

Para essa avaliação, foram utilizados, sempre que possível, dados sintetizados dos estudos primários pelo próprio NATS. A confiança geral na evidência variou entre muito baixa a moderada, tendo sido rebaixada, principalmente, devido ao risco de viés (desfechos subjetivos sujeitos a viés do pesquisador em estudos abertos), imprecisão – pela escassez de ECR disponíveis, baixo número de eventos nos desfechos de segurança e extensos intervalos de confiança (95% IC) que levam a resultados substancialmente incertos, e evidência indireta proveniente de um ECR conduzido na Asia-Pacífico (dificuldade de extrapolação de dados para a população brasileira).

Quadro 13. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE

Avaliação da Qualidade								Efeito		Qualidade evidência	Importância
Nº estudos	Desenho estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras	Intervenção N/total	Comparador N/total	95% IC		
Comparação: combinação intravenosa pertuzumabe e trastuzumabe associado a quimioterapia (docetaxel) vs. trastuzumabe intravenoso associado a quimioterapia (docetaxel) População: CM HER2-positivo inicial não metastático em condição de neoadjuvância											
Desfecho: RPC em 12 meses (definido como desfecho primário nos ECR)											
2	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave ^b	Não grave	--	133/326	55/217	NeoSphere: 45,8% vs. 29%; p=0,014 PEONY: 39,3% vs. 21,8%; p=0,001	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Desfecho: Resposta clínica completa/parcial em 12 meses											
2	ECR	Grave ^a	Grave ^c	Não grave ^b	Não grave	--	283/320	165/209	NeoSphere: 88,1% vs. 79,8%; p=0,109* PEONY: 88,5% vs. 78,2%; p=0,012*	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Desfecho: SG em 5 anos											
1	ECR	Grave ^a	Não grave	Grave ^d	Grave ^e	--	--	--	PEONY: 93,9% vs. 90,0%; HR 0,53 [95% IC 0,23-1,19]; p=0,262	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Desfecho: SLP em 5 anos											
1	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^{e,f}	--	--	--	NeoSphere: 86,0% vs. 81,0%; HR 0,69 [95% IC 0,34-1,40]; p>0,05	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Desfecho: SLE em 5 anos											
1	ECR	Grave ^a	Não grave	Grave ^d	Não grave	--	--	--	PEONY: 84,8% vs. 73,7%; HR 0,53 [95% IC 0,32-0,89]; p=0,027	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Avaliação da Qualidade								Efeito		Qualidade evidência	Importância
Nº estudos	Desenho estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras	Intervenção N/total	Comparador N/total	95% IC		

Desfecho: SLD em 5 anos

2	ECR	Grave ^a	Grave ^c	Não grave ^b	Não grave	--	--	--	NeoSphere: 84% vs. 81%; HR 0,60 [95% IC 0,28-1,27]; p>0,05 PEONY: 86% vs. 75%; HR 0,52 [95% IC 0,30-0,88]; p=0,028	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-----	--------------------	--------------------	------------------------	-----------	----	----	----	---	---------------	---------

Desfecho: eventos adversos gerais

2	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave ^b	Grave ^f	--	325/325	214/217	NeoSphere: 100% vs. 98%; p=0,497* PEONY: 100% vs. 99%; p=0,335*	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	------------------------	--------------------	----	---------	---------	--	---------------	------------

Desfecho: eventos adversos sérios/graves (grau 3 ou superior)

2	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave ^b	Grave ^f	--	241/325	153/217	NeoSphere: 81% vs. 73%; p=0,143* PEONY: 70,6% vs. 68,2%; p=0,647*	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	------------------------	--------------------	----	---------	---------	--	---------------	------------

Desfecho: descontinuação devido a eventos adversos

2	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave ^b	Grave ^f	--	7/325	2/217	NeoSphere: 5% vs. 0%; p=0,060* PEONY: 1% vs. 0%; p=0,553*	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	------------------------	--------------------	----	-------	-------	--	---------------	------------

Legenda: Critérios do GRADE avaliados: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação ou outros. IC: intervalo de confiança 95%, ECR: ensaio clínico randomizado, HR: hazard ratio, RPC: resposta patológica completa, SG: sobrevida global, SLE: sobrevida livre de eventos, SLP: sobrevida livre de progressão, SLD: sobrevida livre de doença

*Resultados calculados adicionalmente pelo NATS

- Um dos ECR (NeoSphere) apresenta moderado risco de viés em especial por potencial desvio das intervenções pretendidas (ausência de cegamento, mensuração dos resultados). Ademais, os desfechos de RPC e sobrevidas têm definições e avaliações ligeiramente diferentes entre os ECR, dependendo do parecer de um médico patologista/pesquisador (confiança rebaixada por risco de viés).
- Características basais dos subgrupos populacionais podem diferir da população de mundo real, considerando que um dos ECR (PEONY) tem origem na Ásia-Pacífico – potencial evidência indireta. O NATS não rebaixou a confiança neste domínio para este desfecho em específico por entender que a direção do efeito dos estudos individuais é igual ao efeito global, porém, considerou como uma limitação importante e que pode condicionar a interpretação de resultados e extrapolação para o cenário no Brasil.
- Heterogeneidade importante entre os estudos, o que pode ter causado divergência nos resultados: direções dos efeitos opostas (confiança rebaixada por inconsistência).
- Características basais dos subgrupos populacionais podem diferir da população de mundo real, considerando que um dos ECR (PEONY) tem origem na Ásia-Pacífico (confiança rebaixada por evidência indireta).
- Resultados provenientes de um único ECR, sem diferenças estatisticamente significativas entre grupos de tratamento - intervalo de confianças extenso (confiança rebaixada por imprecisão)
- Resultados provenientes de poucos ECR (1-2) com baixo número de eventos; desfecho subjetivo e sem padronização no reporte.

6.7. Evidências adicionais: revisão narrativa complementar

De maneira complementar, foram conduzidas buscas manuais para reunir potenciais resultados de estudos provenientes de estudos sobre os efeitos da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe (intravenoso ou subcutâneo) com quimioterapia para população-alvo com CM HER2-positivo em neoadjuvância. Os dados foram sumarizados no Quadro 14.

Dois estudos observacionais comparativos foram encontrados. Beitsch et al 2017 [47] avaliaram uma coorte de 308 pacientes nos Estados Unidos (estudo multicêntrico; entre 2011 e 2014, com dados do *Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial* - NBRST). Destas, 297 receberam neoadjuvância com terapia alvo HER2 em CM (independente do estadio da doença) antes da cirurgia: 119 foram tratadas com a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe intravenoso e regime quimioterápico e 179 com trastuzumabe intravenoso e quimioterapia. Similar ao que foi reportado nos ECR pivotais, NeoSphere e PEONY com população restrita a CM HER2-positivo inicial, maiores taxas de RPC foram observadas no grupo em uso da terapia dupla vs. trastuzumabe isolado: 75,8% [95% IC 64,2-84,5%] vs. 56,8% [95% IC 46,8-66,3] respectivamente; $p=0,019$. Por outro lado, o estudo de Vieira et al., 2023 [48], que avaliou duas coortes retrospectivas (2012 a 2015 e 2015 a 2017; $n=94$ pacientes) em um único centro em Portugal, não encontrou diferenças estatisticamente significativas nas taxas de RPC do tumor primário de mulheres com CM HER2-positivo tratadas com pertuzumabe e trastuzumabe intravenoso e docetaxel vs. trastuzumabe intravenoso e docetaxel (50% vs. 40,7% respectivamente; $p=0,372$), apesar de maiores respostas no grupo com terapia dupla. Os autores destacam ainda que alguns eventos adversos, como diarreia, rash e astenia/fadiga, foram mais prevalentes na população com terapia dupla, enquanto eventos, como anemia e neutropenia, foram mais reportados no grupo em uso de trastuzumabe com docetaxel (Quadro 14).

Dois ECR (FeDeriCa e PhranceSCa) avaliaram a não-inferioridade e preferências de uso, respectivamente, da combinação em dose fixa subcutânea (foco deste parecer) de pertuzumabe e trastuzumabe vs. combinação intravenosa destes medicamentos. O estudo FeDeriCa (Tan et al., 2021) [31] é um ECR de fase III, aberto, internacional e multicêntrico (19 países, incluindo Brasil) de não-inferioridade, avaliando pacientes com CM HER2-positivo, operável, localmente avançado ou inflamatório (estadio II ou III). As pacientes foram randomizadas para receber em neoadjuvância combinação intravenosa de pertuzumabe (dose de ataque de 840 mg; doses de manutenção de 420 mg) e trastuzumabe (dose de ataque de 8 mg/kg; doses de manutenção de 6 mg/kg) ($n=252$) ou de pertuzumabe e trastuzumabe para injeção subcutânea (1200 mg de pertuzumabe e 600 mg de trastuzumabe em dose de ataque, seguido por 600 mg de pertuzumabe mais 600 mg de trastuzumabe de doses de manutenção) ($n=248$). Ambos os tratamentos foram administrados a cada 3 semanas com quimioterapia neoadjuvante composta por taxano (docetaxel ou paclitaxel). O objetivo do estudo foi avaliar a não-inferioridade (no ciclo 7 e quanto a concentração plasmática de pertuzumabe sérico) das formulações (avaliada pelo limite inferior do IC bilateral de 90% da razão geométrica média; margem pré-especificada em 0,8). Os resultados confirmaram que a combinação subcutânea é não-inferior à formulação intravenosa (concentração

de pertuzumabe sério de 1,22 (90% CI 1,14–1,31); concentração de trastuzumabe sérico de 1,33 (90% CI 1,24–1,43). De acordo com os autores, as formulações também têm perfil de segurança similar, com taxas próximas de eventos adversos (sendo os mais reportados: neutropenia, neutropenia febril e diarreia). Por sua vez, o ECR PhranceSCa (fase II, aberto, multicêntrico e cruzado (*cross-over*)) publicado por O’Shaughnessy, 2021 [38], teve por objetivo primário avaliar a preferência das pacientes e percepção dos profissionais de saúde quanto ao uso da injeção subcutânea em comparação com as apresentação isolada intravenosa em pacientes adultas com CM HER2-positivo que concluíram o tratamento neoadjuvante e foram submetidas a cirurgia (randomizadas 1:1). Cerca de 85% das pacientes (95% IC 78,5-90,2%) preferiam a formulação subcutânea, sendo as principais razões a redução de tempo clínico (n=119/160) e conforto na administração (n=73/160). Cerca de 87% das pacientes escolheram permanecer com o uso da formulação subcutânea. De acordo com a percepção dos profissionais de saúde, o tempo médio de tratamento/infusão foi menor no grupo em uso da terapia subcutânea (33 a 50 minutos) comparada à formulação intravenosa (130 a 300 minutos). Ambos os tratamentos foram bem tolerados pelas pacientes (baixas taxas de eventos adversos graves < 5%) (Quadro 14).

Por fim, outros dois estudos clínicos (BERENICE e TRYAPHENA) trouxeram evidências adicionais sobre o perfil em longo prazo da neoadjuvância intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe com diferentes combinações de quimioterapias (com ou sem antraciclina ou diferentes taxanos) em CM HER2-positivo inicial. O estudo BERENICE, publicado por Swain et al. 2018 e Dang et al., 2022 [39, 49], é um ensaio não-randomizado, fase II, aberto, multicêntrico cujos pacientes (n=391) receberam: (i) doxorrubicina + ciclofosfamida a cada 2 semanas × 4 seguido de paclitaxel a cada 3 semanas × 12; ou (ii) 5-fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida a cada 3 semanas × 4 seguido de docetaxel a cada 3 semanas × 4. Pertuzumabe e trastuzumabe intravenoso (a cada 3 semanas) foi iniciado em ambos os grupos desde o início do taxano até após a cirurgia (1 ano acompanhamento). As taxas de RPC foram similares entre os grupos: 61,8% (IC 95% 54,7-68,6) e 60,7% (95% IC 53,6-67,5), respectivamente. Poucos eventos adversos cardiovasculares foram reportados (taxas de declínio de ejeção ventricular e insuficiência cardíaca inferiores a 2% em cada grupo). O ECR TRYAPHENA, de fase II, aberto, internacional, multicêntrico (incluindo centros no Brasil) publicado por Schneeweiss et al., 2018 [37], teve como foco a avaliação da segurança cardíaca dos tratamentos. Ao todo, 225 pacientes com CM HER2-positivo localmente avançado, operável ou inflamatório sem uso prévio de trastuzumabe, quimioterapia ou radioterapia foram incluídas e randomizadas (1:1:1) para receber: (i) 3 ciclos de 5- fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida seguidos de 3 ciclos de docetaxel - todos administrados com pertuzumabe e trastuzumabe; ii) 3 ciclos de 5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida isolado seguido de 3 ciclos de docetaxel - administrados com trastuzumabe e pertuzumabe; iii) 6 ciclos de docetaxel, carboplatina e trastuzumabe e pertuzumabe. Eventos adversos graves foram reportados em 3%, 4% e 5% das pacientes, respectivamente (sem diferenças estatisticamente significativas entre grupos). Taxas de SLD em 5 anos foram similares entre tratamentos (87%, 88% e 90%, respectivamente), assim como as taxas de SLP (89%, 89% e 87%, respectivamente), demonstrando que diferentes combinações de quimioterápicos em regimes de terapia dupla com pertuzumabe e trastuzumabe são bem tolerados e apresentam eficácia semelhante (Quadro 14).

Quadro 14. Evidência adicional do uso da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe com quimioterapia

Estudo, ano	Acrônimo	Desenho	Objetivo	Intervenções	Principais resultados
Ensaio observacionais: combinação IV pertuzumabe e trastuzumabe + quimioterapia vs. trastuzumabe IV + quimioterapia					
Beitsch, 2017 [47]	--	Estudo de fase IV com dados do <i>Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST)</i> - EUA	Comparar as taxas de RPC de 297 pacientes com CM HER2 positivo entre 2011-2014 de acordo com tratamentos de neoadjuvância	P + T IV (n=119) T IV (n=179)	<ul style="list-style-type: none"> Maiores taxas de RPC na terapia dupla comparada ao trastuzumabe sozinho: 50/66 (75,8% [95% IC 64,2-84,5%]) vs. 54/95 (56,8% [95% IC 46,8-66,3]); p=0,019
Vieira, 2023 [48]	--	2 coortes retrospectivas (2012 a 2015 e 2015 a 2017) em um centro em Portugal	Avaliar a segurança e efetividade da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe e docetaxel no tratamento neoadjuvante de CM HER2-positivo	dC + T IV + D (n=54) dC + P + T IV + D (n=40)	<ul style="list-style-type: none"> Similares taxas de RPC do tumor primário entre tratamentos, de 22/54 (40,7%) vs. 20/40 (50%), respectivamente (p=0,372) Eventos adversos do tipo diarreia (20,4% vs. 40,5%), rash (5,6% vs. 27,5%) e astenia ou fadiga (9% vs. 18%) foram mais prevalentes no grupo tratado com a terapia dupla Eventos do tipo neutropenia (37,0% vs. 12,5%) e anemia (87,0% vs. 72,5%) foram mais prevalentes no grupo com trastuzumabe isolado
Estudos clínicos de equivalência/não-inferioridade e preferência: combinação SC vs. combinação IV					
Tan 2021 [31]	FeDeriCa NCT03493854	ECR fase III, aberto, multicêntrico, de não inferioridade	Avaliar a farmacocinética, eficácia e segurança da neoadjuvância pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea vs. Formulação intravenosa em CM HER2-positivo inicial	P + T IV (n=252) P + T SC (n=248)	<ul style="list-style-type: none"> Concentrações séricas do pertuzumabe na formulação subcutânea não inferiores à via intravenosa (proporção geométrica (1,22; IC 90% 1,14-1,31). Eventos adversos similares entre tratamentos, sendo os mais comuns: neutropenia (13% vs. 14%), neutrofilia (12% vs. 11%), neutropenia febril (6% vs. 6%), diarreia (5% vs. 7%), respectivamente

Estudo, ano	Acrônimo	Desenho	Objetivo	Intervenções	Principais resultados
O'Shaughnessy, 2021 [38]	PHranceSCa NCT03674112	ECR fase II, aberto, multicêntrico, <i>cross-over</i>	Avaliar preferências dos pacientes pela combinação pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea em CM HER2-positivo inicial	P + T IV → P + T SC (n=80) P + T SC → P + T IV (n=80)	<ul style="list-style-type: none"> 85% das pacientes preferiram via subcutânea (redução do tempo clínico e conforto na administração) 88% das pacientes ficaram satisfeitas com a injeção subcutânea 87% das pacientes escolheram continuar com a injeção subcutânea 95% dos profissionais de saúde perceberam que tempo médio de sala e infusão foi menor para via subcutânea (33-55 min) vs. intravenosa (130-300 min) 75% dos profissionais de saúde reportaram flexibilidade no preparo com formulação subcutânea Taxas de eventos adversos graves menor que 5% em ambos os grupos
Estudos clínicos: combinação IV pertuzumabe + trastuzumabe + quimioterapia vs. diferentes regimes terapêuticos					
Schneeweiss, 2018 [37]	TRYPHAENA NCT00976989	ECR, fase II, aberto, internacional, de segurança	Eficácia e segurança em longo prazo da neoadjuvância com pertuzumabe e trastuzumabe e quimioterapia (com ou sem antraciclina) em CM HER2-positivo inicial	FEC + P + T IV → P + T IV + D (n=73) FEC → P + T IV + D (n=75) DCT + P (n=77)	<ul style="list-style-type: none"> SLD em 5 anos de 87%, 88% e 90%, respectivamente SLP em 5 anos de 89%, 89% e 87%, respectivamente Eventos adversos graves reportados em 3%, 4% e 5% dos pacientes, respectivamente
Swain, 2018 Dang, 2022 [39, 49]	BERENICE NCT02132949	EC, fase II, aberto, internacional, de segurança	Avaliar segurança cardiovascular de pertuzumabe e trastuzumabe antes da cirurgia em combinação com dois tipos diferentes de quimioterapias (antraciclina)	dC → P + T IV + pac (n=199) FEC → P + T IV + D (n=201)	<ul style="list-style-type: none"> 6,5% e 2,0% dos pacientes, respectivamente, tiveram um declínio da fração de ejeção ventricular 1,5% e 0% dos pacientes, respectivamente, tiveram insuficiência cardíaca Taxas de RPC foram de 61,8% e 60,7%, respectivamente.

Legenda:

Regimes: T: trastuzumabe intravenoso; P: pertuzumabe intravenoso; P + T SC: combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea; D: docetaxel; FEC: fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida; C: carboplatina; dC: doxorubicina com ciclofosfamida; pac: paclitaxel; RPC: resposta patológica completa; SLD: sobrevida livre de doença; SLP: sobrevida livre de progressão; EUA: Estados Unidos

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Uma vez que não existem estudos primários na literatura científica comparando diretamente a exata tecnologia foco deste parecer (combinação pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea em neoadjuvância para CM HER2-positivo inicial) vs. o comparador disponível no SUS (trastuzumabe), assumiu-se um perfil de eficácia e segurança não-inferior ao da formulação dupla intravenosa (pertuzumabe e trastuzumabe), tendo por base os resultados dos ECR FeDeriCa e PhranceSCa - considerados como evidência adicional neste documento. Estes estudos demonstram uma preferência significativamente superior por parte das pacientes e dos profissionais de saúde no uso da formulação subcutânea, sobretudo por motivos de conforto e menor tempo de infusão e clínico, sendo uma opção para otimizar o atendimento ao paciente em seu local de tratamento.

Assim, evidências primárias dos efeitos da combinação intravenosa pertuzumabe e trastuzumabe (associado em especial a quimioterapia com taxanos) vs. trastuzumabe intravenoso (associado a quimioterapia com taxanos) são provenientes de 2 ECR pivotais (fase II NeoSphere e fase III PEONY [conduzido na Ásia-Pacífico]) e complementadas por 2 estudos observacionais que não demonstram diferenças relevantes entre tratamentos, em termos de resultados em desfechos duros de eficácia (SG e SLP em 5 anos de acompanhamento). A combinação dupla de anticorpos monoclonais com docetaxel, entretanto, está associada a uma maior RPC em até 12 meses quando comparada ao trastuzumabe isolado com docetaxel (diferenças entre 17 e 18%), o que pode impactar em ganhos de sobrevida. Estes dados devem ser interpretados com cautela, uma vez que RPC pode não se correlacionar com eventos de sobrevida (desfecho substituto). Resultados divergentes entre os estudos foram encontrados para os desfechos de SLD em 5 anos e resposta clínica (completa ou parcial) em 12 meses.

O perfil de segurança da combinação intravenosa vs. trastuzumabe intravenoso isolado foi similar, tanto para incidência de eventos adversos gerais relacionados ao tratamento (sendo os principais alopecia [taxas entre 50 e 70%], neutropenia [60 a 70%], náusea [40 a 65%] e diarreia [sendo este evento mais prevalente na terapia dupla em 40 a 50% dos casos vs. terapia com trastuzumabe isolado em 17 a 30% - o que deve ser ponderado na decisão clínica]), quanto para eventos adversos sérios ou graves. Os tratamentos foram bem tolerados pelos pacientes com baixas taxas de descontinuação por eventos adversos (inferior a 5%). Não foram observados riscos ou resultados negativos de relevância clínica com uso da combinação intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe, representando uma potencial alternativa para o tratamento neoadjuvante para CM HER2-positivo inicial.

Considerando algumas inconsistências no reporte de dados dos ECR (especialmente na definição e mensuração dos desfechos), imprecisão de alguns resultados (sem diferença estatisticamente significativa, largos intervalos de confiança) e potencial evidência indireta pela origem dos estudos (PEONY conduzido na Ásia-Pacífico), a evidência reunida neste parecer foi julgada como de muito baixa a moderada confiança, sugerindo que os resultados sejam ponderados para cada cenário, considerando ainda as necessidades específicas de cada paciente, custos e acesso às diferentes formulações.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

No Quadro 15, são apresentadas as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas do NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do MS [27].

Quadro 15. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Pertuzumabe e trastuzumabe + QT versus trastuzumabe + QT	Adequado
População em estudo e Subgrupos	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	Adequado
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	<i>Lifetime</i> (50 anos)	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustado pela qualidade (QALY) e anos de vida ganho (LY)	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	<i>“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”</i>	Parcialmente adequado (discutido na sequência)
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Modelo probabilístico de Markov	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análises de sensibilidade determinística e probabilística	Parcialmente adequado (discutido na sequência).

O demandante realizou uma análise de custo-efetividade para avaliar o uso da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento neoadjuvante (pré-cirurgia) de pacientes com CM HER2-positivo na perspectiva do SUS.

O tratamento neoadjuvante com essa combinação pode ser feito a cada 3 semanas durante 3 a 6 ciclos. Na análise, o demandante considerou 4 ciclos na fase neoadjuvante. Não ficou claro se o número de ciclos foi testado em análise de sensibilidade (quadro abaixo).

Quadro 16. Posologia da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe.

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

Fonte: material do demandante

O comparador considerado foi trastuzumabe + quimioterapia, a cada 3 semanas durante 4 ciclos (Quadro 17).

Quadro 17. Posologia do 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.

Fonte: material do demandante

Além disso, no documento do demandante (item 5.1.3), é citado que “Pertuzumabe, trastuzumabe e taxano devem ser administrados sequencialmente”. Com base nesse trecho, entende-se que quimioterapia foi aplicada em ambos os braços avaliados. Entretanto, não está claro quais quimioterápicos (taxanos) foram considerados para o braço comparador e intervenção.

O horizonte temporal considerado foi *lifetime* (50 anos). O modelo teve ciclos mensais e correção de meio ciclo foi aplicada no modelo, assim como taxa de desconto de 5%.

Um modelo de Markov foi desenvolvido, o qual está ilustrado na figura abaixo.

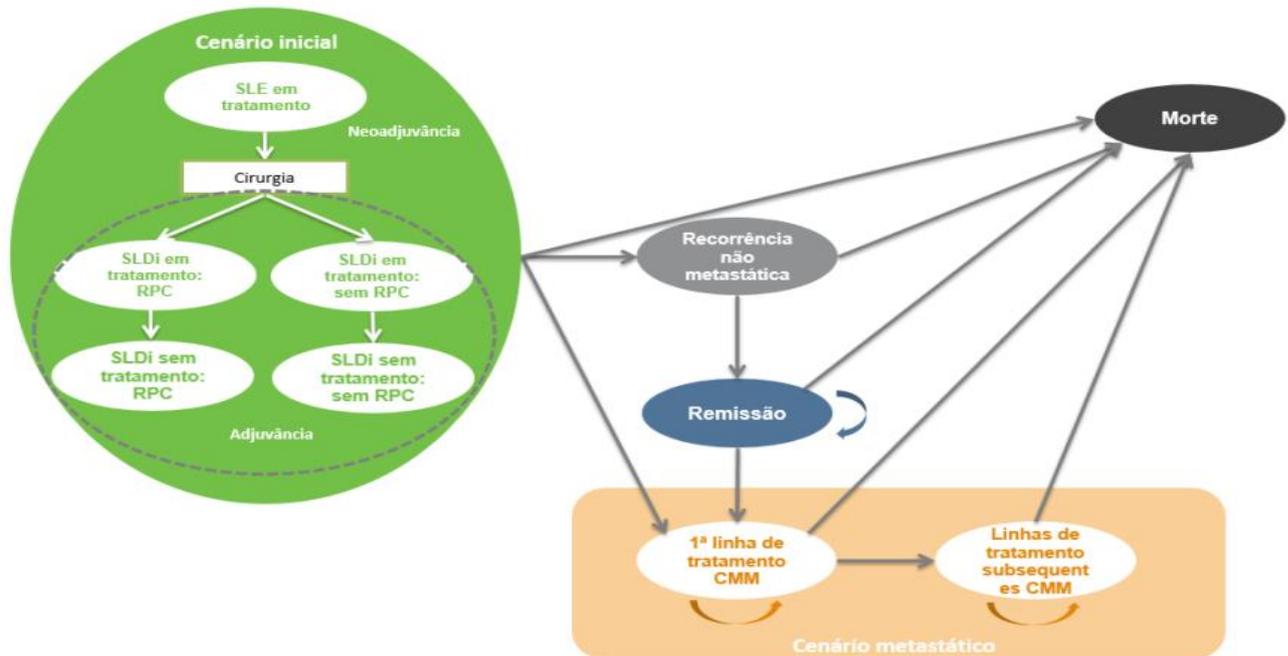


Figura 2. Modelo de Markov.

Fonte: material do demandante

Os pacientes iniciam no estado SLE (tratamento neoadjuvante) e, após a cirurgia, estariam em tratamento para a fase adjuvante do modelo (conforme a resposta ao tratamento na fase neoadjuvante).

O modelo do demandante possui o estado de “recorrência não metastática” (recorrência locorregional e CM contralateral), um estado de túnel em que os pacientes residem por um ano (exceto se forem a óbito), definido como sendo de 12 meses, e justificado pelo fato de que seria 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”. Neste estado de saúde, os pacientes correm risco de morte e de recorrência metastática. Conforme o relatório, “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”.

A principal entrada de eficácia no modelo foi RPCt (resposta patológica completa total): no estudo NeoSphere [35, 36] um total de 39,3% e 21,5% dos pacientes alcançaram RPC no Grupo de Tratamento B (com pertuzumabe) e no Grupo A (sem pertuzumabe), respectivamente. Na tabela 23 do relatório do demandante, apresenta-se a porcentagem

de “31,3%” para o “braço B”, mas se entende que o valor utilizado seja de “39,3%”. Essas porcentagens se referem à população linfonodo negativo do estudo NeoSphere, de modo que não ficou claro do porquê não foi considerado o dado da população ITT do estudo.

O desfecho RPC total é definido como “como a ausência completa de qualquer doença invasiva residual na mama, independentemente da doença in situ residual”. Na sequência, o relatório descreve que “...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”. Ainda que se entenda a relevância do alcance desse desfecho, dados dos estudos NeoSphere e TRYPHAENA (após longo prazo de acompanhamento) (Quadro 14. Evidência adicional do uso da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe com quimioterapia – item 6.7 do presente documento) indicaram não haver diferenças estatísticas em termos de SLP e SG na comparação entre pertuzumabe e trastuzumabe + quimioterapia versus trastuzumabe + quimioterapia.

A sobrevida no tratamento neoadjuvante foi estimada com base no estudo NeoSphere (risco de recorrência da doença ou morte antes de finalizar o tratamento neoadjuvante) [35, 36]. Após o tratamento neoadjuvante e cirurgia, os pacientes permaneceriam no estado de saúde “sobrevida livre de doença invasiva - SLDi”, desde que permaneçam livres de doença e vivos. É citado que o “modelo estima a sobrevida para aqueles pacientes que atingiram e não atingiram um RPC total conforme os dados do estudo NeoSphere. Foi considerado que os pacientes com RPC total seriam tratados com trastuzumabe (100%) e sem RPC total 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”. Como esses números de difusão de mercado foram baseados na análise de impacto orçamentário (AIO) do relatório de incorporação do TDM-1, seria pertinente a realização de análise de sensibilidade univariada para esta variável (gráfico de tornado, por exemplo) [50, 51]. Outros parâmetros utilizados no modelo estão apresentados no quadro abaixo.

Quadro 18. Parâmetros utilizados no modelo.

Parâmetros	Valores	Fontes
Gerais		
Taxa de desconto – Eficácia	5,0%	Ministério da Saúde
Taxa de desconto – Custos	5,0%	Ministério da Saúde
Horizonte temporal	50	NeoSphere e PEONY
Dados demográficos		
Peso do paciente	65	IBGE – mulheres adultas
Paciente BSA	1,70	Calculado – fórmula de Dubois
Idade do paciente no início do estudo	50	NeoSphere

Creatinina sérica feminina média	0,85	NeoSphere
Utilidade		
SDLi - Em quimioterapia - pertuzumabe + trastuzumabe	0,6960	Lidgren et al. 2007
SDLi - fora do tratamento - pertuzumabe + trastuzumabe + quimioterapia	0,7990	Lidgren et al. 2007
Recorrência locorregional – HP	0,6960	Lidgren et al. 2007
Remissão - pertuzumabe + trastuzumabe + quimioterapia	0,7990	Lidgren et al. 2007
SDLi - Em quimioterapia - trastuzumabe	0,6960	Lidgren et al. 2007
SDLi - Em tratamento / sem quimioterapia - trastuzumabe	0,7990	Lidgren et al. 2007
SDLi - Fora do tratamento - trastuzumabe + quimioterapia	0,7990	Lidgren et al. 2007
Recorrência locorregional - trastuzumabe + quimioterapia	0,6960	Lidgren et al. 2007
Remissão - trastuzumabe + quimioterapia	0,7990	Lidgren et al. 2007
Estado de saúde metastático	0,7692	Lloyd et al. 2004
Estado de saúde metastático progredido	0,5140	Lloyd et al. 2004
Dados neoadjuvantes e adjuvantes, RPC e combinação de tratamento adjuvante		
Taxa de RPC pertuzumabe + trastuzumabe + quimio	0,392523364	NeoSphere
Taxa de RPC trastuzumabe + quimioterapia	0,214953271	NeoSphere
HR para pertuzumabe + trastuzumabe vs trastuzumabe	0,72	Swain
HR para pacientes com RPC vs. pacientes sem RPC - provenientes de análises combinadas	0,32	Swain
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
RPC: Proporção de recorrência metastática para recidiva rápida (trastuzumabe + quimio)	76,80%	CLEOPATRA
RPC: Proporção de recorrência metastática para pós recaída rápida (pertuzumabe + trastuzumabe + quimio)	79,37%	CLEOPATRA
RPC: Proporção de recorrência metastática para pós recaída rápida (trastuzumabe + quimio)	79,37%	CLEOPATRA
Não- RPC: Proporção de recorrência metastática para recidiva rápida (pertuzumabe + trastuzumabe + quimio)	76,80%	CLEOPATRA
Não- RPC: Proporção de recorrência metastática para recidiva rápida (trastuzumabe + quimio)	76,80%	CLEOPATRA
Não- RPC: Proporção de recorrência metastática para pós recaída rápida (pertuzumabe + trastuzumabe + quimio)	79,37%	CLEOPATRA
Não- RPC: Proporção de recorrência metastática para pós recaída rápida (trastuzumabe + quimio)	79,37%	CLEOPATRA
RPC: Probabilidade de morte após SDLi	0,00006	CLEOPATRA
Não- RPC: Probabilidade de morte após SDLi	0,00006	CLEOPATRA
RPC: Proporção máxima de cura	90%	Dado aferido
RPC: A proporção de cura começa a aumentar em (em meses):	36	CLEOPATRA
RPC: Proporção máxima de cura alcançada em (em meses):	120	NICE 2016

Não- RPC: proporção máxima de cura	90%	aferido
Não- RPC: A proporção de cura começa a aumentar em (em meses):	36	NICE 2016
Não- RPC: Proporção máxima de cura alcançada em (em meses):	120	NICE 2016
Sobrevida livre de -progressão (SLP) / Sobrevida global (SG)		
Definição de recaída rápida (em meses)	18	
Probabilidade de morte após recorrência não metastática	0,00006	CLEOPATRA
Probabilidade de recorrência subsequente (de remissão)	0,00757	CLEOPATRA
Probabilidade de morte na recorrência subsequente (de remissão)	0,00006	CLEOPATRA
Recaída rápida - Probabilidade de doença metastática progressiva	0,06959	CLEOPATRA

Fonte: adaptado do material do demandante

Entre os parâmetros listados acima, não ficou clara a proporção de pacientes em tratamento de 1L e 2L metastática (pertuzumabe e trastuzumabe + quimioterapia, trastuzumabe + quimioterapia, apenas quimioterapia), e se foram semelhantes para ambos os braços em avaliação. Com base nos dados apresentados na planilha Excel do demandante, o entendimento é que, para 1L metastática, foi considerada apenas a possibilidade de uso de pertuzumabe e trastuzumabe + quimioterapia. Para a segunda linha, entende-se que foi considerada apenas o uso de quimioterapia.

O modelo considerou, como medidas de efetividade: anos de vida ganho (LY; *life-years*) e ano de vida ajustado pela qualidade (QALY; *quality-adjusted life-years*).

Na página 97 do relatório do demandante, é citado que “a 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”. Entretanto, a distribuição log-normal apresentou os maiores valores de AIC e BIC. A análise visual das curvas não foi possível pela ausência dos gráficos no relatório. Dados de AIC e BIC de outras curvas consideradas na análise não foram apresentados.

Os custos considerados no modelo foram: medicamentos, administração, exames laboratoriais e de imagem, honorários médicos, hospitalização, procedimentos, entre outros. Os custos dos medicamentos estão apresentados no quadro abaixo.

Quadro 19. Custos dos medicamentos.

Tratamentos	Descrição	Composição (mg ou ml)	Preço líquido (R\$)	Preço por mg	Referência
Pertuzumabe					
	IV	420	5.629,27	13,40	Contrato de inexigibilidade
Combinação SC de Pertuzumabe + trastuzumabe (PHESGO) + quimioterapia com taxano					
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
Trastuzumabe biossimilar +PDP					
Frasco pequeno	IV	150	563,49	3,76	BPS

Frasco grande	IV	150	563,49	3,76	BPS
Docetaxel					
Frasco pequeno	IV	20	64,72	3,24	BPS
Frasco grande	IV	80	170,95	2,14	BPS
Paclitaxel					
Frasco pequeno	IV	30	32,00	1,07	BPS
Frasco grande	IV	100	93,19	0,93	BPS
Doxorubicina					
Frasco pequeno	IV	10	41,11	4,11	BPS
Frasco grande	IV	50	37,00	0,74	BPS
Epirubicina					
Frasco pequeno	IV	10	0,00	0,00	BPS
Frasco grande	IV	50	0,00	0,00	BPS
Ciclofosfamida					
Frasco pequeno	IV	50	0,84	0,02	BPS
Frasco grande	IV	1.000	0,00	0,00	BPS
5-FU					
Frasco pequeno	IV	2.500	3,30	0,00	BPS
Frasco grande	IV	5.000	13,99	0,00	BPS
Carboplatina					
Frasco pequeno	IV	150	31,11	0,21	BPS
Frasco grande	IV	450	87,14	0,19	BPS
Trastuzumabe entansina					
Frasco pequeno	IV	100	4.862,00	48,62	Preço proposto no relatório de Kadcyła da Conitec
Frasco grande	IV	160	7.779,20	48,62	Preço proposto no relatório de Kadcyła da Conitec

Fonte: adaptado do material do demandante

O demandante apresentou proposta de preço para a combinação pertuzumabe e trastuzumabe, sendo de R\$ 13.320,00 para o frasco grande (1200 mg + 600 mg) e de R\$ 7.325,00 para o frasco pequeno (600 mg + 600 mg). Isso corresponde a um desconto de, respectivamente, 59% e 66% em relação ao preço PMVG 18% (lista de preços consultada pelo demandante em outubro/23; respectivamente R\$ 32.815,23 e R\$ 21.682,23). Em busca pelos pareceristas do Nats em março/23, identificou-se, na tabela CMED, PMVG 18% de R\$ 37.995,92 e R\$ 25.105,32.

Para o trastuzumabe IV, o relatório ainda descreve que “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”.

Quadro 20. Custo do trastuzumabe

Trastuzumabe 150mg	Preço unitário	Percentual de compra	Preço unitário ponderado pela compra*
Contrato Celltrion Vigência: 29/06/2023 a 29/06/2024	R\$ 426,09	75%	R\$ 319,57
Contrato Modena Vigência: 29/06/2023 a 29/06/2024			
PDP- Fiocruz/MoH - Termo de Execução 56/22 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.

Fonte: material do demandante

Em busca no BPS (março/24, SIASG), os pareceristas do NATS também identificaram, como menor valor de compra, o preço de R\$ 426,09 (TRASTUZUMABE, CONCENTRAÇÃO:150 MG, FORMA FARMACÊUTICA:PÓ LIOFILO INJETÁVEL). Em relação à aplicação de cota no percentual de 25% do quantitativo total de trastuzumabe para Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), por se tratar de um custo extra além daquele de aquisição, entende-se que também seria pertinente uma análise complementar sem esta cota.

Além disso, não ficou claro se todos os quimioterápicos apresentados na Figura 2 seriam utilizados concomitantemente como tratamento quimioterápico neoadjuvante ou qual a proporção de uso de cada um deles.

No quadro abaixo, são apresentados outros custos considerados no modelo. Os custos foram ajustados por um fator de correção 2,8, exceto ecografia, radioterapia e 2L de tratamento para doença metastática. No quadro, não foram apresentados os custos de tratamento de 1L metastática. Em consulta à planilha Excel do modelo econômico do demandante, constatou-se que nessa fase foi considerado o tratamento com “Pertuzumabe + trastuzumabe + quimio”, com custo mensal médio de R\$ 11 mil. Diferentemente do tratamento de 2L de tratamento para doença metastática, aqui não foi considerado o procedimento SIGTAP disponível.

Quadro 21. Custos de cuidado de suporte

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 DE PÓSITRONS (PET -5 - TOMOGRAFIA POR -CT) EMISSÃO
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 ¹	14.273	CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO 03.04.02.014-1 - QUIMIOTERAPIA DO - 2ª LINHA

Fonte: material do demandante

Os resultados do caso-base estão apresentados a seguir, indicando uma RCEI de R\$ 98 mil por AVAQ e R\$ 111 mil por AV.

Quadro 22. Resultados da análise de custo-efetividade (desfecho AVAQ)

Desfecho: QALY/AVAQ					
Tecnologias	Efetividade	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	
Desfecho: Anos de vida					
Tecnologias	Efetividade	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	

Fonte: adaptado do material do demandante

Para análise de sensibilidade, o demandante descreve que “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. Na análise de sensibilidade probabilística, a terapia de duplo bloqueio SC no cenário neoadjuvante produz o maior benefício, mas também o maior custo”. No relatório, não foram identificados os gráficos de tornado ou de dispersão, os quais auxiliariam na avaliação de quais parâmetros impactaram o modelo e os seus resultados.

Análise complementar: pareceristas do NATS

Os pareceristas do NATS realizaram análise complementar para avaliar algumas das incertezas do modelo do demandante. Para isso, utilizou-se a planilha do modelo econômico disponibilizada pelo demandante, em que foram mantidos todos os parâmetros originais, e foram feitos os seguintes ajustes:

- Ajuste do preço do trastuzumabe IV: de R\$ 563,49 para R\$ 614,53 (valor ajustado com PDP, seguindo levantamento do DGITS);

Trastuzumabe 150 mg	Preço unitário	Percentual de compra	Preço unitário ponderado pela compra
Banco de Preços em Saúde (BPS)	R\$ 426,09	60%	R\$ 255,65
Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)	R\$ 897,18	40%	R\$ 358,87
Total			R\$ 614,53

Nota: PDP - ACT 3/2023 – Plano de trabalho 2023 - 265.056 frascos – R\$ 237.802.332,45; 1º Termo de apostilamento ao PT 2023 - 265.056 frascos – R\$ 237.802.332,45; Total de 530.112 frascos, R\$ 475.604.664,90. Valor unitário = R\$ 897,18.

Nota 2: BPS - março/24 (últimos 18 meses), SIASG - TRASTUZUMABE, CONCENTRAÇÃO:150 MG, FORMA FARMACÊUTICA:PÓ LIOFILO INJETÁVEL, menor valor.

- Dados do desfecho RPcT: população ITT do estudo NeoSphere, 45,8% para pertuzumabe e trastuzumabe + QT e 29,0% para o comparador trastuzumabe + QT (valores utilizados pelo demandante, respectivamente de 39,3% e 21,5%).
- Como discutido anteriormente, com base nos dados apresentados na planilha Excel do demandante, o entendimento é que para 1L metastática foi considerada apenas a possibilidade de uso de pertuzumabe e trastuzumabe + quimioterapia. Para 2L, entende-se que foi considerada apenas a possibilidade do uso de QT (03.04.02.014-1 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO - 2ª LINHA). Por essa razão, e para ampliar as alternativas disponíveis nessa fase da doença, para o tratamento de 1ª linha metastática, considerou-se também quimioterapia (03.04.02.013-3 – QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO -1ª LINHA), sendo ajustado o valor do procedimento e as probabilidades de transição para quimioterapia.

Após os ajustes citados acima, observou-se um custo e efetividade incremental respectivamente de R\$ 15 mil e 0,115, o que resultou em uma RCEI de R\$ 137 mil/AVAQ, conforme apresentado abaixo.

Tabela 1. Resultados análise de custo-efetividade (NATS)

	Custos	AVAQ	AV	RCEI (AVAQ)	RCEI (AV)
Combinação de dose fixa – pertuzumabe e trastuzumabe + QT	R\$ 95.208,13	12,03	13,43	R\$ 137.608,95	R\$ 145.831,91
Trastuzumabe + QT	R\$ 79.391,53	11,91	13,33		
Incremental	R\$ 15.816,60	0,115	0,108		

Análise adicional do NATS

- Ajuste do preço do trastuzumabe IV: de R\$ 563,49 para R\$ 426,09 (pelos motivos já discutidos; ou seja, considerou-se o valor obtido no BPS);
- Ajustes anteriormente mencionados.

Após os ajustes citados acima, observou-se um custo e efetividade incremental respectivamente de R\$ 18.247,33 e 0,115, o que resultou em uma RCEI de R\$ 158.756,99/AVAQ, conforme apresentado abaixo.

Tabela 2. Resultados análise de custo-efetividade (NATS) – análise adicional

	Custos	AVAQ	AV	RCEI (AVAQ)	RCEI (AV)
Combinação de dose fixa – pertuzumabe e trastuzumabe + QT	R\$ 95.191,42	12,03	13,43	R\$ 158.756,99	R\$ 168.243,68
Trastuzumabe + QT	R\$ 76.944,09	11,91	13,33		
Incremental	R\$ 18.247,33	0,115	0,108		

Destaca-se que as RCEI identificadas pelo NATS estão acima do limiar de custo-efetividade de 3 vezes o valor de referência (R\$ 40.000,00 por AVAQ ganho) para doenças graves (Recomendações finais após avaliação da consulta pública nº 41/2022 e audiência pública nº 02/2022).

7.2 Impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de pertuzumabe e trastuzumabe no SUS. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas a seguir.

Quadro 23. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Cenário Referência	Trastuzumabe + QT	Adequado
Cenário proposto	Pertuzumabe e trastuzumabe + QT	Adequado
População-alvo e subgrupo	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	Adequado

População elegível	<i>“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”.</i>	Parcialmente adequado (discutido na sequência)
Custos e recursos	<i>“Os custos de aquisição da droga, infusão, EA, procedimentos, internações, pronto-socorro entre outros foram considerados os mesmos da análise de custo-efetividade”.</i>	Parcialmente adequado (discutido na sequência)
Perspectiva	SUS	Adequado
Horizonte temporal	5 anos	Adequado
Resultados	<i>“A diferença entre os custos do cenário proposto e do cenário referência representa o impacto orçamentário no SUS”</i>	Adequado
Análise de sensibilidade	Apenas análise de cenário de Market share	Parcialmente adequado (discutido na sequência)

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário, na perspectiva do SUS, avaliando a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe + quimioterapia versus trastuzumabe + quimioterapia para o 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 para o câncer de mama inicial.

Segundo o demandante, o modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), apenas com trastuzumabe + quimioterapia, com um cenário proposto que contemplaria a possibilidade do uso de pertuzumabe e trastuzumabe + quimioterapia.

A população de interesse estabelecida pelo demandante partiu dos números extraídos do DataSUS (2018 a junho de 2023) 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), sendo justificado pelo fato de que a população de estadio II também estaria elegível, conforme a DDT com a versão preliminar aprovada em novembro de 2022. Considerou-se que 90% da população estadio II seria elegível ao tratamento neoadjuvante; já para o estadio III, foram considerados 100% dos pacientes elegíveis hoje pelo DataSUS. Na sequência, o demandante realizou projeção para os próximos cinco anos, conforme apresentado a seguir.

Quadro 24. 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

Fonte: material do demandante

Entende-se que o número de pacientes elegíveis pode ser maior do que o apresentado pelo demandante. Em consulta à Sala Aberta de Inteligência em Saúde em março de 2024 (SABEIS; <https://sabeis-ats.shinyapps.io/painel/>), foram identificados números maiores nos últimos quatro anos, considerando os 3 procedimentos sugeridos pelo demandante e aplicando a proporção de elegibilidade (90% estadios II e 100% estadios III), conforme apresentado a seguir (dados de 2019 a 2022; observação: dados do ano de 2023 não foram considerados, pois estavam disponíveis apenas até o mês de fevereiro/23).

Quadro 25. População elegível com câncer de mama inicial conforme base do DataSUS

Ano	Usuários (100%)	Usuários (100% estadios III e 90% estadios II)	Procedimento	Usuários por ano
2019	3.133	3.133	304040185 POLIQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO III (PRÉVIA)	6.917
2019	1.418	1.276	304050270 POLIQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO II (ADJUVANTE)	
2019	2.786	2.507	304050300 MONOQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO II (ADJUVANTE)	
2020	3.792	3.792	304040185 POLIQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO III (PRÉVIA)	7.647
2020	1.383	1.245	304050270 POLIQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO II (ADJUVANTE)	
2020	2.900	2.610	304050300 MONOQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO II (ADJUVANTE)	
2021	4.448	4.448	304040185 POLIQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO III (PRÉVIA)	8.040
2021	1.277	1.149	304050270 POLIQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO II (ADJUVANTE)	
2021	2.714	2.443	304050300 MONOQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO II (ADJUVANTE)	
2022	4.712	4.712	304040185 POLIQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO III (PRÉVIA)	8.116
2022	1.251	1.126	304050270 POLIQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO II (ADJUVANTE)	
2022	2.531	2.278	304050300 MONOQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO II (ADJUVANTE)	

Fonte: SABEIS (consulta realizada pelo NATS)

Para validar as informações anteriores, os pareceristas do NATS fizeram uma consulta adicional ao DATASUS por meio do *software* R. Foi consultada a base SIA-AQ, ano de 2022, aplicado filtro com os três procedimentos anteriores, e excluídos as pacientes duplicadas. Após esse processo e aplicando a proporção de elegibilidade (90% estadios II e 100% estadios III), foram identificadas 7.719 pacientes elegíveis no ano de 2022.

Os custos de aquisição da droga, infusão, EA, procedimentos, internações, pronto-socorro entre outros foram considerados os mesmos da análise de custo-efetividade.

Em relação às taxas de difusão de mercado, foram propostos 3 cenários, apresentados a seguir.

Quadro 26. Taxa de adoção das tecnologias.

Cenário base					
Terapia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Combinação de dose fixa	24%	58%	70%	75%	80%
Trastuzumabe + quimio	76%	42%	30%	25%	20%
Cenário alternativo 1					
Combinação de dose fixa	40%	55%	70%	85%	85%
Trastuzumabe + quimio	60%	45%	30%	15%	15%
Cenário alternativo 2					
Combinação de dose fixa	70%	75%	80%	85%	90%
Trastuzumabe + quimio	30%	25%	20%	15%	10%

Fonte: material do demandante

Com a incorporação da tecnologia, na análise principal foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 33 milhões no primeiro ano, R\$ 114 milhões no quinto ano, e um acumulado de R\$ 433 milhões em cinco anos. Nas análises de cenário alternativo 1 e 2, foram observados resultados na mesma direção do anterior, porém com IO ainda maiores (de até R\$ 128 milhões/ano).

Quadro 27. Avaliação do impacto orçamentário.

Análise de Impacto Orçamentário cenário base			
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
Análise de Impacto Orçamentário cenário alternativo 1			
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
Análise de Impacto Orçamentário cenário alternativo 2			
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

Fonte: material do demandante

O demandante não apresentou análises de sensibilidade (determinística ou probabilística) para além desta relacionada ao Market-share. Essas informações poderiam potencialmente auxiliar na avaliação de quais parâmetros impactaram o modelo e os seus resultados, especialmente aqueles relacionados ao número de pacientes elegíveis.

Análise complementar: pareceristas do NATS

Os pareceristas do NATS realizaram análise complementar para avaliar algumas das incertezas do modelo do demandante.

Para isso, utilizou-se a planilha do modelo econômico disponibilizada pelo demandante, em que foram mantidos todos os parâmetros originais, e foram feitos os seguintes ajustes:

- Ajuste do preço do trastuzumabe IV: de R\$ 563,49 para R\$ 614,53 (valor ajustado com PDP, seguindo levantamento do DGITS);

- Número de pacientes elegíveis: após consultas feitas pelo Nats, no primeiro ano de análise foram consideradas 7.719 pacientes. Para os demais anos, aplicou-se uma proporção de crescimento populacional de 1% ao ano.

Os resultados da análise com essas atualizações estão apresentados no quadro abaixo (Market-share cenário base).

Quadro 28. Resultado atualizado AIO (cenário – base) – pareceristas NATS

Ano	População	Cenário Atual: Impacto Orçamentário	Cenário Alternativo 1: Impacto Orçamentário	Impacto Orçamentário Incremental
2024	7.719	R\$ 62.926.116,17	R\$ 113.922.970,72	R\$ 50.996.854,55
2025	7.796	R\$ 63.555.377,33	R\$ 186.156.810,42	R\$ 122.601.433,08
2026	7.874	R\$ 64.190.931,11	R\$ 214.313.385,68	R\$ 150.122.454,57
2027	7.953	R\$ 64.832.840,42	R\$ 227.020.464,39	R\$ 162.187.623,97
2028	8.032	R\$ 65.481.168,82	R\$ 240.211.302,38	R\$ 174.730.133,56
Total	39.375	R\$ 320.986.433,85	R\$ 981.624.933,58	R\$ 660.638.499,73

Análise adicional do NATS

- Ajuste do preço do trastuzumabe IV: de R\$ 563,49 para R\$ 426,09 (pelos motivos já discutidos);
- Ajustes da população elegível mencionado anteriormente.

Os resultados da análise com essas atualizações estão apresentados no quadro abaixo (Market-share cenário base).

Quadro 29. Resultado atualizado AIO (cenário – base) – pareceristas NATS (análise adicional)

Ano	População	Cenário Atual: Impacto Orçamentário	Cenário Alternativo 1: Impacto Orçamentário	Impacto Orçamentário Incremental
2024	7.719	R\$ 44.017.221,20	R\$ 99.608.353,13	R\$ 55.591.131,94
2025	7.796	R\$ 44.457.393,41	R\$ 178.103.919,30	R\$ 133.646.525,89
2026	7.874	R\$ 44.901.967,34	R\$ 208.548.867,77	R\$ 163.646.900,42
2027	7.953	R\$ 45.350.987,02	R\$ 222.150.001,04	R\$ 176.799.014,02
2028	8.032	R\$ 45.804.496,89	R\$ 236.275.967,99	R\$ 190.471.471,10
Total	39.375	R\$ 224.532.065,86	R\$ 944.687.109,24	R\$ 720.155.043,38

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de Ensaios Clínicos da Anvisa, ClinicalTrials.gov, EudraCT e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo. A busca foi realizada em 02 de janeiro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: C50 - NEOPLASIA MALIGNA DA MAMA. Filtros: fase (3 e 4), Situação do Estudo (autorizado, finalizado e iniciado) [52].
- (2) ClinicalTrials.gov: HER2-positive Breast Cancer, Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed | Phase: 3, 4 [53].
- (3) EudraCT: (HER2-positive Breast Cancer) AND neoadjuvant. Filtros: status (Completed, ongoing, restarted), Phase (3 e 4) [54].
- (4) Cortellis: Current Development Status (Indication (Breast tumor) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status) AND Any Text ("HER2-positive AND Breast AND Cancer") [55].

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama vigente da portaria conjunta nº 5, de 18 de abril de 2019, bem como tecnologias que foram avaliadas recentemente pela Conitec, seja com recomendação favorável ou desfavorável à incorporação (quando houver e para a população que está em avaliação).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram selecionadas 2 tecnologias potenciais em associação para a indicação deste relatório (Quadro 30).

Quadro 30. Medicamentos potenciais para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação Agências de ATS
anvatabart opadotin + pirotinib	Inibidor do receptor de tirosina quinase Erbb2 (ambas)	IV e VO	Fase 2 e 3ª	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CADTH: sem avaliação

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 03 de junho de 202 [55].

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

^a ativo, não recrutando.

Informações adicionais sobre a tecnologia incluída

- As duas tecnologias não possuem registro sanitário para nenhuma outra indicação nas agências sanitárias pesquisadas.
- O ensaio clínico com as duas tecnologias identificadas iniciou em maio de 2022, com desenho de estudo randomizado, sem mascaramento, com estimativa de 150 pacientes a serem incluídos e realizado somente na China. Sua previsão de finalização é para dezembro de 2030 e não há resultados parciais publicados [53, 55].

9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram realizadas buscas nas principais agências de ATS internacionais sobre recomendações a respeito do uso de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea (PHESGO®) para a indicação avaliada neste parecer (quadro abaixo).

Quadro 31. Recomendação das agências internacionais de ATS para a PHESGO® no tratamento neoadjuvante de CA inicial HER2-positivo

Agência	País	Recomendação favorável à indicação?	Considerações
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [56, 57]	Reino Unido	Parcial	Pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia, é recomendado, dentro da sua autorização de comercialização, como uma opção para o tratamento neoadjuvante de adultos com CM HER2-positivo localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial, com alto risco de recorrência. Essa recomendação é limitada ao acesso a pertuzumabe com o desconto acordado com a empresa fabricante. Sem parecer disponível para uso específico do medicamento PHESGO®
Scottish Medicines Consortium (SMC) [58]	Escócia	Sim	Pertuzumabe e trastuzumabe (PHESGO®) é aceito para uso restrito dentro do NHS Escócia tanto no cenário neoadjuvante do CM HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência, quanto para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com CM precoce HER2-positivo com alto risco de recorrência

Agência	País	Recomendação favorável à indicação?	Considerações
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) [59]	Portugal	Sim	Recomenda-se o uso de PHESGO® de acordo com indicações em bula tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS (Serviço Nacional de Saúde) de Portugal.
Haute Autorité de Santé (HAS) [60]	França	Não	Recomendação favorável para o reembolso de PHESGO® em conjunto com o docetaxel, exclusivamente no tratamento de pacientes adultos com CM metastático irressecável HER2-positivo ou localmente recorrente, que ainda não foram submetidos à terapia anti-HER2 ou quimioterapia para a fase metastática da doença. <u>Recomendação desfavorável</u> para o reembolso do medicamento em ambas as indicações abaixo em combinação com quimioterapia: - no tratamento neoadjuvante de pacientes adultos com CM HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência; - no tratamento adjuvante de pacientes adultos com CM precoce HER2-positivo com alto risco de recorrência
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadá	--	Sem parecer
Pharmaceutical Benefits Advisory Scheme (PBAC)	Austrália	--	Sem parecer
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)	Nova Zelândia	--	Sem registro de solicitação de financiamento para a indicação de interesse

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência clínica sobre os efeitos da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe (com quimioterapia com taxano) em pacientes adultas com CM HER2-positivo inicial, operável, localmente avançado ou inflamatório em regime de neoadjuvância é oriunda de 2 ECR (NeoSphere e PEONY) que evidenciam não existir diferenças nos perfis de sobrevida em até 5 anos, segurança e tolerabilidade da combinação intravenosa comparada diretamente ao trastuzumabe intravenoso isolado (com quimioterapia com taxano). Em 12 meses, as taxas de RPC (desfecho potencialmente substituto) foram significativamente maiores (17 a 18%) no grupo em uso da terapia dupla com anticorpos monoclonais. Outros dois estudos observacionais confirmam estes resultados, sugerindo a combinação de anticorpos monoclonais como uma potencial alternativa na neoadjuvância destas pacientes. Ensaios clínicos sobre a não-inferioridade e preferências das pacientes e profissionais de saúde no uso da formulação subcutânea vs. formulação intravenosa (FeDeriCa e PhranceSCa) foram considerados como evidências adicionais, uma vez que não avaliam diretamente o comparador disponível no SUS. A evidência reunida neste parecer foi julgada como de muito baixa a moderada confiança, uma vez que existem algumas inconsistências no reporte de dados dos 2 ECR pivotais (em especial com relação à definição e mensuração dos desfechos de RPC e sobrevidas), imprecisão de alguns resultados e potencial evidência indireta pela origem dos estudos.

Os resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante indicaram valores de RCEI superiores ao limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ e inferiores ao do limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves. Além disso, a análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante indicou que, em caso de incorporação desta tecnologia, poderia ser gerado um impacto incremental, em média, de R\$ 86 milhões por ano. Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS sugeriram resultados ainda superiores a estes (RCEI de até R\$ 158.756,99/AVAQ e R\$ 168.243,68/AV; e IO incremental médio de até 144 milhões por ano, variando entre R\$ 55 milhões e R\$ 190 milhões do primeiro ao quinto ano, respectivamente; acumulado em cinco anos de até R\$ 720 milhões).

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 48/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 29/12/2023 a 21/01/2024, e quatro pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

Durante a sua participação, a representante titular informou que foi diagnosticada em dezembro de 2018, com 36 anos de idade, com um câncer de mama na mama esquerda e já estava com um linfonodo comprometido. Na época, por conta de sua idade, foi indicado realizar testes genéticos e ela descobriu ter uma mutação no gene BRCA-2. No seu caso, foi indicado começar o tratamento neoadjuvante antes da cirurgia. Assim, ela realizou quatro sessões de quimioterapia vermelha e, em fevereiro de 2019, começou a realizar as quimioterapias brancas, associadas ao uso de pertuzumabe e trastuzumabe intravenoso (por infusão). Na aplicação, teve uma reação alérgica, sendo necessário fazer uso de medicamentos antialérgicos. Na segunda sessão da quimioterapia branca, ela foi convidada a fazer parte do estudo do uso subcutâneo dessa tecnologia. Relata que na época aceitou o convite, pois por infusão ela permanecia na clínica durante, pelo menos, quatro horas, tendo em vista que eram duas horas só para uso do pertuzumabe e trastuzumabe, e ainda precisava realizar a quimioterapia.

A participante relatou que, com o uso de pertuzumabe e trastuzumabe, associado à quimioterapia, percebeu uma grande regressão do tumor. Por ter uma boa resposta ao tratamento, a equipe reduziu de seis para quatro as sessões de quimioterapia branca. Como ainda não havia saído o resultado do teste genético, ela realizou a cirurgia de quadrantectomia e a retirada do linfonodo sentinela, não sendo necessário o esvaziamento da axila, pois não havia mais comprometimento dos linfonodos.

No estudo que ela participou, havia a possibilidade de a paciente escolher qual a via de administração do medicamento. Assim, ela optou pela subcutânea, pois era um tratamento mais rápido. No dia da aplicação, reforçou que ia até mais animada, pois sabia que isso não ia impactar tanto suas atividades cotidianas e o único evento adverso era a vermelhidão no local da aplicação.

A participante ainda destacou que, após a cirurgia, realizou 30 sessões de radioterapia. Foi nesse momento que descobriu a mutação do gene BRCA-2, sendo indicado, no seu caso, a retirada total da mama e do ovário. Como ela havia acabado de finalizar as radioterapias, foi sugerido aguardar um período, pois a região ficou muito sensível e não era indicado realizar a cirurgia naquele momento.

Após finalizar as radioterapias, ainda fez uso do pertuzumabe e trastuzumabe por mais um ano, tendo uma crise de sinusite e uma colite que acredita serem eventos adversos do uso do medicamento. Porém, relata que não teve impactos na sua qualidade de vida, pois logo buscou atendimento médico. Por fim, relatou que em 2022 fez a retirada das mamas e atualmente aguarda para realizar a retirada do ovário.

A participante foi questionada por quanto tempo fez uso do pertuzumabe e trastuzumabe. Na ocasião, relatou que durante um ano e um mês, aproximadamente, interrompeu o uso apenas para realizar a cirurgia de quadrantectomia e a radioterapia. Como eram ciclos de 21 dias, acredita que ficou sem fazer uso do medicamento durante um período muito curto. Além disso, ao ser indagada sobre o impacto do medicamento na avaliação da sua qualidade de vida, destacou, novamente, o curto tempo de aplicação da via subcutânea, que teve um impacto positivo, pois passou de duas horas para dez minutos, sendo este aspecto muito importante para alguém que já realiza quimioterapia, o que leva um tempo considerável.

O vídeo da 130ª Reunião Ordinária da Conitec com o relato da participante pode ser acessado [aqui](#).

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 05 de junho de 2024, na 130ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo. Para essa recomendação, os membros apontaram as incertezas relacionadas aos aspectos econômicos. Além disso, consideraram que a possível incorporação da tecnologia levaria a um elevado impacto orçamentário para o SUS.

13. REFERÊNCIAS

1. Shehata, M., et al., *Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment*. J Breast Imaging, 2019. **1**(3): p. 166-176.
2. Teichgraber, D.C., M.S. Guirguis, and G.J. Whitman, *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*. AJR Am J Roentgenol, 2021. **217**(2): p. 278-290.
3. Cardoso, F., et al., *5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)*. Ann Oncol, 2020. **31**(12): p. 1623-1649.
4. Loibl, S., et al., *Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2024. **35**(2): p. 159-182.
5. Dawood, S., et al., *Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer*. Cancer, 2008. **112**(9): p. 1905-11.
6. Rosa, D.D., 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. **183**(3): p. 749-757.
7. Ferretti, G., et al., *Improved prognosis by trastuzumab of women with HER2-positive breast cancer compared with those with HER2-negative disease*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. e337; author reply e338-9.
8. Gennari, A., et al., *ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer*. Ann Oncol, 2021. **32**(12): p. 1475-1495.
9. INCA (Instituto Nacional de Cancer), *Dados e Números sobre Câncer de Mama - Relatório Anual 2022*. www.inca.gov.br/mama 2022.
10. INCA (Instituto Nacional de Cancer), *Dados e Números sobre Câncer de Mama - Relatório Anual 2023*. www.inca.gov.br/mama 2023.
11. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2022*. CA Cancer J Clin, 2022. **72**(1): p. 7-33.
12. Zhao, J., et al., *Global trends in incidence, death, burden and risk factors of early-onset cancer from 1990 to 2019*. BMJ Oncol, 2023. **2**(1): p. e000049.
13. Nogueira, L.R. and A.C.G.C. Klutcovsky, *Análise da mortalidade por câncer de mama no Brasil e regiões*. Res Soc Dev, 2022. **11**(9): p. e23211931628.
14. Reinert, T., et al., *Estimation of the Number of Brazilian Women Living With Metastatic Breast Cancer*. JCO Glob Oncol, 2020. **6**: p. 307-312.
15. Spring, L.M., et al., *Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Oncol, 2016. **2**(11): p. 1477-1486.
16. Tamirisa, N. and K.K. Hunt, *Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline*. Ann Surg Oncol, 2022. **29**(3): p. 1489-1492.
17. Brasil - Ministério da Saúde, *Relatório de Recomendação. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama (versão preliminar)* chrome-extension://efaidnbmninnibpcjpcglclefindmkaj/https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220919_rrcarcinoma_mama.pdf, 2022.
18. SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), *Diretrizes de tratamentos oncológicos. Mama: doença localizada neoadjuvância*. <https://sboc.org.br/diretrizes-publicas/versoes-finalizadas-2023>, 2023.
19. Gianni, L., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort*. Lancet, 2010. **375**(9712): p. 377-84.
20. Petrelli, F., et al., *Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials*. Anticancer Drugs, 2011. **22**(2): p. 128-35.
21. Brasil - Ministério da Saúde, *Portaria SECTICS N° 4 que torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, o trastuzumabe tratamento de pacientes com câncer de mama metastático do subtipo HER2-positivo*. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2018/poc0004_01_02_2018.html, 2018.

22. Brasil - Ministério da Saúde, *Portaria SECTICS N° 57 que torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, o pertuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento.* https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2017/prt0057_06_12_2017.html, 2017.
23. Brasil - Ministério da Saúde, *Portaria SECTICS N° 18 que torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, o trastuzumabe para tratamento de pacientes com câncer de mama avançado. chrome-extension://efaidnbmnnnibpajpcglclefindmkaj/https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875520/trastuzuma* [be caavancado final.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875520/trastuzuma), 2012.
24. Brasil - Ministério da Saúde, *Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos.* 2020, Brasília: Ministério da Saúde.
25. Brasil - Ministério da Saúde, *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.* 2020, Brasília: Ministério da Saúde.
26. Brasil - Ministério da Saúde, *Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde.* 2014, Brasília: Ministério da Saúde.
27. Brasil - Ministério da Saúde, *Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde.* 2014, Brasília: Ministério da Saúde.
28. Higgins, J., et al., *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* *Cochrane Handb Syst Rev Interv.* 2020.
29. Page, M., et al., *The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews.* *PLoS Med.* 2021. **18**(3).
30. ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), *Phesgo®(pertuzumabe + trastuzumabe) [BULA]. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.* , <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=PHESGO>, 2022.
31. Tan, A.R., 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*, 2021. **22**(1): p. 85-97.
32. Lorgelly, P., et al., *Outcome-Based Payment Schemes: What Outcomes Do Patients with Cancer Value?* *Patient*, 2020. **13**(5): p. 599-610.
33. de Ligt, K.M., et al., *International development of a patient-centered core outcome set for assessing health-related quality of life in metastatic breast cancer patients.* *Breast Cancer Res Treat*, 2023. **198**(2): p. 265-281.
34. Conforti, F., et al., *Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis.* *BMJ*, 2021. **375**: p. e066381.
35. Gianni, L., 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. **13**(1): p. 25-32.
36. Gianni, L., 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*, 2016. **17**(6): p. 791-800.
37. Schneeweiss, A., 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 early breast cancer.* *Eur J Cancer*, 2018. **89**: p. 27-35.
38. O'Shaughnessy, J., 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**: p. 223-232.
39. Swain, S.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*, 2018. **29**(3): p. 646-653.
40. Shao, Z., 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. **6**(3): p. e193692.

41. Zhang, J., et al., *Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: a network meta-analysis*. Ther Adv Med Oncol, 2021. **13**: p. 17588359211006948.
42. Liu, X., et al., *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*. Front Oncol, 2022. **12**: p. 894861.
43. Yu, L., 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**: p. 5169278.
44. Swain, S.M., 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. **14**(20).
45. DuMond, B., et al., *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. **27**(5): p. 1214-1221.
46. Huang, L., et al., *Neoadjuvant-adjuvant pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the randomized phase III PEONY trial*. Nat Commun, 2024. **15**(1): p. 2153.
47. Beitsch, P., et al., *Pertuzumab/Trastuzumab/CT Versus Trastuzumab/CT Therapy for HER2+ Breast Cancer: Results from the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST)*. Ann Surg Oncol, 2017. **24**(9): p. 2539-2546.
48. Vieira, C., et al., *Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel in the Neoadjuvant Treatment for HER2-Positive Breast Cancer*. J Immunother Precis Oncol, 2023. **6**(1): p. 1-9.
49. Dang, C., et al., *BERENICE Final Analysis: Cardiac Safety Study of Neoadjuvant Pertuzumab, Trastuzumab, and Chemotherapy Followed by Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in HER2-Positive Early Breast Cancer*. Cancers (Basel), 2022. **14**(11).
50. CONITEC CNDIDTNS, *Ata da 12a Reunião Extraordinária da Conitec - 29/11/2022*. 2022.
51. CONITEC CNDIDTNS, *12a Reunião Extraordinária da Conitec dia 29/11/2022 - Manhã*. 2022.
52. ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), *Consultas - Ensaios Clínicos*. Acessado em 30 de janeiro de 2024. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>, 2024.
53. Clinicaltrials.gov, *Acessado em 02 janeiro de 2024*. <https://clinicaltrials.gov/search?cond=HER2-positive%20Breast%20Cancer&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int&studyComp=2019-01-01>, 2024.
54. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT), *Clinical trials*. Acessado em 30 de janeiro de 2024. . <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en> 2024.
55. Clarivate Analytics - Cortellis, *"Drug Report" [Internet]*. Acessado em 02 de janeiro de 2024. . <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>, 2024.
56. NICE (National Institute for Health and Care Excellence), *Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta424/chapter/1-Recommendations>, 2019.
57. NICE (National Institute for Health and Care Excellence), *Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/chapter/Recommendations>, 2024.
58. SMC (Scottish Medicines Consortium), *Pertuzumab and trastuzumab (Phesgo)*. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-and-trastuzumab-phesgo-abb-smc2364/>, 2021.
59. INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.), *Relatório de avaliação de financiamento público de Phesgo (Pertuzumab + Trastuzumab)*. . <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Phesgo+%28Pertuzumab+%2B+Trastuzumab%29/d7683a72-bbeb-40f4-23a1-6556eb2b82be?version=1.0>, 2023.
60. HAS (Haute Autorité de Santé), *PHESGO (pertuzumab, trastuzumab)*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3259931/en/phesgo-pertuzumab-trastuzumab, 2021.

APÊNDICE I

Lista dos estudos excluídos após leitura na íntegra e respectivas justificativas de exclusão.

Referência	Motivo de exclusão
A. Matikas, H. Johansson, P. Grybäck, J. Bjöhle, T. Lekberg, H. Fredholm, B. Acs, E. Elinder, E. Isaksson-Friman, S. Agartz, M. Hellstrom, I. Zerdes, J. Hartman, J. C. S. Bergh, T. Hatschek and T. Foukakis. Combined assessment of metabolic response and tumor infiltrating lymphocytes as a predictor of outcomes following neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: Results from the randomized PREDIX HER2 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2022, 40(16)	Intervenção Não avalia o impacto em desfechos de interesse da combinação pertuzumabe e trastuzumabe
C. Dang, M. S. Ewer, S. Delalogue, J. M. Ferrero, R. Colomer, L. de la Cruz-Merino, T. L. Werner, K. Dadswell, M. Verrill, D. Eiger, S. Sarkar, S. L. de Haas, E. Restuccia and S. M. Swain BRENICE Final Analysis: Cardiac Safety Study of Neoadjuvant Pertuzumab, Trastuzumab, and Chemotherapy Followed by Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in HER2-Positive Early Breast Cancer. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022, 14(11)	Comparador Avalia o impacto de diferentes regimes de quimioterapia associados a combinação de interesse (pertuzumabe e trastuzumabe)
S. M. Swain, M. S. Ewer, G. Viale, S. Delalogue, J. M. Ferrero, M. Verrill, R. Colomer, C. Vieira, T. L. Werner, H. Douthwaite, D. Bradley, M. Waldron-Lynch, A. Kiermaier, J. Eng-Wong and C. Dang 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 <i>Ann Oncol</i> . 2018, 29(3)	Comparador Avalia o impacto de diferentes regimes de quimioterapia associados a combinação de interesse (pertuzumabe e trastuzumabe)
A. R. Tan, S. A. Im, A. Mattar, R. Colomer, D. Stroyakovskii, Z. Nowecki, M. De Laurentiis, J. Y. Pierga, K. H. Jung, C. Schem, A. Hogeia, T. Badovinac Crnjevic, S. Heeson, M. Shivhare, W. P. Kirschbrown, E. Restuccia and C. Jackisch 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. <i>Lancet Oncol</i> . 2021, 22(1)	Comparador Avalia o impacto de diferentes regimes de quimioterapia associados a combinação de interesse (pertuzumabe e trastuzumabe) SC vs. IV
J. O'Shaughnessy, S. Sousa, J. Cruz, L. Fallowfield, P. Auvinen, C. Pulido, A. Cvetanovic, S. Wilks, L. Ribeiro, M. Burotto, D. Klingbiel, D. Messeri, A. Alexandrou, P. Trask, J. Fredriksson, Z. Machackova and L. Stamatovic 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 <i>Eur J Cancer</i> . 2021, 152, 223-232	Comparador Avalia o impacto de diferentes regimes de quimioterapia associados a combinação de interesse (pertuzumabe e trastuzumabe) SC vs. IV
A. Schneeweiss, S. Chia, T. Hickish, V. Harvey, A. Eniu, M. Waldron-Lynch, J. Eng-Wong, S. Kirk, J. Cortés. 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 early breast cancer. <i>Eur J Cancer</i> . 2018, 89, 27-35	Comparador Avalia o impacto de diferentes regimes de quimioterapia associados a combinação de interesse (pertuzumabe e trastuzumabe)
A. Nagayama, T. Hayashida, H. Jinno, M. Takahashi, T. Seki, A. Matsumoto, T. Murata, H. Ashrafian, T. Athanasiou, K. Okabayashi and Y. Kitagawa. Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2014, 106(9)	População Mistura estadiamentos
D. Wu, T. Chen, H. Jiang, C. Duan, X. Zhang, Y. Lin, S. Chen and F. Wu Comparative Efficacy and Tolerability of Neoadjuvant Immunotherapy Regimens for Patients with HER2-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. <i>J Oncol</i> . 2019	População Mistura estadiamentos
Y. W. Cai, Z. M. Shao and K. D. Yu Determining the Optimal (Neo)Adjuvant Regimen for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Regarding Survival Outcome: A Network Meta-Analysis. <i>Front Immunol</i> . 2022, 13	Tipo de estudo Revisão sistemática que inclui apenas 1 ECR de interesse ao tema
E. D. Saad, P. Squifflet, T. Burzykowski, E. Quinaux, S. Delalogue, D. Mavroudis, E. Perez, M. Piccart-Gebhart, B. P. Schneider, D. Slamon, N. Wolmark and M. Buyse. 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 <i>Lancet Oncol</i> . 2019, 20(3)	Intervenção Terapia adjuvante

Referência	Motivo de exclusão
C. Wang, J. Chen, X. Xu, X. Hu, D. Kong, G. Liang and X. Wang Dual HER2 Blockade in Neoadjuvant Treatment of HER2+ Breast Cancer: A Meta-Analysis and Review. Technol Cancer Res Treat. 2020, 19	Tipo de estudo Revisão sistemática que inclui apenas 1 ECR de interesse ao tema
L. Yu, F. Fu, J. Li, M. Huang, B. Zeng, Y. Lin, Q. Mei, J. Lv and C. Wang. 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	Tipo de estudo Revisão sistemática que inclui apenas 1 ECR de interesse ao tema
J. C. Vazquez, S. Antolin, M. Ruiz-Borrego, S. Servitja, E. Alba, A. Barnadas, A. Lluch, M. Martin, A. Rodriguez-Lescure, I. Sola, X. Bonfill, G. Urrutia and P. Sanchez-Rovira. Dual neoadjuvant blockade plus chemotherapy versus monotherapy for the treatment of women with non-metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Oncol. 2023, 25(4)	Tipo de estudo Revisão sistemática que inclui apenas 1 ECR de interesse ao tema
J. Zhang, Y. Yu, Y. Lin, S. Kang, X. Lv, Y. Liu, J. Lin, J. Wang and C. Song Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: a network meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2021, 13	Tipo de estudo Revisão sistemática que inclui apenas 1 ECR de interesse ao tema
J. O'Shaughnessy, S. P. Sousa, J. C. Jurado, L. J. Fallowfield, P. Auvinen, C. Pulido, A. S. Cvetanovic, S. T. Wilks, L. A. Ribeiro, M. Burotto, T. Boulet, V. Revelant, N. Theron, P. Trask, L. A. Wahyudi, Z. Machackova and L. Stamatovic. Efficacy and safety of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer: Long-term data from the PHranceSCa study. ESMO Open. 2023, 8(1)	Tipo de estudo Resumo/abstract evento científico
M. Debiasi, C. A. Polanczyk, P. Ziegelmann, C. Barrios, H. Cao, J. J. Dignam, P. Goss, B. Bychkovsky, D. M. Finkelstein, R. S. Guindalini, P. Filho, C. Albuquerque, T. Reinert, E. de Azambuja and O. Olopade Efficacy of Anti-HER2 Agents in Combination With Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy for Early and Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer Patients: A Network Meta-Analysis. Front Oncol. 2018, 8(156)	Tipo de estudo Revisão sistemática que inclui apenas 1 ECR de interesse ao tema
S. M. Swain, H. Macharia, J. Cortes, C. Dang, L. Gianni, S. A. Hurvitz, C. Jackisch, A. Schneeweiss, D. Slamon, P. Valagussa, Y. du Toit, D. Heinzmann, A. Knott, C. Song and P. Cortazar. 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, 14(20)	Tipo de estudo Análise agrupada de dados de estudos primários (não consiste em revisão sistemática)
J. Chambers, A. Maxwell and S. Kingdon. A Multicentre Study of Pathological Complete Response in HER2-positive Early Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab. Clinical Oncology. 2019, 31(7)	Tipo de estudo Resumo/abstract evento científico
A. D. M. Gunasekara, T. Anothaisintawee, S. Youngkong, N. T. Ha, G. J. McKay, J. Attia and A. Thakkinstian. Neoadjuvant Treatment with HER2-Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2022, 14(3)	Tipo de estudo Revisão sistemática que inclui apenas 1 ECR de interesse ao tema
F. Fazal, M. N. Bashir, M. L. Adil, U. Tanveer, M. Ahmed, T. Z. Chaudhry, A. A. Ijaz and M. Haider. Pathologic Complete Response Achieved in Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab and Chemotherapy vs. Trastuzumab, Chemotherapy, and Pertuzumab: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. Cureus. 2023, 15(5)	Tipo de estudo Revisão sistemática que inclui apenas 1 ECR de interesse ao tema
X. Liu, Y. Fang, Y. Li, Y. Li, L. Qi and X. Wang 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. Front Oncol. 2022, 12.	Tipo de estudo Revisão sistemática que inclui apenas 1 ECR de interesse ao tema



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE **136**

