



Brasília, DF | Dezembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Trastuzumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1^a linha)

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@sauda.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Perspectiva do Paciente

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

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Monitoramento do horizonte tecnológico

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Marco Legal

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

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado 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.

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

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

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) 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 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do trastuzumabe.	15
Quadro 2. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	18
Quadro 3. Características dos participantes incluídos no estudo, segundo alternativa avaliada.	20
Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) proveniente do estudo ToGA do trastuzumabe mais quimioterapia comparado com quimioterapia isolada para câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1 ^a linha).	34
Quadro 5. Características da avaliação econômica.	36
Quadro 6. Características da análise de impacto orçamentário.	45
Quadro 7. Recomendações de agências internacionais de ATS.	53
Quadro 8 - Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2 positivo, não tratados anteriormente.....	56

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preço unitário de compras públicas e preço CMED.....	17
Tabela 2. Resultados de eficácia nos desfechos secundários.....	24
Tabela 3. Resumo dos tempos medianos para deteriorações definitivas de 10% dos itens da escala para EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-ST022 e escala visual analógica	28
Tabela 4. Resumo das diferenças médias nos estados de saúde e Q-TWiST.....	30
Tabela 5. Eventos adversos.....	32
Tabela 6. Custo utilizados na análise de custo-efetividade impacto orçamentário.....	41
Tabela 7. Custos, desfechos e RCEI por paciente, comparando trastuzumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada.....	44
Tabela 8. Custos, desfechos e RCEI por paciente, comparando trastuzumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada.....	45
Tabela 9. População elegível.....	46
Tabela 10. Market share adotado na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS.....	46
Tabela 11 - Número de pacientes tratados no cenário atual e alternativo.....	47
Tabela 12 - População elegível (ampliação do teste FISH).....	48
Tabela 13 - Impacto orçamentário anual (análise principal).....	49
Tabela 14. Impacto orçamentário anual (preço do trastuzumabe com PDP)	50
Tabela 15. Impacto orçamentário anual (testes de biomarcadores).....	51

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sobrevida global (OS) população de análise primária.....	22
Figura 2. Sobrevida livre de progressão (SLP) população de análise primária.....	23
Figura 3. Alteração das pontuações iniciais do estado de saúde global. (A) Análise inicial, (B) Análise de acompanhamento.....	25
Figura 4. Kaplan-Meier traça o tempo para uma deterioração definitiva de 10% no estado de saúde global da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (QLQ-C30) na população completa (A) e para pacientes com alto nível de expressão HER2 (B).	26
Figura 5. Proporções de pacientes com pontuações de estado de saúde global QLQ-C30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer melhorando em pelo menos 10%, piorando em pelo menos 10% e sem alteração (melhora ou piora em 10%).	29
Figura 6. Tempo gasto (meses) em estados de saúde TWiST ajustados pela qualidade (Q-TWiST). (A) Análise não ajustada - a: comparação de OS; b: comparação de PFS; c: comparação do TWiST. (B) Análise ajustada pela utilidade - c: comparação do TWiST; d: comparador.	30
Figura 7. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade.....	38
Figura 8. Análise de impacto orçamentário comparando trastuzumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada.....	49

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITO DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	12
4.2 Diagnóstico da doença	12
4.3 Tratamento	13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
5.1 Características gerais	15
5.2 Preço da tecnologia	17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
6.1 Características dos estudos e participantes incluídos	19
6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia	21
6.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia	30
6.4 Qualidade geral das evidências	32
6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	35
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	36
7.1 Avaliação econômica	36
7.2 Impacto orçamentário	45
8. ACEITABILIDADE	52
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	52
10. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	52
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE	54
13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	55
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	58
15. REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas	63
APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros	71
APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos	72
APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos	73
APÊNDICE 5 – Análises da sobrevida global em subgrupos pré-especificados	75
APÊNDICE 6 – Avaliação do risco de viés do estudo incluído	78
APÊNDICE 7 – Curvas extraídas	79
APÊNDICE 8 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida e curvas de extrapolação para avaliação econômica	80
APÊNDICE 9 – Custos da avaliação econômica e análise de impacto orçamentário	84
APÊNDICE 10 – Análises de sensibilidade da avaliação econômica	85
APÊNDICE 11 – Análises de sensibilidade da análise de impacto orçamentário	87

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da proposta de incorporação do trastuzumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogastrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1^a linha) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) de Adenocarcinoma de Estômago. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário associados ao tratamento com trastuzumabe para a referida população.

2. CONFLITO DE INTERESSE

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Trastuzumabe.

Indicação: Adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1^a linha).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: O câncer gástrico (estômago) é o câncer que se origina em qualquer parte ou na parede do estômago. Tumores com níveis aumentados de HER2 são chamados de HER2-positivos, apresentam características mais agressivas e pior prognóstico. Apesar dos benefícios das quimioterapias combinadas, o prognóstico do câncer gástrico ou gastroesofágico avançado permanece ruim, representando uma necessidade médica não atendida. Desta forma, a disponibilidade de opções terapêuticas com diferentes mecanismos de ação e diferentes perfis de toxicidade é necessária para pacientes com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente. Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra o HER2 que inibe a proliferação de células tumorais humanas que superexpressam essa molécula. Assim, o objetivo do presente relatório foi analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, e evidências econômicas sobre o uso do trastuzumabe adicionado à quimioterapia para o tratamento de pacientes com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente.

Pergunta: Em adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente, o trastuzumabe combinado à quimioterapia é eficaz e seguro quando comparado com quimioterapia e/ou melhor cuidado de suporte, como primeira linha de tratamento?

Evidências clínicas: Foram incluídas duas publicações que reportaram os resultados do ensaio clínico randomizado (ECR) ToGA. A sobrevida global (SG) mediana foi de 13,8 meses (IC95%: 12–16) em pacientes designados para trastuzumabe combinado à quimioterapia em comparação com 11,1 meses (IC95%: 10–13) naqueles designados apenas para quimioterapia (HR: 0,74; IC95%: 0,60–0,91; p:0,0046), correspondendo a uma redução de 26% no risco relativo de morte. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 6,7 meses (IC95%: 6–8) no grupo que recebeu trastuzumabe combinado à quimioterapia em comparação com 5,5 meses (IC95%: 5–6) no grupo tratado com quimioterapia isolada (HR: 0,71; IC95%: 0,59–0,85; p:0,0002), correspondendo a uma diminuição de 29% no risco relativo de progressão ou morte. A taxa global de resposta tumoral (OR: 1,70; (IC 95%: 1,22–2,38; p:0,0017), tempo até progressão (HR: 0,69; IC 95% 0,57–0,84; p: 0,0003) e a duração da resposta (HR: 0,53; IC 95% 0,39–0,73; p<0,0001) refletiram uma maior eficácia relativa do tratamento com trastuzumabe combinado à quimioterapia em comparação à quimioterapia isolada. Os eventos adversos mais comuns em ambos os grupos foram náuseas (trastuzumabe + quimioterapia, 197 [67%] vs. quimioterapia isolada, 184 [63%]), vômitos (147 [50%] vs. 134 [46%]) e neutropenia (157 [53%] vs. 165 [57%]). As taxas de eventos adversos de grau 3 ou 4 (201 [68%] vs. 198 [68%]) e eventos adversos cardíacos (17 [6%] vs. 18 [6%]) não diferiram entre os grupos.

Avaliação econômica (AE): Em análise de sobrevida particionada com horizonte temporal de 5 anos (*lifetime*), os resultados do modelo econômico sugeriram que trastuzumabe mais quimioterapia comparado com quimioterapia isolada teve um custo incremental da

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ordem de R\$ 10 mil, com um benefício incremental de 0,16 QALYs e de 0,23 ano de vida (AVs). O resultado foi equivalente a uma razão de custo incremental de R\$ 66 mil/AVAQ ganho e R\$ 45 mil/AV ganho. Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas mostraram robustez dos resultados.

Análise de Impacto Orçamentário (AIO): A população elegível foi estimada pelo método misto, combinando demanda aferida e parâmetro epidemiológico (em torno de 850 pacientes por ano) e ao considerar um *market share* variando de 40% a 80% em cinco anos, a adição do trastuzumabe à quimioterapia elevou o orçamento em R\$ 28 milhões acumulados em cinco anos.

Agência internacionais de ATS: Foram encontradas recomendações do NICE (Reino Unido) e SMC (Escócia) listando o trastuzumabe em combinação com capecitabina ou fluoruracil e cisplatina para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma metastático HER2 positivo do estômago ou junção gastroesofágica que não receberam tratamento anticâncer prévio para sua doença metastática. O tratamento com trastuzumabe é indicado para uso apenas em pacientes com câncer gástrico metastático cujos tumores apresentam superexpressão de HER2 conforme definido por imunohistoquímica (IHC) 2+ e um resultado confirmatório de FISH+, ou IHC3+, conforme determinado por um ensaio preciso e validado. Nenhuma avaliação da tecnologia para essa indicação foi encontrada no CADTH (Canadá), PBAC (Austrália) e ANMAT (Argentina).

Considerações finais: Os resultados sugerem que o trastuzumabe combinado à quimioterapia pode ser considerado como uma opção terapêutica para essa população devido à maior eficácia relativa na SG, SLP, a taxa geral de resposta tumoral, tempo de progressão e a duração da resposta, sem aumentar o risco de eventos adversos, em relação à quimioterapia isolada. Em relação aos resultados da avaliação econômica, o uso do trastuzumabe combinado à quimioterapia resultou em um ganho de 0,16 QALYs e de 0,23 AV quando comparado com quimioterapia isolada, mediante um grande incremento de custos. Além disso, o impacto orçamentário da incorporação do trastuzumabe seria em média anual de R\$ 5 milhões quando comparado com quimioterapia isolada.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 75/2024 da Perspectiva do Paciente, esteve aberta no período de 14 a 25 de novembro de 2024 e recebeu apenas uma inscrição. Durante seu relato, a participante, que se identificou como representante de associação do paciente, destacou o perfil e os principais sintomas do paciente com câncer de estômago e o impacto da incorporação do trastuzumabe no tratamento, que poderia resultar em uma melhora no controle da doença e reduzir os sintomas, impactando positivamente na sua qualidade de vida.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi identificada uma tecnologia potencial para a população analisada neste relatório: margetuximabe, antagonista de HER2, em fase 2/3 de desenvolvimento, sem registro na Anvisa, EMA e FDA.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do trastuzumabe para adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1ª linha). Para esta recomendação foram considerados: os benefícios clínicos, incluindo ganho de sobrevida, e resultados favoráveis de razão de custo-efetividade incremental.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de estômago, também denominado câncer gástrico, é o quinto tipo de câncer mais diagnosticado e o quarto em mortalidade globalmente. Segundo dados do GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*), de 2020, se estimou mais de um milhão de novos casos de câncer gástrico no mundo. A sua ocorrência possui grande variabilidade geográfica, com maiores taxas na Ásia e Europa Orientais, e menor incidência na América do Norte e no Norte da Europa (1).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) foram estimados para cada ano do triênio 2023-2025 mais de 21 mil novos casos de câncer gástrico (9,94 casos/100 mil habitantes, sendo 13.340 casos em homens e 8.140 em mulheres) (2). Entre os anos de 2000 e 2019, foram registrados mais de 276 mil óbitos relacionados com o câncer gástrico (3). Em 2021, foram registrados 14.260 óbitos por essa condição apenas no Brasil (4).

HER2 é uma proteína encontrada na superfície das células cancerosas e está envolvida na patogênese da doença (5). É um proto-oncogene localizado no cromossomo 17q21 que codifica uma proteína transmembrana com função de tirosina quinase, e que desempenha um papel importante nas vias de sinalização celular, promovendo o crescimento e a diferenciação das células (6).

Estudos sugerem que a superexpressão do HER2 no câncer gástrico e gastroesofágico ocorre em média em 17,9% dos pacientes (6). De acordo com o ECR ToGA, a incidência relatada de câncer gástrico HER2-positivo é de 22%. Porém, a super expressão do HER2 no câncer gástrico depende da localização do tumor primário e varia entre 6-30% (7,8).

Tumores com níveis aumentados de HER2 são chamados de HER2-positivos, apresentam características mais agressivas e pior prognóstico (9,10). Apesar dos benefícios das quimioterapias combinadas, o prognóstico do câncer gástrico ou gastroesofágico avançado permanece ruim, representando uma necessidade médica não atendida.

4.2 Diagnóstico da doença

Segundo a versão vigente das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Estômago do Sistema Único de Saúde (SUS) (Portaria SAS/SCTIE/MS nº 03 de 15/01/2018) (11), o diagnóstico é feito geralmente a partir de uma queixa clínica relacionada a sintomas do trato digestivo alto (plenitude gástrica, sangramento digestivo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

alto ou baixo, náusea e vômitos) ou a sintomas constitucionais (perda de peso, anorexia e astenia). A anamnese e o exame físico nortearão a investigação diagnóstica subsequente. É importante destacar que a doença pode cursar assintomática, inclusive na sua fase mais avançada, já metastática (12).

Diante da suspeita de câncer gástrico ou de junção gastroesofágica, o paciente deve realizar uma endoscopia digestiva alta. Por meio dela, serão obtidas biópsias de lesões suspeitas para análise. Também será descrita a localização das lesões no estômago (cárdia, fundo, corpo, antro e piloro) e o grau de disseminação no órgão. Mesmo sem achar uma lesão characteristicamente cancerígena, biópsias de alterações inespecíficas e aleatórias devem ser feitas (12).

Após o diagnóstico histopatológico, deve-se realizar tomografia computadorizada de abdômen e tórax, com contraste oral e venoso, para estadiamento e planejamento terapêutico. A ultrassonografia endoscópica (também conhecida por ecoendoscopia) pode auxiliar na avaliação da extensão locorregional da doença (13).

A avaliação do HER2 é determinada principalmente por meio de imuno-histoquímica ou ensaios de hibridização *in situ*. Em geral, a imuno-histoquímica é utilizada como método inicial para triagem na avaliação do HER2, por ser uma técnica mais rápida de ser executada e com maior difusão em laboratórios. Os resultados do exame são definidos em termos de superexpressão de HER2: 0, 1+, 2+ e 3+. Os casos em que os resultados indicam ambiguidade ou equivoco quanto à superexpressão de HER2, isto é, aqueles com resultados 2+, são direcionados para análise por FISH ou outro método alternativo de hibridização *in situ*, técnica considerada padrão-ouro (5)(6).

No SUS estão atualmente listados os procedimentos 02.02.10.004-9 - QUANTIFICAÇÃO/AMPLIFICAÇÃO DO HER-2 e 02.03.02.004-9 – IMUNOHISTOQUÍMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS (POR MARCADOR). A descrição do primeiro procedimento sugere que atualmente ele está disponível apenas para pacientes com câncer de mama.

4.3 Tratamento

De acordo com a versão vigente das DDT do Adenocarcinoma de Estômago (2018) (11), o tratamento é multidisciplinar e envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia, na tentativa de modificar a história natural da doença. O momento em que cada uma das opções terapêuticas deve ser instituída, combinadas ou não, e a sequência dos tratamentos são alvo de estudos há décadas. A quimioterapia pode ser pré-operatória (neoadjuvante), perioperatória ou pós-operatória (adjuvante), associada ou não à radioterapia, dependendo do estágio da neoplasia e das condições do paciente.

Para pacientes com doença avançada, a quimioterapia paliativa demonstrou ser melhor do que medidas de suporte exclusivas em pelo menos duas revisões sistemáticas,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

com impacto benéfico sobre a sobrevida e a qualidade de vida (14,15). Havendo resposta clínica inicial, o tratamento deve ser mantido enquanto tiver benefício clínico inequívoco sem toxicidade inaceitável. Inexiste benefício demonstrado de tratamento de manutenção, apesar da alta taxa de recidiva em pacientes com doença avançada. Esquemas de dois quimioterápicos, sendo um deles uma fluoropirimidina (fluorouracila ou capecitabina) e o outro um quimioterápico derivado da platina são os recomendados. A inclusão de um terceiro quimioterápico não tem benefício claro.

Com o avanço da imunoterapia, o uso de terapia alvo para tratamento do câncer gástrico, especialmente no cenário metastático, tem sido investigado nos últimos anos. Houve avanços expressivos em imunoterapia e terapias direcionadas a biomarcadores recentemente. A classificação baseada em biomarcadores moleculares, como ligante de morte celular programada 1 (PD-L1), instabilidade de microssatélite (MSI) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), possibilita diferenciar pacientes que podem se beneficiar de imunoterapia ou terapia direcionada a biomarcadores (16).

Desta forma, a disponibilidade de opções terapêuticas com diferentes mecanismos de ação e diferentes perfis de toxicidade é necessária para pacientes com câncer de estômago ou da junção esôfago-gástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente. Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra o HER2 que demonstrou inibir a proliferação de células tumorais humanas que superexpressam HER2. O anticorpo monoclonal é recomendado por diretrizes desenvolvidas pela ASCO (2023) (17), ESMO (2022) (18) e NICE - NG83 (2018) (19), mas não foi avaliado para a perspectiva do SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). O trastuzumabe liga-se com elevada afinidade e especificidade ao subdomínio IV, uma região justamembrana do domínio extracelular do HER2. A ligação do trastuzumabe ao HER2 inibe a sinalização do HER2 independente do ligante e evita a clivagem proteolítica do seu domínio extracelular, um mecanismo de ativação do HER2. Como resultado, foi demonstrado que o trastuzumabe inibe a proliferação de células tumorais humanas que expressam HER2. Além disso, o trastuzumabe é um potente mediador da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). *In vitro*, demonstrou-se que a ADCC mediada por trastuzumabe é exercida preferencialmente em células cancerígenas que expressam HER2 em comparação com células cancerígenas que não expressam HER2 (20).

Atualmente, trastuzumabe em associação com capecitabina ou 5-fluorouracil (5-FU) intravenoso e um agente de platina, possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma inoperável, localmente avançado, recorrente ou metastático do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo, que não receberam tratamento prévio contra o câncer para sua doença metastática (21). Mais informações são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do trastuzumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Trastuzumabe
Apresentação	Frasco-ampola de dose única com 150 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável intravenosa. 440 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS + DIL FA VD TRANS X 20 ML. 600 MG SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 5 ML
Detentor do registro e fabricantes	Fundação Oswaldo Cruz; PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.; EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.; CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DOS BRASIL LTDA; AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA; Samsung Bioepis® br Pharmaceutical Itda.; Instituto de Tecnologia do Paraná; PFIZER® BRASIL LTDA; PFIZER® BRASIL LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	Em associação com capecitabina ou 5-fluorouracilo(5-FU) intravenoso e um agente de platina é indicado para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma inoperável, localmente avançado, recorrente ou metastático do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo, que não receberam tratamento prévio contra o câncer para sua doença metastática

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Indicação proposta	Adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogastrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1 ^a linha).
Posologia e Forma de Administração	<p>Trastuzumabe deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) durante aproximadamente 90 minutos.</p> <p>A dose de ataque inicial é de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas antes e depois de 6 mg/kg repetidas em intervalos de 3 semanas.</p> <p>Pacientes devem ser tratados com trastuzumabe até a progressão da doença.</p>

Fonte: Bula do medicamento registrada na Anvisa (21).

Contraindicações e advertências: O texto a seguir foi adaptado da bula registrada na Anvisa (21).

Reações relacionadas à infusão (RRI)

Reações relacionadas à infusão (RRI) de trastuzumabe podem ser confundidas com reações de hipersensibilidade. Pré-medicação pode prevenir sua ocorrência. RRI graves como dispneia, hipotensão, broncoespasmo e taquicardia foram relatadas e requerem monitoramento do paciente durante a infusão. A infusão pode ser interrompida e reiniciada após controle dos sintomas, que podem ser tratados com medicamentos como analgésicos, anti-histamínicos e corticoides. RRI raramente evoluem para óbito, mas pacientes com dispneia em repouso têm risco aumentado de RRI fatal e não devem receber trastuzumabe.

Reações pulmonares

Foram relatados eventos adversos pulmonares graves com trastuzumabe, incluindo casos fatais. Podem ocorrer como reação infusional ou tardiamente, tais como doença pulmonar intersticial, pneumonite, derrame pleural e insuficiência respiratória. Fatores de risco incluem tratamentos prévios com quimioterapia ou radioterapia. Pacientes com dispneia em repouso por doença maligna avançada têm risco aumentado de reações pulmonares e não devem receber trastuzumabe, pois pode resultar em desfechos fatais.

Disfunção cardíaca

Pacientes tratados com trastuzumabe têm risco aumentado de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção cardíaca assintomática, especialmente quando utilizado após terapia com antraciclinas como doxorrubicina. A insuficiência cardíaca pode variar de moderada a grave, havendo casos de óbito relatados. Candidatos ao tratamento com trastuzumabe, principalmente aqueles previamente expostos a antraciclinas, devem realizar avaliação cardíaca basal completa. Monitoramento cardiovascular a cada 3-6 meses durante e após o tratamento é recomendado para identificar precocemente qualquer disfunção. Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo diminuir 10% ou mais em relação ao basal e abaixo de 50%, o trastuzumabe deve ser suspenso e reavaliado em aproximadamente 3 semanas. Persistindo a disfunção ou piora, descontinuação do trastuzumabe deve ser considerada. Pacientes que desenvolvem disfunção assintomática requerem monitoramento mais frequente a cada 6-8 semanas. Na ocorrência de insuficiência cardíaca sintomática, tratar com a terapia padrão como IECA, BRA e betabloqueador. Em geral, pacientes com benefício clínico do trastuzumabe podem continuar o tratamento sob monitoramento rigoroso.

Eventos adversos: As reações adversas muito comum ($\geq 1/100$) são nasofaringite, infecção, anemia, trombocitopenia (redução das plaquetas, que auxiliam na coagulação do sangue), neutropenia febril, Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia, neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos, responsável pela defesa de infecções), redução de peso, aumento de peso, redução do apetite, insônia, tontura, dor de cabeça, parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência), hipoestesia (perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do corpo), disgeusia (alteração do paladar), lacrimejamento (aumento), conjuntivite, diminuição da fração de ejeção (quantidade de sangue que o coração consegue enviar para a circulação), linfedema (inchaço provocado pelo acúmulo de um líquido denominado linfa), fogachos, falta de ar, epistaxe (sangramento nasal), dor orofaríngea (dor na garganta), tosse, rinorreia (coriza), diarreia, vômito, náusea, dor abdominal, dificuldade de digestão, constipação, estomatite (inflamação da cavidade bucal), eritema (coloração avermelhada da pele), rash (erupção cutânea), alopecia (redução parcial ou total de pelos ou cabelos em uma determinada área de pele), síndrome da eritrodisestesia palmoplantar, alterações nas unhas, dor nas articulações, dor muscular, astenia (desânimo), dor torácica, calafrios, fadiga, mal-estar semelhante à gripe, reação relacionada à infusão, dor, febre, inchaço de mãos e pés, inflamação da mucosa, toxicidade nas unhas.

Reações adversas comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$) são Influenza (gripe), faringite, sinusite, rinite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, sepse neutropênica (infecção associada à diminuição de um dos tipos de glóbulos brancos), hipersensibilidade (reações alérgicas), depressão, ansiedade, hipertonia (aumento da rigidez muscular), neuropatia periférica (distúrbio neurológico periférico), sonolência, olho seco (olho sem lágrima),

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

¹palpitação, ¹insuficiência cardíaca (congestiva) (incapacidade do coração bombear quantidade correta de sangue para o corpo, podendo gerar acúmulo de líquido no pulmão, abdômen e nos membros), Cardiomiopatia (distúrbio do músculo cardíaco), ⁺¹taquiarritmia supraventricular (distúrbio do ritmo cardíaco que ocasiona no aumento dos batimentos cardíacos), ⁺¹hipotensão (pressão baixa), ¹hipertensão (pressão alta), vasodilatação, asma, distúrbio pulmonar, ⁺¹efusão pleural (acúmulo excessivo de fluido entre as membranas que envolvem o pulmão), ⁺¹pneumonia***, hemorroída (varizes no reto), boca seca, dano hepatocelular (células do fígado), hepatite (inflamação do fígado), desconforto hepático (dor no fígado), acne, dermatite, pele seca, hiperidrose (sudorese), rash maculopapular (erupção cutânea em grande parte do corpo), prurido (coceira), onicólise (descolamento das unhas), equimose (hematoma), artrite (inflamação nas articulações), dor nas costas, dor óssea, espasmos musculares (contrações musculares involuntárias), dor no pescoço, dor nas extremidades, edema (inchaço), dor no local da injeção**, indisposição, distúrbio renal (alteração dos rins), inflamação mamária / mastite (inflamação da mama), confusão.

Nota: ** Dor no local da injeção foi identificada como uma reação adversa ao medicamento no braço subcutâneo do estudo BO22227. As reações adversas ao medicamento foram adicionadas à categoria apropriada da classe do sistema orgânico e apresentadas em uma única tabela de acordo com a maior incidência observada em qualquer um dos maiores estudos clínicos. *** Informação baseada em dados de estudos clínicos e do período pós-comercialização.

⁺ Denota as reações adversas que foram relatadas em associação com resultado fatal.

¹ Denota as reações adversas que são relatadas amplamente em associação com reações relacionadas com a administração. Porcentagens específicas para esses eventos não estão disponíveis.

5.2 Preço da tecnologia

A seguir, estão apresentados os preços (Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% e preço praticado em compras públicas (SIASG)) e custos de tratamento anual da tecnologia em avaliação.

Tabela 1. Preço unitário de compras públicas e preço CMED.

Apresentação	Compras públicas (BPS e SIASG) **		CMED (PMVG)*	
	Menor preço unidade posológica	Custo anual do tratamento	Preço por unidade posológica	Custo anual do tratamento
TRASTUZUMABE, CONCENTRAÇÃO:150 MG, FORMA FARMACÉUTICA:PÓ LIOFILO INJETÁVEL	R\$ 238,00	R\$ 12.597,00	R\$ 1.975,58	R\$ 104.564,63

*Tabela CMED, consulta em 15/10/24

**Banco de Preço em Saúde, SIASG, últimos 18 meses (data da consulta em 15/10/2024 de 2024), compras administrativas, sendo selecionado o menor valor identificado.

Nota: posologia considerada Trastuzumabe, 8 mg/kg no dia 1 do primeiro ciclo e 6 mg/kg a cada 3 semanas; considerando uma média de peso de 66,4 quilos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Este PTC visa responder a seguinte pergunta de pesquisa:

Em adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1^a linha), o trastuzumabe combinado à quimioterapia é eficaz e seguro quando comparado com quimioterapia e/ou melhor cuidado de suporte?

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS no Quadro 2. Os métodos são apresentados no Apêndice 1.

Quadro 2. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1 ^a linha)
Intervenção (tecnologia)	Trastuzumabe + quimioterapia
Comparação	Quimioterapia e/ou melhores cuidados de suporte
Desfechos (Outcomes)	Primários (críticos): Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Secundários (importantes) Eventos adversos graves Taxa de resposta objetiva Eventos adversos gerais e Qualidade de vida
Tipo de estudo (Study type)	Ensaios clínicos randomizados de fase II em diante e revisão sistemática (com ou sem meta-análise)

Fonte: Elaboração própria.

Foram recuperadas 1.099 publicações nas bases de dados consultadas, restando 996 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 978 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 15 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra, o que pode ser observado no Apêndice 2. Estudos excluídos na elegibilidade, com os motivos, são apresentados no Apêndice 3. Uma revisão sistemática (RS) com meta-análise (22) havia sido selecionada inicialmente, no entanto, devido à baixa qualidade da RS, avaliada utilizando a ferramenta AMSTAR-2, não foram analisados os seus resultados para inclusão neste PTC. Assim, duas publicações (7,23) que reportaram os resultados do ECR ToGA foram incluídas nesta análise.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.1 Características dos estudos e participantes incluídos

ToGA é um estudo multicêntrico de fase III, randomizado e aberto no qual se investigou o uso de trastuzumabe associado à quimioterapia como tratamento de primeira linha para câncer gástrico ou de junção gastroesofágica avançado HER2-positivo. Foram elegíveis para o ECR, homens e mulheres com idade ≥ 18 anos, com adenocarcinoma de estômago ou de junção gastroesofágica localmente avançado inoperável, recorrente ou metastático, confirmado histologicamente; desempenho funcional do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0-2; função orgânica adequada; doença mensurável ou não mensurável; e amostras de tumor demonstrando superexpressão da proteína HER2 por imuno-histoquímica (IHQ) ou amplificação genética de HER2 por hibridização fluorescente *in situ* (FISH) (7) (Apêndice 4). Foram excluídos do estudo os pacientes com histórico de doença cardíaca.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber quimioterapia (capecitabina + cisplatina ou fluorouracil + cisplatina) a cada 3 semanas por 6 ciclos, isoladamente ou em combinação com trastuzumabe intravenoso administrado em uma dose de ataque de 8 mg/kg seguido de doses de manutenção de 6 mg/kg. As características dos participantes analisados estão descritas no Quadro 3 (7).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 3. Características dos participantes incluídos no estudo, segundo alternativa avaliada.

Estudo	Alternativas comparadas	N participantes (homens)	Idade média (DP)	Status ECOG – N (%)	Local do tumor primário - N (%)	Tipo de câncer gástrico N (%)	HER2 status - N (%)
Bang, 2010 NCT01041404	<p>Grupo T + Q: Pcts receberam T na dose de 8 mg/kg IV no dia 1 do primeiro ciclo, seguido de 6 mg/kg a cada 3 semanas até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento.</p> <p>Quimioterapia administrada a cada 3 semanas durante seis ciclos. Capecitabina 1.000 mg/m², duas vezes ao dia durante 14 dias, seguida de repouso de 1 semana, ou fluorouracila 800 mg/m² por dia, administrada nos dias 1–5 de cada ciclo. Cisplatina 80 mg/m² no dia 1.</p> <p>Grupo Q: Pcts receberam capecitabina 1.000 mg/m², duas vezes ao dia durante 14 dias, seguida de repouso de 1 semana, ou fluorouracila 800 mg/m² por dia, administrada nos dias 1–5 de cada ciclo. Cisplatina 80 mg/m² no dia 1.</p>	<p>Grupo T + Q: 294 (226)</p> <p>Regime de Q: Capecitabina e cisplatina: 256 (87%) Fluorouracila e cisplatina: 38 (13%)</p> <p>Grupo Q: 290 (218)</p> <p>Regime de Q: Capecitabina e cisplatina: 255 (88%) Fluorouracila e cisplatina: 35 (12%)</p>	<p>Grupo T + Q: 59,4 (10,8)</p> <p>Grupo Q: 58,5 (11,2)</p>	<p>Grupo T + Q: 0-1: 264 (90) 2: 30 (10)</p> <p>Grupo Q: 0-1: 263 (91) 2: 27 (9)</p>	<p>Grupo T + Q: Estômago: 236 (80) Junção gastroesofágica: 58 (20)</p> <p>Grupo Q: Estômago: 242 (83) Junção gastroesofágica: 48 (17)</p>	<p>Grupo T + Q: Intestinal: 225 (77) Difuso: 26 (9) Mix: 42 (14)</p> <p>Grupo Q: Intestinal: 213 (74) Difuso: 25 (9) Mix: 49 (17)</p>	<p>Grupo T + Q: FISH positivo/IHQ 0: 23 (8) FISH positivo/IHQ 1+: 38 (13) FISH positivo/IHQ 2+: 80 (27) FISH positivo/IHQ 3+: 131 (45) FISH negativo/IHQ 3+: 9 (3) FISH positivo/IHC sem resultado: 5 (2) FISH sem resultado/IHQ 3+: 8 (3)</p> <p>Grupo Q: FISH positivo/IHQ 0: 38 (13) FISH positivo/IHQ 1+: 32 (11) FISH positivo/IHQ 2+: 79 (27) FISH positivo/IHQ 3+: 125 (43) FISH negativo/IHQ 3+: 6 (2) FISH positivo/IHC sem resultado: 2 (1) FISH sem resultado/IHQ 3+: 8 (3)</p>

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** FISH: hibridização fluorescente in situ; IHQ: imuno-histoquímica; N: número, m²: metro quadrado, mg: miligrama, pcts: pacientes, Q: quimioterapia, T: trastuzumabe.

6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Trastuzumabe em combinação com quimioterapia para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma inoperável, localmente avançado, recorrente ou metastático do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo, aumentou a SG dos pacientes em comparação com quimioterapia isolada. No estudo ToGA observou-se que a adição de trastuzumabe à quimioterapia aumentou significativamente a SG mediana dos pacientes quando comparados à quimioterapia isolada. Trastuzumabe combinado à quimioterapia também aumentou a SLP mediana e a taxa de resposta tumoral comparado com quimioterapia isolada. O uso do trastuzumabe foi seguro e bem tolerado, sem aumentar significativamente o número de eventos adversos em comparação com a quimioterapia isolada (7).

Portanto, o trastuzumabe melhorou os resultados clínicos, como SG, SLP e resposta tumoral, com um perfil de segurança aceitável em pacientes com adenocarcinoma inoperável, localmente avançado, recorrente ou metastático do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo.

6.2.1. Sobrevida global

O tempo de acompanhamento mediano foi de 18,6 meses (intervalo interquartil (IQR): 11–25) no grupo trastuzumabe combinado à quimioterapia e 17,1 meses (IQR: 9–25) no grupo da quimioterapia isolada. O número mediano de ciclos de terapia com trastuzumabe foi oito (variação de 1 a 49). A dose cumulativa de agentes quimioterápicos, a duração do tratamento e a intensidade da dose não diferiram entre os grupos (7).

A SG mediana foi de 13,8 meses (IC 95%: 12–16) nos pacientes designados para trastuzumabe combinado à quimioterapia em comparação com 11,1 meses (IC 95%: 10–13) naqueles designados apenas para quimioterapia (HR 0,74; IC95%: 0,60–0,91; $p=0,0046$; Figura 1), correspondendo a uma redução de 26% no risco relativo de morte no tempo de acompanhamento especificado(7).

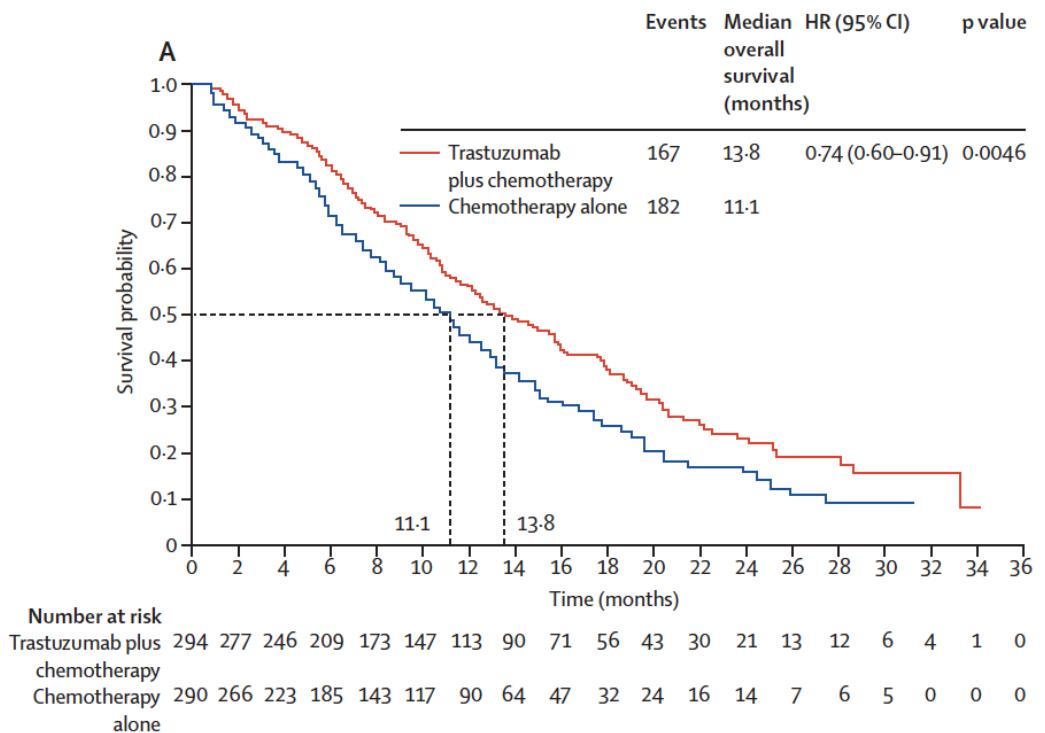


Figura 1. Sobrevida global (OS) população de análise primária.

Fonte: ToGA (7).

Além disso, as estimativas de risco relativo de morte (HR) entre os subgrupos pré-especificados, incluindo extensão da doença, local primário do câncer, desempenho funcional do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), regime de quimioterapia, idade, sexo, região geográfica, tipo de câncer gástrico, metástase visceral (pulmão ou fígado), e outros, demonstram que o efeito do tratamento não pôde ser excluído em nenhum dos subgrupos predefinidos, favorecendo o trastuzumabe combinado à quimioterapia (Apêndice 5) (7).

Uma análise exploratória pré-planejada de acordo com o *status* do HER2 sugeriu que a SG foi maior em pacientes com alta expressão da proteína HER2 do que em pacientes com baixa expressão. Para explorar ainda mais esse achado, uma análise *post-hoc* dividiu os pacientes em dois grandes subgrupos, com alto (imuno-histoquímica 2+ e FISH positiva ou imuno-histoquímica 3+; n=446) ou baixo (imuno-histoquímica 0 e FISH positiva ou imuno-histoquímica 1+ e FISH positivo; n=131) níveis de proteína HER2 em seus tumores. O HR para pacientes cujos tumores apresentavam alta expressão de HER2 foi de 0,65 (IC95%: 0,51-0,83) e a SG mediana foi de 16,0 meses (IC95%: 15-19) naqueles designados para trastuzumabe combinado à quimioterapia em comparação com 11,8 meses (IC95%: 10-13) naqueles designados apenas para quimioterapia (outras informações estão apresentadas no apêndice 5).

6.2.2. Sobrevida livre de progressão

A SLP mediana foi de 6,7 meses (IC95%: 6–8) no grupo tratado com trastuzumabe combinado à quimioterapia em comparação com 5,5 meses (IC95%: 5–6) no grupo que recebeu quimioterapia isolada (HR: 0,71, IC95%: 0,59–0,85; $p=0,0002$; Figura 2). Isso representou uma redução de 29% no risco relativo de progressão da doença ou morte com a adição do trastuzumabe. O tempo até progressão da doença e duração da resposta também foram significativamente maiores no braço com trastuzumabe combinado à quimioterapia (Tabela 2) (7).

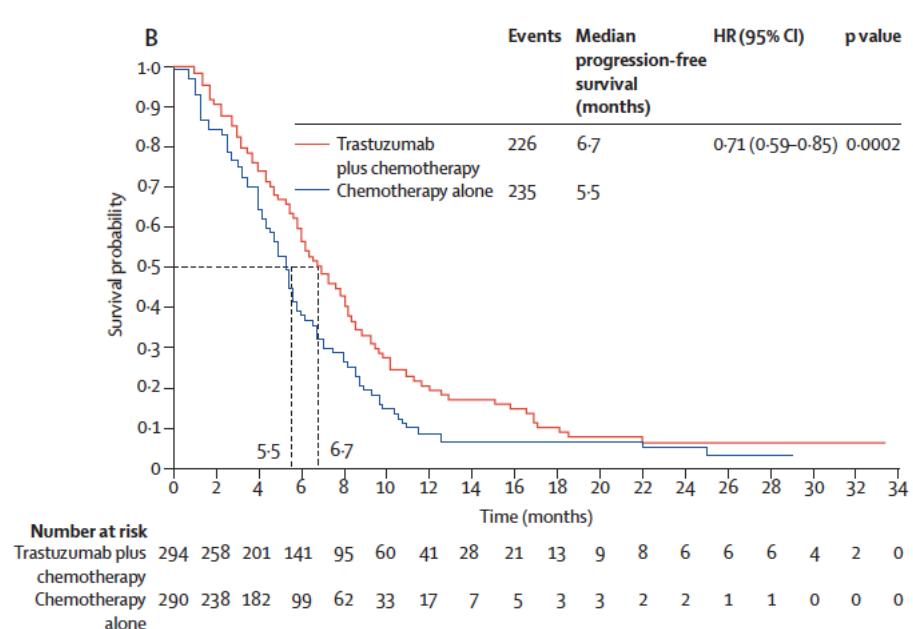


Figura 2. Sobrevida livre de progressão (SLP) população de análise primária.

Fonte: ToGA (7).

Tabela 2. Resultados de eficácia nos desfechos secundários.

Desfecho	Grupo T + Q (n: 294)	Grupo Q (n: 290)	Tamanho do efeito não estratificado		Tamanho do efeito estratificado*		OR	Valor-p
			HR (IC95%)	Valor-p	HR (IC95%)	Valor-p		
SLP (meses)	6,7 (6-8)	5,5 (5-6)	0,71 (0,59-0,85)	0,0002	0,71 (0,59-0,86)	0,0004	-	-
Tempo até progressão (meses)	7,1 (6-8)	5,6 (5-6)	0,70 (0,58-0,85)	0,0003	0,69 (0,57-0,84)	0,0003	-	-
Duração da resposta (meses)	6,9 (6-8)†	4,8 (4-6)‡	0,54 (0,40-0,73)	<0,0001	0,53 (0,39-0,73)	<0,0001	-	-
Resposta tumoral								
Taxa geral de resposta tumoral	139 (47%)	100 (35%)	-	-	-	-	1,70 (1,22-2,38)	0,0017§
Resposta completa	16 (5%)	7 (2%)	-	-	-	-	2,33 (0,94-5,74)	0,0599§
Resposta parcial	123 (42%)	93 (32%)	-	-	-	-	1,52 (1,09-2,14)	0,0145§
Doença estável	93 (32%)	101 (35%)	-	-	-	-	-	-
Progressão da doença	35 (12%)	53 (18%)	-	-	-	-	-	-
Ausente	27 (9%)	36 (12%)	-	-	-	-	-	-

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** IC: intervalo de confiança, n: número, OR: odds ratio, Q: quimioterapia, SLP: sobrevida livre de progressão, T: trastuzumabe. **Notas:** Os dados apresentados são a mediana (IC 95%) ou número (%). *Estratificado por extensão da doença (local vs. metastática), local do tumor primário (estômago vs. junção gastroesofágica), mensurabilidade (mensurável vs. não mensurável), status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (0-1 vs. 2) e regime de fluoropirimidina (fluoruracil vs. capecitabina). †n=139, ‡n=100, § χ^2 test.

6.2.3. Taxa de resposta do tumor

A taxa de resposta tumoral global foi significativamente maior no braço tratado com trastuzumabe combinado à quimioterapia comparado ao braço tratado com quimioterapia isolada: 47% versus 35%, respectivamente. Isso representou um aumento de 70% na chance de se obter resposta tumoral com a adição do trastuzumabe (odds ratio (OR): 1,70; IC95%: 1,22-2,38; p=0,0017). Pela análise das taxas de resposta completa (5% vs. 2%) e resposta parcial (42% vs. 32%) se observou também uma maior eficácia do trastuzumabe (Tabela 2).

Portanto, no estudo demonstrou-se que o tratamento com trastuzumabe associado à quimioterapia foi associado a um aumento relativo significativo das taxas de resposta tumoral global e respostas objetivas neste cenário de câncer gástrico avançado HER2 positivo (7).

6.2.4. Qualidade de vida

A adesão do paciente ao preenchimento dos questionários *Quality of Life Questionnaire–Core 30* (QLQ-C30) e *Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer Module*

(QLCSTO22) foi superior a 92% em ambos os braços de tratamento durante todas as visitas (23).

Mudança nos escores iniciais

As variações médias dos escores iniciais do estado de saúde global a partir da linha de base não foram associadas a piora no braço de trastuzumabe combinado à quimioterapia em comparação com o braço de quimioterapia isolada durante o período de tratamento com quimioterapia, no final da quimioterapia e durante as semanas 16-28 (Figura 3A). Após a semana 34 não houve diminuição das pontuações iniciais do estado de saúde global no braço de trastuzumabe combinado à quimioterapia em comparação com o braço de quimioterapia isolada; no entanto, é necessária cautela na interpretação dos dados após a semana 34 devido ao baixo número de pacientes. Uma análise de acompanhamento, com data de corte clínica de janeiro de 2010 (acompanhamento de até 64 semanas), demonstrou achados consistentes (Figura 3B) (23).

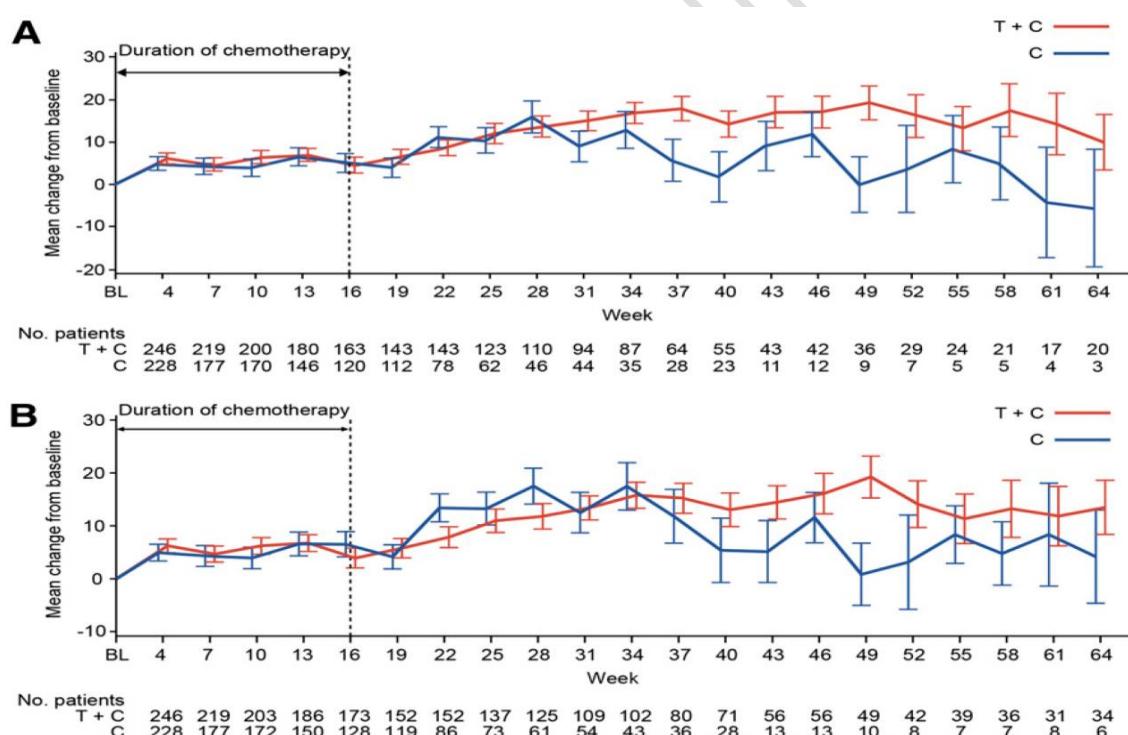


Figura 3. Alteração das pontuações iniciais do estado de saúde global. (A) Análise inicial, (B) Análise de acompanhamento.

Fonte: ToGA (7). **Legenda:** BL: linha de base, C: quimioterapia T: trastuzumabe. Os dados são representados em média e erro-padrão da média. As avaliações foram realizadas no início do estudo e depois a cada 3 semanas até a progressão da doença ou retirada. Dados além de 64 semanas não são apresentados devido ao baixo número de pacientes cuja doença progrediu após esse período.

Tempo até a deterioração definitiva

O tempo mediano para uma deterioração definitiva de 10% na pontuação do estado de saúde global do questionário QLQ-C30 foi de 6,4 meses e 10,2 meses nos braços de quimioterapia isolada e trastuzumabe combinado à quimioterapia, respectivamente ($p < 0,0001$ pelo teste log-rank bilateral) (Figura 4A). Nas análises preliminares de pacientes com alto nível de expressão HER2 (imuno-histoquímica [IHC] 2+ / hibridização *in situ* fluorescente positiva [FISH-positiva] ou IHC3+; $n = 446$), os tempos medianos para se atingir 10% de deterioração definitiva na pontuação do estado de saúde global foram de 6,8 meses e 12,1 meses, respectivamente ($p < 0,0001$ pelo teste log-rank bilateral), sugerindo um efeito de maior magnitude do tratamento com trastuzumabe neste subgrupo (Figura 4B) (23).

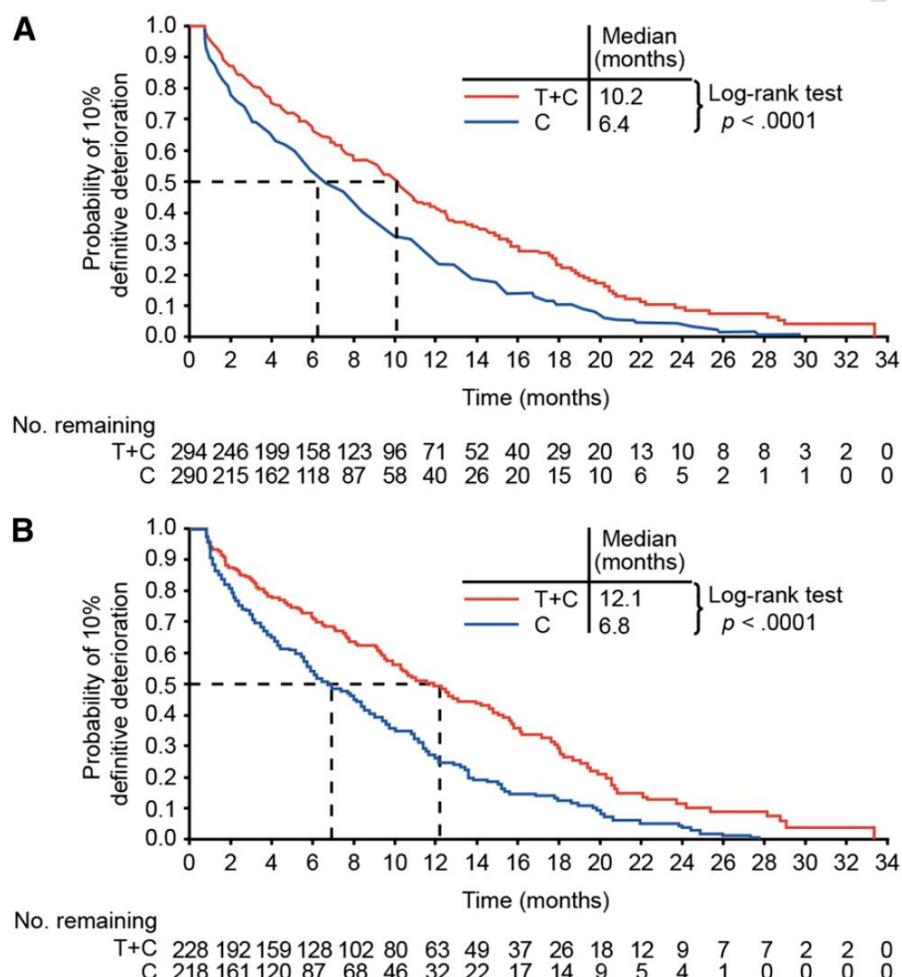


Figura 4. Kaplan-Meier traça o tempo para uma deterioração definitiva de 10% no estado de saúde global da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (QLQ-C30) na população completa (A) e para pacientes com alto nível de expressão HER2 (B).

Fonte: ToGA (7).

Os tempos medianos para deterioração definitiva de 10% em todos os escores QLQC30 e QLQ-STO22 e na escala visual analógica de intensidade da dor estão resumidos na Tabela 3. Os resultados sugeriram maior eficácia do regime com trastuzumabe combinado à quimioterapia por meio de avaliação utilizando as ferramentas QLQ-C30 e QLQ-STO22, assim como por meio da escala visual analógica. Os tempos medianos até 5% de deterioração definitiva mostraram aumentos semelhantes com trastuzumabe combinado à quimioterapia para todos os escores avaliados (23).

Relatório preliminar

Tabela 3. Resumo dos tempos medianos para deteriorações definitivas de 10% dos itens da escala para EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 e escala visual analógica

Item da escala	Tempo mediano até deterioração definitiva de 10% (meses)		Valor de p do teste log-rank
	T + Q ^a (n: 294)	Q ^a (n: 294)	
EORTC QLQ-C30			
Estado de saúde global	10,2	6,4	<0,0001
Funcionamento físico	10,2	6,6	0,0001
Funcionamento em papéis	7,4	5,7	0,0005
Funcionamento emocional	10,2	7,8	<0,0001
Funcionamento cognitivo	8,6	6,4	0,0007
Funcionamento social	8,3	6,3	0,0007
Fadiga	7,8	5,7	0,0004
Náuseas e vômitos	10,2	6,9	0,0010
Dor ^b	9,4	6,8	<0,0001
Dispneia	10,2	7,6	0,0008
Insônia	10,2	8,4	0,0132
Perda de apetite	8,7	6,8	0,0010
Constipação	10,8	7,8	<0,0001
Diarreia	10,9	8,5	0,0001
Dificuldades financeiras	10,0	7,9	0,0010
EORTC QLQ-STO22			
Disfagia	10,4	8,0	0,0005
Dor ^b	10,9	8,5	0,0007
Sintomas de refluxo	8,5	7,2	0,0101
Restrições alimentares	10,2	7,9	0,0002
Ansiedade	10,0	6,9	0,0002
Boca seca	10,2	7,8	0,0006
Paladar	9,0	6,3	0,0003
Imagem corporal	10,2	7,2	<0,0001
Queda de cabelo	9,8	7,2	0,0035
Escala visual analógica			
Dor	9,2	7,2	0,0015

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Q: quimioterapia, T: trastuzumabe. **Notas:** ^a Quimioterapia, cisplatina mais capecitabina ou fluoruracil, de acordo com a preferência do investigador; ^b As escalas de dor QLQ-C30 e QLQ-STO22 devem ser interpretadas de forma diferente. A escala de dor do QLQ-C30 refere-se a qualquer dor que possa interferir nas atividades diárias, enquanto a do QLQ-STO22 refere-se a dor e desconforto na região do estômago ou ao comer.

Proporção de pacientes que melhoraram ou pioraram em ≥ 10%

A proporção de pacientes do braço trastuzumabe combinado à quimioterapia que melhorou em pelo menos 10% as pontuações do estado de saúde global no QLQ-C30 não foi menor do que no braço de quimioterapia isolada ao longo do tempo (Figura 5) (23).

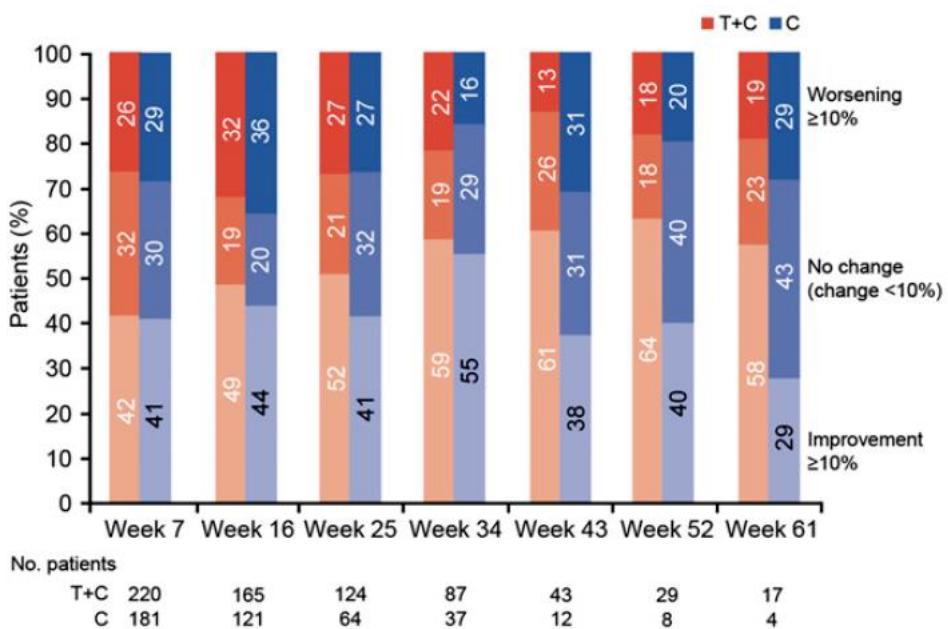


Figura 5. Proporções de pacientes com pontuações de estado de saúde global QLQ-C30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer melhorando em pelo menos 10%, piorando em pelo menos 10% e sem alteração (melhora ou piora em 10%).

Fonte: ToGA (7). **Legenda:** T: trastuzumabe, C: quimioterapia

Análise Q-TWiST

O tempo mediano de acompanhamento dos pacientes na população analisada foi de 17,1 meses. Durante o período de acompanhamento (31,3 meses), os pacientes que receberam trastuzumabe combinado à quimioterapia ganharam uma média de 2,52 meses de SG não ajustada (IC 95%: 1,12–4,02; $p<0,001$; mediana trastuzumabe + quimioterapia 15,5 meses *versus* 13,0 meses no grupo quimioterapia) e uma média de 2,29 meses de sobrevida livre de progressão (IC95%: 1,31–3,83; $p<0,001$; mediana trastuzumabe + quimioterapia 9,3 meses *versus* 7,0 meses no grupo quimioterapia) em comparação com quimioterapia isolada (Tabela 4). Não houve diferença significativa entre os dois braços na duração da toxicidade (TOX) (2,54 vs. 2,52 meses, $p=0,31$) ou recaída da doença (REC) (6,18 vs. 5,85 meses, $p=0,48$) (Tabela 4). Os pacientes que receberam trastuzumabe combinado à quimioterapia ganharam em média 2,27 meses de tempo sem sintomas da doença ou toxicidade (TWiST) em comparação com aqueles que receberam apenas quimioterapia (IC95%: 1,15–3,80; $p < 0,001$) (Tabela 4, Figura 6). Além disso, quando os coeficientes de utilidade foram aplicados aos três estados de saúde, o trastuzumabe combinado à quimioterapia aumentou a duração média do Q-TWiST em 2,42 meses em comparação com a quimioterapia isolada (IC 95%: 1,24–3,86; $p<0,001$) (23).

Tabela 4. Resumo das diferenças médias nos estados de saúde e Q-TWiST.

Estado de saúde†	T+Q, média (meses) (n=294)	Q, média (meses) (n=290)	Diferença média (meses)	IC 95% para diferença média (meses)	Valor de p
SG	15,54	13,01	2,52	1,12–4,02	<0,001
SLP	9,36	7,07	2,29	1,31–3,83	<0,001
TOX	2,54	2,52	0,02	-0,31 a 0,56	0,31
REC	6,18	5,95	0,23	-1,19 a 1,18	0,48
TWiST	6,82	4,55	2,27	1,15–3,80	<0,001
OS ajustada pela qualidade, Q-TWiST‡	11,88	9,46	2,42	1,24–3,86	<0,001

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IC: intervalo de confiança, Q: quimioterapia, Q-TWiST: tempo ajustado pela qualidade sem sintomas da doença ou toxicidade, REC: recidiva da doença, SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão, T: trastuzumabe, TOX: duração da toxicidade, TWiST: tempo sem sintomas da doença ou toxicidade. **Notas:** †As durações médias estimadas foram baseadas nos dados de 31,31 meses de acompanhamento. ‡Q-TWiST foi estimado usando valores de utilidade de uTOX = 0,58, uREC = 0,58 e uSTST = 1,0.

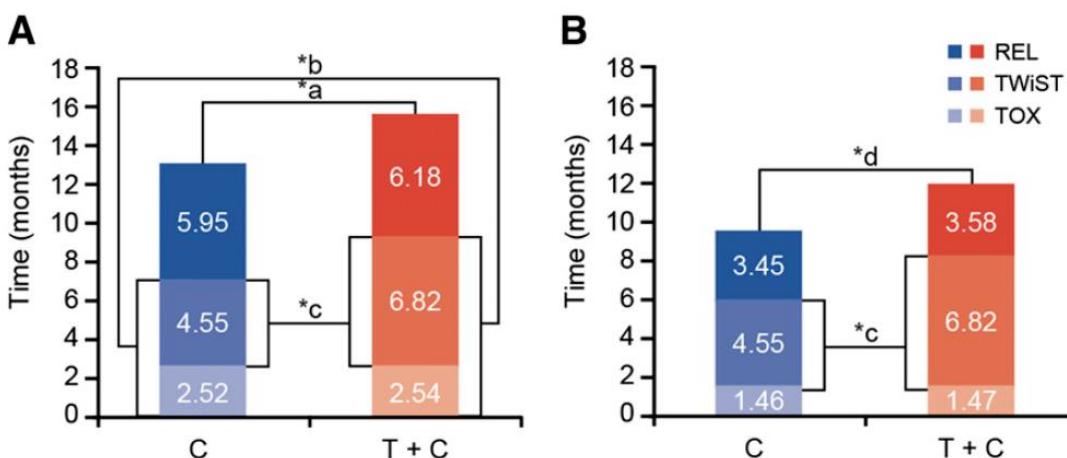


Figura 6. Tempo gasto (meses) em estados de saúde TWiST ajustados pela qualidade (Q-TWiST). (A) Análise não ajustada - a: comparação de OS; b: comparação de PFS; c: comparação do TWiST. (B) Análise ajustada pela utilidade - c: comparação do TWiST; d: comparador.

Fonte: ToGA (7). **Legenda:** C: chemotherapy, REL: disease relapse, T: trastuzumab, TOX: duration of toxicity, TWiST: time without disease symptoms or treatment toxicity.

6.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Em relação ao perfil de eventos adversos entre os grupos, não houve diferença na taxa global de eventos adversos (todos os graus ou grau 3 ou 4; Tabela 5). Náuseas, neutropenia, vômitos e anorexia foram os eventos adversos mais frequentemente relatados. Os pacientes designados para trastuzumabe combinado à quimioterapia apresentaram taxas ligeiramente mais altas de diarreia, estomatite, anemia, trombocitopenia, fadiga, calafrios, perda de peso, pirexia, inflamação da mucosa e nasofaringite do que os pacientes designados apenas para quimioterapia (23).

Não houve diferença entre os grupos na frequência de eventos adversos de grau 3 ou 4 além da diarreia (Tabela 5). Eventos adversos graves foram relatados em 95 (32%) pacientes no grupo trastuzumabe combinado à quimioterapia e 81 (28%) pacientes no grupo quimioterapia isolada. A proporção de pacientes que relataram um evento adverso que levou a modificações ou interrupções de dose não diferiu entre os grupos (trastuzumabe combinado à quimioterapia, 246 [84%] vs. quimioterapia isolada, 237 [82%]) nem a mortalidade em 60 dias (15 mortes [5%] vs. 20 mortes [7%], respectivamente); a mortalidade relacionada ao tratamento foi de 3% (dez mortes) no grupo de trastuzumabe combinado à quimioterapia *versus* 1% (três mortes) no grupo de quimioterapia isolada. Sintomas graves (grau ≥ 3) típicos de uma reação relacionada à infusão (por exemplo, reação alérgica ou hipersensibilidade, calafrios, artralgia e dispneia) foram relatados com pouca frequência, em 17 (6%) pacientes no grupo de trastuzumabe combinado à quimioterapia: nenhuma dessas reações foram fatais.

Os eventos adversos cardíacos foram raros, sem diferença entre os grupos de trastuzumabe combinado à quimioterapia e quimioterapia isolada (17 [6%] vs. 18 [6%]). A frequência de insuficiência cardíaca foi baixa, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes (um paciente *versus* dois pacientes, respectivamente). As taxas de eventos adversos cardíacos de grau 3 ou 4 não diferiram entre os grupos. Quatro (1%) pacientes no grupo trastuzumabe combinado à quimioterapia tiveram um total de cinco eventos (insuficiência cardíaca [dois eventos em um paciente], infarto do miocárdio, angina instável e isquemia miocárdica com taquicardia) em comparação com nove (3%) pacientes no grupo de quimioterapia isolada, que teve nove eventos (insuficiência cardíaca [dois eventos], infarto do miocárdio [dois eventos], arteriospasmus coronariano, *flutter* atrial, parada cardíaca, parada cardiorrespiratória e angina de Prinzmetal (i.e., angina vasoespástica)). O número de pacientes com disfunção cardíaca (definida como queda $\geq 10\%$ na FEVE para um valor absoluto $<50\%$) foi baixo em ambos os grupos (trastuzumabe combinado às quimioterapia, 11/237 [5%] vs. quimioterapia isolada, 2/187 [1%]) (23).

Tabela 5. Eventos adversos.

Evento adverso	T + Q (n=294)		Q (n=290)	
	Todos os graus	Grau 3/4	Todos os graus	Grau 3/4
Qualquer evento adverso	292 (99%)	201 (68%)	284 (98%)	198 (68%)
Transtornos gastrintestinais				
Náusea	197 (67%)	22 (7%)	184 (63%)	21 (7%)
Vômito	147 (50%)	18 (6%)	134 (46%)	22 (8%)
Diarreia	109 (37%)	27 (9%)	80 (28%)	11 (4%)
Constipação	75 (26%)	2 (1%)	93 (32%)	5 (2%)
Estomatite	72 (24%)	2 (1%)	43 (15%)	6 (2%)
Dor abdominal	66 (22%)	7 (2%)	56 (19%)	5 (2%)
Disfagia	19 (6%)	7 (2%)	10 (3%)	1 (<1%)
Transtornos do sangue				
Neutropenia	157 (53%)	79 (27%)	165 (57%)	88 (30%)
Anemia	81 (28%)	36 (12%)	61 (21%)	30 (10%)
Trombocitopenia	47 (16%)	14 (5%)	33 (11%)	8 (3%)
Neutropenia febril	15 (5%)	15 (5%)	8 (3%)	8 (3%)
Transtornos gerais				
Anorexia	135 (46%)	19 (6%)	133 (46%)	18 (6%)
Fadiga	102 (35%)	12 (4%)	82 (28%)	7 (2%)
Síndrome mão-pé	75 (26%)	4 (1%)	64 (22%)	5 (2%)
Perda de peso	69 (23%)	6 (2%)	40 (14%)	7 (2%)
Astenia	55 (19%)	14 (5%)	53 (18%)	10 (3%)
Pirexia	54 (18%)	3 (1%)	36 (12%)	0
Comprometimento renal	47 (16%)	2 (1%)	39 (13%)	3 (1%)
Inflamação da mucosa	37 (13%)	6 (2%)	18 (6%)	2 (1%)
Nasofaringite	37 (13%)	0	17 (6%)	0
Calafrios	23 (8%)	1 (<1%)	0	0
Hipocalemia	22 (7%)	13 (4%)	13 (4%)	7 (2%)
Desidratação	18 (6%)	7 (2%)	16 (6%)	5 (2%)
Dispneia	9 (3%)	1 (<1%)	16 (6%)	5 (2%)

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** N: número, Q: quimioterapia, T: trastuzumabe. **Notas:** Os dados mostram eventos adversos de todos os graus (>5%) e eventos adversos de grau 3 ou 4 ($\geq 1\%$) mais eventos adversos de qualquer grau com mais de 5% de diferença entre os grupos.

6.4 Qualidade geral das evidências

A avaliação da qualidade da evidência está disponível no Quadro 4. Em resumo, a qualidade da evidência foi classificada como ‘alta’. O risco de viés é baixo nos principais domínios como randomização, ocultação de alocação e análise dos resultados (Apêndice 6). O desenho aberto introduz algum risco de viés, mas isso é mitigado pelo desfecho primário objetivo. Este é um único ECR, então a inconsistência entre estudos não pode ser avaliada. No estudo foram comparados diretamente trastuzumabe combinado à quimioterapia vs. quimioterapia isolada em pacientes com câncer gástrico avançado HER2-positivo. As intervenções, comparadores e população estão diretamente alinhados com a pergunta de pesquisa, então não há preocupações sobre evidência indireta. O tamanho da amostra foi adequado e os resultados foram estatisticamente significativos

para os desfechos de SG e SLP. Além disso, os intervalos de confiança indicam precisão das estimativas de efeito, e, portanto, a não existência de imprecisão.

Relatório preliminar

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) proveniente do estudo ToGA do trastuzumabe mais quimioterapia comparado com quimioterapia isolada para câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1^a linha).

Avaliação da Certeza							Sumário dos Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Q	Com T+Q		Risco com Q	Diferença de risco com T+Q
Sobrevida global											
584 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	290 participantes	294 participantes	HR 0,74 (0,60-0,91)	0 por 1,000 ^a	-- menos por 1,000 (de-- para-- ^a)
Sobrevida livre de progressão											
584 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	290 participantes	294 participantes	HR 0,71 (0,59-0,85)	0 por 1,000 ^a	-- menos por 1,000 (de-- para-- ^a)

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ECR: ensaio clínico randomizado, IC: intervalo de confiança, HR: *Hazard ratio*, Q: quimioterapia, T: trastuzumabe. **Nota:** a - O estudo não reporta o número de pacientes com evento (morte ou progressão), impedindo o cálculo dos efeitos absolutos potenciais.

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

No geral, pela avaliação do estudo se observa um aumento significativo na SG mediana de 11,1 meses no grupo de quimioterapia isolada para 13,8 meses com trastuzumabe combinado à quimioterapia composta por fluoropirimidina e cisplatina, além de aumento da SLP (5,5 meses no grupo quimioterapia isolada para 6,7 meses com trastuzumabe combinado à quimioterapia). Adicionalmente, pacientes do grupo trastuzumabe apresentaram maiores taxas de resposta tumoral objetiva e duração da resposta.

Quanto à segurança, não houve diferença significativa na taxa de eventos adversos ou eventos adversos graves entre os grupos. Também não houve aumento nas taxas de eventos adversos cardíacos com a adição de trastuzumabe. Ocorreu um leve aumento em alguns efeitos gastrointestinais como diarreia, estomatite, anemia e trombocitopenia no grupo trastuzumabe mais quimioterapia.

Em resumo, o benefício de SG com a adição de trastuzumabe à quimioterapia supera os riscos, que são limitados a discreto aumento em eventos adversos gastrointestinais gerenciáveis. O balanço favorável entre os efeitos desejáveis e indesejáveis apoia o uso de trastuzumabe mais quimioterapia como nova opção de primeira linha de tratamento para câncer gástrico avançado ou metastático HER2-positivo.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

7.1.1 Racional da avaliação econômica e apresentação do modelo

De acordo com dados do estudo ToGA, trastuzumabe combinado à quimioterapia aumentou significativamente a SG dos pacientes com câncer gástrico ou da junção gastroesofágica avançado, quando comparado com a quimioterapia isolada (7). Assim, elaborou-se uma análise de sobrevida partionada, frequentemente utilizada para informar as decisões de reembolso de medicamentos oncológicos.

Essa avaliação econômica tem por objetivo determinar a relação de custo-efetividade incremental do uso do trastuzumabe combinado à quimioterapia comparado à quimioterapia isolada na perspectiva do SUS.

Para a análise foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-efetividade [ACE] e análise de custo-utilidade [ACU]) em Excel®. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (24). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos são sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (Quadro 5) (25).

Quadro 5. Características da avaliação econômica.

Título	Custo-efetividade do trastuzumabe combinado à quimioterapia para o tratamento de pacientes com câncer de estômago ou da junção esôfago-gástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1ª linha)
Objetivos	A presente avaliação econômica tem por objetivo determinar a relação de custo-efetividade incremental do uso do trastuzumabe combinado à quimioterapia comparado à quimioterapia isolada.
População-alvo	Indivíduos com câncer de estômago ou da junção esofagogastrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1ª linha)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Trastuzumabe combinado à quimioterapia (capecitabina ou fluorouracila + cisplatina) Quimioterapia isolada (capecitabina ou fluorouracila + cisplatina)
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (toda vida – correspondendo a 5 anos)
Taxa de desconto	5% para custos e efeitos da avaliação econômica
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade Anos de vida
Estimativas de efetividade	ToGA ClinicalTrials.gov número, NCT01041404.
Estimativa de custos	Custos médicos diretos (aquisição e administração dos medicamentos, monitoramento dos pacientes, acompanhamento multiprofissional e custos pós-progressão)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Análise de sobrevida partionada
Análise de sensibilidade	Probabilística multidirecional (PSA) e determinística unidirecional.

Fonte: Elaboração própria.

7.1.2 Métodos

População

As características da coorte de pacientes (pacientes da análise principal) foram baseadas em dados do estudo ToGA (7). A coorte padrão de pacientes apresentava idade média de 59,4 anos (desvio padrão: 10,8 anos) e 77% eram do sexo masculino. Cerca de 80% dos pacientes apresentavam o local do tumor primário diagnosticado no estômago.

Nesta avaliação econômica (AE), para cálculo das doses foi considerado uma área de superfície corporal média de 1,72 m², calculada conforme o peso e altura média da população brasileira com idade igual ou acima de 55 anos (peso médio: 66,4 kg, altura: 160,9 cm) (26).

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Intervenção e comparadores

- Trastuzumabe

Trastuzumabe foi administrado por infusão intravenosa na dose de 8 mg/kg no dia 1 do primeiro ciclo, seguido de 6 mg/kg a cada 3 semanas até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento (7).

- Quimioterapia

A quimioterapia foi administrada a cada 3 semanas durante seis ciclos. Capecitabina 1.000 mg/m² foi administrada por via oral duas vezes ao dia durante 14 dias, seguida de repouso de 1 semana, ou fluorouracila 800 mg/m² por dia foi administrada por infusão intravenosa nos dias 1–5 de cada ciclo. Cisplatina 80 mg/m² foi administrada no dia 1 por infusão intravenosa (7).

Desfechos da avaliação econômica

Custos diretos e a efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), anos de vida (AV) foram considerados os desfechos dessa análise.

Método analítico escolhido, ciclo, horizonte temporal e taxa de desconto

Foi elaborado um modelo de sobrevida particionada, consistindo em três estados de saúde, ou seja, sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida pós-progressão (SPP) e morte. A transição de estado para estado (de SLP para SPP ou óbito e de SPP para óbito) foi unidirecional e irreversível. A Figura 7 ilustra as possíveis transições entre os três estados de saúde. No início do modelo, todos os pacientes estavam no estado de saúde 'livre de progressão'. O tempo em cada estado de saúde foi estimado usando o método da sobrevida particionada da área sob as curvas de sobrevida. A duração do ciclo foi de um mês e o horizonte de tempo do modelo foi *lifetime* (vida toda), partindo do pressuposto de que, dada a taxa de mortalidade desses pacientes e expectativa de vida da população brasileira, um período de 5 anos seria capaz de determinar de forma abrangente todos os benefícios e custos relacionados aos dois tratamentos comparados. Para ajustar o efeito do tempo diferencial (ou seja, alguns custos e consequências ocorrendo mais tarde do que outros), ambos os custos e efeitos foram descontados de acordo com a diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde (MS) em 5%.

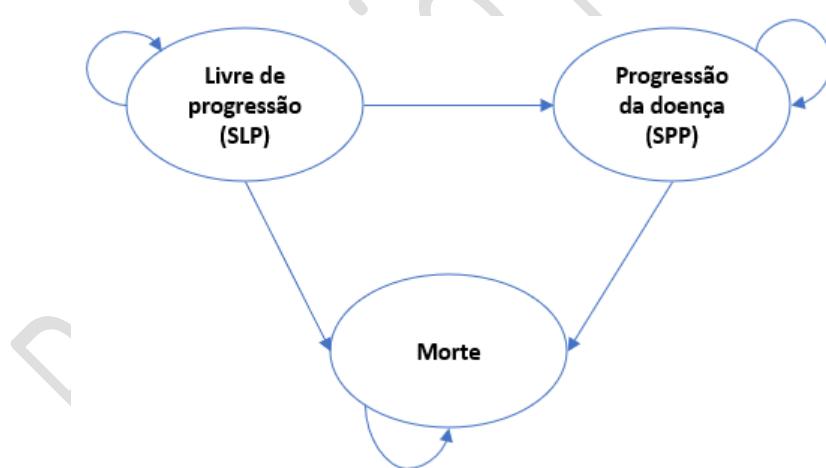


Figura 7. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade.

Fonte: elaboração própria.

A incidência de eventos adversos (EAs) foi considerada como eventos intercorrentes e integrados ao modelo para determinação de custos.

Efetividade e utilidade

A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. As estimativas de SG e SLP foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier dos estudos primários (apêndice 7) através da digitalização no *software WebPlotDigitizer®* (versão 4.6).

A SLP e a SG do grupo tratado com trastuzumabe combinado à quimioterapia e da quimioterapia isolada foram extrapoladas para além do período de observação disponível com base nos dados do estudo ToGA (7), como explicado abaixo.

Nesse estudo, as medianas de SLP e SG foram alcançadas e os gráficos Kaplan-Meier apresentaram dados de seguimento até a progressão ou óbito para a maioria dos pacientes. Como parte dos pacientes ainda estavam vivos, com ou sem progressão no final do acompanhamento, houve a necessidade de extração das curvas. Os parâmetros utilizados para a extração das curvas foram gerados a partir dos dados extraídos, utilizando o software RStudio® e R 3.3.0 (Apêndice 8). Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio de distribuições exponencial, weibull, lognormal, loglogistica, gompertz e gama generalizada, para cada população e tecnologia avaliada. A adequação das curvas se deu por meio de inspeção visual primeiramente, seguida de teste AIC/BIC, pelo qual se avalia a robustez da curva. Quando AIC e BIC foram discrepantes, BIC foi preponderante.

Para as curvas de SLP, a distribuição loglogistica foi selecionada para utilização no modelo para o braço trastuzumabe, enquanto a distribuição weibull para o braço quimioterapia. Para as curvas de SG, a distribuição weibull foi selecionada para ambas as alternativas.

Para as análise de sensibilidade probabilística, as curvas do comparador foram estimadas a partir do intervalo de confiança disponibilizado no estudo para cada desfecho (SLP 0,59-0,85; SG 0,60-0,91; valores probabilísticos gerados a partir de distribuição lognormal) (7).

Em relação aos valores de utilidade, estes foram obtidos na literatura internacional (27). Por se tratar de dados referentes à população inglesa, realizou-se ajuste de parâmetros de utilidade para a população brasileira (28). Um fator multiplicador foi estimado a partir dos dados de utilidade da população geral brasileira/utilidade da população geral japonesa ($0,762/0,80=0,95$) (29) (30).

Desse modo, o valor de utilidade do estado SLP foi de 0,69 (mín 0,62; máx 0,76; distribuição beta) e a do estado pós-progressão foi de 0,55 (mín 0,49; máx 0,60; distribuição beta).

Identificação, mensuração e valoração de custos

De acordo com a perspectiva econômica aplicada na análise (SUS), foram considerados apenas os custos médicos diretos: medicamentos, teste do biomarcador HER2, monitoramento, gerenciamento de eventos adversos e terapia após a progressão. Os custos dos medicamentos foram calculados como produto do custo unitário e da dose administrada por ciclo, não considerando o compartilhamento de frascos. A posologia foi determinada com base nos dados do estudo ToGA, aplicada ao peso ou à área de superfície corporal (ASC), quando pertinente.

Os custos de aquisição de medicamentos foram baseados em processos de licitação e obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS).

Para a obtenção do custo do teste do biomarcador se considerou inicialmente a realização do teste de imuno-histoquímica (02.03.02.004-9). Além disso, em caso de resultado IHC 2+ (porcentagem considerada: 27%, fonte: estudo ToGA), seria necessária a realização de teste FISH para confirmação (02.02.10.004-9).

O acompanhamento dos pacientes com câncer de estômago ou da junção gastresofágica incluiu consulta médica em atenção especializada na fase de acompanhamento. Os custos unitários das consultas e exames foram extraídos da Tabela do SUS / SIGTAP, e as frequências foram as recomendadas em diretrizes clínicas.

A análise de custos também considerou os recursos necessários para o manejo dos eventos adversos graves (eventos de grau 3 e 4), ou seja, aqueles que requerem pelo menos uma consulta ambulatorial e/ou acesso hospitalar. As frequências de eventos adversos graves foram obtidas do estudo ToGA e incluíram reações adversas grau 3-4 com incidência >10% em qualquer uma das populações e braços dos estudos considerados. O custo por eventos foi calculado com base na Tabela SIGTAP (03.04.10.001-3 - Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico, 03.06.02.006-8 - Transfusão de concentrado de hemácias).

Os parâmetros do modelo estão dispostos na tabela abaixo e no Apêndice 9.

Tabela 6. Custo utilizados na análise de custo-efetividade impacto orçamentário.

T+ Q (mensal)	Código	Dose - mg/kg ^a	% uso	Menor preço (Trastuzumabe, 150 mg) R\$	Qde frascos fracionados	Qde frascos inteiros	Custos do tratamento (por ciclo)
Trastuzumabe							
Trastuzumabe, 8 mg/kg no dia 1 do primeiro ciclo	BR0295303	531,20	100	238,00	3,5	4	R\$ 952,00
Trastuzumabe, 6 mg/kg a cada 3 semanas	BR0295303	398,40	100	238,00	2,7	3	R\$ 714,00
Tratamento EA grau 3-4 ≥ 10% - T + Q							
Tratamento EA grau 3-4 ≥ 10% - T + Q	Código	% uso	Custo SIGTAP	Custo unitário	Qde	Custos do tratamento (por ciclo)	Fonte
Neutropenia							
Eventos adversos ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de pacientes oncológicos)	03.04.10.00 1-3	0,27	45,93	45,93	1	12,40	SIGTAP
Transfusão de concentrado de hemácias	03.06.02.00 6-8	0,27	8,39	8,39	1	2,27	SIGTAP
Anemia							
Eventos adversos ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de pacientes oncológicos)	03.04.10.00 1-3	0,12	45,93	45,93	1	5,51	SIGTAP
Transfusão de concentrado de hemácias	03.06.02.00 6-8	0,12	8,39	8,39	1	1,01	SIGTAP
TOTAL						R\$ 21,18	
Quimioterapia							
Capecitabina 1000 mg/m² duas vezes ao dia durante 14 dias, seguida de descanso de 1 semana ou fluorouracil 800 mg/m² nos dias 1-5 de cada ciclo + Cisplatina 80 mg/m² no dia 1							
Capecitabina 1000 mg/m ² duas vezes ao dia durante 14 dias, seguida de descanso de 1 semana ou fluorouracil 800 mg/m ² nos dias 1-5 de cada ciclo + Cisplatina 80 mg/m ² no dia 1	Código	% uso	Custo SIGTAP	Qde	Custos do tratamento (por ciclo)	Custo por dia	Fonte
Quimioterapia do adenocarcinoma de estômago avançado - quimioterapia paliativa do adenocarcinoma de estômago (doença metastática, loco-regionalmente avançada ou recidivada)	03.04.02.00 4-4	100	571,5	1	571,5	27,21	SIGTAP

TOTAL						R\$ 571,50	R\$ 27,21
Tratamento EA grau 3-4 > 10% - Q	Código	% uso	Custo SIGTAP	Custo unitário	Qde	Custos do tratamento (por ciclo)	Fonte
Neutropenia							
Eventos adversos ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de pacientes oncológicos)	03.04.10.00 1-3	0,3	45,93	45,93	1	13,78	SIGTAP
Transfusão de concentrado de hemácia	03.06.02.00 6-8	0,3	8,39	8,39	1	2,52	SIGTAP
Anemia							
Eventos adversos ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de pacientes oncológicos)	03.04.10.00 1-3	0,1	45,93	45,93	1	4,59	SIGTAP
Transfusão de concentrado de hemácia	03.06.02.00 6-8	0,1	8,39	8,39	1	0,84	SIGTAP
TOTAL						R\$ 21,73	
Custo de monitoramento/acompanhamento	Código	% uso	Custo SIGTAP		Qde	Custos do tratamento (por ciclo)	Fonte
Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.00 7-2	100	10	10	1	10	SIGTAP
TOTAL						R\$ 10	
Custos biomarcador	Código	% uso	Custo SIGTAP	Custo unitário	Qde	Custo aplicado	Fonte
02.03.02.004-9 - IMUNOHISTOQUIMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS (POR MARCADOR)	02.03.02.00 4-9	1	131,52	131,52	1	131,52	ToGA, SIGTAP e Kattan, 2022
02.02.10.004-9 - QUANTIFICAÇÃO/AMPLIFICAÇÃO DO HER-2	02.02.10.00 4-9	0,46	120	120	1	55,08	(10.1186/s1288 5-022-10206-1)
TOTAL						R\$ 186,60	

Fonte: elaboração própria. **Nota:** a. posologia considerada para Trastuzumabe foi de 8 mg/kg no dia 1 do primeiro ciclo e 6 mg/kg a cada 3 semanas, considerando uma média de peso de 66,4 quilos.

Suposições do modelo

Como todo modelo econômico, foram necessárias assumir algumas suposições que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

Considera-se que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até interrupção, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Esta suposição é comum à maioria dos estudos de modelagem econômica.

Análises de sensibilidade

Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Os resultados foram expressos em gráficos de dispersão.

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada, na qual foram variadas as probabilidades e custos adotados no modelo, a fim de verificar as mudanças na RCEI final (gráfico de tornado).

Para ambas as análises, as variáveis, assim como valores mínimos e máximos, foram apresentadas ao longo do texto. Destaca-se que nos custos obtidos por meio da tabela SIGTAP aplicou-se o fator de correção de 2,8x para os valores máximos.

Adicionalmente, realizou-se uma análise univariada simulando a aplicação de descontos em cima do preço do trastuzumabe, com o objetivo de estimar o preço necessário para alcance de RCEI dentro do limiar de custo-efetividade.

Por fim, realizou-se uma análise de cenário considerando o preço de R\$ 501,67 para o trastuzumabe. Essa análise se deu em virtude do racional aplicado no relatório da “Apreciação inicial do pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo” ocorrida na 130ª Reunião Ordinária Conitec em 5 de junho de 2024. O comparador da tecnologia em questão era o trastuzumabe, de modo que foi sugerido considerar uma cota no percentual de 40% do quantitativo total de trastuzumabe em virtude da Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) de trastuzumabe. O racional desse cálculo está apresentado a seguir:

- BPS: Preço unitário de compra R\$ 238,00; Percentual de compra 60%; Preço unitário ponderado pela compra R\$ 142,80 (isto é, 60% x R\$ 238);
- PDP: Preço unitário de compra R\$ 897,18; Percentual de compra 40%; Preço unitário ponderado pela compra R\$ 358,87 (isto é, 40% x R\$ 897,18);
- Soma do preço unitário ponderado pela compra BPS + PDP (R\$ 142,80 + 358,87) = R\$ 501,67.

Não foram realizadas análises de heterogeneidade, considerando subgrupos ou populações prioritárias devido à falta de evidência para possíveis subpopulações.

7.13 Resultados

Resultados determinísticos

Os resultados da análise de custo-efetividade mostraram que o tratamento com trastuzumabe combinado com quimioterapia em comparação com a quimioterapia isolada foi associado a custo e efetividade totais maiores (Tabela 7). O resultado foi equivalente a uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 66 mil/AVAQ e R\$ 45 mil/AV ganho (Tabela 7).

Tabela 7. Custos, desfechos e RCEI por paciente, comparando trastuzumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada.

	Custos	QALY	AV	Inc Custo	Inc QALY	Inc AV	RCEI/QALY	RCEI/AV
T + Q	R\$ 19.906,66	0,825	1,29	R\$ 10.811,65	0,163	0,237	R\$ 66.127,04	R\$ 45.643,67
Q	R\$ 9.095,01	0,662	1,06	-	-	-	-	-

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AV: anos de vida ganho, Inc: incremental, QALY: quality-adjusted life year, Q: quimioterapia RCEI: razão de custo-efetividade incremental, T: trastuzumabe.

Resultados das análises de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística foi identificado que o custo do tratamento foi a variável mais influente na RCEI (Apêndice 10).

No plano de custo-efetividade apresentam-se os resultados da execução do modelo 1.000 vezes, registrando a diferença de custo e efetividade entre o trastuzumabe combinado à quimioterapia e a quimioterapia isolada (Apêndice 10). Todos os resultados das simulações são observados no quadrante superior direito do plano (representando o cenário de 'maior custo e maior eficácia'), ou seja, o trastuzumabe combinado à quimioterapia demonstrou ser mais efetivo para QALY, no entanto, mais caro do que a quimioterapia isolada em 100% das simulações. Ao considerar o limiar de custo-efetividade de R\$120.000,00 (três vezes o valor estabelecido pela Conitec, uma vez que o câncer é considerado uma doença grave), a probabilidade do trastuzumabe combinado à quimioterapia ser considerado custo-efetivo é de aproximadamente 98% para a RCEI/QALY ganho e de 99% para a RCEI/AV. Em resumo, ao considerar o limiar de três vezes o valor estabelecido pela Conitec, o trastuzumabe foi considerado custo-efetivo para a indicação proposta.

Análise de cenário: preço trastuzumabe

Conforme anteriormente explanado, realizou-se uma análise de cenário considerando o preço de R\$ 501,67 para o trastuzumabe. Os resultados estão apresentados a seguir.

Tabela 8. Custos, desfechos e RCEI por paciente, comparando trastuzumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada.

	Custos	QALY	AV	Inc Custo	Inc QALY	Inc AV	RCEI/QALY	RCEI/AV
T + Q	R\$ 31.148,46	0,825	1,29	R\$ 22.053,44	0,163	0,237	R\$ 134.884,96	R\$ 93.103,29
Q	R\$ 9.095,01	0,662	1,06	-	-	-	-	-

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AV: anos de vida ganho, Inc: incremental, QALY: quality-adjusted life year, Q: quimioterapia RCEI: razão de custo-efetividade incremental, T: trastuzumabe.

7.2 Impacto orçamentário

7.2.1 Racional do impacto orçamentário e apresentação do modelo

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo dinâmico no Microsoft Office Excel®. O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (31). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos do modelo de AIO foram sumarizados no Quadro 6.

Quadro 6. Características da análise de impacto orçamentário.

População-alvo	Adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogastrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1ª linha)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Trastuzumabe mais quimioterapia (capecitabina ou fluorouracila + cisplatina) Quimioterapia isolada (capecitabina ou fluorouracila + cisplatina)
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário
Estimativa de custos	Custos diretos médicos
Moeda	BRL, R\$

Fonte: Elaboração própria.

7.2.2 Métodos

População

O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida e epidemiológica. Inicialmente, com base nos dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS) do SUS de 2018 a 2022, obteve-se o número de pacientes que realizaram o procedimento 03.04.02.004-4 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO AVANÇADO (variou entre 5.820 a 6.214/ano). Na sequência, por meio de análise de tendência linear ($R^2 = 0,8775$), estimou-se o número de pacientes para os anos subsequentes.

Além disso, considerou-se o número de pacientes com câncer de estômago com HER2 (17,5%) (32). A população de pacientes elegíveis é apresentada na tabela abaixo.

Tabela 9. População elegível.

Parâmetro	Valor	2024	2025	2026	2027	2028
Pacientes com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático	-	6627	6739	6852	6965	7077
Pacientes em 1 ^a linha	0,72	4817	4899	4981	5063	5145
Pacientes com CA estômago HER2 (população elegível)	0,17	843	857	872	886	900

Fonte: elaboração própria. Legenda: CA: câncer.

Market share

O *market share* representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à tecnologia dentro da população elegível. Foi considerado um crescimento anual de participação de trastuzumabe combinado à quimioterapia de 10% ao ano. O modelo é composto de dois cenários: o atual, no qual não há incorporação do trastuzumabe combinado à quimioterapia, e o alternativo, no qual trastuzumabe combinado à quimioterapia estaria incorporado, conforme mostrado na Tabela 10.

Tabela 10. Market share adotado na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS.

Cenário atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Q	100%	100%	100%	100%	100%
T + Q	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Q	60%	50%	40%	30%	20%
T + Q	40%	50%	60%	70%	80%

Fonte: Elaboração própria. Legenda: Q: quimioterapia, T: trastuzumabe.

Perspectiva, horizonte temporal e custos

Foi adotada a perspectiva do SUS na AIO.

Foi realizada uma AIO da possível incorporação de trastuzumabe ao longo de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (31).

Todos os custos foram apresentados na Tabela 6 e no Apêndice 9, sendo que o modelo incluiu custos de tratamento e acompanhamento.

População de interesse

Foram considerados os valores conforme descrito na Tabela 9 os quais foram ajustados pelas variações dos *market shares* das opções de tratamento no decorrer do tempo, conforme mostrado na Tabela 10. Os cálculos foram realizados seguindo cada coorte de paciente por 5 anos, sendo aplicados os custos anuais de aquisição das opções terapêuticas. A população de pacientes em tratamento por ano e por medicamento para os cenários atual e proposto é apresentada na .

Tabela 11 - Número de pacientes tratados no cenário atual e alternativo.

Cenário atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Q	843	857	872	886	900
T + Q	-	-	-	-	-
Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Q	506	429	349	266	180
T + Q	337	429	523	620	720

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** Q: quimioterapia, T: trastuzumabe.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada foi multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 iterações). Os resultados estão expressos como intervalo de confiança. Os parâmetros foram variados de acordo com os valores mínimos e máximos anteriormente descritos em cada um dos tópicos específicos.

Realizou-se também uma análise de cenário considerando o preço de R\$ 501,67 para o trastuzumabe. Essa análise se deu em virtude do racional aplicado no relatório da “Apreciação inicial do pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo” ocorrida na 130ª Reunião Ordinária Conitec em 5 de junho de 2024. O comparador da tecnologia em questão era o trastuzumabe, de modo que foi sugerido considerar uma cota no percentual de 40% do quantitativo total de trastuzumabe em virtude da Parceria para o

Desenvolvimento Produtivo (PDP) de trastuzumabe. O racional desse cálculo está apresentado a seguir:

- BPS: Preço unitário de compra R\$ 238,00; Percentual de compra 60%; Preço unitário ponderado pela compra R\$ 142,80 (isto é, 60% x R\$ 238);
- PDP: Preço unitário de compra R\$ 897,18; Percentual de compra 40%; Preço unitário ponderado pela compra R\$ 358,87 (isto é, 40% x R\$ 897,18);
- Soma do preço unitário ponderado pela compra BPS + PDP (R\$ 142,80 + 358,87) = R\$ 501,67.

Por fim, considerando que o uso de trastuzumabe requer teste prévio de biomarcador, uma análise foi feita simulando o aumento do número de testes de imuno-histoquímica realizados, assim como a necessidade ampliação do teste FISH (02.02.10.004-9) para confirmação em casos de IHC HER2+ (disponível atualmente apenas para casos de pacientes com câncer de mama). A população elegível nesta análise englobou todos os pacientes com câncer de estômago ou da junção gastresofágica, avançado ou metastático, e que estavam em primeira linha de tratamento, conforme apresentado na tabela abaixo.

Tabela 12 - População elegível (ampliação do teste FISH).

Parâmetro	Valor	2024	2025	2026	2027	2028
Pacientes com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático	-	6627	6739	6852	6965	7077
Pacientes em 1 ^a linha (pacientes que realizaram teste IHC)	0,72 ¹	4817	4899	4981	5063	5145
Pacientes com CA estômago HER2 2+ após IHC (pacientes que realizaram FISH)	0,46 ²	2211	2249	2286	2324	2362

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CA, câncer, FISH, Hibridização in situ por fluorescência; IHC, imuno-histoquímica. **Notas:** ¹Dado obtido a partir Datasus (pacientes em 1^a linha de tratamento); ²Dado obtido a partir do estudo de Kattan et al. 2022 (doi: 10.1186/s12885-022-10206-1): o estudo avaliou a prevalência de HER2 em pacientes com câncer de estômago: 45,9% dos pacientes que realizaram IHC, obtiveram como resultado HER2 “2+”.

7.2.3 Resultados

Corroborando com os achados da análise de custo-efetividade, a adição do trastuzumabe à quimioterapia levaria a incremento do orçamento do SUS. O impacto orçamentário ao longo de cinco anos com a adição do trastuzumabe à quimioterapia seria

de R\$ 28 milhões quando comparado ao cenário atual. Resultados em detalhes podem ser observados na Tabela 13 e na Figura 8.

Tabela 13 - Impacto orçamentário anual (análise principal)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário atual	R\$5.357.328	R\$7.436.271	R\$8.095.295	R\$8.330.061	R\$8.472.820	R\$37.691.775
Cenário alternativo	R\$8.484.762	R\$12.015.082	R\$13.936.383	R\$15.375.254	R\$16.635.359	R\$66.446.840
Impacto orçamentário	R\$3.127.434	R\$4.578.812	R\$5.841.089	R\$7.045.192	R\$8.162.539	R\$28.755.065

Fonte: elaboração própria.

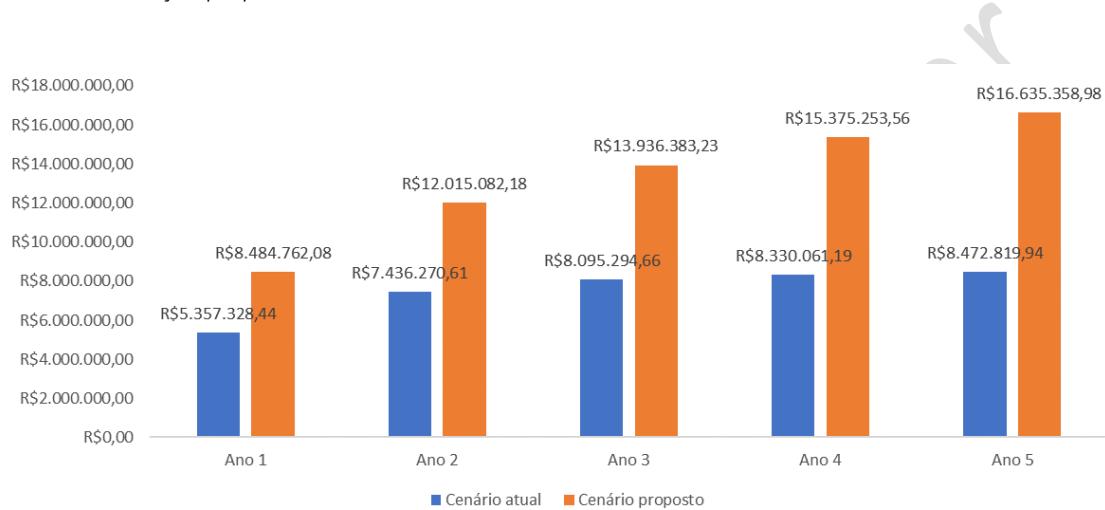


Figura 8. Análise de impacto orçamentário comparando trastuzumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada.

Fonte: elaboração própria.

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados da análise principal. Estes resultados estão apresentados no Apêndice 11.

Análise de cenário: preço trastuzumabe

Conforme anteriormente explanado, realizou-se uma análise de cenário considerando o preço de R\$ 501,67 para o trastuzumabe. Os resultados estão apresentados a seguir.

Tabela 14. Impacto orçamentário anual (preço do trastuzumabe com PDP)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário atual	R\$5.357.328	R\$7.436.271	R\$8.095.295	R\$8.330.061	R\$8.472.820	R\$37.691.775
Cenário alternativo	R\$11.532.519	R\$16.474.184	R\$19.597.718	R\$22.221.972	R\$24.649.071	R\$94.475.465
Impacto orçamentário	R\$6.175.191	R\$9.037.913	R\$11.502.424	R\$13.891.911	R\$16.176.251	R\$56.783.690

Fonte: elaboração própria.

Relatório preliminar

Análise de cenário: aumento no número de testes de IHC realizados e ampliação do procedimento FISH

Conforme anteriormente explanado, realizou-se uma análise de cenário simulando o aumento do número de testes de imuno-histoquímica realizados, assim como a necessidade ampliação do teste FISH. Os resultados estão apresentados a seguir.

Tabela 15. Impacto orçamentário anual (testes de biomarcadores)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário atual	R\$ 0,00					
Cenário alternativo	R\$ 898.939,06	R\$ 914.227,74	R\$ 929.516,42	R\$ 944.805,10	R\$ 960.093,78	R\$ 4.647.582,10
Impacto orçamentário	R\$ 898.939,06	R\$ 914.227,74	R\$ 929.516,42	R\$ 944.805,10	R\$ 960.093,78	R\$ 4.647.582,10

Fonte: elaboração própria.

8. ACEITABILIDADE

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos atores consultados na reunião de escopo para atualização da DDT para adenocarcinoma de estômago, para compor a pergunta norteadora deste relatório. No entanto, não foram identificadas barreiras para aceitabilidade do trastuzumabe no SUS pelas partes interessadas, uma vez que o trastuzumabe já é utilizado no SUS para o tratamento do câncer de mama (33). Portanto, o benefício de sobrevida e o perfil de segurança aceitável favorecem a aceitabilidade do trastuzumabe, mas fatores como custo podem limitar sua incorporação.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A maior questão referente à implementação diz respeito à necessidade dos pacientes de receber a assistência em serviço de saúde habilitado como CACON, UNACON, UNACON com serviço de hematologia, UNACON com serviço de radioterapia ou Serviço de Oncologia Clínica de Complexo Hospitalar. Entretanto, trastuzumabe está disponível no SUS para outras indicações, de forma que a implementação desta tecnologia no contexto do câncer de estômago não deve enfrentar barreiras logísticas. A viabilidade da intervenção pode ser comprometida pelas estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apresentadas, com necessidade de grande incremento de recursos para aquisição do trastuzumabe para essa indicação.

10. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em pesquisa realizada em setembro de 2023 por trastuzumabe combinado à quimioterapia para o tratamento de pacientes com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente, foram encontradas recomendações do *National Institute For Care Excellence* (NICE) (Inglaterra) e *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (Escócia). Não foi encontrado avaliação do trastuzumabe para a referida população no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (Canadá), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (Austrália) e na *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT) (Argentina) (Quadro 7).

Quadro 7. Recomendações de agências internacionais de ATS.

Agência	Recomendação
NICE (Inglaterra) (34)	Recomendou o trastuzumabe em combinação com cisplatina e capecitabina ou 5-fluorouracil é uma opção para o tratamento de pessoas com adenocarcinoma metastático HER2-positivo do estômago ou junção gastroesofágica que não receberam tratamento prévio para doença metastática e que expressam altos níveis de HER2 definidos por um escore positivo de 3 na imuno-histoquímica (IHC3 positivo).
SMC (Escócia) (35)	Recomendou trastuzumabe em combinação com capecitabina ou fluorouracil e cisplatina para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma metastático HER2 positivo do estômago ou junção gastroesofágica que não receberam tratamento anticâncer prévio para sua doença metastática. É indicado para uso apenas em pacientes com câncer gástrico metastático cujos tumores apresentam super expressão de HER2 conforme definido por IHC2+ e um resultado confirmatório de FISH+, ou IHC 3+, conforme determinado por um ensaio preciso e validado.
CADTH (Canadá)	Não identificada
PBAC (Austrália)	Não identificada
ANMAT (Argentina)	Não identificada

Fonte: elaboração própria.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em pacientes com câncer gástrico ou da junção gastroesofágica avançado, a adição de trastuzumabe à quimioterapia melhorou significativamente a sobrevida global em comparação com a quimioterapia isolada. Além disso, uma análise exploratória post-hoc mostrou que trastuzumabe combinado à quimioterapia melhorou substancialmente a sobrevida global em pacientes com alta expressão da proteína HER2 (imuno-histoquímica 2+ e FISH positiva ou imuno-histoquímica 3+) em comparação com pacientes com baixa expressão da proteína HER2 (imuno-histoquímica 0 ou 1+ e FISH positivo).

A adição de trastuzumabe à quimioterapia não aumentou os efeitos tóxicos associados à quimioterapia padrão à base de fluoropirimidina e à base de platina. Os eventos adversos de grau 3 e 4 mais comuns relatados com trastuzumabe combinado à quimioterapia foram neutropenia, diarreia e náusea – que ocorreram em taxas semelhantes às descritas anteriormente com três combinações de medicamentos contendo capecitabina ou fluorouracil. Estes dados mostram que o trastuzumabe pode ser combinado com quimioterapia padrão sem afetar o perfil de segurança geral. Além disso, as taxas de eventos adversos cardíacos foram baixas neste estudo em pacientes com câncer gástrico avançado (incluindo baixas taxas de insuficiência cardíaca e diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo). Poucas reações graves relacionadas à infusão foram relatadas em ambos os grupos.

Assim, a adição de trastuzumabe à quimioterapia melhorou a sobrevivência em pacientes com câncer gástrico ou da junção gastroesofágica avançado em comparação com a quimioterapia isolada; essa melhora foi resultado principalmente da vantagem de

sobrevida conferida aos pacientes com alta expressão da proteína HER2. Com base nos resultados de eficácia e segurança, o trastuzumabe pode ser considerado uma alternativa terapêutica para pacientes com câncer gástrico avançado ou da junção gastroesofágica HER2-positivo quando combinado com um regime de quimioterapia que consiste em capecitabina + cisplatina ou fluorouracil + cisplatina.

Em relação aos resultados da avaliação econômica, o uso do trastuzumabe combinado à quimioterapia resultou em um ganho de 0,16 QALY e de 0,23 AV quando comparado com quimioterapia isolada, mediante um grande incremento de custos. Os resultados foram robustos e consistentes conforme demonstrado na análise de sensibilidade. Em resumo, ao considerar o limiar de três vezes o valor estabelecido pela Conitec, o trastuzumabe foi considerado custo-efetivo para a indicação proposta.

A análise de impacto orçamentário corrobora com os achados da avaliação econômica, pois a incorporação do trastuzumabe levaria a incremento do orçamento do SUS. O impacto orçamentário da incorporação do trastuzumabe seria em média de R\$ 5 milhões quando comparado com quimioterapia isolada.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 75/2024 da Perspectiva do Paciente esteve aberta no período de 14 a 25 de novembro de 2024 e recebeu apenas uma inscrição.

Durante a sua apresentação, a participante, que se identificou como representante de associação de pacientes, pontuou que cerca de 80% dos pacientes com câncer de estômago descobrem a doença em estágio avançado e metastático, a maioria tem mais de 50 anos e 59% deles precisam se deslocar para outro município para realizar o tratamento em um centro especializado. Entre os principais sintomas, destacou as dores abdominais, a perda peso, a dificuldade de alimentação, as náuseas e os vômitos, que impactam diretamente nas suas atividades diárias, limitam a sua qualidade de vida e podem impactar na adesão ao tratamento.

Abordando aspecto sobre o tratamento, a participante destacou que o que tem disponível para este paciente, no SUS, é a quimioterapia. Considerando que a maioria não tem mais chances de cura, ressaltou que o que importa para este paciente é tempo de vida com qualidade. Desse modo, frisou que o tratamento deve reduzir os sintomas gerados pela doença, garantindo não apenas o controle da condição, mas também evitando o agravamento desses sintomas.

Sobre o uso do trastuzumabe, a representante falou sobre a necessidade da realização do teste do HER-2 para seu uso, pontuando que é muito utilizado no câncer de mama. Ressaltou que a sua inclusão no tratamento não mudaria a rotina do paciente,

que utilizaria durante o tratamento. Entre os ganhos do seu uso, destacou a melhora do controle da doença e a redução dos sintomas, que impactaria positivamente na qualidade de vida, uma vez que se trata de um medicamento seguro e com eventos adversos bem manejados.

Por fim, pontuou que na prática clínica o trastuzumabe já é utilizado há mais 10 anos para tratar pacientes com câncer de estômago, fazendo parte das principais diretrizes internacionais de tratamento para esta condição de saúde. Ressaltou ainda que procurou, na saúde suplementar, um paciente que fizesse uso deste medicamento, porém esse paciente já faz uso associado do trastuzumabe com o nivolumabe, revelando que o tratamento já está um passo além do que está sendo discutido.

O vídeo da 21ª Reunião Extraordinária da Conitec com o relato da representante pode ser acessado [aqui](#).

13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica (G/JEG), avançado ou metastático, HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-type 2), não tratados anteriormente (1,2). A busca foi realizada no dia 26 de novembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) ClinicalTrials: Gastroesophageal-junction Cancer \(\text{GEJ}\) AND Stomach Cancer | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64) | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Primary completion on or after 01/01/2019.
- (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Metastatic stomach cancer or Gastroesophageal junction cancer) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA) (3-5). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de

tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (National Institute for health and care excellence) e CDA (Canada's Drug Agency) (6,7).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foi identificada uma tecnologia potencial para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2 positivo, não tratados anteriormente (Quadro 8).

Quadro 8 - Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2 positivo, não tratados anteriormente.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Margetuximabe	Anti HER2	Endovenosa	Fase 2/3	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 25/10/2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency; SC - subcutânea; EV – endovenosa; HER2 - Human Epidermal growth factor Receptor-type 2

Margetuximabe é antagonista de HER2 de uso endovenoso que se liga às células tumorais, inibe sua proliferação, reduz a eliminação do domínio extracelular HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-type 2) e medeia a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) (8). É analisado em ensaio de fase 2/3 NCT04082364, que combina a tecnologia à quimioterapia para uso por adultos com adenocarcinoma G/JEG avançado e metastático, HER2 positivos, não tratados previamente com imunoterapia. A previsão de conclusão é para o ano de 2025 (9). Atualmente, não possui registro sanitário na Anvisa, EMA e FDA, nem avaliação pelo Nice e CDA.

Referências bibliográficas da seção de MHT

1. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
2. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
4. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
5. Medicines | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
6. NICE | National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; 2024 [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
7. Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>

8. FDA-Approved Drugs: margetuximab [Internet]. [citado 2 de dezembro de 2024]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
9. MacroGenics. A Phase 2/3 Trial to Evaluate Margetuximab in Combination With INC0012 and Chemotherapy or MGD013 and Chemotherapy in Patients With Metastatic or Locally Advanced, Treatment-naïve, HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 maio [citado 2 de dezembro de 2024]. Report No.: NCT04082364. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04082364>

Relatório preliminar

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do trastuzumabe para adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1ª linha). Para esta recomendação foram considerados: os benefícios clínicos, incluindo ganho de sobrevida, e resultados favoráveis de razão de custo-efetividade incremental.

Relatório preliminar

15. REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* maio de 2021;71(3):209–49.
2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022.
3. Braga, L. L. B. C., Ferreira, A. F., Pinheiro, F. A. S., et al. Temporal trends and spatial clusters of gastric cancer mortality in Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46, e101.
4. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Câncer de estômago. Estatística. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/estomago>.
5. Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2014 Jan;17(1):1–12.
6. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. *World J Gastroenterol*. 2016 May 21;22(19):4619–25.
7. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010 Aug;376(9742):687–97.
8. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*. 2008 Sep;19(9):1523–9.
9. American Cancer Society. Targeted Drug Therapy for Stomach Cancer [Internet]. [cited 2023 Nov 12]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/stomach-cancer/treating/targeted-therapies.html>
10. Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, Sugano M, Kondo C, Takahashi D, et al. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer*. 2013 Apr;16(2):261–7.
11. Brasil, Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA No 03, DE 15/01/2018. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago. [Internet]. [cited 2023 Aug 28]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2018/portaria-conjunta-3_ddt-adenocarcinoma-de-estomago_15_01_2018_sctie.pdf
12. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the Stomach: A Patient Care Study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993 Nov;218(5):583–92.
13. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2015 Feb 6 [cited 2023 Aug 29]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009944.pub2>
14. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2017 Aug 29 [cited 2023 Aug 29];2017(8). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004064.pub4>
15. Casaretto L, Sousa PLR, Mari JJ. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2006 Apr;39(4):431–40.
16. Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol*. 2023 May 27;16(1):57.
17. Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, Alcindor T, Bartley AN, Malowany AB, et al. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 1;41(7):1470–91.

18. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):1005–20.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guideline NG83 - Oesophago-gastric cancer [Internet]. [cited 2023 Nov 12]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493>
20. Electronic Medicines Compendium (eMC). Herceptin 150mg Powder for concentrate for solution for infusion [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/3856/smpc#PHARMACOLOGICAL_PROPS
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bio-Manguinhos Trastuzumab [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351894445202048/?substancia=23119>
22. Xue C, Xu YH. Trastuzumab combined chemotherapy for the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 26;101(34):e29992.
23. Satoh T, Bang YJ, Gotovkin EA, Hamamoto Y, Kang YK, Moiseyenko VM, et al. Quality of Life in the Trastuzumab for Gastric Cancer Trial. *The Oncologist*. 2014 Jul 1;19(7):712–9.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e I EstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014. 132 p.
25. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ*. 2022 Jan 11;e067975.
26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tabela 2645: Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. [cited 2023 Apr 22]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado>
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Evidence Review Group's Report - Trastuzumab for the treatment of HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction [Internet]. [cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta208/documents/gastric-cancer-advanced-her2-positive-trastuzumab-herceptin-evidence-review-groups-report2>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas versão 18 de dezembro de 2023.
29. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Jun 10;19(1):162.
30. JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ*. 2019 Mar;20(2):205-216.
31. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2012 Jul;28(7):1223–38.
32. Patel TH, Cecchini M. Targeted Therapies in Advanced Gastric Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Sep;21(9):70.
33. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial [Internet]. [cited 2023 Sep 3]. Available from: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe_cainicial_final.pdf
34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer (TA208) [Internet]. [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta208/resources/trastuzumab-for-the-treatment-of-her2positive-metastatic-gastric-cancer-pdf-82600195913413>

35. Scottish Medicines Consortium (SMC). Trastuzumab [Internet]. [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-herceptin-resubmission-62310/#:~:text=Medicine%20details&text=Indication%3A,treatment%20for%20their%20metastatic%20disease>.
36. National Cancer Institute (NIH). Definition of overall survival - NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/search/overall-survival/?searchMode=Begins>
37. National Cancer Institute (NIH). Definition of progression-free survival - NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/progression-free-survival>
38. National Cancer Institute (NIH). Definition of adverse event - NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adverse-event>
39. Cancer Research UK. What do clinical trial results mean? [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/clinical-trial-results/what-do-clinical-trial-results-mean-0>
40. National Cancer Institute (NIH). Definition of quality of life - NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/quality-of-life>
41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Search filters [Internet]. [cited 2023 Apr 8]. Available from: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/>
42. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
43. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343(oct18 2):d5928–d5928.
44. Oxman AD. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 17;328(7454):1490.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE-manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde.

Lista de figuras

Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.	71
Figura A 2. Hazard ratios e ICs95% para sobrevida global em subgrupos pré-especificados.	76
Figura A 3. Análise exploratória.	77
Figura A 4. Risco de viés por estudo e desfecho.	78
Figura A 5. Gráfico de Kaplan-Meier para Sobrevida livre de progressão.	79
Figura A 6. Gráfico de Kaplan-Meier para Sobrevida global.	79
Figura A 7. Curvas extrapoladas para Sobrevida livre de progressão – trastuzumabe....	80
Figura A 8. Curvas extrapoladas para Sobrevida Global - trastuzumabe.	81
Figura A 9. Curvas extrapoladas para Sobrevida livre de progressão – quimioterapia.	82
Figura A 10. Curvas extrapoladas para para Sobrevida global - quimioterapia.	83
Figura A 11. Análise de sensibilidade determinística univariada (desfecho: AVAQ)....	85
Figura A 12. Análise de sensibilidade determinística univariada (desfecho: Anos de vida).	85
Figura A 13. Análise de sensibilidade probabilística.	86

Lista de quadros

Quadro A 1. Busca por ensaios clínicos randomizados na base PubMed.	65
Quadro A 2. Busca por ensaios clínicos randomizados na base Embase.	66
Quadro A 3. Busca por revisões sistemáticas na base PubMed.	66
Quadro A 4. Busca por revisões sistemáticas na base Embase.	68
Quadro A 5. Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos.	72
Quadro A 6. Caracterização do ensaio clínico randomizado selecionado pela busca estruturada.	73
Quadro A 7. Parâmetros para Sobrevida livre de progressão - trastuzumabe	80
Quadro A 8. Parâmetros para Sobrevida global – trastuzumabe.	81
Quadro A 9. Parâmetros para Sobrevida livre de progressão – quimioterapia.	82
Quadro A 10. Parâmetros para Sobrevida global - quimioterapia.	83
Quadro A 11. Variação dos custos nas análises de sensibilidade.	84
Quadro A 12. Análise de sensibilidade probabilística da análise de impacto orçamentário.	87

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

Critério de elegibilidade

População: a população priorizada neste PTC foi composta por adultos com câncer de estômago ou da junção gastresofágica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1^a linha).

Intervenção: a intervenção avaliada neste PTC foi o trastuzumabe em associação à quimioterapia, priorizado para avaliação na população supracitada em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas.

Comparadores: os comparadores avaliados neste PTC são a quimioterapia isolada e/ou melhor cuidado de suporte.

Desfechos: Em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos relativos à eficácia clínica e eficácia humanística. Adicionalmente, o grupo elaborador optou por acrescentar evidências sobre eventos adversos, taxa de resposta e qualidade de vida, como desfecho secundário, pela sua potencial utilidade para o desenvolvimento de avaliações econômicas, e tendo em vista tratar-se de um desfecho intermediário robusto para avaliar o desempenho (taxa de resposta) do novo tratamento. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Primários:

Sobrevida Global (SG): definido como quanto tempo os pacientes diagnosticados com câncer vivem desde a data do diagnóstico ou início do tratamento. Em um ensaio clínico, medir a SG é uma maneira de ver como um novo tratamento funciona (36).

Sobrevida Livre de Progressão (SLP): definido como o período durante e após o tratamento do câncer, em que um paciente vive com a doença, mas ela não piora. Em um ensaio clínico, medir a sobrevida livre de progressão é uma maneira de ver como um novo tratamento funciona (37).

Secundários

Eventos adversos graves: um problema médico inesperado que ocorre durante o tratamento com o medicamento, podendo ser qualquer evento adverso que resulte em morte, internação hospitalar inicial ou prolongada, uma experiência com risco de vida (ou

seja, risco imediato de morte); deficiência/incapacidade persistente ou significativa; evento considerado significativo pelo investigador por qualquer outro motivo (38).

Taxa de resposta objetiva: Muitos estudos usam os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) para analisar como o tratamento funciona (resposta). De acordo com os critérios RECIST, a área do câncer é medida antes e depois do tratamento, para ver o quanto o tamanho do câncer mudou. As respostas podem ser classificadas como (39):

Resposta completa: Não há sinais de câncer nos exames realizados

Resposta parcial: O câncer encolheu em pelo menos um terço (30%) e não há sinais de que o câncer tenha crescido em qualquer outro lugar do corpo

Doença estável: O câncer permaneceu do mesmo tamanho, não melhorou nem piorou

Progressão da doença: O câncer cresceu em pelo menos um quinto (20%) ou há novas áreas de câncer

Taxa de resposta geral: O número total de pessoas cujo câncer desapareceu (uma resposta completa) ou diminuiu (uma resposta parcial).

Eventos adversos gerais: qualquer ocorrência médica, previsto em bula ou não, que ocorre pela primeira vez ou piora em gravidade a qualquer momento após a primeira utilização da medicação do estudo e que não necessariamente tem que ter uma causal relação com o medicamento (39).

Qualidade de vida: Muitos ensaios clínicos avaliam os efeitos do câncer e seu tratamento na qualidade de vida. Esses estudos medem aspectos da sensação de bem-estar de um indivíduo e da capacidade de realizar atividades da vida diária (40).

Tipos de estudos: Foram considerados para inclusão ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas. Não foi feita restrição para data de publicação, idioma, fase do ensaio clínico ou número de participantes ou tempo de acompanhamento. Entretanto, revisões sistemáticas que excluíram estudos relevantes para a presente pergunta por restrição do ano de publicação, ou ainda revisões sistemáticas desatualizadas, foram excluídas. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso e pré-prints.

Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma busca em agosto de 2023 nas seguintes plataformas: Medline e Embase®, ambas pela OVID. Para validação

da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos® foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. Além dos termos de busca relacionados à câncer de estômago ou da junção gastresofágica e trastuzumabe, um filtro de busca por ECR e revisões sistemáticas também foi usado para capturar estudos potencialmente relevantes.

Foram combinados os termos “câncer de estômago, junção gastresofágica e trastuzumabe”. Adicionalmente, foi usado um filtro de busca desenvolvido pela SIGN para recuperar ECR e revisões sistemáticas (41). Esta estratégia de busca objetivou recuperar todos os ECR e revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que compararam o trastuzumabe mais quimioterapia vs. quimioterapia isolada, melhor cuidado de suporte mais placebo em pacientes com câncer de estômago ou da junção gastresofágica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente.

Quadro A 1. Busca por ensaios clínicos randomizados na base PubMed.

#	Query	Results from Aug 2023
1	Randomized Controlled Trials as Topic/	163,360
2	randomized controlled trial/	597,720
3	Random Allocation/	106,954
4	Double Blind Method/	175,883
5	Single Blind Method/	32,858
6	clinical trial/	538,543
7	clinical trial, phase i.pt.	25,098
8	clinical trial, phase ii.pt.	40,024
9	clinical trial, phase iii.pt.	21,908
10	clinical trial, phase iv.pt.	2,435
11	controlled clinical trial.pt.	95,404
12	randomized controlled trial.pt.	597,720
13	multicenter study.pt.	336,587
14	clinical trial.pt.	538,543
15	exp Clinical Trials as topic/	383,749
16	or/1-15	1,572,087
17	(clinical adj trial\$).tw.	482,320
18	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	198,505
19	PLACEBOS/	35,932
20	placebo\$.tw.	248,242
21	randomly allocated.tw.	36,660
22	(allocated adj2 random\$).tw.	40,448
23	or/17-22	787,740
24	16 or 23	1,921,864
25	case report.tw.	400,742
26	letter/	1,224,991
27	historical article/	369,436
28	or/25-27	1,976,072
29	24 not 28	1,879,102
30	exp Stomach Neoplasms/	110,683
31	exp Esophageal Neoplasms/ or exp Esophagogastric Junction/	66,762

32	exp Trastuzumab/	8,853
33	30 or 31	168,995
34	29 and 32 and 33	206

Fonte: elaboração própria.

Quadro A 2. Busca por ensaios clínicos randomizados na Embase®.

#	Query	Results from Aug 2023
1	Clinical Trial/	1,089,308
2	Randomized Controlled Trial/	780,493
3	controlled clinical trial/	471,100
4	multicenter study/	369,529
5	Phase 3 clinical trial/	68,721
6	Phase 4 clinical trial/	5,378
7	exp RANDOMIZATION/	98,719
8	Single Blind Procedure/	51,384
9	Double Blind Procedure/	212,026
10	Crossover Procedure/	75,333
11	PLACEBO/	411,530
12	randomi?ed controlled trial\$.tw.	322,874
13	rct.tw.	53,741
14	(random\$ adj2 allocat\$).tw.	54,843
15	single blind\$.tw.	31,638
16	double blind\$.tw.	249,246
17	((treble or triple) adj blind\$).tw.	1,930
18	placebo\$.tw.	371,096
19	Prospective Study/	873,465
20	or/1-19	2,958,594
21	Case Study/	104,884
22	case report.tw.	563,143
23	abstract report/ or letter/	1,296,272
24	Conference proceeding.pt.	0
25	Conference abstract.pt.	4,853,173
26	Editorial.pt.	776,573
27	Letter.pt.	1,284,925
28	Note.pt.	953,650
29	or/21-28	8,453,831
30	20 not 29	2,130,709
31	exp stomach cancer/	156,142
32	exp gastroesophageal junction/	8,111
33	exp trastuzumab/	49,503
34	31 or 32	162,233
35	30 and 33 and 34	729

Fonte: elaboração própria.

Quadro A 3. Busca por revisões sistemáticas na base PubMed.

#	Query	Results from Aug 2023
1	Meta-Analysis as Topic/	22,462
2	meta analy\$.tw.	275,380
3	metaanaly\$.tw.	2,598
4	Meta-Analysis/	185,578

5	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	296,063
6	exp Review Literature as Topic/	23,002
7	or/1-6	461,845
8	cochrane.ab.	136,003
9	embase.ab.	156,324
10	(psychlit or psyclit).ab.	917
11	(psychinfo or psycinfo).ab.	59,437
12	(cinahl or cinhal).ab.	46,703
13	science citation index.ab.	3,804
14	bids.ab.	674
15	cancerlit.ab.	638
16	or/8-15	249,070
17	reference list\$.ab.	22,294
18	bibliograph\$.ab.	22,734
19	hand-search\$.ab.	8,620
20	relevant journals.ab.	1,358
21	manual search\$.ab.	6,110
22	or/17-21	54,903
23	selection criteria.ab.	36,301
24	data extraction.ab.	32,942
25	23 or 24	66,554
26	Review/	3,193,266
27	25 and 26	35,301
28	Comment/	1,016,087
29	Letter/	1,225,373
30	Editorial/	660,107
31	animal/	7,310,317
32	human/	21,413,524
33	31 not (31 and 32)	5,112,225
34	or/28-30,33	7,217,877
35	7 or 16 or 22 or 27	551,539
36	35 not 34	525,290
37	exp Stomach Neoplasms/	110,726
38	exp Esophageal Neoplasms/ or exp Esophagogastric Junction/	66,809
39	exp Trastuzumab/	8,863
40	37 or 38	169,084
41	36 and 39 and 40	15

Fonte: elaboração própria.

Quadro A 4. Busca por revisões sistemáticas na Embase®.

#	Query	Results from Aug 2023
1	exp Meta Analysis/	289,433
2	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.	352,513
3	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	357,287
4	or/1-3	578,047
5	cancerlit.ab.	753
6	cochrane.ab.	172,069
7	embase.ab.	194,068
8	((psychlit or psyclit).ab.	1,011
9	((psychinfo or psycinfo).ab.	56,491
10	((cinahl or cinhal).ab.	54,366
11	science citation index.ab.	4,364
12	bids.ab.	867
13	or/5-12	296,770
14	reference lists.ab.	23,880
15	bibliograph\$.ab.	33,116
16	hand-search\$.ab.	10,535
17	manual search\$.ab.	7,153
18	relevant journals.ab.	1,603
19	or/14-18	69,286
20	data extraction.ab.	39,913
21	selection criteria.ab.	45,204
22	20 or 21	82,413
23	review.pt.	3,154,916
24	22 and 23	38,196
25	letter.pt.	1,285,122
26	editorial.pt.	776,598
27	animal/	2,129,884
28	human/	26,624,689
29	27 not (27 and 28)	1,615,974
30	or/25-26,29	3,659,085
31	4 or 13 or 19 or 24	685,780
32	31 not 30	668,826
33	exp stomach cancer/	156,195
34	exp gastroesophageal junction/	8,114
35	exp trastuzumab/	49,545
36	33 or 34	162,285
37	32 and 35 and 36	149

Fonte: elaboração própria.

Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o web app *Rayyan*®, onde duplicatas foram identificadas e removidas (42). Os registros foram selecionados por um único avaliador, sendo consultado um segundo avaliador em caso de dúvidas, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

Extração dos dados

Extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do software Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

i) Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials (NCT); acrônimo de identificação; características gerais da população; critério diagnóstico; alternativas comparadas quanto à dose, frequência e via de administração, tanto para braço tratamento como comparador, quando pertinente; cointervenções; desenho do estudo; método de randomização e de sigilo de alocação; equilíbrio das características da linha de base; cegamento de participantes; análise por intenção de tratar (*intention-to-treat analysis - ITT*); desvios e desequilíbrio de cointervenções; desfechos incompletos; cegamento de avaliador; e relatório seletivo de resultado. Sempre que pertinente, as informações relativas ao risco de viés dos estudos foram extraídas segundo desfecho.

ii) Características dos participantes: para cada grupo de intervenção avaliado foram coletadas informações sobre o número de participantes por alternativa comparada, sexo; idade média, status ECOG, local do tumor primário, tipo de câncer gástrico e status HER2.

iii) Desfechos e resultados: definição e time-point de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos: média, desvio-padrão (DP), n e valor de p; e para desfechos dicotômicos: n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do reportado), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) ou valor de p.

Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés do ECR foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2.0) (43) para os desfechos primários deste PTC. Como preconizado pela ferramenta, a avaliação foi feita no nível do estudo, do desfecho e do resultado, quando pertinente.

Síntese e análise dos dados

Síntese e representação individual dos resultados: As características dos estudos, características dos participantes, resultados individuais e avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram apresentadas de forma narrativa. Dados quantitativos foram citados por medida sumária e variabilidade (frequência absoluta e relativa, média e DP ou mediana e intervalo interquartil [IQ], HR e IC95%), incluindo tabelas para o auxílio na apresentação dos resultados. Meta-análise não foi feita, dada a elegibilidade de apenas uma estimativa para cada desfecho (relatos do estudo ToGA). Os resultados narrativos foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas. Para avaliação da heterogeneidade, foram consideradas diferenças substanciais relativas à população, intervenções e forma de medida de desfecho. I^2 de Higgins não foi feito, pois

apenas uma estimativa estava disponível por desfecho. Viés de publicação foi avaliado como viés de relato apenas, haja vista a existência de apenas uma estimativa por desfecho, o que torna a avaliação de assimetria de *funnel plot* ou outros testes inviáveis.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) Working Group (44), diretrizes metodológicas: sistema GRADE (45). Desfechos relevantes para paciente e/ou gestores foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade da evidência.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

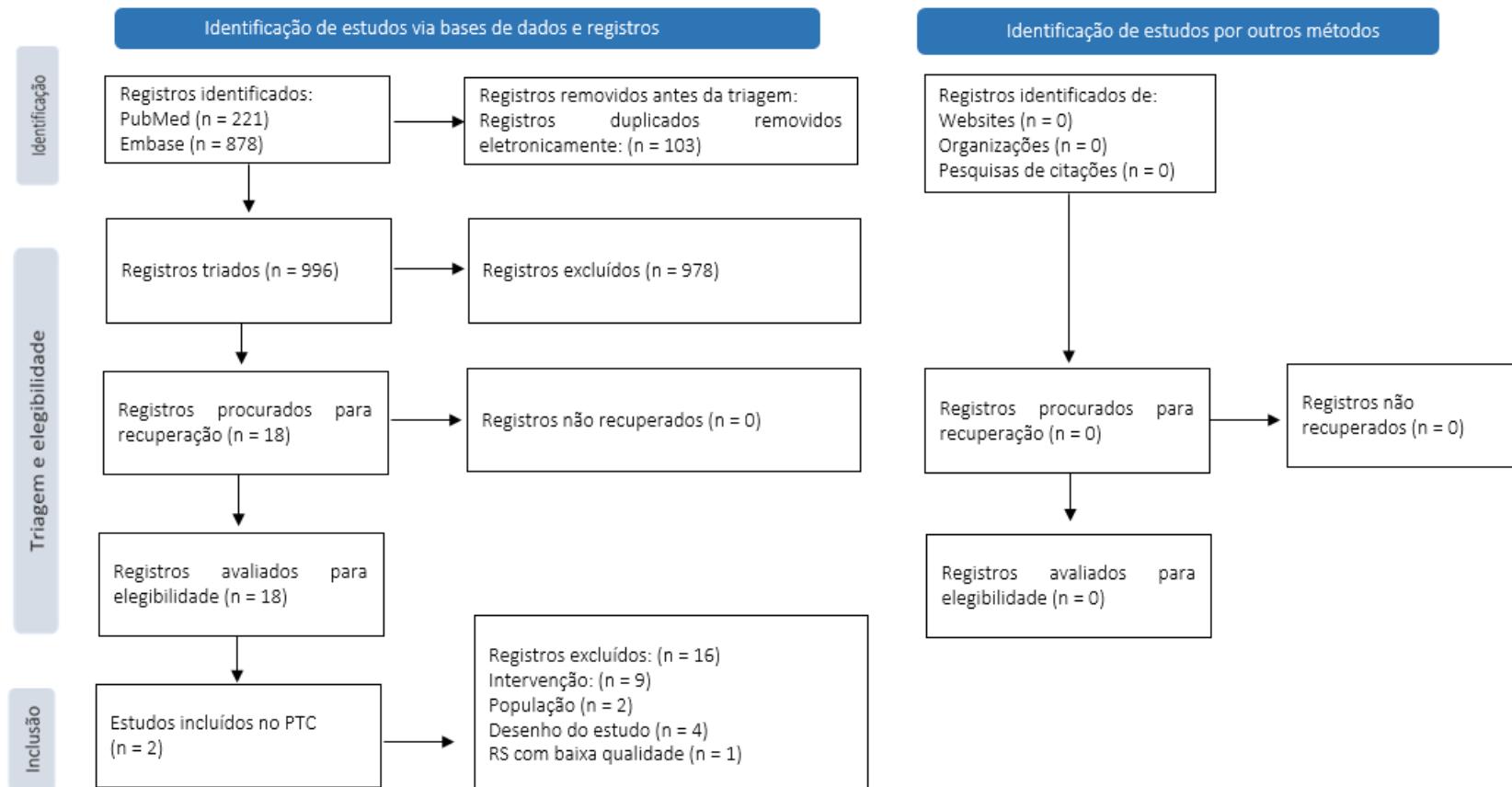


Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

Quadro A 5. Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos.

Primeiro autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Ryu, 2015	Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer.	Intervenção errada
Gravalos, 2011	Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer	Intervenção errada
Ryckman, 2022	Local Treatment of the Primary Tumor for Patients With Metastatic Cancer (PRIME-TX): A Meta-Analysis	Intervenção errada
Gong, 2016	Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): A multicenter, phase II trial	Intervenção errada
Kimura, 2018	Multicenter phase II study of trastuzumab plus S-1 alone in elderly patients with HER2-positive advanced gastric cancer (JACCRO GC-06)	Intervenção errada
Miura, 2018	Five-weekly S-1 plus cisplatin therapy combined with trastuzumab therapy in HER2-positive gastric cancer: a phase II trial and biomarker study (WJOG7212G)	Intervenção errada
Kataoka, 2016	A phase II prospective study of the trastuzumab combined with 5-weekly S-1 and CDDP therapy for HER2-positive advanced gastric cancer.	Intervenção errada
Kataoka, 2015	A randomized Phase II trial of systemic chemotherapy with and without trastuzumab followed by surgery in HER2-positive advanced gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma with extensive lymph node metastasis: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1301 (Trigger Study)	Intervenção errada
Kagawa, 2018	A multi-institution phase II study of docetaxel and S-1 in combination with trastuzumab for HER2-positive advanced gastric cancer (DASH study)	Intervenção errada
Hofheinz, 2021	Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group.	População errada
Rivera, 2021	Perioperative trastuzumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with HER2-positive resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: NEOHX phase II trial.	População errada
Akturk, 2022	First-line treatment of patients with HER2-positive metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer	Desenho do estudo errado
Gurbuz, 2021	Combination of trastuzumab and taxane-containing intensified chemotherapy in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer	Desenho do estudo errado
Merchant, 2021	Effectiveness of Trastuzumab in Routine Clinical Practice: A Population-based Study of Patients with HER-2-positive Oesophageal, Gastroesophageal and Gastric Cancer	Desenho do estudo errado
Roviello, 2018	Docetaxel, oxaliplatin, 5FU, and trastuzumab as first-line therapy in patients with human epidermal receptor 2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Preliminary results of a phase II study	Desenho do estudo errado
Xue, 2022	Trastuzumab combined chemotherapy for the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial	RS com baixa qualidade, avaliada pelo AMSTAR

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos

Quadro A 6. Caracterização do ensaio clínico randomizado selecionado pela busca estruturada.

Estudo	Características gerais da população	País ou N. de centros	Período do estudo	Tempo de acompanhamento	Alternativas comparadas	Financiamento
Bang, 2010 (NCT01041404), ECR	Pacientes com idade ≥ 18 anos com adenocarcinoma do estômago ou junção gastroesofágica, localmente avançado, recorrente ou metastático, inoperável, confirmado histologicamente; ECOG de 0-2, função orgânica adequada; e doença mensurável ou não mensurável.	Australia, Brasil, Costa Rica, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Índia, Itália, México, Peru, Portugal, Espanha, Taiwan, Turquia, Reino Unido	2015-2018	O acompanhamento médio foi de 18,6 meses (IQR 11-25) no grupo trastuzumabe mais quimioterapia e 17,1 meses (9-25) no grupo quimioterapia isolada O número mediano de ciclos de terapia com trastuzumabe foi oito (variação de 1 a 49)	Grupo trastuzumabe mais quimioterapia: Capecitabina 1.000 mg/m ² foi administrada por via oral duas vezes ao dia durante 14 dias seguida de repouso de 1 semana, ou fluorouracila 800 mg/m ² por dia foi administrada por infusão intravenosa contínua nos dias 1-5 de cada ciclo. Cisplatina 80 mg/m ² no dia 1 foi administrada por infusão intravenosa. Trastuzumabe foi administrado por infusão intravenosa na dose de 8 mg/kg no dia 1 do primeiro ciclo, seguido de 6 mg/kg a cada 3 semanas até progressão da	F Hoffmann-La Roche

					<p>doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento.</p> <p>Grupo quimioterapia isolada:</p> <p>Capecitabina 1.000 mg/m² foi administrada por via oral duas vezes ao dia durante 14 dias seguida de repouso de 1 semana, ou fluorouracila 800 mg/m² por dia foi administrada por infusão intravenosa contínua nos dias 1–5 de cada ciclo.</p> <p>Cisplatina 80 mg/m² no dia 1 foi administrada por infusão intravenosa.</p> <p>A quimioterapia foi administrada a cada 3 semanas durante seis ciclos</p>	
--	--	--	--	--	--	--

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, ECR: ensaio clínico randomizado, Kg: quilograma, m²: metro quadrado, mg: miligrama

APÊNDICE 5 – Análises da sobrevida global em subgrupos pré-especificados

Não foi possível excluir um efeito do tratamento em nenhum dos subgrupos predefinidos (Figura abaixo); o HR global de 0,74 incluiu o IC 95% para todos os subgrupos, com exceção do subgrupo de doença não mensurável. Os resultados mostram que o benefício do trastuzumabe combinado à quimioterapia na SG dos pacientes com câncer gástrico ou de junção gastresofágica avançado HER2 positivo foi estatisticamente significante nos pacientes com doença metastática, com localização do tumor primário no estômago, doença mensurável, capacidade funcional (ECOG) 0-1, pacientes submetidos ao esquema quimioterápico de capecitabina mais cisplatina, idade ≥ 60 anos, sexo masculino, região geográfica (América Central ou do Sul e Europa), câncer gástrico do tipo intestinal, pacientes com metástase visceral (pulmão ou fígado), que não realizaram gastrectomia anteriormente, que não receberam quimioterapia prévia, pacientes com metástase em mais de dois locais e com mais de quatro lesões metastáticas (Figura abaixo). No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela devido ao pequeno número de eventos dentro de alguns subgrupos.

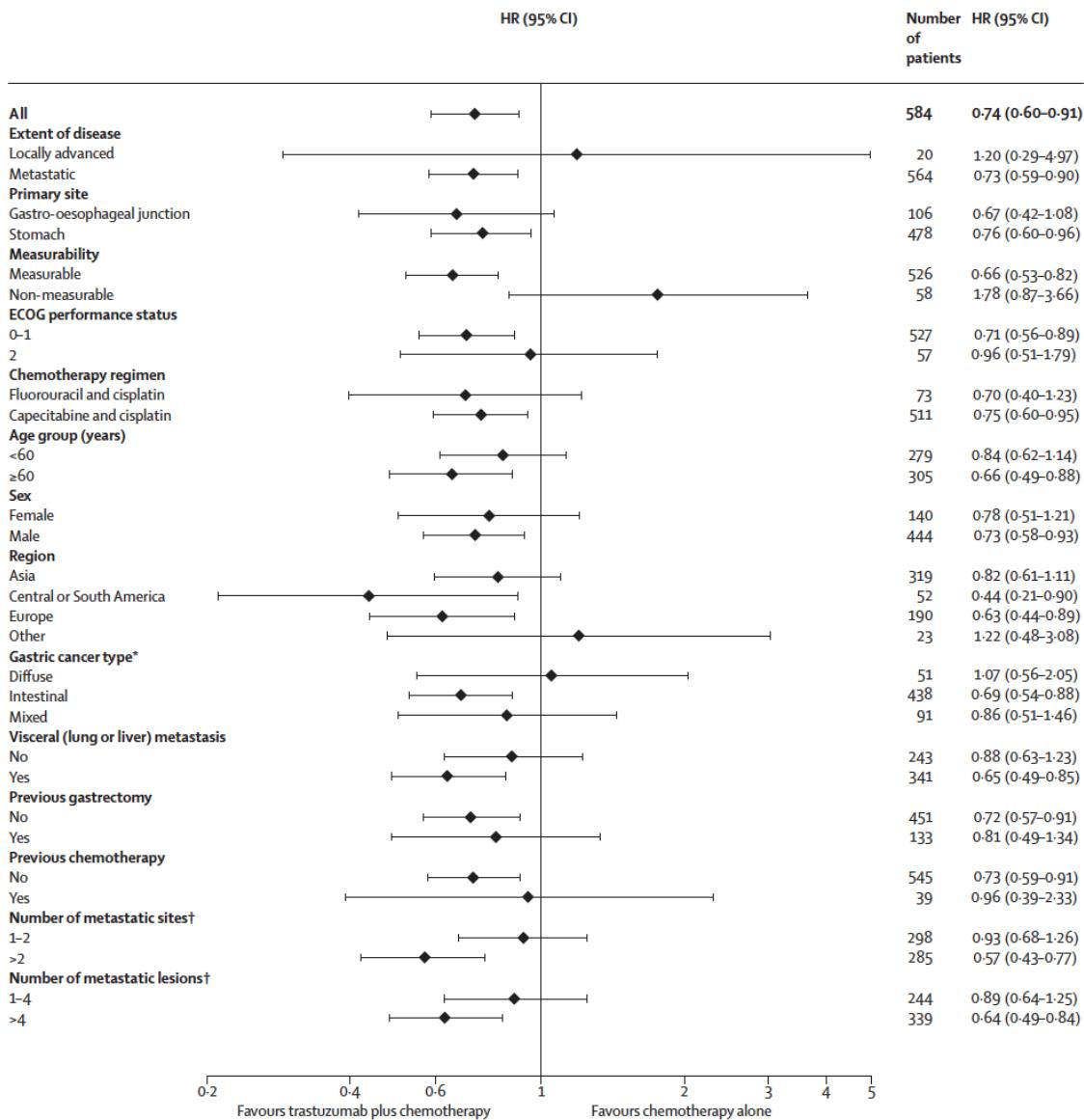


Figura A 2. Hazard ratios e ICs95% para sobrevida global em subgrupos pré-especificados.

Fonte: ToGA (7).

Uma análise exploratória pré-planejada de acordo com o status do HER2 sugeriu que a SG foi maior em pacientes com alta expressão da proteína HER2 do que em pacientes com baixa expressão (Figura abaixo). Para explorar ainda mais esse achado, uma análise *post-hoc* dividiu os pacientes em dois grandes subgrupos, com alto (imuno-histoquímica 2+ e FISH positiva ou imuno-histoquímica 3+; n=446) ou baixo (imuno-histoquímica 0 e FISH positiva ou imuno-histoquímica 1+ e FISH positivo; n=131) níveis de proteína HER2 em seus tumores (Figura abaixo). O HR para pacientes cujos tumores apresentavam alta expressão de HER2 foi de 0,65 (IC95%: 0,51-0,83) e a SG mediana foi de 16,0 meses (IC95%: 15-19) naqueles designados para trastuzumabe combinado à quimioterapia em comparação com 11,8 meses (IC95%: 10-13) naqueles designados apenas para quimioterapia. O teste de interação foi estatisticamente significativo

($p=0,036$) para a comparação entre o tratamento e os dois subgrupos de HER2 (alta expressão de HER2 vs. baixa expressão de HER2).

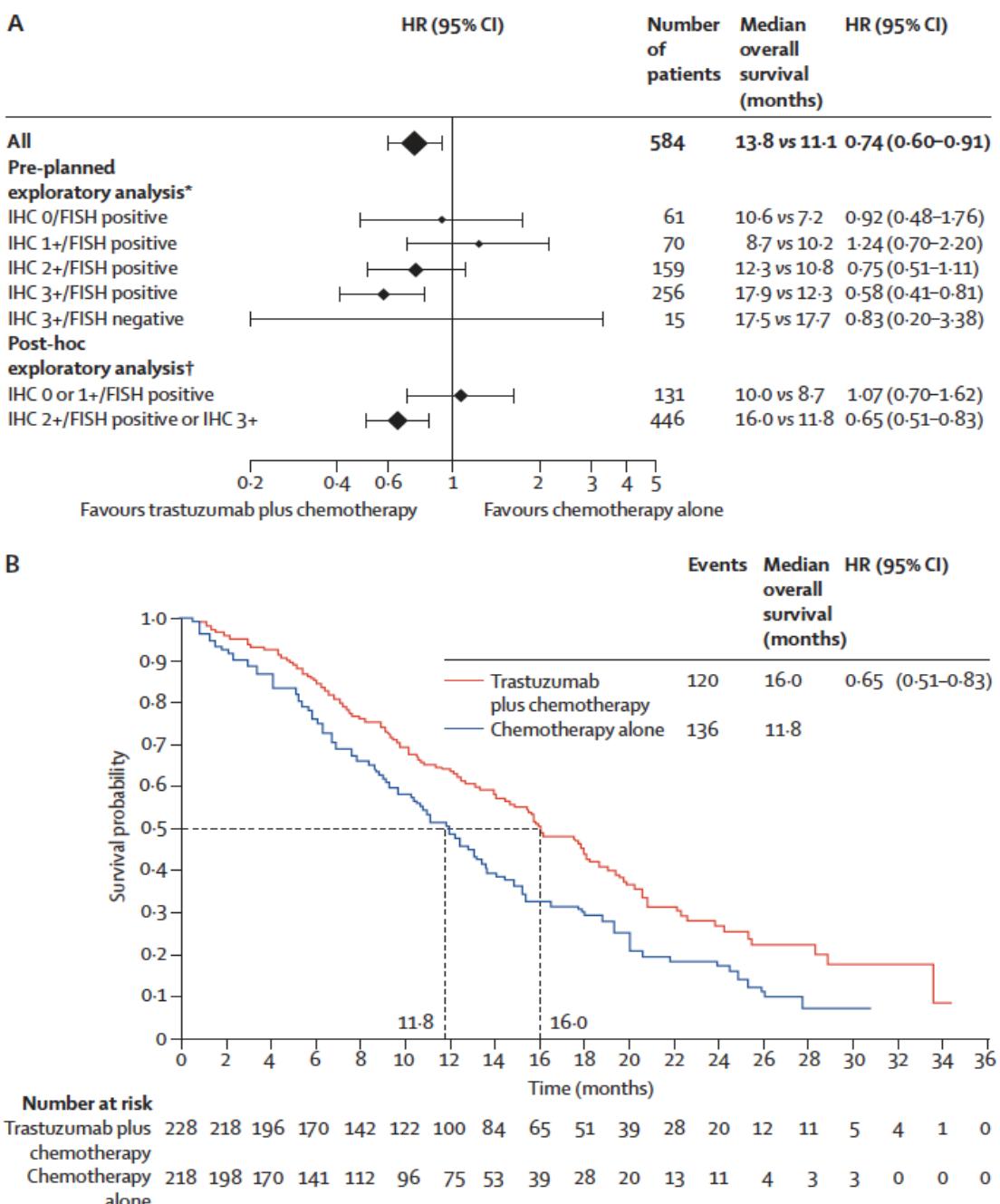


Figura A 3. Análise exploratória.

Fonte: TOGA (7). **Notas:** (A) Análises exploratórias pré-planejadas e exploratórias post-hoc de pacientes estratificados pelo status do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). * $n=561$; pacientes sem dados de imuno-histoquímica (IHC) ($n=7$) ou tumores IHC 3+ sem dados de hibridização fluorescente in situ (FISH) ($n=16$) foram excluídos desta análise. † $n=577$; pacientes sem dados de IHC ($n=7$) foram excluídos desta análise. (B) Sobrevida global de acordo com a análise exploratória post-hoc (FISH e IHC) em pacientes com tumores IHC 2+ e FISH-positivos ou tumores IHC 3+.

APÊNDICE 6 – Avaliação do risco de viés do estudo incluído

Em resumo, o ECR apresentou um baixo risco de viés. Os principais domínios com baixo risco de viés são geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, análise apropriada de resultados e disponibilidade de dados de resultados. Por se tratar de um estudo aberto, os participantes e os prestadores de cuidados estavam cientes das atribuições da intervenção, o que introduz algum viés potencial. No entanto, o uso de uma medida objetiva de desfecho primário (sobrevivência global) reduz a probabilidade de viés afetar os principais resultados do ensaio.



Figura A 4. Risco de viés por estudo e desfecho.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** D: domínios, ITT: intenção de tratar

APÊNDICE 7 – Curvas extraídas

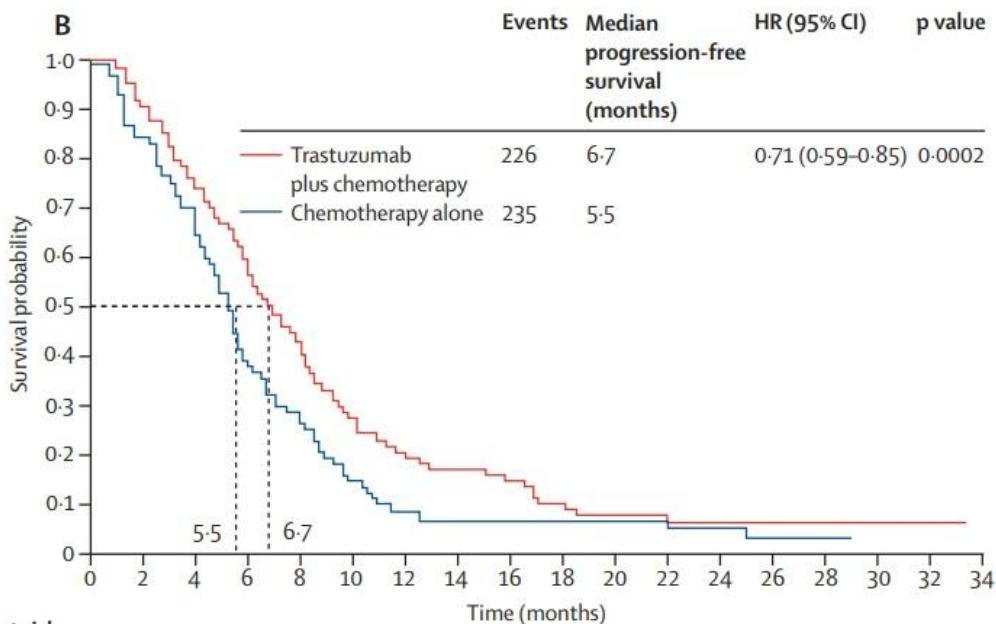


Figura A 5. Gráfico de Kaplan-Meier para Sobrevida livre de progressão.

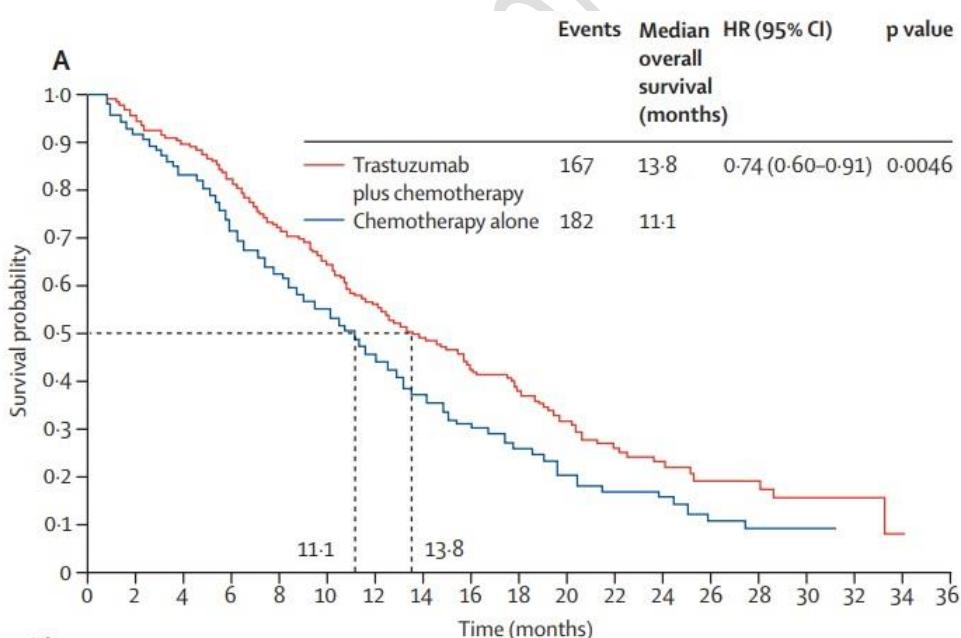


Figura A 6. Gráfico de Kaplan-Meier para Sobrevida global.

APÊNDICE 8 – Parâmetros para extração das curvas de sobrevida e curvas de extração para avaliação econômica

Quadro A 7. Parâmetros para Sobrevida livre de progressão - trastuzumabe

SLP - trastuzumabe						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogistica	gompertz	gama generalizada
Intercepto	2,1878	2,211293	1,8477	1,8631	-	-
Escala	1,0000	0,7511	0,8185	0,4706	-	-
mu	-	-	-	-	-	1,9342
sigma	-	-	-	-	-	0,8082
Q	-	-	-	-	-	0,2382
shape	-	-	-	-	0,0237	-
rate	-	-	-	-	0,0972	-
AIC	1060,6190	1039,0210	1027,2280	1020,9810	1058,4840	1028,1610
BIC	1064,2640	1046,3120	1034,5190	1028,2720	1065,7750	1039,0970
Lambda	0,1122	0,0527	-	0,0191	-	-
Gamma	1,0000	1,3313	-	2,1251	-	-

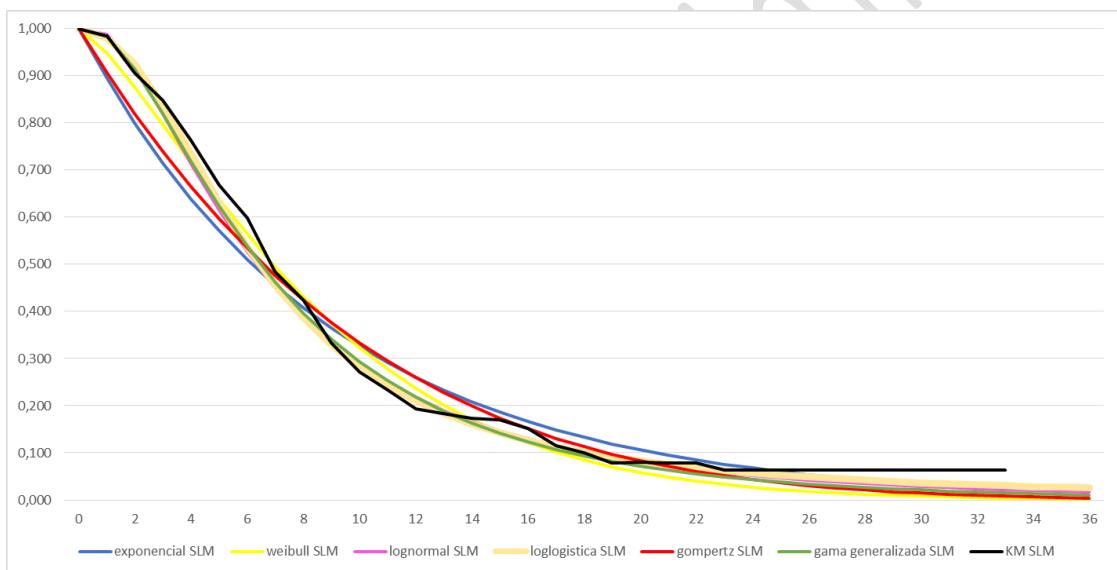


Figura A 7. Curvas extrapoladas para Sobrevida livre de progressão – trastuzumabe.

Quadro A 8. Parâmetros para Sobrevida global – trastuzumabe.

	SG trastuzumabe					
	exponencial	weibull	lognormal	loglogistica	gompertz	gama generalizada
Intercepto	2,9034	2,829667	2,5125	2,5340		
Escala	1,0000	0,680208	0,9181	0,5228		
mu						2,8150
sigma						0,6930
Q						0,9490
shape					0,0539	
rate					0,0338	
AIC	1035,8700	1008,2380	1019,8760	1014,1960	1014,8660	1010,2050
BIC	1039,4980	1015,4930	1027,1310	1021,4510	1022,1210	1021,0880
Lambda	0,0548	0,0156	-	0,0079	-	-
Gamma	1,0000	1,4701	-	1,9126	-	-

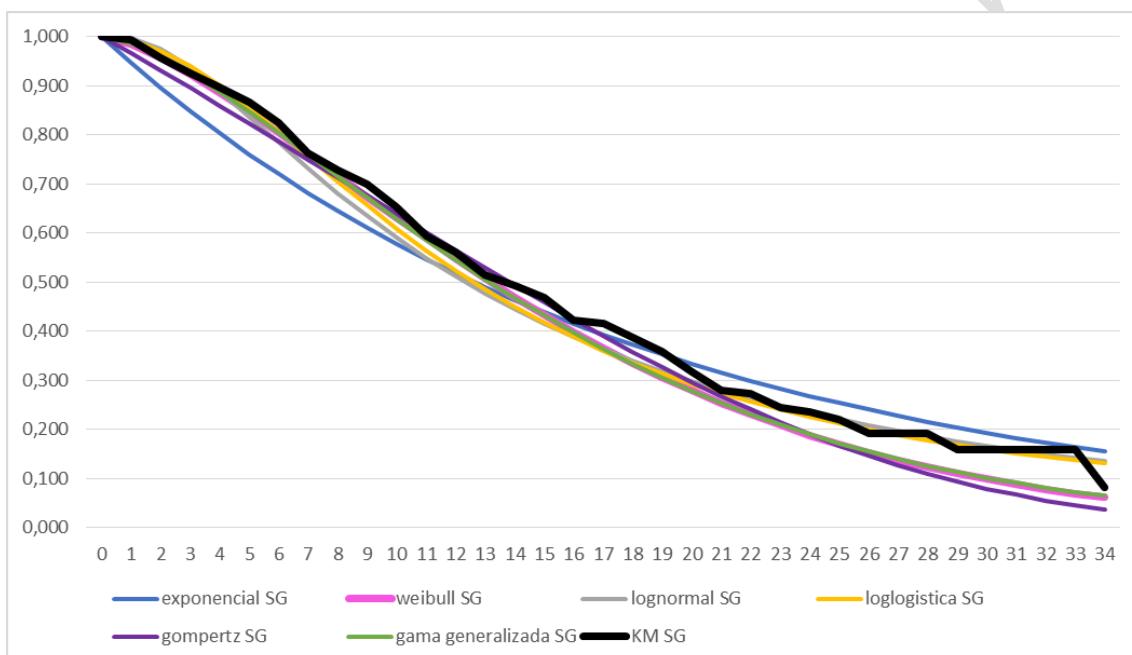


Figura A 8. Curvas extrapoladas para Sobrevida Global - trastuzumabe.

Quadro A 9. Parâmetros para Sobrevida livre de progressão – quimioterapia.

	SLP - quimioterapia					
	exponencial	weibull	lognormal	loglogistica	gompertz	gama generalizada
Intercepto	1,8420	1,891606	1,5690	1,6022		
Escala	1,0000	0,670307	0,7461	0,4365		
mu						1,8219
sigma						0,6902
Q						0,7779
shape					0,0725	
rate					0,1143	
AIC	1001,0240	960,6394	970,9320	967,8914	980,7255	961,4120
BIC	1004,6700	967,9303	978,2228	975,1823	988,0164	972,3483
Lambda	0,1585	0,0595	-	0,0255	-	-
Gamma	1,0000	1,4919	-	2,2912	-	-

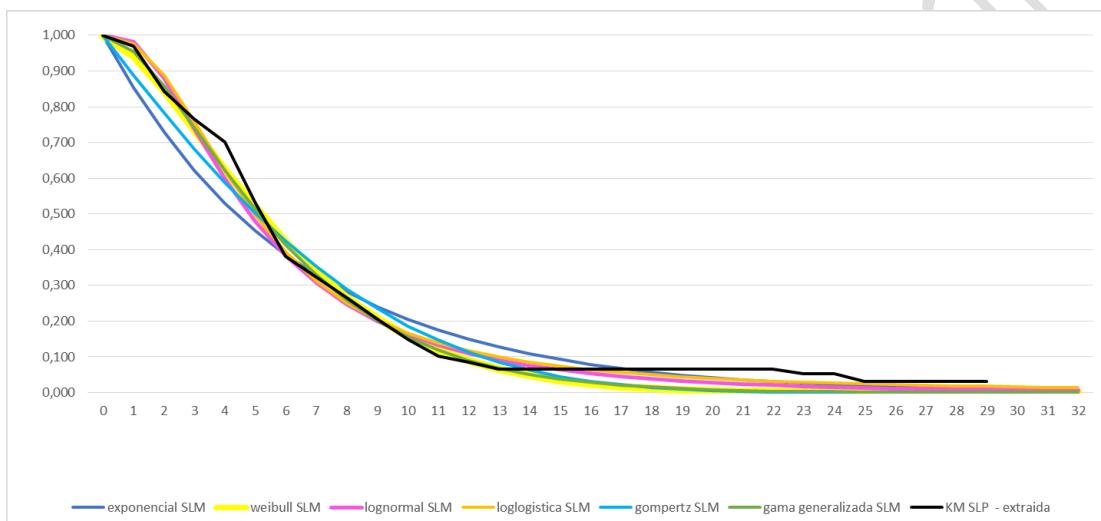


Figura A 9. Curvas extrapoladas para Sobrevida livre de progressão – quimioterapia.

Quadro A 10. Parâmetros para Sobrevida global - quimioterapia.

SG - quimioterapia						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogistica	gompertz	gama generalizada
Intercepto	2,6097	2,59037	2,2280	2,2688		
Escala	1,0000	0,740496	0,9597	0,5600		
mu						2,6833
sigma						0,6732
Q						1,2945
shape					0,0505	
rate					0,0491	
AIC	1075,6280	1064,0370	1076,8570	1074,0330	1056,6860	1057,6740
BIC	1079,2520	1059,4960	1084,1050	1081,2810	1063,9340	1068,5460
Lambda	0,0736	0,0303	-	0,0174	-	-
Gamma	1,0000	1,3504	-	1,7856	-	-

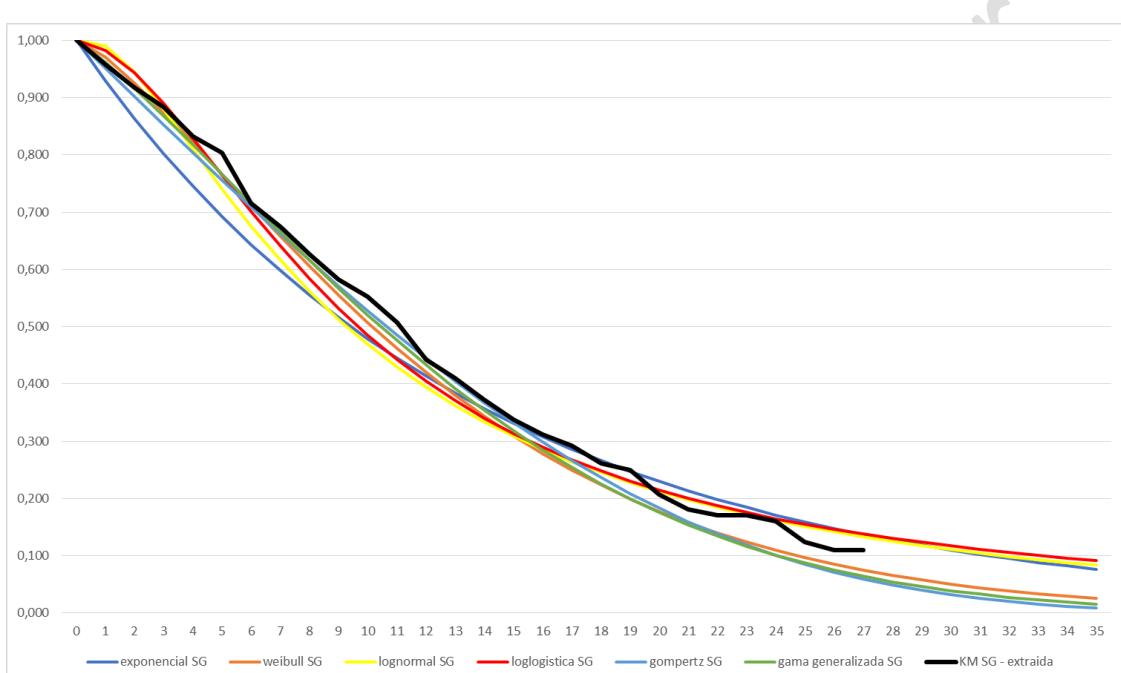


Figura A 10. Curvas extrapoladas para Sobrevida global - quimioterapia.

APÊNDICE 9 – Custos da avaliação econômica e análise de impacto orçamentário

Quadro A 11. Variação dos custos nas análises de sensibilidade.

Parâmetros	Caso-base	Min	Max
Custo T+Q inicial - ciclo 1	R\$ 1.190,00	R\$ 952,00	R\$ 1.428,00
Custo T+Q manutenção - demais ciclos	R\$ 1.037,00	R\$ 829,60	R\$ 1.244,40
Custo EA T + Q	R\$ 21,18	R\$ 21,18	R\$ 59,32
Custo Q	R\$ 830,04	R\$ 664,03	R\$ 996,04
Custo EA Q	R\$ 21,73	R\$ 21,73	R\$ 60,84
Custo Acompanhamento	R\$ 10,00	R\$ 10,00	R\$ 28,00
Custo biomarcador HER2	R\$ 186,60	R\$ 186,60	R\$ 522,48

Fonte: elaboração própria. **Notas:** Trastuzumabe foi administrado por infusão intravenosa na dose de 8 mg/kg no dia 1 do primeiro ciclo, seguido de 6 mg/kg a cada 3 semanas até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento. Capecitabina 1.000 mg/m² foi administrada por via oral duas vezes ao dia durante 14 dias, seguida de repouso de 1 semana, ou fluorouracila 800 mg/m² por dia foi administrada por infusão intravenosa contínua nos dias 1–5 de cada ciclo. Cisplatina 80 mg/m² no dia 1 foi administrada por infusão intravenosa. **Legenda:** EA: evento adverso, Q: quimioterapia, T: trastuzumabe.

APÊNDICE 10 – Análises de sensibilidade da avaliação econômica

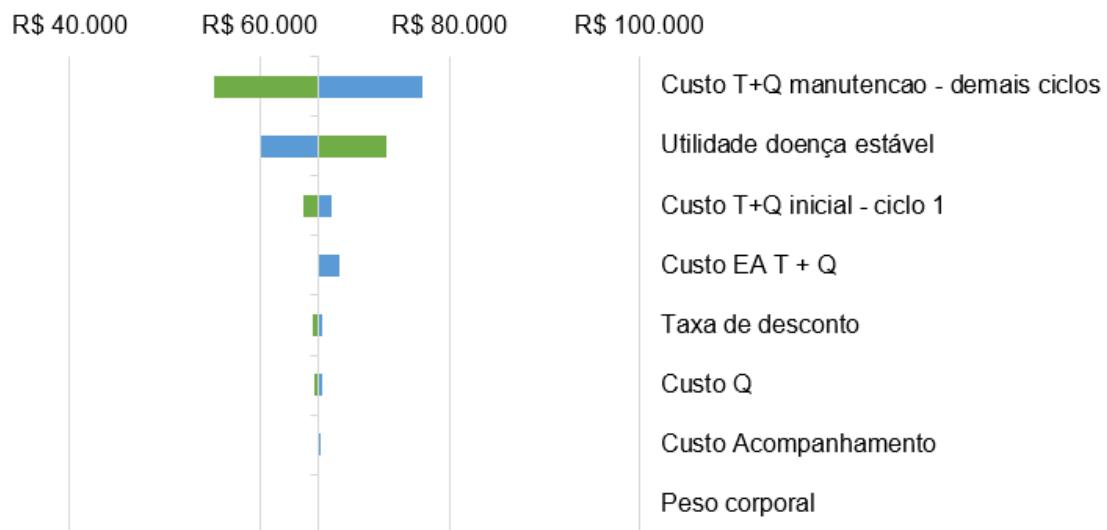


Figura A 11. Análise de sensibilidade determinística univariada (desfecho: AVAQ).

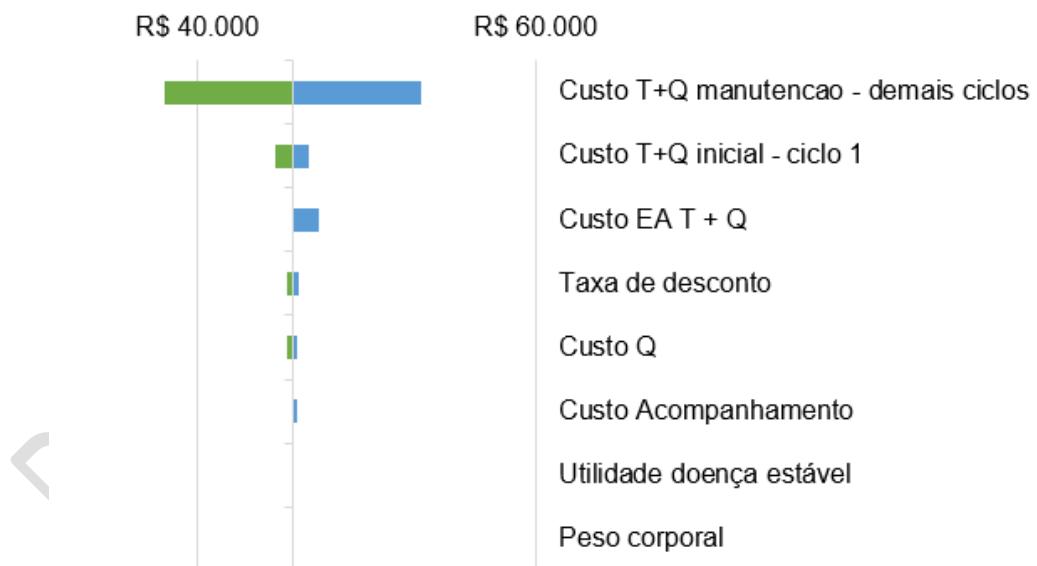


Figura A 12. Análise de sensibilidade determinística univariada (desfecho: Anos de vida).

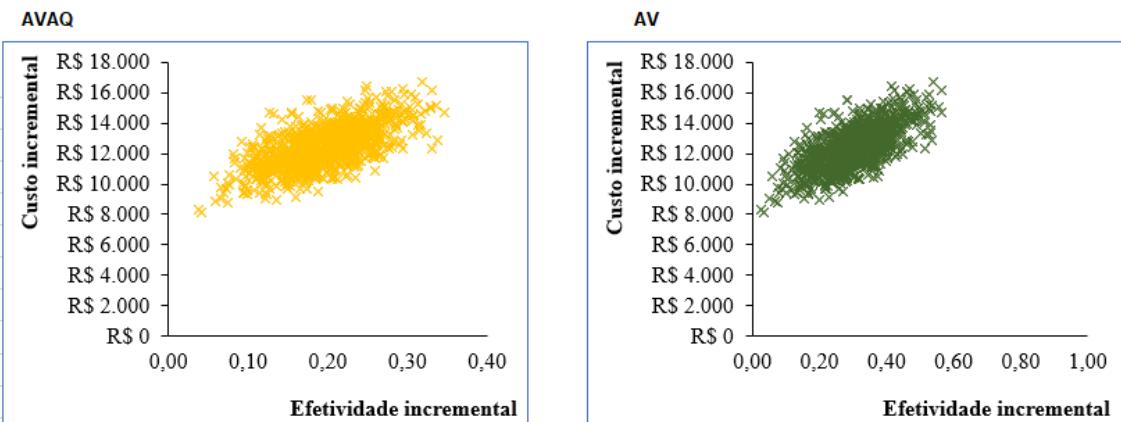


Figura A 13. Análise de sensibilidade probabilística.

APÊNDICE 11 – Análises de sensibilidade da análise de impacto orçamentário

Quadro A 12. Análise de sensibilidade probabilística da análise de impacto orçamentário.

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário referência	R\$ 4.377.551	R\$ 6.070.699	R\$ 6.665.629	R\$ 6.834.454	R\$ 6.940.021	R\$ 30.888.354
Cenário proposto	R\$ 7.917.502	R\$ 11.327.124	R\$ 13.359.483	R\$ 14.916.451	R\$ 16.320.962	R\$ 63.841.522
Impacto incremental	R\$ 3.539.951	R\$ 5.256.425	R\$ 6.693.854	R\$ 8.081.997	R\$ 9.380.941	R\$ 32.953.168
Intervalo de confiança (R\$)	2.474.408 ; 4.605.493	3.616.636 ; 6.896.214	4.586.079 ; 8.801.628	5.529.247 ; 10.634.745	6.392.215 ; 12.369.667	-

Fonte: elaboração própria.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**