

**Pertuzumabe (Perjeta®) em combinação
com trastuzumabe e quimioterapia no
tratamento neoadjuvante de pacientes
com câncer de mama HER2-positivo inicial**

Proposta de incorporação no Sistema Único de Saúde

Pertuzumabe (Perjeta®) em combinação com trastuzumabe e quimioterapia no tratamento
neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial

São Paulo, 15 de maio de 2025

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Associação da sobrevida global com o subtipo de CM	19
Figura 2. Percentual de cirurgia conservadora e mastectomia após tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo	27
Figura 3. Associação da RPC à melhora dos principais desfechos clínicos de mama SLE e SG..	30
Figura 4. SLD em pacientes que apresentam RPC e em pacientes que não apresentam RPC de acordo com o estadiamento clínico basal.....	31
Figura 5. Fluxograma de seleção dos estudos	41
Figura 6. Desenho do estudo NeoSphere	44
Figura 7. Desenho do estudo PEONY	46
Figura 8. Taxa de RPC na população por status de linfonodo na cirurgia do estudo NeoSphere	47
Figura 9. Taxas de RPC do estudo PEONY	48
Figura 10. Sobrevida livre de progressão	49
Figura 11. Análises exploratórias de subgrupo de sobrevida livre de progressão de acordo com taxa de RPC.....	50
Figura 12. Ajuste das distribuições a curva SLP da RPC positiva	65
Figura 13. Ajuste das distribuições a curva SLP da RPC negativa.....	66
Figura 14. Figura esquemática dos estados de transição do modelo	67
Figura 15. Diagrama de tornado com análise de sensibilidade univariada	74
Figura 16. Gráfico de dispersão do tratamento do pertuzumabe + trastuzumabe vs. Trastuzumabe	75
Figura 17. Estimativa epidemiológica de novas pacientes elegíveis à terapia neoadjuvante no SUS para 2026	79
Figura 18. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário - cenário base.....	84
Apêndice I. Figura 1. Algoritmo de tratamento para câncer de mama HER2-positivo inicial disponível no SUS conforme PCDT de câncer de mama (adaptado)¹.....	97
Apêndice I. Figura 2. Proposta Roche para incorporação da combinação de pertuzumabe + trastuzumabe para o tratamento de CM HER2-positivo neoadjuvante no SUS	98
Apêndice III. Figura 1. Desenho do estudo BERENICE	101
Apêndice III. Figura 2. Desenho do estudo TRYPHAENA.....	102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estádio Clínico no Momento do Diagnóstico.....	16
Tabela 2. Natureza da recorrência em pacientes com e sem RPC	23
Tabela 3. Recomendações das diretrizes internacionais e nacionais para o tratamento de CM HER2-positivo inicial neoadjuvante	32
Tabela 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.....	35
Tabela 5. Pergunta PICOS da Revisão Sistemática da Literatura	37
Tabela 6. Estratégia de busca para cada uma das bases de dados consideradas	39
Tabela 7. Características dos estudos clínicos randomizados e controlados incluídos na RSL	42
Tabela 8. Respostas patológicas completas na população ITT, pelo estado de receptor hormonal, e pelo estado do nódulo linfático axilar à altura da cirurgia	47
Tabela 9. Sumário dos dez eventos adversos mais frequentes (qualquer grau).....	52
Tabela 10. Eventos adversos mais frequentes, de grau 3 ou superior, e eventos adversos graves	53
Tabela 11. Segurança durante o estudo PEONY, na população	54
Tabela 12. Avaliação do risco de viés por desfecho de acordo com a ferramenta RoB 2.0	58
Tabela 13. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE	59
Tabela 14. Esquema posológico de pertuzumabe IV + trastuzumabe IV.....	63
Tabela 15. Esquema posológico de trastuzumabe IV.....	63
Tabela 16. Quantidades de frascos consideradas por ciclo de tratamento considerando doses de ataque e manutenção.....	63
Tabela 17. Dados dos estudos clínicos para o modelo - RPC NeoSphere	64
Tabela 18. Valores de AIC e BIC para RPC positiva	65
Tabela 19. Valores de AIC e BIC para RPC negativa.....	66
Tabela 20. Tabela de cálculo do preço do Trastuzumabe 150mg.....	69
Tabela 21. Custo dos procedimentos retirados do SIGTAP, aplicado o fator de correção de 2,8x	70
Tabela 22. Parâmetros do modelo	71
Tabela 23. Resultado do modelo de custo-utilidade do Pertuzumabe + Trastuzumabe vs Trastuzumabe no tratamento neoadjuvante de CM HER2-positivo.....	72
Tabela 24. Resultados relacionados a metástases evitadas e pacientes em uso de T-DM1 evitados com o duplo bloqueio na neoadjuvância.....	73
Tabela 25. População projetada com CM inicial conforme base do DataSUS.....	78

Tabela 26. Market share proposto para a incorporação	81
Tabela 27. Análise de impacto orçamentário para os cenários propostos, com base na atualização dos preços de trastuzumabe IV e pertuzumabe IV	83
 Apêndice III. Tabela 1. Descrição das evidências complementares sobre o duplo bloqueio com pertuzumabe e trastuzumabe e quimioterapia na neoadjuvância de CM HER2-positivo inicial.....	103

LISTA DE ABREVIACÕES

AIC	<i>Akaike information criterion</i>
AIO	Análise de impacto orçamentário
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade
ASCO	<i>The American Society of Clinical Oncology</i>
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
CCDA	Citotoxicidade celular dependente de anticorpos
CDA	Canada's Drug Agency
CM	Câncer de mama
DataSUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DRFS	Taxa de sobrevivência livre de recorrência à distância
EBCTCG	Early breast cancer trialists' collaborative group
ECR	Ensaio clínico randomizado
ESMO	Sociedade Europeia de Oncologia Médica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEMAMA	Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama
GBECAM	Grupo Brasileiro de Estudos em Câncer de Mama
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HER-2	Receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HSPE	Hospital do Servidor Público Estadual
IC	Intervalo de Confiança
in situ	Não invasivo
INCA	Instituto Nacional de Câncer
Infarmed	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
ITT	Intenção de tratar
IV	Intravenoso
MAP	Proteína quinase ativada por mitógeno
MOC	Manual de Oncologia Clínica
MS	Ministério da Saúde
NCCN	<i>National comprehensive cancer network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	Pharmaceutical benefits advisory committee
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDP	Parceria para o Desenvolvimento Produtivo
PF	Preço Fábrica
PI3K	Fosfoinositídeo-3quinase
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PTC	Pareceres técnicos científicos
QALY	Anos de vida ajustados por qualidade
QT	Quimioterapia
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RHC-FOSP	Registro Hospitalar de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo

RoB 2.0	<i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>
RPC	Resposta patológica completa
RPCb	Resposta patológica completa na mama
RPC	Resposta patológica completa total
RSL	Revisão Sistemática da Literatura
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SG	Sobrevida global
SGICP	St. Gallen/Vienna international consensus panel
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SLDi	Sobrevida livre de doença invasiva
SLE	Sobrevida livre de eventos
SLP	Sobrevida livre de progressão
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
T-DM1	Trastuzumabe entansina

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	9
1. PANORAMA NACIONAL DO CÂNCER DE MAMA.....	14
1.1. O impacto na saúde da mulher	14
1.2. O câncer de mama HER2 positivo.....	18
1.3. Valor do duplo bloqueio na neoadjuvância para as pacientes e para o SUS	21
1.3.1. Redução de custos com doença avançada	23
1.3.2. Redução da necessidade de tratamentos subsequentes, como o T-DM1	24
1.3.3. Redução das taxas de mastectomia	25
1.3.4. Conclusões	28
1.4. Resposta patológica completa.....	28
2. DIRETRIZES DE TRATAMENTO E GUIDELINES INTERNACIONAIS E NACIONAIS.....	32
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	34
3.1. Preço proposto para incorporação	35
4. Recomendação das agências globais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)	36
5. Evidências Clínicas	37
5.1. Pergunta de pesquisa (PICOS)	37
5.1.1. Bases de dados e estratégias de busca.....	38
5.1.2. Métodos para risco de viés e qualidade da evidência.....	40
5.2. Resultados da RSL	40
5.3. Descrição das evidências clínicas.....	42
5.4. Síntese dos estudos clínicos.....	44
<i>Estudo NeoSphere (39, 40)</i>	<i>44</i>
<i>Estudo PEONY (41, 51)</i>	<i>45</i>
5.5. Análise dos desfechos analisados nos estudos	46
Desfecho 1. Taxa de resposta patológica completa (RPC)	46
Desfecho 2. Sobrevida livre de progressão (SLP)	48
Desfecho 3. Sobrevida Global (SG)	51
Desfecho 4: Sobrevida Livre de Eventos (SLE)	51
Desfecho 5: Sobrevida Livre de Doença (SLD)	51
Desfecho 6. Incidência de Eventos Adversos	52
5.6. Discussão das evidências clínicas.....	55
5.7. Avaliação do risco de viés e certeza da evidência	56
6. Perspectiva do paciente (impacto individual)	60

7. Evidências Econômicas	62
7.1. População.....	62
7.2. Intervenção e comparadores	63
7.3. Horizonte temporal	64
7.4. Perspectiva.....	64
7.5. Taxa de desconto	64
7.6. Desfechos.....	64
7.7. Racional e descrição do modelo.....	66
7.8. Estimativas de Custo	69
7.9. Análise de sensibilidade	71
7.10. Resultados do modelo	72
8. Análise de impacto orçamentário.....	76
8.1. Estimativa populacional baseada em demanda aferida.....	76
8.2. Estimativa populacional baseada em epidemiologia.....	78
8.4. Estimativas de custos.....	80
8.5. Market Share	80
8.6. Análise de dados	81
8.7. Análises de sensibilidade	81
8.8. Resultados.....	82
9. Considerações finais	85
10. Referências	87
11. APÊNDICE I - Algoritmos de tratamento para CM HER2-positivo inicial no SUS e proposta Roche para incorporação	97
12. APÊNDICE II - Lista de estudos excluídos após leitura na íntegra com respectivos motivos de exclusão	99
13. APÊNDICE III - Evidências complementares	101
Evidência de mundo real no Brasil: “Breast cancer assistance journey from the perspective of the Public Healthcare Service of Rio Grande do Sul”(94)	104
14. APÊNDICE IV - Frequência de utilização de recursos do modelo econômico	106
15. ANEXO I - Carta de recomendação favorável à incorporação chancelada pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM)	107

RESUMO EXECUTIVO

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

Tecnologia: Pertuzumabe intravenoso (IV) (Perjeta®) associado ao trastuzumabe IV e quimioterapia.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Comparador: Trastuzumabe IV associado à quimioterapia.

Introdução: O câncer de mama (CM) representa um grande problema de saúde pública no Brasil, sendo o mais frequente e a principal causa de morte por câncer entre mulheres no país. A maior parte dos diagnósticos ocorre entre 40 e 69 anos, faixa etária produtiva, o que amplia os impactos sociais e econômicos. Apesar dos avanços nos programas de rastreamento, o Brasil tem observado aumento na mortalidade do CM ao longo dos anos, o que está intrinsecamente ligado ao diagnóstico tardio - cerca de 40% das pacientes são diagnosticadas em estádios avançados no Sistema Único de Saúde (SUS). O diagnóstico tardio não só piora o prognóstico das pacientes, aumentando as taxas de recorrência e morte, como também eleva substancialmente os custos de tratamento no cenário metastático. Ainda, é evidente uma disparidade no acesso ao tratamento ideal entre os sistemas de saúde público e privado, o que afeta significativamente os desfechos clínicos das pacientes do SUS, incluindo a qualidade de vida e a sobrevida. Entre os subtipos da doença, o CM HER2-positivo é associado a maiores agressividade e riscos de recidiva e morte. O tratamento com trastuzumabe foi disruptivo, mudando drasticamente o prognóstico da doença e tornando-se um pilar essencial do tratamento neoadjuvante no SUS. No entanto, apesar dos avanços notáveis, uma proporção de pacientes com CM HER2-positivo precoce recorre em cinco anos. A adição de pertuzumabe ao trastuzumabe na neoadjuvância é a evolução terapêutica que oferece a maior chance de sucesso para estas pacientes de alto risco. Maximizar as taxas de resposta patológica completa (RPC) com o duplo bloqueio neoadjuvante (pertuzumabe + trastuzumabe) gera múltiplos benefícios diretos para o sistema de saúde: 1. Melhora nos desfechos clínicos de longo prazo com a redução do risco de eventos que comprometem a cura, como recorrências e metástases, além de reduzir os custos associados ao tratamento da doença avançada; 2. Otimização da linha de cuidado adjuvante com racionalização do uso de terapias como o trastuzumabe entansina (T-DM1), direcionando-o a um

grupo menor de pacientes com doença residual; 3. Redução da morbidade cirúrgica e melhora na qualidade de vida com o aumento da elegibilidade à cirurgia conservadora, diminuindo a necessidade de mastectomia e reconstrução mamária e, consequentemente, complicações e custos associados. Desta forma, a incorporação dessa estratégia elevaria o padrão de cuidado no SUS e as chances de cura de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial no Brasil.

Pergunta de Pesquisa: “O uso do duplo bloqueio com a combinação de pertuzumabe intravenoso e trastuzumabe intravenoso associados à quimioterapia é mais eficaz e seguro quando comparado ao bloqueio simples com trastuzumabe intravenoso isolado associado à quimioterapia na terapia neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo inicial não metastático?”

Evidências científicas: Foram identificados 2.423 registros nas bases científicas. Após exclusão, foram incluídos 4 estudos, sendo 2 estudos clínicos randomizados e 2 estudos de acompanhamento. A eficácia e a segurança de pertuzumabe e trastuzumabe com quimioterapia para o tratamento neoadjuvante (pré-cirurgia) de pacientes adultos com CM HER2-positivo são evidenciadas pelo estudo pivotal de fase II **NeoSphere** e estudo de fase III da Ásia-Pacífico **PEONY**, bem como os seus estudos de acompanhamento. Os dados de eficácia do estudo **NeoSphere** indicam que o tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe mais quimioterapia com docetaxel melhorou significativamente a RPC total (RPC) em comparação com trastuzumabe mais docetaxel em 1,8 vezes (39,3% vs 21,5%, uma diferença de 17,8%, $p=0,0063$). A análise de acompanhamento de 5 anos do estudo **NeoSphere** também indicou que a adição de pertuzumabe ao trastuzumabe mais docetaxel melhorou a sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida livre de progressão (SLP) (*Hazard Ratio* [HR], Intervalo de Confiança [IC] de 95%, de 0,60 [0,28, 1,27] e 0,69 [0,34, 1,40], respectivamente), sugerindo que o benefício de pertuzumabe e trastuzumabe mais docetaxel persiste ao longo do tempo e pode se traduzir em melhorias a longo prazo nos resultados dos pacientes. Os resultados do estudo regional **PEONY** são consistentes com os resultados observados no estudo **NeoSphere**, demonstrando uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na taxa de RPC em comparação com trastuzumabe e docetaxel (39,3% vs. 21,8%, $p=0,0014$). Além disso, dados de acompanhamento de 5 anos do estudo **PEONY** indicaram melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de eventos (SLE) (84,8% com pertuzumabe versus 73,7% com placebo; HR de 0,53, IC95% de 0,32 a 0,89; $p=0,027$) e na SLD (86% versus 75%, respectivamente; HR de 0,52, IC95% de 0,30 a 0,88; $p=0,028$).

Avaliação do risco de viés e qualidade da evidência: De acordo com a avaliação realizada com a ferramenta RoB 2.0 por cada desfecho dos estudos, o risco de viés foi classificado como ‘baixo risco de viés’ para o PEONY e ‘algumas preocupações’ para o NeoSphere. A aplicação da abordagem GRADE indica confiança moderada nas estimativas do tamanho do efeito.

Avaliação econômica: Um modelo probabilístico de Markov a nível de coorte foi construído no software *TreeAge Pro Healthcare 2022* para investigar a relação de custo-utilidade do tratamento neoadjuvante com duplo bloqueio (pertuzumabe mais trastuzumabe) em comparação ao trastuzumabe isolado em pacientes com CM inicial HER2-positivo, além de avaliar os custos evitados com tratamentos subsequentes, como com tratamento metastático e com T-DM1 nos casos de RPC negativa, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). O horizonte temporal foi baseado na população de NeoSphere e PEONY (50 anos em média) considerando ciclos mensais. Utilizaram-se valores de utilidade provenientes de estudos clínicos e da literatura internacional. Foram considerados custos diretos de medicamentos, administração, exames, honorários, hospitalização, procedimentos, entre outros. O resultado da (RCUI) foi de R\$ 25.915,72/QALY. Apesar do limiar de custo efetividade não ser um parâmetro isolado para a tomada de decisão, é importante reconhecer que a RCUI obtida neste modelo encontra-se consideravelmente abaixo do limiar alternativo de R\$ 120.000,00/QALY, aplicável a doenças graves como o CM, estando inclusive abaixo do limiar de referência de R\$ 40.000,00/QALY. Com base no limiar alternativo, a análise de sensibilidade probabilística demonstrou que a incorporação de pertuzumabe na neoadjuvância manteve-se abaixo deste limiar em 68,0% e foi dominante (menor custo e maior efetividade) em 18,7% das 1.000 simulações, totalizando 86,7% de cenários custo-efetivos. Além disso, a análise demonstrou que, para cada paciente tratado com o duplo bloqueio na neoadjuvância, gera-se uma economia de R\$ 783,30 com o tratamento metastático e R\$ 530,54 com o tratamento de pacientes com RPC negativa em uso de T-DM1, uma vez que há redução de progressão de doença a estádios mais avançados com tratamento com duplo bloqueio no cenário neoadjuvante.

Análise de impacto orçamentário: Desenvolveu-se análise de impacto orçamentário sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de cinco anos (2026 a 2030). Para estimativa da população-alvo, extraíram-se dados das APACs (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade) de neoadjuvância (estádio III) e adjuvância (estádio II), determinando o número de pacientes que seriam elegíveis. O cenário atual (sem pertuzumabe na neoadjuvância) foi comparado

ao cenário base com a inclusão do duplo bloqueio, nos quais o *market share* adotado se baseou na difusão da tecnologia observada após incorporação de pertuzumabe no cenário metastático (24% no ano 1, chegando a 75% no ano 5). Um cenário alternativo foi considerado, em que o *market share* apresentou crescimento mais agressivo. Análises de sensibilidade adicionais foram conduzidas, considerando variações nos preços do comparador. No cenário base, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 17 milhões no primeiro ano e R\$ 60 milhões no quinto ano, com acúmulo de R\$ 229 milhões em 5 anos com a inclusão de pertuzumabe no SUS para a neoadjuvância nos estádios II e III.

Recomendações internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido incorporou o uso de pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia, para o tratamento neoadjuvante em pacientes com CM HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência em dezembro de 2016. Em linha com o NICE, a incorporação do duplo bloqueio no cenário neoadjuvante foi aprovada pelo *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia em dezembro de 2018 e pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) de Portugal em março de 2023.

Conclusão: O objetivo da terapia neoadjuvante, para além do aumento da probabilidade de ressecção cirúrgica ou conservação da mama, é aumentar as chances dos pacientes com CM inicial HER2-positivo de apresentarem uma RPC, obtendo assim um menor risco de recorrência e morte em comparação com pacientes com doença invasiva residual na cirurgia. Os estudos aqui demonstrados comprovam que o duplo bloqueio de HER2 contendo pertuzumabe é superior ao trastuzumabe sozinho para pacientes com CM HER2-positivo de alto risco. No geral, as pacientes com RPC após o tratamento neoadjuvante tiveram uma redução de 65% no risco de um evento em comparação com aqueles com doença residual, permanecendo por mais tempo em um cenário curativo. Dada a alta taxa de RPC obtida por terapias direcionadas, o que também significa uma maior taxa de sobrevida no CM HER2-positivo, as terapias neoadjuvantes têm sido amplamente utilizadas na maioria dos pacientes com CM inicial HER2-positivo. Além disso, ao aumentar as taxas de RPC, e consequentemente reduzir o número de pacientes com doença residual, o duplo bloqueio reduzirá o número de pacientes tratadas com T-DM1. A incorporação de pertuzumabe na neoadjuvância apresentou RCUI abaixo do limiar alternativo de custo-efetividade, mantendo-se abaixo do limiar em 68,0% e sendo dominante em 18,7% das simulações probabilísticas, totalizando 86,7% de

simulações custo-efetivas. Em relação ao impacto orçamentário, observa-se um incremento devido à adição de uma terapia ao tratamento atual destes pacientes. Em resumo, pertuzumabe demonstrou ser eficaz e seguro no cenário neoadjuvante e, sob a perspectiva do SUS, apresentou custo-efetividade favorável, cuja incorporação pode beneficiar significativamente as pacientes com CM HER2-positivo no Brasil, aumentando suas chances de cura e reduzindo a progressão de doença a estádios mais avançados e seus custos associados.

1. PANORAMA NACIONAL DO CÂNCER DE MAMA

1.1. O impacto na saúde da mulher

O câncer de mama (CM) é um grande problema de saúde pública no Brasil. Não apenas representa 30% de todos os novos casos de câncer feminino (1), como também é o mais incidente em mulheres de todas as regiões do país, com taxas mais altas nas regiões Sul e Sudeste, excluídos os tumores de pele não melanoma (2). Para o triênio de 2023 a 2025, a estimativa é de 73.610 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 41,89 casos por 100 mil mulheres (2).

Mais alarmante ainda é o fato do CM ser a primeira causa de morte por câncer em mulheres. Em 2022, 19.103 brasileiras morreram da doença (3), um impacto que se estende dramaticamente às famílias: estudo recente mostrou que a cada 100 mulheres abaixo de 50 anos, que perderam suas vidas para o CM no mundo, 200 crianças se tornaram órfãs maternas (4). Essa vulnerabilidade em idades mais jovens é refletida nos dados do Sistema Único de Saúde (SUS), no qual 66% das pacientes tratadas receberam o diagnóstico antes dos 50 anos, sendo que 28% destas tinham menos de 30 anos de idade de acordo com pesquisa realizada pela Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama (FEMAMA) e Instituto Oncoguia (5).

O diagnóstico de CM pode provocar uma perda significativa de renda (6), tanto diretamente por custos relacionados com o tratamento, quanto indiretamente (7) por afastamento do trabalho ou incapacidade de continuar trabalhando, gerando dificuldades financeiras para a família – um fardo pesado, considerando que 49,1% dos lares Brasileiros são sustentados por mulheres (6, 8). Estudos quantificam essa dificuldade: o absenteísmo foi relatado em 23% dos casos, refletindo a necessidade de afastamento do trabalho devido ao tratamento ou aos sintomas da doença. Além disso, 31% das pacientes relataram comprometimento no desempenho profissional, enquanto 45% indicaram uma redução geral na produtividade. A doença também impacta as atividades cotidianas, com 40% das pacientes relatando dificuldades na realização de tarefas diárias. Soma-se a isso a intensa carga emocional, uma vez que a doença afeta física, emocional e psicologicamente, podendo abalar a dinâmica familiar em razão do estresse e da ansiedade gerados. O impacto do CM, portanto, é profundo e multifacetado (dados detalhados sobre os desafios e necessidades das pacientes são apresentados na Seção “6.Perspectiva do paciente (impacto individual)” (7).

Os profundos impactos individuais e familiares do CM resultam em um panorama nacional preocupante, cuja gravidade fica ainda mais evidente na comparação com outras nações. Ao contrário dos países desenvolvidos, no Brasil observa-se o aumento contínuo das taxas de mortalidade por CM em todos os estados (3). Dados da Umame, baseado em dados do SIM/SUS, revelam uma escalada alarmante: a taxa de mortalidade por CM no Brasil subiu de 9,4 para 17,5 por 100 mil habitantes entre 2000 e 2022, representando um aumento de 86,2% em 22 anos (9). O impacto é visível nas taxas de sobrevivência: em 2018, a sobrevivência geral em 5 anos para o CM no Brasil foi de 75,25%. Essa taxa é consideravelmente inferior à de países de alta renda, como Estados Unidos (90%), Japão (89%) e Noruega (98%) (10, 11). Mesmo em estados mais desenvolvidos como São Paulo, a realidade é que a cada 4 mulheres diagnosticadas com CM, 1 não sobrevive (12).

Muitos fatores podem ser responsáveis pela tendência de aumento da mortalidade por CM no Brasil, mas dois devem ser destacados: a baixa taxa de cobertura mamográfica observada no país, muito inferior à cobertura de 70% recomendada pela OMS, assim como a exclusão de um grupo importante de mulheres, com idade entre 40-49 anos, das recomendações de rastreamento pelo sistema público no Brasil (3). A cobertura de rastreamento no SUS em todas as unidades federativas foi inferior a 35%, variando de 6,7% a 33,6%. Como consequência, os tumores são diagnosticados frequentemente em um estágio mais avançado, quando comparados com países com programas de rastreamento estabelecidos (3). Um estudo comparou pacientes com CM diagnosticados em centros de referência no Brasil e nos EUA. No Brasil, as mulheres foram diagnosticadas com mais frequência com doença em estágio III (32,3% vs. 21,1%), estando associado ao aumento do risco de recorrência e morte (13).

Essa tendência de diagnóstico tardio, evidenciada em comparações internacionais, é agravada pelas desigualdades existentes dentro do próprio Brasil, especialmente no acesso à assistência oncológica. Esse cenário é documentado em estudos observacionais multicêntricos conduzidos pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Câncer de Mama (GBECAM) – os estudos AMAZONA I, II e III – que analisaram mais de 5.000 pacientes brasileiras com câncer de mama tratadas em diferentes regiões do país. O AMAZONA I/II (2001–2008) investigou o perfil epidemiológico e acesso ao tratamento, enquanto o AMAZONA III (2016–2018), estudo prospectivo com 2.950 pacientes em 23 centros, atualizou esse panorama e comparou características clínicas e sociodemográficas entre pacientes tratadas no sistema público e privado. Diferentes padrões de atendimento para mulheres

com ou sem planos de saúde coexistem localmente e, mesmo após 15 anos do estudo AMAZONA I/II, ainda persistem, como evidenciado no estudo AMAZONA III (14): pacientes do sistema público de saúde apresentaram uma maior prevalência de doença nos estádios clínicos III-IV ao diagnóstico em comparação com as pacientes tratadas em serviços privados (III: 33.5% vs 14.7%; IV: 6.1% vs 3.2%, respectivamente). Quando considerado o estágio II, o estudo AMAZONA III demonstrou taxas semelhantes entre o sistema público e privado (II: 41.9% vs 41.4%, respectivamente). Esse padrão pode refletir uma menor taxa de detecção por mamografia no sistema público (53,2% dos casos detectados por rastreamento no setor privado *versus* 22,9% no público) (14, 15).

Em consonância com os achados do AMAZONA III, análises dos dados do Registro Hospitalar de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (RHC-FOSP), entre 2017 e 2021, e do Instituto Nacional de Câncer (INCA) (Tabela 1), também evidenciam essa disparidade. No sistema de saúde suplementar, a ampla e frequente cobertura de rastreamento permite diagnósticos mais precoces, com quase 67% dos casos detectados nos estádios iniciais da doença, em comparação com 55% no sistema público. Essa detecção precoce viabiliza tratamentos menos agressivos e está associada a melhores prognósticos (16). Em contraste, no sistema público, onde o rastreamento é mais limitado, cerca de 40% dos casos são diagnosticados em estádios avançados, em comparação a 17,9% no sistema privado (32,6% a 55,1% dos tumores em estádios III/IV, dependendo do estado), contribuindo para maior mortalidade e piora na qualidade de vida das pacientes (3, 16).

Tabela 1. Estádio Clínico no Momento do Diagnóstico

Estadiamento	Categoria de atendimento		
	Privado	Público	Total
0	1.105 (15,4%)	2.267 (6,4%)	3.372 (7,9%)
I-II	4.782 (66,7%)	19.468 (54,9%)	24.250 (56,9%)
III-IV	1.282 (17,9%)	13.724 (39,7%)	15.006 (35,2%)

Adaptado do controle câncer de mama 2024 - INCA e Registro Hospital Câncer do Estado de São Paulo - RHC FOSP. Registros completos de pacientes diagnosticadas entre 2017 e 2021. Neste período 1494 casos (3,4% do total) o estadiamento não pode ser avaliado (código X) ou foi avaliado após o início do tratamento (código Y).

E essa diferença se traduz diretamente em piores resultados de sobrevida para as pacientes do SUS. Dados mostram que pacientes do sistema público apresentam taxas de sobrevida inferiores em comparação com o sistema privado, especialmente nos casos em estádios III-IV ($p = 0,008$). Um estudo realizado em São Paulo entre 2003 e 2011 revelou que mulheres tratadas no serviço público tinham duas vezes mais chances de desenvolver metástases após o tratamento inicial e quase quatro

vezes mais chances de morrerem por câncer ou outras causas em comparação com as mulheres tratadas no serviço privado. Esses resultados foram consistentes mesmo quando comparados os estádios I, II e III, com menor sobrevida livre de recidiva e menor sobrevida global para as pacientes do serviço público (17). Essa desigualdade é extremamente preocupante, considerando que 75% da população brasileira depende do sistema público de saúde (6, 18) e que o estágio clínico no diagnóstico é um fator prognóstico estabelecido no CM.

No entanto, a pior sobrevida no SUS se deve também a barreiras no acesso ao tratamento em tempo hábil (com longas esperas que comprometem o prognóstico) e a uma disparidade terapêutica em relação à saúde suplementar, criando uma lacuna que agrava a desigualdade nos resultados para as pacientes.

Assim como resulta em perdas de vidas, o diagnóstico tardio onera progressivamente o sistema de saúde - os custos totais geralmente aumentam com o avanço do estágio da doença no momento do diagnóstico. De acordo com Sun et al, os custos médios do tratamento do CM nos estádios II, III e IV foram 32%, 95% e 109% superiores aos do estágio I, respectivamente (19). Um estudo brasileiro também corroborou essa escalada: em relação ao estágio I, em que o custo ao final de três anos de tratamento foi de R\$73.718,24, os custos para os estádios II e III foram 96% e 129% maiores, respectivamente, chegando a um aumento de 416% (R\$ 380.817,01) para o tratamento do câncer metastático (20). É fundamental destacar que, ao contrário das pacientes com CM inicial, que podem alcançar a cura, e dessa forma não necessitarão de tratamento sistêmico oncológico, as pacientes em estágio metastático requerem tratamento oncológico contínuo até o final da vida, gerando, dessa maneira, um impacto significativo para o sistema de saúde.

Um estudo retrospectivo que comparou os desfechos clínicos de pacientes com câncer de mama tratadas em centros públicos e privados no Brasil demonstrou diferenças marcantes nas taxas de sobrevida. As pacientes tratadas no sistema público apresentaram uma taxa de sobrevida global em 10 anos de 65,4%, significativamente inferior aos 91,9% observados no sistema privado (HR: 3,84; IC95%: 2,16-6,82; $p < 0,0001$). A sobrevida livre de doença (SLD) também foi menor no grupo público, com taxa de 59,6%, comparada a 78% no grupo privado (HR: 2,09; IC95%: 1,41-3,10; $p < 0,0001$) (17).

Outro estudo nacional reforça o impacto das desigualdades no cuidado oncológico, mostrando diferenças significativas nos desfechos entre instituições públicas e privadas. A taxa de sobrevida global em cinco anos foi de 58,0% no Hospital Pérola Byington (instituição pública) e de 79,0% no Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE, instituição com características de atendimento mais próximo ao setor privado). Entre as pacientes que alcançaram RPC, os resultados foram melhores em ambos os grupos, mas ainda com discrepância relevante: 61% de sobrevida global no Pérola versus 80% no HSPE ($p < 0,0001$). Esses dados mostram que alcançar a RPC se associa a melhores desfechos em qualquer contexto, mas também destacam a necessidade de promover equidade no acesso a terapias eficazes e acompanhamento adequado (21).

Portanto, o diagnóstico tardio e a dificuldade de acesso a tratamentos têm um impacto multifacetado, afetando gravemente a vida dos pacientes, sobrecarregando o sistema de saúde com custos elevados e refletindo desigualdades sociais e regionais. A disparidade no acesso a cuidados de saúde observada entre os sistemas público e privado são questões críticas que precisam ser abordadas para melhorar os resultados e a qualidade de vida das pacientes com CM no Brasil. Além de um programa de rastreamento efetivo e estruturado nacionalmente para reduzir as taxas de diagnóstico em estádios mais avançados, investir em melhores abordagens terapêuticas, que aumentem a chance de cura e reduzam o risco de recorrência ou morte, são cruciais para impactar positivamente as pacientes, o sistema de saúde e a sociedade.

Para fins de uniformização deste dossiê, adotou-se como critério de RPC a definição amplamente aceita na literatura científica e na prática oncológica. Assim, considerou-se RPC a ausência de tumor invasivo residual ou de carcinoma ductal in situ (CDIS) na mama e nos linfonodos axilares ipsilaterais, conforme a classificação patológica pós-tratamento ypT0 ypN0.

1.2. O câncer de mama HER2 positivo

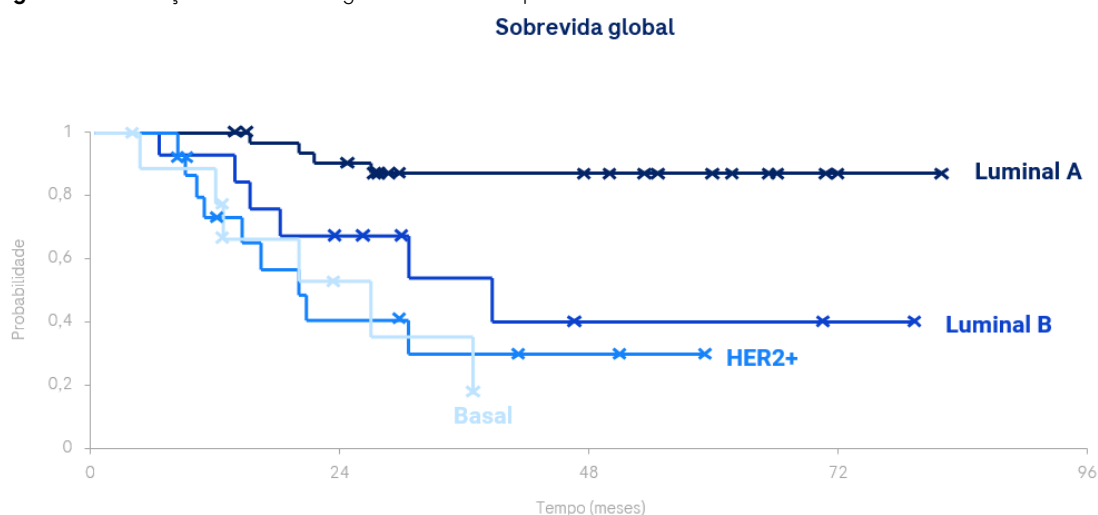
O câncer de mama é uma doença heterogênea, caracterizada por ampla variação em suas características morfológicas, moleculares e na resposta clínica ao tratamento. A maioria dos casos, quando diagnosticada precocemente e tratada de forma adequada e em tempo oportuno, apresenta bom prognóstico. Fatores como subtipo tumoral, localização e tamanho do tumor também influenciam diretamente o desfecho clínico. Um bom prognóstico refere-se à expectativa de evolução favorável da doença, incluindo altas chances de resposta eficaz ao tratamento, controle prolongado

ou mesmo cura. No contexto do câncer de mama, isso significa maiores probabilidades de remissão, sobrevida a longo prazo e melhor qualidade de vida para a paciente (22).

Dentre os diferentes tipos de CM, destaca-se o HER2-positivo. Historicamente associado a pior prognóstico, ele representa cerca de 23% de todos os cânceres de mama e é caracterizado pela superexpressão de HER2 - uma proteína transmembrana cuja ativação exacerbada promove o crescimento celular descontrolado, contribuindo para um comportamento tumoral mais agressivo, maiores taxas de recorrência e aumento da mortalidade (14). Estudos como o de Gonzales, et al (2009) confirmaram essa agressividade, mostrando uma menor taxa de sobrevida livre de recorrência à distância (DRFS) em pacientes com CM HER2-positivo em comparação com pacientes com CM HER2-negativo (86,4% versus 97,2% em 5 anos, na era pré-terapias alvo) (23). A função biológica do HER2, ao mediar processos de proliferação, diferenciação e sobrevivência celular, explica por que sua superexpressão está associada a tumores com evolução clínica mais desfavorável (24).

Consequentemente, o CM HER2-positivo está associado à altas taxas de recidiva, muitas vezes precoce, e ao aumento da mortalidade, configurando um pior prognóstico em comparação ao CM HER2-negativo quando não tratado com terapia anti-HER2 adequada, conforme ilustrado pela menor sobrevida global em estudos clássicos (Figura 1) (25–27). Contudo, essa perspectiva negativa foi revertida com o advento e a evolução das terapias anti-HER2 (28).

Figura 1. Associação da sobrevida global com o subtipo de CM



Adaptado de Sørli et al., 2004, Valla et al 2016, Rimawi 2015 (29–31)

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

O desenvolvimento de terapias sistêmicas que bloqueiam especificamente a via HER2 revolucionou o tratamento e o prognóstico deste subtipo de câncer. O trastuzumabe, pioneiro, trouxe uma redução de 46% no risco de recorrência em CM HER2-positivo em estágio inicial quando comparado apenas ao tratamento com quimioterapia (QT) (32). Posteriormente, a adição de pertuzumabe ao trastuzumabe e docetaxel reduziu o risco de morte em CM HER2-positivo metastático em 32% (33). O trastuzumabe entansina (T-DM1) reduziu em 46% o risco de recorrência ou morte em pacientes com doença residual após tratamento neoadjuvante (estudo KATHERINE), aumentando a sobrevida livre de doença invasiva em 13,7 pontos percentuais em 7 anos (34).

No contexto do SUS brasileiro, a incorporação desses avanços terapêuticos tem ocorrido de forma gradual. O tratamento neoadjuvante com trastuzumabe (bloqueio único), uma estratégia direcionada a pacientes, cujo CM HER2-positivo apresenta características de alto risco para recorrência e disseminação, está disponível desde 2016 para o estágio III (IIIA: T3N1 e IIIB/C incluem T4 e N2/N3) (35). Este estágio já implica um risco elevado devido ao tamanho tumoral e/ou comprometimento linfonodal. Na recente atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Câncer de Mama de novembro de 2024, a indicação neoadjuvante foi estendida para pacientes estágio II, mas especificamente para aquelas com tumores maiores que 2cm e/ou linfonodo positivo, fatores que sabidamente pioram o prognóstico e aumentam a chance de doença sistêmica (35). Nessa mesma atualização, o T-DM1 foi indicado para pacientes diagnosticadas em estágio III e que apresentarem doença residual após neoadjuvância, uma vez que a presença de doença residual após a terapia inicial indica menor sensibilidade ao tratamento e maior probabilidade de recidiva (35). Assim, a inclusão do T-DM1 visa melhorar a sobrevida livre de doença invasiva (SLDi), reduzir o risco de desenvolver metástases, além de aumentar a sobrevida global (35) (algoritmo de tratamento atual, Apêndice I. Figura 1).

Contudo, apesar desses avanços notáveis e da disponibilidade de tratamentos como trastuzumabe e T-DM1 no SUS (conforme o PCDT), um desafio persiste: dependendo do estágio da doença e das características do tumor, mais de 30% das pessoas com CM HER2-positivo (não metastático) desenvolvem recorrência (36), mesmo com tratamento neoadjuvante/adjuvante com trastuzumabe, evidenciando a necessidade de se oferecer tratamentos ainda mais eficazes no cenário curativo. Neste contexto, a intensificação do bloqueio HER2 com a adição de pertuzumabe

ao trastuzumabe (duplo bloqueio) na neoadjuvância é uma alternativa terapêutica capaz de potencializar os benefícios do tratamento já oferecido (36).

De acordo com o PCDT supracitado, “a associação de pertuzumabe pode diminuir ainda mais o risco de recorrência e/ou morte, no entanto, o medicamento ainda não foi avaliado pela Conitec para esta indicação e, portanto, não foi recomendado no protocolo”(35).

Assim, os benefícios clínicos do duplo bloqueio já foram inicialmente reconhecidos no cenário neoadjuvante, o que reforça a relevância desta discussão para a eventual disponibilização da combinação a um grupo importante: o de pacientes com alto risco de progressão, visando aumentar as chances de cura, reduzindo o número de pacientes que evoluem para doença metastática. Contudo, é fundamental ressaltar que os benefícios de otimizar o tratamento nesse cenário vão além do impacto clínico direto descrito até aqui. A próxima seção abordará também como a adoção de terapias mais eficazes, como o duplo bloqueio, pode trazer vantagens significativas também sob a perspectiva do sistema de saúde.

1.3. Valor do duplo bloqueio na neoadjuvância para as pacientes e para o SUS

O tratamento neoadjuvante (terapia pré-cirúrgica) consolidou-se como uma abordagem padrão e ética no manejo do CM para pacientes selecionadas, incluindo aquelas com doença localmente avançada e/ou tumores com características de alto risco (36–41). Esta estratégia é valiosa, pois permite avaliar precocemente a resposta tumoral ao tratamento, tanto clínica quanto patologicamente, oferecendo informações prognósticas cruciais. Além disso (36–41), permite que os médicos incorporem a resposta ao tratamento nos planos terapêuticos, podendo, com isso, reduzir ou intensificar a magnitude dos tratamentos adjuvantes locorregionais e/ou sistêmicos. Finalmente, um outro objetivo frequente e clinicamente relevante da neoadjuvância, especialmente em tumores inicialmente grandes ou que inviabilizam a cirurgia conservadora, é a capacidade de reduzir significativamente o volume tumoral. Essa redução pode aumentar a possibilidade de realização de uma cirurgia conservadora da mama (quadrantectomia) com melhor desfecho estético e funcional, em pacientes que, de outra forma, seriam candidatas apenas à mastectomia, sem prejuízo em termos de recidiva à distância ou de sobrevida global (36–42).

Um dos desfechos clínicos mais importantes da terapia neoadjuvante, especialmente no CM HER2-positivo, é a Resposta Patológica Completa (RPC) (conforme detalhado na Seção “1.4.

Resposta Patológica Completa”). A RPC é definida pela ausência de tumor invasivo residual na mama e nos linfonodos axilares em resposta ao tratamento neoadjuvante e à cirurgia (43). Após a terapia neoadjuvante, a resposta patológica é utilizada para estratificar o risco do paciente e atua como um indicador relevante da eficácia do tratamento no CM. O estágio da doença pode impactar a resposta clínica do paciente ao tratamento e a probabilidade de alcançar RPC, a qual está associada a melhores taxas de sobrevida livre de eventos e de sobrevida global (44, 45).

Dados dos estudos pivotais NSABP B-18 e B-27 demonstraram que os desfechos de longo prazo, como sobrevida livre de doença e sobrevida global, não diferem significativamente quando um mesmo regime de quimioterapia é administrado antes (neoadjuvante) ou após (adjuvante) à cirurgia em pacientes com CM em estágio inicial (46, 47). Contudo, esses mesmos estudos revelaram um achado fundamental: dentro do grupo que recebeu tratamento neoadjuvante, as pacientes que alcançaram RPC apresentaram desfechos de sobrevida significativamente superiores em comparação com aquelas que mantiveram doença residual após o tratamento. Confirmando essa observação em larga escala, uma metanálise do Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG) constatou que as pacientes que respondem bem à quimioterapia neoadjuvante têm menor risco de recidiva à distância e menor mortalidade por CM do que as não respondedoras (42). Análises combinadas posteriores reforçaram ainda mais que essa forte associação prognóstica entre a resposta ao tratamento neoadjuvante (especialmente a RPC) e melhores desfechos é particularmente pronunciada em subtipos biologicamente mais agressivos, como o CM HER2-positivo (44, 48).

Como já abordado, no CM HER2-positivo, o bloqueio da via HER2 é fundamental. O duplo bloqueio proporciona uma inibição mais completa e eficaz da sinalização do HER2 em comparação ao trastuzumabe isolado, aumentando a eficácia do tratamento em pacientes com CM HER2-positivo (39, 40). Esta combinação sinérgica é uma estratégia fundamental no manejo de casos de CM que expressam HER2 e tornou-se o padrão ouro globalmente, assim como já amplamente recomendada nos protocolos e diretrizes no sistema de saúde privado (49).

O estudo clínico pivotal NeoSphere (vide Seção “5. Evidências Clínicas”) demonstrou de forma inequívoca o poder do duplo bloqueio em aumentar a RPC. A combinação de docetaxel + pertuzumabe + trastuzumabe resultou em uma taxa de RPC de 39,3%, quase o dobro da taxa observada com docetaxel + trastuzumabe isolado (21,5%, $p=0,0063$) (39, 50).

A maximização da RPC alcançada com o duplo bloqueio representa um ponto de inflexão com implicações econômicas diretas para o SUS, que precisam ser consideradas centralmente na avaliação desta tecnologia, mesmo com dados de sobrevida global em evolução. A RPC não é apenas um marcador clínico; ela é um indicador de redução de custos futuros, pois, como será apresentado a seguir, está ligada à diminuição de recidivas metastáticas (e, conseqüentemente, de seus custos associados), à menor necessidade de terapia adjuvante de alto custo como T-DM1, e à viabilização de cirurgias menos complexas, como as cirurgias conservadoras. Desta forma, a adição de pertuzumabe ao trastuzumabe trata-se, portanto, de um investimento estratégico na neoadjuvância, que demonstra potencial de evitar ou mitigar diversos gastos, entre eles os substancialmente maiores nos estádios mais avançados da doença, como será detalhado a seguir.

1.3.1. Redução de custos com doença avançada

Estratégias que maximizam a taxa de RPC, como o duplo bloqueio, impactam diretamente a redução do risco de recorrências futuras, especialmente metástases à distância. A robustez dessa correlação é fundamental para compreender o valor dessa abordagem. Uma análise agrupada de cinco grandes estudos clínicos com 1763 pacientes demonstrou que alcançar a RPC reduziu o risco geral de recorrência em 65% (HR = 0,35; IC 95%: 0,27–0,46), independentemente de outros fatores prognósticos como estágio clínico, status nodal ou receptor hormonal. Além disso, esta mesma análise revelou um benefício adicional específico do duplo bloqueio: mesmo dentro do grupo de pacientes que já haviam alcançado a RPC, aquelas tratadas com a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe na neoadjuvância e trastuzumabe na adjuvância (PH→H) tiveram uma taxa de eventos subsequentes quase 50% menor em comparação às tratadas apenas com trastuzumabe na neoadjuvância e adjuvância (H→H) (9,2% vs 18,2%, respectivamente - Tabela 2 (36)).

Tabela 2. Natureza da recorrência em pacientes com e sem RPC

N (%)	Resposta Patológica Completa		Doença Residual	
	H-H (n=236)	PH-H (n=185)	H-H (n=467)	PH-H (n=254)
Geral	43 (18,2)	17 (9,2)	149 (31,9)	65 (25,6)
Distante	26 (11,0)	10 (5,4)	97 (20,8)	37 (14,6)
Local	12 (5,1)	5 (2,7)	24 (5,1)	18 (7,1)
Regional	3 (1,3)	2 (1,1)	13 (2,8)	8 (3,1)

Adaptado de SWAIN et al., 2022 (36)

Legenda: H→H: trastuzumabe neoadjuvante e trastuzumabe adjuvante; PH→H: pertuzumabe + trastuzumabe neoadjuvante e trastuzumabe adjuvante

O efeito combinado do duplo bloqueio em aumentar a taxa de RPC e melhorar o prognóstico mesmo entre essas respondedoras é clinicamente muito relevante. Como calculado a partir dos dados apresentados na Tabela 2 e utilizando-se as taxas de RPC do estudo Swain et al. de 33,6% para o esquema H→H e de 42,1% para PH→H (36), em uma coorte hipotética de 1.000 pacientes iniciando o tratamento neoadjuvante, a estratégia de duplo bloqueio resultaria em 107 pacientes a mais, que além de atingirem a RPC, também permaneceriam livres de eventos durante o seguimento, em comparação com o bloqueio simples (382 vs 275 pacientes, respectivamente). Considerando que uma parte significativa desses eventos evitados são metástases à distância – o principal motor de custos e mortalidade na doença – a redução no número de pacientes que progridem para o cenário avançado traduz-se diretamente em menor necessidade futura de tratamentos complexos e de alto custo e maior chance de cura para as pacientes. Além disso, vale ressaltar que estudo PEONY (vide Seção “5. Evidências Clínicas”), por sua vez, conduzido especificamente em uma população asiática, demonstrou, após aproximadamente 5 anos de seguimento, uma melhora estatisticamente significativa na Sobrevida Livre de Eventos (SLE) para as pacientes que receberam pertuzumabe e trastuzumabe na neoadjuvância em comparação com aquelas que receberam apenas trastuzumabe (SLE em 5 anos: 84,8% vs 73,7%; HR=0,53 [IC 95%: 0,32-0,89]; $p<0.05$) (51).

Portanto, maximizar a RPC através do duplo bloqueio representa não só um ganho clínico, mas também uma estratégia com potencial de gerar economia a longo prazo para o sistema de saúde ao reduzir a carga da doença metastática (vide Seção “7. Evidências Econômicas”).

1.3.2. Redução da necessidade de tratamentos subsequentes, como o T-DM1

A presença de RPC e sua associação com desfechos de sobrevida têm sido utilizadas para desenvolver algoritmos terapêuticos, direcionando pacientes com doença residual, as quais possuem um risco ainda mais elevado de recidiva ou morte, para tratamentos adicionais pós-neoadjuvantes (escalonamento de tratamento). Até o momento, importantes implicações clínicas foram observadas com o T-DM1 no tratamento de pacientes com CM HER2-positivo que apresentam doença residual no momento da cirurgia (pós-tratamento neoadjuvante) quando comparado ao trastuzumabe (34). Essa estratégia de escalonar tratamento com T-DM1 demonstrou maior sobrevida livre de recidiva a distância e maior sobrevida global quando comparado com manter o trastuzumabe, sendo incorporada no recente PCDT (35).

Desta forma, é possível concluir que, ao aumentar a taxa de RPC com a adição de pertuzumabe ao trastuzumabe, reduz-se a população que se torna elegível para o tratamento adjuvante com T-DM1 (40).

Sendo assim, o tratamento com duplo bloqueio na neoadjuvância, além de aumentar as chances de cura e reduzir metástases (conforme exposto anteriormente), também permite a redução na utilização do T-DM1, o que representa um benefício adicional de otimização de recursos, contribuindo para a sustentabilidade do sistema, conforme detalhado na Seção “7. Evidências Econômicas”.

1.3.3. Redução das taxas de mastectomia

A introdução da terapia sistêmica neoadjuvante no tratamento do CM representou um avanço significativo, oferecendo ferramentas para otimizar os resultados cirúrgicos e reduzir a morbidade deste tratamento. Ela é indicada para pacientes com doença inicialmente avançada e não candidatas à cirurgia conservadora, com o objetivo de converter uma mastectomia para uma cirurgia conservadora ao reduzir o tamanho do tumor (52, 53). A cirurgia conservadora de mama fornece um desfecho estético e funcional, sem comprometer os desfechos de sobrevida, além de reduzir complicações pós-operatórias e evitar procedimentos subsequentes de reconstrução mamária (54).

Adicionalmente, a quimioterapia neoadjuvante permite individualizar tratamentos adjuvantes subsequentes, podendo reduzir ou intensificar a magnitude dos tratamentos adjuvantes locais e/ou sistêmicos. Pacientes cujos tumores apresentam resposta clínica à terapia sistêmica podem ser candidatos a tratamentos menos intensivos, como a substituição do esvaziamento de linfonodos axilares pela dissecação axilar direcionada ou até mesmo pela biópsia do linfonodo sentinela (55–57), ou a omissão total da radioterapia adjuvante (58). Isso resulta em menor morbidade e melhor qualidade de vida para as pacientes, demonstrando o grande potencial da terapia neoadjuvante para um tratamento mais personalizado e menos invasivo.

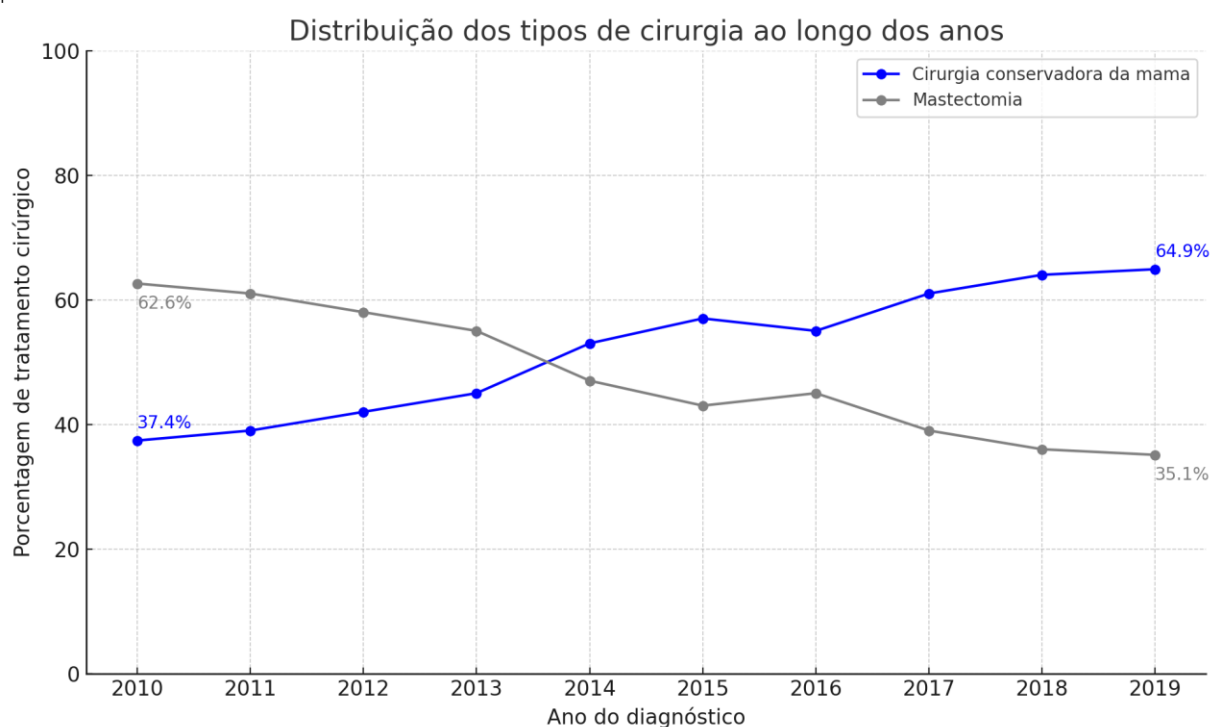
A mastectomia acarreta impactos profundos – fardo este que é intensificado pela dificuldade de acesso à reconstrução mamária no SUS, onde apenas uma pequena parcela das mulheres que necessitam conseguem realizar o procedimento. Publicação com dados do DATASUS revelou que das 87.323 mulheres que fizeram mastectomia entre 2015 e 2020, apenas 17.927 realizaram a reconstrução, o equivalente a 20,5% (59). Estudo com dados provenientes do registro americano

SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) revelou que a mastectomia foi associada a maior desemprego, especialmente em mulheres negras – o que agrava as disparidades (60). Por sua vez, estudo brasileiro, também revelou uma que pacientes que foram submetidas à mastectomia retornaram significativamente menos ao trabalho (61).

A reconstrução mamária no SUS tem sido priorizada e ampliada ao longo dos anos. A Portaria 127/2023 do Ministério da Saúde institucionalizou a estratégia de ampliação do acesso a este tratamento, mas ainda existem muitos desafios, especialmente relacionados à infraestrutura hospitalar e à falta de equipes especializadas em diversas regiões do país. Neste sentido, cabe destacar a recente ampliação do tratamento neoadjuvante com trastuzumabe para paciente em estágio II no PCDT (62). Esta mudança tem o potencial de reduzir não apenas as taxas de mastectomia, e consequentemente de reconstrução mamária, mas também os riscos associados à cirurgia, e o impacto psicológico da perda da mama, como a diminuição da autoestima e a alteração da imagem corporal.

Ao aumentar o número de pacientes que respondem completamente ao tratamento neoadjuvante comparado ao trastuzumabe sozinho (RPC com trastuzumabe de 21,5% versus 39,3% com o duplo bloqueio), a adição de pertuzumabe aumenta o número de pacientes que se tornam elegíveis à preservação da mama (39). Essa maior eficácia em reduzir ou eliminar o tumor antes da cirurgia é a chave para mudar o planejamento cirúrgico. Dados de mundo real, como os do registro holandês, corroboram essa perspectiva, indicando uma clara associação entre o uso da terapia anti-HER2 dupla e as menores taxas de mastectomia observadas ao longo do tempo. Este estudo retrospectivo de âmbito nacional, demonstrou que a taxa de mastectomia ao longo de 10 anos diminuiu significativamente, começando em 62,6% em 2010 e alcançando 35,1% em 2019. O tratamento com terapia anti-HER2 dupla (pertuzumabe + trastuzumabe) foi associado com a menor taxa de mastectomia (63).

Figura 2. Percentual de cirurgia conservadora e mastectomia após tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo



Adaptado de PLOUMEN et al., 2025 (63)

De forma semelhante, dados retrospectivos húngaros com 82 pacientes com CM HER2+ mostraram que, embora a mastectomia fosse planejada para 96,3% (apenas 3,6% eram candidatas à cirurgia conservadora no diagnóstico), a taxa de cirurgia conservadora da mama aumentou significativamente para 33% após a terapia neoadjuvante com pertuzumabe e trastuzumabe ($p=0,0001$) (63). Dados prospectivos do Dana-Farber com 92 pacientes, que receberam tratamento neoadjuvante com pertuzumabe e trastuzumabe, revelaram que, ao início do estudo, 39 (42,4%) eram consideradas elegíveis para cirurgia conservadora e 53 (57,6%) não eram. Das 53 pacientes não elegíveis, 28 eram candidatas à redução do tumor, enquanto 25 tinham contraindicações para cirurgia conservadora. No geral, 51 (55,4%) pacientes passaram por cirurgia conservadora. Das 28 pacientes elegíveis à redução do tumor, 22 (78,6%) tornaram-se elegíveis à cirurgia conservadora após o tratamento com duplo bloqueio e 18 dessas 22 (81,8%) efetivamente efetuaram o procedimento. No total, 47,8% pacientes apresentaram RPC na mama (RPCb), incluindo 11 das 25 (44,0%) pacientes com contraindicações para cirurgia conservadora no início. (64). O estudo CALGB 40601, por sua vez, embora tenha empregado uma outra combinação de duplo bloqueio (trastuzumabe + lapatinibe) também demonstrou a redução de cirurgias radicais. Entre 292 pacientes com avaliações cirúrgicas antes e após o tratamento neoadjuvante, 59% não eram candidatas à

cirurgia conservadora inicialmente. Do grupo que se tornou elegível após o tratamento, 67% optaram pela cirurgia conservadora, com uma taxa de sucesso de 80%. O tratamento aumentou a elegibilidade para cirurgia conservadora de 41% para 64%. Pacientes elegíveis para cirurgia conservadora antes e após o tratamento neoadjuvante tiveram uma taxa de RPC de 55%, enquanto pacientes que não eram elegíveis antes do tratamento tiveram a mesma taxa de resposta (44%), independentemente de terem se tornado elegíveis para cirurgia conservadora ou não (52).

Com base no exposto, observa-se que maximizar as taxas de RPC com o duplo bloqueio neoadjuvante (pertuzumabe + trastuzumabe) pode reduzir a necessidade de cirurgias de mastectomia.

1.3.4. Conclusões

Com base no exposto na Seção “1.3. O valor do duplo bloqueio na neoadjuvância para as pacientes e para o sistema de saúde”, é possível observar que o investimento em uma terapia neoadjuvante mais eficaz é parte de um valor multifacetado. Maximizar as taxas de RPC com o duplo bloqueio neoadjuvante (pertuzumabe + trastuzumabe) gera múltiplos benefícios diretos para o sistema de saúde, que vão além do impacto clínico inicial com a RPC, de forma que a avaliação desta tecnologia deve considerar a totalidade desses benefícios interligados para elevar o padrão de cuidado e as chances de cura no Brasil:

1. **Melhora nos desfechos clínicos de longo prazo:** Redução substancial do risco de eventos que comprometem a cura, como recorrências e metástases, e do risco de morte pela doença, além de diminuir os custos elevados associados ao tratamento da doença avançada;
2. **Otimização da linha de cuidado adjuvante:** Racionalização do uso de terapias como o T-DM1, direcionando-o a um grupo menor de pacientes com doença residual;
3. **Redução da morbidade cirúrgica e melhora na qualidade de vida:** Aumento da elegibilidade à cirurgia conservadora, diminuindo a necessidade de mastectomia e reconstrução mamária, e consequentemente complicações e custos associados.

1.4. Resposta patológica completa

Em 2014, a agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) aceitou a RPC como um marcador substituto de eficácia clínica no contexto neoadjuvante, com a condição de que os

resultados preliminares fossem confirmados por dados de sobrevida a longo prazo. Posteriormente, a RPC foi incorporada em inúmeros estudos clínicos como desfecho principal (65). Isso culminou na aprovação acelerada do pertuzumabe como parte do tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo, com base nos resultados do estudo NeoSphere (39, 40). Os resultados foram posteriormente confirmados pelo estudo adjuvante APHINITY que demonstrou ganho com taxas melhoradas de SLDi com a adição de pertuzumabe ao trastuzumabe e à quimioterapia adjuvante padrão (66, 67).

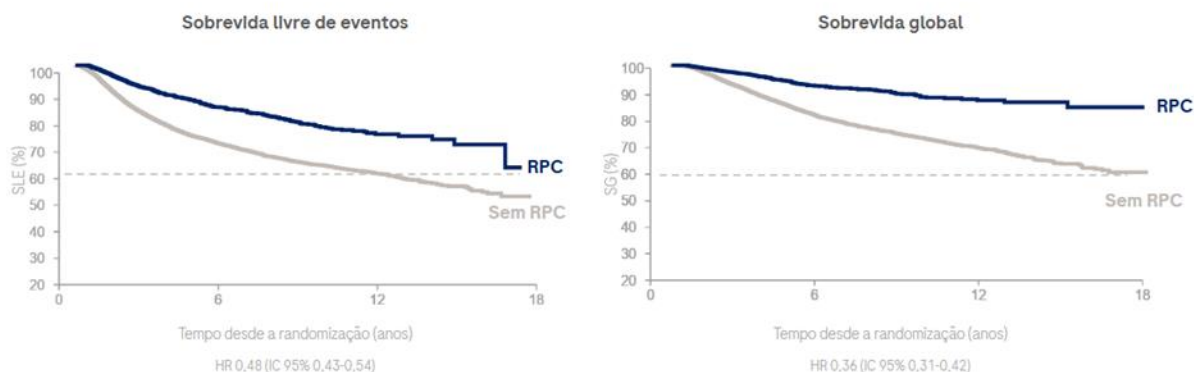
Conforme citado anteriormente, a RPC é definida como a ausência de câncer invasivo e não invasivo (in situ) tanto na mama quanto nos linfonodos regionais (ypT0/Tis ypN0, conforme classificação do *American Joint Committee on Cancer* [AJCC]) e ocorre quando, após o tratamento neoadjuvante, não há evidência microscópica de câncer residual na análise do tecido removido por cirurgia – ou seja, nenhuma célula tumoral invasiva identificável no local original do tumor ou nos linfonodos regionais examinados. Quando ocorre apenas na mama e não na axila, é chamada de RPC na mama (RCPb) (39, 40). Atualmente é o desfecho mais utilizado e definido pela ausência de câncer invasivo em tecido mamário e linfonodal após a conclusão do tratamento neoadjuvante, especialmente na doença HER2-positivo (67).

A RPC é um sistema de estadiamento patológico que foi desenvolvido para a estratificação de risco após a realização de terapia neoadjuvante e vem sendo utilizada como um bom marcador da eficácia do tratamento para o CM (67). De forma geral na oncologia, especialmente no cenário metastático, atingir desfechos como SG é uma realidade. No entanto, no cenário inicial, os desfechos substitutos têm um papel mais relevante devido à característica e evolução clínica da doença. Deste modo, a RPC é consistentemente associada a resultados mais favoráveis, em particular no CM HER2-positivo.

Em 2014, foi publicada uma metanálise que incluiu 13.125 pacientes e demonstrou que pacientes que apresentaram resposta completa do tumor na mama e em linfonodos após tratamento neoadjuvante tiveram melhor correlação prognóstica da doença. Pacientes que atingem RPC têm melhores SLE (*Hazard Ratio* [HR]=0,48) e SG (HR=0,36). As taxas de RPC nos estudos incluídos na época variaram com o fenótipo do tumor sendo de 30% para tumores receptores hormonais positivos e HER-2 positivo, e 50% para tumores receptores hormonais negativos e HER-2 positivos. Atingir RPC teve impacto na SLE de pacientes com subtipos tumorais mais agressivos (como as doenças HER-2

positivo). Contudo, não foram avaliadas a comparação da sobrevida em relação a diferentes esquemas terapêuticos (48, 68).

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



Adaptado de Cortazar, 2014 (48)

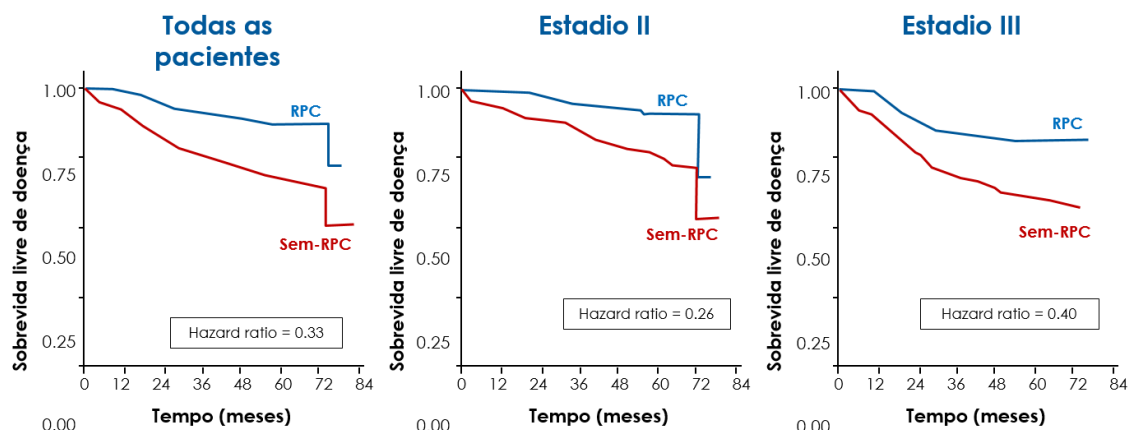
Legenda: SLE: sobrevida livre de eventos; SG: sobrevida global; RPC: resposta patológica completa total; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

Para o subtipo HER2+, os pacientes que atingiram RPC apresentaram uma SLE em 5 anos de 86% (intervalo preditivo de 95%: 74%–94%), enquanto aqueles sem RPC tiveram uma SLE de 63% (intervalo preditivo de 95%: 43%–78%) (44).

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

Figura 4 (69).

Figura 4. SLD em pacientes que apresentam RPC e em pacientes que não apresentam RPC de acordo com o estadiamento clínico basal



Adaptado de Swain SM, et al 2019 (69).

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

Ademais, a RPC, embora seja um desfecho substituto, é amplamente utilizada como parâmetro de resposta na neoadjuvância, reconhecida pela Sociedade Americana de Oncologia, e deve ser considerada para orientar a tomada de decisão clínica, uma vez que sua definição – ausência de doença invasiva na mama e nos linfonodos – reflete resposta significativa ao tratamento (70).

Diante destes dados, o tratamento baseado em trastuzumabe não é mais o padrão-ouro no tratamento da doença HER2-positiva. A associação com pertuzumabe resultou em uma melhoria impressionante nas taxas de RPC (39, 71, 72).

2. DIRETRIZES DE TRATAMENTO E GUIDELINES INTERNACIONAIS E NACIONAIS

O duplo bloqueio na neoadjuvância é uma prática consolidada e amplamente recomendada pelas principais diretrizes internacionais e nacionais, sendo elas a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) (73), St. Gallen/Vienna International Consensus Panel (SGICP) (74), Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) (49), *The American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (75), e *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (76) (Tabela 3).

Tabela 3. Recomendações das diretrizes internacionais e nacionais para o tratamento de CM HER2-positivo inicial neoadjuvante

Diretriz	Ano de atualização	Países em que se aplica	Resumo das recomendações
Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) (73)	2024	União Européia	<u>Cenário neoadjuvante</u> • T+QT • P+T+QT para pacientes de alto risco O duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe é considerado em pacientes de alto risco, definidos como N-positivo ou $\geq T2$
St. Gallen/Vienna International Consensus Panel (SGICP) (74)	2023	Global	<u>Terapia neoadjuvante</u> <u>Terapia neoadjuvante estágio II preferida:</u> • (AC/Tx) + T ou TxC T, com adição de P se neoadjuvante e/ou linfonodo positivo <u>Terapia neoadjuvante estágio III preferida:</u> • (CA/Tx) + T+P ou (TxC)+T+P Os regimes neoadjuvantes preferidos para tumores HER2-positivos (trastuzumabe e pertuzumabe, emparelhados com quimioterapia taxano e quimioterapia baseada em antraciclina ou platina).
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) (49)	2024	Brasil	<u>Terapia neoadjuvante</u> • ACdd + Tx + T + P • T + P + Docetaxel + Carboplatina • T + P + QT
The American Society of Clinical Oncology (ASCO) (75)	2022	Estados Unidos da América	<u>Terapia neoadjuvante</u> • (AC/Tx) + T ou TxC T, com adição de P se neoadjuvante e/ou linfonodo positivo • (CA/Tx) + T+P ou (TxC)+T+P Os regimes neoadjuvantes preferidos para tumores HER2-positivos (trastuzumabe e pertuzumabe, emparelhados com quimioterapia taxano e quimioterapia baseada em antraciclina ou platina).
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (76)	2024	Estados Unidos da América	<u>Terapia neoadjuvante</u> • T + QT • T + P + QT

Legenda: ACdd (dose-densa- regimes mais curtos): adriamicina+ ciclofosfamida+ filgrastima; D: docetaxel; Pdd: paclitaxel dose-densa; T: trastuzumabe; P: pertuzumabe; RH: receptor hormonal; N-positivo: linfonodo positivo; $\geq T2$: tumor com 2 centímetros ou mais; A, antraciclina tal como doxorrubicina ou epirubicina; C, ciclofosfamida; Tx: Taxano; QT: quimioterapia.

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 – Térreo, 3º, 4º e 5º andares 04730-903 – Várzea de Baixo – São Paulo/SP
Serviço de Informações Roche 0800 772 0289

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

No Brasil, a relevância do duplo bloqueio na neoadjuvância é sublinhada não apenas pela recomendação da SBOC, mas também pelo endosso formal da Sociedade Brasileira de Mastologia. Reforçando a importância desta abordagem, essa sociedade médica enviou uma carta chancelada (ANEXO I), manifestando apoio à submissão para a incorporação do duplo bloqueio no sistema público de saúde. O endosso por parte de uma sociedade médica dessa magnitude é de grande relevância, pois representa um forte reconhecimento do valor clínico e científico do duplo bloqueio, embasado na avaliação de especialistas da área. Em linha com essa discussão, o PCDT de mama recentemente publicado reconheceu o potencial da associação de pertuzumabe em diminuir adicionalmente o risco de recorrência da doença ou morte (35). Esses posicionamentos refletem um consenso sobre os benefícios potenciais do duplo bloqueio e a importância de torná-lo acessível aos pacientes do SUS.

Nota-se, assim, que o tratamento sistêmico neoadjuvante, englobando QT e a terapia anti-HER2 (duplo bloqueio), é considerado “padrão ouro” para pacientes em cenário inicial pelas principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais e recomendada pelas principais agências internacionais.

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Tabela 4. Descrição técnica da tecnologia

Nome comercial	Perjeta®
Princípio ativo	Pertuzumabe
Excipientes	ácido acético, histidina, polissorbato 20, sacarose e água para injetáveis
Classe	ANVISA: L1G3 - ANTICORPOS MONOCLONAIIS ANTINEOPLÁSICOS, HER-2
Forma farmacêutica e apresentação	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)
Indicação aprovada na ANVISA	<u>Câncer de Mama Metastático</u> Perjeta® está indicado, em combinação com trastuzumabe e docetaxel, para pacientes com câncer de mama HER2- positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido tratamento prévio com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática. <u>Câncer de Mama Inicial</u> Perjeta® está indicado, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia*, para: • <u>Tratamento neoadjuvante</u> 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. • <u>Tratamento adjuvante</u> de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial com elevado risco de recorrência.
Indicação proposta	<u>Câncer de Mama Inicial:</u> • <u>Tratamento neoadjuvante</u> 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.
Mecanismo de ação	Perjeta® é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que age seletivamente sobre o domínio extracelular de dimerização (subdomínio II) do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Dessa forma, ele bloqueia a heterodimerização ligante dependente do HER2 com outros membros da família HER, incluindo EGFR, HER3 e HER4. Como resultado, Perjeta® inibe a sinalização intracelular iniciada por ligante, por meio de duas vias de sinais importantes, a de proteína quinase ativada por mitógeno (MAP) e fosfoinositide-3quinase (PI3K). A inibição dessas vias de sinalização pode resultar em parada de crescimento celular e apoptose, respectivamente. Além disso, Perjeta® é o mediador de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA). Embora Perjeta® isoladamente iniba a proliferação de células tumorais humanas, a combinação de Perjeta® e trastuzumabe aumentou significativamente a atividade antitumoral em modelos de xenoenxerto com superexpressão de HER2.
Posologia e Modo de utilização	Perjeta® é de uso único exclusivamente e deve ser administrado por infusão via intravenosa. A dose inicial recomendada de Perjeta® é de 840 mg administrada em infusão intravenosa durante 60 minutos seguida, a cada 3 semanas a partir de então, por uma dose de 420 mg administrada em um período de 30 a 60 minutos. Quando administrado com Perjeta®, a recomendação é seguir um esquema a cada 3 semanas para a administração de trastuzumabe como: - Infusão IV, com dose inicial de trastuzumabe IV, de 8 mg/kg de peso corporal seguida, a cada 3 semanas a partir de então, por uma dose de manutenção de 6 mg/kg de peso corporal; ou

	- Dose fixa de trastuzumabe SC, injeção subcutânea 600 mg, a cada 3 semanas, independente do peso corporal do paciente. Perjeta®, trastuzumabe e taxano devem ser administrados sequencialmente. Perjeta® e trastuzumabe podem ser administrados em qualquer ordem. Taxano deve ser administrado depois de Perjeta® e trastuzumabe. Um período de observação de 30 a 60 minutos é recomendável após cada infusão de Perjeta® e antes do início de qualquer infusão subsequente de trastuzumabe ou taxano. Em pacientes recebendo esquema com antraciclinas, Perjeta® e trastuzumabe devem ser administrados após a conclusão da administração de antraciclina.
Reações Adversas	As reações adversas mais comuns (≥30%) relatadas em pacientes tratados com pertuzumabe IV em combinação com trastuzumabe e quimioterapia foram alopecia, diarreia, náusea, anemia e astenia. Os eventos adversos graves mais comuns (≥1%) relatados em pacientes tratados com pertuzumabe IV em combinação com trastuzumabe foram neutropenia febril, insuficiência cardíaca, pirexia, neutropenia, sepse neutropênica, contagem de neutrófilos diminuída e pneumonia. As reações adversas mais comuns (>1%) que resultaram na descontinuação permanente de qualquer componente do tratamento neoadjuvante foram neuropatia periférica, queda na fração de ejeção, diarreia, neutropenia e reações relacionadas à infusão.

Adaptado de Produtos Roche, Bula Anvisa (77).

3.1. Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação é apresentado na Tabela 4 abaixo:

Tabela 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

APRESENTAÇÃO	Preço PF* 18%	Preço PMVG* 18%	Preço proposto para a incorporação**	Redução do preço em relação ao PF (%)	Redução do preço em relação ao PMVG (%)
PERJETA® 410 mg / 14 ml	R\$ 15.304,25	R\$ 12.009,24	R\$ 5.629,27	63%	53%

*PF: Preço Fábrica; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), aprovados pela CMED (ICMS 18%) - lista de preços de 14/04/2025.

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

Além disso, visando à sustentabilidade do sistema, a Roche se compromete a seguir as condições comerciais estabelecidas no Contrato vigente No. 303/2024, firmado entre a União, via Ministério da Saúde, por intermédio do Departamento de Logística em Saúde - DLOG, e a empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A, incluindo unidades fornecidas a título de cessão não onerosa de pertuzumabe 30 mg/mL IV (78) na proporção aproximada de 30%.

4. Recomendação das agências globais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)

A agência de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) do Reino Unido, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), reconhece o benefício do duplo bloqueio em cenário inicial e incorporou o pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia, como uma opção para o tratamento neoadjuvante com CM HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência em dezembro de 2016. O comitê concordou que os resultados do tratamento neoadjuvante, como a RPC, pareciam benéficos do ponto de vista clínico e poderiam proporcionar benefícios psicológicos importantes para os pacientes. O comitê concluiu que o CM HER2-positivo pode ter um efeito negativo substancial na qualidade de vida, e que pacientes e médicos valorizam fortemente os tratamentos precoces eficazes que seriam de particular valor se comprovadamente melhorassem os resultados a longo prazo (79).

Em linha com o NICE, a agência de ATS da Escócia, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC), recomendou o tratamento neoadjuvante com pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e quimioterapia para pacientes adultos com CM HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência em dezembro de 2018 (80).

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. P. (Infarmed) de Portugal deferiu a incorporação da associação de pertuzumabe, trastuzumabe e quimioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes adultos com CM HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório, ou em estádios precoces com elevado risco de recidiva em março de 2023 (81).

Já na agência do Canadá, a *Canada's Drug Agency* (CDA) (82), e da Austrália, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (83), atualmente não há recomendação de uso do pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia baseado em taxanos, no cenário neoadjuvante. No caso do PBAC (83), foi adiada a recomendação de reembolsar o pertuzumabe para permitir que primeiro fosse considerada a custo-efetividade do T-DM1 como tratamento adjuvante, antes de fazer um julgamento sobre o custo-benefício e eficácia de pertuzumabe no cenário neoadjuvante. Espera-se que, após a recomendação do T-DM1, haja uma nova avaliação da adição do duplo bloqueio no cenário neoadjuvante.

5. Evidências Clínicas

5.1. Pergunta de pesquisa (PICOS)

Pergunta: “O uso do duplo bloqueio com a combinação de pertuzumabe intravenoso e trastuzumabe intravenoso associados à quimioterapia é mais eficaz e seguro quando comparado ao bloqueio simples com trastuzumabe intravenoso isolado associado à quimioterapia na terapia neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo inicial não metastático?”

A Revisão Sistemática da Literatura (RSL) realizada foi guiada por uma pergunta de pesquisa estruturada com base no seguinte acrônimo PICOS (Tabela 5)

Tabela 5. Pergunta PICOS da Revisão Sistemática da Literatura

População	Pacientes adultas (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).
Intervenção	Pertuzumabe intravenoso associado a trastuzumabe intravenoso e quimioterapia na terapia neoadjuvante
Comparador	Trastuzumabe intravenoso associado à quimioterapia na terapia neoadjuvante
Outcomes (desfechos)	Eficácia – Desfechos: - Resposta Patológica Completa (RPC) - Sobrevida Livre de Doença (SLD) - Sobrevida Livre de Eventos e de Progressão (SLE, SLP) - Sobrevida global (SG) - Resposta clínica Segurança: - Eventos adversos relacionados ao tratamento - Eventos adversos sérios/graves - Descontinuação do tratamento Reportados pelo paciente: - Qualidade de vida relacionada à saúde
Studies (estudos)	Estudos clínicos randomizados (fase II ou III, completos) Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de estudos intervencionais ou observacionais

Legenda: *Associados ao tratamento quimioterápico; IV: intravenoso; HER2: Human Epidermal growth factor Receptor-type 2.

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

Critério de exclusão: 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).

5.1.1. Bases de dados e estratégias de busca

As buscas em bases de dados eletrônicas foram desenvolvidas nas bases em outubro de 2024 e atualizadas em março de 2025: MEDLINE (via PubMed); EMBASE (*Excerpta Medica database*); LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde); e Cochrane Library (CENTRAL). As estratégias de busca foram criadas utilizando descritores e palavras-chave para cada base de dados. As estratégias de busca não incluíram termos para comparadores ou desfechos com o objetivo de serem mais sensíveis e menos específicas. Nenhum tipo de filtro ou restrição quanto à data de publicação dos registros foi utilizado. As estratégias de busca completas, bem como número de registros encontrados em cada base, estão dispostas na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6. Estratégia de busca para cada uma das bases de dados consideradas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados (21/03/2025)
MEDLINE (PubMed)	#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]) #2 ("Genes, erbB-2"[MH] OR "human epidermal growth factor receptor 2"[TIAB] OR HER2[TIAB] OR HER-2[TIAB] OR ERBB2[TIAB]) #3 ("Neoadjuvant Therapy"[MH] OR neoadjuvant[TIAB] OR preoperative[TIAB]) #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])) #1 AND #2 AND #3 AND #4	458
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)	1.135
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)	766
LILACS	"breast cancer"[Palavras] AND trastuzumab[Palavras] AND pertuzumab[Palavras]	64

Os estudos obtidos de cada base foram exportados para um gerenciador bibliográfico (Rayyan®) (84). As referências duplicadas foram automaticamente identificadas e manualmente revisadas antes de serem removidas.

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

Uma tabela de extração de dados foi desenvolvida baseada nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnicos Científicos (PTC) do Ministério da Saúde (85), e refinada iterativamente ao longo do processo de coleta de dados. Um revisor conduziu a extração de dados para todos os estudos, e o segundo revisor fez uma contra-cheque para validar a acurácia dos dados. Foram obtidos dados de número de eventos e associações ajustadas (com seus respectivos IC e/ou desvios padrões), independente da medida de associação utilizada nos estudos. Quando informações quantitativas relevantes não estavam disponíveis ou não estavam claras, os autores dos estudos foram acionados para solicitação de maiores detalhes.

5.1.2. Métodos para risco de viés e qualidade da evidência

A avaliação dos estudos incluídos na base de evidências foi realizada utilizando a ferramenta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)* (86) para os estudos clínicos randomizados. Além disso, o grau de certeza da evidência foi avaliado com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* (87).

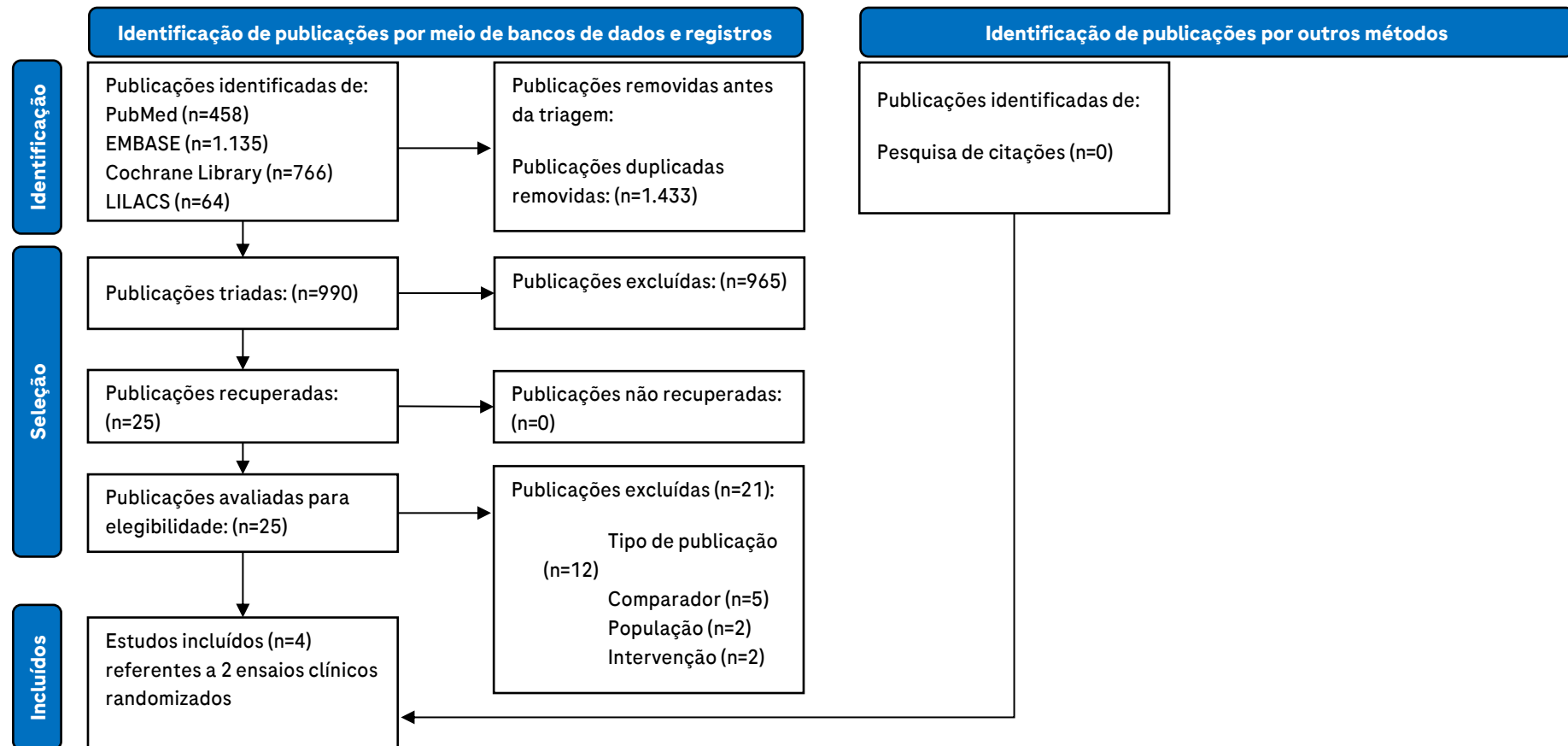
5.2. Resultados da RSL

A RSL deste dossiê contemplou estudos publicados até março de 2025. Como busca ativa, artigos relevantes das listas de referência dos artigos incluídos, bem como de revisões sistemáticas e metanálises, também foram avaliados para elegibilidade. A seleção dos estudos foi realizada de forma independente e cega por dois autores. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os dois autores e um mediador.

A RSL contemplou 2.423 registros das bases de busca, dos quais 990 estudos foram triados após a remoção das duplicatas. Em uma avaliação preliminar de elegibilidade (título e resumo), foram excluídos 966 estudos. Em posterior análise mais detalhada (estudos na íntegra = 24), foram excluídos 21 estudos (APÊNDICE II - Lista de estudos excluídos após leitura na íntegra com respectivos motivos de exclusão). Ao final, 4 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para a síntese dos dados.

A Figura 5 apresenta o fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas.

Figura 5. Fluxograma de seleção dos estudos



Adaptado de Page et al., 2021 (88)

5.3. Descrição das evidências clínicas

O resumo das características dos estudos incluídos na RSL estão reportados na Tabela 7.

Tabela 7. Características dos estudos clínicos randomizados e controlados incluídos na RSL

Autor, ano	Desenho do estudo	Características gerais da população	País ou N. de centros	Tempo de acompanhamento	Alternativas comparadas (número de participantes)	Desfechos avaliados
Gianni, 2012 (NeoSphere) (39)	randomizado, fase II, aberto, multicêntrico	Pacientes com CM HER2 positivo operável ou localmente avançado/inflamatório; sem quimioterapia prévia e tumores primários > 2 cm	18 países	12 meses	Grupo A: T IV + D (n=107); Grupo B: P IV e T IV + D (n=107); Grupo C: P IV e T IV (n=107); Grupo D: P IV + D (n=96).	Desfecho primário: taxa de RPC Desfecho secundário: taxa de resposta clínica, intervalo de tempo até resposta clínica, taxa de cirurgia conservadora da mama e segurança
Gianni, 2016 (NeoSphere) (40)	randomizado, fase II, aberto, multicêntrico	Pacientes com CM HER2 positivo operável ou localmente avançado/inflamatório; sem quimioterapia prévia e tumores primários > 2 cm	18 países	5 anos	Grupo A: T IV + D (n=107); Grupo B: P IV e T IV + D (n=107) Grupo C: P IV e T IV (n=107); Grupo D: P IV + D (n=107).	Desfecho primário: RPC Desfechos secundários: SLP, SLD e segurança Análises exploratórias: SLP por estado de receptor hormonal, associação SLP-RPC
Shao, 2020 (PEONY)(41)	randomizado, fase III, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo	Pacientes asiáticas com CM HER2 positivo inicial ou localmente avançado (tumores primários >2 cm)	23 centros	12 meses	2:1 para receber 4 ciclos de P IV (dose de ataque de 840 mg e doses de manutenção de 420 mg) (n=219), T (dose de ataque de 8 mg/kg e doses de manutenção de 6 mg/kg) e D (75 mg/m ²) ou placebo IV (n=110), T e D a cada 3 semanas antes da cirurgia	Desfecho primário: RPC Desfecho secundário: SLP, SLD, Resposta clínica Segurança
Huang, 2024 (PEONY) (51)	randomizado, fase III, multicêntrico, duplo-	Pacientes asiáticas com CM HER2 positivo inicial ou localmente	23 centros	5 anos	2:1 para receber 4 ciclos de P IV (dose de ataque de 840 mg e doses de manutenção de 420 mg) (n=219),	Desfecho primário: RPC Desfecho secundário: SG, SLP,



	cego e controlado por placebo	avançado (tumores primários >2 cm)			T (dose de ataque de 8 mg/kg e doses de manutenção de 6 mg/kg) e D (75 mg/m ²) ou placebo IV (n=110), T e D a cada 3 semanas antes da cirurgia	SLD, Resposta clínica Segurança
--	-------------------------------	------------------------------------	--	--	--	------------------------------------

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

5.4. Síntese dos estudos clínicos

Estudo NeoSphere (39, 40)

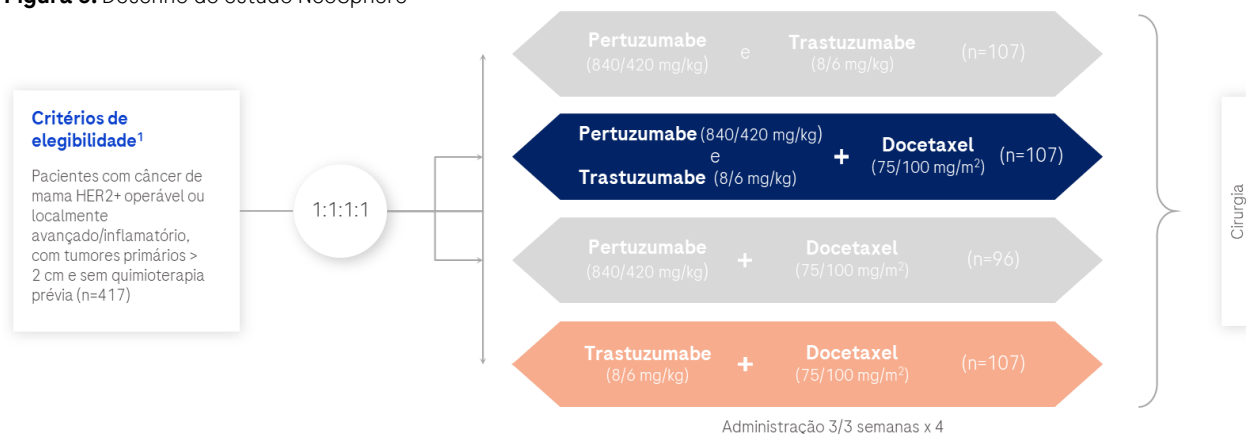
Trata-se de um estudo pivotal, multicêntrico, aberto, randomizado, de fase II, que incluiu pacientes com CM HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou inicial sem quimioterapia prévia e tumores primários >2cm (39).

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

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

As pacientes foram distribuídas na proporção 1:1:1:1 para receber um de quatro regimes de tratamento neoadjuvante: trastuzumabe mais docetaxel (grupo A); pertuzumabe e trastuzumabe mais docetaxel (grupo B); pertuzumabe e trastuzumabe na ausência quimioterapia (grupo C); pertuzumabe mais docetaxel (grupo D). A aleatorização foi estratificada levando em conta as características do CM (operável, localmente avançado ou inflamatório; positividade para os receptores de estrogênio e progesterona) (Figura 6) (39).

Figura 6. Desenho do estudo NeoSphere



Adaptado pelo autor.

Legenda: HER2+: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo

Os participantes receberam pertuzumabe ou placebo (840 mg como dose de ataque por via IV, seguido de 420 mg por via IV a cada 3 semanas) e trastuzumabe (8 mg por quilograma de peso corporal por via IV como dose de ataque, seguido de 6 mg por quilograma por via IV a cada 3 semanas), ambos começando no primeiro ciclo de terapia com taxano e continuando por um máximo de 18 ciclos em 1 ano (39).

O desfecho primário de eficácia do estudo foi a taxa de RPC, definida como a ausência de células neoplásicas invasivas durante a análise microscópica do tumor primário na cirurgia, em 12 meses (avaliado na população ITT, intention-to-treat, por médicos patologistas de forma independente e cega) (39). Os desfechos secundários foram a taxa de resposta clínica, intervalo de tempo até resposta clínica, taxa de cirurgia conservadora da mama e segurança (39).

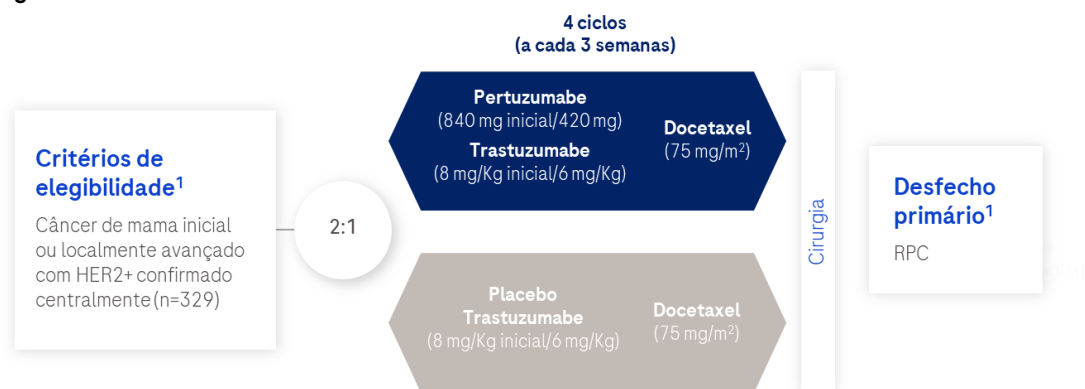
Na análise de 5 anos (40), as taxas SLP e de SLD foram os desfechos de eficácia. A análise dos desfechos foi realizada por um time de médicos patologistas de forma independente e cega.

Estudo PEONY (41, 51)

O estudo da Ásia-Pacífico PEONY foi de fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo e comparou a eficácia, segurança e tolerabilidade da adição de pertuzumabe IV a trastuzumabe IV e docetaxel vs placebo (trastuzumabe IV e docetaxel) em pacientes asiáticas com CM HER2-positivo ou localmente avançado. O estudo envolveu 329 mulheres com CM HER2-positivo inicial (T2-3, N0-1, M0) ou localmente avançado (T2-3, N2 ou N3, M0; T4, qualquer N, M0) e tumor primário >2cm (41).

Antes da cirurgia, os pacientes receberam na neoadjuvância 4 ciclos de pertuzumabe IV (dose de ataque de 840 mg e doses de manutenção de 420 mg), trastuzumabe IV (dose de ataque de 8 mg/kg e doses de manutenção de 6 mg/kg) e docetaxel (75 mg/m²), ou placebo, trastuzumabe e docetaxel a cada 3 semanas (Figura 7). Após a cirurgia, na adjuvância os pacientes receberam 3 ciclos de fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida seguidos por 13 ciclos da mesma terapia anti-HER2 (pertuzumabe e trastuzumabe ou placebo e trastuzumabe) por até 1 ano (41).

Figura 7. Desenho do estudo PEONY



Adaptado pelo autor.

Legenda: FEC: fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida; HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; RPC: resposta patológica completa. 1. Shao Z, Pang D, Yang H, 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):e193692.

O desfecho primário foi a taxa de RPC em 12 meses avaliada por um comitê de revisão independente. O teste de Cochran-Mantel-Haenszel bilateral, estratificado por categoria de doença e status de receptor hormonal, foi usado para comparar as taxas entre os grupos de tratamento (41). A análise de 5 anos apresentou resultados secundários para as taxas de sobrevida (SG, SLE, SLD).

5.5. Análise dos desfechos analisados nos estudos

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

Desfecho 1. Taxa de resposta patológica completa (RPC)

Conforme definição de RPC de ‘erradicação da doença invasiva da mama e dos linfonodos (a doença residual in situ na mama é permitida)’, a população foco deste desfecho deve se enquadrar dentro destes critérios.

Desta forma, no estudo **NeoSphere** (39), a RPC na população de análise (n=107) foi atingida em 23 pacientes (21,5%; IC95% 14,1-30,5) no braço trastuzumabe + QT com docetaxel e 42 pacientes (39,3%; IC95% 30,0 -49,2) no braço pertuzumabe + trastuzumabe + QT após 12 meses (Tabela 8)

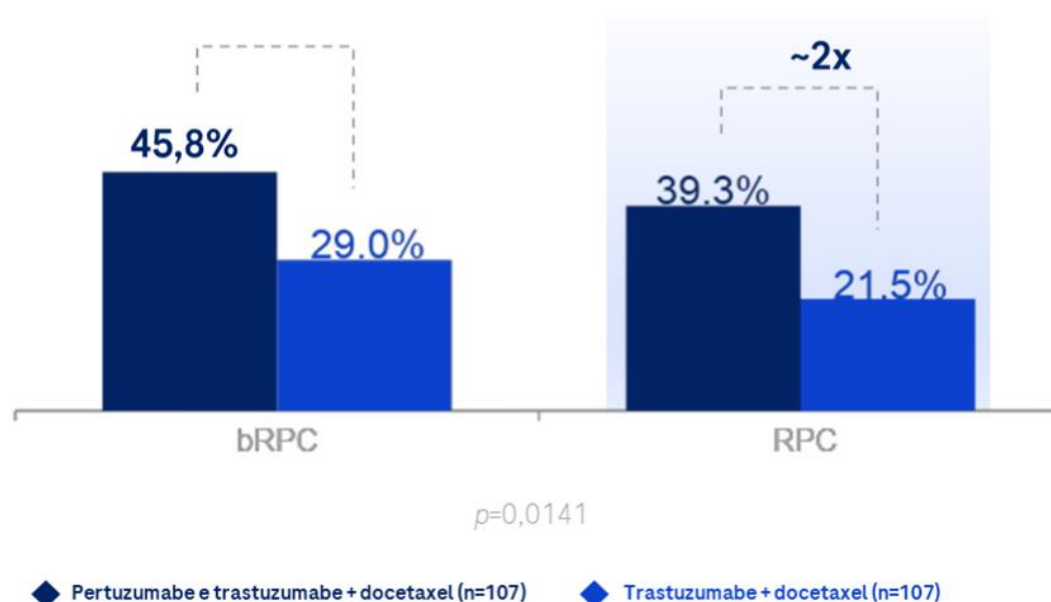
Tabela 8. Respostas patológicas completas na população ITT, pelo estado de receptor hormonal, e pelo estado do nódulo linfático axilar à altura da cirurgia

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

Fonte: Gianni et al, 2012 (39). Os dados são n (%; 95% IC) ou n/N (%; 95% IC). ITT : intenção de tratar; N- : nódulo linfático negativo; N+ : nódulo linfático positivo; RPC: resposta patológica completa; RPCb: resposta patológica completa na mama (b: *breast*); RE : receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona. *p : 0,0141 vs. grupo A. †p : 0,0198 vs. grupo A. ‡p : 0,003 vs. grupo B.

Observa-se, portanto, que pertuzumabe e trastuzumabe em combinação com docetaxel (grupo B) promovem uma taxa de RPC 1,8 vezes maior em comparação a trastuzumabe mais docetaxel (grupo A) (Figura 8).

Figura 8. Taxa de RPC na população por status de linfonodo na cirurgia do estudo NeoSphere



Adaptado de Gianni et al., 2012 (39).

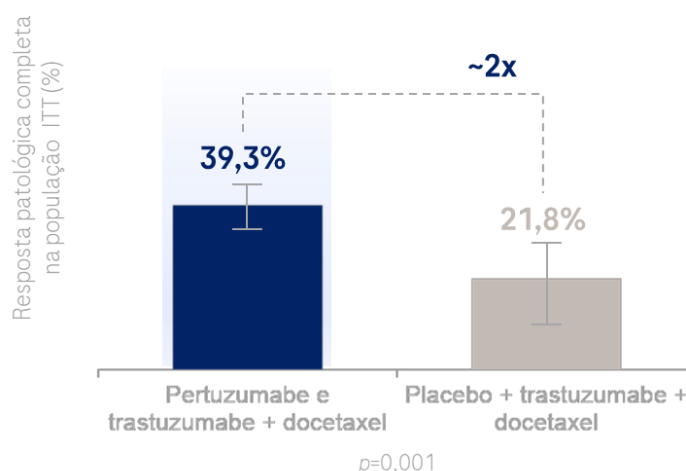
Legenda: RPC: resposta patológica completa; RPCb: resposta patológica completa na mama e linfonodo axilar positivo.

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 – Térreo, 3º, 4º e 5º andares 04730-903 – Várzea de Baixo – São Paulo/SP
Serviço de Informações Roche 0800 772 0289
Este material contém Premissas Declaradas e/ou informações factuais referenciadas para a avaliação das condições de Acesso ao Mercado e não se destina a fins promocionais. Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A

A maioria das pacientes atingiu uma resposta objetiva (resposta completa ou parcial) na lesão primária. Tal como observado nas RPC, a melhor resposta clínica foi reportada no grupo de pertuzumabe e trastuzumabe mais docetaxel (88,1%; IC95% 80,2-93,7%).

Em linha com este resultado, no estudo PEONY (41) da Ásia-Pacífico, as taxas de RPC foram de 39,3% (86 de 219) no grupo pertuzumabe e 21,8% (24 de 110) no grupo placebo após 12 meses (populações com intenção de tratar[ITT]) (Figura 9).

Figura 9. Taxas de RPC do estudo PEONY



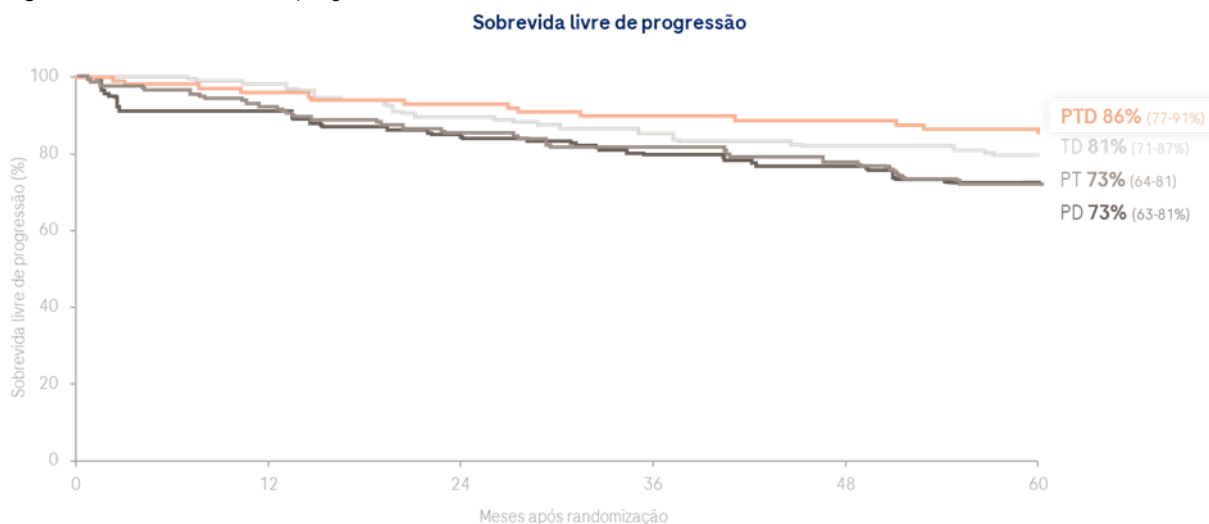
Adaptado pelo autor. PEONY (51). **Legenda:** ITT: intenção de tratar

A maioria das pacientes atingiu uma resposta objetiva (resposta completa ou parcial) na lesão primária. Tal como observado nas RPC, a melhor resposta clínica foi reportada com pertuzumabe e trastuzumabe mais docetaxel (88,5% versus 78,2% no grupo trastuzumabe mais docetaxel).

Desfecho 2. Sobrevida livre de progressão (SLP)

No corte clínico (5 anos) do estudo **NeoSphere** (40), as taxas de SLP foram maiores no grupo B - pertuzumabe e trastuzumabe mais docetaxel - (86%; IC 95% 77 -91) do que no grupo A - trastuzumabe mais docetaxel - (81%; IC 95% 71-87), C (73%; IC 95% 64-81)], no grupo C - pertuzumabe mais trastuzumabe - (73%; IC 95% 64-81) e no grupo D - pertuzumabe mais docetaxel - (73%; IC 95% 63-81) (Figura 10).

Figura 10. Sobrevida livre de progressão

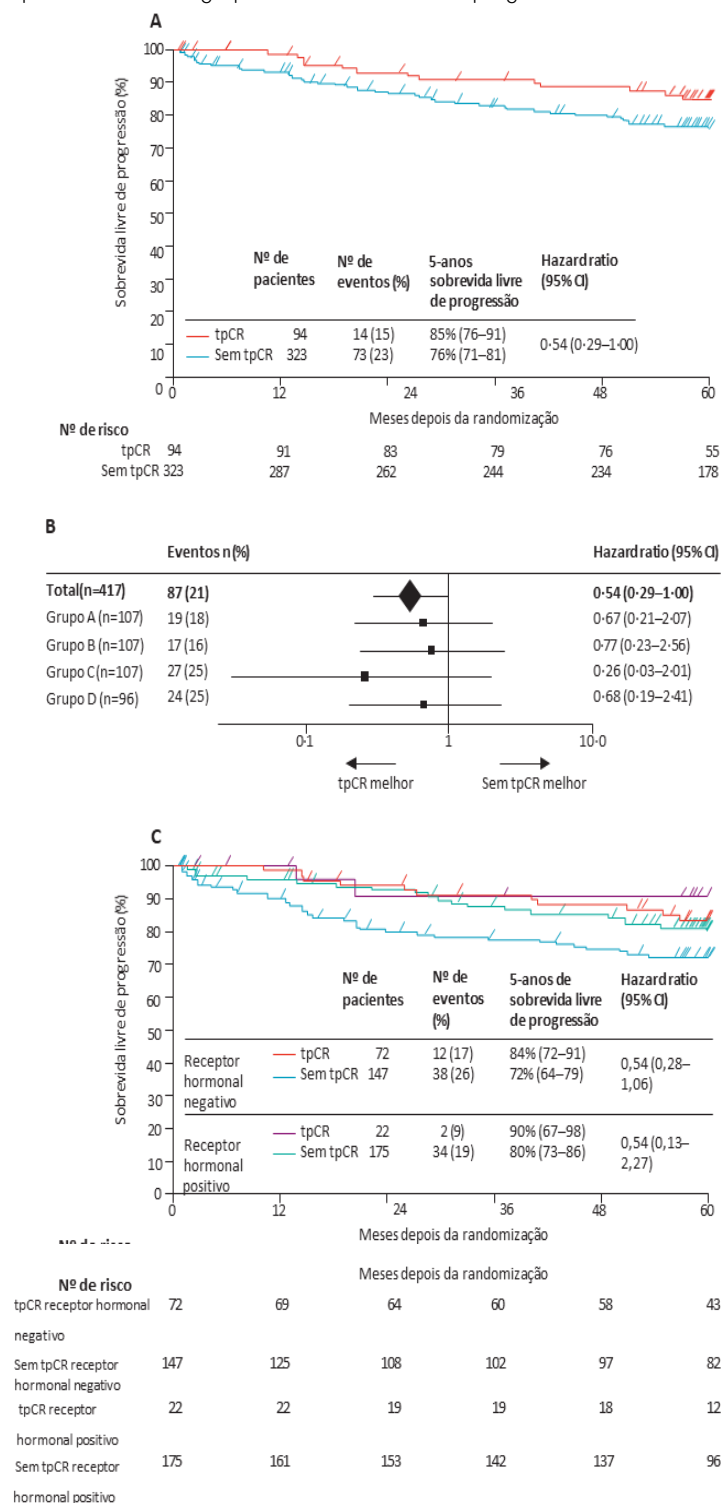


Adaptado de Gianni *et al.*, 2016 (40).

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

Em análises exploratórias de subgrupo, as taxas de SLP em 5 anos foram de 85% (IC 95% 76-91) para pacientes que atingiram RPC, em comparação com 76% (IC 95% 71-81) em pacientes que não atingiram RPC (HR 0,54, IC 95% 0,29–1,00; Figura 11A). Os resultados foram consistentes em cada grupo (Figura 11B) e para doença com receptores hormonais positivos e negativos (Figura 11C).

Figura 11. Análises exploratórias de subgrupo de sobrevida livre de progressão de acordo com taxa de RPC



Legenda: tRPC: taxa de resposta completa total; CI: intervalo de confiança.

Desfecho 3. Sobrevida Global (SG)

Somente o estudo **PEONY** reportou dados de sobrevida global após 5 anos de acompanhamento das pacientes asiáticas. Foram reportadas 5,5% (n=12/219) mortes (por qualquer motivo) no grupo pertuzumabe e trastuzumabe intravenoso com quimioterapia vs. 10% (n=11/110) mortes no grupo com trastuzumabe intravenoso com quimioterapia. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos, com valores de SG de 93,9% vs. 90,0% para o duplo bloqueio vs. trastuzumabe intravenoso isolado, respectivamente (diferença de 3,9%; HR de 0,53 [95% IC 0,23-1,19]; p=0,262) (51).

Desfecho 4: Sobrevida Livre de Eventos (SLE)

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, 14,6% (n=32/219) das pacientes em uso da combinação intravenosa pertuzumabe e trastuzumabe com quimioterapia vs. 24,5% (n=27/110) 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 (41, 51).

Desfecho 5: Sobrevida Livre de Doença (SLD)

A SLD, avaliada após o procedimento cirúrgico nas pacientes que passaram por neoadjuvância, foi reportada pelos 2 ensaios clínicos randomizados (ECR) em análise.

A análise de acompanhamento de cinco anos do estudo **NeoSphere** (39) indicou que a adição de pertuzumabe ao trastuzumabe mais docetaxel melhorou a SLD (HR 0,60, IC de 95% 0,28-1,27).

No estudo **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 (51).

As diferenças nos resultados entre os dois estudos são possivelmente decorrentes das definições e reportes distintos do desfecho, além das características basais da população.

Desfecho 6. Incidência de Eventos Adversos

No estudo NeoSphere (39), os EAs que ocorreram mais frequentemente foram: alopecia, neutropenia, diarreia, náuseas, fadiga, erupção cutânea e inflamação das mucosas. A maioria dos EAs foi de grau 1-2. Os EAs mais comuns de grau 3 ou superior foram: neutropenia, neutropenia febril, e leucopenia, tal como se esperava para o tratamento com docetaxel. A incidência de neutropenia febril foi 7-8% nos grupos A, B e D e nenhum evento ocorreu no grupo C, no qual não foi administrada quimioterapia. A incidência global de EAs de grau 3 ou superior foi mais baixa no grupo C (2%) e variou entre 12% no grupo B e 14% no grupo A (39) (Tabela 9).

Tabela 9. Sumário dos dez eventos adversos mais frequentes (qualquer grau)

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

Adaptado de Gianni et al, 2012 (39).

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

no grupo B. A outra morte ocorreu no grupo D; esta paciente morreu devido à progressão da doença e à presença de metástases nos pulmões.

Tabela 10. Eventos adversos mais frequentes, de grau 3 ou superior, e eventos adversos graves

	Trastuzumabe + docetaxel (Grupo A; n=107)	Pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel (Grupo B; n=107)	Pertuzumabe + trastuzumabe (Grupo C; n=108)	Pertuzumabe + docetaxel (Grupo D; n=94)
Número total de eventos adversos graves	20	15	4	16
Número de doentes com ≥1 evento adverso grave	18 (17%)	11 (10%)	4 (4%)	16 (17%)
Neutropenia	1 (1%)	4 (4%)	0	6 (6%)
Neutropenia febril	7 (7%)	6 (6%)	0	6 (6%)
Infecção neutropênica	0	1 (1%)	0	0
Sépsis neutropênica	1 (1%)	0	0	0
Pirexia	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Diarreia	2 (2%)	0	0	1 (1%)
Insuficiência cardíaca congestiva	0	0	1 (1%)	0
Hepatite fulminante	0	1 (1%)*	0	0
Outro	8 (7%)	2 (2%)	3 (3%)	3 (3%)
Morte	0	1 (1%)*†	0	1 (1%)§

Adaptado de Gianni et al, 2012 (39) *Resultou na morte do doente; †Morreu devido a uma hepatite fulminante. A morte ocorreu no dia 70 do tratamento neoadjuvante; ‡O docetaxel tem sido associado à ocorrência (rara) de casos de hepatite fatal; §Morreu devido à progressão da doença, com metástases pulmonares, no dia 116 do tratamento neoadjuvante.

No corte clínico (5 anos) do estudo **NeoSphere** (40), os eventos adversos mais comumente relatados durante todo o período de tratamento (períodos neoadjuvante mais adjuvante) são geralmente consistentes com aqueles relatados para o período neoadjuvante.

Os dados de segurança do estudo **PEONY** (41) estão resumidos na Tabela 11. A incidência da maioria dos eventos adversos comuns foi semelhante entre os grupos. Houve uma maior incidência de diarreia no grupo pertuzumabe do que no grupo placebo (84 de 218 [38,5%] vs 18 de 110 [16,4%]); a maioria foi de grau 1 (58 de 218 [26,6%] vs 13 de 110 [11,8%] no grupo placebo) ou grau 2 (24 de 218 [11,0%] vs 5 de 110 [4,5%]), enquanto 2 de 218 os pacientes no grupo pertuzumabe (0,9%) tiveram eventos de grau 3. Dos eventos adversos de grau 3 ou superior mais comuns, houve uma maior incidência de neutropenia no grupo pertuzumabe (83 de 218 [38,1%] vs 36 de 110 [32,7%]). Eventos adversos graves foram

relatados em 10,1% dos pacientes (22 de 218) no grupo pertuzumabe e 8,2% dos pacientes (9 de 110) no grupo placebo.

Tabela 11. Segurança durante o estudo PEONY, na população

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

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

Em ambos estudos, os eventos adversos mais frequentes (acima de 20% de incidência) reportados 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. Para os eventos adversos grau 3 ou superior mais frequentes reportados nos estudos não houve diferenças entre tratamentos.

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.

5.6. Discussão das evidências clínicas

- A associação de pertuzumabe ao tratamento neoadjuvante com o trastuzumabe, apresentou uma taxa de RPC duas vezes maior em comparação ao trastuzumabe (NeoSphere: 39,3% vs 21,5%, $p=0,0063$ e PEONY: 39,3% vs. 21,8%, $p=0,0014$).

A evidência clínica foi confirmada pelo estudo pivotal **NeoSphere** (39, 40) e da Ásia-Pacífico **PEONY** (41, 51), que avaliam a eficácia e segurança de pertuzumabe e trastuzumabe com quimioterapia para tratamento neoadjuvante (pré-cirurgia). Ademais, os estudos considerados como evidências adicionais, os estudos de suporte **TRYPHAENA** (72, 89) e **BERENICE** (33, 90), estão descritos no APÊNDICE III - Evidências complementares.

Os dados de eficácia do estudo **NeoSphere** (39, 40) evidenciam que o tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe mais quimioterapia com docetaxel melhorou significativamente a RPC em comparação com trastuzumabe mais docetaxel (RPC 39,3% vs 21,5%, uma diferença de 17,8%, $p=0,0063$) (Figura 8). No estudo **PEONY**, as taxas de RPC foram de 39,3% no grupo pertuzumabe e 21,8% no grupo placebo (Figura 9).

A combinação pertuzumabe e trastuzumabe apresentou uma taxa de RPC 1,8 vezes maior em comparação ao trastuzumabe, ou seja, pacientes em uso do duplo bloqueio na neoadjuvância têm quase o dobro de chances de atingir a RPC, o que implica em uma diminuição das chances de recidiva/metástase da doença.

Na análise de acompanhamento de cinco anos do **PEONY** (51), a sobrevida livre de eventos (SLE) observada foi de 84,8% com pertuzumabe e 73,7% com placebo (HR 0,53; IC 95% 0,32–0,89); com taxas de SLD de 86% e 75%, respectivamente (HR 0,52; IC 95% 0,30–0,88).

Os resultados do estudo **PEONY** são consistentes com os resultados observados no estudo NeoSphere, demonstrando uma melhoria estatisticamente e clinicamente significativa da combinação pertuzumabe e trastuzumabe na taxa de RPC em comparação com trastuzumabe e docetaxel (39,3% vs. 21,8%, $p=0,0014$). O dado de acompanhamento destes estudos reforçam a eficácia e segurança da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em

regimes neoadjuvantes para CM HER2-positivo. A combinação mostrou uma melhora significativa nas taxas de RPC, na SLE e na SLD, reduzindo as chances de recidiva e, consequentemente, do número de casos de metástase, com um perfil de segurança manejável.

5.7. Avaliação do risco de viés e certeza da evidência

De acordo com a avaliação realizada com a ferramenta RoB 2.0 por cada desfecho dos estudos, o risco de viés foi classificado como ‘baixo risco de viés’ para o **PEONY** e ‘algumas preocupações’ para o **NeoSphere** (Tabela 12). A aplicação da abordagem GRADE indica moderada confiança nas estimativas do tamanho do efeito.

Na avaliação pelo RoB 2.0, o Domínio 1 comprometeu o risco de viés do estudo **NeoSphere**, apresentando algumas preocupações quanto ao risco de viés global para os desfechos avaliados devido ao processo de randomização e à falta de informação quanto ao sigilo de alocação e ausência de cegamento. O estudo não descrevia informações sobre o método de alocação utilizado e reporta ausência de cegamento, uma vez que o delineamento do estudo possui limitações que impedem um esquema de cegamento.

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

O estudo **PEONY** não foi classificado como ‘baixo risco de viés’ em nenhum dos domínios avaliados.

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

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

‘moderada’, sendo apenas uma ‘muito baixa’, 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 (IC 95%) que levam a resultados substancialmente incertos, e evidência indireta proveniente de um ECR conduzido na Ásia-Pacífico (dificuldade de extrapolação de dados para a população brasileira).

Tabela 12. Avaliação do risco de viés por desfecho de acordo com a ferramenta RoB 2.0

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

Legenda: Baixo risco de viés; Algumas preocupações; Alto risco de viés*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.

Tabela 13. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE

Estudos incluídos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Efeito observado	Qualidade	Importância	Interpretação
Resposta patológica completa								
NeoSphere PEONY	Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	NeoSphere: 39,3% vs. 21,5%; p=0,014 PEONY: 39,3% vs. 21,8%; p=0,001	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Aumento da taxa de RPC com o duplo bloqueio
Sobrevida livre de progressão								
NeoSphere:	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	86,0% vs. 81,0%; HR 0,69 [95% IC 0,34-1,40]; p>0,05	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	A sobrevida livre de progressão é similar entre os grupos
Sobrevida global								
PEONY	Grave	Não Grave	Grave	Grave	93,9% vs. 90,0%; HR 0,53 [95% IC 0,23-1,19]; p=0,262	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO	A sobrevida global é baixa por tratar-se de um contexto de neoadjuvância (pré-cirurgia)
Sobrevida livre de eventos								
PEONY	Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	PEONY: 84,8% vs. 73,7%; HR 0,53 [95% IC 0,32-0,89]; p=0,027	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	A sobrevida livre de eventos é similar entre os grupos
Sobrevida livre de doença								
NeoSphere PEONY	Grave	Não Grave	Não Grave	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	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	A sobrevida livre de doença é similar entre os grupos
Eventos adversos graves								
NeoSphere PEONY	Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	NeoSphere: 81% vs. 73%; p=0,143* PEONY: 70,6% vs. 68,2%; p=0,647*	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Os eventos adversos são similares nos dois grupos

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

^a Graduado para baixo em 1 nível, pois um estudo apresentou alto risco de viés e os demais algumas considerações.

6. Perspectiva do paciente (impacto individual)

Entender a perspectiva do paciente é essencial para criar estratégias de cuidado e tratamento que sejam verdadeiramente eficazes e humanizadas. No contexto do CM, compreender como os pacientes vivenciam o diagnóstico, o tratamento e os impactos em sua qualidade de vida é crucial para melhorar os resultados e o bem-estar emocional desses indivíduos. Neste sentido, apresentamos dois estudos recentes que visam abordar a perspectiva do paciente, destacando os desafios, as necessidades não atendidas, e as barreiras enfrentadas por pacientes em diferentes sistemas de saúde.

Uma pesquisa (5) realizada em maio de 2023 pela FEMAMA e Instituto Oncoguia tinha como objetivo entender os gargalos existentes e suas implicações no diagnóstico e tratamento do CM. O estudo analisou dados de 1.237 pacientes dos sistemas de saúde públicos e privados que já enfrentaram ou estão em tratamento para a doença (5).

Os resultados mostraram que 69% das pacientes tratadas no SUS e 65% no sistema privado receberam o diagnóstico antes dos 50 anos e, dentro desses grupos, 28% das pacientes do SUS e 27% do setor privado tinham menos de 30 anos. Além disso, 30% das diagnosticadas não apresentavam sinais ou sintomas nas mamas, enfatizando a importância crucial do rastreamento regular da doença. A pesquisa também revelou uma disparidade educacional significativa entre pacientes do SUS e do sistema privado. Enquanto 62% das pacientes tratadas no SUS têm apenas o ensino médio completo, 78% das pacientes do setor privado possuem ensino superior. Isso sugere que as informações fornecidas às pacientes do sistema público devem ser mais simples, acessíveis e menos intimidantes, adaptando a comunicação para atender às suas necessidades específicas.

O impacto emocional do diagnóstico de CM é profundo e pervasivo. Metade das pacientes do SUS (50%) e 61% do sistema privado relataram sentir medo ao receber o diagnóstico, sentimento que persistiu durante o tratamento em 23% e 29% dos casos, respectivamente. Notavelmente, a prevalência de depressão entre pacientes do SUS aumentou de 5% para 7%. Outro ponto crítico é a falta de orientação sobre grupos de apoio. No momento do diagnóstico, 75% das pacientes do SUS e 83% do setor privado não receberam informações sobre grupos de apoio para pacientes e familiares.

Outra pesquisa (91), intitulada "Recidiva", realizada pela Oncoguia entre outubro de 2021 e novembro de 2022, investigou o medo e o impacto da recidiva em mulheres com experiência de CM. Utilizando métodos qualitativos e quantitativos, incluindo revisão narrativa da literatura, grupos focais e entrevistas em profundidade, o estudo revelou que 80% das pacientes experimentaram medo significativo da recidiva ou progressão da doença, o que impactou diretamente sua qualidade de vida. Implementar o uso de pertuzumabe e trastuzumabe na neoadjuvância pode diminuir a chance de recidiva do CM, aliviando um dos maiores medos das pacientes, que não é apenas o de morrer, mas também o de ter que interromper novamente suas vidas.

7. Evidências Econômicas

- A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de **R\$ 25.915,72/QALY**, mantendo-se abaixo do limiar de custo-efetividade alternativo (em torno de **R\$ 120.000,00/QALY**), aplicável a doenças graves, como o CM.
- A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que a incorporação de pertuzumabe na neoadjuvância manteve-se abaixo do limiar alternativo de custo-efetividade em **68,0%** e foi dominante em **18,7%** das 1.000 simulações, totalizando **86,7% de cenários custo-efetivos**.
- O modelo demonstrou que, para cada paciente tratado com o duplo bloqueio na neoadjuvância, observa-se uma economia de **R\$ 783,30** com o tratamento metastático e **R\$ 530,54** com o tratamento de pacientes com RPC negativa em uso de T-DM1, uma vez que há redução de progressão de doença a estádios mais avançados com o tratamento com duplo bloqueio no cenário neoadjuvante.

O modelo econômico foi desenvolvido no software *TreeAge Pro Healthcare 2022* com o objetivo de avaliar a relação de custo-utilidade do 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.

Foram também calculados desfechos relacionados aos custos evitados em metástase e no tratamento adjuvante subsequente com T-DM1 nos casos de RPC negativa (isto é, com doença residual).

O modelo foi elaborado na perspectiva do SUS, utilizando as recomendações das Diretrizes do Ministério da Saúde (MS) para estudos de Avaliação Econômica (92).

7.1. População

A população foi definida de acordo com a indicação pleiteada, para o tratamento neoadjuvante (pré-cirurgia) de pacientes com CM HER2-positivo. No modelo, as pacientes têm idade inicial de 50 anos de idade e peso corporal médio de 65kg, de acordo com as estimativas do IBGE para a população feminina brasileira (93).

7.2. Intervenção e comparadores

A intervenção estudada é a combinação de pertuzumabe IV mais trastuzumabe IV mais quimioterapia a cada 3 semanas durante os 4 ciclos de neoadjuvância, conforme a posologia recomendada em bula apresentada na tabela abaixo (77).

Tabela 14. Esquema posológico de pertuzumabe IV + trastuzumabe IV

Dose	Concentração	Frequência
Dose inicial	840 mg de pertuzumabe, 520 mg de trastuzumabe, e 40mg de docetaxel	Primeiro ciclo
Dose de Manutenção	420 mg de pertuzumabe, 390 mg de trastuzumabe, e 40mg de docetaxel	Ciclos subsequentes a cada 3 semanas

Foram considerados 4 ciclos na neoadjuvância, de acordo com a quantidade de ciclos utilizada no estudo NeoSphere (39). Adicionalmente, o número de ciclos foi confirmado em pesquisa conduzida com Cacons/Unacons (94), observando que a maioria (70,6%) dos centros oferece 4 ciclos na neoadjuvância com trastuzumabe, como parte de um regime de tratamento para CM em estágio inicial.

Como comparador, foi utilizado o trastuzumabe mais quimioterapia a cada 3 semanas durante os 4 ciclos de neoadjuvância, como previsto em bula (95). Este é o tratamento atualmente oferecido pelo SUS (35). A Tabela 15 a seguir resume o esquema posológico.

Tabela 15. Esquema posológico de trastuzumabe IV

Dose	Concentração	Instruções de Administração
Dose inicial	520mg de trastuzumabe, e 40mg de docetaxel	Primeiro ciclo
Dose de Manutenção	390 mg de trastuzumabe, e 40mg de docetaxel	Ciclos subsequentes a cada 3 semanas

Desta forma, considerou-se a seguinte quantidade de frascos para os tratamentos (Tabela 16):

Tabela 16. Quantidades de frascos consideradas por ciclo de tratamento considerando doses de ataque e manutenção

Tratamento	Apresentação	Número de frascos ataque	Número de frasco manutenção
Pertuzumabe	420 mg	2	1
Trastuzumabe	150 mg	4	3
Docetaxel	40 mg	5	5

7.3. Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal lifetime, que corresponde a um total de 50 anos de simulação, a fim de capturar todos os custos e benefícios ao longo da vida toda das pacientes. O modelo tem ciclos mensais, totalizando 600 ciclos.

7.4. Perspectiva

A perspectiva de análise é a do Sistema Único de Saúde como pagador e apenas custos médicos diretos foram considerados.

7.5. Taxa de desconto

Uma taxa de desconto de 5% anual foi aplicada nos custos e benefícios, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde (92).

7.6. Desfechos

Como desfecho de resposta ao tratamento, foi considerado a RPC, que é definida como a ausência completa de qualquer doença invasiva residual na mama e em todos os linfonodos ipsilaterais amostrados após a conclusão da terapia sistêmica neoadjuvante, independentemente da doença in situ residual (36, 39, 40). No estudo NeoSphere, 39,3% e 21,5% dos pacientes alcançaram RPC no Grupo de Tratamento B (com pertuzumabe) e no Grupo A (sem pertuzumabe), respectivamente (Tabela 17) (39). A resposta ao tratamento sistêmico pode ocorrer em dois níveis: mama e/ou axila. Quando ocorre na mama e na axila, é chamado de RPC, a população é definida como RPC e N-. Quando ocorre apenas na mama e não na axila, é chamada de RCPb e, por isso, a população é definida como RPC e N+ (36, 39, 40). Assim, de maneira conservadora, o modelo considerou a população com RPC como a mais adequada, pois esse perfil de paciente pode alcançar a erradicação completa da doença após a neoadjuvância, apresentando maiores chances de cura (39).

Tabela 17. Dados dos estudos clínicos para o modelo - RPC NeoSphere

Desfecho primário final de eficácia	Braço A Placebo+T+D (N=107)	Braço B P +T+D (N=107)
RPC, n (%) IC 95%	23 (21,5) [14,1, 30,5]	42 (39,3) [30,0, 49,2]
Diferença nas taxas de resposta	17,8	

Legenda: P: Pertuzumabe; T: Trastuzumabe; D: quimioterapia com Docetaxel; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Segundo o modelo, durante a adjuvância (após a cirurgia), as pacientes permanecem no estado SLDi e, a partir daí, podem morrer ou apresentar progressão da doença; utilizou-se uma curva

de sobrevida livre de eventos do estudo Neosphere (40) para estimar, ao longo dos ciclos do modelo, as probabilidades de transição para estados de progressão da doença, tendo a paciente atingido ou não a RPC. Para estender a curva de Kaplan Meier do estudo para todo o horizonte temporal do modelo, foi empregada uma extrapolação paramétrica. Os dados da curva de sobrevida livre de eventos por RPC (positivo ou negativo) foram extraídos da análise de 5 anos do estudo NeoSphere (40) e quatro distribuições paramétricas foram ajustadas para extrapolá-los (Exponencial, Weibull, Lognormal e Loglogística). Estas abordagens foram avaliadas quanto à sua qualidade de ajustes aos dados utilizando critérios de *Akaike Information Criterion* (AIC) e *Bayesian Information Criterion* (BIC), além da inspeção visual das curvas. O formato de distribuição Lognormal foi o que apresentou os menores valores de AIC e BIC para ambas as curvas (RPC positivo e negativo), tendo a inspeção visual revelado que ambas possuem caudas com a maior SLDi ao longo dos anos. As Tabela 18 e Tabela 19 e as Figura 12 e Figura 13 mostram essa validação.

Tabela 18. Valores de AIC e BIC para RPC positiva

	AIC	BIC
Exponencial	194,1147	196,658
Weibull	194,7663	199,8529
Loglogística	194,6413	199,7279
Lognormal	193,6528	198,7394

Figura 12. Ajuste das distribuições a curva SLP da RPC positiva

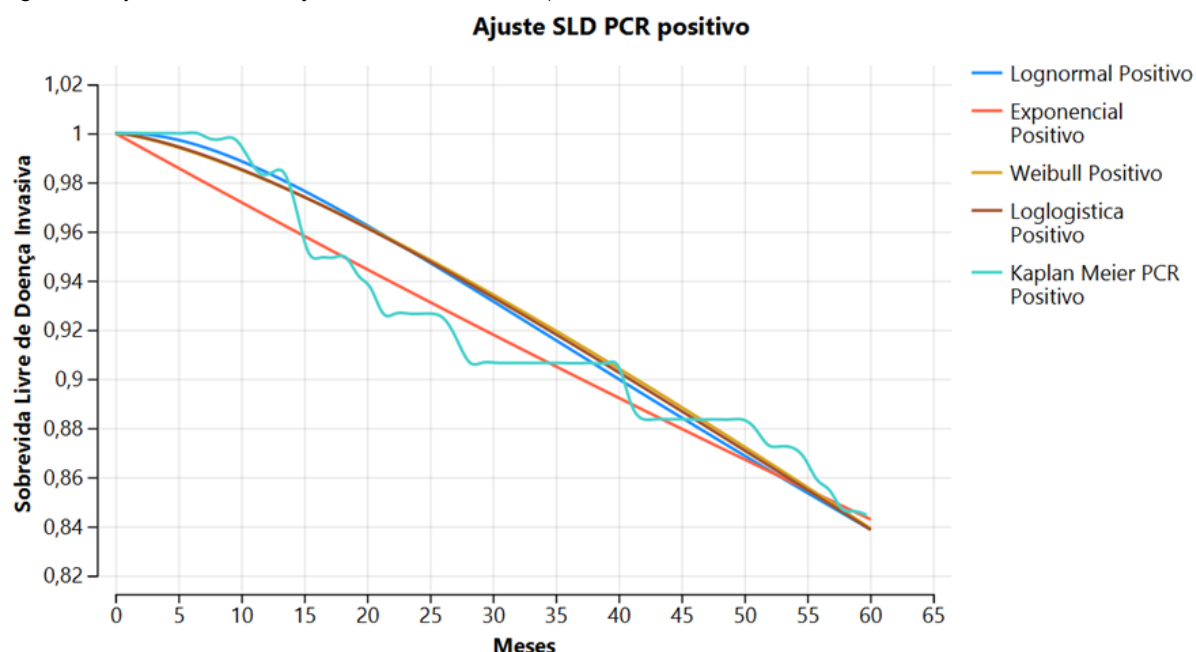
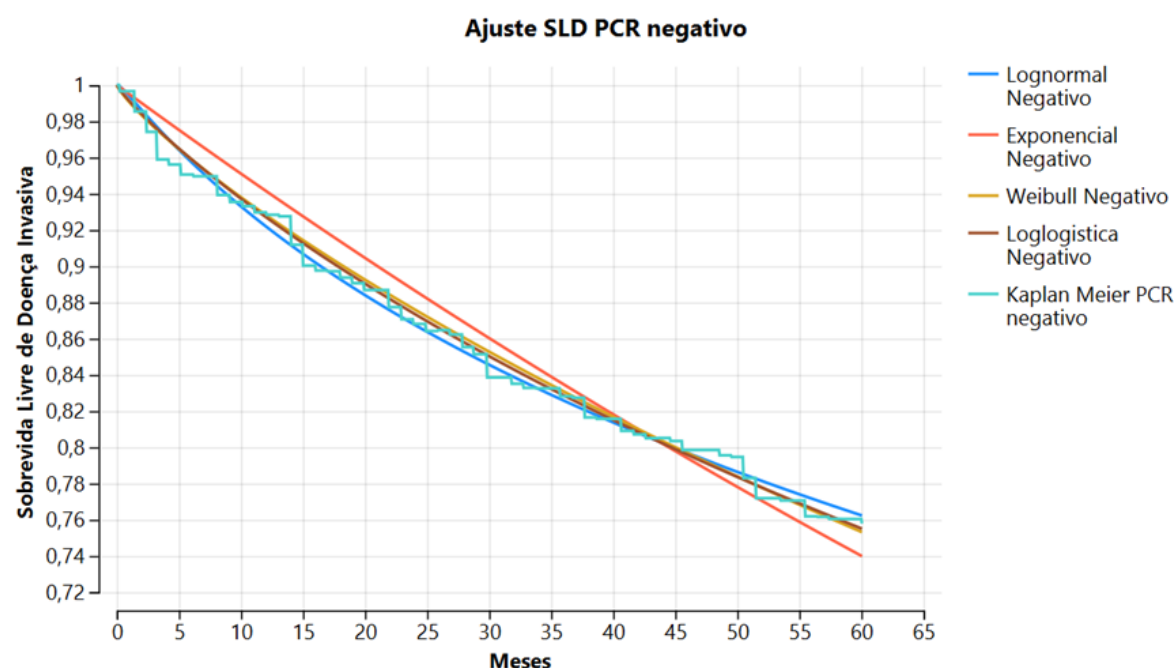


Tabela 19. Valores de AIC e BIC para RPC negativa

	AIC	BIC
Exponencial	719,6339	723,4115
Weibull	719,1127	726,668
Loglogística	718,723	726,2783
Lognormal	717,8113	725,3666

Figura 13. Ajuste das distribuições a curva SLP da RPC negativa



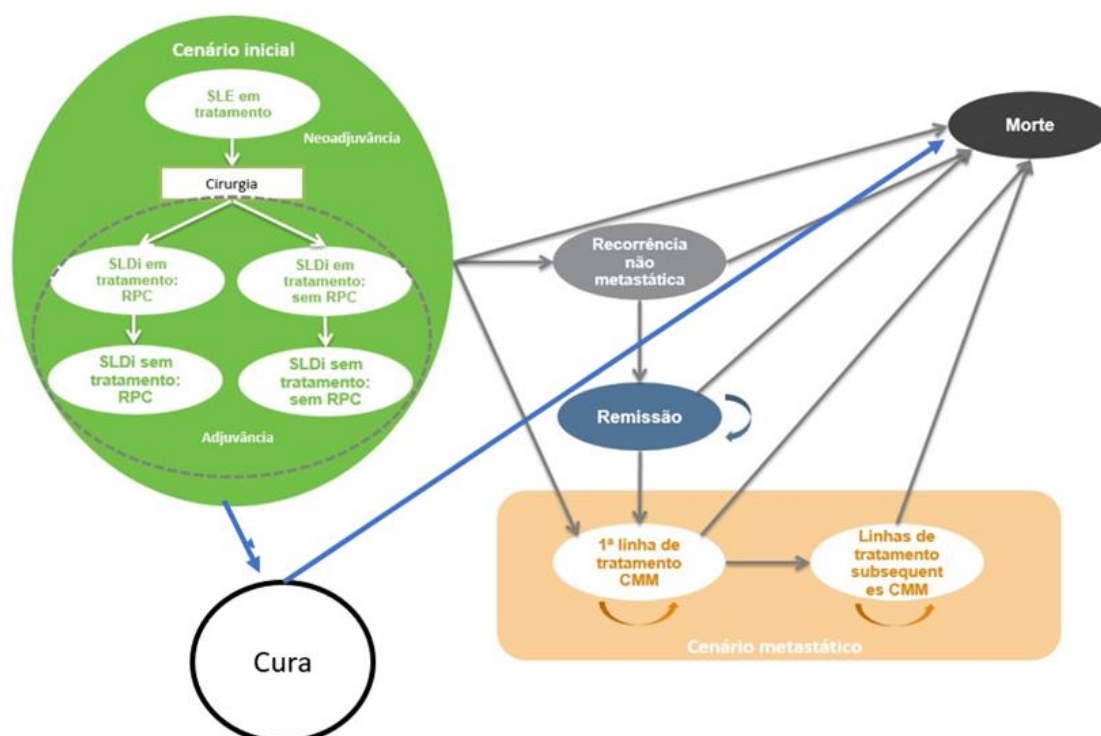
No modelo, para ser mais fidedigno aos dados reais da publicação, até 50 meses a curva do cálculo seguiu exatamente os dados das curvas de Kaplan Meier da publicação (40). Foram utilizados os dados das extrapolações apenas a partir do ciclo 51.

A efetividade do modelo foi medida em anos de vida ajustados por qualidade (QALY). As utilidades foram extraídas dos estudos realizados com os tratamentos adjuvantes, KATHERINE (96) e Lloyd et al. (97).

7.7. Racional e descrição do modelo

Foi construído um modelo de Markov simulando duas coortes de pacientes que foram comparadas, utilizando cada uma das alternativas terapêuticas para o tratamento neoadjuvante. A Figura 14 abaixo esquematiza os estados de transição:

Figura 14. Figura esquemática dos estados de transição do modelo



O modelo inicia-se com uma árvore de decisão que contém o tratamento neoadjuvante, seguido por dois tipos de cirurgia: mastectomia radical e cirurgia conservadora. A proporção entre cada uma das cirurgias difere de acordo com o tratamento neoadjuvante realizado, de acordo com as taxas de mastectomia radical e cirurgia conservadora reportadas por Ploumen et al. (2025) (63). Após a cirurgia os pacientes são classificados em terem atingido ou não RPC (RPC positiva ou negativa), e um Markov é acoplado à árvore para cada um dos resultados de RPC, a fim de acompanhar ao longo dos ciclos do modelo os desfechos relacionados ao tratamento adjuvante:

- Sobrevida livre de Doença Invasiva (SLDi)
- Recorrência locorregional (não metastática)
- Remissão
- Recorrência metastática 1ª linha precoce
- Recorrência metastática 1ª linha tardio
- Recorrência metastática 2ª linha precoce
- Recorrência metastática 2ª linha tardio
- Cura
- Morte

Na fase de tratamento adjuvante, na qual as pacientes já estão classificadas em RPC positiva ou negativa, as opções de tratamento são:

- Trastuzumabe (12 ciclos) no caso de RPC positiva; ou
- 60% trastuzumabe (12 ciclos) e 40% trastuzumabe entansina (T-DM1) (10 ciclos) para aquelas com RPC negativa

Com relação aos estados de transição, as pacientes podem morrer ou apresentar progressão de doença; a progressão pode ocorrer no formato localmente avançado ou à distância (metástase), sendo que a metástase é classificada como precoce ou tardia. No caso de ocorrer até 18 meses depois do início do tratamento adjuvante, é considerada precoce; caso ocorra após este tempo, é classificada como tardia.

Por sua vez, o estado de recorrência locorregional é temporário com duração de 12 meses. As pacientes que sobreviveram durante o período neste estado de saúde transitam para a remissão, estado no qual podem morrer, permanecer, ou progredir para o estado metastático em primeira linha. Ainda, pode ocorrer uma segunda progressão para o estado metastático de segunda linha, tardio ou precoce (de acordo com a temporalidade da primeira progressão em mais ou menos de 18 meses).

Além disso, foi considerada a chance de cura no modelo no cenário adjuvante. As pacientes que não progrediram após 10 anos desde o início do tratamento foram consideradas livres de eventos (taxa de cura em 90%) e foi presumido que apresentavam uma taxa de mortalidade igual à da população geral pareada por idade e sexo (98). O início do ajuste de cura começa em 36 meses com a proporção de 1% e progride em interpolação linear até 10 anos de modelo, quando atinge 90% dos pacientes, como apresentado no modelo apreciado pelo NICE (98).

As probabilidades de transição para a morte e para os estados metastáticos foram extraídas do estudo CLEOPATRA (69) e ponderadas pelos esquemas de tratamento do estudo. As taxas de mortalidade da sobrevida livre de doença e recorrência locorregional foram ponderadas pela mortalidade geral da população brasileira por idade, em que foi escolhido o maior valor entre as duas (mortalidade específica ou geral), de acordo com a idade do paciente.

7.8. Estimativas de Custo

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 em primeira linha e linhas subsequentes. Considerou-se que não há custos relacionados à morte. Os recursos incluídos 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.

Para os custos com medicamentos, considerou-se:

- Pertuzumabe: o custo de tratamento com pertuzumabe foi calculado com base no número de frascos da Tabela 16 e o preço proposto e condições comerciais conforme Seção “3.2. Preço proposto para incorporação”.
- Trastuzumabe: o preço do trastuzumabe 150 mg foi obtido conforme contratos entre a empresa Celltrion e o Ministério da Saúde, firmados por meio de pregão eletrônico (99). Ademais, foi considerado um percentual de 40% do quantitativo total de trastuzumabe fornecido via Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) de trastuzumabe (100), com base nas recomendações feitas pela Conitec no Relatório Técnico nº 929 sobre pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea no tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo (101). Deste modo, foi calculado o preço ponderado do trastuzumabe 150 mg conforme descrito na Tabela 20. Para o custo de tratamento, considerou-se este preço ponderado e o número de frascos foi obtido com base na Tabela 16.
- Docetaxel: o preço de docetaxel foi extraído do Banco de Preços em Saúde (102) (R\$ 51,92) e o número de frascos foi obtido com base na Tabela 16.

Tabela 20. Tabela de cálculo do preço do Trastuzumabe 150mg

Contrato Trastuzumabe 150mg	Preço unitário	Percentual de compra	Preço unitário ponderado pela compra
Contrato Celltrion (103)	R\$ 238,00	60%	R\$ 142,80
PDP - Fiocruz/MoH - Termo de Referência 153/2024	R\$ 823,90	40%	R\$ 329,56
Total		100%	R\$ 472,36

Os custos das cirurgias de cirurgia conservadora e mastectomia radical, bem como do cuidado de suporte de cada um dos estados de transição do modelo, foram baseados nos valores da tabela Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e multiplicados pelo fator de correção de 2,8 conforme documento “Contas do SUS” (104). Apenas a tomografia por emissão de pósitrons e a radioterapia foram mantidas com o valor da APAC, sem multiplicar pelo fator, por entender-se que estes procedimentos estão com os valores atualizados (Tabela 21).

Tabela 21. Custo dos procedimentos retirados do SIGTAP, aplicado o fator de correção de 2,8x

Procedimento	Custo	APAC
Consulta médica	28,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Mamografia	126,00	02.04.03.018-8 - MAMOGRAFIA BILATERAL PARA RASTREAMENTO
Angiografia com radionuclídeos/ecocardiograma	2.107,22	02.06.01.009-5 - TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET-CT)
Cirurgia conservadora	5.358,72	04.16.12.005-9 - SEGMENTECTOMIA/QUADRANTECTOMIA/SETORECTOMIA DE MAMA EM ONCOLOGIA
Radioterapia	5.904,00	03.04.01.041-3 - RADIOTERAPIA DE MAMA (sem multiplicação do fator)
Cirurgia de Mastectomia Radical	6.895,98	04.16.12.002-4 MASTECTOMIA RADICAL COM LINFADENECTOMIA AXILAR EM ONCOLOGIA
Reconstrução mamária	15.814,84	04.10.01.021-9 - RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA PÓS-MASTECTOMIA TOTAL
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

As frequências dos procedimentos foram obtidas por meio de *advisory board* conduzido com especialistas na área de oncologia. No caso dos custos relacionados ao estado de SLDi, as

frequências dos procedimentos variaram entre os primeiros dois anos, do terceiro ao quinto e a partir do sexto ano (APÊNDICE IV - Frequência de utilização de recursos do modelo econômico).

7.9. Análise de sensibilidade

Os parâmetros do modelo foram variados em análises de sensibilidade determinística e probabilística. Para análise das incertezas, os limites inferior e superior dos parâmetros de probabilidades e utilidades foram calculados com base no intervalo de confiança de 95%. Quando ausente, os parâmetros sofreram variações em 20% para valores inferiores e superiores. Os parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística univariada são apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Parâmetros do modelo

Variável	Valor médio	Inferior	Superior
Custo mastectomia radical - Fator_SIGTAP	6.895,98	5000	10000
Custo PET Scan	2107,22	20%	20%
Fator ajuste preço SIGTAP	2,8	1	3,5
Frequência mastectomia radical pertuzumabe	0,388	20%	20%
Frequência mastectomia radical trastuzumabe	0,468	20%	20%
Horizonte	600 meses	500	700
Idade inicial	50	45	60
Variação do tipo de distribuição RPC -	1	1	4
Variação do tipo de distribuição RPC +	1	1	4
N. de ciclos de adjuvância com T-DM1	10	8	12
N. de ciclo de adjuvância com trastuzumabe	12	10	14
Núm. ciclos manutenção Neoadjuvância pertuzumabe	3	2	5
Núm. ciclos manutenção Neoadjuvância trastuzumabe	3	2	5
Prop. de pcn adjuvância com trastuzumabe RPC -	0,6	0,35	0,8
Prob. morte locorregional	0,00006231	20%	20%
Prob. morte metástase 1a linha precoce	0,004	20%	20%
Prob. morte metástase 1a linha tardia	0,0016	20%	20%
Prob. morte metástase 2a linha precoce	0,05253	20%	20%
Prob. morte metástase 2a linha tardia	0,02715	20%	20%
Probabilidade de morte SLDi	0,00006231	20%	20%
Prob. de metástase 2a linha precoce	0,06959	20%	20%
Prob. de metástase 2a linha tardio	0,03122	20%	20%
Prob. de remissão	0,00757	20%	20%
Prop. pcn RPC+ Pertuzumabe	0,393	0,3	0,492
Prop. pcn RPC+ Trastuzumabe	0,215	0,141	0,305
Parâmetro média da distribuição lognormal de SLDi	5,725698165	20%	20%
Parâmetro desvio padrão da distribuição lognormal de SLD	2,240421323	20%	20%
Valor (ponderado) trastuzumabe (R\$)	472,36	450	614,53

Valor frasco pertuzumabe (R\$)	Conforme valor proposto na Seção “3.2. Preço proposto para incorporação”	20%	20%
Preço BPS T-DM1	4862	20%	20%
Prop metástases Precoces	0,768	20%	20%
Prop metástases tardias	0,7937	20%	20%
Utilidade anual curados	0,88	0,7	1
Utilidade anual locorregional	0,775	0,755	0,794
Utilidade anual metástase 1a linha	0,7692	20%	20%
Utilidade anual metástase 2a linha	0,514	20%	20%
Utilidade anual Remissão	0,788	0,768	0,8
Utilidade anual SLD após término adjuvância	0,788	0,768	0,8
Utilidade anual do estado SLD antes termino adjuvância	0,775	0,755	0,794
Taxa de desconto	0,05	0	0,1

Com as variáveis que mais impactaram o resultado da RCUI, construiu-se um Diagrama de Tornado para ilustrar o impacto de cada uma na variação da RCUI.

Uma análise de sensibilidade probabilística foi construída para avaliar a incerteza paramétrica do cálculo. Uma análise de Monte Carlo de segunda ordem com 1.000 simulações foi desenvolvida, na qual os valores dos parâmetros de probabilidade e de utilidade assumiram distribuições beta. Uma vez que os parâmetros de custo têm como fonte principalmente a tabela do SIGTAP (que possui valores padronizados para todo o SUS), foi aplicada variação do fator multiplicador de 2,8 por meio de uma distribuição do tipo PERT, que tem seu valor mais provável como 2,8, mas que variou de 1 a 3,5 na análise.

7.10. Resultados do modelo

No resultado da análise determinística, a RCUI foi estimada em R\$ **25.915,72/QALY** (Tabela 23).

Tabela 23. Resultado do modelo de custo-utilidade do Pertuzumabe + Trastuzumabe vs Trastuzumabe no tratamento neoadjuvante de CM HER2-positivo

Cenários	Custos (R\$)	Custo incremental (R\$)	QALYs	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Trastuzumabe	115.787,89		11,73		
Pertuzumabe + Trastuzumabe	120.122,48	4.334,59	11,90	0,17	25.915,72

Apesar do limiar de custo-efetividade não ser um parâmetro isolado para a tomada de decisão, é importante reconhecer que a RCUI apresentada neste modelo encontra-se consideravelmente abaixo do limiar alternativo de até 3 vezes o valor de referência (R\$ 120.000,00/QALY), aplicável para doenças graves, como o CM, de acordo com as Diretrizes do Ministério da Saúde sobre Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde (105), estando inclusive abaixo do valor de referência de R\$ 40.000,00/QALY.

Adicionalmente, outras análises foram realizadas para medir o impacto do uso de pertuzumabe em combinação com trastuzumabe na neoadjuvância:

- na redução de custos com o tratamento de metástases; e
- na redução de custos relacionados ao tratamento de pacientes com RPC negativa em uso de T-DM1

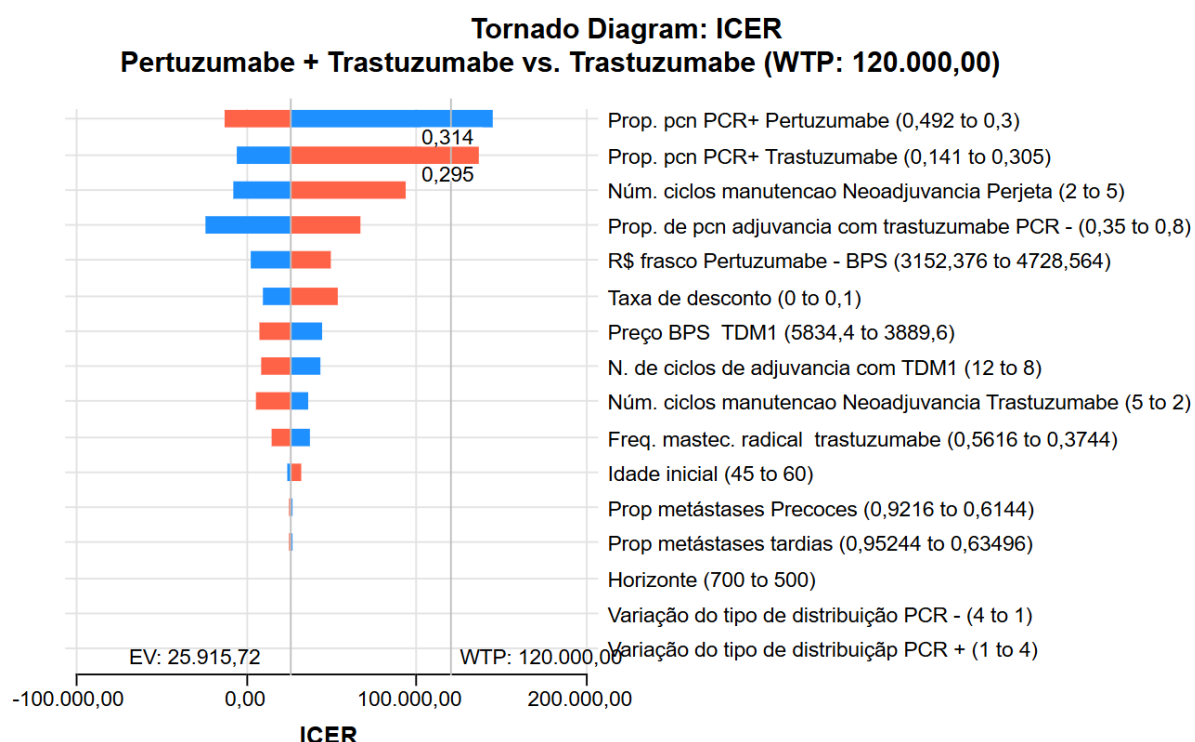
Para cada paciente tratado com o duplo bloqueio na neoadjuvância (pertuzumabe + trastuzumabe), observou-se uma economia (custos evitados) de **R\$783,30** com o tratamento de metástases e **R\$530,54** com o tratamento de pacientes com RPC negativa em uso de T-DM1. (Tabela 24).

Tabela 24. Resultados relacionados a metástases evitadas e pacientes em uso de T-DM1 evitados com o duplo bloqueio na neoadjuvância

Estratégia terapêutica	Custos evitados			
	Metástases (R\$)	Metástases 1a linha (R\$)	Metástases 2a linha (R\$)	Custos com T-DM1 (R\$)
Trastuzumabe	5.638,67	3.830,36	1.010,86	2.339,72
Pertuzumabe + Trastuzumabe	4.855,37	3.251,59	870,15	1.809,18
Diferença	-783,303	-578,77	-140,71	-530,54

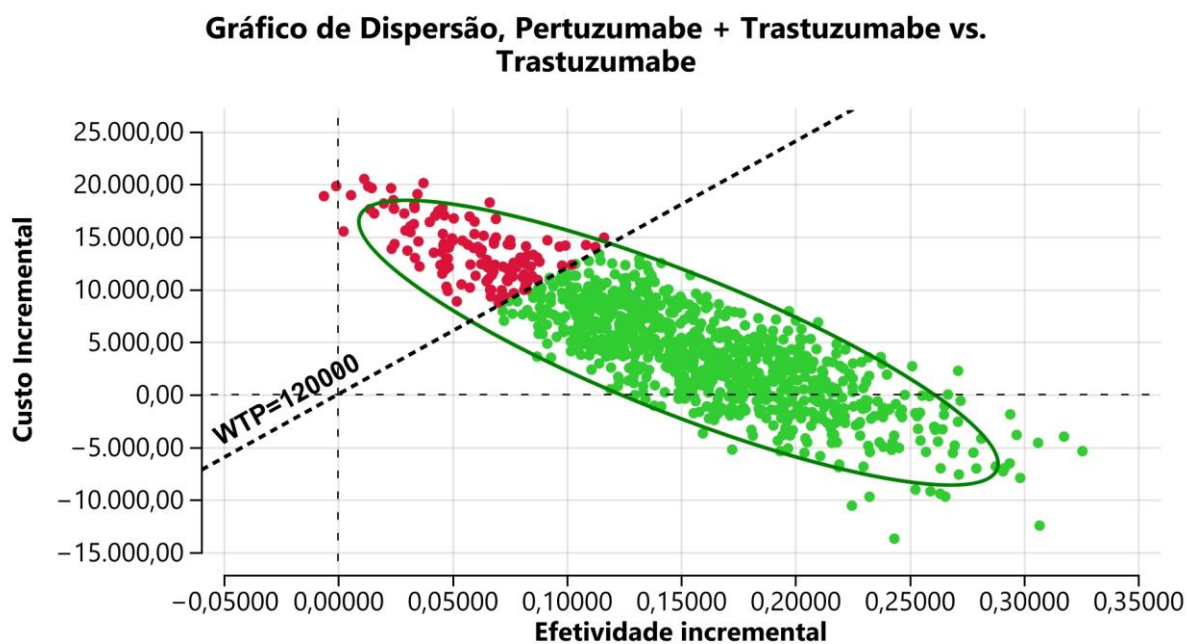
Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros com maior impacto foram a proporção de pacientes com RPC positiva no braço da intervenção e do comparador, a taxa de desconto, o número de ciclos de manutenção de neoadjuvância no braço de pertuzumabe e a proporção de pacientes com RPC negativa que fazem adjuvância com trastuzumabe ao invés de T-DM1 (Figura 15).

Figura 15. Diagrama de tornado com análise de sensibilidade univariada



Na análise de sensibilidade probabilística, das 1.000 simulações de Monte Carlo analisadas, 68,0% apresentaram custo-efetividade favorável e ficaram abaixo do limiar de custo-efetividade alternativo (R\$120.000/QALY). Além disso, 18,7% das simulações foram dominantes, ou seja, apresentaram custo menor e efetividade maior do que o comparador. Ao todo, 86,7% das simulações mostraram-se custo-efetivas (Figura 16).

Figura 17. Gráfico de dispersão do tratamento do pertuzumabe + trastuzumabe vs. Trastuzumabe



8. Análise de impacto orçamentário

- No cenário base, considerando que a incorporação de pertuzumabe consistiria em uma adição de terapia ao tratamento atual destes pacientes, o impacto orçamentário incremental da inclusão do duplo bloqueio na neoadjuvância seria de R\$17 milhões no primeiro ano e R\$60 milhões no quinto ano, com acúmulo de R\$229 milhões em 5 anos.

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi desenvolvida para estimar o impacto econômico da incorporação de pertuzumabe IV para o tratamento neoadjuvante (pré-cirurgia) de pacientes com CM HER2-positivo sob a perspectiva do SUS. O horizonte temporal foi de 5 anos e não considerou a aplicação da taxa de desconto, conforme Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (106). O mesmo comparador utilizado na análise econômica foi considerado no impacto orçamentário, sendo este o trastuzumabe IV.

Para isso, foi desenvolvida uma planilha eletrônica no Microsoft Excel para estimativa do impacto orçamentário. A AIO seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil (106).

8.1. Estimativa populacional baseada em demanda aferida

A fim de estimar a população elegível no SUS, optou-se por utilizar os dados disponíveis no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS) - Procedimentos de Câncer de Mama HER-2+ (extração em março de 2025).

Nesta abordagem, aferiu-se a população de interesse a partir dos dados extraídos do DataSUS, por meio das APACs de neoadjuvância estágio III (03.04.04.018-5 - POLIQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM estágio III PREVIA) e adjuvância estágio II (03.04.05.027-0 - POLIQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM estágio II ADJUVANTE e 03.04.05.030-0 - MONOQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM estágio II ADJUVANTE), uma vez que a população de estágio II também estaria elegível conforme o PCDT aprovado em novembro de 2024 (35).

Dado que o regime de tratamento de interesse é o cenário neoadjuvante (antes da cirurgia), consideraram-se apenas as pacientes novas em seus respectivos estágios (II ou III), isto é, foram

incluídas apenas as pacientes que tiveram primeiro registro de tratamento com a respectiva APAC no ano correspondente, as quais foram identificadas por meio de código único de cada paciente. Pacientes que já estavam em tratamento (já tinham registrado procedimento de APAC no ano anterior) não teriam oportunidade de iniciar tratamento com o duplo bloqueio na neoadjuvância no ano correspondente, uma vez que não há evidências que suportem a troca de neoadjuvância com trastuzumabe para o duplo bloqueio com pertuzumabe e trastuzumabe. Por exemplo, se uma paciente iniciou a neoadjuvância em dezembro de 2024 e continuou com os próximos ciclos de tratamento em janeiro de 2025, ela seria contabilizada como uma nova paciente apenas em 2024. Além disso, cada paciente foi contabilizada como “nova paciente” uma única vez, evitando duplicatas e efeito carry over.

Considerou-se que 90% da população de estágio II seria elegível ao tratamento neoadjuvante, conforme Relatório Técnico nº 929 sobre pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea no tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo (101), uma vez que algumas pacientes poderiam fazer a “cirurgia upfront” por recomendação clínica, sem passarem pelo tratamento neoadjuvante. Já para o estágio III, considerou-se que 100% das pacientes seriam elegíveis ao tratamento neoadjuvante.

Os dados foram obtidos pelo DataSUS de 2018 a 2024 e foi feita uma projeção considerando a tendência de +2,6% de crescimento para o estágio III e -0,8% de queda para o estágio II, conforme a base histórica, para os anos de 2025 até 2030.

Tabela 25. População projetada com CM inicial conforme base do DataSUS

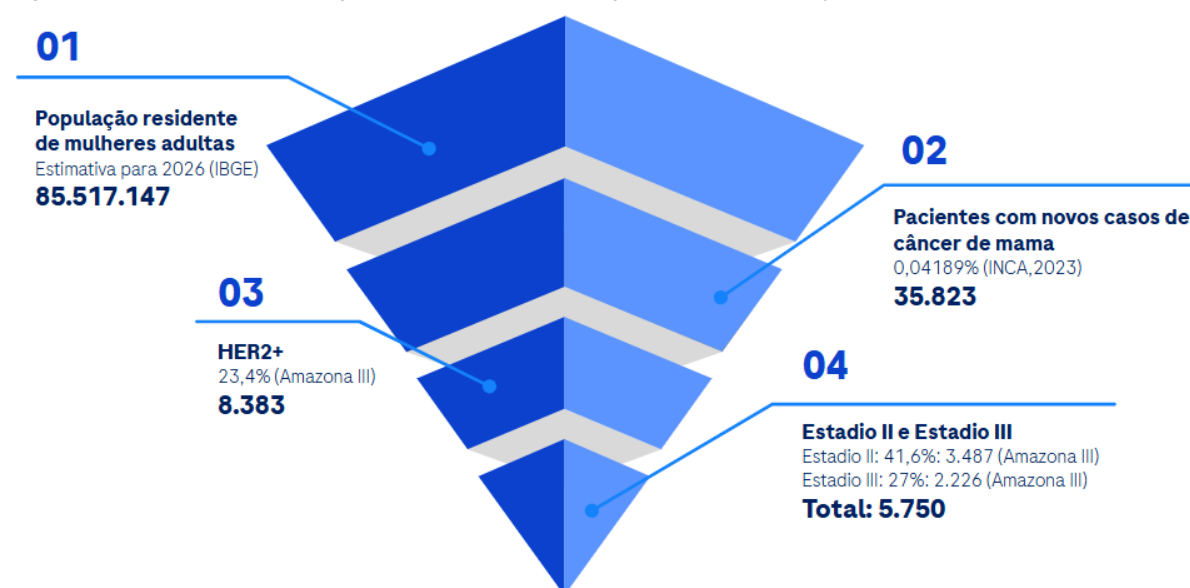
Ano	Estádio II (90% das pacientes)	Estádio III	População total elegível	Fonte
2018	1.452	1.869	3.321	DATASUS
2019	1.597	2.399	3.996	DATASUS
2020	1.501	2.838	4.339	DATASUS
2021	1.248	3.250	4.498	DATASUS
2022	1.256	3.526	4.782	DATASUS
2023	1.356	3.780	5.136	DATASUS
2024	1.378	3.899	5.277	DATASUS
2025	1.306	4.018	5.324	Projeção
2026	1.294	4.146	5.439	Projeção
2027	1.282	4.261	5.543	Projeção
2028	1.272	4.364	5.636	Projeção
2029	1.263	4.459	5.722	Projeção
2030	1.782	4.546	6.328	Projeção

8.2. Estimativa populacional baseada em epidemiologia

Outro método de abordagem possível seria por meio dos dados epidemiológicos (Figura 18). Para esta estimativa, considerou-se a projeção populacional do Brasil para 2026 de 85.517.147 habitantes (107), a incidência de novos casos de CM no país de 0,04189% (108), a frequência de casos HER2-positivo entre os diagnósticos de CM de 23,4% (14) e, por fim, a distribuição de estadiamentos II (41,6%) e III (27,0%) entre os casos de CM HER2-positivo (14).

A partir desta abordagem, a estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento neoadjuvante em 2026 é de 5.750 indivíduos, distribuídos entre 3.487 no estágio II e 2.226 no estágio III.

Figura 18. Estimativa epidemiológica de novas pacientes elegíveis à terapia neoadjuvante no SUS para 2026



8.3. Considerações sobre abordagens de estimativa populacional

Observa-se, portanto, uma consistência na estimativa populacional obtida por demanda aferida e por dados epidemiológicos. Desta forma, conclui-se que existe um alto grau de certeza em relação à estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento neoadjuvante com duplo bloqueio, minimizando incertezas com relação a este parâmetro. Considerando que as duas abordagens são convergentes, adotou-se o método de estimativa populacional por demanda aferida, por retratar de forma mais realista o contexto do SUS.

Cabe ressaltar que, no Relatório Técnico No. 929 da Conitec sobre pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea no tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo (101), a demanda aferida calculada pelo NATS diferiu em relação à metodologia para estimar as pacientes elegíveis à neoadjuvância, por considerarem o número total de APACs geradas por ano. Conforme descrito anteriormente, para estimar o número de pacientes elegíveis ao cenário neoadjuvante com o duplo bloqueio, é preciso considerar as pacientes que, de fato, são novas e já não estavam recebendo tratamento prévio com trastuzumabe. Além disso, a estimativa epidemiológica corrobora com o potencial de pacientes estimadas neste dossiê. Portanto, entende-se que a estimativa por demanda aferida, considerando apenas as pacientes novas elegíveis à neoadjuvância, é condizente com o potencial epidemiológico e é a abordagem mais adequada para refletir o contexto do SUS.

8.4. Estimativas de custos

Os custos diretos da intervenção e do comparador consideram os mesmos apresentados no item de Custos de Tratamentos da Seção “7. Evidências Econômicas”.

8.5. Market Share

Foram estimados dois cenários de *market share*. O cenário base considerou a difusão de pertuzumabe IV em primeira linha para CM HER2-positivo metastático (incorporado em 2016 pela Conitec e disponibilizado pelo SUS a partir de 2020). Os dados foram obtidos pelo DataSUS de 2020 a 2024 (109), considerando as 4 APACs abaixo do cenário metastático:

- 03.04.02.041-9 - POLIQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO – 1 LINHA (trastuzumabe)
- 03.04.02.042-7 - MONOQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO – 1 LINHA (trastuzumabe)
- 03.04.02.043-5 - POLIQUIMIOTERAPIA COM DUPLO ANTI HER-2 DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO 1ª LINHA (pertuzumabe + trastuzumabe)
- 03.04.02.044-3 - QUIMIOTERAPIA COM DUPLO ANTI-HER-2 DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO – 1ª LINHA (pertuzumabe + trastuzumabe)

A partir do número de pacientes identificados em cada código de APAC, calculou-se o *market share* do duplo bloqueio (pertuzumabe + trastuzumabe) e do tratamento exclusivo com trastuzumabe no cenário metastático, cuja difusão de mercado foi considerada como modelo no cenário base da neoadjuvância.

Desta forma, o cenário base se baseia na difusão do pertuzumabe no cenário metastático no SUS a partir de 2020, levando em conta o período de uptake do medicamento (2020: 24%; 2021: 58%; 2022: 70%; 2023: 70%; 2024: 67%). Assim como no cenário metastático, o market share de pertuzumabe no cenário base desta proposta de incorporação considerou crescimento constante de difusão, estabilizando-se em 70% a partir do ano 3 até o ano 5. O cenário alternativo apresenta o market share variando de 40% a 85% entre os anos 1 e 5, como simulação de difusão mais agressiva da tecnologia proposta.

A Tabela 26 apresenta os percentuais de difusão de pertuzumabe IV mais trastuzumabe IV mais quimioterapia versus trastuzumabe mais quimioterapia nos dois cenários.

Tabela 26. Market share proposto para a incorporação

Cenário base					
Terapia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano5
Pertuzumabe + trastuzumabe + quimio	24%	58%	70%	70%	70%
Trastuzumabe + quimio	76%	42%	30%	30%	30%
Cenário alternativo					
Pertuzumabe + trastuzumabe + quimio	40%	55%	70%	85%	85%
Trastuzumabe + quimio	60%	45%	30%	15%	15%

8.6. Análise de dados

O impacto orçamentário incremental foi calculado a partir da diferença dos custos dos cenários avaliados, conforme apresentado na fórmula abaixo:

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

Onde:

C1 = custo da incorporação de pertuzumabe IV + trastuzumabe IV

C2 = custo atual do tratamento de trastuzumabe IV

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

8.7. Análises de sensibilidade

Análises de sensibilidade foram conduzidas para o impacto orçamentário, mantendo os mesmos market shares e demais parâmetros da AIO e variando os custos de tratamento. Foram realizadas simulações alternativas considerando variações no preço do comparador, uma vez que este é ponderado por dois fatores (preço do biossimilar e da PDP), que podem variar ao longo do tempo.

Para estas simulações, foi alterado o preço do comparador conforme descrito abaixo, sendo que os demais parâmetros permaneceram os mesmos:

- Simulação 1: Desconto de 5% ao ano no preço do trastuzumabe IV

Considerando o preço ponderado de trastuzumabe atualmente disponível no SUS (Tabela X) com um desconto adicional de 5% ao ano.

- Simulação 2: Maior preço do trastuzumabe

Considerando o maior preço disponível para trastuzumabe IV, referente ao valor da PDP (100).

- Simulação 3: Menor preço do trastuzumabe

Considerando o menor preço absoluto do trastuzumabe IV, referente ao menor preço de biossimilar (99).

8.8. Resultados

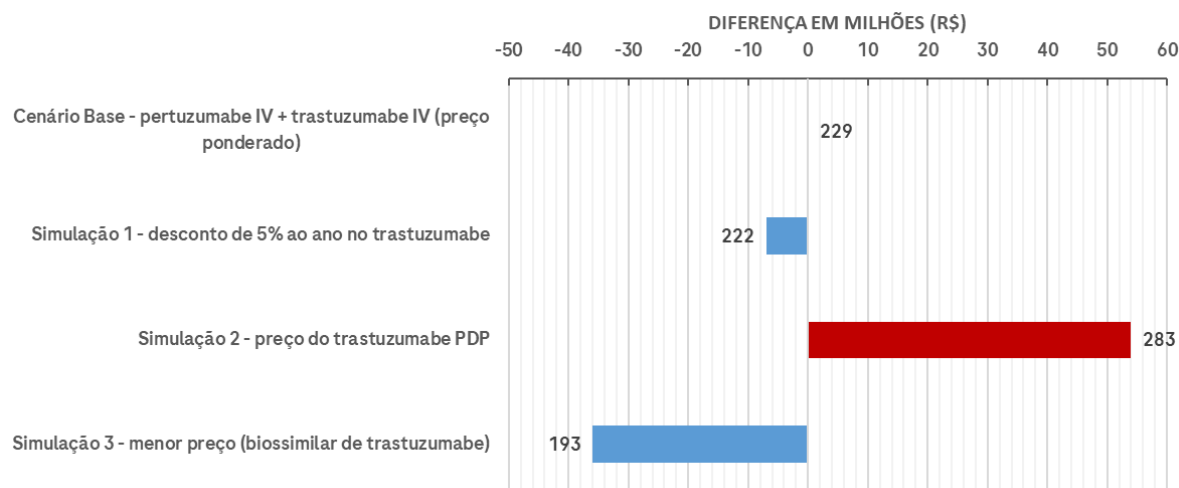
No cenário base, o impacto orçamentário incremental da inclusão do duplo bloqueio na neoadjuvância seria de R\$17 milhões no primeiro ano e R\$60 milhões no quinto ano, com acúmulo de R\$229 milhões em 5 anos. No cenário alternativo, considerando um market share mais agressivo, o impacto orçamentário incremental seria de R\$29 milhões no primeiro ano e R\$72 milhões no quinto ano, acumulando um total de R\$263 milhões em 5 anos (Tabela 27).

Tabela 27. Análise de impacto orçamentário para os cenários propostos, com base na atualização dos preços de trastuzumabe IV e pertuzumabe IV

Cenário base			
Ano	Sem disponibilização de pertuzumabe IV na neoadjuvância	Com disponibilização de pertuzumabe IV na neoadjuvância	Impacto Orçamentário Incremental
Ano 1	R\$ 33.402.010,90	R\$ 51.106.384,32	R\$ 17.704.373,42
Ano 2	R\$ 34.036.891,02	R\$ 77.635.695,81	R\$ 43.598.804,79
Ano 3	R\$ 34.611.209,94	R\$ 88.118.324,02	R\$ 53.507.114,08
Ano 4	R\$ 35.135.522,04	R\$ 89.453.195,11	R\$ 54.317.673,07
Ano 5	R\$ 38.855.978,82	R\$ 98.925.282,79	R\$ 60.069.303,98
Total	R\$ 176.041.612,72	R\$ 405.238.882,07	R\$ 229.197.269,34
Cenário alternativo			
Ano	Sem disponibilização de pertuzumabe IV na neoadjuvância	Com disponibilização de pertuzumabe IV na neoadjuvância	Impacto Orçamentário Incremental
Ano 1	R\$ 33.402.010,90	R\$ 62.909.299,94	R\$ 29.507.289,04
Ano 2	R\$ 34.036.891,02	R\$ 75.380.585,22	R\$ 41.343.694,20
Ano 3	R\$ 34.611.209,94	R\$ 88.118.324,02	R\$ 53.507.114,08
Ano 4	R\$ 35.135.522,04	R\$ 101.092.696,49	R\$ 65.957.174,44
Ano 5	R\$ 38.855.978,82	R\$ 111.797.276,50	R\$ 72.941.297,69
Total	R\$ 176.041.612,72	R\$ 439.298.182,17	R\$ 263.256.569,45

A Figura 19 apresenta os resultados da análise de sensibilidade do impacto orçamentário considerando as diferentes simulações propostas e o cenário base apresentado para incorporação de pertuzumabe IV na neoadjuvância. No cenário base, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos da incorporação de pertuzumabe IV é de R\$229 milhões. Nas análises de sensibilidade do cenário base considerando as três simulações, o impacto orçamentário em 5 anos variou entre R\$193 milhões e R\$283 milhões.

Figura 19. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário - cenário base



Com base na análise apresentada, observa-se que todos os cenários que consideram a inclusão do duplo bloqueio na neoadjuvância resultam em um impacto orçamentário incremental em relação ao tratamento atual (trastuzumabe IV), uma vez que a tecnologia consiste na adição de terapia ao esquema terapêutico atual com trastuzumabe. Entretanto, as simulações avaliadas na análise de sensibilidade demonstraram pouca variação no impacto orçamentário, sendo que os parâmetros “menor preço de trastuzumabe” e “desconto de 5% ao ano no preço do trastuzumabe IV” geram redução do impacto orçamentário e, ao considerar o cenário com “maior preço do trastuzumabe”, o impacto orçamentário apresenta aumento em relação ao cenário base.

9. Considerações finais

É reconhecida a evolução no tratamento do CM HER2-positivo no SUS com a incorporação do trastuzumabe em 2012 e do T-DM1 em 2022 para o tratamento de CM HER2-positivo inicial. Apesar destes avanços, ainda existe uma necessidade médica não atendida de otimizar os desfechos clínicos e reduzir o risco de progressão para o cenário metastático em pacientes de alto risco.

A comprovada superioridade do duplo bloqueio com pertuzumabe e trastuzumabe no tratamento neoadjuvante, que resulta em um aumento de aproximadamente duas vezes na RPC, conforme demonstram os estudos clínicos de fase III, é o ponto de partida para uma cascata de benefícios que se estendem para além do impacto clínico. A maximização da RPC, viabilizada por esta abordagem terapêutica, representa uma otimização significativa da linha de cuidado com potencial para elevar substancialmente as chances de cura no Brasil. Dentre os múltiplos benefícios diretos e interligados para o sistema de saúde, destacam-se: (1) a melhora nos desfechos clínicos de longo prazo, através da redução substancial do risco de eventos que comprometem a cura – como recorrências locorregionais e metástases à distância – e, conseqüentemente, do risco de morte pela doença, o que intrinsecamente diminui os elevados custos associados ao manejo da doença em estágios avançados; (2) a otimização da terapia adjuvante, uma vez que a menor incidência de doença invasiva residual implica que um número significativamente menor de pacientes necessitará de tratamentos subsequentes de alto custo, como o T-DM1, racionalizando sua utilização; e (3) a redução da morbidade cirúrgica e a conseqüente melhora na qualidade de vida das pacientes, alcançadas pelo aumento da elegibilidade para cirurgias conservadoras, o que, por sua vez, diminui a necessidade de mastectomias, reconstruções mamárias complexas, e os custos e complicações a elas associados.

Neste contexto, o duplo bloqueio de HER2 na neoadjuvância é recomendado pelas principais diretrizes nacionais e internacionais, compondo a prática clínica "padrão ouro" globalmente e sendo reembolsado pelas principais agências de ATS. No Brasil, essa forte recomendação é corroborada pela diretriz clínica da SBOC e pelo posicionamento ativo de importantes sociedades médicas, como a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM). Essa entidade não apenas endossa esta abordagem terapêutica, como também formalizou uma carta à CONITEC (ANEXO I), apoiando a submissão para a incorporação do duplo bloqueio no SUS. Tal manifestação das sociedades médicas reforça o reconhecimento do seu valor clínico-científico e a urgência em ampliar o acesso dos pacientes a este

tratamento. Adicionalmente, o próprio PCDT de Câncer de Mama aprovado em novembro de 2024 (35) reconheceu o valor de pertuzumabe no cenário neoadjuvante, indicando que “pode existir benefício da associação de pertuzumabe (neo) adjuvante, ainda não incorporada ao SUS, na diminuição ainda maior do risco de recorrência e/ou morte”.

Em relação aos aspectos econômicos, a combinação de pertuzumabe + trastuzumabe demonstrou-se custo-efetiva com RCUI de R\$ 25 mil/QALY, permanecendo consideravelmente abaixo do limiar de custo-efetividade alternativo estabelecido pela Conitec, sendo que, de 1.000 simulações avaliadas na análise de sensibilidade probabilística, 86,7% mostraram-se custo-efetivas (68,0% mantendo-se abaixo do limiar alternativo e 18,7% sendo dominantes). Além disso, o modelo econômico indicou que o duplo bloqueio na neoadjuvância pode evitar casos de progressão à metástase e reduzir as taxas de RPC negativa, resultando em economia estimada de R\$ 783,30 com o tratamento metastático e R\$ 530,54 com o uso de T-DM1 por paciente. Em relação ao impacto orçamentário, observa-se que todos os cenários de inclusão do duplo bloqueio resultam em um impacto orçamentário incremental, uma vez que a tecnologia consiste na adição de uma terapia ao esquema terapêutico atual baseado em trastuzumabe. No entanto, as análises de sensibilidade demonstraram que alterações no preço do comparador resultaram em pouca variação no impacto orçamentário em comparação ao cenário base, minimizando incertezas nos resultados.

Com base no exposto, a incorporação de pertuzumabe e disponibilização do duplo bloqueio para tratamento neoadjuvante de CM poderá fortalecer o SUS com um padrão de tratamento que proporciona maior chance de cura às pacientes com CM HER2-positivo de alto risco no Brasil, melhorando também sua qualidade de vida.

A Roche reforça seu compromisso com o país e a sustentabilidade do SUS, estando à inteira disposição de V.Sas. para quaisquer esclarecimentos adicionais que se fizerem necessários.

10. Referências

1. Slamon, Dennis J.; Leyland-Jones, Brian; Shak, Steven; Fuchs, Hank; Paton, Virginia; Bajamonde, Alex; et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. N Engl J Med [Internet]. 2001;344:783-92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200103153441101>
2. Brasil, Ministério da Saúde; INCA, Instituto Nacional de Câncer. incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2023. p. 160. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
3. Brasil, Ministério da Saúde; INCA, Instituto Nacional de Câncer. CONTROLE DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL: DADOS E NÚMEROS 2024 [Internet]. Brasília; 2024. Available from: [https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17002/1/Controle do câncer de mama no Brasil - dados e números 2024.pdf](https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17002/1/Controle%20do%20cancer%20de%20mama%20no%20Brasil%20-%20dados%20e%20numeros%202024.pdf)
4. WHO, World Health Organization; McCormack, Valerie; Guida, Florence. Maternal Orphans due to Cancer: The intergenerational impact of cancer deaths in women [Internet]. IARC Evid. Summ. Br. No. 5. 2024. p. 1-4. Available from: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2024/03/IARC_Evidence_Summary_Brief_5.pdf
5. Ruprecht, Theo; Alves, Maísa Sônego; Silva, Ronaldo; Sponchiato, Diogo. UM OLHAR SOBRE O CÂNCER DE MAMA NO BRASIL. Veja Saúde [Internet]. 2023;1:1-41. Available from: <https://a.storyblok.com/f/173846/x/22a73b8153/book-saude-cancer-de-mama.pdf?cv=1696345599944>
6. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Brasileiro 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://censo2022.ibge.gov.br/>
7. Mejri, N.; Berrazega, Y.; Rachdi, H.; Harhira, I.; Daoud, N.; Boussen, H. 138P Absenteeism at work in breast cancer patients undergoing therapy. Ann Oncol [Internet]. 2021;32:S81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753421010309>
8. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Mulheres são responsáveis por chefiar quase a metade dos lares brasileiros [Internet]. 2024. Available from: [https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202410/censo-2022-em-12-anos-proporcao-de-mulheres-responsaveis-por-domicilios-avanca-e-se-equipara-a-de-homens#:~:text=Mulheres são responsáveis por chefiar quase a metade dos lares brasileiros,-Em 2022%2C mulheres&](https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202410/censo-2022-em-12-anos-proporcao-de-mulheres-responsaveis-por-domicilios-avanca-e-se-equipara-a-de-homens#:~:text=Mulheres%20s%C3%A3o%20respons%C3%A1veis%20por%20chegar%20quase%20a%20metade%20dos%20lares%20brasileiros,-Em%202022%2C%20mulheres&)
9. AMB, Associação Médica Brasileira. Câncer de mama: taxa de mortalidade aumenta 86,2% em 22 anos no Brasil; entenda os motivos [Internet]. 2024. Available from: [https://amb.org.br/brasil-urgente/cancer-de-mama-taxa-de-mortalidade-aumenta-862-em-22-anos-no-brasil-entenda-os-motivos/#:~:text=Segundo os dados%2C coletados a,para 17%2C5 em 2022.](https://amb.org.br/brasil-urgente/cancer-de-mama-taxa-de-mortalidade-aumenta-862-em-22-anos-no-brasil-entenda-os-motivos/#:~:text=Segundo%20os%20dados%20coletados%20a%20para%2017%2C5%20em%202022.)
10. Allemani, Claudia; Matsuda, Tomohiro; Di Carlo, Veronica; Harewood, Rhea; Matz, Melissa; Nikšić, Maja; et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet [Internet]. 2018;391:1023-75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617333263>
11. Mathers, Colin D; Loncar, Dejan. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. Samet J, editor. PLoS Med [Internet]. 2006;3:e442. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
12. Epidemiologia, Diretoria Adjunta de Informação e; FOSP, Fundação Oncocentro de São Paulo; São Paulo,

Governo do Estado de São Paulo. Boletim Epidemiológico 2024/16 - Outubro Rosa; ; Fundação Oncocentro de São Paulo - FOSP; Governo do Estado de São Paulo [Internet]. 2024. p. 1-2. Available from: <https://fosp.saude.sp.gov.br/destaques-fosp/boletim-16-cancer-de-mama/>

13. Shafae, Maryam Nemati; Silva, Leonardo Roberto; Ramalho, Susana; Doria, Maira Teixeira; De Andrade Natal, Rodrigo; Cabello, Victor; et al. Breast Cancer Treatment Delay in SafetyNet Health Systems, Houston Versus Southeast Brazil. *Oncologist* [Internet]. 2022;27:344-51. Available from: <https://academic.oup.com/oncolo/article/27/5/344/6555102>

14. Rosa, Daniela Dornelles; Bines, José; Werutsky, Gustavo; Barrios, Carlos Henrique; Cronemberger, Eduardo; Queiroz, Geraldo Silva; 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* [Internet]. 2020;183:749-57. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10549-020-05831-y>

15. Simon, Sergio Daniel; Bines, José; Werutsky, Gustavo; Nunes, João Soares; Pacheco, Fernando Chalu; Segalla, José Getúlio; et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *The Breast* [Internet]. 2019;44:113-9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977619300086>

16. FOSP, Fundação Oncocentro de São Paulo. RHC – Registro Hospitalar de Câncer [Internet]. 2024. Available from: <https://fosp.saude.sp.gov.br/fosp/diretoria-adjunta-de-informacao-e-epidemiologia/rhc-registro-hospitalar-de-cancer/>

17. Andrade, Diocésio Alves Pinto; Veneziani, Ana Carolina; Paiva, Carlos Eduardo; Reis, Ricardo dos; Filho, Carlos Alberto Fruct; Sanches, André Octávio Nicolau; et al. Discrepancies in breast cancer's oncological outcomes between public and private institutions in the southeast region of Brazil: a retrospective cohort study. *Front Oncol* [Internet]. 2023;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1169982/full>

18. ANS, Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS disponibiliza dados de beneficiários referentes a janeiro de 2025 [Internet]. 2025. Available from: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/sobre-ans/ans-disponibiliza-dados-de-beneficiarios-referentes-a-janeiro-de-2025>

19. Sun, Li; Legood, Rosa; Dos-Santos-Silva, Isabel; Gaiha, Shivani Mathur; Sadique, Zia. Global treatment costs of breast cancer by stage: A systematic review. Diaby V, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018;13:e0207993. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0207993>

20. Alcântara, Renata; Milagres, Camila; Santana, Santusa. Jornada da paciente e levantamento dos custos do acompanhamento do câncer de mama inicial e metastático no Sistema Único de Saúde (SUS). *J Bras Econ da Saúde* [Internet]. 2022;14:51-5. Available from: <https://jbes.com.br/index.php/jbes/article/view/84>

21. Antonini, Marcelo; Mattar, André; Pereira da Costa Pinheiro, Denise Joffily; Maia, Isabela Bastos; Teixeira, Marina Diógenes; Amorim, Andressa Gonçalves; et al. Disparities in access to anti-HER2 therapies in neoadjuvant chemotherapy: A prognostic analysis based on real-world data comparing Brazil's public and private healthcare systems. *The Breast* [Internet]. 2025;80:104417. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977625000360>

22. Shehata, Mariam; Grimm, Lars; Ballantyne, Nancy; Lourenco, Ana; Demello, Linda R; Kilgore, Mark R; et al. Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment. *J Breast Imaging* [Internet]. 2019;1:166-76. Available from: <https://academic.oup.com/jbi/article/1/3/166/5550986>

23. Gonzalez-Angulo, Ana M.; Litton, Jennifer K.; Broglio, Kristine R.; Meric-Bernstam, Funda; Rakhit, Ronjay; Cardoso, Fatima; et al. High Risk of Recurrence for Patients With Breast Cancer Who Have Human Epidermal

Growth Factor Receptor 2-Positive, Node-Negative Tumors 1 cm or Smaller. J Clin Oncol [Internet]. 2009;27:5700-6. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.23.2025>

24. Dawood, Shaheenah; Broglio, Kristine; Gong, Yun; Yang, Wei-Tse; Cristofanilli, Massimo; Kau, Shu-Wan; et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. Cancer [Internet]. 2008;112:1905-11. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.23350>

25. Burstein, Harold J.; Winer, Eric P. HER2 or Not HER2: That Is the Question. J Clin Oncol [Internet]. 2005;23:3656-9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.10.910>

26. Cardoso, F.; Kyriakides, S.; Ohno, S.; Penault-Llorca, F.; Poortmans, P.; Rubio, I.T.; et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2019;30:1194-220. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419312876>

27. Ferretti, Gianluigi; Fabi, Alessandra; Felici, Alessandra; Papaldo, Paola. Improved Prognosis by Trastuzumab of Women With HER2 -Positive Breast Cancer Compared With Those With HER2 -Negative Disease. J Clin Oncol [Internet]. 2010;28:e337-e337. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.28.2525>

28. Cardoso, F.; Paluch-Shimon, S.; Senkus, E.; Curigliano, G.; Aapro, M.S.; André, F.; et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol [Internet]. 2020;31:1623-49. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420424603>

29. Sørli, Therese. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. Eur J Cancer [Internet]. 2004;40:2667-75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804904007099>

30. Valla, Marit; Vatten, Lars Johan; Engstrøm, Monica Jernberg; Haugen, Olav Anton; Akslen, Lars Andreas; Bjørngaard, Johan Håkon; et al. Molecular Subtypes of Breast Cancer: Long-term Incidence Trends and Prognostic Differences. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2016;25:1625-34. Available from: <https://aacrjournals.org/cebp/article/25/12/1625/115298/Molecular-Subtypes-of-Breast-Cancer-Long-term>

31. Rimawi, Mothaffar F.; Schiff, Rachel; Osborne, C. Kent. Targeting HER2 for the Treatment of Breast Cancer. Annu Rev Med [Internet]. 2015;66:111-28. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-042513-015127>

32. Piccart-Gebhart, Martine J.; Procter, Marion; Leyland-Jones, Brian; Goldhirsch, Aron; Untch, Michael; Smith, Ian; et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2005;353:1659-72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa052306>

33. Swain, Sandra M.; Baselga, José; Kim, Sung-Bae; Ro, Jungsil; Semiglazov, Vladimir; Campone, Mario; et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2015;372:724-34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1413513>

34. Geyer, Charles E.; Untch, Michael; Huang, Chiun-Sheng; Mano, Max S.; Mamounas, Eleftherios P.; Wolmark, Norman; et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2025;392:249-57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2406070>

35. Brasil, Ministério da Saúde; SAES, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 17, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2024 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama [Internet]. 2024. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/ddt-carcinoma-de-mama_portaria-conjunta-n-5.pdf

36. Swain, Sandra M.; Macharia, Harrison; Cortes, Javier; Dang, Chau; Gianni, Luca; Hurvitz, Sara A.; 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)* [Internet]. 2022;14:5051. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/20/5051>

37. Gralow, Julie R.; Burstein, Harold J.; Wood, William; Hortobagyi, Gabriel N.; Gianni, Luca; von Minckwitz, Gunter; et al. Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic Assessment and Systemic Therapy Issues in Operable Disease. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008;26:814–9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.15.3510>

38. Teshome, Mediget; Hunt, Kelly K. Neoadjuvant Therapy in the Treatment of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2014;23:505–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1055320714000234>

39. Gianni, Luca; Pienkowski, Tadeusz; Im, Young-Hyuck; Roman, Laslo; Tseng, Ling-Ming; Liu, Mei-Ching; et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13:25–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204511703369>

40. Gianni, Luca; Pienkowski, Tadeusz; Im, Young-Hyuck; Tseng, Ling-Ming; Liu, Mei-Ching; Lluch, Ana; et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016;17:791–800. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516001637>

41. Shao, Zhimin; Pang, Da; Yang, Hongjian; Li, Wei; Wang, Shusen; Cui, Shude; 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* [Internet]. 2020;6:e193692. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2753172>

42. Asselain, Bernard; Barlow, William; Bartlett, John; Bergh, Jonas; Bergsten-Nordström, Elizabeth; Bliss, Judith; et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19:27–39. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517307775>

43. von Minckwitz, Gunter; Untch, Michael; Blohmer, Jens-Uwe; Costa, Serban D.; Eidtmann, Holger; Fasching, Peter A.; et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30:1796–804. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.38.8595>

44. Spring, Laura M.; Fell, Geoffrey; Arfe, Andrea; Sharma, Chandni; Greenup, Rachel; Reynolds, Kerry L.; et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2020;26:2838–48. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/26/12/2838/82378/Pathologic-Complete-Response-after-Neoadjuvant>

45. Villacampa, Guillermo; Matikas, Alexios; Oliveira, Mafalda; Prat, Aleix; Pascual, Tomás; Papakonstantinou, Andri. Landscape of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2023;190:112885. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804923001880>

46. Bear, Harry D.; Anderson, Stewart; Smith, Roy E.; Geyer, Charles E.; Mamounas, Eleftherios P.; Fisher, Bernard; et al. Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol

B-27. J Clin Oncol [Internet]. 2006;24:2019-27. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.04.1665>

47. Fisher, B; Brown, A; Mamounas, E; Wieand, S; Robidoux, A; Margolese, R G; et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol [Internet]. 1997;15:2483-93. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1997.15.7.2483>

48. Cortazar, Patricia; Zhang, Lijun; Untch, Michael; Mehta, Keyur; Costantino, Joseph P; Wolmark, Norman; et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet [Internet]. 2014;384:164-72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613624228>

49. SBOC, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamento oncológico de Mama: doença localizada neoadjuvância [Internet]. 2024. p. 1-26. Available from: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/20--Diretrizes-SBOC-2024--Mama-neoadjuvante-v4-FINAL.pdf>

50. Gianni, Luca; Eiermann, Wolfgang; Semiglazov, Vladimir; Manikhas, Alexey; Lluch, Ana; Tjulandin, Sergey; 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 HER. Lancet [Internet]. 2010;375:377-84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609619644>

51. Huang, Liang; Pang, Da; Yang, Hongjian; Li, Wei; Wang, Shusen; Cui, Shude; et al. Neoadjuvant-adjuvant pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the randomized phase III PEONY trial. Nat Commun [Internet]. 2024;15:2153. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-45591-7>

52. Golshan, Mehra; Cirrincione, Constance T.; Sikov, William M.; Carey, Lisa A.; Berry, Donald A.; Overmoyer, Beth; et al. Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II-III HER2-positive breast cancer: surgical results of CALGB 40601 (Alliance). Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2016;160:297-304. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-016-4006-6>

53. Killelea, Brigid K.; Yang, Vicky Q.; Mougalian, Sarah; Horowitz, Nina R.; Pusztai, Lajos; Chagpar, Anees B.; et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Increases the Rate of Breast Conservation: Results from the National Cancer Database. J Am Coll Surg [Internet]. 2015;220:1063-9. Available from: <https://journals.lww.com/00019464-201506000-00017>

54. Wolmark, N.; Wang, J.; Mamounas, E.; Bryant, J.; Fisher, B. Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. JNCI Monogr [Internet]. 2001;2001:96-102. Available from: <https://academic.oup.com/jncimono/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469>

55. Boughey, Judy C. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer. JAMA [Internet]. 2013;310:1455. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.278932>

56. Mamtani, Anita; Barrio, Andrea V.; King, Tari A.; Van Zee, Kimberly J.; Plitas, George; Pilewskie, Melissa; et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. Ann Surg Oncol [Internet]. 2016;23:3467-74. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-016-5246-8>

57. Morrow, Monica; Khan, Atif J. Locoregional Management After Neoadjuvant Chemotherapy. J Clin Oncol [Internet]. 2020;38:2281-9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02576>

58. Mamounas, Eleftherios P.; Bandos, Hanna; White, Julia R.; Julian, Thomas B.; Khan, Atif J.; Shaitelman, Simona Flora; et al. NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to whole breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recu. J Clin Oncol [Internet]. 2019;37:TPS600-TPS600. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS600
59. ALMEIDA, CAROLINE SILVA COSTA DE; MORAIS, RAFAEL XIMENES BANDEIRA DE; FRANÇA, IGOR RABELO DE; CAVALCANTE, KYLDERY WENDELL MOURA; SANTOS, ANDRÉ LUIZ BELÉM NEGROMONTE DOS; MORAIS, BEATRIZ XIMENES BANDEIRA DE; et al. Comparative analysis of mastectomies and breast reconstructions performed in the Brazilian Unified Health System in the last 5 years. Rev Bras Cir Plástica – Brazilian J Plast Sugery [Internet]. 2021;36:263–9. Available from: <http://www.rbcp.org.br/details/2981/comparative-analysis-of-mastectomies-and-breast-reconstructions-performed-in-the-brazilian-unified-health-system-in-the-last-5-years>
60. Jagsi, Reshma; Abrahamse, Paul H.; Lee, Kamaria L.; Wallner, Lauren P.; Janz, Nancy K.; Hamilton, Ann S.; et al. Treatment decisions and employment of breast cancer patients: Results of a population-based survey. Cancer [Internet]. 2017;123:4791–9. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.30959>
61. Landeiro, Luciana C. G.; Gagliato, Debora M.; Fêde, Angelo B.; Fraile, Natalia M.; Lopez, Rossana M.; da Fonseca, Leonardo G.; et al. Return to work after breast cancer diagnosis: An observational prospective study in Brazil. Cancer [Internet]. 2018;124:4700–10. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.31735>
62. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama [Internet]. 2025. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/c/cancere-de-mama/view>
63. Ploumen, Roxanne A.W.; van Nijnatten, Thiemo J.A.; Kooreman, Loes F.S.; Voogd, Adri C.; Keymeulen, Kristien B.M.I.; Siesling, Sabine; et al. Surgical treatment after neoadjuvant systemic therapy for HER2-positive invasive breast cancer in the Netherlands: 10-Year trends and the influence an accompanying DCIS component. The Breast [Internet]. 2025;79:103854. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977624001851>
64. Weiss, Anna; Li, Tianyu; Desai, Neelam V; Tung, Nadine M; Poorvu, Philip D; Partridge, Ann H; et al. Impact of Neoadjuvant Paclitaxel/Trastuzumab/Pertuzumab on Breast Tumor Downsizing for Patients with HER2+ Breast Cancer: Single-Arm Prospective Clinical Trial. J Am Coll Surg [Internet]. 2023;237:247–56. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/XCS.0000000000000761>
65. Prowell, Tatiana M.; Pazdur, Richard. Pathological Complete Response and Accelerated Drug Approval in Early Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2012;366:2438–41. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp1205737>
66. Piccart, Martine; Procter, Marion; Fumagalli, Debora; de Azambuja, Evandro; Clark, Emma; Ewer, Michael S.; et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. J Clin Oncol [Internet]. 2021;39:1448–57. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.01204>
67. von Minckwitz, Gunter; Procter, Marion; de Azambuja, Evandro; Zardavas, Dimitrios; Benyunes, Mark; Viale, Giuseppe; et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2017;377:122–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1703643>
68. Department of Error. Lancet [Internet]. 2019;393:986. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618327727>

69. Swain, Sandra M.; Miles, David; Kim, Sung-Bae; Im, Young-Hyuck; Im, Seock-Ah; Semiglazov, Vladimir; et al. End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo (Pla)-controlled CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (P), trastuzumab (H), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2019;37:1020–1020. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1020
70. Korde, Larissa A; Somerfield, Mark R; Carey, Lisa A; Crews, Jennie R; Denduluri, Neelima; Hwang, E Shelley; et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39:1485–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33507815>
71. van Ramshorst, Mette S; van der Voort, Anna; van Werkhoven, Erik D; Mandjes, Ingrid A; Kemper, Inge; Dezentjé, Vincent O; et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19:1630–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518305709>
72. Schneeweiss, A.; Chia, S.; Hickish, T.; Harvey, V.; Eniu, A.; Hegg, R.; et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* [Internet]. 2013;24:2278–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419369297>
73. Loibl, S.; André, F.; Bachelot, T.; Barrios, C.H.; Bergh, J.; Burstein, H.J.; et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2024;35:159–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753423051049>
74. Curigliano, G.; Burstein, H.J.; Gnant, M.; Loibl, S.; Cameron, D.; Regan, M.M.; et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* [Internet]. 2023;34:970–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753423008359>
75. Korde, Larissa A.; Somerfield, Mark R.; Carey, Lisa A.; Crews, Jennie R.; Denduluri, Neelima; Hwang, E. Shelley; et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39:1485–505. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03399>
76. Gradishar, William J.; Moran, Meena S.; Abraham, Jame; Abramson, Vandana; Aft, Rebecca; Agnese, Doreen; et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2024;22:331–57. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/22/5/article-p331.xml>
77. Roche, Produtos Roche Farmacêutica e Química. Bula Perjeta® (pertuzumabe) [Internet]. 2024. Available from: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/perjeta/Perjeta_Bula_Profissionais_da_Saude.pdf
78. DLOG, Departamento de Logística em Saúde; Brasil, Ministério da Saúde. Contrato No. 303/2024 - Processo No. 25000.155465/2023-22 [Internet]. 2022 [cited 2025 Apr 30]. Available from: <https://www.gov.br/saude-lanca-camara-tecnica-para-elaborar-politicas-publicas-de-reducao-da-mortalidade-materna/pt-br/acesso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog-2024/contrato-no-303-2024-processo-no-25000-155465-2023-22/contrato-no-30>
79. NICE, The National Institute for Health and Care Excellence. Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for treating HER2-positive breast cancer [Internet]. 2018. Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta509>

80. SMC, Scottish Medicines Consortium. Pertuzumab (Perjeta) [Internet]. 2018. Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-perjeta-resubmission-smc2119/>

81. Inframed, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO: PHESGO(PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB) [Internet]. 2023. Available from: <https://www.inframed.pt/documents/15786/3368817/Relatório+de+avaliação+de+financiamento+público+de+Phesgo+%28Pertuzumab+%2B+Trastuzumab%29/d7683a72-bbeb-40f4-23a1-6556eb2b82be>

82. CDA-AMC, Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada. Pertuzumabe (Perjeta) [Internet]. 2022. p. 1-16. Available from: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0241 Perjeta - Final CATH Rec_Final.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0241%20Perjeta%20-%20Final%20CATH%20Rec_Final.pdf)

83. PBS, The Pharmaceutical Benefits Scheme. PERTUZUMAB [Internet]. 2025. Available from: <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/96.html>

84. Ouzzani, Mourad; Hammady, Hossam; Fedorowicz, Zbys; Elmagarmid, Ahmed. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev [Internet]. 2016;5:210. Available from: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>

85. Brasil; da Saúde, Ministério; de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde; de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, Departamento. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] [Internet]. 4th ed. Ministério da Saúde; 2021. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_

86. Sterne, Jonathan A C; Savović, Jelena; Page, Matthew J; Elbers, Roy G; Blencowe, Natalie S; Boutron, Isabelle; et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 2019;l4898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>

87. Guyatt, Gordon H; Oxman, Andrew D; Vist, Gunn E; Kunz, Regina; Falck-Ytter, Yngve; Alonso-Coello, Pablo; et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ [Internet]. 2008;336:924-6. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>

88. Page, Matthew J; McKenzie, Joanne E; Bossuyt, Patrick M; Boutron, Isabelle; Hoffmann, Tammy C; Mulrow, Cynthia D; et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ [Internet]. 2021;n71. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>

89. Schneeweiss, Andreas; Chia, Stephen; Hickish, Tamas; Harvey, Vernon; Eniu, Alexandru; Waldron-Lynch, Maeve; et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive ea. Eur J Cancer [Internet]. 2018;89:27-35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804917313618>

90. Dang, Chau; Ewer, Michael S.; Delaloge, Suzette; Ferrero, Jean-Marc; Colomer, Ramon; de la Cruz-Merino, Luis; 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) [Internet]. 2022;14:2596. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/11/2596>

91. Barros, Luciana Holtz de C.; Siqueira, Anna Carolina A. Recidiva: quebrando o silêncio em torno de um dos maiores medos dos pacientes com câncer [Internet]. LinkedIn. 2022. Available from: <https://www.linkedin.com/pulse/recidiva-quebrando-o-silêncio-em-torno-de-um-dos-maiores-medos/>

92. Ribeiro, Rodrigo Antonini; Neyeloff, Jeruza Lavanholi; Itria, Alexander; Santos, Vania Cristina Canuto;

Vianna, Cid Manso de Mello; Silva, Everton Nunes da; et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. 2016 [cited 2023 Jun 21]; Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/iciict/40401>

93. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares [Internet]. 2018. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pof/tabelas>

94. Anschau, Fernando; Bedin, Sabrina; Kopittke, Luciane; De Camargo Martins, Tamie; Grigolon, Ruth; Monteiro, Isabel; et al. BREAST CANCER ASSISTANCE JOURNEY FROM THE PERSPECTIVE OF THE PUBLIC HEALTHCARE SERVICE OF RIO GRANDE DO SUL. J Assist Fam E Farm [Internet]. 2024;9. Available from: <https://ojs.jaff.org.br/ojs/index.php/jaff/article/view/824>

95. Roche, Produtos Roche Farmacêutica e Química. Bula Herceptin® (trastuzumabe) [Internet]. 2022. Available from: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/herceptin/Herceptin_Bula_de_Profissionais_de_Saude.pdf

96. von Minckwitz, Gunter; Huang, Chiun-Sheng; Mano, Max S.; Loibl, Sibylle; Mamounas, Eleftherios P.; Untch, Michael; et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2019;380:617–28. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814017>

97. Lloyd, A; Nafees, B; Narewska, J; Dewilde, S; Watkins, J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer [Internet]. 2006;95:683–90. Available from: <https://www.nature.com/articles/6603326>

98. NICE, The National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane [Internet]. 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta458>

99. Brasil, Ministério da Saúde. Pregão Eletrônico No. 90025/2024 - Contrato No. 106/2025 - Processo 25000.129376/2023-21. 2024.

100. Brasil, Ministério da Saúde. Termo de Referência 153/2024 - UASG 254445 - Processo Administrativo 25386.001306/2024-11 e Termo Aditivo No. 00161/2024. 2024.

101. Brasil, Ministério da Saúde; CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em saúde do SUS. Relatório de Recomendação: Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo [Internet]. Conitec. 2024. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-929-pertuzumabe>

102. Brasil, Ministério da Saúde. Painel de Preços da Saúde [Internet]. 2025. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos/painel>

103. Brasil, Ministério da Saúde. Pregão Eletrônico No. 90025/2024 - Contrato No. 106/2025 - Processo 25000.129376/2023-21. 2025.

104. Brasil, Ministério da Saúde; Fiocruz, Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Ministério da Saúde Brasília; 2018.

105. Brasil, Ministério da Saúde; CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em saúde do SUS. O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE: RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE. 2022; Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiar-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf

106. Brasil; da Saúde, Ministério; de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; de Ciência e Tecnologia,

Departamento. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf

107. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da população por sexo e idades [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 15]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>

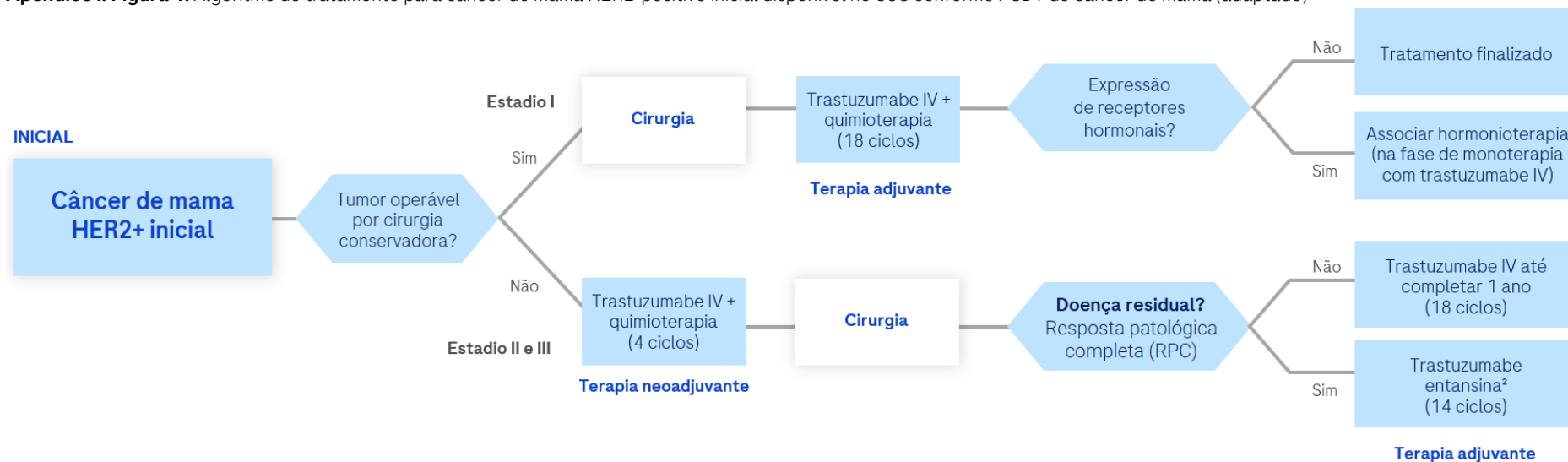
108. INCA, Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. [cited 2024 Apr 15]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>

109. Brasil, Ministério da Saúde. DATASUS - Tabnet. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2025.

110. Swain, S.M.; Ewer, M.S.; Viale, G.; Delaloge, S.; Ferrero, J.-M.; Verrill, M.; et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29:646-53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375341935495X>

11. APÊNDICE I - Algoritmos de tratamento para CM HER2-positivo inicial no SUS e proposta Roche para incorporação

Apêndice I. Figura 1. Algoritmo de tratamento para câncer de mama HER2-positivo inicial disponível no SUS conforme PCDT de câncer de mama (adaptado)¹

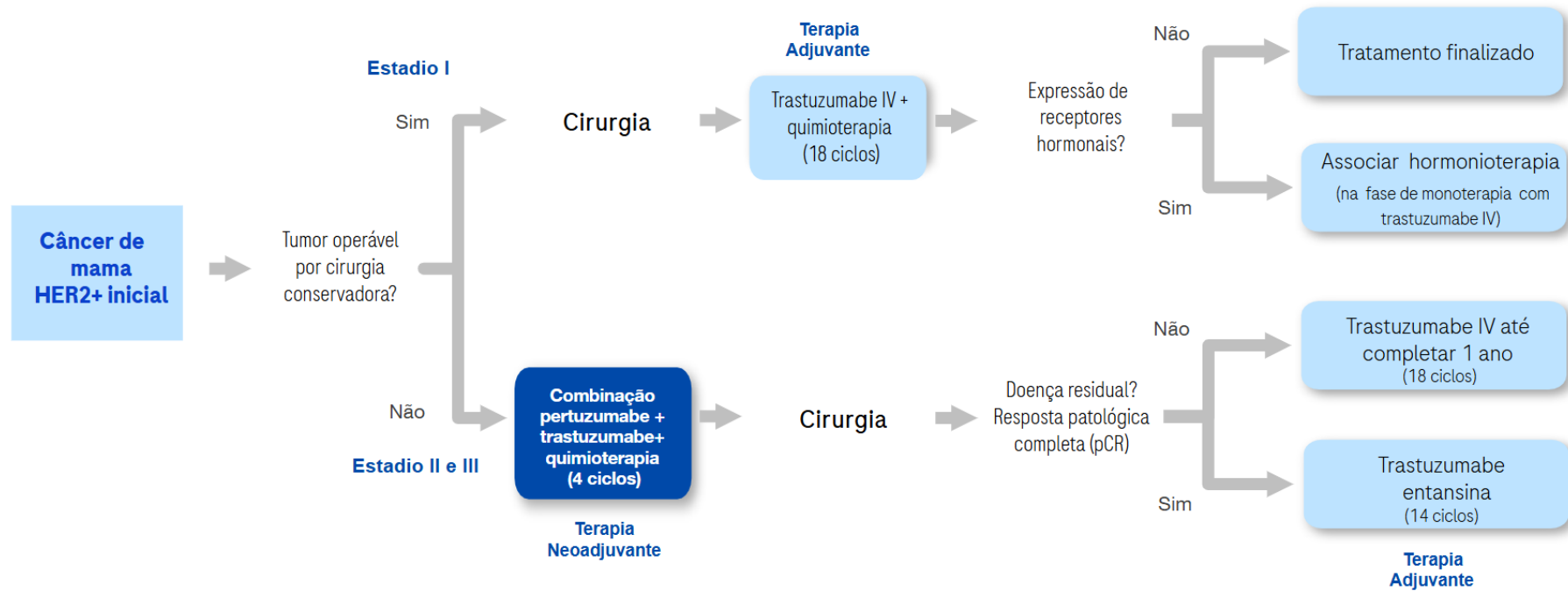


Adaptado pelo autor de. PCDT Câncer de mama HER2-positivo inicial (35).

¹Recomendação favorável na 128ª reunião ordinária do plenário da Conitec em abril de 2024 (Portaria SCTIE/MS) | ²Recomendação favorável na 110ª reunião ordinária do plenário da Conitec 06 e 07 de julho de 2022 (Portaria SCTIE/MS nº 98, de 9 de setembro de 2022)

Legenda: QT: quimioterapia com taxano; IV: intravenoso; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Apêndice I. Figura 2. Proposta Roche para incorporação da combinação de pertuzumabe + trastuzumabe para o tratamento de CM HER2-positivo neoadjuvante no SUS



Adaptado pelo autor.

Legenda: SC: subcutâneo; QT: quimioterapia com taxano; IV: intravenoso; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

12. APÊNDICE II - Lista de estudos excluídos após leitura na íntegra com respectivos motivos 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
C. Dang, M. S. Ewer, S. Delaloge, 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 BERENICE 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
S. M. Swain, M. S. Ewer, G. Viale, S. Delaloge, 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
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. Hoge, 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
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
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
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
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
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
E. D. Saad, P. Squifflet, T. Burzykowski, E. Quinaux, S. Delaloge, D. Mavroudis, E. Perez, M. Piccart-Gebhart, B. P. Schneider, D. Slamon, N. Wolmark and M. Buyse. Disease-free survival as a surrogate	Intervenção

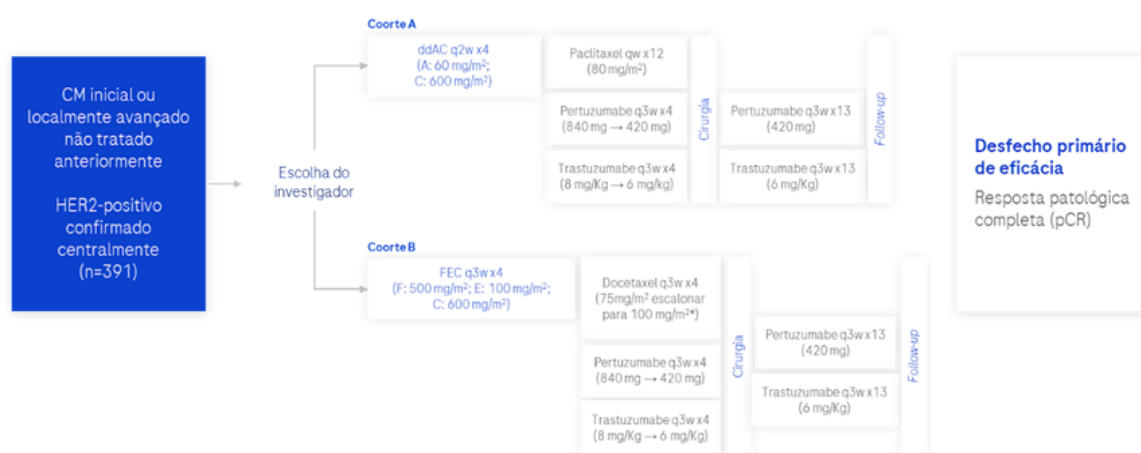
for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and metaanalysis Lancet Oncol. 2019, 20(3)	
C. Wang, J. Chen, X. Xu, X. Hu, D. Kong, G. Liang and X. Wang Dual HER2 Blockade in Neoadjuvant Treatment of HER2+ Breast Cancer: A Meta-Analysis and Review. Technol Cancer Res Treat. 2020, 19	Tipo de estudo
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
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 metaanalysis. Clin Transl Oncol. 2023, 25(4)	Tipo de estudo
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
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
M. Debiase, 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
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
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
A. D. M. Gunasekara, T. Anothaisintawee, S. Youngkong, N. T. Ha, G. J. McKay, J. Attia and A. Thakkinian. 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
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
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

13. APÊNDICE III - Evidências complementares

Dois estudos clínicos adicionais, **BERENICE** (90, 110) e **TRYAPHENA** (72, 89), forneceram mais evidências sobre o tratamento intravenoso neoadjuvante de pertuzumabe e trastuzumabe com diferentes regimes de quimioterapia para CM HER2-positivo inicial.

O estudo **BERENICE** foi um estudo clínico de fase II, não randomizado e multicêntrico, que avaliou 391 pacientes tratadas com dois esquemas distintos de quimioterapia (com ou sem antraciclinas), ambos combinados com pertuzumabe e trastuzumabe (a cada 3 semanas), desde o início do uso de taxanos até o pós-cirúrgico (12 meses de acompanhamento). As pacientes foram randomizadas para receber: (i) doxorrubicina + ciclofosfamida a cada 2 semanas x 4 seguido de paclitaxel a cada 3 semanas x 12; (ii) 5-fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida a cada 3 semanas x 4 seguido de docetaxel a cada 3 semanas x 4. As taxas de RPC foram semelhantes entre os grupos (61,8% versus 60,7%), e os eventos adversos cardiovasculares foram raros, com menos de 2% de declínio na fração de ejeção ventricular e insuficiência cardíaca.

Apêndice III. Figura 1. Desenho do estudo BERENICE

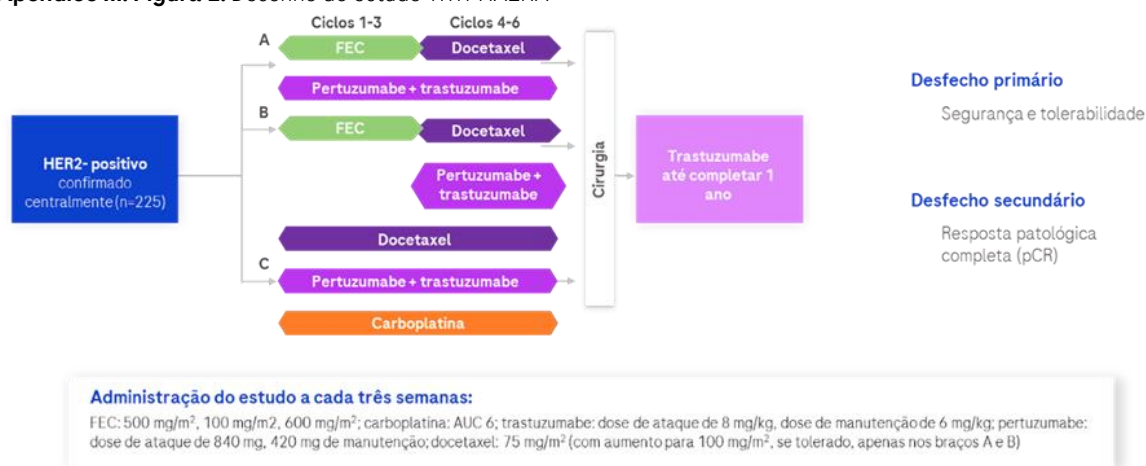


Adaptado pelo autor.

O estudo **TRYAPHENA** foi um estudo clínico de fase II, randomizado e multicêntrico internacional (com participação do Brasil), cujo objetivo principal foi avaliar a segurança cardíaca dos regimes de tratamento. No total, 225 pacientes com CM HER2-positivo foram randomizadas (1:1:1) para três diferentes combinações de quimioterapia associadas a pertuzumabe e trastuzumabe: (i) 3 ciclos de 5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida seguidos de 3 ciclos de docetaxel; (ii) 3 ciclos de 5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida isolado seguido de 3 ciclos

de docetaxel (com uso concomitante de pertuzumabe e trastuzumabe a partir do uso de docetaxel); (iii) 6 ciclos de docetaxel e carboplatina. A incidência de eventos adversos graves foi baixa (3%, 4% e 5% nos respectivos grupos), sem diferenças estatisticamente significativas. As taxas de SLD (87%, 88% e 90%, respectivamente) e SLP (89%, 89% e 87%, respectivamente) em 5 anos foram semelhantes entre os tratamentos, reforçando que diferentes regimes contendo pertuzumabe e trastuzumabe são bem tolerados e apresentam eficácia comparável.

Apêndice III. Figura 2. Desenho do estudo TRYPHAENA



Adaptado pelo autor.

Apêndice III. Tabela 1. Descrição das evidências complementares sobre o duplo bloqueio com pertuzumabe e trastuzumabe e quimioterapia na neoadjuvância de CM HER2-positivo inicial

Autor, ano	Acrônimo	Desenho	Objetivo	Intervenções	Resultados
Swain, 2018 Dang, 2022 (90, 110)	BERENICE	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 (antraciclinas)	dC → P + T IV + pac (n=199) FEC → P + T IV + D (n=201)	• 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.
Schneeweiss, 2013 Schneeweiss, 2018 (72, 89)	TRYPHAENA	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)	• 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

Legenda: T: trastuzumabe intravenoso; P: pertuzumabe intravenoso; 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

Evidência de mundo real no Brasil: “Breast cancer assistance journey from the perspective of the Public Healthcare Service of Rio Grande do Sul”(94)

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

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

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

Sua qualidade de vida foi afetada por limitações físicas, problemas de mobilidade, atraso no diagnóstico (média de 90 dias) e acesso limitado aos cuidados. As equipes de saúde relataram dificuldades com diretrizes desatualizadas, falta de instalações de tratamento IV e durações prolongadas de administração. As instituições enfrentaram barreiras, incluindo escassez de medicamentos, disparidades de diretrizes e desafios logísticos. Finalmente, a infusão subcutânea consome menos tempo de administração em comparação com a intravenosa (30 min a 1 hora vs. até 2 horas).

O estudo demonstrou as dificuldades enfrentadas pelas pacientes com CM no sistema público de saúde. Desde longos tempos de espera para testes de triagem e diagnóstico até

restrições de recursos que levam a tratamentos atrasados, esses desafios geralmente afetam a qualidade geral dos cuidados e as experiências dos pacientes. As disparidades no acesso aos cuidados com base na localização geográfica, fatores socioeconômicos e antecedentes raciais/étnicos exacerbam as dificuldades, tornando crucial abordar as questões de equidade dentro do sistema.

14. APÊNDICE IV - Frequência de utilização de recursos do modelo econômico

Parâmetro	Quantidade anual
Frequência anual no estado SLD no primeiro e segundo ano de consulta médicas	11
Frequência anual no estado SLD no primeiro e segundo ano de Eletrocardiograma	4
Frequência anual no estado SLD no primeiro e segundo ano de mamografia	1
Frequência anual no estado SLD no primeiro e segundo ano de tomografia computadorizada	9
Frequência anual no estado SLD no terceiro e quinto ano de consulta médica	6
Frequência anual no estado SLD no terceiro e quinto ano de mamografia	1
Frequência anual no estado SLD no terceiro e quinto ano de tomografia computadorizada	1
Frequência anual no estado SLD a partir do sexto ano de consulta médicas	1
Frequência anual no estado SLD a partir do sexto ano de tomografia computadorizada	1
Frequência anual no estado Recorrência Locorregional de consultas médicas	2
Frequência anual no estado Recorrência Locorregional de mamografias	1
Frequência anual no estado Recorrência Locorregional de PET-Scan	4
Frequência anual no estado Recorrência Locorregional de tomografia computadorizada	2
Frequência anual na metástase precoce de exame de Aminotransferases	8
Frequência anual na metástase de primeira linha precoce na Consulta	10
Frequência anual na metástase de primeira linha precoce na Creatinina	8
Frequência anual na metástase de primeira linha precoce na Eletrocardiograma	8
Frequência anual na metástase de primeira linha precoce na Fosfatase_Alcaldina	8
Frequência anual na metástase de primeira linha precoce na Glicose	8
Frequência anual na metástase de primeira linha precoce na Hemograma	8
Frequência anual na metástase de primeira linha precoce na Mamografia	2
Frequência anual na metástase de primeira linha precoce na PET_CT	2
Frequência anual na metástase de primeira linha precoce na TC	8
Frequência anual na metástase de primeira linha precoce na Ureia	8
Frequência anual na metástase de primeira linha tardia na Consulta	20
Frequência anual na metástase de primeira linha tardia na Mamografia	4
Frequência anual na metástase de primeira linha tardia na PET_CT	2
Frequência anual na metástase de primeira linha tardia na TC	8
Frequência anual na metástase de segunda linha tardia na Consulta	24
Frequência anual na metástase de segunda linha tardia na Mamografia	4
Frequência anual na metástase de segunda linha tardia na TC	4
Frequência anual na metástase de segunda linha tardia na Consulta	12
Frequência anual na metástase de segunda linha tardia na Mamografia	4
Frequência anual na metástase de segunda linha tardia na PET_CT	2
Frequência anual na metástase de segunda linha tardia na TC	4
Frequência anual no estado Remissão de consultas médicas	4
Frequência anual no estado Remissão de mamografias	2
Frequência anual no estado Remissão de tomografia computadorizada	2

15. ANEXO I - Carta de recomendação favorável à incorporação chancelada pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM)

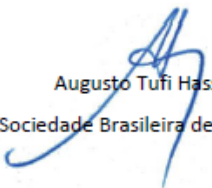


Rio de Janeiro, 13 de maio de 2025.

À quem possa interessar.

A Sociedade Brasileira de Mastologia vem por meio dessa apoiar a incorporação do duplo bloqueio, terapia combinada com os medicamentos pertuzumabe e trastuzumabe, no cenário da neoadjuvância no câncer de mama HER2.

Essa recomendação tem como base os benefícios já cientificamente demonstrados tanto nos desfechos clínicos como em sobrevida global. Devendo-se ressaltar também que essa incorporação permite uma maior proximidade nos tratamentos já disponíveis na saúde suplementar para a população do SUS - Sistema Único de Saúde.



Augusto Tufi Hassan

Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia, 2023-2025

Praça Floriano, 55, Sala 801, Centro, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20031-050
+55 (21) 97271-0192 | secretaria@sbmastologia.com.br | <http://www.sbmastologia.com.br>