



Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

Maio de 2022

Trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo operado em estádio III com doença residual na peça cirúrgica após tratamento neoadjuvante

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br



MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Quadros

Quadro 1. Classificação de risco do CM.....	13
Quadro 2. Estadiamento do câncer de mama	15
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia Trastuzumabe entansina (T –DM1)2 Erro! Indicador não definido.	
Quadro 4. Preço por frasco do Trastuzumabe entansina.....	23
Quadro 5. Estratégias de buscas elaboradas pelo demandante	24
Quadro 6. Fatores de estratificação na randomização	31
Quadro 7. Preço por frasco trastuzumabe entansina	42
Quadro 8. Valores de AIC e BIC para o estado de saúde sobrevida livre de doença invasiva.....	45
Quadro 9. Divisão entre o tipo de recorrência dos pacientes livres de doença invasiva.....	47
Quadro 10.- Dados de utilidades utilizadas no modelo de ACU	49
Quadro 11. Probabilidade de ocorrência do evento adverso de diminuição de contagem de plaquetas grave....	49
Quadro 12. Custos de exames de estadiamento de pacientes com CM.....	50
Quadro 13: Tratamentos utilizados na avaliação econômica.....	51
Quadro 14: Manejo da paciente com CM livre de evento por ano de tratamento.....	52
Quadro 15: Recursos utilizados em um ano pela paciente em recorrência não metastática.....	54
Quadro 16. Manejo do paciente metastático não progredido (1L de tratamento).....	55
Quadro 17: Custo do tratamento em primeira linha.....	55
Quadro 18: Manejo da paciente com doença metastática progredida (2L do tratamento).....	56
Quadro 19: Custos dos Eventos Adversos.....	56
Quadro 20: Resultado da ACU sem compartilhamento de dose.....	57
Quadro 21: Resultado da ACU com compartilhamento de dose.....	58
Quadro 22: Pacientes identificados em tratamento de neoadjuvância, com base em série histórica do DATASUS.	62
Quadro 23: População elegível ao tratamento adjuvante com TDM--1.....	63
Quadro 24: AIO no cenário –base (<i>Market-share</i> de 40% a 70%).....	64
Quadro 25: AIO no cenário 2 (<i>Market-share</i> de 55% a 95%).....	64
Quadro 26: AIO no cenário 3 (<i>Market-share</i> de 75% a 100%).	64
Quadro 27: AIO no cenário –base (<i>Market-share</i> de 40% a 70%) com compartilhamento de dose.....	65
Quadro 28: AIO no cenário 2 (<i>Market-share</i> de 55% a 95%) com compartilhamento de dose.....	65
Quadro 29: AIO no cenário 3 (<i>Market-share</i> de 75% a 100%) com compartilhamento de dose.....	65

Quadro 30: Medicamentos potenciais para o tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo inicial para pacientes (estadio III) com doença residual pós tratamento neoadjuvante.....	66
---	----

Tabelas

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.....	24
Tabela 2. Principal estudo incluído na revisão da literatura conduzida pelo demandante – ECR	28
Tabela 3. Dados de eficácia dos desfechos secundários (preliminares).....	35
Tabela 4. Características do estudo de custo utilidade elaborado pelo demandante	40

Figuras

Figura 1. Jornada do paciente com câncer de mama inicial.....	18
Figura 2. Algoritmo de tratamento do CM HER2 positivo no SUS.....	20
Figura 3. Fluxograma da busca de evidências para o trastuzumabe entansina conduzida pelo demandante.....	27
Figura 4. Análise de subgrupo: Sobrevida livre de doença	32
Figura 5. Taxas de sobrevida livre da doença invasiva (SLDi ou iDFS) de T-DM1 e trastuzumabe	33
Figura 6. Estratificação dos eventos de SLDi: Percentual de pacientes que tiveram recorrências locais e à distância.....	34
Figura 7. Qualidade metodológica dos estudos –RoB 2	38
Figura 8. A Qualidade da evidência pelo método GRADE	39
Figura 9. Estados de Saúde do modelo de Markov.....	43
Figura 10. Curvas paramétricas estimadas: A. T-DM1; B. Trastuzumabe.....	46
Figura 11. Dados do estudo KATHERINE versus extrapolação no modelo de SLDi.....	46
Figura 12: Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística.....	59
Figura 13: Plano de custo-efetividade incremental.....	59
Figura 14: Curva de Aceitabilidade da disposição a pagar.....	60
Figura 15: Percentual de pacientes da população elegível em relação ao total de novos pacientes com CM no DATASUS.....	62

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO.....	12
	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
	Tratamento recomendado no CM inicial HER 2 positivo	17
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	21
	Preço proposto para incorporação	23
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	23
	Evidências apresentadas pelo demandante.....	23
	Avaliação econômica.....	39
	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	65
	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	67
	IMPLEMENTAÇÃO	68
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	68
	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	69

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere a avaliação crítica da demanda solicitada pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. para incorporação do trastuzumabe entansina para tratamento adjuvante do câncer de mama HER2- positivo inicial para pacientes (estadio III) com doença residual pós tratamento neoadjuvante.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Trastuzumabe Entansina (Kadcyla ®)

Indicação: Pacientes com câncer de mama HER 2 positivo inicial, em tratamento adjuvante (pós terapia neoadjuvante padrão com trastuzumabe e taxano), estadio III, com doença residual.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Contexto: O câncer de mama (CM) HER2-positivo está associado a um alto grau de agressividade e recorrência, bem como à resistência ao tratamento e altas taxas de mortalidade, quando não tratado com terapia anti HER2-positivo adequada. Pacientes com CM HER2-positivo tratados com anticorpos monoclonais na neoadjuvância apresentam maior taxa de resposta patológica completa (ausência de evidência da doença no momento da cirurgia) e sobrevida global mais longa. No Brasil, a incorporação do trastuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-HER2, na lista de medicamentos do SUS ocorreu em 2012 e é o único tratamento anti-HER2 disponível no cenário inicial (estadio I, II e III). O objetivo do tratamento neoadjuvante é possibilitar uma cirurgia mais conservadora e a avaliação da resposta ao tratamento, através da verificação da resposta patológica. Mesmo com tratamento antes da cirurgia - neoadjuvante - uma parcela das pacientes continuam apresentando doença residual após o término da terapia sistêmica neoadjuvante com base em taxano e trastuzumabe, possuindo risco aumentado de recorrência, progressão para estádio metastático, e morte, em comparação com aqueles que atingem resposta patológica completa (pCR). Embora o trastuzumabe seja considerado disruptivo no tratamento de CM HER2 positivo inicial, mais da metade das pacientes que progridem para o estadio metastático (54%) são devido à recidiva do câncer de mama inicial. Por fim, a população alvo, que parte de pacientes no estadio III do CM, ainda estão em um cenário curativo da doença, o que ressalta a importância de otimizar o padrão de tratamento com objetivo de evitar a progressão para o cenário metastático, atualmente tido como incurável.

Pergunta: O uso de Trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo inicial para pacientes (estádio III) com doença residual pós tratamento neoadjuvante é eficaz, seguro e custo-efetivo em relação às terapias disponíveis no SUS?

Evidências científicas: Em revisão sistemática da literatura, o demandante selecionou 1 ECR e 03 estudos com análises de subgrupos do estudo pivotal selecionado, sendo dois em formato de resumo. No relatório de avaliação crítica foi realizada nova busca nas bases de dados e a foram acrescentados os dois estudos completos oriundos dos resumos selecionados pelo demandante. Dados de sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) relacionados a pacientes com CM HER2-positivo com doença residual foram descritos no estudo clínico randomizado KATHERINE, de fase 3. Neste estudo, foram recrutados pacientes que não atingiram pCR e, portanto, apresentavam doença residual invasiva nas mamas ou axilas (presença de células de câncer) após terapia neoadjuvante, com taxano e trastuzumabe e cirurgia. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos de tratamento adjuvante por 14 ciclos: T-DM1 e trastuzumabe. Após 3 anos, foi observada uma maior sobrevida livre de doença invasiva estatisticamente significante (HR não estratificada=0,50; IC de 95%: 0,39-0,64; P < 0,0001) no grupo T-DM1 (88,3%) em relação ao grupo tratado com trastuzumabe (77%), indicando uma diferença na taxa de SLDi em 11,3% em número absoluto. O risco relativo de recorrência de CM invasivo ou morte foi 50% menor com T-DM1 em relação ao trastuzumabe sozinho. O efeito do T-DM1 sobre a sobrevida global (SG) está sendo acompanhado em uma análise interina. Apesar de apresentar uma toxicidade superior, os dados de segurança foram consistentes com as toxicidades controláveis e já conhecidas de T-DM1.

Além disso, os questionários de qualidade de vida (QoL) demonstraram que não houve declínio na qualidade de vida. As alterações médias nos escores foram semelhantes entre os grupos de tratamento, e não configuraram deterioração clinicamente significativa, sugerindo que a qualidade de vida relacionada à saúde foi mantida nos dois braços do estudo ao longo do tratamento, o que pode ser considerado relevante por se tratar de pacientes em doença inicial, mas em estágio avançado (III) e que apresentam doença residual. O risco de viés foi considerado moderado principalmente no domínio de relato seletivo de desfechos. A avaliação da certeza da evidência também foi moderada para os desfechos primários.

Avaliação econômica: A análise econômica realizada pelo demandante baseou-se em modelo de custo-utilidade e os resultados são apresentados na forma de custo incremental por ano de vida ganho e por QALY. O curso da doença foi simulado utilizando o modelo de Markov dada a cronicidade da doença. O modelo incluiu seis estados de saúde: SLDi, recorrência não metastática, remissão, metastático 1L, metastático 2L e morte. O horizonte temporal foi de 51 anos (até o final da vida). A avaliação de custo-utilidade, em um cenário onerado, mostrou que T-DM1 apresentou um custo incremental e maior efetividade se comparado ao trastuzumabe. O resultado foi de R\$ 90.843 mil por QALY sem compartilhamento de dose e de R\$ 79.833 mil por QALY com compartilhamento de dose.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Foi realizada pelo demandante análise de impacto orçamentário (AIO) tendo como população alvo os pacientes com CA de mama HER2-positivo inicial (estádio III) com doença residual pós tratamento neoadjuvante. O impacto econômico estimado da incorporação de T-DM1, em um cenário onerado com *market share*, de 40% a 70% (cenário base, considerando dados de mercado) e sem compartilhamento de dose, foi de R\$881.936 milhões acumulados em 5 anos e de R\$ 787.202.402,86 com compartilhamento de dose.

Experiência Internacional: As principais agências internacionais de ATS recomendaram o uso de T-DM1. Em novembro de 2019, o PBAC fez a avaliação dos dados clínicos e econômicos de T-DM1 e recomenda a droga para o tratamento adjuvante do CM inicial de pacientes com doença residual e HER2-positivo. Em janeiro de 2020 a agência CADTH publicou a recomendação da incorporação de T-DM1 no tratamento adjuvante do CM inicial com doença residual. O comitê concordou que existe uma necessidade de tratamentos com maior eficácia para os pacientes com CM HER2-positivo no tratamento inicial, com perfil de segurança aceitável e que diminuam a recorrência da doença e aumentem as chances de cura são necessárias para esta população. Em junho de 2020, o NICE publicou também recomendação favorável de T-DM1 para o CM inicial HER2-positivo como uma opção para o tratamento adjuvante em adultos com doença invasiva residual na mama ou nódulos linfáticos após neoadjuvante à base de taxano e terapia direcionada a HER2.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas as tecnologias atezolizumabe e trastuzumabe entansina. Ambas tecnologias estão em fase 3 de pesquisa clínica e ainda não possuem registro para a indicação clínica analisada no relatório.

Discussão: A análise da evidência clínica apresentada pelo demandante sugere que a tecnologia proposta apresenta efetividade superior à alternativa disponível atualmente no SUS, com boa confiabilidade. No cenário adjuvante, através do estudo KATHERINE, o T-DM1 demonstrou uma melhora estatisticamente significante na sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) em comparação ao trastuzumabe, permitindo que pacientes permaneçam por maior tempo em um cenário curativo da doença. Apesar de uma toxicidade superior, os dados de segurança foram consistentes com as toxicidades controláveis já conhecidas de T-DM1. Os dados de qualidade de vida (QoL) demonstraram que não houve impacto significativo na qualidade de vida em comparação com trastuzumabe.

As análises econômicas submetidas pelo demandante apresentam superioridade do TDM-1, porém com um custo maior quando comparado ao trastuzumabe. A AIO apresentou diferentes cenários de difusão ao longo de cinco anos para esse grupo de pacientes permitindo estimar os gastos com a incorporação no SUS.

Perspectiva do Paciente: A Chamada Pública de número 62/2021 foi aberta de 16/12/2021 a 2/1/2022 e nove pessoas se inscreveram. A representante titular relatou que teve a progressão da doença e o avanço para a metástase, mesmo seguindo o protocolo indicado para câncer de mama em estágio inicial (trastuzumabe e quimioterapia). Atualmente faz uso do trastuzumabe entansina e percebeu o controle da doença e da metástase, crescimento do cabelo, redução de enjoos, fadiga e cansaço, ausência de internações hospitalares, aumento da expectativa de vida e melhora da qualidade de vida.

Recomendação Preliminar: Os membros do Plenário, presentes na 108ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de maio de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS do trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo inicial para pacientes (estádio III) com doença residual pós tratamento neoadjuvante.

4. INTRODUÇÃO

Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de mama (CM) é um problema mundial de saúde pública e se destaca por ser o tipo de câncer que mais atinge mulheres, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, apresentando altas taxas de incidência bem como de mortalidade (1,2). A incidência tem aumentado de forma expressiva em países da Ásia, África e América do Sul em decorrência do envelhecimento da população (3, 4). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2018, 627.000 mulheres morreram de CM em todo o mundo (5). No Brasil, o número total de novos diagnósticos ao ano chega a 60.000, resultando em uma taxa de incidência de 60/100.000 habitantes (6). Em 2017, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) reportou 16.724 mortes em mulheres devido ao CM (20). No ano de 2018, o Brasil foi o quarto país com a maior incidência em CM e o quinto em mortalidade. Estima-se que a incidência de câncer de mama entre as brasileiras nos próximos 20 anos terá um aumento de 47% (7).

O câncer de mama tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento, e ainda fatores de risco que levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos

Para a tomada de decisão terapêutica é importante considerar os fatores prognósticos que são estabelecidos com base nas características biológicas do tumor (subtipos) e estadiamento da doença. A expressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2 - do inglês human epidermal growth factor receptor-2) (8,9) confere ao CM HER2-positivo um dos subtipos de CM associado a um alto grau de agressividade e recorrência, bem como à resistência ao tratamento e altas taxas de mortalidade, quando não tratado com terapia anti HER2- positivo adequada (10).

O principal objetivo da terapia do CM inicial é a erradicação do tumor da mama e linfonodos regionais e prevenção da recorrência (11). A conduta terapêutica inicial consiste em ressecção cirúrgica de mama e linfonodos axilares, e pode-se considerar também a radioterapia posterior à cirurgia. O tratamento sistêmico pode ser neoadjuvante (prévio) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia), e nestes cenários iniciais tem intuito curativo. Pacientes com CM HER2- positivo tratados com anticorpos monoclonais na neoadjuvância (tratamento que precede à cirurgia) apresentam maior taxa de resposta patológica completa (ausência de evidência da doença no momento da cirurgia) e sobrevida global mais longa (12). Na adjuvância, após a cirurgia, o tratamento sistêmico deve ser continuado para garantir que as células tumorais remanescentes (visíveis e não visíveis) sejam eliminadas e não haja recorrência. Para as pacientes que não atingem a resposta patológica completa e que apresentam um maior risco de recorrência, uma opção terapêutica diferente da abordagem na neoadjuvância pode ser uma boa opção para eliminar a doença residual e reduzir as chances

de recorrência já que a presença de doença residual após o tratamento neoadjuvante pode ser interpretado como uma forma de resistência à terapia inicial (13). A falha em alcançar a resposta patológica completa (pCR) com quimioterapia neoadjuvante fornece um sinal prognóstico negativo, que é particularmente forte em triplonegativo e HER2 positivo (14). Quanto mais cedo um tumor invasivo é detectado e o tratamento é iniciado, maior a probabilidade de cura. Por esse motivo, várias ações vêm sendo implementadas para diagnosticar e tratar o câncer nos estágios mais iniciais, minimizando as chances de progressão para cenário metastático da doença, sendo este um cenário não curativo da doença. Desta forma, o diagnóstico e tratamento precoce são críticos para garantir um bom prognóstico (13).

Subtipos de Câncer de Mama

Com base na histologia, o CM pode ser categorizado em carcinoma in situ ou carcinoma invasivo. A graduação histológica é amplamente utilizada como fator prognóstico (15).

Os subtipos de CM são definidos pela expressão de receptores hormonais (RH): receptores de estrogênio (RE) e receptores de progesterona (RP), além de receptores HER2. O CM é agrupado em quatro subtipos, dependendo dos biomarcadores hormonais e a presença ou ausência de amplificação na expressão de HER2 (16):

- HER2 superexpresso: negativos para RE e RP (RE-, RP-), com amplificação HER2;
- Luminal A: RE- e/ou positivo para RP (RP+), sem amplificação HER2;
- Luminal B: RE- e/ou RP+, com amplificação HER2 ou outros;
- Triplonegativo/de camada basal: ER- e PR-, sem amplificação HER2.

Estes subtipos também apresentam prognósticos e nível de diferenciação celular diferentes assim como diferentes padrões de resposta aos tratamentos.

Subtipo HER2 positivo

A amplificação do oncogene HER2 resulta em um aumento acentuado da expressão da proteína HER2 na superfície das células tumorais. O CM HER2-positivo possui uma assinatura molecular distinta e representa 15-20% dos CM (8, 16). Estes tumores estão associados à um menor nível de diferenciação celular, alta taxa de proliferação, possível envolvimento de linfonodos e um certo grau de insensibilidade a certos tipos de quimioterapia o que torna esse subtipo tumoral mais agressivo, com maiores taxas de recorrência e morte se não tratado adequadamente (16). Aproximadamente metade dos tumores HER2-positivo são também RH+ (11).

Quadro 1: Classificação de risco do CM.

Risco	Critérios
Baixo	Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios: - pT até 2 cm; - Grau 1; - RE ou RP positivo; - <i>HER2</i> -negativo; - Subtipo molecular luminal A; e - Idade igual ou acima de 35 anos.
Intermediário	Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios: - pT maior que 2 cm; - Grau 2 - 3; - RE ou RP negativos; - Subtipo Molecular Luminal B (<i>HER2</i> -negativo); - Idade abaixo de 35 anos; ou - 1 a 3 linfonodos positivos se RH positivo.
Alto	- 4 ou mais linfonodos positivos; ou - Linfonodo negativo com RE e RP negativos, T maior que 2 cm e <i>HER2</i> -negativo; ou - Linfonodo negativo, T maior que 1cm e <i>HER2</i> -positivo.

Fonte: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas, 2019 (29).

Classificação de Risco

Além do subtipos de CM, a classificação de risco do tumor está relacionada ao estadiamento da doença (17, 18), sendo que o prognóstico e tratamento costumam ser definidos a partir destas classificações. Um dos métodos mais utilizados para o estadiamento da doença está baseado no método Tumor-Nódulo-Metástase (TNM), da American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Quadro 2: Estadiamento do câncer de mama

Estadio	TNM
0	TisN0M0
IA	T1N0M0
IB	T0N1miM0, T1N1mi M0
IIA	T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
IIB	T2N1M0, T3N0M0
IIIA	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
IIIB	T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0
IIIC	Qualquer T N3M0
IV	Qualquer T Qualquer N M1

Fonte: Diretrizes diagnósticas e terapêuticas de câncer de mama, 2015 (19)

O CM HER2-positivo tem pior prognóstico e está associado à maior agressividade quando não tratado com terapia anti HER2 positiva adequada (10). Um estudo publicado mostrou que pacientes HER2-positivo sem tratamento adjuvante com trastuzumabe e quimioterapia e com tumores < 1cm possuem alto risco de recorrência, ainda que em estágios iniciais (T1abN0M0); e as taxas de sobrevida de 5 anos nestes pacientes foram de aproximadamente 77% vs 94% em pacientes HER2-negativo (20). Neste mesmo estudo, pacientes HER2-positivo apresentaram taxa de recorrência 5,09 vezes mais altas e taxa de ocorrência de metástase distante aos cinco anos quase 7,81 vezes mais altas quando comparados a pacientes RH+ (20). O estudo brasileiro AMAZONA (22), observacional, retrospectivo, realizado com dados coletados de pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar brasileira entre 2008 e 2009 mostrou que, dos 4912 pacientes estudados, 32,3% eram HER2-positivo entre os estádios I-III (21). O estudo também mostrou que pacientes com subtipos HER2-positivo e Triplo Negativo possuem os piores prognósticos, a depender do estadio da doença. Para o estadio III, o subtipo triplo negativo teve a pior sobrevida global em 5 anos (56.1%) seguido do subtipo HER2-positivo, cuja a taxa de sobrevida global de 5 anos foi 64.1% (21).

Doença Metastática e Recidiva

A doença metastática é, atualmente, tida como incurável e a terapia consiste em palião para alívio dos sintomas e aumento da sobrevida (22). A sobrevida diminui muito se os pacientes desenvolverem metástases à distância. A taxa de sobrevida relativa geral em 5 anos é de 99% para doenças localizadas e 86% para doenças regionais, que cai para 27% para doenças em estágio avançado (23).

Embora o trastuzumabe seja considerado disruptivo no tratamento de CM HER2 positivo inicial, em estudo publicado por Tripathy D, et al. (24) mais da metade das pacientes que progridem para o estadio metastático (54%) são devido à recidiva do câncer de mama inicial. Mesmo quando tratadas as taxas de sobrevida livre de doença das pacientes em 11 anos não passa de 69,3%, de acordo com o estudo HERA, tendo em vista o perfil agressivo da doença (24). Ainda, segundo estudo publicado por Perez EA, et al. a maioria dos óbitos após o tratamento adjuvante com trastuzumabe são devido à recorrência (25).

Fator Associado ao Prognóstico – pCR

O American Joint Committee on Câncer (AJCC) define resposta patológica completa (pCR) como a ausência de carcinoma invasivo residual detectado à análise histopatológica da mama, incluindo câncer no compartimento angiolinfático ou em linfonodos (26). Tem sido definida de diversas formas nos estudos avaliando abordagens sistêmicas no tratamento neoadjuvante ou adjuvante do CM (27). Associações observadas na literatura entre pCR e uma redução no risco de eventos clínicos levaram a agência Food and Drug Administration (FDA) (28) e a agência europeia de medicamentos (EMA) (29) a considerarem a análise de pCR no momento da concessão de aprovação acelerada para novos agentes dirigidos ao tratamento neoadjuvante do CM.

Uma revisão sistemática com metanálise de 12 estudos clínicos, envolvendo 11.955 pacientes, avaliou o papel da pCR como um fator associado ao prognóstico em pacientes com CM recebendo terapia neoadjuvante sistêmica (27). A forte correlação entre pCR e desfechos de longo prazo como sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG), especialmente em pacientes com subtipos mais agressivos de tumores (tumores triplo-negativos e tumores HER2-positivos) foram demostradas.

Com base nesses dados apresentados, é possível reconhecer que pacientes que atingem resposta patológica completa após tratamento neoadjuvante apresentam desfechos melhores. Assim, é possível também afirmar que ainda há a necessidade de tratar de forma mais efetiva as pacientes que não atingem resposta patológica completa, pois apresentam uma chance maior de recorrência e menor sobrevida. Entre as pacientes com tumores HER2- positivos que receberam trastuzumabe e atingiram resposta patológica completa (pCR), a redução no risco da SLE foi de 85% (HR= 0,15; IC 95% 0,09 a 0,27) e o risco de morte também foi reduzido entre as pacientes que atingiram pCR, em 92% (HR= 0,08; IC 95% 0,03 a 0,22). Esses resultados foram reforçados no estudo NOAH (30), no qual foi demonstrado um aumento mais expressivo na SLE observado entre as pacientes que obtiveram pCR após o tratamento neoadjuvante (30). Estes dados sugerem que há um efeito preditivo da pCR sobre eventos clinicamente relevantes (como recorrência ou morte). Os achados do estudo fase 3

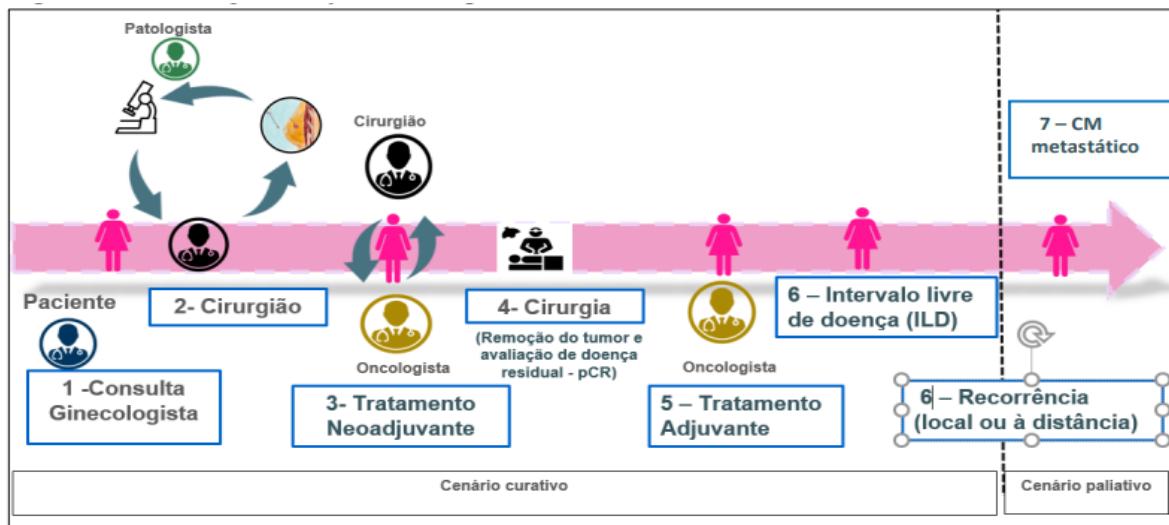
NeoALLTO (31) confirmam que os pacientes que alcançam uma resposta patológica completa após a terapia antiHER2 neoadjuvante têm uma sobrevida livre de eventos e global mais longa do que os pacientes sem resposta patológica completa (31). Adicionalmente, o estudo publicado por Untch M, et al. (32) pacientes com pCR após terapia anti-HER2 neoadjuvante em combinação com quimioterapia seguida por trastuzumabe de manutenção têm um melhor resultado em longo prazo. Por outro lado, pacientes sem pCR tiveram um risco aumentado de recidiva e morte (32).

Tratamento recomendado no CM inicial HER 2 positivo

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia).

No CM inicial (estadios I a III) o tratamento sistêmico tem intuito curativo e pode ser neoadjuvante (prévio à cirurgia), ou, adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intento curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo. Importante destacar que a paciente em tratamento adjuvante ou durante o período de intervalo livre de doença (ILD) pode ter recorrência local ou à distância. Caso seja a distância, a paciente já progrediu para cenário metastático sendo então, o tratamento paliativo, visando aumento na sobrevida global, mas considerado incurável. Para a escolha da terapia sistêmica neoadjuvante ou adjuvante, o subtipo molecular do CM, o estadiamento e o status hormonal devem ser levados em consideração (11).

Figura 1: Jornada do paciente com câncer de mama inicial



Fonte: elaboração do demandante

No SUS, os pacientes elegíveis ao tratamento neoadjuvante são aqueles em estadio III do CM inicial, considerados avançados, e a sua apresentação clínica inclui tumores acima de 5 cm, linfonodos axilares numerosos ou aderidos, infiltração de pele ou parede torácica, ou acometimento de linfonodo supraclavicular (19). Após o tratamento neoadjuvante e a cirurgia, a paciente evolui para o tratamento adjuvante. Contudo, a paciente pode apresentar doença residual, indicando uma resistência parcial do tumor e alto risco de recorrência e progressão para estádio metastático, sendo necessárias estratégias diferentes para tratamento adjuvante (33). No SUS, atualmente não há diferenciação na conduta terapêutica adjuvante em relação à paciente que apresenta ou não doença residual, sendo ambas tratadas com trastuzumabe em monoterapia. É importante ressaltar que a DDT de Carcinoma de Mama (19) diz que o uso da quimioterapia adjuvante é responsável, pelo menos em parte, pela redução da mortalidade por câncer de mama, vista em quase todos os países ocidentais. Ainda sobre a DDT, a mesma ressalta que quanto maior o risco de recorrência, maior deverá ser o benefício do tratamento adjuvante. As metanálises mostram que os benefícios relacionados ao tratamento adjuvante são maiores para sobrevida livre de doença (SLD), em comparação aos dados de mortalidade, sendo observado benefício tanto para sobrevida em 5 anos como em 15 anos (19). De acordo com as DDT para Carcinoma de Mama (19) as opções terapêuticas do CM HER2 positivo incluem cirurgia, radioterapia local e tratamento medicamentoso sistêmico. É importante destacar que atualmente a DDT está em processo de atualização no SUS.

O manejo de pacientes HER2-positivo são:

Estadio I e II: cirurgia inicial e terapia adjuvante com trastuzumabe e/ou quimioterapia. Os esquemas quimioterápicos em adjuvância incluem FAC (5-fluorouracila 500mg/m² + doxorrubicina 50mg/m² + ciclofosfamida 500mg/m²) ou FEC (5-fluorouracila 500mg/m² + epirrubicina 100 mg/m² + ciclofosfamida 500mg/m²) por 6 ciclos ou AC (doxorrubicina 60mg/m² + ciclofosfamida 600mg/m²) por 4 ciclos seguido por

4 ciclos de docetaxel 100mg/m² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m² semanal por 8 ciclos.

Estadio III: pacientes considerados de maior risco, são elegíveis ao tratamento prévio (neoadjuvante) com trastuzumabe (incorporado ao SUS em 2012) e quimioterapia e cirurgia. Na adjuvância, os pacientes recebem trastuzumabe em monoterapia, independente da resposta ao tratamento neoadjuvante. (19)

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) recomenda o uso de quimioterapia e hormonioterapia neoadjuvante e adjuvante no manejo do CM HER2-positivo de alto risco. De acordo com as Diretrizes da SBOC, pacientes com doença residual invasiva, independente do volume, pós-QT neoadjuvante com bloqueio simples (trastuzumabe) ou duplo bloqueio (trastuzumabe + pertuzumabe) devem receber T-DM1 adjuvante por 14 ciclos. O tratamento com T-DM1 mostrou redução de 50% do risco de recidiva (HR 0,50; p < 0,001) independentemente de características do paciente ou do tumor, incluindo volume de doença residual pós cirurgia (34).

A NCCN recomenda que pacientes HER2-positivo devem receber tratamento neoadjuvante com trastuzumabe por pelo menos 9 semanas antes da cirurgia (35) e quimioterapia adjuvante (doxorrubicina/ciclofosfamida/paclitaxel/docetaxel/carboplatina) com adição de trastuzumabe, podendo também incluir pertuzumabe (28). Em caso de doença residual após o tratamento prévio sistêmico (neoadjuvante), a NCCN recomenda também o uso de T-DM1 em adjuvância (34).

Custos do Câncer de mama inicial

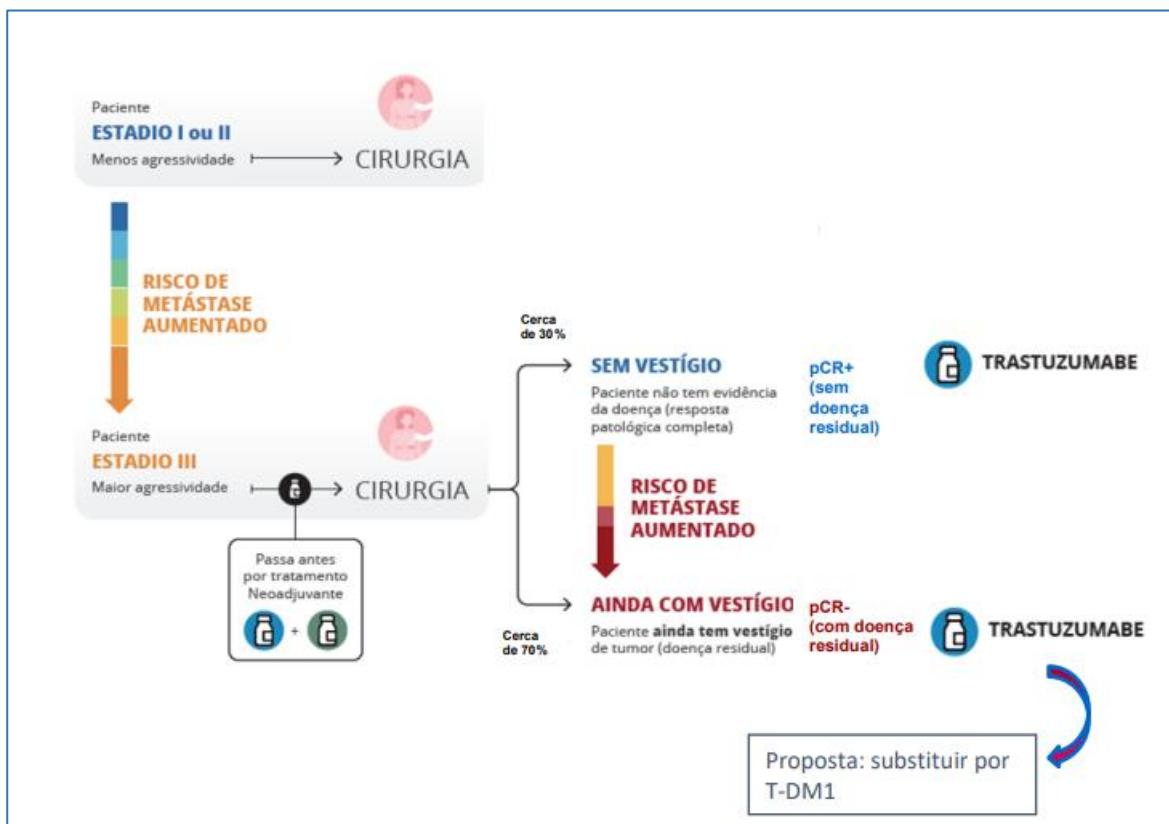
Um estudo realizado no Brasil em 2019 (36), mostrou que no período de 2018-2019, foram gastos R\$1.526.596.686,50 com quimioterapia e procedimentos ambulatoriais. Deste valor, 67% foi destinado ao tratamento de CM estadio III e IV (36% e 31%, respectivamente). Ao avaliar o custo direto do tratamento individual, o CM no estadio IV representou cinco vezes mais o custo do estadio I, três vezes mais o custo do estadio II, e duas vezes mais o do estadio III (36). Este estudo apontou que os tratamentos de CM HER-2 positivo no SUS são disponibilizados para todos os estádios da doença. Os resultados do estudo sugerem a necessidade de otimização da alocação dos recursos direcionando-os à fase inicial da doença onde a chance de cura é maior, com a consequente redução do quantitativo de tratamentos paliativos no longo prazo.

Necessidades não atendidas

A evolução no tratamento do CM no SUS, com a incorporação de terapia alvo trastuzumabe em 2012 para tratamento do CM inicial foi um marco no tratamento. No entanto, vale ressaltar que 15% -25% dos pacientes com estágio inicial de CM HER2 positivo ainda experimentam recorrência após o tratamento inicial, sendo que a maioria envolve doença metastática incurável (25, 37,38). É possível afirmar que, dos casos de CM

metastático HER2-positivo, 54% são devido a recidiva da doença inicial (38). Adicionalmente, muitas pacientes ainda vão a óbito devido à recorrência da doença (25). A maioria dos óbitos após o tratamento adjuvante com trastuzumabe são devido à recorrência do CM (37) Sendo assim, é possível afirmar que existe a necessidade de se oferecer tratamentos mais eficazes à um grupo de pacientes de maior risco, para que permaneçam em um cenário com maior possibilidade de cura. A disponibilização de uma terapia como o Trastuzumabe entansina (T-DM1) para pacientes com doença residual estádio III e com maior risco de recorrência pode proporcionar um tratamento mais adequado e eficaz a um grupo específico de pacientes de maior risco de progressão para o cenário metastático. Além disso o T-DM1 atende uma população específica que não atinge resposta completa com trastuzumabe, contribuindo assim para maior equidade no tratamento do CM no SUS, bem como para o avanço de tratamentos em cenário inicial da doença, onde ainda existem expectativas de cura das pacientes

Figura 2: Algoritmo de tratamento do CM HER2 positivo no SUS



Fonte: material do demandante

Tecnologia Proposta:

Trastuzumabe entansina (T-DM1) é um anticorpo conjugado de trastuzumabe e o agente citotóxico entansina (DM1) utilizado para o tratamento de CM HER2-positivo inicial ou metastático. T-DM1 é uma molécula amplamente estudada e apresenta resultados robustos para o cenário metastáticos do CM HER2-positivo com dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global relevantes além de perfil de toxicidade bem conhecido e considerado tolerável (85,113) O demandante apresentou os dados mais recentes para o tratamento adjuvante de pacientes com CM HER2-positivo e doença residual após o tratamento neoadjuvante, sendo este o alvo de avaliação de incorporação deste relatório (39).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia Trastuzumabe entansina (T –DM1).

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Trastuzumabe entansina (T –DM1)
Nome comercial	Kadcyla®
Apresentação	Kadcyla® (T-DM1) 100 mg e 160 mg. Pó liofilizado para solução injetável. Cada embalagem contém um frasco-ampola de uso único com 100 mg ou 160 mg de pó liofilizado de trastuzumabe entansina para solução injetável para infusão via intravenosa após reconstituição e diluição
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A
Fabricante	Fabricado por Patheon Manufacturing Services, LLC, Greenville, Estados Unidos da América ou por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça
Indicação aprovada na Anvisa	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer de mama inicial: Kadcyla® é indicado em monoterapia para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe. • Câncer de mama metastático: Kadcyla® é indicado em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano. <p>Os pacientes tratados com T-DM1 devem apresentar tumores HER2-positivo, definidos como um escore de 3+ pela IHQ ou uma razão > ou = 2,0 por hibridização in situ (ISH) ou FISH (hibridização in situ por fluorescência) em um teste validado.</p>
Indicação proposta	Monoterapia para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe.
Posologia e Forma de Administração	A dose máxima recomendada de T-DM1 é de 3,6 mg/kg, administrada em infusão intravenosa, a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias). Pacientes com câncer de mama inicial devem receber tratamento por um total de 14 ciclos. O medicamento não deve ser administrado em doses maiores que essa quantidade. O manejo de eventos adversos sintomáticos pode exigir interrupção temporária, redução de dose ou descontinuação de tratamento com T-DM1. A dose de T-DM1 não deve ser reescalonada depois de ter sido feita uma redução de dose.

	<p><u>Esguema de redução de dose:</u> Dose inicial: 3,6 mg/kg; Primeira redução de dose: 3 mg/kg; Segunda redução de dose: 2,4 mg/kg; Necessidade de nova redução de dose: Descontinue o tratamento</p> <p>O T-DM1 deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) e precisa ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde. Não deve ser administrado como injeção intravenosa direta ou em bolus. A dose inicial deve ser administrada na forma de infusão intravenosa durante 90 minutos. Os pacientes devem ser observados durante a infusão e por, pelo menos, 90 minutos depois da dose inicial para verificar o eventual aparecimento de febre, calafrios ou outras reações relacionadas à infusão. O local de infusão deve ser monitorado cuidadosamente para verificar possível infiltração subcutânea durante a administração da droga. Se as primeiras infusões forem bem toleradas, as doses subsequentes de T-DM1 podem ser administradas em infusões de 30 minutos e os pacientes devem ser observados durante as infusões e por, pelo menos, 30 minutos depois delas. A velocidade de infusão de T-DM1 deve ser diminuída ou interrompida se o paciente desenvolver sintomas relacionados à infusão. Descontinue T-DM1 na presença de reações à infusão potencialmente fatais.</p>
Preços unitários propostos	Considerando as informações da Lista da CMED, (novembro de 2021), o PF 18% (Lista negativa) para apresentação de 160 mg é de R\$12.276,54 e o PF 18% de R\$7.672,84 se refere à apresentação de 100 mg. O PMVG 18% para a apresentação de 160 mg é R\$9.633,40 e para a apresentação de 100 mg é de R\$6.020,88.

Fonte: Bula do medicamento Kadcyla® aprovada pela Anvisa (40).

Contraindicações: Kadcyla® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a trastuzumabe entansina ou a qualquer um dos excipientes contidos no medicamento.

Cuidados e Precauções: As reações relacionadas à infusão de (Trastuzumabe entansila) Kadcyla® são caracterizadas por um ou mais dos seguintes sintomas: rubor, calafrios, febre, falta de ar, queda da pressão arterial, chiado no peito, espasmo dos brônquios e pulso acelerado. Em geral, esses sintomas não são intensos. Na maioria dos casos, as reações desaparecem depois de algumas horas ou dias depois da infusão.

Em estudos clínicos com Trastuzumabe entansila (Kadcyla®), foram encontrados casos de pneumopatia intersticial e pneumonite. Alterações do fígado podem aparecer principalmente na forma de aumentos de transaminases (enzimas produzidas pelo fígado) em exames de sangue, sem que apareçam sintomas. O tratamento com Trastuzumabe entansila (Kadcyla®) aumenta o risco de desenvolver mau funcionamento do ventrículo esquerdo do coração. Quando o funcionamento fica muito prejudicado, existe o risco de aparecer insuficiência cardíaca congestiva. Casos de eventos hemorrágicos foram reportados com (Trastuzumabe entansila) Kadcyla®. Alguns desses eventos hemorrágicos resultaram em óbito. Pacientes também podem apresentar trombocitopenia e neuropatia periférica.

Reações adversas: As reações adversas mais comuns observadas com Kadcyla® no estudo clínico (frequência > 25%) foram fadiga, náusea, aumento das transaminases, dor musculoesquelética, hemorragia, trombocitopenia, cefaleia, neuropatia periférica e artralgia. As reações adversas Grau ≥ 3 e frequência > 2% foram trombocitopenia e hipertensão.

Preço proposto para incorporação

O preço do Trastuzumabe entansina proposto pelo demandante tem um valor de R\$ 48,62 por mg (considerando 18% de ICMS em lista negativa), preço 36,6% menor que o preço fábrica (PF 18%) de R\$ 76,73 por mg e 19,25% menor que o preço máximo de venda ao governo (PMVG 18%), de R\$ 60,21 por mg. O demandante informa que protocolou pedido para desoneração do produto, no Convênio 87 (ICMS) e para o PIS e COFINS, em julho de 2021, considerando o princípio da isonomia com o comparador. A empresa esclarece que a proposta atual considera o produto onerado visto que ainda não houve a desoneração do mesmo.

Quadro 4: Preço por frasco do Trastuzumabe entansina

Apresentação	PMVG 18% (Preço por mg)	Preço proposto (Preço por mg) *	Desconto proposto em relação ao PMGV (%)
Frasco de 100mg	R\$6.020,88(R\$ 60,21/mg)	R\$ 4.820,00(R\$ 48,62)	19
Frasco de 160mg	R\$9.633,40(R\$ 60,21/mg)	R\$ 7.779,20 (R\$ 48,62)	19

* considerando 18% de ICMS e lista negativa

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta seção é analisar as evidências científicas apresentadas pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do a avaliar o uso do trastuzumabe entansina em monoterapia para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe e sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Evidências apresentadas pelo demandante

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 2.

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

População	Pacientes adultos (≥ 18 anos) diagnosticadas com CM HER2-positivo em estágio inicial que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe.
------------------	---

Intervenção (tecnologia)	Trastuzumabe entansina
Comparação	Trastuzumabe
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: sobrevida livre de doença (SLD), sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) sobrevida global (OS), qualidade de vida Segurança: incidência de eventos adversos (EAs) sérios e não-sérios incluindo descontinuação do tratamento por toxicidade.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais.

Pergunta: O uso de Trastuzumabe entansina, é eficaz e seguro, no tratamento de pacientes com CM HER2-positivo que apresentam doença residual após o tratamento neoadjuvante, quando comparado ao trastuzumabe?

As buscas eletrônicas foram realizadas pelo demandante em 04 de maio de 2020 nas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase. Foram realizadas buscas adicionais por resumos com atualização de análises submetidas nos últimos dois anos nos principais congressos em oncologia: ASCO - American Society of Clinical Oncology e San Antonio Breast Cancer Symposium.

A fim de maximizar os resultados de busca encontrados, o demandante elaborou estratégias de busca direcionadas à pergunta de estudo com amplo escopo de exploração. As estratégias utilizadas pelo demandante foram de alta sensibilidade, adequada para os objetivos da revisão. A reprodução da estratégia de busca utilizada pelos autores foi realizada em 03/03/2022 e obteve os mesmos resultados, demonstrando a ausência de risco significativo de não-inclusão de estudos mais recentes.

Quadro 5: Estratégias de buscas elaboradas pelo demandante

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados (titulos)
Pubmed	População #1 breast neoplasms[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]	407196
	Intervenção #2 Ado-Trastuzumab Emtansine[Mesh] OR "Trastuzumab Emtansine" OR "Kadcyla" OR "huN901-DM1" OR "huN901 DM1" OR "Trastuzumab-DM1 Conjugate" OR "Trastuzumab DM1 Conjugate" OR "Trastuzumab-DM1" OR "Trastuzumab DM1"	667
	Filtro de tipo de estudo #3 (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Observational Study[ptyp])	
	#1 AND #2 AND #3	75
LILACS	População #4 (mh:("Neoplasias da Mama" OR "Neoplasias da Mama"))	5.990
	Intervenção #5 ("Ado-Trastuzumab Emtansine" OR "Ado-Trastuzumab Entansina" OR "Trastuzumab Emtansine" OR "Kadcyla" OR "huN901-DM1" OR "huN901 DM1" OR "Trastuzumab-DM1 Conjugate" OR "Trastuzumab DM1 Conjugate" OR "Trastuzumab-DM1" OR "Trastuzumab DM1")	3
	#4 AND #5	3
	População #7 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	12.727
CENTRAL	Intervenção #8 MeSH descriptor: [Ado-Trastuzumab Emtansine] explode all trees	39
	Intervenção #9 Kadcyla	14
	#7 AND (#8 OR #9)	35
	População #11 'breast cancer'/exp OR 'breast cancer'	559.336
EMBASE	Intervenção #12 'trastuzumab emtansine'/exp OR 'trastuzumab emtansine'	2.754
	Filtro #13 [embase]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND ([article]/lim OR [conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim) AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'observational study'/de)	
	#11 AND #12 AND #13	258
	Total bases	371
<i>Outras fontes</i>		3

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados o demandante localizou 374 citações (incluindo duplicatas).

O demandante considerou os seguintes critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão:

- Estudos que avaliem pacientes adultos (≥ 18 anos) diagnosticadas com CM inicial HER2-positivo que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe;
- Estudos nos idiomas português, inglês ou espanhol;

- Estudos clínicos randomizados, Revisões sistemáticas, meta-análises ou estudos observacionais.

Critérios de exclusão:

- Estudos que incluem apenas pacientes com doença metastática;
- Estudos que não incluem o medicamento de intervenção;
- Estudos observacionais incluindo menos de 10 pacientes;
- Estudos observacionais com tempo de seguimento menor que 24 semanas.

A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada por meio da ferramenta Rayyan®. As publicações selecionadas foram então avaliadas em sua íntegra, com base nos critérios de inclusão e exclusão pelo demandante. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, um terceiro revisor foi consultado.

Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 22 citações para leitura na íntegra. Destas, 03 artigos foram selecionados pelo demandante para a avaliação da tecnologia. Os estudos foram o KATHERINE (39), e 3 artigos referentes a análises de subgrupos (41,42,43), sendo estes subgrupos do estudo KATHERINE. O fluxograma de seleção das evidências conduzida pelo demandante está reproduzido na Figura 3. Os estudos estão descritos na tabela 2.

As estratégias de buscas foram repetidas até a data 03/03/2022 onde 1 artigo foi acrescentado nos resultados que fez análise de subgrupo do KATHERINE (39) e dois resumos incluídos pelo demandante foram substituídos pela publicação dos artigos originais.

Figura 3. Fluxograma da busca de evidências para o trastuzumabe entansina conduzida pelo demandante.

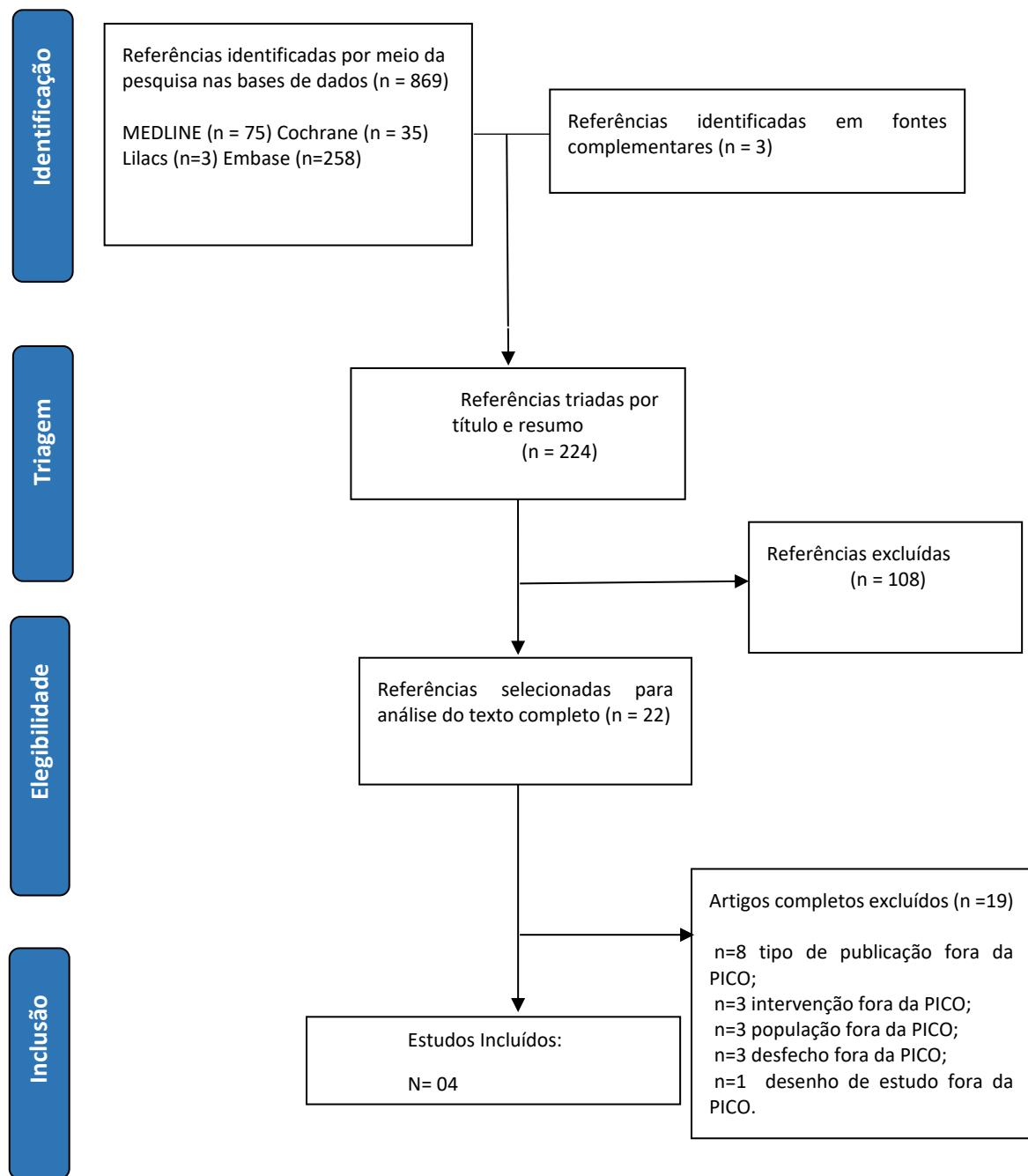


Tabela 2. Principal estudo incluído na revisão da literatura conduzida pelo demandante – ECR

ESTUDO	DESENHO	DESFECO	INTERVENÇÃO / COMPARADOR	RESULTADO
von Minckwitz et al., 2019 (39)	Estudo clínico randomizado, de fase III, multicêntrico, aberto.	O desfecho primário estudado foi a sobrevida livre de doença invasiva (SLDi), definida como o tempo desde a randomização até a data da primeira ocorrência de um dos seguintes evento de recorrências: recorrência de tumor mamário ipsilateral invasivo, recorrência de CM locoregional ipsilateral invasivo, CM contralateral invasivo, recorrência à distância ou morte por qualquer causa. <u>Desfechos secundários:</u> Os desfechos secundários foram uma definição mais ampla de SLDi (incluindo o segundo câncer primário não-mamário como um evento, além dos descritos anteriormente), SLD (incluindo CM não invasivo), SG, sobrevida livre de recorrência distante e segurança. Os EAs foram avaliados antes da administração de cada dose de terapia experimental e durante as	Pacientes com CA de mama inicial HER 2 positivo com doença residual na mama ou axila na cirurgia após receber terapia neoadjuvante com taxano e trastuzumabe. Foram randomizados para receberem tratamento adjuvante com trastuzumabe entansina ou trastuzumabe por 14 ciclos.	SLDi: hazard ratio: 0,50; (IC 95% , 0.39 to 0.64; P<0.001) Doença invasiva ou morte: 91 pacientes no grupo T-DM1(12.2%) 165 pacientes no grupo trastuzumabe (22.2%) Porcentagem estimada de pacientes que estavam livres de doença invasiva durante 3 anos: 88,3% no grupo T-DM1 e 77,0% no grupo trastuzumabe. Segurança: Qualquer evento adverso: Trastuzumabe 672 (93.3%); T-DM1 731 (98.8%) Evento adverso grau ≥3 : Trastuzumabe 111 (15.4%); T-DM1 190 (25.7%) Adverse event leading to death Trastuzumabe 0 ; T-DM1 1 (0.1) Eventos adversos sérios Trastuzumabe 58 (8.1%); T-DM1 94 (12.7%) Evento adverso que levou a descontinuação do medicamento: Trastuzumabe 15 (2.1%); T-DM1 133 (18.0%) Evento adverso grau ≥3 que ocorreu em ≥1% dos pacientes em ambos grupos: Contagem diminuída de plaquetas Trastuzumabe: 2 (0.3%) ; T-DM1 42 (5.7%)

visitas de
acompanhamento.
Posteriormente foi
avaliada nos meses 3, 6,
12, 18 e 24 e anualmente
até o ano 5.

Legenda: T-DM1 : trastuzumabe entansina; SG: sobrevida global; SLD : sobrevida livre de doença; SLDi : sobrevida livre de doença invasiva; CM : câncer de mama; EA : evento adverso

Descrição dos estudos incluídos

von Minckwitz et al., 2019 (39) - ESTUDO KATHERINE

Avaliou a sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) após tratamento com T-DM1 em pacientes com CM residual pós tratamento neoadjuvante à base de trastuzumabe e taxano. Desenho do estudo e metodologia Estudo clínico randomizado, de fase III, multicêntrico (273 centros em 28 países, sendo 14 centros no Brasil com um total de 46 pacientes brasileiros randomizados), aberto, que incluiu participantes histologicamente confirmadas, HER2-positivo, não metastático, primário invasivo (tumor clínico estágio T1 a T4, estágio nodal N0 a N3 e metástase estágio M0 excluindo estágio clínico T1aN0 ou T1bN0) e com doença residual confirmada por amostra patológica (da mama ou linfonodos axilares) após a conclusão da quimioterapia neoadjuvante à base de taxano e trastuzumabe. Doze semanas após cirurgia, os 1486 pacientes elegíveis foram randomizados na razão 1:1 para receber T-DM1 ou trastuzumabe como terapia adjuvante. Os pacientes receberam 3,6 mg/kg de T-DM1, ou 6 mg/kg de trastuzumabe IV, a cada 3 semanas, por 14 ciclos. Pacientes que experimentaram eventos adversos (EA) e não completaram o tratamento com T-DM1, poderiam receber os 14 ciclos de trastuzumabe. Radioterapia e terapia endócrina foram administradas de acordo com o estabelecido em protocolo.

O estudo considerou os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes com CM primário invasivo, não metastático e HER2-positivo por confirmação histológica (estágio clínico do tumor T1 a T4, estágio nodal N0 a N3 e estágio M0 de metástase, excluindo o estágio clínico T1 a N0 ou T1b N0);
- Doença residual invasiva, patologicamente detectada na amostra cirúrgica da mama ou dos linfonodos axilares após a conclusão da quimioterapia neoadjuvante baseada em taxano e trastuzumabe;
- Pacientes com pelo menos 6 ciclos (16 semanas) completos de um regime de quimioterapia pré-operatório convencional, contendo um mínimo de 9 semanas de terapia baseada em taxano e 9 semanas de terapia com trastuzumabe (durações de tratamento mais curtas foram permitidas para regimes com dose densa).

Quadro 6: Fatores de estratificação na randomização

	Trastuzumabe (n=743)	T-DM1 (n=743)
Estádio clínico na apresentação, n (%)		
Operável (estádios cT1-3N0-1M0)	553 (74,4)	558 (75,1)
Inoperável (estádio cT4NxM0 ou cTxN2-3M0)	190 (25,6)	185 (24,9)
Status do receptor hormonal, n (%)		
Positivo para ER e/ou PgR	540 (72,7)	534 (71,9)
Negativo para ER e negativo para PgR/desconhecido	203 (27,3)	209 (28,1)
Terapia pré-operatória direcionada a HER2, n (%)		
Trastuzumabe isolado	596 (80,2)	600 (80,8)
Trastuzumabe mais agente(s) adicional(is) direcionado(s) a HER2 ^a - Trastuzumabe mais pertuzumabe ^b	147 (19,8) 139 (18,7)	143 (19,2) 133 (17,9)
Status de nódulos patológicos após terapia pré-operatória, n (%)		
Positivo para nódulos	346 (46,6)	343 (46,2)
Negativo para nódulos/não realizado	397 (53,4)	400 (53,8)

^a Agentes direcionados a HER2 diferentes de pertuzumabe incluiram: neratinibe, dacomitinibe, afatinibe, lapatinibe.

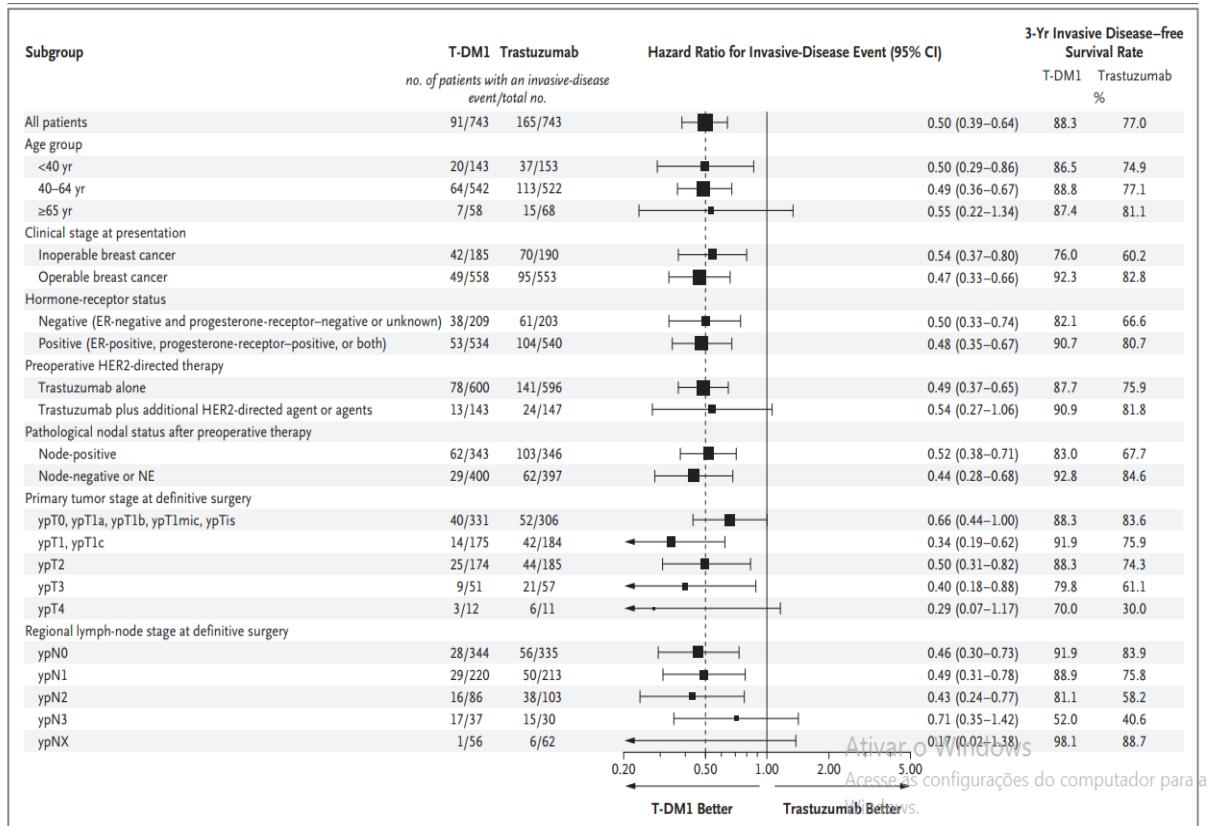
^b Não é um fator de estratificação; incluído para fins informativos.

Fonte: material do demandante

O desfecho primário foi a sobrevida livre de doença invasiva (SLDi), definida como o tempo desde a randomização até a data da primeira ocorrência de um dos seguintes evento de recorrências: recorrência de tumor mamário ipsilateral invasivo, recorrência de CM locorregional ipsilateral invasivo, CM contralateral invasivo, recorrência à distância ou morte por qualquer causa. Os desfechos secundários foram uma definição mais ampla de SLDi (incluindo o segundo câncer primário não-mamário como um evento, além dos descritos anteriormente), SLD (incluindo CM não invasivo), SG, sobrevida livre de recorrência distante e segurança. Os Eventos Adversos foram avaliados antes da administração de cada dose de terapia experimental e durante as visitas de acompanhamento. Posteriormente foi avaliada nos meses 3, 6, 12, 18 e 24 e anualmente até o ano 5. Para avaliação da recorrência da doença, os pacientes eram avaliados a cada 3 meses a partir da data da randomização até o ano 2, depois a cada 6 meses até o ano 5 e anualmente até o ano 10.

1.486 pacientes foram randomizados para receber T-DM1 ou trastuzumabe (743 pacientes em cada grupo). A duração mediana do acompanhamento na população com intenção de tratamento foi de 41,4 meses (variação de 0,1 a 62,7) no grupo TDM1 e de 40,9 meses (variação de 0,1 a 62,6) no grupo trastuzumabe. Após a randomização, 23 pacientes no grupo trastuzumabe e 4 pacientes no grupo T-DM1 não receberam a terapia. Para os desfechos secundários, o acompanhamento dos pacientes está em andamento por um período total de 10 anos. A previsão de conclusão é 2025. A taxa de SLDi foi maior entre os pacientes que receberam T-DM1 comparado com trastuzumabe, de maneira significativa (hazard ratio [HR]: 0,50; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 0,39 a 0,64; p< 0,001. (Figura 4)

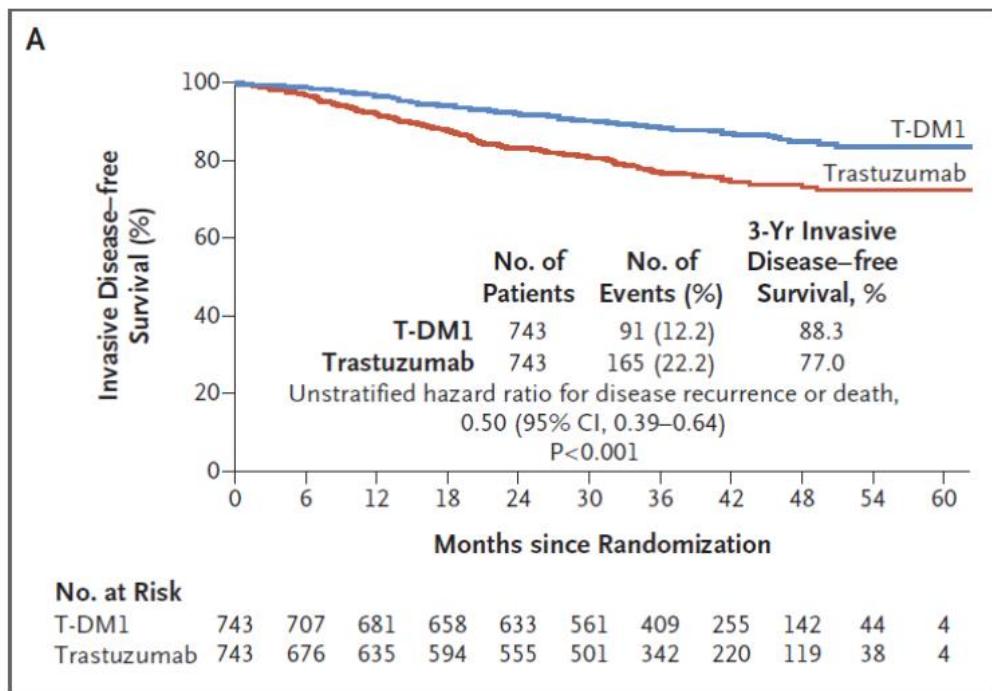
Figura 4: Análise de subgrupo: Sobrevida livre de doença



Fonte : Estudo KATHERINE (39)

A doença invasiva ocorreu em 91 pacientes que receberam T-DM1 (12,2%) e 165 pacientes que receberam trastuzumabe (22,2%). As porcentagens estimadas de pacientes que estariam livres de doença invasiva em 3 anos foram 88,3% no grupo T-DM1 e 77% no grupo trastuzumabe, demonstrando um aumento da taxa de SLDis em 11,3%, em número absoluto, conforme Figura 05.

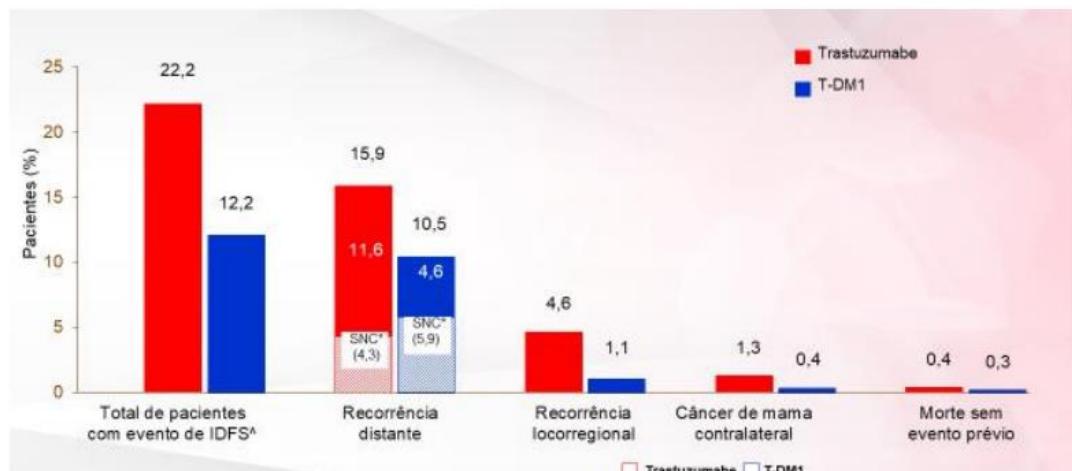
Figura 5: Taxas de sobrevida livre da doença invasiva (SLDi ou iDFS) de T-DM1 e trastuzumabe



Fonte: material do demandante

Para os pacientes com doença invasiva à distância (metástase), o grupo que recebeu T-DM1 teve 78 pacientes com a recorrência (10,5%) versus 118 pacientes do grupo que recebeu trastuzumabe (15,9%). O risco de recorrência à distância foi menor no T-DM1 grupo do que no grupo trastuzumabe, conforme Figura 06.

Figura 06: Estratificação dos eventos de SLDi: Percentual de pacientes que tiveram recorrências locais e à distância



Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do estudo KATHERINE (24) . Percentual de pacientes que apresentaram evento(s) adicional(is) de SLDi (ou IDFS) no período de 61 dias de seu primeiro evento de SLDi são relatados na categoria de acordo com a seguinte hierarquia: [1] Recorrência distante; [2] Recorrência locorregional; [3] Câncer de mama contralateral; [4] Morte sem evento prévio.* Metástases no SNC como um componente de recorrência distante (isolada ou com outros locais).

Fonte: material do demandante

Tabela 3: Dados de eficácia dos desfechos secundários (preliminares)

Desfecho	Trastuzumabe (n=743)	T-DM1 (n=743)
Sobrevida livre de doença invasiva (definição do STEEP)		
Pacientes com um evento - n de pacientes (%)	167 (22,5)	95 (12,8)
Taxa livre de evento em 3 anos - % (IC95%)	76,9 (73,7–80,1)	87,7 (85,2–90,2)
Hazard ratio (IC 95%)	0,51 (0,40–0,66)	
Sobrevida livre da doença		
Pacientes com um evento - n de pacientes (%)	167 (22,5)	98 (13,2)
Taxa livre de evento em 3 anos - % (IC95%)	76,9 (73,6–80,1)	87,4 (84,9–89,9)
Hazard ratio (IC 95%)	0,53 (0,41–0,68)	
Intervalo livre de recorrência à distância		
Pacientes com um evento - n de pacientes (%)	121 (16,3)	78 (10,5)
Taxa livre de evento em 3 anos - % (IC95%)	83,0 (80,1–85,9)	89,7 (87,4–92,0)
Hazard ratio (IC 95%)	0,60 (0,45–0,79)	
Sobrevida global		
Pacientes com um evento - n de pacientes (%)	56 (7,5)	42 (5,7)
Hazard ratio (IC 95%)	0,70 (0,47–1,05)	
Valor p (log-rank)‡	0,0848	

IC: intervalo de confiança, STEEP: desfechos padronizados de eficácia; T-DM1: trastuzumabe entansina. Não foram feitos ajustes estatísticos para comparações multiplas. ‡ O limite para significância estatística nesta análise interina pré-especificada foi $p < 0,000032$, correspondendo a um hazard ratio menor que 0,43. A previsão de conclusão dessa análise interina é 2025.

Fonte: material do demandante

Segurança

Um total de 1.460 pacientes (740 no grupo T-DM1 e 720 no grupo trastuzumabe) foram incluídos na análise de segurança. Cerca de 71,4% no grupo T-DM1 e 81,0% no grupo trastuzumabe concluíram os 14 ciclos de terapia. No grupo T-DM1, 77 pacientes (10,4%) apresentaram uma redução no nível da dose e 29 (3,9%) apresentaram uma segunda redução. Efeitos adversos (EAs) de qualquer grau foram mais comuns no grupo T-DM1 do que no grupo trastuzumabe (98,8% vs. 93,3%). Cerca de 25,7% dos pacientes no grupo T-DM1 apresentaram EAs de grau ≥ 3 , comparado com 15,4% no grupo trastuzumabe. A classificação dos EAs em grau 1, 2, 3, 4 e 5, seguiu a referência do CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), publicada em novembro de 2017, e descreve EAs de grau 3 como aqueles que embora clinicamente significantes, não apresentam risco de vida, hospitalização ou internação.

Tabela 4: Dados de Segurança

Nº. de pacientes, n (%)	Trastuzumabe n = 720	T-DM1 n = 740
Qualquer EA	672 (93,3)	731 (98,8)
EAs de Grau ≥ 3	111 (15,4)	190 (25,7)
EA sério	58 (8,1)	94 (12,7)
EA com resultado fatal*	0	1 (0,1)
Descontinuaram o tratamento randomizado em razão de um EA†	15 (2,1)	133 (18,0)

Fonte: Elaboração do demandante baseado no Estudo KATHERINE

* O EA fatal foi uma hemorragia intracraniana que ocorreu após uma queda em casa em um paciente com uma contagem de plaquetas de $55 \times 10^9/L$. † A retirada do tratamento do estudo randomizado refere-se ao tratamento designado no momento da randomização

Eventos adversos que podem levar a óbito (Grau 5), internação ou causar prejuízo não reversível ao paciente (grau 4), ocorreram em 94 pacientes que receberam T-DM1 (12,7%) e 58 pacientes que receberam trastuzumabe (8,1%). Eventos adversos que levaram à descontinuação do medicamento ocorreram em 18% dos pacientes tratados com T-DM1 e em 2,1% dos tratados com trastuzumabe. No grupo T-DM1, os EAs mais comuns (independente do grau do EA) que levaram à descontinuação do medicamento, foram anormalidades laboratoriais (contagem de plaquetas diminuída [em 4,2%], nível elevado de bilirrubina no sangue [em 2,6%], nível elevado de aspartato aminotransferase [em 1,6%], e nível elevado de alanina aminotransferase [em 1,5%]), neuropatia sensorial periférica (em 1,5%) e fração de ejeção diminuída (em 1,2%).

Huang et al., 2019 (41)

O estudo fez uma análise pós –hoc dos resultados de eficácia e segurança nos pacientes chineses participantes do estudo KATHERINE uma vez que, na doença metastática, TDM1 resultou em taxas mais altas de trombocitopenia em pacientes asiáticos em comparação a pacientes não asiáticos. Resultados Cerca de 6,8% (n=101) da população do estudo KATHERINE era composta por pacientes chineses. A iSLD foi maior no grupo T-DM1 do que no grupo trastuzumabe (HR 0,57; IC 95%: 0,25-1,31), com resultados semelhantes para os desfechos secundários. Como na população global, os pacientes chineses que receberam T-DM1 versus trastuzumabe tiveram mais eventos adversos de grau ≥3 (EAs; 39,2% versus 4,1%) e EAs que levaram à descontinuação do tratamento (27,5% versus 0%). O grau ≥3 AE mais comum com T-DM1 foi trombocitopenia (21,6%), uma frequência maior do que a frequência na população global (5,7%). Grau ≥3 hemorragia foi relatada em 1 paciente (braço T-DM1).

Mamounas E.P. et al,2021 (43) – Análise de subgrupo KATHERINE

Esse estudo apresentou análises exploratórias adicionais de segurança e eficácia. A incidência de neuropatia periférica (NP) foi semelhante, independentemente do tipo de taxano neoadjuvante. Independente de braço de tratamento, a NP basal foi associada a uma duração de NP mais longa (mediana, 105-109 dias a mais) e resolução mais baixa taxa (w65% versus w82%). A terapia prévia com platina foi associada a mais trombocitopenia grau 3-4 no braço TDM1 (13,5% versus 3,8%), mas não houve hemorragia grau 3 nesses pacientes. Risco de recorrência ou a morte foi diminuída com T-DM1 versus trastuzumabe em pacientes que receberam quimioterapia adjuvante à base de antraciclina (HR $\frac{1}{4}$ 0,51; Intervalo de confiança de 95% (IC): 0,38-0,67], quimioterapia adjuvante não baseada em antraciclina (HR $\frac{1}{4}$ 0,43; IC 95%: 0,22- 0,82), apresentaram tumores cT1, cN0 (0 versus 6 eventos IDFS) ou tiveram tumores particularmente de alto risco (HRs variaram de 0,43 a 0,72). O sistema nervoso central (SNC) foi mais frequentemente o local da primeira recorrência no braço T-DM1 (5,9% versus 4,3%), mas o T-DM1 não foi associado a uma diferença no risco geral de recorrência do SNC. T-DM1 ofereceu benefício clínico em todos os subgrupos de pacientes, incluindo tumores pequenos e tumores particularmente de alto risco e não aumentou o risco global de recorrência do SNC. O tipo de quimioterapia adjuvante teve um impacto mínimo na segurança.

Conte et al., 2020 (42)

O estudo Comparou os desfechos relatados pelos pacientes (PRO) entre os braços de tratamento do estudo KATHERINE (trastuzumabe e T-DM1), utilizando os questionários EORTC QLQ-C30 e o QLQ-BR23.

Os desfechos foram Escores absolutos (média, desvio padrão, mediana, percentis 25 e 75 e variação) e alteração dos escores basais das subescalas QLQ-C30 e QLQ-BR23 resumidos em cada momento de avaliação, para os dois grupos de tratamento (T-DM1 e trastuzumabe). As proporções de pacientes que experimentaram uma deterioração clinicamente significativa (ou piora) nos sintomas, em sua função ou no estado global de saúde (GHS/QoL) também foram avaliadas. Deterioração clinicamente significativa na QoL foi definida como uma diminuição \geq 10 pontos nos escores.

O estudo KATHERINE incluiu 743 pacientes em cada braço (T-DM1 e trastuzumabe). Cerca de 82% (n=612) e 86% (n=640) dos pacientes dos grupos T-DM1 e trastuzumabe foram incluídos na análise por apresentarem pelo menos duas avaliações de PRO disponíveis (basal e uma pós-basal). Cerca de 73% dos pacientes apresentaram avaliações válidas de PRO em 12 meses e nenhuma alteração clínica significativa (maior ou igual a 10 pontos) dos escores médios iniciais ocorreram em nenhum dos braços. As alterações médias nos escores QLQ-C30 e QLQ-BR23 em relação ao baseline foram semelhantes nos dois grupos. Nos ciclos 5 e 11, as escalas

com maior deterioração no braço TDM1 foram constipação, função cognitiva, efeitos colaterais da terapia sistêmica, perda de apetite e fadiga. Os escores médios retornaram aos níveis basais após a descontinuação do tratamento do estudo. Em 6 e 12 meses, as escalas com maior deterioração foram função cognitiva, dispneia e constipação. No entanto, nenhuma dessas alterações no escore foi considerada uma deterioração clinicamente significativa. Conclusão O estudo concluiu que os EAs associados ao T-DM1 adjuvante não causaram impacto significativo na QoL relatada pelos pacientes do estudo KATHERINE. As alterações médias nos escores foram semelhantes entre os grupos de tratamento, e não configuraram deterioração clinicamente significativa, sugerindo que a qualidade de vida relacionada à saúde foi mantida nos dois braços do estudo ao longo do tratamento. Em seis meses, as proporções de pacientes que relataram deterioração clinicamente significativa foram semelhantes nos grupos de tratamento. Esses resultados são importantes à medida que corroboram para segurança do T-DM1 uma vez que mantem a qualidade de vida das pacientes em relação ao trastuzumabe.

Avaliação da qualidade

A qualidade metodológica dos estudos da RSL, foi avaliada por meio da ferramenta Risk Of Bias (ROB) 2.0 da Cochrane para ensaios clínicos randomizados (44) e Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)(45) para avaliar a certeza da evidência do estudo KATHERINE. Foi avaliado o desfecho Sobrevida livre de doença invasiva e eventos adversos graves para risco de viés. Na metodologia GRADE foram selecionados os seguintes desfechos: Sobrevida global; Sobrevida livre de doença invasiva; Eventos adversos (Grade ≥ 3). A avaliação do estudo KATHERINE (39) foi realizada novamente e encontrou-se o mesmo risco de viés apresentado pelo demandante. Não houve aplicação da ferramenta nos estudos que fizeram análises interinas de subgrupos pois estes são oriundos do estudo KATHERINE(39).

Figura 7. Qualidade metodológica dos estudos –RoB 2

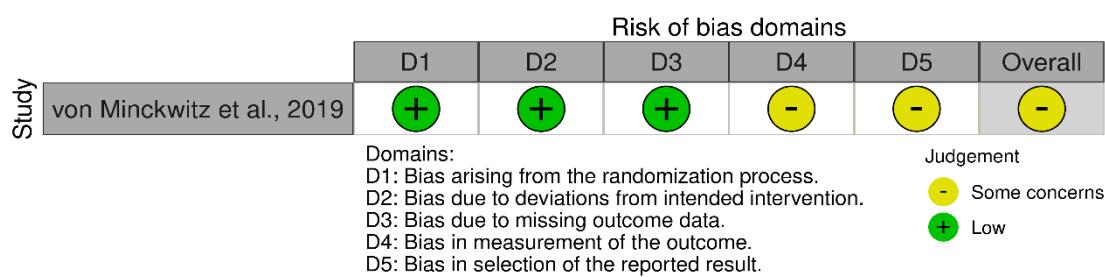


Figura 8: Qualidade da evidência pelo método GRADE (45)

Trastuzumabe entansina comparado a Trastuzumabe para tratamento adjuvante do câncer de mama HER2- positivo (estadio III) com doença residual pós tratamento neoadjuvante

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Certainty assessment						Impacto	Certainty	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações				
Sobrevida Global										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	HR: 0,70 (IC95% 0,47 a 1,05)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO	
Sobrevida livre de doença invasiva										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	HR: 0,50 (IC95% 0,39 a 0,64)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE	
Evento adverso grave (grau maior ou igual a 3)										
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	Trastuzumabe vs TDM1 15,4% vs 25,7% N=1460	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE	

CI: Confidence interval

a. Intervalo de confiança cruza a nulidade

b. Muitos dados de eventos adversos ainda não foram disponibilizados pois o estudo de acompanhamento para segurança vai até 2025

Conclusões sobre a evidência clínica

O estudo KATHERINE(39) atingiu resultados estaticamente significantes para seu desfecho primário (SLDi). Os autores concluíram que risco relativo de recorrência de CM invasivo ou morte foi 50% menor com tratamento com T-DM1 adjuvante versus trastuzumabe, nos pacientes com CM inicial HER2-positivo com doença residual invasiva pós tratamento neoadjuvante. Os resultados também mostram que houve um aumento de 11.3% em número absoluto na taxa de sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) em 3 anos, quando comparado com o uso isolado do trastuzumabe. Foi observada uma maior taxa de eventos adversos no braço com T-DM1, porém com perfil de segurança consistente com o observado em estudos prévios. Na análise do risco de viés por ser um estudo aberto, não há avaliadores cegos, porém há menção de equipe independente para avaliar os dados. Em relação a apresentação dos resultados de acordo com o protocolo, não há publicações de todos os dados planejados a priori. Após a publicação do estudo KATHERINE outras análises vêm sendo feitas nos pacientes e novos estudos devem ser disponibilizados na literatura científica.

EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise econômica completa de custo –utilidade. O desenvolvimento da análise seguiu as orientações da Diretriz para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil (46).

A ACU teve como objetivo calcular a razão de custo – utilidade incremental, considerando o horizonte temporal até o final da vida e a perspectiva do SUS, de se incorporar T-DM1 no tratamento adjuvante de pacientes com CM HER2-positivo, estadio III, com doença residual pós tratamento neoadjuvante.

O demandante destacou que embora a indicação aprovada pela ANVISA de T-DM1 na doença inicial abranja pacientes em estadio I, II e III, a população considerada nesta submissão é **específica para os pacientes de estadio III**, visto que esta é a população elegível ao tratamento neoadjuvante no SUS.

Uma vez que a avaliação econômica não pode retratar completamente a realidade, pois traria uma complexidade muito alta ao modelo, algumas premissas foram feitas:

- Assumiu-se que o risco de EAs é constante ao longo do tempo;
 - Não há transição entre o estado de recorrência não metastática e tratamento metastático em 1L.
- Não foram encontrados dados disponíveis referentes ao risco de metástase durante um segundo tratamento adjuvante para o CM;
- Não existiram distinções entre recorrências não metastática (contralateral ou locoregional);

As características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante estão resumidas na tabela 4.

Tabela 4. Características do estudo de custo utilidade elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Trastuzumabe entansina	Adequado
3. Comparador	Trastuzumabe	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com CM HER2-positivo em estadio III e que apresentam doença residual invasiva (não atingiram resposta patológica completa) após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe.	Adequado

5. Desfecho	Anos de vida salvos ajustados pela qualidade (QALYs); anos de vida ganho	Adequado
6. Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> a partir de 51 anos	Adequado
7. Duração de cada ciclo	mensal	Adequado
8. Taxa de desconto	5% ao ano em custos e efeitos	Adequado
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	Modelo de Markov com 6 estados de saúde	Adequado
11. Tipos de custos	Diretos	Adequado
12. Quantidade dos medicamentos de acordo com a dose por tratamento (14 ciclos)	Posologia por ciclo: 3,6 mg/kg Total em mg por ciclo: 260mg Custo por mg: 48,62 Custo total em (R\$) em 14 ciclos (294 dias): R\$ 176.976,80 (sem compartilhamento de dose) Custo 3 (R\$) proporcional por mês (30 dias): R\$ 18.058,86 Custo total em (R\$) em 14 ciclos (294 dias): R\$ 159.524,16 (com compartilhamento de dose) Custo 3 (R\$) proporcional por mês (30 dias): R\$ R\$ 16.277,98	Adequado
13. Busca por evidência	Estudos clínicos controlados Cenário –base (estudo KATHERINE)	Adequado
14. Origem dos dados econômicos	As fontes de custo utilizadas foram o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), DATASUS, Banco de Preços em Saúde ou a lista de preço da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.	- Os pressupostos dos autores com relação aos custos e número de ciclos são adequadas. - Com relação ao custo, a definição dos autores prevê que ocorra desoneração do TDM-1.
15. Origem dos dados de efetividade	Ensaio Clínico KATHERINE. As utilities foram retiradas de estudo internacional	Adequado
16. Razão de custo-efetividade /utilidade incremental	Cenário sem compartilhamento de frascos: RCUI de R\$ 90.843/ QALY Cenário com compartilhamento de frascos: RCUI foi de R\$ 79.833/ QALY	Adequado
17. Análise de sensibilidade	Determinística <i>one-way</i> , e probabilística	Globalmente, as análises de sensibilidade podem ser consideradas superficiais. O uso de análises <i>two-way</i> , e análises de cenários alternativos, por exemplo, enriqueceriam os resultados.
18. Resultado das análises de sensibilidade	Mostrou que os parâmetros mais sensíveis na análise determinística foram: custo do manejo dos	Robustez do modelo prejudicada pelas limitações citadas anteriormente.

eventos, taxa de desconto dos efeitos, e grau de recorrência locorregional. A variação máxima dos resultados da análise de custo-utilidade foi de R\$ 212 mil por QALY com a aplicação de 10% de desconto nos efeitos e o valor mínimo de R\$ 48 mil por QALY com a aplicação de 0% de desconto nos efeitos

Preços Propostos

Os preços utilizados no modelo para o T-DM1 tem um valor de R\$ 48,62 por mg (considerando 18% de ICMS em lista negativa), preço 36,6% menor que o preço fábrica (PF 18%) de R\$ 76,73 por mg e 19,25% menor que o preço máximo de venda ao governo (PMVG 18%), de R\$ 60,21 por mg (47).

Quadro 7: Preço por frasco trastuzumabe entansina

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo ¹ (PMVG) (Preço por mg)	Preço proposto ² (Preço por mg)	Desconto proposto em relação ao PMVG ¹ (%)
Frasco de 100 mg	R\$ 6.020,88 (R\$ 60,21/mg)	R\$ 4.820,00(R\$ 48,62)	19
Frasco de 160 mg	R\$ 9.633,40 (R\$ 60,21/mg)	R\$ 7.779,20 (R\$ 48,62)	19

1: PMVG 18%; 2: Considerando 18% de ICMS e lista negativa

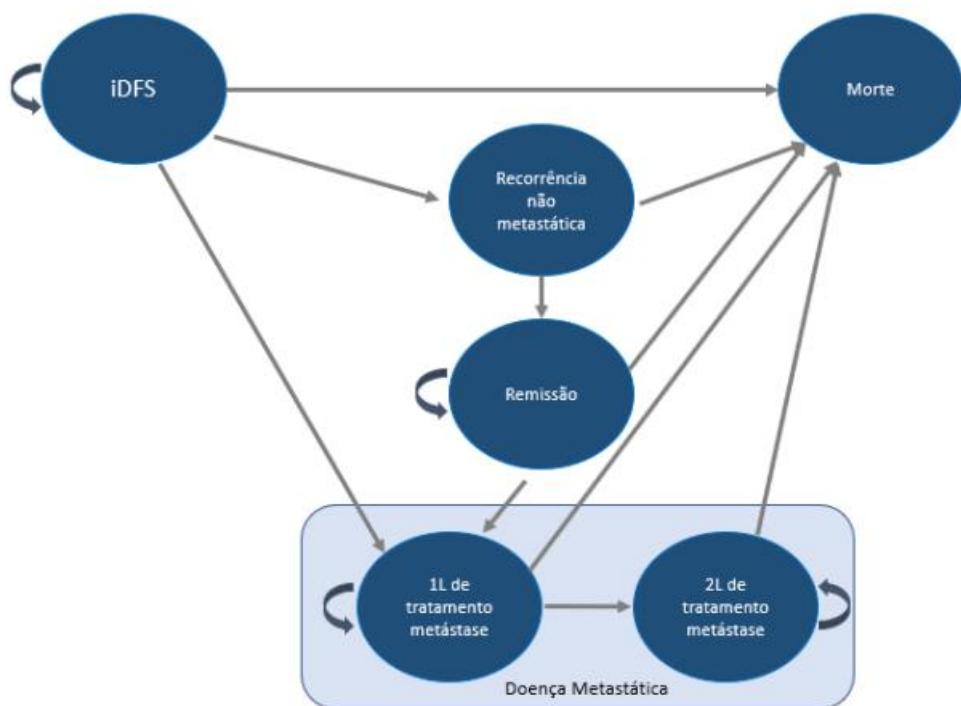
Para o custo do comparador, trastuzumabe, não foi utilizado o valor do medicamento referência, Herceptin IV 150 mg, cujo preço é R\$ 2.635,56 (PMVG 18% Lista positiva). O preço utilizado do trastuzumabe no modelo foi do medicamento biossimilar da Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda, sendo este o menor preço

disponível. Foi considerado o valor da última compra até a elaboração do dossiê, retirado do portal da transparência, sendo este de R\$ 417,83 para o frasco IV de 150 mg ou R\$2,78 por mg.

Estrutura do modelo

O curso da doença foi simulado utilizando o modelo de Markov dada a cronicidade da doença. O modelo incluiu seis estados de saúde: SLDi, recorrência não metastática, remissão, metastático 1L, metastático 2L e morte (figura 9).

Figura 9: Estados de Saúde do modelo de Markov



SLDi (*iDFS: invasive disease-free survival*); 1L: primeira-linha; 2L: segunda-linha.

SLDi:

Todos os pacientes começam no estado SLDi. Em cada ciclo os pacientes podem se manter no estado de saúde sobrevida livre da doença (SLD) ou experimentar algum dos três eventos: metástase, recorrência não metastática ou morte.

Recorrência não metastática (locorregional ou contralateral):

Estado de túnel no qual os pacientes residem por um ano, a menos que ocorra morte durante esse período. O período de 12 meses foi escolhido uma vez que é esperado que os pacientes tenham um segundo tratamento adjuvante. Após o período de um ano os pacientes migram automaticamente para o período de remissão.

Remissão:

Nesse estado de saúde os pacientes não estão sob tratamento e foi utilizada a premissa que não existem mais sinais da doença. Os pacientes podem ir deste estado de saúde para o estado de morte ou metastático 1L de tratamento.

Metastático 1L de tratamento:

O paciente pode migrar desse estado de saúde para progressão na 2L de tratamento da doença metastática ou morte.

Metastático 2L de tratamento:

O paciente pode migrar para o estado de saúde morte.

Morte:

Estado de absorção, esse estado de saúde foi ajustado de forma que em cada estado de saúde o risco de morte é igual ou maior do que o risco de morte da população geral. O risco de morte se baseou nos dados do IBGE, Tabela de mortalidade do Brasil, 2017 (48).

Horizonte temporal

O modelo considerou um horizonte de tempo da vida de 51 anos, até o final da vida, para captar todos os desfechos clínicos e de custos relacionados ao CM. Esse tempo foi escolhido uma vez que os pacientes foram diagnosticados em média aos 49 anos e assim completando o acompanhamento até a possibilidade de 85 anos ou mais de vida.

Ciclo e Correção de Meio Ciclo

O ciclo mensal de 30 dias foi utilizado na análise. O modelo de Markov geralmente assume que as transições ocorrem de um estado de saúde para o outro no início ou meio do ciclo. Na realidade, as transições são processos contínuos que podem ocorrer em qualquer período de tempo. Para ajustar este ponto, a

correção de meio ciclo foi aplicada na análise assumindo que as transições ocorrem em média na metade do ciclo.

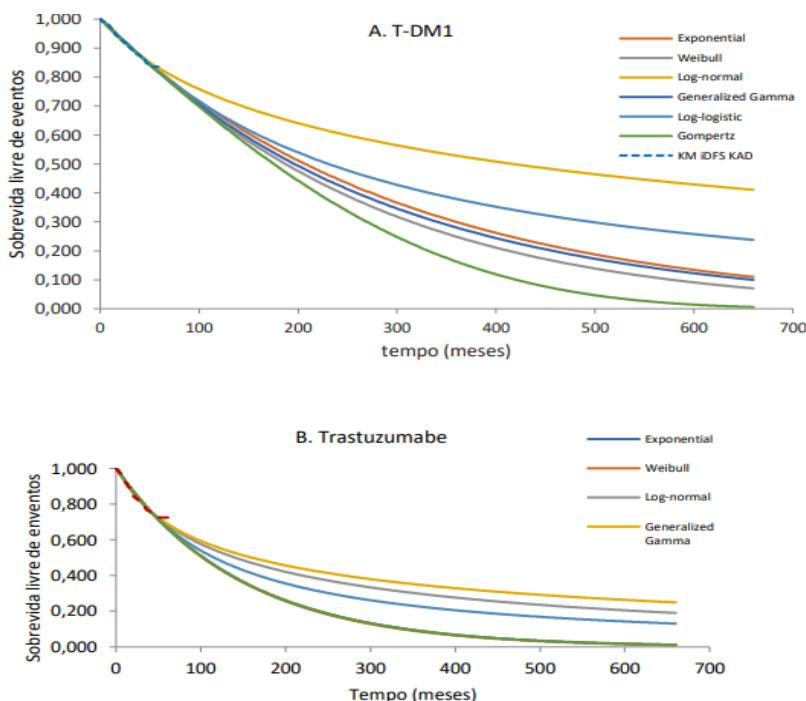
Dados clínicos utilizados no modelo

Os dados de SLDi foram retirados do estudo KATHERINE (39). Os pacientes se mantêm no estado SLDi enquanto estão livres de doença, conforme definição do protocolo do estudo, e vivos. O tempo máximo de acompanhamento do paciente no estudo KATHERINE (39) foi de 62 meses. Os dados foram extrapolados até o horizonte temporal de 51 anos. Para avaliar a melhor distribuição, o Critério de Informação de Akaike (AIC) e o Critério Bayesiano de Schwarz (BIC) foram utilizados. O modelo com menor valor de AIC é o de melhor ajuste. Da mesma forma para o BIC o modelo com menor valor é o de melhor ajuste (Quadro 8)

Quadro 8: Valores de AIC e BIC para o estado de saúde sobrevida livre de doença invasiva.

Distribuição paramétrica	AIC		BIC	
	T-DM1	Trastuzumabe	T-DM1	Trastuzumabe
Exponencial	718,91	1105,56	723,52	1110,17
Weibull	720,52	1107,55	729,74	1116,77
Log normal	725,23	1098,36	734,45	1107,58
Gamma	722,49	1099,83	736,33	1113,67
Log logística	720,35	1104,06	729,57	1113,28
Gompertz	720,82	1107,56	730,04	1116,78

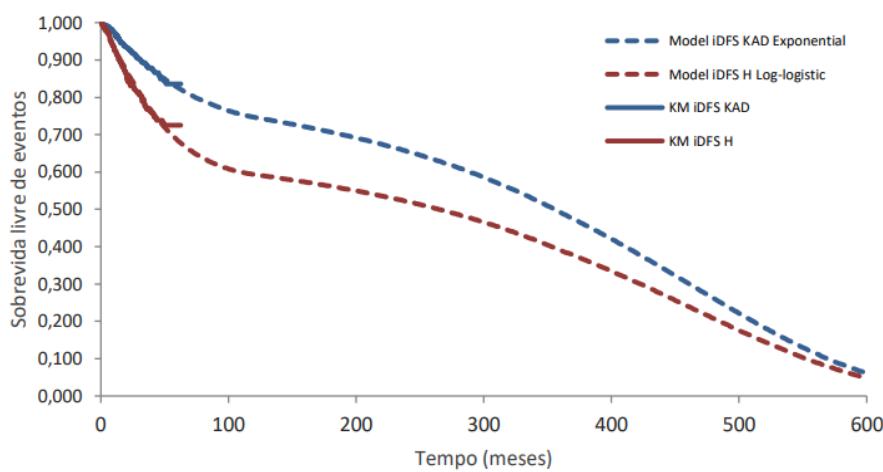
Figura 10: Curvas paramétricas estimadas: A. T-DM1; B. Trastuzumabe



Legenda: iDFS (SLDi-Sobrevida Livre de Doença Invasiva), KAD (T-DM1), H (trastuzumabe)

A partir dos dados apresentados, a melhor distribuição pode ser a exponencial para TDM1 e log-logística para trastuzumabe pelo critério AIC ou BIC adotado (Figura 10 e 11)

Figura 11: Dados do estudo KATHERINE versus extração no modelo de SLDI

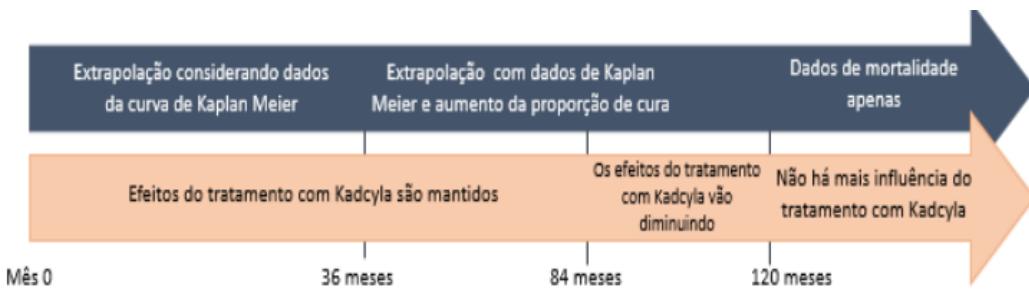


Legenda: iDFS (SLDi-Sobrevida Livre de Doença Invasiva), KAD (T-DM1), H (trastuzumabe)

Para a extração dos dados de SLDi ao longo dos 51 anos do horizonte temporal foram considerados os seguintes dados:

- Desde a randomização por até 3 anos foram utilizados os dados do estudo KATHERINE (39);
- Do ano 3 até o ano 10 a taxa de recorrência foi ajustada com estudos prévios de trastuzumabe (39, 49);
- A partir do ano 10 praticamente não existe o risco de recorrência, logo, foi aplicada apenas a taxa de mortalidade geral com base nos dados do IBGE (50).

A extração está resumida na figura abaixo:



Recorrência não metastática, metastática e mortalidade

A divisão entre a proporção de recorrência metastática e recorrência não metastática foi baseada nos dados do estudo KATHERINE (39). O quadro 9 mostra os dados de divisão entre a doença metastática e não metastática utilizadas dentro da avaliação econômica.

Quadro 9: Divisão entre o tipo de recorrência dos pacientes livres de doença invasiva

Tipos de recorrência	T-DM1	Trastuzumabe	Ambos os braços
	n=743	n=743	n=1486
Eventos SLDi	91 (12.2%)	165 (22.2%)	256
Mortes sem evento anterior, n (%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	2
Recorrência distante	78 (10.5%)	118 (15.9%)	196
Recorrência loco-regional	8 (1.1%)	34 (4.6%)	42
Câncer de mama contralateral	3(0.4%)	10 (1.3%)	13

SLDi: Sobrevida livre de doença invasiva. Os resultados apresentados na tabela são em número de pacientes. Os percentuais apresentados em parênteses são em relação ao total de pacientes em cada braço. Fonte: KATHERINE (appendix)

Dados de recorrência não metastática e remissão

Todos os pacientes que apresentaram evento de recorrência não metastática ficam um ano em tratamento e entram no estado de remissão no modelo. Pacientes apresentam o risco de morte, com base nos dados da população brasileira, durante esse um ano. Caso os pacientes apresentem uma nova recorrência é considerada como metastática (o tratamento para o paciente será como uma doença metastática e administrado trastuzumabe e pertuzumabe). O dado do risco de uma segunda metástase se baseou no estudo de Hamilton, 2015 (51). O estudo incluiu uma coorte com 12.836 pacientes com CM inicial e estimou o risco de uma segunda progressão após a terapia adjuvante. O tempo médio até a progressão foi de 7,6 anos (51). Esse valor foi convertido em probabilidade mensal de 0,76%. Uma vez que há diferenças entre a população deste estudo com o KATHERINE (39), este dado foi avaliado na análise de sensibilidade determinística e probabilística. Enquanto os pacientes estão no estado de saúde SLDi, na remissão e recorrência não metastática foi aplicado o risco de morte da população brasileira (50). Esta premissa foi feita uma vez que se considerou que a doença progrediria e se agravararia antes do paciente morrer por conta da doença.

Dados de sobrevida após a recorrência metastática

Os resultados de ambos os braços de tratamento foram agrupados (ou seja, analisados como um único grupo de tratamento) para aumentar o número de eventos, gerando assim estimativas de sobrevivência mais robustas (52). No cenário metastático, o regime de tratamento considerado foi o duplo bloqueio (trastuzumabe e pertuzumabe). A probabilidade de progressão metastática foi, portanto, derivada de evidências disponíveis relacionadas a esse regime de tratamento. Assim, o risco de progressão da doença para quimioterapia foi retirado do estudo Marty et al., 2005 (53).

Utilidade

Dados da QoL foram inseridos na avaliação econômica por meio de utilidades. Um dado de utilidade foi atribuído a cada um dos seis estados de saúde. Os dados para o estado de saúde SLDi e recorrência não metastática foram retirados do estudo KATHERINE (39), do questionário EQ-5D. Esses dados foram capturados a cada 6 meses e por um ano após a finalização do estudo. Os resultados da utilidade são semelhantes nos dois braços do estudo, portanto, os dados de QoL foram utilizados de forma combinada dentro da avaliação econômica, uma vez que a utilização deles separadamente proporciona uma diferença muito baixa no resultado final. Os dados de utilidade do paciente com câncer metastático foram retirados de Lloyd et al., 2016 (54). O Quadro 10 mostra os dados de utilidade considerados no modelo.

Quadro 10: Dados de utilidades utilizadas no modelo de ACU

Estado de saúde	Utilidade
SLDi em tratamento	0,775
SLDi sem tratamento	0,788
Recorrência não metastática	0,775
Remissão	0,788
Recorrência metastática 1L	0,765
Progressão metastática 2L	0,508

Eventos Adversos

Os EAs de grau 3 ou 4 e que ocorreram em pelo menos 5% da população do estudo foram considerados na avaliação econômica. O único EA que ocorreu em pelo menos 5% da população do estudo foi a diminuição na contagem de plaquetas.

Quadro 11: Probabilidade de ocorrência do evento adverso de diminuição de contagem de plaquetas grave.

Droga	Conversão no período do ciclo mensal (%)	% ocorrência no estudo KATHERINE (24)
T-DM1	0,54	5,7
Trastuzumabe	0,03	0,3

Mensuração de custos

Os custos diretos foram incluídos na avaliação econômica e foram mensurados em cada estado de saúde: livre de progressão, progressão não metastática, remissão e progressão com metástase 1L e 2L. Foi feita a premissa de que não há custos relacionados à morte. Os recursos considerados foram: aquisição das drogas, infusão da droga, 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. As fontes de custo utilizadas foram o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), DATASUS,

Banco de Preços em Saúde ou a lista de preço da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (47,55-57).

Custos de Estadiamento

A avaliação econômica considerou que, pacientes com o CM HER2-positivo e doença residual, fariam exames de estadiamento para avaliação da doença. Os recursos considerados estão apresentados no Quadro 11.

Quadro 12: Custos de exames de estadiamento de pacientes com CM

Recurso	Custo Unitário (R\$)
Hemograma completo	4,11
Dosagem de glicose	3,68
Dosagem de ureia	1,85
Dosagem de creatinina	1,85
Dosagem de fosfatase alcalina	2,01
Aminotransferases/transaminases	4,02
Eletrocardiograma	5,15
Tomografia computadorizada de tórax	136,41
Tomografia computadorizada de pelve / bacia / abdômen inferior	138,63
Cintilografia de ossos com ou sem fluxo sanguíneo (corpo inteiro)	190,99
Total	488,70

Custo do tratamento

Para o cálculo da posologia por ciclo (3,6mg/kg), o peso médio da população brasileira foi de 65,2 kg e superfície corpórea de 1,67m², de acordo com a média da população feminina fornecido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (48). Sendo assim, seriam necessários 234,36 mg de T-DM1 por ciclo, para cada paciente. O modelo econômico considerou que o T-DM1 será administrado por um total de 14 ciclos a cada 3 semanas, com custo mensal de R\$ 18.058,86 (ICMS 18%, lista negativa) sem compartilhamento de dose (considerando o uso de um frasco de 100 mg e um de 160 mg. Forma que há o menor desperdício possível considerando a posologia). Para fins ilustrativos, também consideramos no modelo econômico um cenário 50 hipotético de compartilhamento de dose de T-DM1 (onde há zero desperdício de mg), o custo mensal é R\$ 16.277,98.

Procedimentos como radioterapia, hormonioterapia e Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APACs) para o tratamento do CM metastático foram retirados do SIGTAP (56). O custo da infusão de T-DM1 ou trastuzumabe foi considerado o valor do procedimento APAC 03.04.05.031-8 “Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER2-positivo em estadio III (adjuvante)” no valor de R\$ 34,10.

Quadro 13: Tratamentos utilizados na avaliação econômica.

Tratamento	Custo Unitário (R\$)	Posologia	Custo mensal (R\$) Sem compartilhamento	Custo mensal (R\$) Com compartilhamento
T-DM1	48,62 ⁽¹⁾	3,6 mg/kg*	18.058,86	16.277,98
Trastuzumabe (150 mg)	417,83 ⁽²⁾	8 mg/kg dose inicial seguido de 6 mg/kg* a cada 3 semanas (97)	R\$ 3.371,32 dose inicial e R\$2.953,49 doses subsequentes. Custo médio mensal de R\$ 3.924,14	Não se aplica
Radioterapia	5.904,00	01 APAC de radioterapia da mama após cirurgia	5.904,00	Não se aplica
Hormonioterapia	79,75	01 procedimento “Hormonioterapia do carcinoma de mama em estádio III” por mês até completar 05 anos de acordo com recomendação das Diretrizes	Cerca de 64% dos pacientes apresentam receptor hormonal positivo e são elegíveis a hormonioterapia logo o custo mensal é de R\$ 51,04 (R\$ 79,75 * 64% de uso) (22, 98)	Não se aplica
Quimioterapia 1L	1.700,00	01 APAC Poliquimioterapia do carcinoma de mama <i>HER2</i> -positivo - 1L ao mês até progressão para 2L ou morte	1.700,00	Não se aplica

Quimioterapia 2L	2.378,90	01 APAC de “Quimioterapia de carcinoma de mama avançado - 2L até a morte		
------------------	----------	--	--	--

Sobrevida livre de evento

Os recursos do manejo da paciente com CM, utilizados por ano, estão descritos no Quadro 14, de tratamento de acordo com as recomendações das DDT de mama, com exceção do tratamento medicamentoso.

Quadro 14: Manejo da paciente com CM livre de evento por ano de tratamento

Ano de tratamento	Recurso	Custo Unitário (R\$)	Porcentagem de uso (%)	Quantidade	Custo total (R\$)
Ano 1 e 2	Mamografia	22,50	100	2	45,00
	Consulta médica em atenção especializada	10,00	100	4	40,00
	Radiografia de tórax (pa e perfil)	9,50	100	2	19,00
	Ultrassonografia de abdômen total	37,95	100	2	75,90
Total					179,90
Ano 3, 4 e 5	Mamografia	22,50	100	2	45,00
	Consulta médica em atenção especializada	10,00	100	2	20,00
	Radiografia de tórax (pa e perfil)	9,50	100	2	19,00
	Ultrassonografia de abdômen total	37,95	100	2	75,90
Total					159,90
Anos subsequentes	Mamografia	22,50	100	1	22,50
	Consulta médica em atenção especializada	10,00	100	1	10,00
	Radiografia de tórax (pa e perfil)	9,50	100	2	19,00
	Ultrassonografia de abdômen total	37,95	100	2	75,90
Total					127,40

Em relação ao tratamento medicamentoso, no estado de saúde SLDI foi considerado 14 ciclos a cada 3 semanas de T-DM1 ou trastuzumabe a não ser que ocorra progressão da doença ou morte. Para pacientes HER 2 positivo RH+ (hormônio positivo), o custo da hormonioterapia foi utilizado o procedimento do SIGTAP: Hormonioterapia do carcinoma de mama em estádio III no valor de R\$ 79,75 (56). O custo médio por ciclo mensal foi de R\$ 51,04.

Recorrência não metastática

No caso de recorrência não metastática os pacientes utilizam a quimioterapia por um período de seis meses em combinação com o trastuzumabe e seguem por mais seis meses de monoterapia com trastuzumabe completando um ano de tratamento. O custo de trastuzumabe foi de R\$ 417,83 o frasco com 150 mg, R\$ 3.371,32 a dose inicial e R\$ 2.953,49 as doses subsequentes (58). Para o custo da quimioterapia assumiu-se o valor da APAC “Quimioterapia do carcinoma de mama avançado -1L” no valor de R\$ 1.700,00. Os valores do tratamento com trastuzumabe foram convertidos para serem utilizados dentro do modelo para o ciclo mensal. Além da terapia medicamentosa também foram considerados a cirurgia e o custo de um procedimento com radioterapia de mama no valor de R\$ 5.904,00.

Além do custo do procedimento de mastectomia também foram utilizados os procedimentos de plástica mamária de ressecção de lesão não palpável e linfadenectomia seletiva guiada (linfonodo sentinel) (56). Para avaliar a proporção de pacientes que realizam a cirurgia conservadora, foi feito um levantamento de dados no DATASUS entre o número total de procedimentos aprovados de “segmentectomia/quadrantectomia/setorectomia de mama em oncologia” (cirurgia conservadora) em relação ao número total de procedimentos cirúrgicos (mastectomia radical, simples ou segmentectomia), no ano de 2019. O total que realiza a cirurgia conservadora foi de cerca de 46%. Uma vez que 84% dos pacientes que apresentam recorrência não metastática realizam a cirurgia conservadora, a proporção de cirurgia conservadora é de cerca de 39%. Desse total, 20% fariam a plástica mamária reconstrutiva de acordo com dados da Sociedade Brasileira de Mastologia, ou seja 8% (39% x 20%) da população em questão (59). O manejo do paciente neste estado de saúde levou também em consideração exames de imagem, consultas, exames laboratoriais entre outros (quadro 15).

Quadro 15: Recursos utilizados em um ano pela paciente em recorrência não metastática

Recurso	Custo Unitário (R\$)	Porcentagem de uso (%)	Quantidade ou diárias	Custo total (R\$)
Consulta médica em atenção especializada	10,00	100	4	40,00
Hemograma completo	4,11	100	2	8,22
Dosagem de glicose	3,68	100	2	7,36
Dosagem de ureia	1,85	100	2	3,70
Dosagem de creatinina	1,85	100	2	3,70
Dosagem de fosfatase alcalina	2,01	100	2	4,02
Aminotransferases/transaminases	4,02	100	2	8,04
Eletrocardiograma	5,15	100	2	10,30
Tomografia computadorizada de tórax	136,41	100	2	272,82
Tomografia computadorizada de pelve / bacia / abdômen inferior	138,63	100	2	277,26
Cintilografia de ossos com ou sem fluxo sanguíneo (corpo inteiro)	190,99	100	2	381,98
Plástica mamária reconstrutiva – pós-mastectomia c/ implante de prótese	315,92	8	1	24,56
Linfadenectomia seletiva guiada (linfonodo sentinel) em oncologia	727,87	38,87	1	282,90
Radioterapia de mama	5.904,00	100	1	5.904,00
Mastectomia radical com linfadenectomia axilar em oncologia	2.462,85	38,87	1	957,23
Ressecção de lesão não palpável de mama com marcação em oncologia (por mama)	1.498,64	38,87	2	1.164,95
Total				9.351,04

Remissão

O custo anual do manejo do paciente em remissão considerou um exame de mamografia, uma consulta na atenção médica especializada, dois exames de radiografia do tórax e duas ultrassonografias de abdômen total com valor total de R\$ 127,40 ao ano.

Metastático não progredido (1L de tratamento)

Para o paciente com doença metastática em 1L foi considerado o esquema terapêutico pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel. Os custos dos tratamentos foram retirados do Banco de Preços em Saúde (BPS) (quadro 16 e 17).

Quadro 16. Manejo do paciente metastático não progredido (1L de tratamento)

Recurso	Custo Unitário (R\$)	Porcentagem de uso (%)	Quantidade e ou diárias	Custo total (R\$)
Tomografia computadorizada de pelve/bacia/abdômen inferior	138,63	50	2	138,63
Ressonância magnética de bacia/pelve/abdômen inferior	268,75	50	2	268,75
Tomografia computadorizada do crânio	97,44	25	1	24,36
Cintilografia de corpo inteiro c/ galio 67 p/ pesquisa de neoplasias	906,80	100	2	1.813,60
Consulta médica em atenção especializada	10,00	100	12	120,00
Atendimento médico em unidade de pronto atendimento	11,00	100	3	33,00
Diária de unidade de terapia intensiva adulto (UTI II)	478,72	25	4	478,72
Tratamento clínico de paciente oncológico - custo médio da internação	1.018,00	40	1	407,20
Hemograma completo	4,11	100	12	49,32
Dosagem de glicose	3,68	100	12	44,16
Dosagem de ureia	1,85	100	12	22,20
Dosagem de creatinina	1,85	100	12	22,20
Dosagem de fosfatase alcalina	2,01	100	12	24,12
Aminotransferases/transaminases	4,02	100	12	48,24
Radioterapia	5.904,00	25	1	1.476,00
Total				4.970,50

Quadro 17: Custo do tratamento em primeira linha.

Medicamento	Preço de aquisição	Esquema posológico	Custo/ciclo
Pertuzumabe 420 mg	5.462,13 ^a	1 frasco-ampola a cada 3 semanas	R\$ 16.386,39
Trastuzumabe 150 mg	R\$ 417,83	6 mg/kg corpóreo a cada 3 semanas	R\$ 1.253,49
Docetaxel	R\$67,20 ^{b,c}	75 mg/m ² a cada 3 semanas	R\$ 106,26
Total			R\$ 17.746,14

^a BPS - Compra por Inexigibilidade de Licitação - Data da compra Junho 19, 2020 pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG); ^b BPS - docetaxel, concentração:40 mg/ml - Data da compra Outubro 5, 2020 pelo Hospital de Clínicas do Triângulo Mineiro; ^c Os cálculos de posologia consideraram mulheres com peso corpóreo de 65,1 kg e altura de 1,58 m. Logo, com uma superfície corporal de 1,69 m².

Metastático progredido (2L de tratamento)

Para o paciente com doença metastática 2L foi considerado o tratamento medicamentoso mensal da APAC de “Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2L” no valor de R\$ 2.378,90.

Quadro 18: Manejo da paciente com doença metastática progredida (2L do tratamento)

Recurso	Custo Unitário (R\$)	Porcentagem de uso (%)	Quantidade e ou diárias	Custo total (R\$)
Tomografia computadorizada de pelve / bacia / abdômen inferior	138,63	50	2	138,63
Ressonância magnética de bacia / pelve / abdômen inferior	268,75	50	2	268,75
Tomografia computadorizada do crânio	97,44	25	1	24,36
Cintilografia de corpo inteiro c/ galio 67 p/ pesquisa de neoplasias	906,80	100	2	1.813,60
Consulta médica em atenção especializada	10,00	100	12	120,00
Atendimento médico em unidade de pronto atendimento	11,00	100	3	33,00
Diária de unidade de terapia intensiva adulto (UTI II)	478,72	25	4	478,72
Tratamento clínico de paciente oncológico - custo médio da internação	1.018,00	40	1	407,20
Hemograma completo	4,11	100	12	49,32
Dosagem de glicose	3,68	100	12	44,16
Dosagem de ureia	1,85	100	12	22,20
Dosagem de creatinina	1,85	100	12	22,20
Dosagem de fosfatase alcalina	2,01	100	12	24,12
Aminotransferases/transaminases	4,02	100	12	48,24
Radioterapia	5.904,00	40	1	2.361,60
Total				5.856,10

Foram considerados custos pelo evento adverso diminuição de contagem de plaquetas conforme quadro 19.

Quadro 19: Custos dos Eventos Adversos

Recurso	Porcentagem de uso (%)	Custo unitário (R\$)
Hemograma completo	100	4,11
Consulta médica em atenção especializada	100	10,00
Pronto-socorro	100	11,00
Tratamento de outras doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos	100	724,21
Total		749,32

Resultados da Análise de Custo Utilidade (ACU)

Cenário: T-DM1 onerado

A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) encontrada pelo demandante foi de R\$ 90.843/ QALY para um cenário sem compartilhamento de frascos, considerando um frasco T-DM1 de 160 mg e um frasco de T-DM1 de 100 mg, em um cenário sem isonomia fiscal e comparado ao medicamento biossimilar (quadro 20). Considerando um cenário com compartilhamento de doses, ou seja, a suposição de que as instituições usarão um mesmo frasco para tratar outros pacientes, sem desperdício, a RCUI foi de R\$ 79.833/ QALY (quadro 21).

Quadro 20: Resultado da ACU sem compartilhamento de dose

Tratamento	T-DM1 (160 mg ou 100 mg)	Trastuzumabe (150mg)	Incremento	Resultado
Preço por mg proposto/utilizado	48,62 (1)	2,78 (1)	-	-
Custo total (R\$)	232.643	110.488	122.156	-
QALY	10,839	9,495	1,345	90.843/ QALY
Anos de vida	13,649	12,036	1,614	75.703/ ano de vida ganho
Anos de vida livre de doença invasiva	13,165	10,973	2,193	55.714/ ano de vida livre de doença

QALY: anos de vida ajustados pela qualidade. (1) Cenário real até a data de submissão, onde temos T-DM1 100% onerado e trastuzumabe biossimilar desonerado.

Quadro 21: Resultado da ACU com compartilhamento de dose

Tratamento	T-DM1 (160 mg ou 100 mg)	Trastuzumabe (150 mg)	Incremento	Resultado
Preço proposto/utilizado (R\$)	48,62 (1)	2,78 (1)	-	-
Custo total (R\$) – 1 frasco de 160 mg e 1 de 100 mg	214.744	107.394	107.351	-
QALY	10,839	9,495	1,345	79.833/ QALY
Anos de vida	13,649	12,036	1,614	66.528/ ano de vida ganho
Anos de vida livre de doença invasiva	13,165	10,973	2,193	48.961/ ano de vida livre de doença

QALY: anos de vida ajustados pela qualidade. (1) Cenário real até a data de submissão, onde temos T-DM1 100% onerado e trastuzumabe biossimilar desonerado.

Cenários hipotéticos

O demandante realizou análises para cenários hipotéticos. Conforme citado previamente, a empresa informa que foi solicitada a desoneração dos impostos ICMS e PIS/COFINS em julho de 2021 para o trastuzumabe entansina. Ao considerarmos um cenário futuro com desoneração de impostos do T-DM1, o custo/mg de aquisição do medicamento seria **de R\$34,64**. Sem compartilhamento de frascos considerando um frasco de T-DM1 de 160 mg® e um frasco de T-DM1 de 100 mg, o RCUI seria de **R\$52.866,85/ QALY**. Já com compartilhamento de frascos, a RCUI passaria a ser de **R\$ 45.602/ QALY**.

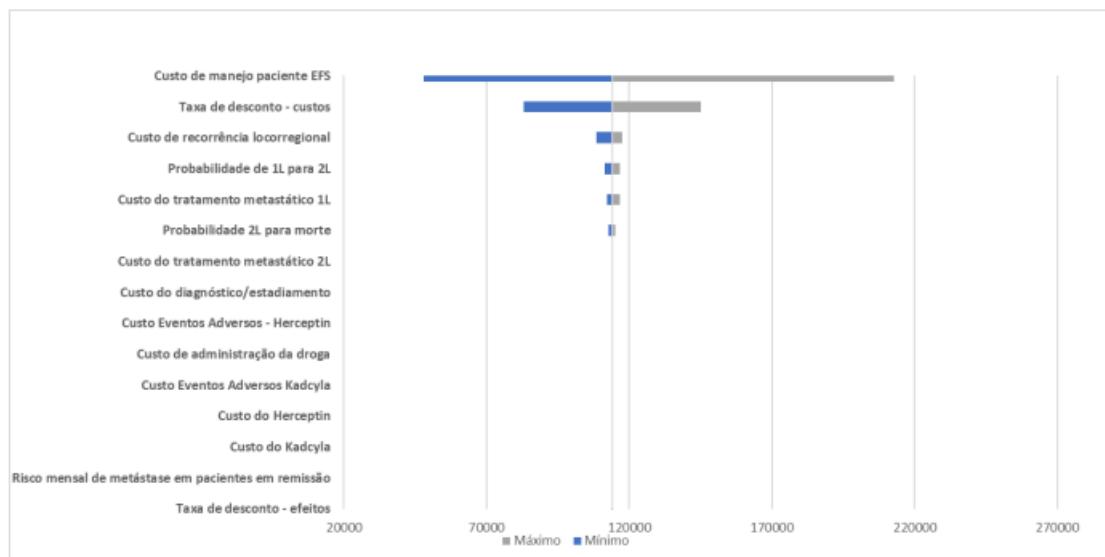
A fim de complementar as informações do modelo econômico, ressalta-se que mediana de sobrevida global e SLDi estimadas, foram respectivamente, em 29,7 e 29,6 anos com uso de T-DM1. Já com uso de trastuzumabe, estes foram estimados em 23,4 e 22,0 anos, respectivamente. Assim, o uso de T-DM1 potencialmente aumenta em 6,3 e 7,6 anos a sobrevida global e SLDi dos pacientes, respectivamente, em relação ao uso de trastuzumabe. Este resultado é traduzido em um aumento absoluto de 3,7% e 10,5% na sobrevida global e SLDi, respectivamente, em 3 anos.

Análise de Sensibilidade Determinística: Custo-Utilidade

O demandante realizou uma análise de sensibilidade determinística para avaliar a incerteza associada ao resultado da análise de custo-utilidade. Os parâmetros variados na análise foram, em geral, de ± 20%, com exceção da taxa de desconto de custos e efeitos para a qual as Diretrizes sugerem uma variação de

0% a 10%. A avaliação mostrou que os parâmetros mais sensíveis foram custo do manejo dos eventos, taxa de desconto dos efeitos, e grau de recorrência locorregional. A variação máxima dos resultados da análise de custo-utilidade foi de R\$ 212 mil por QALY com a aplicação de 10% de desconto nos efeitos e o valor mínimo de R\$ 48 mil por QALY com a aplicação de 0% de desconto nos efeitos.

Figura 12: Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística



Resultado da Análise de Sensibilidade Probabilística

A análise de sensibilidade probabilística mostrou que o T-DM1 apresenta maior efetividade embora tenha maior custo se comparado ao trastuzumabe.

Figura 13: Plano de custo-efetividade incremental.

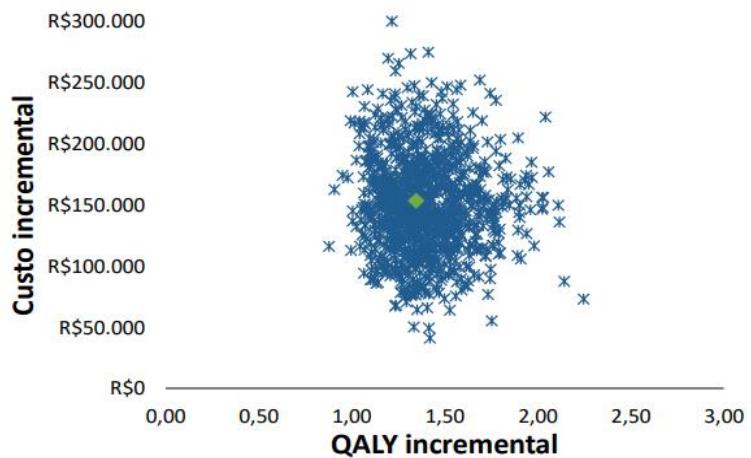
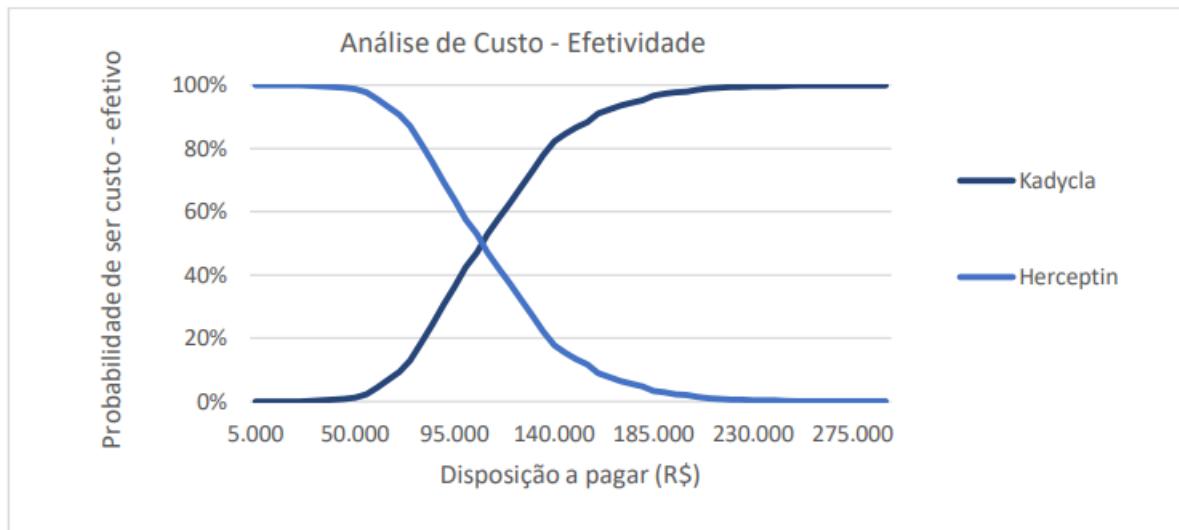


Figura 14: Curva de Aceitabilidade da disposição a pagar



A Figura 14 demonstra a curva de aceitabilidade, mostrando que o T-DM1 passa a ser custo-efetivo a partir de R\$ 110.000, sendo 71,5% a probabilidade de ser mais efetivo considerando um limiar de 3PIB per capita.

Conclusões sobre a análise de custo- utilidade

O modelo de custo-utilidade construído pelo demandante utilizou uma abordagem adequada considerando seis estados de transições. O curso da doença foi simulado utilizando o modelo de Markov dada a cronicidade

da doença. O modelo incluiu seis estados de saúde: SLDi , recorrência não metastática, remissão, metastático 1L, metastático 2L e morte. O horizonte temporal foi de 51 anos (até o final da vida).

Os dados de utilidade foram retirados de estudos clínicos em que a população não representa as pacientes brasileiras do SUS. Essa pode ser uma limitação devido aos diversos protocolos de tratamento disponíveis que podem influenciar na qualidade de vida dos pacientes.

As análises de sensibilidade foram bem conduzidas de acordo com os parâmetros apresentados e foram realizadas de forma determinística e probabilística.

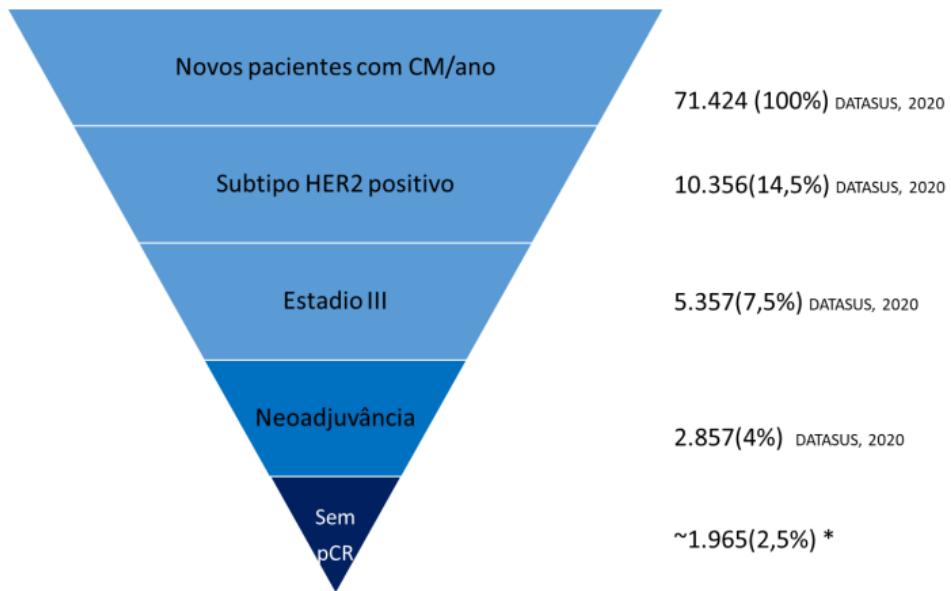
ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante desenvolveu um modelo de impacto orçamentário para avaliar o impacto econômico da incorporação de T-DM1 no SUS. O horizonte temporal foi de 5 anos e sem aplicação da taxa de desconto de 5%, seguindo as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. O mesmo comparador utilizado na análise econômica foi considerado também no impacto orçamentário: trastuzumabe. Os custos de aquisição da droga, infusão, EA, procedimentos, internações, pronto socorro entre outros foram considerados os mesmos da análise de custo-utilidade.

População elegível

Foi definida aquela com câncer de mama HER2 positivo, fez tratamento neoadjuvante no SUS (estadio III) e não atingiu pCR, ou seja, possui doença residual. A fim de estimar esse número no SUS, foi identificado no DATASUS as pacientes com CM HER2 positivo que utilizaram a APAC 03.04.04.018-5. O demandante destaca que não são todas as pacientes em estadio III que fazem tratamento neoadjuvante no SUS, algumas fazem a “cirurgia upfront” (por decisões médicas), sem passarem pelo tratamento neoadjuvante. A partir dos números extraídos do DATASUS das APAC de neoadjuvância (03.04.04.018-5), foi aplicado a taxa de pacientes que não atingem o pCR pós tratamento neoadjuvante. Foi utilizado a taxa de 68,8% de pacientes que não atingiram pCR, baseado na média dos resultados dos estudos NOAH (30), NeoSphere (60) e HANNAH (61). Estes estudos foram considerados por utilizarem tratamento com trastuzumabe associado a docetaxel na neoadjuvância, semelhante ao padrão de tratamento no SUS.

Figura 15: Percentual de pacientes da população elegível em relação ao total de novos pacientes com CM no DATASUS



Fonte: Elaboração própria com base em dados extraídos do DATASUS e literatura (pCR negativo)

Fonte: dossiê do demandante

A fim de projetar a população elegível em 5 anos, foi realizada uma análise da série histórica das APAC de neoadjuvância entre 2013 e 2020, considerando novos casos e então, a partir de uma regressão linear estimou-se a população elegível para 2023 a 2027.

Quadro 22: Pacientes identificados em tratamento de neoadjuvância, com base em série histórica do DATASUS

População	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Pacientes em neoadjuvância	753	1.247	1.628	1.938	2.092	2.564	3.189	3.867
Novos pacientes em neoadjuvância	745	977	1.235	1.432	1.556	1.894	2.418	2.861

Quadro 23: População elegível ao tratamento adjuvante com TDM--1

Ano	Número de pacientes elegíveis
2023	2.185
2024	2.240
2025	2.287
2026	2.520
2027	2.563

Cenários propostos

Três cenários de *market - share* foram propostos simulando a entrada de T-DM1 no SUS .O cenário base considerou *share* do produto no mercado privado, onde o T-DM1 já pode ser usado na doença residual para pacientes em estádios II e III. Com base em pesquisa pela IQVIA realizada em 2021, o share atual (2021) é de 63% de T-DM1 para pacientes com doença residual pós neoadjuvância, independente do estádio. Sendo assim, foi considerado base o cenário de 40%,45%,50%,60% a 70% de *market- share* do produto no SUS em 5 anos. O cenário 2 e 3 apresentam *market-shares* de T-DM1 variando de 55%,65%,75%,85%, 95% e 75%,80%,85%,90% a 100%, respectivamente, para fins comparativos.

Os Quadros 24 a 26 mostram os resultados por cenários, sem compartilhamento de dose, entendendo este ser o padrão mais próximo à realidade atual de distribuição de medicamentos oncológicos de compra centralizada do SUS. As análises foram realizadas considerando o tratamento com um frasco de 100 mg de T-DM1 e outro de 160 mg (devido a posologia de 234,36 mg/paciente, considerou-se esta ser a combinação de menor desperdício). As análises de impacto orçamentário consideraram T-DM1 onerado, visto que a desoneração ainda não foi aplicada.

Quadro 24: AIO no cenário –base (*Market-share* de 40% a 70%)

Ano	Cenário Atual: sem a incorporação de T-DM1 (R\$)	Cenário Base: com a incorporação de T-DM1 (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$) onerado	Impacto Orçamentário (R\$) desonerado
2023	R\$ 83.855.012,44	R\$ 215.430.359,43	R\$ 131.575.346,98	R\$ 86.949.205,58
2024	R\$ 118.710.969,18	R\$ 264.082.491,62	R\$ 145.371.522,45	R\$ 93.897.055,58
2025	R\$ 153.749.942,31	R\$ 329.966.473,60	R\$ 176.216.531,29	R\$ 111.981.375,93
2026	R\$ 184.893.098,32	R\$ 392.347.957,78	R\$ 207.454.859,46	R\$ 130.180.014,63
2027	R\$ 211.281.805,77	R\$ 432.599.064,08	R\$ 221.317.258,31	R\$ 136.800.395,38
Total	R\$ 752.490.828,03	R\$ 1.634.426.346,51	R\$ 881.935.518,48	R\$ 559.808.047,10

Quadro 25: AIO no cenário 2 (*Market-share* de 55% a 95%)

Ano	Cenário A: sem a incorporação de T-DM1 (R\$)	Cenário B: com a incorporação de T-DM1 (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$) onerado	Impacto Orçamentário (R\$) desonerado
2023	R\$ 83.855.012,44	R\$ 264.771.114,54	R\$ 180.916.102,10	R\$ 119.555.157,68
2024	R\$ 118.710.969,18	R\$ 329.136.180,13	R\$ 210.425.210,95	R\$ 136.073.203,25
2025	R\$ 153.749.942,31	R\$ 393.383.231,11	R\$ 239.633.288,80	R\$ 152.039.895,13
2026	R\$ 184.893.098,32	R\$ 454.448.635,37	R\$ 269.555.537,05	R\$ 168.503.816,90
2027	R\$ 211.281.805,77	R\$ 511.623.830,31	R\$ 300.342.024,54	R\$ 185.640.567,70
Total	R\$ 752.490.828,03	R\$ 1.953.362.991,47	R\$ 1.200.872.163,45	R\$ 761.812.640,66

Quadro 26: AIO no cenário 3 (*Market-share* de 75% a 100%)

Ano	Cenário A: sem a incorporação de T-DM1 (R\$)	Cenário B: com a incorporação de T-DM1 (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$) onerado	Impacto Orçamentário (R\$) desonerado
2023	R\$ 83.855.012,44	R\$ 330.558.788,04	R\$ 246.703.775,59	R\$ 163.029.760,47
2024	R\$ 118.710.969,18	R\$ 376.527.459,14	R\$ 257.816.489,96	R\$ 166.306.326,63
2025	R\$ 153.749.942,31	R\$ 422.460.381,69	R\$ 268.710.439,38	R\$ 169.437.926,56
2026	R\$ 184.893.098,32	R\$ 465.827.175,64	R\$ 280.934.077,32	R\$ 173.938.138,33
2027	R\$ 211.281.805,77	R\$ 523.690.591,54	R\$ 312.408.785,76	R\$ 191.670.410,14
Total	R\$ 752.490.828,03	R\$ 2.119.064.396,04	R\$ 1.366.573.568,01	R\$ 864.382.562,13

Análise de impacto orçamentário com compartilhamento de dose

Para fins comparativos, considerando um contexto sem desperdício de ampolas por parte das instituições, apresenta-se também os mesmos cenários descritos acima, porém considerando o compartilhamento de dose do T-DM1 nos quadros abaixo. O compartilhamento de dose é possível do ponto de vista da medicação, desde que seguidas as orientações de armazenamento e manipulação previstas em bula.

Quadro 27: AIO no cenário –base (*Market-share* de 40% a 70%) com compartilhamento de dose

Ano	Cenário A: sem a incorporação de T-DM1 (R\$)	Cenário B: com a incorporação de T-DM1 (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$) onerado	Impacto Orçamentário (R\$) desonerado
2023	R\$ 78.593.248,45	R\$ 196.940.086,52	R\$ 118.346.838,07	R\$ 78.121.520,77
2024	R\$ 113.039.371,15	R\$ 243.211.130,40	R\$ 130.171.759,25	R\$ 83.773.466,73
2025	R\$ 147.620.131,30	R\$ 304.937.794,78	R\$ 157.317.663,48	R\$ 99.417.082,68
2026	R\$ 178.358.523,89	R\$ 363.137.875,05	R\$ 184.779.351,16	R\$ 115.124.994,88
2027	R\$ 204.410.642,94	R\$ 400.997.433,84	R\$ 196.586.790,90	R\$ 120.404.590,91
Total	R\$ 722.021.917,73	R\$ 1.509.224.320,59	R\$ 787.202.402,86	R\$ 496.841.655,96

Quadro 28: AIO no cenário 2 (*Market-share* de 55% a 95%) com compartilhamento de dose

Ano	Cenário A: sem a incorporação de T-DM1 (R\$)	Cenário B: com a incorporação de T-DM1 (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$) onerado	Impacto Orçamentário (R\$) desonerado
2023	R\$ 78.593.248,45	R\$ 241.320.150,79	R\$ 162.726.902,35	R\$ 107.417.091,06
2024	R\$ 113.039.371,15	R\$ 301.505.285,82	R\$ 188.465.914,66	R\$ 121.446.158,80
2025	R\$ 147.620.131,30	R\$ 361.488.563,47	R\$ 213.868.432,17	R\$ 134.913.094,71
2026	R\$ 178.358.523,89	R\$ 418.282.031,52	R\$ 239.923.507,63	R\$ 148.837.041,72
2027	R\$ 204.410.642,94	R\$ 471.192.427,12	R\$ 266.781.784,18	R\$ 163.391.655,62
Total	R\$ 722.021.917,73	R\$ 1.793.788.458,72	R\$ 1.071.766.540,99	R\$ 676.005.041,91

Quadro 29: AIO no cenário 3 (*Market-share de 75% a 100%*) com compartilhamento de dose

Ano	Cenário A: sem a incorporação de T-DM1 (R\$)	Cenário B: com a incorporação de T-DM1 (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$) onerado	Impacto Orçamentário (R\$) desonerado
2023	R\$ 78.593.248,45	R\$ 300.493.569,83	R\$ 221.900.321,38	R\$ 146.477.851,45
2024	R\$ 113.039.371,15	R\$ 343.839.775,77	R\$ 230.800.404,61	R\$ 148.314.551,24
2025	R\$ 147.620.131,30	R\$ 387.163.541,70	R\$ 239.543.410,40	R\$ 150.060.694,61
2026	R\$ 178.358.523,89	R\$ 427.972.798,56	R\$ 249.614.274,66	R\$ 153.169.781,35
2027	R\$ 204.410.642,94	R\$ 481.542.259,12	R\$ 277.131.616,18	R\$ 168.299.901,91
Total	R\$ 722.021.917,73	R\$ 1.941.011.944,97	R\$ 1.218.990.027,24	R\$ 766.322.780,56

Avaliação da AIO

A principal limitação do estudo realizado pelo demandante diz respeito à estimativa da população-alvo. A falta de registros de pacientes somente em estádio III e do número de pacientes em tratamento via demanda judicial ou participantes de pesquisas clínicas pode ter subestimado a população-alvo.

Apesar dessa limitação a análise de impacto orçamentário foi bem elaborada pelo demandante que foi criterioso no desenvolvimento da análise propondo cenários de difusão mais agressivos para a incorporação da tecnologia e considerando o aproveitamento de doses para mais pacientes.

MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo inicial para pacientes (65stádio III) com doença residual pós tratamento neoadjuvante. A busca foi realizada no dia 14 de abril de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. ClinicalTrials: HER2 | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Breast Cancer | Studies with Female Participants | Phase 3, 4; e
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (Metastatic breast cancer) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status) AND Any Text ("HER2").

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **duas** tecnologias para tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo inicial para pacientes (66stádio III) com doença residual pós tratamento neoadjuvante (Quadro 30).

Quadro 30: Medicamentos potenciais para o tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo inicial para pacientes (estadio III) com doença residual pós tratamento neoadjuvante.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a indicação em análise
Atezolizumabe	Inibidor de PD-L1	Intravenosa	Fase 3	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Trastuzumabe deruxteca	Inibidor de topoisomerase I; Inibidor do receptor de tirosina quinase Erbb2	Intravenosa	Fase 3	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 25 de abril de 2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

O atezolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado com domínio Fc projetado visando a proteína ligante 1 de morte celular programada (PD-L1) (62). Os estudos de fase 3 estão avaliando a eficácia e segurança do atezolizumabe em comparação com placebo quando administrado em combinação com doxorrubicina e ciclofosfamida, seguido de paclitaxel, trastuzumabe e pertuzumabe, alguns participantes, que não apresentaram resposta patológica completa terão a opção de receber trastuzumabe entansina. A previsão de conclusão dos estudos é a partir de agosto de 2023 (63). Até a última atualização desta seção, o medicamento ainda não possuía registro nas agências pesquisadas, para a indicação clínica em análise (64-66).

O trastuzumabe deruxteca é um anticorpo direcionado a HER2-conjugado, composto pelo anticorpo anti-HER2 humanizado trastuzumabe ligado através de um ligante de peptídeo enzimaticamente clivável a um derivado de exatecano, inibidor de topoisomerase I (62). Apesar desse medicamento ter um registrado recente, este não inclui a população analisada neste relatório (64-66). Os estudos de fase 3 estão avaliando a eficácia e segurança do trastuzumabe deruxteca em comparação com trastuzumabe entansina em pacientes com câncer de mama primário (CM) HER2-positivo que não alcançam resposta completa após terapia neoadjuvante. A previsão de conclusão dos estudos é a partir de junho de 2026(63).

RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Em junho de 2020 a agência NICE publicou a recomendação favorável de T-DM1 para o tratamento adjuvante de CM inicial HER2-positivo como uma opção para o tratamento adjuvante em adultos com doença invasiva residual na mama ou nódulos linfáticos após tratamento neoadjuvante à base de taxano e terapia direcionada a HER2. O NICE considerou que as evidências apresentadas demonstraram que T-DM1 aumentou o tempo que as pacientes permanecem livres da doença em comparação com o trastuzumabe, em pacientes com doença invasiva residual após terapia neoadjuvante e cirurgia. No entanto, considerou que ainda não se pode afirmar se o trastuzumabe entansina aumenta o tempo de vida porque os resultados de Sobrevida Global do estudo ainda não estão disponíveis. As estimativas de custo- efetividade foram consideradas dentro do que o NICE espera de um uso aceitável dos recursos do NHS, apesar das incertezas consideradas.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Em janeiro de 2020 foi publicada recomendação da incorporação de T-DM1 no tratamento adjuvante do CM inicial com doença residual. O comitê reconheceu que existe uma necessidade de tratamentos com maior eficácia para os pacientes com CM HER2-positivo no tratamento inicial e que novas terapias efetivas, com perfil de segurança aceitável, que diminuam a recorrência da doença, e aumentem as chances de cura. O CADTH recomenda o tratamento máximo de 14 ciclos de T-DM1 até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A recomendação positiva foi feita com base nos resultados do estudo KATHERINE (39), comprovando benefício clínico adicional comparado ao trastuzumabe. A avaliação econômica concluiu que T-DM1 foi dominante se comparado ao trastuzumabe. Portanto, a terapia apresentou menor custo e maior efetividade.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

Em novembro de 2019, o PBAC fez a avaliação dos dados clínicos e econômicos de TDM1 e recomendou o medicamento para o tratamento adjuvante de pacientes com doença residual. O comitê reconheceu que existe uma alta necessidade médica para esta população em específico e que o T-DM1 se apresentou como uma nova e efetiva opção de tratamento neste cenário.

IMPLEMENTAÇÃO

A incorporação de T-DM1 implicaria na substituição do trastuzumabe para um grupo específico de pacientes, sendo estes aqueles em estadio III, com doença residual, e que portanto possuem um maior risco de recorrência. Visto que o fluxo para tratamento deste grupo de pacientes já existe, incluindo a avaliação patológica pós tratamento neoadjuvante, a qual se faz necessária para identificação do perfil de paciente, entende-se que para a incorporação do T-DM1 não seria necessária criação de APAC ou fluxo específico para sua disponibilização. A APAC existente (03.04.05.031-8) atenderia a necessidade de pacientes que utilizariam T-DM1 por eventual compra centralizada, visto que o manejo de infusão desse medicamento seria muito similar ao já estabelecido para trastuzumabe.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo principal do tratamento de CA de mama na doença inicial busca a erradicação do tumor e evitar o risco de recorrência. Pacientes com CM inicial HER2 positivo com doença residual tem maior risco de recorrência e morte. Segundo a DDT de Câncer de Mama do Ministério da Saúde, o uso de terapia adjuvante é responsável, pelo menos em parte, pela redução da mortalidade por câncer de mama, vista em quase todos os países ocidentais. Para avaliação da evidência clínica, foram consideradas cinco publicações do ensaio clínico KATHERINE. No cenário adjuvante, através do estudo KATHERINE, o T-DM1 demonstrou uma melhora estatisticamente significante na sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) em comparação ao trastuzumabe, com redução de 50% do risco de recorrência. O estudo KATHERINE foi classificado com um risco moderado de viés.

A análise econômica realizada baseou-se em modelo de custo-utilidade. A avaliação de custo-utilidade, em um cenário onerado, mostrou que T-DM1 apresentou um custo incremental e maior efetividade se comparado ao trastuzumabe. O resultado foi de R\$ 90.843 mil por QALY sem compartilhamento de dose e de R\$ 79.833 mil por QALY com compartilhamento de dose. O impacto econômico estimado da incorporação de T-DM1, em um cenário onerado com *market share*, de 40% a 70% (cenário base, considerando dados de mercado) e sem compartilhamento de dose, foi de R\$881.936 milhões acumulados em 5 anos e de R\$ 787.202.402,86 com compartilhamento de dose.

PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente durante o período de 16/12/2021 a 2/1/2022 e nove pessoas se inscreveram. A definição das representantes titular e suplente ocorreu por sorteio, dando preferência às pessoas inscritas como pacientes.

A participante relatou que em 2016, quando tinha o câncer de mama em estágio inicial, começou a utilizar o trastuzumabe junto com quimioterapia. Entretanto, declarou que após um ano de tratamento teve a progressão da doença para os ossos, pulmão e cabeça.

Assim, ela informou ter iniciado o tratamento com trastuzumabe entansina em 2017, também por meio de judicialização, quando a doença já havia avançado para o estágio metastático. A paciente destacou que o acesso ao trastuzumabe entansina demorou cerca de seis meses, período em que o seu quadro se agravou ainda mais, com piora dos sintomas (dor ao respirar, fadiga, mal-estar) e comprometimento de atividades cotidianas como o cuidado com a filha pequena e o exercício profissional.

Ela relatou que foi afastada do trabalho, tendo sido aposentada aos 35 anos de idade em virtude das limitações físicas e psicológicas que a impediam de desempenhar as funções laborais. Na sua concepção, este foi um dos principais impactos sociais do câncer de mama na sua vida.

Na perspectiva da paciente, a terapia com trastuzumabe entansina, administrada de 21 em 21 dias, há cinco anos, apresentou benefícios como controle da doença e da metástase, crescimento do cabelo, redução de enjoos, fadiga e cansaço, ausência de internações hospitalares, aumento da expectativa de vida e melhora da qualidade de vida, possibilitando-lhe a retomada de atividades corriqueiras como o cuidado parental, caminhadas e trabalho voluntário. Ao ser questionada pelo Plenário da Comissão se fazia uso de algum outro medicamento em conjunto com o trastuzumabe entansina, a participante informou que não.

O vídeo da 108^a Reunião pode ser acessado em: <https://youtu.be/IzKyDB9i7S0?t=5332>

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Os membros do Plenário, presentes na 108^a Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de maio de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS do trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo inicial para pacientes (estádio III) com doença residual pós tratamento neoadjuvante.

REFERÊNCIAS

1. A A. Breast Cancer Statistics: Recent Trends. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance - Advances in Experimental Medicine and Biology 2019;1152.

2. Azamjah N S-ZYaZF. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(7):2015–20.
3. Breyer JZ, Wendland EM, Kops NL, Caleffi M, Hammes LS. Assessment of potential risk factors for breast cancer in a population in Southern Brazil. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(1):125-31.
4. Rocha-Brischiliari SC, Oliveira RR, Andrade L, Brischiliari A, Gravena AA, Carvalho MD, et al. The Rise in Mortality from Breast Cancer in Young Women: Trend Analysis in Brazil. *PLoS One.* 2017;12(1):e0168950. 3;54(14):15–8.
5. World Health Organization. Breast Cancer. [https://wwwwhoint/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/](https://wwwwhooint/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/). 2020.
6. Tiezzi DG OF, Carrara HHA, Cândido Dos Reis FJ, Andrade JM. Current Breast Cancer Screening Scenario in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(11):633-5.
7. Instituto Nacional de Câncer I. Câncer de mama. <https://wwwincagovbr/tipos-decancer/cancer-de-mama>. 2020.
8. Wuerstlein R HN. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2017;12(2):81-92.
9. Coughlin S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance - Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2018;1152.
10. Mothaffar F, Rimawi RS, and C. Kent Osborne. Targeting HER2 for the Treatment of Breast Cancer Annual Review of Medicine. 2015;11(1):111-28.
11. Waks AG WE. Breast Cancer Treatment - A Review. *JAMA.* 2019;321(3):316.
12. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
13. Sheng Z, Wang J, Li M, Luo X, Cai R, Zhang M. An overview protocol of biomarkers for breast cancer detection. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(24):e16024.
14. Filippo Montemurro, Imperia Nuzzolese & Riccardo Ponzone (2020) Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in early breast cancer?, *Expert Opinion on Pharmacotherapy,* 21:9, 1071- 1082, DOI: 10.1080/14656566.2020.1746273
15. Ullah M. Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance - Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2019;1152.
16. Kulkarni A SA, Paddock LE, Hill SM, Plascak JJ, Llanos AAM. . Breast Cancer Incidence and Mortality by Molecular Subtype: Statewide Age and Racial/Ethnic Disparities in New Jersey. . *Cancer Health Disparities.* 2019;3:e1-e17.
16. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1652-4.
17. Edge SB BD, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* Springer. 2010:347-76.
18. Goldhirsch A WE, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206–23.
19. Brasil. Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de mama - Portaria conjunta Nº 5 de 18 de abril de 2019. http://conitecgovbr/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIACONJUNTA-N--5pdf. 2019.
20. Gonzalez-Angulo AM LJ, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5700-6.
21. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast.* 2019;44:113-9.
22. Sambi M QB, Harless W, and Szewczuk MR. Therapeutic Options for Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance - Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2019;1152.
23. Wang, Ru et al. "The Clinico pathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer." *BMC cancer* vol. 19,1 1091. 12 Nov. 2019, doi:10.1186/s12885-019-6311-z
24. Tripathy D. et al., Increasing proportion of de novo compared with recurrent HER2-positive metastatic breast cancer: Early results from the systemic therapies for HER2-positive metastatic breast cancer registry

- study [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2014 Dec 9-13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2015;75(9 Suppl):Abstract nr P3-07-14. Disponível em: https://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/P3-07-14
25. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744-52.
 26. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. AJCC 8th Edition Breast Cancer Staging System. Chicago, Illinois: The American College of Surgeons; 2018. p. 50.
 27. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
 28. US Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: pathologic complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: use as an endpoint to support accelerated approval. In: Food and Drug Administration, editor. 2014.
 29. European Medicines Agency. The role of the pathological complete response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies. In: Committee for Medicinal Products for Human Use, editor. 2014.
 30. Gianni L, Eiermann W, Semiglavov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2- negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640-7.
 31. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, Holmes E, Di Cosimo S, Swaby RF, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *The Lancet Oncology.* 2014;15(10):1137-46.
 32. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011;29(25):3351-7.
 33. Caparica R, Lambertini, M., Pondé, N., Fumagalli, D., de Azambuja, E., & Piccart, M. (Post-neoadjuvant treatment and the management of residual disease in breast cancer: state of the art and perspectives. *Therapeutic advances in medical oncolog.* 2019;11.
 34. Sociedade Brasileira Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. MAMA: DOENÇA LOCALIZADA - NEOADJUVÂNCIA. Brasil: SBOC; 2020.
 35. Gradishar W SK. NCCN Guidelines Update: Breast Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2016;15(5.5):552-5.
 36. Mata VE RR, Leme-Souza R. Custo do tratamento de câncer HER-2 positivo no SUS. Primeiro Congresso da REBRATS. 2019
 37. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Apr 28;106(5).
 38. Schettini F, Buono G, Cardalesi C, Desideri I, De Placido S, Del Mastro L. Hormone receptor/human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: where we are now and where we are going. *Cancer Treat Rev.* 2016 May;46:20-6.
 39. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England journal of medicine.* 2019;380(7):617-28.
 40. ANVISA ANdVS. Kadcyla - Bula do Profissional. http://wwwanvisagovbr/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBulaasp. 2020.
 41. Huang, CS., Yang, Y., Kwong, A. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab in Chinese patients with residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy for HER2-positive breast cancer in the phase 3 KATHERINE study. *Breast Cancer Res Treat* **187**, 759–768 (2021)
 42. Conte P, Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, von Minckwitz G, Mano MS, Untch M, Huang CS, Wolmark N, Rastogi P, D'Hondt V, Redondo A, Stamatovic L, Bonnefoi H, Castro-Salguero H, Fischer HH, Wahl T, Song C, Boulet T, Trask P, Geyer CE Jr. Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant

- trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Cancer*. 2020 Jul 1;126(13):3132-3139. doi: 10.1002/cncr.32873. Epub 2020 Apr 14.
43. Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer CE Jr, von Minckwitz G, Wolmark N, Pivot X, Kuemmel S, DiGiovanna MP, Kaufman B, Kunz G, Conlin AK, Alcedo JC, Kuehn T, Wapnir I, Fontana A, Hackmann J, Polikoff J, Saghatelian M, Brufsky A, Yang Y, Zimovjanova M, Boulet T, Liu H, Tesarowski D, Lam LH, Song C, Smitt M, Loibl S. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol*. 2021 Aug;32(8):1005-1014.
44. Higgins JPT, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). [Internet]. [citado 26 de junho de 2020]. Disponível em: [/handbook/current/chapter-08](#)
45. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008.
46. Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Tecnologia; DdCe. Diretrizes Metodológicas - Diretriz de Avaliação Econômica. 2014;2º edição.
47. CMED. Listas de preços de medicamentos 2020 [Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>]
48. Estatística; IBGE. Total de pessoas de 18 anos ou mais de idade e percentis das medidas antropométricas, por sexo, segundo grupos de idade. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>
49. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(14):1273-83
50. Estatística; IBGE. Tábua completa de mortalidade para o Brasil - Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil 2017 [Available from: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3097/tcmb_2017.pdf]
51. Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;91(5):977-85.
52. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* (London, England). 2017;389(10075):1195-205.
53. Marty M, Cognetti F, Maraninchini D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(19):4265-74.
54. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British journal of cancer*. 2006;95(6):683-90
55. DATASUS. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS - PROCEDIMENTOS HOSPITALARES DO SUS - POR LOCAL DE INTERNAÇÃO - BRASIL 2020 [Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>]
56. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos MeDGS. Tabela Unificada 2020 [Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>]
57. Saúde BdPe. RELATÓRIO PÚBLICO (medicamentos, materiais médico-hospitalares e gases medicinais) 2020 [Available from: <https://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>]

- 58.União; PdT-CGd. Contrato 2020.
59. Chaudary MA, Nagadowska M, Smith P, Gregory W, Fentiman IS. Local recurrence after breast conservation treatment: outcome following salvage mastectomy. *The Breast*. 1998;7(1):33- 8.
60. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791-800.
61. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Longterm 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2018;89:27-35.
62. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
63. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
64. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
65. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: www.fda.gov.
66. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

