Brasília, DF | Outubro de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Trastuzumabe deruxtecana
para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, previamente tratados com regime terapêutico baseado em anti-HER2

Relatório preliminar

2026 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 em Saúde - SCTIE
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório
NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – NATS/UFPR
Astrid Wiens Souza
Fernando Kenji Nampo
Raul Luna Lazo
Vinicius Lins Ferreira

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS
Aline do Nascimento
Ana Carolina de Freitas Lopes

Relatório de patentes
Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS
Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Perspectiva do paciente
Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Adriana Prates Sacramento - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão
Ágatha da Silva Ferreira – CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Cecília Menezes Farinasso – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação
Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Rafael Poloni - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão
Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS
Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Relatório preliminar

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

Marco Legal

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

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

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

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

Os Comitês são compostos por dezessete membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) [especialista na área], Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), e de organização da sociedade civil constituída há mais de dois anos e atuante na área da respectiva especialidade ou patologia.

Relatório preliminar

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

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

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

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

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

Relatório preliminar

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

TABELAS

Tabela 1. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída pela ferramenta AMSTAR 2. 34
Tabela 2. Custo de tratamento com TD 44
Tabela 3. Custo pós progressão estimado a partir de informações do DATASUS. 45
Tabela 4. Tabela de razão de custo-efetividade incremental 47
Tabela 5. RCEI: análise complementar feita pelo Nats 56
Tabela 6. Estimativa da população elegíveis de 2022-2025: pacientes com câncer de mama e estádio 4, em uso de quimioterapia anti-HER2+. 57
Tabela 7. Estimativa da população elegível 57
Tabela 8. Market share: cenário atual 58
Tabela 9. Market share: cenário proposto (conservador) 58
Tabela 10. Market share: cenário proposto (agressivo) 58
Tabela 11. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal; modelo dinâmico; cenário conservador) 59
Tabela 12. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal; modelo dinâmico; cenário agressivo) 60
Tabela 13. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário de custo de desembolso (modelo estático) 61
Tabela 14. Resultados da análise de impacto orçamentário 64

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. 19
Quadro 2. Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado. 21
Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "*outcomes*" [desfecho] e "*study design*" [tipo do estudo]). 21
Quadro 4. Dados basais da população incluída no estudo DESTINY-Breast02. 26
Quadro 5. Sobrevida livre de progressão identificada no estudo selecionado. 28
Quadro 6. Sobrevida global identificada no estudo selecionado. 29
Quadro 7. Eventos de qualidade de vida. 29
Quadro 8 . Taxa de resposta objetiva identificada no estudo selecionado 30
Quadro 9. Resultados de segurança do estudo selecionado. 31
Quadro 10. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados – RoB 2.0 33
Quadro 11. Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE. 36
Quadro 12. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaborada pelo demandante. 37

Relatório preliminar

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

Quadro 13. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....41
Quadro 14. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores. da análise crítica......48
Quadro 15. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS. 61
Quadro 16. Medicamentos potenciais para o tratamento para câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável 65
Quadro 17. Recomendações de agencias de ATS internacionais 68

FIGURAS

Figura 1. Cenários atual e proposto para inclusão da tecnologia. 18
Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos......23
Figura 3. Sobrevida livre de progressão de acordo com os subgrupos selecionados no estudo selecionado......28
Figura 4 Tabela de contingência do tratamento para a sobrevida global.....32
Figura 5. Modelo econômico. Fonte: elaboração própria 43
Figura 6. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ)......47
Figura 7. Gráfico de dispersão 48
Figura 8. Curvas extrapoladas para o braço TD. 50
Figura 9. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade......52
Figura 10. Resultado da análise de custo-efetividade. 52
Figura 11. Análise de sensibilidade univariada determinística 53
Figura 12. Análise probabilística. Fonte: material do demandante 53
Figura 13. Resultado da análise de custo-efetividade (subgrupo dos pacientes com metástase cerebral). Fonte: material do demandante 54
Figura 14. Análise de sensibilidade univariada determinística (subgrupo dos pacientes com metástase cerebral). Fonte: material do demandante 54
Figura 15. Análise probabilística (subgrupo dos pacientes com metástase cerebral). Fonte: material do demandante 54
Figura 16. Análise de sensibilidade univariada (impacto orçamentário acumulado em cinco anos; cenário conservador). 60
Figura 17. População elegível por ano. Fonte: material do demandante.....62
Figura 18. Taxas de difusão. Fonte: material do demandante 62
Figura 19. Impacto orçamentário total - análise principal. Fonte: material do demandante.....63
Figura 20. Impacto orçamentário total - análise de subgrupo - pacientes com metástase cerebral. Fonte: material do demandante 63

Relatório preliminar

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

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO **10**
2. CONFLITOS DE INTERESSE **10**
3. RESUMO EXECUTIVO **11**
4. CONTEXTO **15**
   - 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença 15
   - 4.2 Diagnóstico 15
   - 4.3 Atenção e cuidados da condição clínica no SUS. 17
   - 4.4 Posição da tecnologia no curso do tratamento. 17
   - 4.5 Histórico de avaliação pela Conitec 18
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA **19**
   - 5.1 Preço proposto para incorporação 21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS **21**
   - 6.1 Pergunta de pesquisa 21
   - 6.2 Busca por evidências 22
   - 6.3 Seleção dos estudos 22
   - 6.4 Extração dos dados 23
   - 6.5 Caracterização dos estudos incluídos 24
     - Ensaio clínico randomizado 24
     - Revisão sistemática com meta-análise em rede 25
   - 6.6 Síntese e análise de dados 26
     - Ensaio clínico randomizado 26
   - 6.6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia 27
   - 6.6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia 30
     - Revisão sistemática com meta-análise em rede 31
   - 6.7 Avaliação do risco de viés 33
     - Ensaio clínico randomizado 33
     - Revisão sistemática 34
   - 6.8 Avaliação da certeza da evidência 35
   - 6.9 Análise Crítica da demanda externa 37

Relatório preliminar

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

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 40
7.1 Análise de custo-efetividade 40
7.1.1 População-alvo 41
7.1.2 Perspectiva, intervenção e comparador 41
7.1.3 Modelo econômico 42
7.1.4 Estimativas de custo e recursos 44
7.1.5 Moeda, data de preços e conversões 46
7.1.6 Pressupostos e limitações do modelo 46
7.1.7 Heterogeneidade e efeitos distributivos, caracterização da incerteza e validação 46
7.1.8 Resultados 47
7.2 Análise de custo-efetividade: demanda externa 48
7.2.1 Avaliação econômica do demandante 49
7.2.2 Análise crítica do NATS 55
7.3 Impacto orçamentário 57
7.3.1 Métodos 57
7.3.2 População elegível 57
7.3.3 Market share 58
7.3.4 Perspectiva 58
7.3.5 Horizonte temporal 59
7.3.6 Custos 59
7.3.7 Análises de sensibilidade 59
7.3.8 Resultados 59
7.4 Impacto orçamentário: demanda externa 61
7.4.1 Análise crítica do NATS 64
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 64
9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS 68
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS 69
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE 70
12. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIAÇÃO INICIAL 71
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 72
14. REFERÊNCIAS 72

Relatório preliminar

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

APÊNDICE 1 – Patentes vigentes.....87
APÊNDICE 2 – Estratégias de busca.....89
APÊNDICE 3 – Lista dos estudos excluídos pelo Nats, com seus motivos de exclusão.....91
APÊNDICE 4 – Busca elaborada para avaliar a viabilidade de uma meta-análise em rede.....98
APÊNDICE 5 – Avaliação do risco de viés.....106
APÊNDICE 6 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida e Curvas de extrapolação para avaliação econômica.....110

Relatório preliminar

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

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do trastuzumabe deruxtecana para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que tenham recebido um regime de tratamento baseado em anti-HER2, demandada pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). As evidências que compõem este relatório foram identificadas e reunidas pelo Nats do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná (UFPR), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário da tecnologia, sob a perspectiva do SUS.

Uma análise crítica foi também realizada a partir de uma demanda da empresa Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda. para incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde, do trastuzumabe deruxtecana para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático, com análise de subgrupo de pacientes que apresentem metástases cerebrais.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Trastuzumabe deruxtecana

Indicação: Demanda interna: Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que tenham recebido um regime de tratamento baseado em anti-HER2. Demanda externa: incorporação restrita a pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático que apresentem metástases cerebrais.

Demandante: Demanda interna: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS). Demanda externa: Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Introdução: O câncer de mama (CM) é a neoplasia que mais acomete e leva mulheres ao óbito no mundo. Se diagnosticado e tratado precocemente é curável em 70-80% dos casos, entretanto, quando descoberto em estágio avançado a cura não é possível. Ainda não se sabe a causa exata da carcinogênese, mas sabe-se que a idade avançada é o principal fator de risco. O CM é uma doença heterogênea e possui diversos subtipos. Dentre eles encontra-se o subtipo HER2-positivo caracterizado pela superexpressão do receptor HER2, o que pode levar à replicação celular descontrolada e, consequentemente, à um tumor mais agressivo e invasivo. Quando metastático e não-ressecável, a primeira linha de tratamento é o trastuzumabe associado ao pertuzumabe ou docetaxel. Não há terapia preconizada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento do Câncer de Mama de 2024 para tratamento de segunda linha nesses pacientes.

Histórico de recomendações da Conitec: Até o momento da elaboração deste relatório, o trastuzumabe deruxtecana não havia sido avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) para a indicação de tratamento de indivíduos adultos com câncer de mama HER2-positivo, metastático ou não ressecável, previamente tratados com pelo menos uma terapia sistêmica. Porém, outras tecnologias direcionadas ao receptor HER2, como trastuzumabe, trastuzumabe entansina (T-DM1) e pertuzumabe, já foram objeto de avaliações anteriores, pela Conitec, para diferentes indicações no tratamento do câncer de mama HER2-positivo.

Pergunta de pesquisa: Demanda interna: "O uso de trastuzumabe deruxtecana para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que tenham recebido um regime de tratamento baseado em anti-HER2, é eficaz e seguro?". Demanda externa: "O trastuzumabe deruxtecana é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de segunda linha de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável?"

Evidências clínicas: Demanda interna: Foi incluído um único ensaio clínico randomizado (ECR), o DESTINY-Breast02, representado por duas publicações, além de uma revisão sistemática com meta-análise em rede. No ECR observou-se melhora significativa para o grupo que recebeu trastuzumabe deruxtecana em relação ao tratamento de escolha pelo médico para os desfechos sobrevida global (0,66 [0,50–0,86]; p=0,0021), sobrevida livre de progressão (0,36 [0,28–0,45]; p<0,0001) e taxa de resposta objetiva (70% vs 29%, p<0,001). O tratamento de escolha do médico (grupo controle) poderia ser a capecitabina em combinação ao trastuzumabe ou ao lapatinibe. Em relação à segurança, houve maior ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento no grupo que recebeu trastuzumabe deruxtecana em comparação ao grupo controle (98% vs 92%, p=0,005) e eventos adversos grau ≥3 relacionados à terapia (41% vs 31%, p=0,01). A taxa de descontinuação também foi maior (14% vs 5%, p=0,001) no grupo intervenção quando comparada ao controle. Além disso, o trastuzumabe deruxtecana prolongou significativamente o tempo até a deterioração da qualidade de vida e do estado geral de saúde em comparação ao tratamento de escolha do médico, tanto pelo GHS/QoL (HR 0,56; IC95%: 0,44–0,71; p<0,0001) quanto pelo EQ-5D-5L VAS (HR 0,59; IC95%: 0,46–0,76; p<0,0001). A certeza da evidência variou entre baixa a moderada. Na meta-análise em rede incluída, não se observou diferença estatisticamente significativa na sobrevida global entre trastuzumabe deruxtecana e capecitabina isolada, associada ao trastuzumabe ou associada ao trastuzumabe e pertuzumabe. No entanto, para o desfecho sobrevida livre de progressão, houve superioridade do trastuzumabe deruxtecana comparado a qualquer um dos 3 grupos avaliados. Para os desfechos de segurança, a incidência de eventos adversos foi inferior no trastuzumabe deruxtecana quando comparado a capecitabina A revisão sistemática com meta-análise em rede apresentou confiança criticamente baixa pelo AMSTAR 2. Demanda externa: O demandante incluiu o estudo DESTINY-Breast03, que comparou o trastuzumabe deruxtecana ao trastuzumabe entansina, além de um estudo observacional com a mesma comparação. Apesar de não ser um comparador utilizado no SUS, a

Relatório preliminar

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

evidência foi avaliada criticamente pois fornece dados complementares sobre o uso do trastuzumabe deruxtecana na população alvo dessa demanda. No entanto, por esse motivo, os dados devem ser interpretados com cautela. O ECR DESTINY-Breast03 demonstrou superioridade do T-DXd em relação ao T-DM1 em pacientes com câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável previamente tratados com trastuzumabe e taxano. O T-DXd reduziu o risco de progressão ou morte e nos desfechos sobrevida global e livre de progressão, com perfil de segurança considerado manejável. Os resultados de qualidade de vida indicaram manutenção do estado de saúde e maior tempo livre de progressão sem toxicidade grave. Na NMA, o T-DXd apresentou redução significativa do risco de progressão ou morte e maior TRO em comparação a diferentes regimes anti-HER2, incluindo TrasCap e T-DM1. Evidências adicionais em pacientes com metástases cerebrais estáveis ou ativas também demonstraram atividade intracraniana relevante e duradoura. O DESTINY-Breast12, estudo prospectivo de fase 3b/4, reforçou esses achados ao demonstrar eficácia do T-DXd em pacientes com metástases no sistema nervoso central, incluindo doença estável ou ativa.

Avaliação econômica: Demanda interna: Uma análise de custo-efetividade (sobrevida particionada) na perspectiva do SUS foi desenvolvida comparando a intervenção em questão, isto é, trastuzumabe deruxtecana (TD), versus quimioterapia convencional (QT). Para o TD foram consideradas a recomendação posológica de bula (5,4 mg/kg, administrada como infusão intravenosa uma vez a cada três semanas; 378 mg/administração), sendo que na análise principal foi considerado a apresentação de 100 mg (menor preço BPS: R$ 13.431,83). O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R$ 2,5 milhões/AVAQ e 2,8 milhões/AVG. Demanda externa: O demandante desenvolveu uma análise de custo-efetividade (modelo de sobrevida particionada) na perspectiva do SUS comparando a intervenção em questão, isto é, trastuzumabe deruxtecana, versus quimioterapia; e utilizou o preço PMVG18%, sendo estimado por ciclo do modelo (mensal) de R$ 68.769,50. Os dados clínicos foram baseados especialmente no estudo clínico DESTINYBreast03. O resultado da análise apresenta uma RCEI de aproximadamente R$ 1,1 milhão por AVAQ. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram cenários com resultados maiores (RCEI de até R$ 1,7 milhão/AVAQ).

Análise de impacto orçamentário: Demanda interna: Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de TD. Para o primeiro ano foi estimado 1.579 pacientes (prevalência), enquanto para os demais anos estimou-se uma entrada em torno de 600 pacientes/ano (incidência). Para o cenário proposto (conservador), TD teria 20% de participação no primeiro ano, e um crescimento de 10% nos anos subsequentes. O resultado da análise inicia em R$ 249 milhões no primeiro ano, chegando a R$ 617 milhões no quinto ano de análise, totalizando R$ 2 bilhões em cinco anos. Resultados de impactos maiores foram observados em análises de cenário considerado taxas de difusão mais agressivas, e nas análises considerando apenas o custo de aquisição dos medicamentos. Demanda externa: foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação do trastuzumabe deruxtecana para a indicação proposta. Por meio de demanda aferida em conjunto com epidemiológica, foram estimados pelo demandante em torno de 1.420 indivíduos/ano. Na análise principal do demandante, foi estimado um aumento de gastos de R$ 104 milhões no primeiro ano, de R$ 476 milhões no quinto ano, e um acumulado em cinco anos de R$ 1,4 bilhão. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram como resultado um impacto acumulado em cinco anos de 1,8 bilhões de reais (no cenário mais conservador).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas 14 tecnologias no horizonte para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, previamente tratados com regime terapêutico baseado em anti-HER2. São oito tecnologias para uso a partir da segunda linha de tratamento e seis para uso a partir da terceira linha de tratamento. São elas: neratinibe, tucatinibe, margetuximab, anbenitamab repodatecan, bizrolertinib, disitamab vedotin, trastuzumab rezetecan, trastuzumab pamirtecan, trastuzumab duocarmazine, trastuzumab envedotin, trastuzumab botidotin, zanidatamab e TQB-2930 (inibidores do receptor tirosina-quinase Erbb2); vacina Briavax (terapia celular moduladora do receptor de GM-CSF). Os únicos com registro sanitário são: neratinibe na Anvisa em 2024; tucatinibe na FDA e na EMA em 2020, com a análise pendente de conclusão pela Anvisa; e o margetuximab na FDA em 2020. Nenhuma tem recomendação das agências de ATS até o momento.

Patentes vigentes: BR112016013482 (produto; vigência prevista até 28/01/2035); BR122020020973 (produto; vigência prevista até 28/01/2035); BR122020012304 (processo; vigência prevista até 10/10/2033).

Relatório preliminar

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

Recomendações internacionais: As agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) INFARMED apresentaram recomendações favoráveis ao uso do tratamento com trastuzumabe deruxtecana em pacientes adultos com câncer de mama irressecável ou metastático HER2-positivo que tenham recebido um ou mais regimes anteriores baseados em anti-HER2, conforme critérios específicos de cada agência.

Considerações finais: Demanda interna: A evidência clínica sobre o uso do trastuzumabe deruxtecana para o tratamento de adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que receberam um regime terapêutico prévio baseado em anti-HER2, é oriunda de um único ensaio clínico randomizado, o qual evidenciou benefícios concretos acerca deste tratamento em termos de eficácia. A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram significativamente superiores na população que recebeu o trastuzumabe deruxtecana em relação à que recebeu o tratamento de escolha pelo médico, ambos resultados considerados de moderada confiança. A taxa de resposta objetiva também revelou superioridade da intervenção de interesse. Contudo, a população selecionada neste estudo já recebeu na sua maioria mais de um tratamento prévio no cenário metastático, situação que deve ser ponderada na interpretação e extrapolação dos achados. Adicionalmente, apesar dos autores concluírem que a relação risco/benefício é considerado favorável, observou-se maiores proporções de eventos adversos gerais, eventos adversos grau ≥3 relacionados (ambos relacionados ao tratamento) e taxa de descontinuação no grupo que recebeu o trastuzumabe deruxtecana. Dessa forma, os resultados de segurança devem ser interpretados com cautela por este motivo, bem como pela ausência de cegamento do estudo, situações que conferem uma confiança moderada para estes desfechos. Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram a possibilidade de TD não ser custo-efetivo em relação a quimioterapia convencional, sendo obtido valores de RCEI acima ao do limiar de custo-efetividade de 3 vezes o valor de referência para doenças graves. A análise de impacto orçamentário indicou que, em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto de R$ 249 milhões no primeiro ano, chegando a R$ 617 milhões no quinto ano de análise, totalizando R$ 2 bilhões em cinco anos (média de aproximadamente 405 milhões de reais por ano). Demanda externa: O demandante incluiu o estudo DESTINY-Breast03, que comparou o trastuzumabe deruxtecana ao trastuzumabe entansina, além de um estudo observacional com a mesma comparação. Apesar de não ser um comparador utilizado no SUS, a evidência foi avaliada criticamente pois fornece dados complementares sobre o uso do trastuzumabe deruxtecana na população alvo dessa demanda. No entanto, por esse motivo, os dados devem ser interpretados com cautela. O ECR DESTINY-Breast03 demonstrou superioridade do T-DXd em relação ao T-DM1 em pacientes com câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável previamente tratados com trastuzumabe e taxano. O T-DXd reduziu o risco de progressão ou morte e nos desfechos sobrevida global e livre de progressão, com perfil de segurança considerado manejável. Os resultados de qualidade de vida indicaram manutenção do estado de saúde e maior tempo livre de progressão sem toxicidade grave. Evidências adicionais em pacientes com metástases cerebrais estáveis ou ativas também demonstraram atividade intracraniana relevante e duradoura. Os resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante também indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade para doenças graves. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que, em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto de aproximadamente R$ 1,4 bilhão em 5 anos. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram como resultados: RCEI de até R$ 1,7 milhão/AVAQ; AIO: R$ 360 milhões/ano (no cenário mais conservador).

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 67/2026, realizada de 1º a 10 de julho, recebeu sete inscrições, com seleção das representantes por sorteio eletrônico. A participante relatou sua trajetória de aproximadamente 16 anos com câncer de mama, atualmente metastático, e o uso do trastuzumabe deruxtecana desde fevereiro de 2022. Destacou a ausência de doença ativa, inclusive no sistema nervoso central, a boa tolerabilidade ao tratamento e a melhora expressiva da qualidade de vida, com retomada de atividades cotidianas e projetos pessoais. O acesso ocorreu por meio do plano de saúde, sem necessidade de judicialização ou interrupções no tratamento.

Discussão do comitê de medicamentos na recomendação inicial: Na 156ª Reunião Ordinária da Conitec, após a apresentação dos resultados, os membros do Comitê de Medicamentos discutiram o elevado custo da tecnologia, apesar das evidências clínicas favoráveis, reconhecendo os expressivos ganhos nos desfechos relacionadas à sobrevida livre de progressão, sobrevida global e qualidade de vida. Além disso, discutiu-se a ausência de uma proposta comercial inicial de desconto por parte da fabricante, levando a um alto custo associado ao tratamento e consequentemente uma elevada razão de custo-efetividade incremental.

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

Recomendação preliminar da Conitec: No dia sete de outubro de 2026, durante a 156ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos presentes deliberaram, por maioria simples, pela disponibilização da matéria em consulta pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, de trastuzumabe deruxtecana para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que tenham recebido um regime de tratamento baseado em anti-HER2. A decisão foi fundamentada no elevado custo de aquisição da tecnologia e na ausência de uma proposta comercial inicial de desconto, que resultaram em uma razão de custo-efetividade incremental desfavorável e em um impacto orçamentário insustentável para o SUS, apesar dos expressivos benefícios clínicos demonstrados na sobrevida dos pacientes.

Relatório preliminar

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

4. CONTEXTO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de mama (CM) é a neoplasia maligna mais prevalente entre as mulheres, seja em países desenvolvidos ou subdesenvolvidos. Apesar de considerado curável em 70-80% dos casos da doença não metastática diagnosticada em estágio inicial e tratados precocemente, a cura não é possível quando em estágio avançado [1].

O CM é a principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil e em outros 106 países. Segundo a OMS, estima-se que, em 2020, 2,3 milhões de mulheres foram diagnosticadas com CM, das quais cerca de 30% vieram a óbito. Nos países de alta renda, a taxa de sobrevida superior a 5 anos após o diagnóstico supera 90%, e a taxa de mortalidade foi reduzida em 40% nas últimas quatro décadas. Em contrapartida, os países de baixa e média renda, marcados muitas vezes pela desigualdade social e limitação de recursos e tecnologias, apresentaram piores prognósticos, em virtude da demora no diagnóstico, muitas vezes realizado quando a doença já se encontra em estágio avançado[2].

No Brasil, em 2023, foram registrados 20.165 óbitos por câncer de mama correspondendo a uma taxa de mortalidade de 18,59 óbitos para cada 100.000 mulheres [3]. Com relação à incidência o Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde, estima, para o triênio de 2026-2028, a ocorrência de 78.610 novos casos, ou seja, 71,51/100.000 mulheres, tornando-o o segundo câncer de maior incidência em todas as regiões do país [4,5]. Apesar da ocorrência de câncer de mama se concentrar na população feminina, a doença também acomete homens, ainda que a taxa de incidência masculina corresponda a menos de 1% da observada em mulheres[6], observando-se elevação das taxas padronizadas por idade de incidência e de mortalidade nesse grupo entre 1990 e 2021[7]].

A causa exata da carcinogênese ainda não foi totalmente estabelecida, porém, são conhecidos diversos fatores extrínsecos e intrínsecos relacionados ao desenvolvimento do CM. Apesar de afetar pessoas de todas as faixas etárias, a idade é o principal fator de risco, acometendo, especialmente, mulheres a partir dos 50 anos. Outros fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença são: histórico familiar de CM, fatores hormonais e reprodutivos (idade precoce da menarca e/ou tardia da menopausa, primeira gravidez após os 30 anos de idade, ausência de gravidez, uso de anticoncepcional oral, uso de terapia de reposição hormonal), dieta rica em carne vermelha, produtos processados e gordura, alta densidade do tecido mamário, obesidade, sedentarismo, tabagismo e consumo moderado/alto de álcool [8,9].

4.2 Diagnóstico

As Diretrizes do Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde, preconizam o rastreamento mamográfico entre mulheres de 50 a 69 anos, a cada dois anos, e a conscientização sobre os sinais e sintomas suspeitos, com encaminhamento para serviço de diagnóstico de câncer mamário como estratégias essenciais para detecção precoce da doença. Todavia, na presença de nódulos mamários suspeitos, deve-se proceder ao exame histopatológico da lesão e, uma vez positivo o resultado, realizar novo exame físico em busca de outros potenciais sítios da doença, além de

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

Relatório preliminar

anamnese focando, principalmente, no histórico familiar, fatores de risco, comorbidades e evolução cronológica da doença [10].

O CM é considerado uma doença heterogênea, com diversidade de características fenotípicas, genotípicas e de microambiente tumoral, as quais, em conjunto, desempenham importante papel no que tange à resistência ao tratamento, recidiva da doença [11], metástase e disseminação do tumor [12]. Essa heterogeneidade intratumoral, em conjunto com diversos outros elementos, tais quais localização, idade, estágio da doença e fatores de risco tornam a classificação da doença um elemento crucial para o prognóstico e determinação individualizada do tratamento [10,13].

A estratificação do CM compreende análises histológicas, clínicas e moleculares. Segundo sua histologia, pode ser dividido em carcinoma *in situ* - quando delimitado a uma região específica - e carcinoma invasivo - quando houver disseminação para outros órgãos por vias linfáticas, cujos subtipos mais comuns são o carcinoma ductal invasivo (CDI) e o carcinoma lobular invasivo (CLI), os quais diferem, dentre outros, pelo prognóstico e evolução da doença. O CM pode ser avaliado, por intermédio da imuno-histoquímica, quanto a positividade à receptores hormonais (RH) de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), quanto a quantificação ao receptor 2 do fator de crescimento epitelial humano (HER2) e o índice de proliferação celular Ki-67/MIB1 [10,14].

Localizado nas membranas das células epiteliais, o receptor HER2 está normalmente relacionado à sinalização normal celular. Todavia, em cerca de 15-20% dos casos de CM invasivo ocorre um aumento exacerbado de sua expressão, o que pode levar à replicação celular descontrolada [15]. Na avaliação da expressão de HER2 o escore 3+ considerado positivo, enquanto o escore 2+ requer confirmação por hibridização *in situ* [16].

A superexpressão de HER2 está associada a maior agressividade tumoral, maior risco de recorrência e disseminação para outros órgãos. Define-se metástase como o acometimento da doença em outros sítios além da mama, sendo seus principais alvos ossos, pulmão, fígado e cérebro [12]. Aproximadamente 15% a 20% das pacientes com câncer de mama metastático apresentam tumores HER2-positivos. A sobrevida relativa em cinco anos pode variar entre 37% e 44%, conforme, entre outros fatores, a expressão concomitante de receptores hormonais (RH) [15,17,12] Entre os sítios metastáticos, o sistema nervoso central (SNC) ocupa posição de destaque no subtipo HER2-positivo. No registro prospectivo SystHERs, que acompanhou 977 mulheres com câncer de mama HER2-positivo metastático, o acometimento do SNC estava presente em 8,9% das pacientes já no momento do diagnóstico da doença metastática e foi documentado em outras 21,7% ao longo do seguimento[18]. Estima-se que até metade das pacientes com doença HER2-positiva avançada desenvolva metástases cerebrais ao longo da história natural da doença, proporção superior à observada nos demais subtipos moleculares[19]. O câncer de mama metastático é, em geral, considerado incurável, e seu tratamento tem como objetivos prolongar a sobrevida, controlar a progressão tumoral, aliviar sintomas e preservar ou melhorar a qualidade de vida.

Relatório preliminar

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

4.3 Atenção e cuidados da condição clínica no SUS.

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente (2024), o tratamento sistêmico do câncer de mama avançado ou metastático é definido principalmente de acordo com o subtipo molecular, as características clínicas da doença e os tratamentos previamente utilizados[16]. Para pacientes com tumores HER2-positivos, o tratamento é baseado em terapias direcionadas ao HER2 associadas à quimioterapia. Na primeira linha, recomenda-se preferencialmente o duplo bloqueio anti-HER2 com trastuzumabe e pertuzumabe associado preferencialmente ao docetaxel. O paclitaxel também está previsto entre os esquemas possíveis em associação ao trastuzumabe e pertuzumabe. Na indisponibilidade do pertuzumabe, recomenda-se a utilização de trastuzumabe associado à quimioterapia, observados os critérios de elegibilidade estabelecidos pelo Ministério da Saúde [16,20,21].

Após progressão durante ou após tratamento contendo trastuzumabe, com ou sem pertuzumabe e quimioterapia, torna-se necessária a utilização de linhas terapêuticas subsequentes. Entretanto, para pacientes que apresentam progressão após pelo menos um regime baseado em terapia anti-HER2, o PCDT vigente não estabelece uma alternativa anti-HER2 específica incorporada ao SUS para esse cenário de tratamento [16].

Embora novas terapias direcionadas ao HER2 tenham demonstrado benefício clínico nessa população, o trastuzumabe deruxtecana ainda não está incorporado ao SUS para essa indicação. Dessa forma, a avaliação da tecnologia aborda uma lacuna terapêutica relevante para pacientes com doença HER2-positiva avançada que apresentam progressão após tratamento anti-HER2 prévio.

4.4 Posição da tecnologia no curso do tratamento.

Na figura 1 é apresentado o curso clínico do cuidado de indivíduos adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, conforme o PCDT vigente (cenário atual), bem como o cenário proposto considerando a incorporação do trastuzumabe deruxtecana. No cenário proposto, o trastuzumabe deruxtecana seria utilizado em pacientes previamente tratados com pelo menos um regime baseado em anti-HER2, conforme a população contemplada nesta avaliação, posicionando-se como uma alternativa terapêutica após a progressão da doença. Atualmente, esses pacientes são manejados no SUS conforme as opções terapêuticas disponíveis para o câncer de mama HER2-positivo

Relatório preliminar

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

avançado, sem disponibilidade de terapia anti-HER2 específica incorporada para esse cenário de tratamento subsequente.

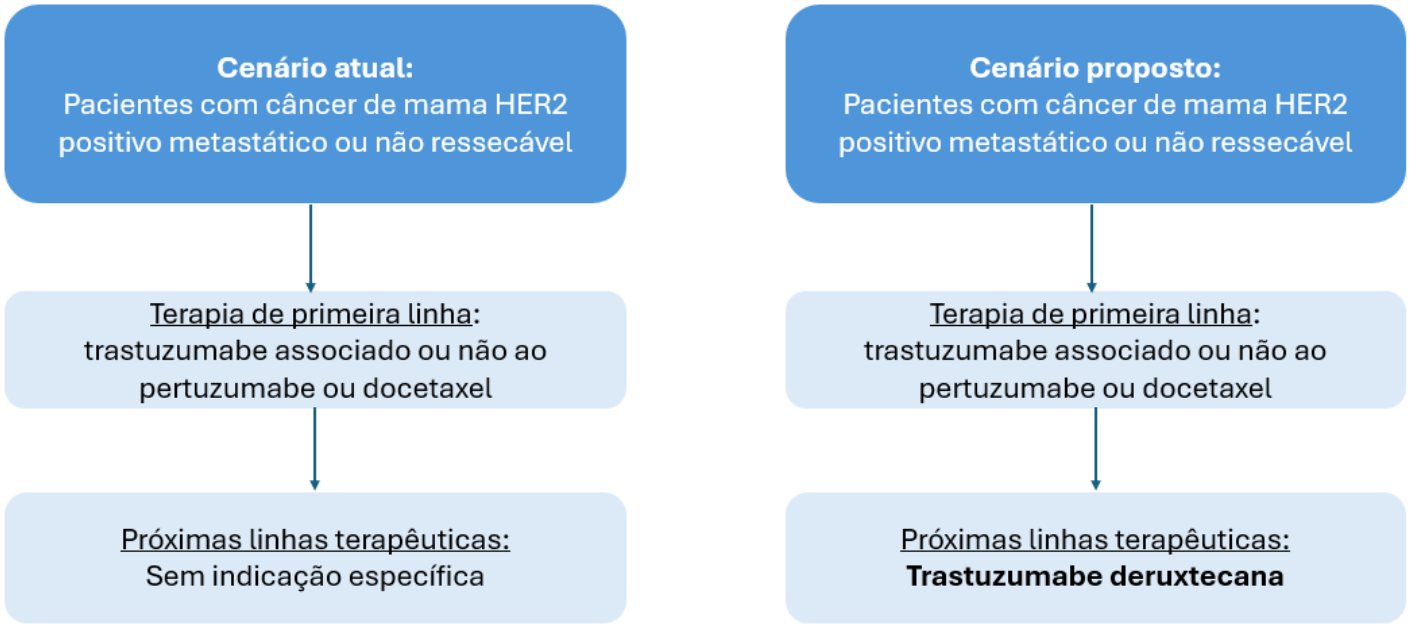


Figura 1. Cenários atual e proposto para inclusão da tecnologia.

Fonte: Elaboração própria

4.5 Histórico de avaliação pela Conitec

O trastuzumabe entansina (T-DM1) e trastuzumabe já foram objeto de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) para diferentes indicações no tratamento do câncer de mama, conforme descrito a seguir:

- Relatório n° 07 de 2012: Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial - Tecnologia incorporada;
- Relatório n° 08 de 2012: Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama avançado - Tecnologia não incorporada;
- Relatório n° 287 de 2017: Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento - Tecnologia incorporada;
- Relatório n° 751 de 2022: Trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo operado em estádio III com doença residual na peça cirúrgica após tratamento neoadjuvante - Tecnologia incorporada;
- Relatório n° 752 de 2022: Trastuzumabe entansina (T-DM1) em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano. - Tecnologia não incorporada. Motivo de não incorporação: a Conitec reconheceu que o T-DM1 é clinicamente eficaz e apresenta segurança aceitável, mas, ao preço avaliado, o benefício incremental

Relatório preliminar

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

não foi considerado suficiente para justificar o elevado custo incremental e o expressivo impacto orçamentário para o SUS;

- Relatório n° 928 de 2024: Pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha. Tecnologia não incorporada. Motivo de não incorporação: a Conitec, por maioria simples, recomendou a não incorporação de pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea, considerando ausência de superioridade da associação fixa em relação ao tratamento atual e os benefícios adicionais limitados, principalmente aqueles relacionados à comodidade de uso da tecnologia

Contudo, destaca-se que o trastuzumabe deruxtecana ainda não foi avaliado para incorporação no SUS na indicação proposta, isto é, para pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável que tenham recebido previamente pelo menos um regime de tratamento baseado em terapia anti-HER2.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Trastuzumabe deruxtecana é um conjugado de anticorpo-medicamento direcionado ao receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) (quadro 1). Ele é composto por um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 anti-HER2 (trastuzumabe) ligado à um inibidor topoisomerase I (deruxtecano) por meio de ligante tetrapeptídico clivável [22].

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Trastuzumabe deruxtecana
Nome comercial	Enhertu®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável. Cada embalagem contém um frasco-ampola de uso único com 100 mg de pó liofilizado de trastuzumabe deruxtecana para solução injetável para administração via infusão intravenosa após reconstituição com 5 mL (20 mg/mL) e diluição.
Detentor do registro	Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.
Fabricante	Baxter Oncology GmbH, Wesfalen – Alemanha. Importado por Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Trastuzumabe deruxtecana é indicado para o tratamento de pacientes adultos com: • Câncer de mama HER2-positivo: - em estágio inicial, com doença residual invasiva na mama e/ou nos linfonodos axilares após terapia sistêmica neoadjuvante baseada em anti-HER2; • - irressecável ou metastático, em combinação com pertuzumabe, em pacientes que não tenham recebido terapia anti-HER2 prévia ou quimioterapia para doença metastática; - metastático, ou; - não ressecável, em pacientes que tenham recebido um regime de tratamento baseado em anti-HER2 no cenário metastático, ou em cenário neoadjuvante ou adjuvante e desenvolveram recorrência da doença durante ou dentro de 06 meses após a conclusão do tratamento. • Câncer de mama HER2 de baixa expressão (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-): - metastático, ou; - não ressecável, em pacientes que tenham recebido uma terapia sistêmica prévia no cenário metastático ou naqueles que desenvolveram recorrência da doença durante ou dentro de 6 meses após a conclusão de quimioterapia adjuvante.

Relatório preliminar

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

	- Pacientes RH+ devem também ter sido submetidos à terapia endócrina ou serem considerados inelegíveis para a mesma. • Câncer de mama HER2 de expressão ultrabaixa: - metastático, ou; • - não ressecável, em pacientes que tenham recebido pelo menos uma terapia endócrina prévia no cenário metastático. • Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) não ressecável ou metastático cujos tumores tenham mutações HER2 (ERBB2) ativadoras e que tenham recebido uma terapia sistêmica prévia. • Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE) localmente avançado ou metastático HER2-positivo que receberam regime anterior à base de trastuzumabe. • Outros tumores sólidos HER2-positivos (IHC 3+), irressecáveis ou metastáticos, em pacientes previamente tratados ou que não possuam alternativas terapêuticas satisfatórias.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que tenham recebido um regime de tratamento baseado em anti-HER2.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada de trastuzumabe deruxtecana para pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável é de 5,4 mg/kg, administrada por infusão intravenosa uma vez a cada três semanas (ciclo de 21 dias) até a progressão da doença ou a ocorrência de toxicidade inaceitável. **Antes de cada dose**, pré-medicar os pacientes com um regime combinado de dois ou três medicamentos para prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, tais quais dexametasona com antagonista do receptor 5-HT3 e/ou antagonista do receptor NK1, entre outros indicados para tal. Administrar a dose inicial, via infusão intravenosa, durante 90 minutos. Caso seja bem tolerada, as administrações subsequentes podem ser administradas durante 30 minutos. Caso haja necessidade de **modificação de dose** por reações adversas, seguir o seguinte esquema de redução: - Dose inicial: 5,4 mg/kg; - Primeira redução de dose: 4,4 mg/kg; - Segunda redução de dose: 3,2 mg/kg; - Necessidade de nova redução de dose: Descontinue o tratamento.
Patente	BR112016013482 [23] (produto; vigência prevista até 28/01/2035); BR122020020973 [24] (produto; vigência prevista até 28/01/2035); BR122020012304 [25] (processo; vigência prevista até 10/10/2033).*

* Para mais informações, consultar o apêndice 1.

Fonte: Bula profissional do medicamento Enhertu® aprovada pela Anvisa [22].

Contraindicações: Hipersensibilidade ao trastuzumabe deruxtecana ou a qualquer outro componente da fórmula. O uso de trastuzumabe deruxtecana também é contraindicado durante o aleitamento ou a doação de leite humano.

Reações adversas: O trastuzumabe deruxtecana apresenta principalmente toxicidades hematológicas e gastrointestinais, além de fadiga, alopecia, alterações hepáticas e eventos respiratórios. A doença pulmonar intersticial/pneumonite é o principal evento adverso grave, podendo ser fatal, assim como a neutropenia febril. Mais de 30% dos pacientes podem necessitar de interrupção da dose e mais de 20% de redução da dose. O tratamento requer monitoramento regular do hemograma e da função cardíaca, além de investigação imediata de sintomas respiratórios. O uso na gravidez não é recomendado, sendo necessária contracepção durante e após o tratamento; a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento e por sete meses após a última dose.

Relatório preliminar

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

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado.

Medicamento	Posologia	Menor preço em compras públicas[1]		CMED - PMVG 18%[2]	
		Custo unitário	Custo anual	Custo unitário	Custo anual
TRASTUZUMABE, COMPOSIÇÃO:DERUXTECANA, CONCENTRAÇÃO:100 MG, FORMA FARMACÊUTICA:PÓ LIOFILO INJETÁVEL	5,4 mg/kg, administrada como infusão intravenosa uma vez a cada três semanas; 378 mg/administração (4 unidades/administração)	R$ 13.431,83	R$ 931.273,55	R$ 13.753,90	R$ 953.603,73

Fonte: elaboração própria. **Notas:** [1] Menor preço identificado em busca no Banco de Preço em Saúde em julho/2026; últimos 180 dias); [2] Extraído da CMED atualizada em julho de 2026.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Pergunta de pesquisa

A seguinte pergunta de pesquisa, com base no acrônimo PICOS (Quadro 3), foi elaborada para direcionar a busca de evidências clínicas:

***Pergunta*:** "*O uso de trastuzumabe deruxtecana para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que tenham recebido um regime de tratamento baseado em anti-HER2, é eficaz e seguro?*".

Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "*outcomes*" [desfecho] e "*study design*" [tipo do estudo]).

População	Adultos diagnosticados com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que tenham recebido pelo menos um regime de tratamento baseado em anti-HER2
Intervenção	Trastuzumabe deruxtecana
Comparador	Qualquer tratamento disponível no SUS para pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo que já tenha utilizado pelo menos uma terapia prévia anti-HER2
Desfechos (Outcomes)	**Desfechos primários:** • Sobrevida livre de progressão • Sobrevida global • Eventos adversos graves **Desfechos secundários:** • Taxa de resposta objetiva • Qualidade de vida • Eventos adversos gerais • Descontinuação por eventos adversos
Tipo de estudo (Study design)	Ensaios clínicos randomizados Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises de estudos intervencionais ou observacionais

Fonte: Elaboração própria.

Relatório preliminar

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

6.2 Busca por evidências

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, foi realizada uma busca sistemática ampla no dia 09 de junho de 2026 no PubMed, Embase (via Elsevier), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL, via Cochrane Library) e LILACS, sem restrição de data de publicação ou idioma.

Os descritores utilizados referem-se à população-alvo, intervenção e desenhos dos estudos de interesse, os quais foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, adaptados às especificidades de cada base de dados. As estratégias completas de pesquisa encontram-se apresentadas no Apêndice 2. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos, também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas estratégias de busca.

6.3 Seleção dos estudos

As referências duplicadas foram identificadas e removidas inicialmente no *software* Rayyan [26] e posteriormente, por verificação manual. As etapas de triagem e elegibilidade também foram conduzidas no Rayyan. Dois avaliadores independentes realizaram a etapa da triagem mediante leitura de títulos e resumos, bem como a etapa de elegibilidade, com leitura dos textos completos. Em caso de dúvidas, um terceiro avaliador independente foi consultado.

Os estudos foram excluídos com base nos seguintes critérios:

- Estudos publicados como editoriais ou cartas ao editor;
- Estudos redigidos em caracteres não romanos (chinês, japonês, coreano, russo, etc.);
- Estudos publicados em formato pre-print (sem revisão por pares);
- Estudos publicados em formato de resumo ou pôsteres de congresso.

Conforme destacado na figura 2, a busca sistemática nas bases de dados resultou em 1.398 registros, após a remoção das duplicadas, os quais foram triados. Destes, 83 foram selecionados para a leitura na íntegra. Ao final da etapa de elegibilidade, apenas um estudo, o DESTINY-Breast02, um estudo clínico de fase 3, randomizado, aberto e multicêntrico, correspondente a 02 registros que atendeu aos critérios de inclusão [27,28].

Os registros excluídos nesta fase, com seus respectivos motivos de exclusão, estão descritos no Apêndice 3. Adicionalmente, nenhum artigo foi recuperado na busca manual.

Para sintetizar as evidências identificadas, foram elaboradas tabelas contendo o resumo das principais características e resultados do estudo incluído.

Relatório preliminar

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

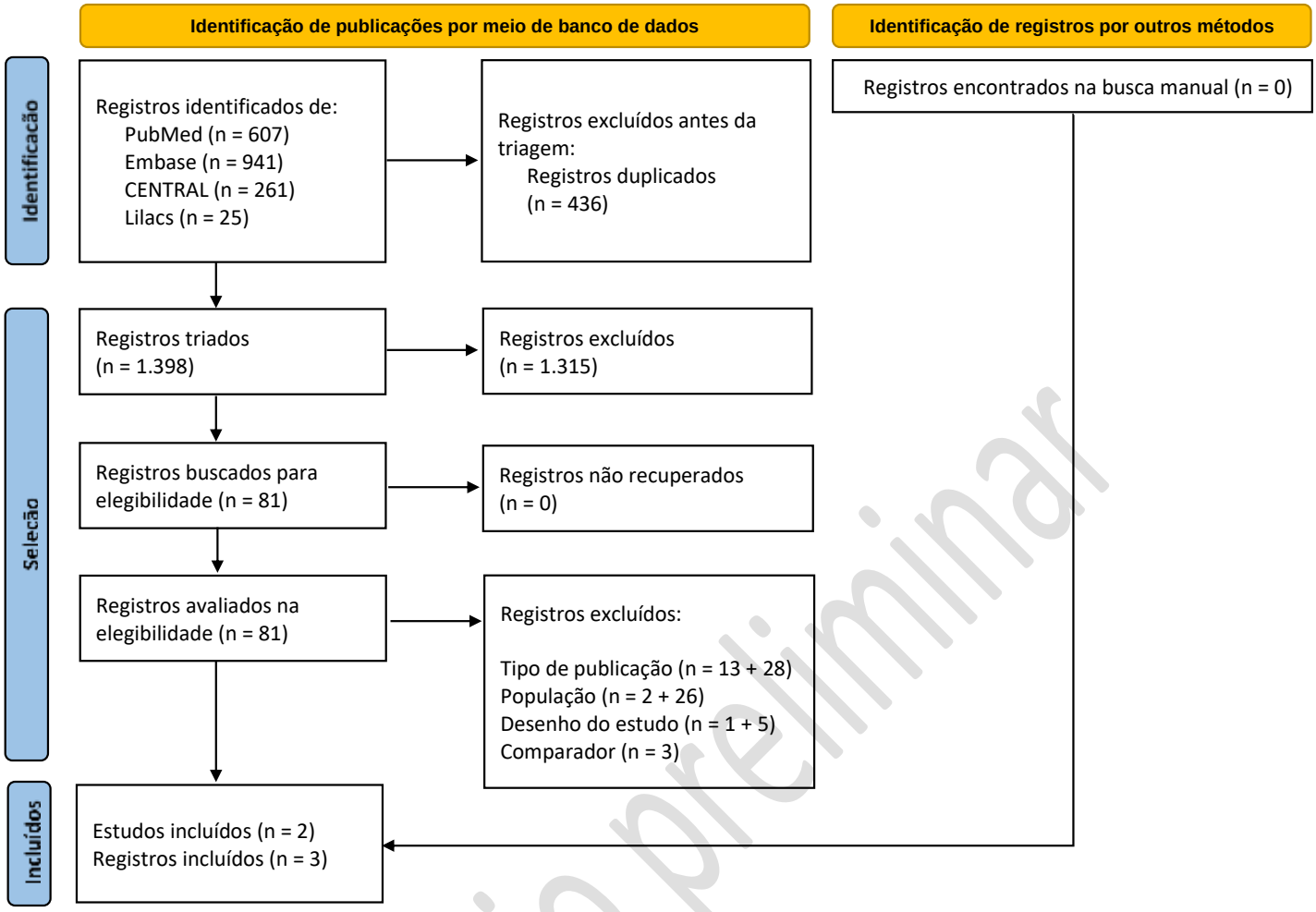


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos.

Fonte: Elaboração própria (2026).

6.4 Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por dois avaliadores, de forma independente, utilizando planilhas do Microsoft Office Excel®, com conferência por um terceiro revisor. Foram extraídas informações referentes a:

- **Características dos estudos e das intervenções:** incluindo número de registro no ClinicalTrials.gov (NCT), acrônimo do estudo, fase e delineamento do ensaio clínico randomizado, países participantes, critérios de elegibilidade da população, intervenções e comparadores avaliados, respectivos esquemas terapêuticos e desfechos reportados;
- **Características dos participantes:** contemplou-se número de indivíduos por grupo de tratamento, idade, sexo, estado funcional segundo a *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG*), status dos receptores hormonais, terapias sistêmicas prévias e outras características clínicas relevantes da população estudada;
- **Resultados dos desfechos de interesse:** incluindo definição e momento de avaliação de cada desfecho, bem como os resultados por grupo de tratamento. Para os desfechos contínuos, foram extraídos,

Relatório preliminar

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

conforme disponibilidade, média, desvio-padrão (DP), intervalo de confiança (IC) e/ou valor de *p*. Para os desfechos dicotômicos, foram coletados o número de eventos e o número total de participantes por grupo, além das respectivas medidas de efeito, como risco relativo (RR) e *odds ratio* (OR), acompanhadas de seus intervalos de confiança. Para os desfechos de tempo até o evento, como sobrevida global e sobrevida livre de progressão, foram extraídos os *hazard ratios* (HR) e seus respectivos intervalos de confiança e/ou valor de *p*. Também foram registradas as populações consideradas nas análises, como intenção de tratar (ITT) ou por protocolo (PP), conforme reportado pelos estudos. Quando necessário, parâmetros adicionais foram estimados por meio de cálculos ou deduções, empregando-se, sempre que possível, os métodos recomendados pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [29].

6.5 Caracterização dos estudos incluídos

Considerando os critérios de elegibilidade elaborados pelo Nats, foram incluídos dois estudos, sendo uma revisão sistemática e um (2 publicações) ensaio clínico randomizado (ECR). Em uma análise prévia dos estudos encontrados pelo Nats, observou-se que o único ECR que atende ao PICOS (DESTINY-Breast02 [27]), incluiu uma população majoritariamente (cerca de 95%) a partir da terceira linha de tratamento do câncer metastático. Além disso, o grupo comparador do estudo, definido como a escolha do médico, permitiu o uso da capecitabina associada ao lapatinibe, sendo que este atualmente não é usado no SUS, ou do trastuzumabe (disponível no SUS a depender do protocolo do hospital). Portanto, o Nats optou em avaliar a possibilidade da condução de uma meta-análise em rede para buscar evidências do uso do trastuzumabe deruxtecana a partir da segunda linha de tratamento comparado à terapia convencional, em pacientes que já utilizaram trastuzumabe associado ou não ao pertuzumabe na primeira linha no cenário metastático, conforme preconizado no PCDT. Foram encontrados 28 estudos potencialmente elegíveis (Apêndice 4), no entanto constatou-se expressiva heterogeneidade metodológica e clínica. Os estudos variaram substancialmente em relação ao número e ao tipo de terapias prévias recebidas no cenário metastático (trastuzumabe, taxanos, antraciclinas, combinados ou não) e ao estadiamento da doença (incluindo casos localmente avançados). Esse cenário comprometeria a premissa de transitividade necessária para a NMA. Assim, optou-se por embasar a análise de evidência primária no estudo DESTINY-Breast02, alinhado à prática do SUS. O fato de parte da população utilizar o lapatinibe foi considerado na avaliação da certeza da evidência.

Ensaio clínico randomizado

O DESTINY-Breast02 [27] selecionado para análise conduzida neste parecer, é um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3, aberto e multicêntrico, publicado em 2023 e conduzido em 227 centros distribuídos pela América do Norte, Europa, Ásia, Austrália, Brasil e Israel. O estudo incluiu 608 pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, previamente tratados com trastuzumabe entansina, e avaliou a eficácia e a segurança do trastuzumabe deruxtecana em comparação ao tratamento de escolha do médico. Além do tratamento prévio com

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

Relatório preliminar

trastuzumabe entansina, os participantes poderiam ter recebido mais de um tratamento prévio, incluindo taxanos (paclitaxel ou docetaxel), trastuzumabe (>99%) ou o pertuzumabe (> 75% em ambos os grupos). O tratamento de escolha do médico poderia ser capecitabina em combinação ao trastuzumabe ou ao lapatinibe, cujos regimes posológicos estão descritos no **Quadro 4**. Destes medicamentos, apenas o lapatinibe não está disponível no SUS. Ressalta-se ainda que não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os dados basais de ambos os grupos. A mediana de acompanhamento foi de 21,5 meses no grupo trastuzumabe deruxtecana e 18,6 meses no grupo tratamento à escolha do médico.

Posteriormente, Fehm *et al*. (2024) publicaram uma análise complementar do DESTINY-Breast02, com enfoque nos desfechos relatados pelos pacientes e em dados relacionados às hospitalizações [28]. Dessa forma, as duas publicações correspondem ao mesmo ensaio clínico e foram consideradas de maneira complementar na síntese das evidências, evitando-se a duplicação dos participantes.

As características gerais do estudo estão apresentadas no Quadro 4, assim como os regimes terapêuticos e as características basais da população. De modo geral, os grupos apresentaram características demográficas e clínicas basais semelhantes.

Ressalta-se que não foram identificados estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade e comparassem diretamente o trastuzumabe deruxtecana com o comparador de interesse após tratamento prévio apenas com trastuzumabe, associado ou não ao pertuzumabe, correspondente à terapia anti-HER2 de primeira linha considerada no contexto do SUS. Assim, a evidência incluída refere-se a uma população que na maioria foi previamente tratada com mais de uma linha de tratamento no cenário metastático, e que já havia recebido trastuzumabe entansina. Ainda, apesar do comparador do estudo ser denominado de “escolha do médico”, os participantes desse grupo foram tratados com capecitabina associada ao trastuzumabe ou ao lapatinibe, sendo que os destes, somente a capecitabina é utilizada no SUS para esta população.

Revisão sistemática com meta-análise em rede

Ciapponi *et al*., 2024[30] conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede, para avaliar a eficácia das terapias anti-HER2 em pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Os autores buscaram estudos conduzidos em pacientes em estágio inicial com doença residual após terapia neoadjuvante com trastuzumabe e taxanos e cirurgia, pacientes com câncer de mama não ressecável localmente avançado, ou aqueles no estágio metastático, onde pelo menos 80% dos indivíduos tiveram progressão após tratamento com trastuzumabe ou biossimilar, ou taxanos. Estudos em que mais de 20% da população recebeu terapia prévia com trastuzumabe entansina foram excluídos. A revisão incluiu estudos publicados até 2021. 23 estudos foram incluídos na revisão sistemática, sendo 13 conduzidos em pacientes no estágio metastático. A mediana de idade dos pacientes variou entre 48 e 60 anos.

Relatório preliminar

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

Estudo	Tipo de meta-análise	Abrangência da busca	N de estudos incluídos	Comparadores elegíveis de interesse
Ciapponi, 2024[30]	rede	2018 a 2021	23 (13 para câncer metastático)	Trastuzumabe deruxtecana Capecitabina Trastuzumabe + capecitabina Trastuzumabe + pertuzumabe + capecitabina

Fonte: elaboração própria (2026).

6.6 Síntese e análise de dados

Os resultados deste parecer estão sintetizados de forma descritiva, separadamente de acordo com o desenho de estudo, iniciando-se pelo ensaio clínico randomizado e finalizando com a revisão sistemática com meta-análise em rede.

Ensaio clínico randomizado

No DESTINY-Breast02, 608 participantes foram randomizados, sendo 406 alocados para receber trastuzumabe deruxtecana e 202 para o tratamento de escolha do médico. A mediana de idade foi semelhante entre os grupos, correspondendo a 54,2 anos (IIQ: 45,5–63,4) no grupo trastuzumabe deruxtecana e a 54,7 anos (IIQ: 48,0–63,0) no grupo comparador. Em ambos os grupos, 99% dos participantes eram do sexo feminino.

Quadro 4. Dados basais da população incluída no estudo DESTINY-Breast02.

Autor, ano	Grupos	Regime posológico	Duração do tratamento, meses – mediana (IQR)	Tempo de seguimento – mediana (IQR)	N amostral	Idade, anos – mediana (IQR)	Mulheres – n (%)	Performance ECOG – n (%)		
								0	1	2
André, 2023.[27] Fehm, 2024[28]	Trastuzumabe deruxtecana	5,4mg/kg EV a cada 3 semanas	11,3 (6,2-20,5)	21,5 (15,2-28,4)	406	54,2 (45,5–63,4)	403 (99)	228 (56)	177 (44)	1 (<1)
	Tratamento de escolha do médico	Capecitabina (1250 mg/m² VO 2x/d nos dias 1–14) mais trastuzumabe (8 mg/kg EV no 1º dia seguido de 6 mg/kg 1x/d) ou capecitabina (1000 mg/m²) + lapatinibe (1250 mg VO 1x/d nos dias 1–21)	4,4 (2,5-8,7) [a] 4,5 (2,1-10,6) [b]	18,6 (8,8-26)	202	54,7 (48,0–63,0)	200 (99)	121 (60)	81 (40)	0

Revisão preliminar

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

Legenda: [a] duração mediana de tratamento de pacientes que receberam o tratamento com capecitabina e trastuzumabe; [b] duração mediana de tratamento de pacientes que receberam o tratamento com capecitabina e lapatinibe. ECR – ensaio clínico randomizado; ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; EV – endovenoso; IQR – intervalo interquartil; NR – não reportado; VO – via oral.

Quanto ao estado funcional, a maioria dos participantes apresentava escore ECOG 0 ou 1. No grupo trastuzumabe deruxtecana, 228 (56%) participantes apresentavam ECOG 0, 177 (44%) ECOG 1 e um participante (<1%) ECOG 2. No grupo tratamento de escolha do médico, 121 (60%) participantes apresentavam ECOG 0 e 81 (40%) ECOG 1, não sendo observados participantes com ECOG 2.

A duração mediana do tratamento foi de 11,3 meses (IIQ: 6,2–20,5) entre os pacientes que receberam trastuzumabe deruxtecana. No grupo tratamento de escolha do médico, a duração mediana foi de 4,4 meses (IIQ: 2,5–8,7) entre aqueles tratados com capecitabina associada ao trastuzumabe e de 4,5 meses (IIQ: 2,1–10,6) entre os que receberam capecitabina associada ao lapatinibe. O tempo mediano de seguimento foi de 21,5 meses (IIQ: 15,2–28,4) no grupo trastuzumabe deruxtecana e de 18,6 meses (IIQ: 8,8–26,0) no grupo tratamento de escolha do médico.

A síntese dos resultados foi conduzida considerando os desfechos de eficácia, segurança e aqueles relatados pelos pacientes. Para a avaliação da eficácia, foram considerados principalmente sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de resposta objetiva. A análise de segurança contemplou eventos adversos gerais e graves, eventos adversos de interesse clínico e descontinuações do tratamento decorrentes de eventos adversos. Adicionalmente, foram considerados os desfechos relatados pelos pacientes e os dados referentes às hospitalizações apresentados na publicação complementar de Fehm *et al*. (2024) [28].

Os resultados foram analisados comparativamente entre o grupo tratado com trastuzumabe deruxtecana e o grupo tratamento de escolha do médico, considerando-se as respectivas medidas de efeito e intervalos de confiança reportados nas publicações incluídas. Os resultados específicos de eficácia, segurança e desfechos relatados pelos pacientes são apresentados nas subseções a seguir.

6.6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Nas seções abaixo, estão descritos os principais resultados de eficácia do estudo em questão, cujos achados revelam superioridade, com significância estatística, do grupo que recebeu o trastuzumabe deruxtecana.

Sobrevida livre de progressão

O desfecho primário considerado pelos autores do estudo foi sobrevida livre de progressão, definido como o tempo da randomização até a primeira documentação objetiva radiográfica de progressão da doença ou morte. Conforme descrito no quadro 5, a medida de efeito revelou superioridade no grupo intervenção (HR 0,36 [IC95% 0,28–0,45], p<0,0001), resultado este obtido a partir da avaliação realizada por uma central de investigadores independentes que estavam cegos em relação aos tratamentos recebidos pelos participantes. Paralelamente, os autores também reportam

Relatório preliminar

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

este resultado a partir da perspectiva avaliada pelo investigador, o qual não era cego, revelando resultado semelhante (HR 0,28 [IC95% 0,23–0,35]; p<0,0001) [27].

Quadro 5. Sobrevida livre de progressão identificada no estudo selecionado.

Autor, ano	Grupos	Mediana (IC95%) meses	HR [IC95%], p valor
André, 2023[27]	Trastuzumabe deruxtecana	17,8 (14,3–20,8)	0,36 [0,28–0,45], p<0,0001
	Tratamento de escolha do médico	6,9 (5,5–8,4)	

Legenda: *HR – *hazard ratio;* IC – intervalo de confiança.

Ressalta-se ainda que os autores reportam este desfecho para vários subgrupos, incluindo idade, número de terapias prévias, performance de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), dentre outras, cujos resultados foram estatisticamente significativos a favor do grupo trastuzumabe deruxtecana para todos eles (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** 3).

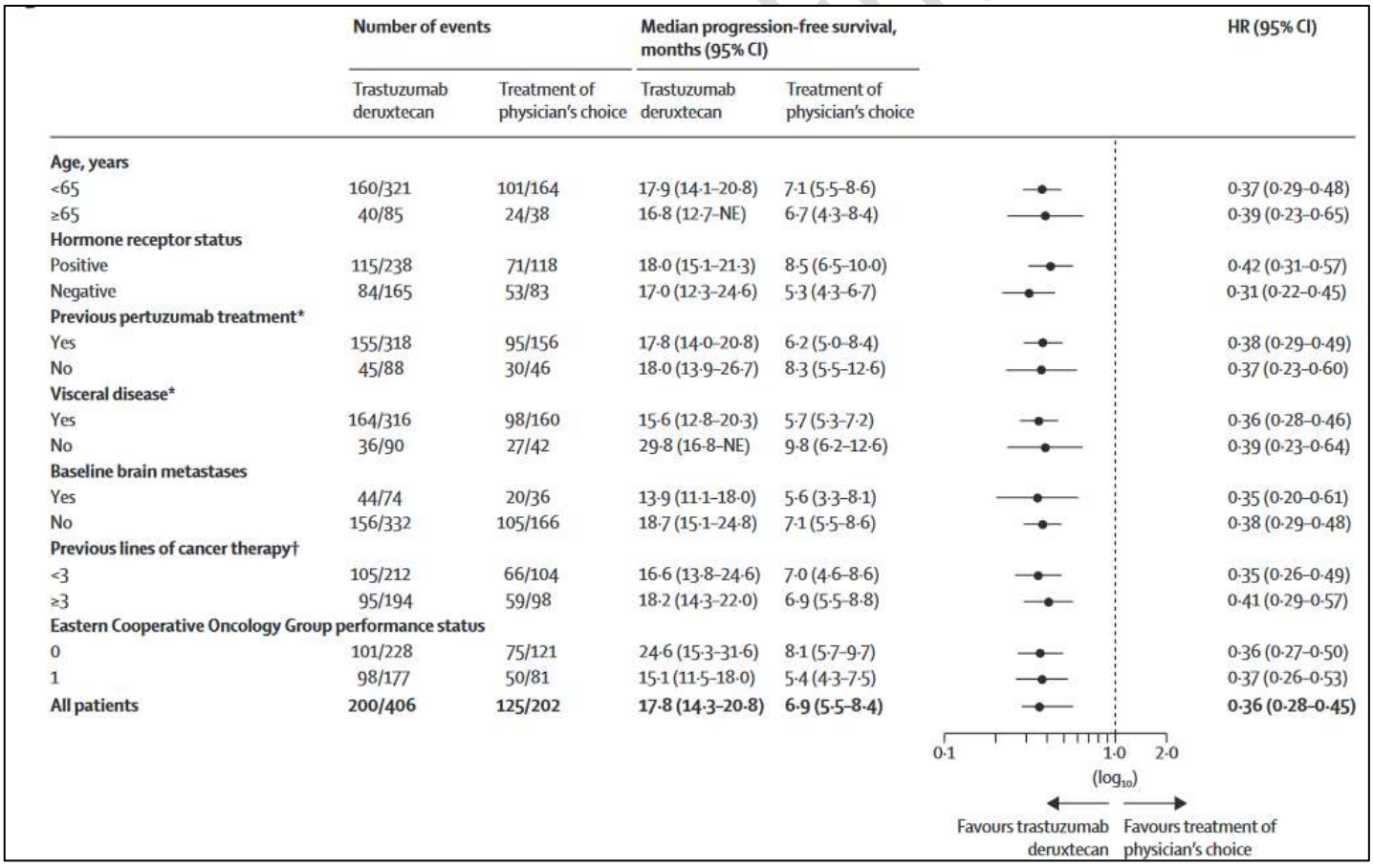


Figura 3. Sobrevida livre de progressão de acordo com os subgrupos selecionados no estudo selecionado.
Fonte: André, 2023 [27].

Sobrevida global

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

O principal desfecho secundário definido pelos autores foi a sobrevida global, definida como o tempo da randomização até a morte por qualquer causa. De maneira semelhante, como evidenciado no Quadro 6, o grupo que recebeu o tratamento com trastuzumabe deruxtecana apresentou maior sobrevida global em relação aos participantes que receberam a terapia de escolha pelo médico (HR 0,66 [IC95% 0,50–0,86]; p=0,0021) [27]).

Quadro 6. Sobrevida global identificada no estudo selecionado.

Autor, ano	Grupos	Mediana (IC95%) meses	HR [IC95%], p valor
André, 2023 [27]	Trastuzumabe deruxtecana	39,2 (32,7–NE)	0,66 [0,50–0,86], p=0,0021
	Tratamento de escolha do médico	26,5 (21–NE)	

Legenda: *HR – *hazard ratio;* IC – intervalo de confiança; NE – não estimável.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada por meio dos instrumentos EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L, cujos resultados estão apresentados no Quadro 7. No início do estudo, os escores de estado global de saúde/qualidade de vida (GHS/QoL) foram semelhantes entre os grupos, com média de 64,6 ± 21,7 no grupo trastuzumabe deruxtecana e de 65,0 ± 22,8 no grupo tratamento de escolha do médico. A diferença média calculada entre os grupos foi de −0,40 (IC95%: −4,31 a 3,51; p=0,841), não sendo observada diferença estatisticamente significativa no basal. Os valores basais reportados no estudo confirmam a similaridade inicial entre os grupos.

Em relação ao tempo até deterioração definitiva do estado global de saúde/qualidade de vida (TDD GHS/QoL), o trastuzumabe deruxtecana apresentou resultado favorável em comparação ao tratamento de escolha do médico. A mediana do TDD foi de 14,1 meses (IC95%: 10,4–18,7) no grupo trastuzumabe deruxtecana e de 5,9 meses (IC95%: 4,3–7,9) no grupo comparador, correspondendo a HR de 0,5573 (IC95%: 0,4376–0,7099; p<0,0001). Esse resultado indica menor risco de deterioração definitiva da qualidade de vida entre os pacientes tratados com trastuzumabe deruxtecana.

Resultado semelhante foi observado na avaliação do estado geral de saúde pelo EQ-5D-5L VAS. A mediana do tempo até deterioração definitiva foi de 16,6 meses (IC95%: 13,6–20,2) no grupo trastuzumabe deruxtecana e de 7,3 meses (IC95%: 5,8–10,6) no grupo tratamento de escolha do médico, com HR de 0,5906 (IC95%: 0,4583–0,7610; p<0,0001), também favorecendo a intervenção. Os resultados indicam que, embora os grupos apresentassem qualidade de vida semelhante no início do estudo, o tratamento com trastuzumabe deruxtecana esteve associado a maior tempo até a deterioração definitiva da qualidade de vida e do estado geral de saúde em comparação ao tratamento de escolha do médico (Quadro 7).

Quadro 7. Eventos de qualidade de vida.

Autor, ano	Comparação	Resultado	Medida de efeito (IC 95%), p	Direção do efeito
EORTC QLQ-C30 - GHS/QoL basal				
Fehm, 2024 [28]	Trastuzumabe deruxtecana. (n=393)	64,6 ± 21,7	Diferença média −0,40 (IC95% −4,31 a 3,51); p=0,841*	

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

Relatório preliminar

Autor, ano	Comparação	Resultado	Medida de efeito (IC 95%), p	Direção do efeito
	Tratamento de escolha do médico (n=187)	65,0 ± 22,8.		Sem diferença entre os grupos no basal
TDD mediana GHS/QoL				
Fehm, 2024 [28]	Trastuzumabe deruxtecana. (n=406)	14,1 meses (IC95% 10,4–18,7)	HR 0,5573 (IC95% 0,4376–0,7099); p<0,0001	A favor da intervenção
	Tratamento de escolha do médico (n=202)	5,9 meses (IC95% 4,3–7,9)		
EQ-5D-5L				
Fehm, 2024 [28]	Trastuzumabe deruxtecana. (n=406)	16,6 meses (IC95% 13,6–20,2)	HR 0,5906 (IC95% 0,4583–0,7610); p<0,0001	A favor da intervenção
	Tratamento de escolha do médico. (n=202)	**7,3 meses (IC95% 5,8–10,6)**		

Fonte: Elaboração própria.
Legenda: *EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*; *EQ-5D-5L: EuroQol Five-Dimension Five-Level Questionnaire; GHS/QoL:* estado global de saúde/qualidade de vida; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; TDD: tempo até deterioração definitiva.
Nota: *calculado pelos pareceristas, uma vez que o estudo não reportou cálculo estatístico.

Outros desfechos

Outros desfechos foram também contemplados, destacando-se especialmente a taxa de resposta objetiva (proporção de pacientes que atingiram a melhor resposta geral confirmada a partir da resposta completa ou parcial, de acordo com os critérios do mRecist versão 1.1 [*modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumour*]) [27,31]. Conforme descrito no **quadro 8**, o grupo que recebeu o trastuzumabe deruxtecana apresentou maior taxa de resposta objetiva em relação ao grupo que recebeu o tratamento de escolha pelo médico (70% vs 29%, p<0,001). Contudo, o valor de p foi calculado pelos pareceristas do Nats, visto que os autores não reportaram este dado.

Quadro 8 . Taxa de resposta objetiva identificada no estudo selecionado

Autor, ano	Grupos	Taxa de resposta objetiva	
		n/n total (%)	P valor
André, 2023 [27]	Trastuzumabe deruxtecana	282/406 (70)	<0,001*
	Tratamento de escolha do médico	59/202 (29)	

Legenda: * P valor calculado pelos pareceristas do Nats, por meio do teste estatístico qui-quadrado;

6.6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Com relação aos desfechos de segurança, observa-se que o grupo intervenção apresentou mais eventos adversos gerais (relacionados ao tratamento ou não) e eventos adversos grau ≥3 relacionados ao tratamento, inclusive com maiores taxas de descontinuação por tais motivos (**Quadro 9**). Ressalta-se ainda que, os valores de p para estes desfechos não foram reportados pelo estudo, porém foram calculados pelos pareceristas do Nats por meio do teste estatístico qui-quadrado. Em contrapartida, os autores reforçaram que as taxas de incidência ajustadas por exposição foram menores

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

em pacientes que receberam trastuzumabe deruxtecana em relação àqueles que receberam tratamento da escolha do médico, em termos de eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau (0,85 vs 1,66) e grau ≥3 (0,45 vs 0,77).

Quadro 9. Resultados de segurança do estudo selecionado.

Autor, ano	Grupos	Pacientes com eventos adversos gerais		Pacientes com eventos adversos gerais relacionados ao tratamento		Pacientes com eventos adversos grau ≥3		Pacientes com eventos adversos grau ≥3 relacionados ao tratamento		Descontinuação por evento adverso relacionado ao tratamento	
		n/n total (%)	P valor*	n/n total (%)	P valor*	n/n total (%)	P valor*	n/n total (%)	P valor*	n/n total (%)	P valor*
André, 2023[27]	Trastuzumabe deruxtecana	403/404 (99,7)	**<0,001***	394/404 (98)	**0,005***	213/404 (53)	0,06*	167/404 (41)	**0,01***	58/404 (14)	**<0,001***
	Tratamento de escolha do médico	185/195 (95)		180/195 (92)		86/195 (44)		60/195 (31)		10/195 (5)	

Legenda: * P valor calculado pelos pareceristas do Nats, por meio do teste estatístico qui-quadrado. Valores de p destacados em negrito são aqueles revelaram diferença estatística entre os grupos.

Dentre os eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento mais identificados no grupo trastuzumabe deruxtecana versus o grupo que recebeu o tratamento escolhido pelo médico foram, respectivamente: náuseas (73% vs 37%), vômitos (38% vs 13%), alopecia (37% vs 4%), fadiga (36% vs 27%), diarreia (27% vs 54%) e eritrodisestesia palmoplantar (2% vs 51%). Por sua vez, os eventos adversos grau ≥3 relacionados ao tratamento mais comuns, tanto no grupo trastuzumabe deruxtecana quanto no grupo que recebeu o tratamento escolhido pelo médico, foram, respectivamente: diminuição da contagem de neutrófilos (11% vs 2%), anemia (8% vs 3%), neutropenia (8% vs 2%), náuseas (7% vs 3%), eritrodisestesia palmoplantar (<1% vs 10%) e diarreia (3% vs 7%). Por fim, o evento mais comum que resultou em descontinuação do tratamento no grupo que recebeu o trastuzumabe deruxtecana foi a doença intersticial pulmonar (n=15 (4%)) e eritrodisestesia palmoplantar no grupo que recebeu o tratamento de escolha do médico (n=3 (2%)).

Revisão sistemática com meta-análise em rede

A meta-análise em rede foi conduzida para os desfechos de eficácia e segurança. Para o desfecho sobrevida global, não houve diferença estatisticamente significativa para nenhuma das comparações conduzidas (Figura 4):

Relatório preliminar

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

	T-DM1	T-DXd	T-DM1Atezo	PerTrasCap	T-DM1Cap	PyroCap	TrasCap	LapCapCitu	LapCap	Cap	Nera
T-DM1		1.79 (0.83-3.86)	1.35 (0.58-3.17)	1.17 (0.36-3.81)	1.15 (0.47-2.82)	1.09 (0.38-3.14)	0.89 (0.34-2.33)	0.81 (0.26-2.51)	0.75 (0.39-1.43)	0.69 (0.29-1.66)	0.60 (0.22-1.62)
T-DXd			0.76 (0.24-2.39)	0.65 (0.16-2.68)	0.64 (0.20-2.10)	0.61 (0.16-2.26)	0.50 (0.14-1.71)	0.45 (0.12-1.78)	0.42 (0.15-1.15)	0.39 (0.12-1.24)	0.34 (0.10-1.18)
T-DM1A-tezo				0.86 (0.20-3.71)	0.85 (0.25-2.93)	0.80 (0.21-3.13)	0.66 (0.18-2.38)	0.60 (0.15-2.47)	0.56 (0.19-1.62)	0.51 (0.15-1.73)	0.44 (0.12-1.64)
PerTrasCap					0.99 (0.22-4.35)	0.93 (0.25-3.41)	0.76 (0.38-1.5)	0.69 (0.18-2.69)	0.64 (0.24-1.73)	0.59 (0.23-1.49)	0.51 (0.15-1.78)
T-DM1Cap						0.95 (0.24-3.80)	0.77 (0.21-2.89)	0.70 (0.17-2.99)	0.65 (0.22-1.98)	0.60 (0.17-2.11)	0.52 (0.14-1.99)
PyroCap							0.82 (0.27-2.46)	0.75 (0.21-2.60)	0.69 (0.30-1.60)	0.63 (0.23-1.77)	0.55 (0.18-1.70)
TrasCap								0.91 (0.28-2.95)	0.85 (0.41-1.73)	0.78 (0.41-1.46)	0.68 (0.24-1.91)
LapCapCitu									0.93 (0.37-2.34)	0.85 (0.28-2.56)	0.74 (0.22-2.45)
LapCap										0.92 (0.51-1.66)	0.80 (0.38-1.70)
Cap											0.87 (0.33-2.28)
Nera											

Results are expressed as Hazard Ratio along with their 95% confidence intervals.
Hazard Ratios > 1.00 favour the column-defining treatments (i.e. T-DXd has better overall survival than T-DM1 and TrasCap has worse overall survival than T-DM1).

Figura 4. Tabela de contingência do tratamento para a sobrevida global

Fonte: tabela 2 do estudo de Ciapponi *et al.*, 2024[30].

Para o desfecho sobrevida livre de progressão, o trastuzumabe deruxtecana apresentou superioridade quando comparado a capecitabina isolada (HR = 0,10; 95% CI:0,07-0,15), associada ao trastuzumabe (HR = 0,18; 95% CI:0,12-0,28) ou associada ao trastuzumabe e ao pertuzumabe (HR = 0,22; 95% CI:0,14-0,35).

Considerando o desfecho taxa de resposta global (*Overall Response Rate – ORR)*, a eficácia do trastuzumabe deruxtecana foi superior à associação trastuzumabe + capecitabina (HR = 9,57; 95% CI:1,07-85,62), sendo que quando comparado a capecitabina isolada ou associada ao trastuzumabe + pertuzumabe a diferença não foi estatisticamente significativa (HR = 7,68; 95% CI:0,96-61,63 e 6,9; 95% CI:0,53-90,08, respectivamente).

Para os desfechos de segurança, trastuzumabe deruxtecana teve menos eventos adversos quando comparado a capecitabina (0,61; 95% CI:0,39-0,93). Para as outras comparações, não foi possível avaliar a comparação indireta.

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

6.7 Avaliação do risco de viés

Ensaio clínico randomizado

A avaliação de risco de viés do ECR incluído foi realizada por meio da ferramenta revisada da Colaboração Cochrane (RoB 2.0: *A revised tool to assess risk of bias in randomized trials)*[32]. Essas avaliações foram realizadas para os seguintes desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos gerais, eventos adversos grau ≥3, descontinuação por eventos adversos e qualidade de vida.

O estudo não apresentou falhas quanto ao processo de randomização, as características basais dos participantes foram semelhantes, as análises foram conduzidas independente das perdas que ocorreram ao longo do acompanhamento (*intention-to treat analysis)* e um protocolo detalhado foi disponibilizado, situações que conferem baixo risco de viés aos domínios do instrumento que avaliam estes pontos. Ademais, apesar de o estudo ser aberto (*open label),* as análises dos resultados de eficácia foram conduzidas por um centro de investigadores que estavam cegos em relação aos tratamentos recebidos pelos participantes, situação que confere maior confiabilidade aos achados. Porém, os desfechos de segurança, especialmente os subjetivos, podem ser influenciados pela falta de cegamento dos participantes (pacientes e investigadores). Sendo assim, especialmente por esse motivo, os eventos adversos gerais e grau ≥3 foram considerados como algumas preocupações. Os detalhes desta avaliação estão descritos no **Quadro 10** e no Apêndice 5**.**

O desfecho qualidade de vida, foi classificado como de algumas preocupações quanto ao risco global de viés. Embora tenha sido analisado segundo o princípio da intenção de tratar e não tenham sido identificados problemas no processo de randomização, nos desvios das intervenções pretendidas ou na seleção dos resultados relatados, foram observadas preocupações relacionadas aos dados ausentes ao longo do acompanhamento. Além disso, por se tratar de um estudo aberto e de desfechos subjetivos e autorrelatados, o conhecimento da intervenção recebida poderia influenciar a percepção e as respostas dos participantes, resultando em algumas preocupações no domínio de mensuração dos desfechos.

Quadro 10. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado – RoB 2.0

Desfecho	Análise ideal /análise realizada	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados ausentes/ perdidos	Mensuração dos desfechos	Seleção do Resultado reportado	Viés global
Sobrevida global	ITT/ITT	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Sobrevida livre de progressão	ITT/ITT	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Taxa de resposta objetiva	ITT/ITT	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Relatório preliminar

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

Evento adversos gerais	PP/PP	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações
Eventos adversos ≥ grau 3	PP/PP	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações
Descontinuação por eventos adverso	PP/PP	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Qualidade de vida	ITT/ITT	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações

Legenda: Risco de viés: **baixo risco,** algumas preocupações, alto risco. *ITT*: intenção de tratar, *PP*: por protocolo

Fonte: Elaboração própria

Revisão sistemática

A revisão sistemática incluída[30] neste parecer foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2: *a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions*, sendo considerada de qualidade 'criticamente baixa', pelo Nats (Tabela 1). Os principais desvios de qualidade identificados foram: ausência de lista dos estudos excluídos, ausência de relato das fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão, falta de avaliação do potencial impacto do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados das meta-análises, falta de explicação do risco de viés e heterogeneidade em estudos individuais ao interpretar ou discutir os resultados da revisão, e falta de avaliação do viés de publicação.

Tabela 1. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída pela ferramenta AMSTAR 2.

Estudo	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	Qualidade geral
Ciapponi, 2024[30]	S	S	S	S	S	S	N	PS	S	N	S	N	N	N	N	S	Criticamente baixa

LEGENDA: S – Sim, N – Não, PS – Parcialmente sim.

1- As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? **2-** O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? **3-** Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? **4-** Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? **5-** Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata? **6-** Os autores da revisão realizaram extração de dados em duplicata? **7-** Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões? **8-** Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? **9-** Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? **10-** Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? **11-** Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados? **12-** Se uma metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial de RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou síntese de outras evidências? **13-** Os autores da revisão explicaram o RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? **14-** Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? **15-** Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? **16-** Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

Relatório preliminar

6.8 Avaliação da certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada considerando *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) *Working Group* [33,34], diretrizes metodológicas: sistema GRADE [35].

Desfechos primários foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da certeza (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação).

Conforme destacado no **Quadro 11**, a certeza da evidência variou de baixa a moderada a depender do desfecho. A confiança dos resultados foi rebaixada principalmente por conta do domínio evidência indireta, uma vez que todos os participantes do estudo selecionado (DESTINY-02) receberam previamente o trastuzumabe entansina, medicamento atualmente incorporado no SUS apenas para pacientes com câncer de mama HER-2 positivo em estádio III com doença residual pós-tratamento neoadjuvante. Além disso, o comparador escolha do médico, permitiu o uso do lapatinibe, medicamento que atualmente não está disponível no SUS para essa população.

Relatório preliminar

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

Quadro 11. Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da certeza							Resultados		Efeito	Certeza da evidência
Nº dos estudos	Desenho estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trastuzumabe deruxtecana	Tratamento de escolha do médico		
Desfechos primários										
Desfecho: sobrevida livre de progressão										
1.	ECR	Grave [a]	Não-Grave	Grave [b]	Não-Grave	Nenhuma	Mediana (IC 95%), em meses: 17,8 (14,3–20,8)	Mediana (IC 95%), em meses: 6,9 (5,5–8,4)	HR 0,36 (IC95% 0,28–0,45)	⊕⊕◯◯ BAIXA
Desfecho: sobrevida global										
1.	ECR	Não-Grave	Não-Grave	Grave [b]	Não-Grave	Nenhuma	Mediana (IC 95%), em meses: 39,2 (32,7–NE)	Mediana (IC 95%), em meses: 26,5 (21–NE)	HR 0,66 (IC95% 0,50–0,86)	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Desfecho: eventos adversos grau ≥3 relacionados ao tratamento										
1.	ECR	Grave [a]	Não-Grave	Grave [b]	Não-Grave	Nenhuma	n/n total (%): 167/404 (41%)	n/n total (%): 60/195 (31)	OR 1,59 (IC95% 1,10-2,28), p=0,01*	⊕⊕◯◯ BAIXA
Desfechos secundários										
Desfecho: Taxa de resposta objetiva										
1.	ECR	Não-Grave	Não-Grave	Grave [b]	Não-Grave	Nenhuma	282/406 (70)	n/n total (%): 59/202 (29)	<0,001*	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Desfecho: qualidade de vida										
1.	ECR	Grave [c]	Não-Grave	Grave [b]	Não-Grave	Nenhuma	14,1 (10,4–18,7)	5,9 (4,3–7,9)	HR=0,56; IC95%: 0,44–0,71	⊕⊕◯◯ BAIXA
Desfecho: eventos adversos gerais relacionados ao tratamento										
1.	ECR	Grave [a]	Não-Grave	Grave [b]	Não-Grave	Nenhuma	n/n total (%): 394/404 (98)	n/n total (%): 180/195 (92)	OR 3,28 (IC95% 1,48-7,45), p=0,005*	⊕⊕◯◯ BAIXA
Desfecho: descontinuação por evento adverso										
1.	ECR	Não-Grave	Não-Grave	Grave [b]	Não-Grave	Nenhuma	n/n total (%): 58/404 (14%)	n/n total (%): 10/195 (5)	OR 3,10 (IC95% 1,55-6,21), p=0,001*	⊕⊕⊕◯ MODERADA

Legenda: *Critérios do GRADE avaliados: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação ou outros*; HR: *hazard* ratio; IC: intervalo de confiança 95%; ECR: ensaio clínico randomizado; NE: não estimável; NR: não reportado; OR: *odds ratio;* * medidas de efeito calculados pelos pareceristas do Nats.

Explicações

a. A ausência de cegamento pode influenciar os resultados relacionados aos eventos adversos gerais e grau ≥3.

b. Todos os participantes do estudo receberam previamente o trastuzumabe entansina. Além disso no grupo comparador poderia ser utilizado capecitabina associada ao trastuzumabe ou ao lapatinibe. O lapatinibe não está disponível no SUS para essa população.

c. Desfecho subjetivo e autorrelatado em ensaio aberto.

Relatório preliminar

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

6.9 Análise Crítica da demanda externa

Relacionado à seleção de evidências do demandante

O demandante apresentou a seguinte pergunta de pesquisa: "*O trastuzumabe deruxtecana é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de segunda linha de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável?*". Estruturou a pergunta seguindo o acrônimo PICOS, conforme apresentado no **Quadro 12**Erro! Fonte de referência não encontrada..

Quadro 12. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou não ressecável previamente tratados no cenário metastático.
Intervenção (tecnologia)	Trastuzumabe deruxtecana
Comparador	Sem restrição
Desfechos (*Outcomes*)	**Desfechos primários** ▪ Sobrevida Livre de Progressão (SLP); ▪ Sobrevida Global (SG); ▪ Taxa de Resposta Objetiva (TRO); Duração da Resposta; Resposta Completa e/ou Parcial; ▪ Tempo até a próxima terapia; Tempo até a segunda terapia ▪ Eventos Adversos **Desfechos secundários** ▪ Desfechos relatado pelos pacientes; ▪ Utilidade; ▪ Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALY)
Tipo de estudo	▪ Revisões Sistemáticas com ou sem metanálise ▪ Estudos Clínicos Randomizados fase II/III ▪ Estudos Fase IV ▪ Estudos Observacionais (coorte e caso-controle)

Fonte: Dossiê do demandante (2026).

A busca foi realizada em 7 de maio de 2026 no MEDLINE, LILACS, Cochrane Library e EMBASE. A estratégia identificou 12 publicações que foram incluídas na síntese narrativa, sendo dez referentes ao DESTINY-Breast03, uma referente a estudo observacional[36] e uma revisão sistemática com meta-análise em rede de Ciapponi *et al.* 2024 [37].

Embora o dossiê do demandante define sua pergunta como a avaliação do trastuzumabe deruxtecana em segunda linha para pacientes com câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável previamente tratados, o componente População do PICOS, a definição apresentada é mais ampla: "pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou não ressecável previamente tratados no cenário metastático", sem explicitar um número máximo de linhas terapêuticas anteriores [37]. Essa diferença entre a formulação da pergunta de pesquisa e os critérios operacionais de elegibilidade é relevante para a interpretação dos estudos selecionados.

O principal ECR que fundamentou a evidência clínica apresentada pelo demandante foi o DESTINY-Breast03 [38], um ECR de fase 3, aberto e multicêntrico, que avaliou a eficácia e a segurança do trastuzumabe deruxtecana comparado ao trastuzumabe entansina (T-DM1). Foram avaliados 524 pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou

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

Relatório preliminar

irressecável, previamente tratados com trastuzumabe e taxano em cenário avançado ou metastático, ou que progrediram dentro de 6 meses após terapia (neo)adjuvante (n=261 no grupo T-DXd; n=263 no grupo T-DM1).

Apesar de usualmente caracterizado como estudo de segunda linha, sua população não foi composta exclusivamente por pacientes nessa posição terapêutica. Na análise inicial, a mediana de tratamento prévio no cenário metastático foi de 1 linha no braço T-DXd, com variação de 0 a 16, e de 2 linhas no braço T-DM1, com variação de 0 a 14 linhas [37,38]. A heterogeneidade da trajetória terapêutica é evidenciada pela distribuição das linhas de tratamento previas onde, aproximadamente 46,8–49,8% dos pacientes haviam recebido apenas uma linha prévia no cenário metastático, 21,5–24,7% duas linhas, 13,3–13,4% três linhas, 5,7–7,2% quatro linhas e 6,8–8,8% cinco ou mais linhas; apenas 0,8–1,1% não haviam recebido linha prévia no cenário metastático. Assim, aproximadamente 47,3% a 54,1% dos participantes do DESTINY-Breast03 haviam recebido duas ou mais linhas prévias no cenário metastático, ou seja, encontravam-se em terceira linha ou posteriores [38].

Além disso, a aplicabilidade direta do DESTINY-Breast03 ao contexto do SUS é limitada pelo comparador utilizado. O estudo comparou o trastuzumabe deruxtecana (T-DXd) ao T-DM1, tecnologia que não está incorporada ao SUS para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou irressecável após progressão ao tratamento inicial. Por esse motivo, embora o DESTINY-Breast03 constitua importante evidência de eficácia relativa do T-DXd o ensaio não foi considerado pelo Nats como evidência diretamente aplicável ao comparador de interesse no SUS. A seleção conduzida pelo Nats priorizou comparadores efetivamente disponíveis no sistema público, buscando aumentar a aplicabilidade dos achados ao contexto decisório nacional.

Nesse contexto, também merece análise crítica a exclusão do DESTINY-Breast02 pelo demandante sob a justificativa de representar uma população de terceira linha. Portanto, a linha terapêutica não parece ter sido aplicada de forma uniforme como critério de elegibilidade, uma vez que o próprio DESTINY-Breast03 incluiu proporção relevante de pacientes tratados em terceira linha ou posteriores. Adicionalmente, o PICOS apresentado pelo demandante não estabeleceu explicitamente um limite máximo de linhas terapêuticas prévias. Dessa forma, a exclusão do DESTINY-Breast02 exclusivamente com base em sua posição na sequência terapêutica requer justificativa metodológica mais clara e consistente com os critérios previamente estabelecidos.

O estudo observacional incluído pelo demandante, avaliou a efetividade e a segurança do T-DXd em comparação ao T-DM1 em segunda linha, incluindo 2.931 pacientes (1.298 tratados com T-DXd e 1.633 com T-DM1), e ao tucatinibe em terceira linha, incluindo 2.391 pacientes (1.825 tratados com T-DXd e 566 com tucatinibe), utilizando dados do sistema nacional de saúde francês e metodologia de emulação de ensaio-alvo (*target trial emulation*) com ajuste por ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento (IPTW). Na segunda linha, o T-DXd foi associado a maior tempo até descontinuação do tratamento (14,1 vs. 6,5 meses; hazard ratio ponderado (wHR) 0,46; IC95% 0,42–0,51) e menor risco de morte (wHR 0,66; IC95% 0,55–0,80) em comparação ao T-DM1[36] . Embora o grande tamanho amostral e a abordagem metodológica reforcem a utilidade desses achados como evidência de mundo real, algumas limitações devem ser

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

Relatório preliminar

consideradas na interpretação dos resultados , especialmente a possibilidade de confundimento residual e ao uso do tempo até descontinuação do tratamento como medida indireta da sobrevida livre de progressão, uma vez que a interrupção terapêutica pode ocorrer por motivos distintos da progressão da doença[36] . Adicionalmente, T-DM1 e tucatinibe não correspondem aos comparadores de interesse definidos no PICOS do Nats, que priorizou tratamentos efetivamente disponíveis no SUS para essa população.

Implicações para a meta-análise em rede.

A revisão sistemática com meta-análise em rede de Ciapponi *et al*. (2024) avaliou diferentes esquemas anti-HER2 em pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável. Os autores informaram que o pressuposto de transitividade foi avaliado por meio da comparação das populações dos estudos e da distribuição de potenciais modificadores de efeito entre as diferentes comparações da rede. Entretanto, esta revisão sistemática não apresenta de forma suficientemente detalhada essa distribuição entre as diferentes arestas, especialmente quanto ao número de linhas terapêuticas prévias, ao tipo de exposição anterior a terapias anti-HER2 e à intensidade global do pré-tratamento[30].

Esse aspecto é relevante porque a transitividade pressupõe que os estudos conectados na rede sejam suficientemente comparáveis quanto aos fatores capazes de modificar o efeito relativo dos tratamentos. Conforme apresentado no quadro 3A, observou-se variação substancial no histórico terapêutico das populações incluídas nas redes de Ciapponi *et al.* [30]. Enquanto alguns ensaios avaliaram pacientes após uma única linha de tratamento no cenário metastático, outros incluíram pacientes submetidos a duas, três ou mais linhas e, em alguns casos, populações extensamente pré-tratadas. Adicionalmente, os estudos não utilizaram uma métrica uniforme para caracterizar o tratamento prévio, sendo reportados, conforme o ensaio, número de linhas sistêmicas, linhas de quimioterapia, regimes anti-HER2, regimes contendo trastuzumabe ou número total de regimes antineoplásicos prévios. Essas diferenças dificultam a avaliação da distribuição dos potenciais modificadores de efeito entre as diferentes comparações da rede. Além de alguns estudos que já haviam sido identificados pelo Nats e assinalados no quadro 3A do apêndice 4, também foram incluídos 2 resumos (Jiang *et al*., 2019[39] e Sim *et al*., 2019[40]), 2 estudos conduzidos na população em estágios iniciais do câncer de mama, além de um estudo em chinês, Bian *et al*., 2020[41] .

A própria estrutura e composição da rede reforçam essa preocupação. Para sobrevida livre de progressão, 13 ECR contribuíram para 55 comparações entre 11 tratamentos; apenas sete comparações apresentavam evidência direta, cinco evidência mista (direta e indireta) e as demais eram exclusivamente indiretas. Duas das cinco comparações com evidência mista apresentaram inconsistência considerável, especificamente capecitabina versus trastuzumabe + capecitabina e lapatinibe + capecitabina versus trastuzumabe + capecitabina. Para sobrevida global (SG), 11 ECR integraram a rede principal, e as três comparações sustentadas simultaneamente por evidência direta e indireta apresentaram algum grau de inconsistência. A ocorrência dessa inconsistência, associada às diferenças observadas no histórico terapêutico das

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

Relatório preliminar

populações, aumenta a incerteza quanto à comparabilidade clínica necessária para sustentar determinadas estimativas indiretas[30].

Os autores de Ciapponi *et al*. reconhecem que características dos pacientes e linhas prévias de tratamento podem influenciar os resultados e apontam preocupações quanto ao cumprimento de pressupostos da NMA, incluindo a transitividade. Também reconhecem a escassez de evidência direta, a presença de heterogeneidade em alguns desfechos e a possibilidade de influência dos tratamentos subsequentes sobre a sobrevida global [30].

Do ponto de vista metodológico, esses achados indicam que o pressuposto de transitividade, não foi suficientemente demonstrado em todas as comparações da rede, embora não seja possível concluir que tenha sido violado de forma definitiva. A heterogeneidade no histórico terapêutico, a elevada dependência de evidência indireta e a presença de inconsistência em algumas comparações reduzem a confiança na comparabilidade clínica subjacente às estimativas indiretas. Assim, uma eventual atualização ou reconstrução da meta-análise em rede exigiria reavaliação explícita dos potenciais modificadores de efeito, especialmente número de linhas terapêuticas prévias, exposição anterior a terapias anti-HER2 e outros fatores prognósticos ou preditivos relevantes.

Adicionalmente, outros ECR utilizados pelo demandante como evidência complementar ou considerados na revisão sistemática de Ciapponi *et al*. também incluíram populações substancialmente pré-tratadas. No estudo de Martin *et al*., 53% dos participantes haviam recebido pelo menos três regimes antineoplásicos prévios[42]; no EGF100151 (Cameron *et al*., 2008), aproximadamente 82–85% haviam recebido três ou mais regimes prévios de quimioterapia[43]; no EMILIA (Verma *et al*., 2012), 39% haviam recebido pelo menos dois regimes prévios de quimioterapia para doença avançada[44] ; e no KATE2 foram incluídos pacientes variando de nenhuma linha metastática prévia até três ou mais regimes[45].

Essa heterogeneidade se torna ainda mais evidente quando se consideram estudos potencialmente relevantes para uma atualização da rede. O TH3RESA incluiu população altamente pré-tratada, com aproximadamente 33–37% dos pacientes tendo recebido quatro a cinco regimes prévios para doença avançada e 28–30% mais de cinco[46,47]; o HER2CLIMB apresentou mediana de três linhas no cenário metastático, com variação de 1 a 14[48,49]; e o SOPHIA incluiu aproximadamente um terço dos participantes após três linhas no cenário metastático[50,51].

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise de custo-efetividade

Com base na evidência disponível, foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade do trastuzumabe deruxtecana em comparação à quimioterapia convencional. A população-alvo consistiu em pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, previamente tratados com regime terapêutico baseado em anti-HER2.

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

Relatório preliminar

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde [52]. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* [53], conforme apresentado a seguir.

Quadro 13. Características do modelo de análise de custo-efetividade

População-alvo	Pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, previamente tratados com regime terapêutico baseado em anti-HER2.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Trastuzumabe deruxtecana (TD)
Comparadores	Quimioterapia convencional (QT)
Horizonte temporal	*Lifetime*
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (*Probabilistic Sensitivity Assessment* – PSA) e análise determinística univariada (tornado)

7.1.1 População-alvo

A população-alvo consistiu em pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, previamente tratados com regime terapêutico baseado em anti-HER2. A idade de entrada no modelo foi de 54 anos, conforme média de idade dos pacientes no estudo DESTINY-Breast02[27].

7.1.2 Perspectiva, intervenção e comparador

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, foi aplicada uma taxa de desconto de 5% (min 0%; max 5%), para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica (AE) do Ministério da Saúde (MS) [54].

A intervenção analisada foi o uso do trastuzumabe deruxtecana (TD; na dose de 5,4 mg/kg).

Relatório preliminar

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

No estudo DESTINY-Breast02, o comparador em questão foi o tratamento convencional, de acordo com a escolha médica, que poderia incluir capecitabina + trastuzumabe, ou capecitabina + lapatinibe. Considerando a perspectiva da análise, a indicação proposta, e a indisponibilidade do lapatinibe, consideraram-se os procedimentos quimioterápicos recomendados no PCDT atualmente vigente para câncer de mama [16].

Desse modo, o comparador em questão foi o uso da quimioterapia convencional (QT). A seguir, estão listados os procedimentos que podem ser utilizados seguindo os esquemas terapêuticos do PCDT para em pacientes com câncer de mama avançado (estádio IV) HER2+ e em segunda linha, de acordo com os códigos do SIGTAP:

- 03.04.02.033-8 - HORMONIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO - 2ª LINHA
- 03.04.02.014-1 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO - 2ª LINHA

7.1.3 Modelo econômico

O modelo foi elaborado com base no estudo de André *et al*. (2023)[27]. Conforme já descrito anteriormente, nesse estudo, 608 pacientes com câncer de mama metastático HER2 positivo foram selecionados e divididos em dois grupos: TD ou QT.

Dessa forma, em virtude das características da tecnologia em avaliação e da condição clínica em questão, foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionada. Este método foi escolhido para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU), visto que este é um modelo comumente utilizado para avaliar a razão de custo-efetividade de terapias oncológicas.

A análise de sobrevida particionada (PartSA) seguiu o modelo conceitual apresentado na figura abaixo, com os respectivos estados de saúde: sobrevida livre de progressão (SLP), pós-progressão e óbito.

Relatório preliminar

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

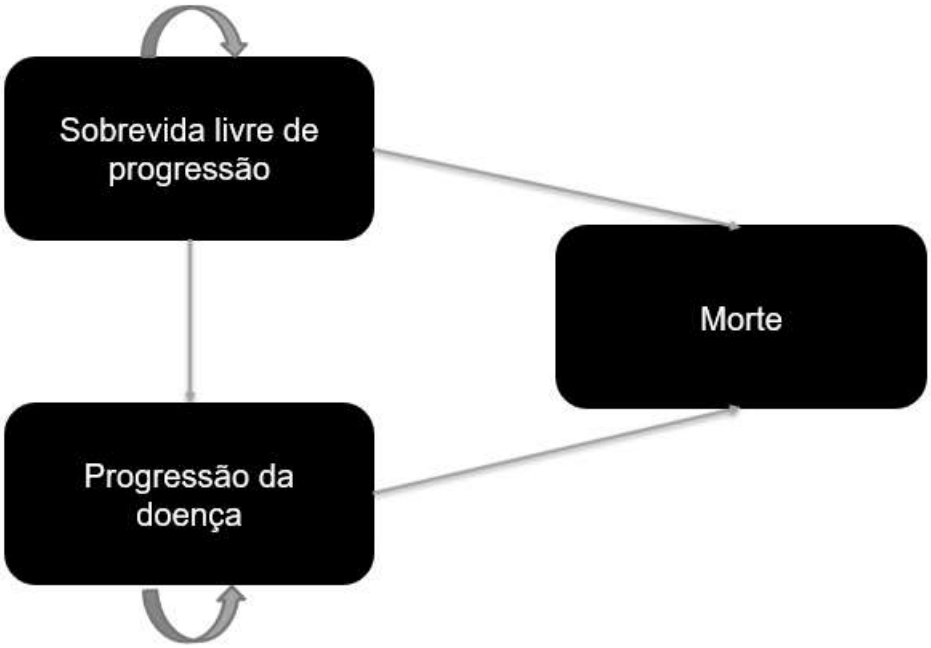


Figura 5. Modelo econômico. Fonte: elaboração própria

A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. As estimativas de sobrevida foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier do estudo primário[16] por meio de digitalização no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6). Para a comparação entre os dois braços, as curvas de sobrevida foram extraídas a partir das figuras 2 e 3 do estudo (Apêndice 6).

Como parte dos pacientes ainda estava viva ao final do seguimento, houve a necessidade de extrapolação das curvas de SLP e SG. Os parâmetros utilizados para a extrapolação das curvas foram gerados a partir das curvas de Kaplan-Meier extraídas, utilizando o software RStudio e R 3.3.0 (Apêndice 6).

Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio das distribuições exponencial, weibull, lognormal, loglogistica, e Gompertz, para cada tecnologia avaliada. A adequação das curvas se deu por meio de inspeção visual primeiramente, seguida de teste AIC/BIC, pelo qual se avaliou a robustez da curva, sendo que em caso de discordância entre AIC e BIC, BIC foi preponderante. Para a extrapolação das curvas de SLP e SG, a distribuição lognormal foi selecionada para ambas as alternativas. Para as análises de sensibilidade, as curvas foram variadas seguindo as análises baseadas em decomposição de Cholesky.

O ciclo considerado foi de 1 mês e o horizonte temporal foi de 20 anos (correspondendo a *lifetime)*. Destaca-se que, após 10 anos, aproximadamente 90% das pessoas já haviam ido a óbito.

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG).

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

Em relação aos valores de utilidade, estes foram obtidos na literatura nacional e internacional:

- O valor de utilidade do estado livre de progressão foi de 0,73 (mín 0,69; máx 0,77), obtido a partir do estudo brasileiro de Guerra (2020) [55].
- Para o estado de saúde pós-progressão, tomou-se como base este mesmo estudo brasileiro [55] e aplicou-se uma desutilidade (caso-base -0,27; min -0,22; max -0,33) referente a progressão da doença[56] ; o que resultou em uma utilidade de 0,46 no caso-base (mín 0,42; máx 0,50).
- No caso de resposta ao tratamento, ainda foi considerada uma utilidade adicional de 0,08 (min 0,0, isto é, desconsiderando utilidade adicional por resposta; max 0,08) [57]: 70% de respondedores com TD (min 0,56; max 0,84), e 29% com QT (min 23%; max 35%) [27].
- Por fim, em caso de evento adverso grave, aplicou-se uma desutilidade de -0,12 (min -0,10; max -0,15) [57].

7.1.4 Estimativas de custo e recursos

Foram considerados os custos médicos diretos relacionados com os tratamentos medicamentosos, eventos adversos, progressão e acompanhamento.

No estado de sobrevida livre de progressão, para o TD foram consideradas a recomendação posológica de bula (5,4 mg/kg, administrada como infusão intravenosa uma vez a cada três semanas (ciclo de 21 dias) até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável; peso corporal considerado de 70 kg), conforme apresentado a seguir.

Tabela 2. Custo de tratamento com TD

Apresentação	TRASTUZUMABE, COMPOSIÇÃO:DERUXTECANA, CONCENTRAÇÃO:100 MG, FORMA FARMACÊUTICA:PÓ LIOFILO INJETÁVEL
Dose por administração em mg	378
Quantidade de frascos por administração	4
BPS - menor preço	R$ 13.431,83
BPS – média ponderada	R$ 13.798,27
Custo por ciclo de tratamento (3 semanas) - menor preço	R$ 53.727,32
Custo por ciclo modelo (mensal) - menor preço	R$ 77.563,60
Custo por ciclo (mensal): caso-base (min; max)	R$ 77.563,60 (R$ 77.563,60; R$ 79.679,64)

Para o braço comparador, quimioterapia convencional, seguiram-se as recomendações de tratamento do PCDT de Câncer de mama atualmente vigente [16]. Desse modo, para o caso-base foi considerado o custo de R$ 2.378,90

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

(referente ao procedimento SIGTAP: \ - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO - 2ª LINHA). Nas análises de sensibilidade, foi considerado o custo do procedimento 03.04.02.033-8 - HORMONIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO - 2ª LINHA como valor mínimo (R$ 301,50).

O custo com evento adverso foi definido a partir da média da frequência total e valor total do procedimento 03.04.10.001-3 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO, apresentado na tabela anterior, sendo estimado para o caso-base R$ 489,78 (min R$ 391,82; max R$ 587,74). A probabilidade de evento adverso (grau 3 ou maior) por ciclo foi de 3,4% com TD (min 2,6%; max 4,8%) e 2,7% com QT (min 2,0%; max 3,8%) [27].

Para o estado pós progressão, foram considerados os custos da quimioterapia e complicação da doença. A quimioterapia seguiu o racional do estudo André (2023) [27], onde após a progressão da doença, os pacientes poderiam ser tratados com trastuzumabe, pertuzumabe, hormonioterapia e/ou outra terapia sistêmica. Seguindo a lista dos procedimentos de segunda linha, o custo definido no caso-base foi de R$ 2.192,31 (min R$ 1.700,00; max R$ 2.378,90).

O custo de progressão por ciclo foi estimado a partir das informações obtidas no DATASUS, SIH RD, ano de 2025 e CID 50, conforme apresentado abaixo.

Tabela 3. Custo pós progressão estimado a partir de informações do DATASUS.

Custos após progressão	Valor total	Frequência	Custo/frequência (ano)	Custo/frequência (ciclo)
03.04.10.002-1 - TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO	R$ 33.868.450	29448	R$ 1.150,11	R$ 95,84
03.04.10.001-3 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	R$ 12.604.962	25736	R$ 489,78	R$ 40,81
Total (ponderado) – caso-base (min; max)				R$ 136,66 (R$ 0,00; R$ 382,64)

O custo de acompanhamento por ciclo (caso-base: R$ 262,77; min R$ 93,85; R$ 262,77) foi definido com base nas recomendações do PCDT de Câncer de mama atualmente vigente[16] e procedimentos identificados em uma consulta por amostragem no DATASUS (SIA-PA, 2025, CID C50, estados ES, PB e SC, excluindo procedimentos relacionados com quimioterapia, cirurgia e diagnóstico inicial, ou com representação final inferior a 1%), que incluíram principalmente: consulta médica e outros profissionais da saúde (como fisioterapia), e exames de imagem (tomografia computadorizada, ultrassonografia, entre outros).

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

7.1.5 Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos utilizados no modelo foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R$), considerando consultas realizadas em julho de 2026 (por exemplo, a partir do BPS, SIGTAP, ou outra fonte). As conversões aplicadas em casos pontuais foram descritas anteriormente ao longo do texto.

7.1.6 Pressupostos e limitações do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica, os quais podem representar limitações:

- O modelo de sobrevida particionada foi considerado adequado para representar a história natural da doença, assumindo três estados de saúde: sobrevida livre de progressão, pós-progressão e óbito.
- As estimativas de sobrevida livre de progressão e global foram baseadas em um único ensaio clínico randomizado, sendo necessária a extrapolação das curvas além do período observado. As sobrevidas foram obtidas a partir do estudo DESTINY-Breast02, sendo as curvas de Kaplan-Meier extraídas, e posteriormente extrapoladas para todo o horizonte temporal por meio da distribuição lognormal.
- No estado de saúde livre de progressão, os pacientes seriam tratados com TD ou QT. Após a progressão da doença, assumiu-se que os pacientes receberam tratamento sistêmico. Os valores de utilidade foram assumidos constantes dentro de cada estado de saúde, sendo aplicadas utilidades e desutilidades adicionais associadas à resposta ao tratamento e à ocorrência de eventos adversos graves.
- Embora tenham sido priorizadas fontes nacionais para utilidades e custos, alguns parâmetros de utilidade foram obtidos da literatura internacional ou derivados de pressupostos necessários para adaptação ao contexto do SUS.

7.1.7 Heterogeneidade e efeitos distributivos, caracterização da incerteza e validação

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada, na qual foram variados os parâmetros adotados no modelo, a fim de verificar as mudanças na RCEI final (gráfico de tornado).

Para análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Os resultados foram expressos em gráficos de dispersão. As variáveis, assim como valores mínimos e máximos, foram apresentados ao longo do texto.

Relatório preliminar

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

7.1.8 Resultados

Os resultados da análise de custo-efetividade estão apresentados na tabela abaixo. Na análise principal, a estratégia com TD apresentou maior custo e efetividade incremental comparado a estratégia apenas com QT, o que resultou em uma RCEI de R$ 2,5 milhões por AVAQ e de R$ 2,8 milhões por AV.

Tabela 4. Tabela de razão de custo-efetividade incremental

Comparadores	Custos	AVAQ	AVG
QT	R$ 90.642,49	1,71	3,14
TD	R$ 2.349.871,46	2,59	3,93
Incremental	R$ 2.259.228,97	0,88	0,80
RCEI		R$ 2.566.150,06	R$ 2.832.652,80

Nota: AVAQ = ano de vida ajustado pela qualidade; AVG = anos de vida ganhos.

Nas análises de sensibilidade univariada, as variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram os parâmetros de sobrevida global.

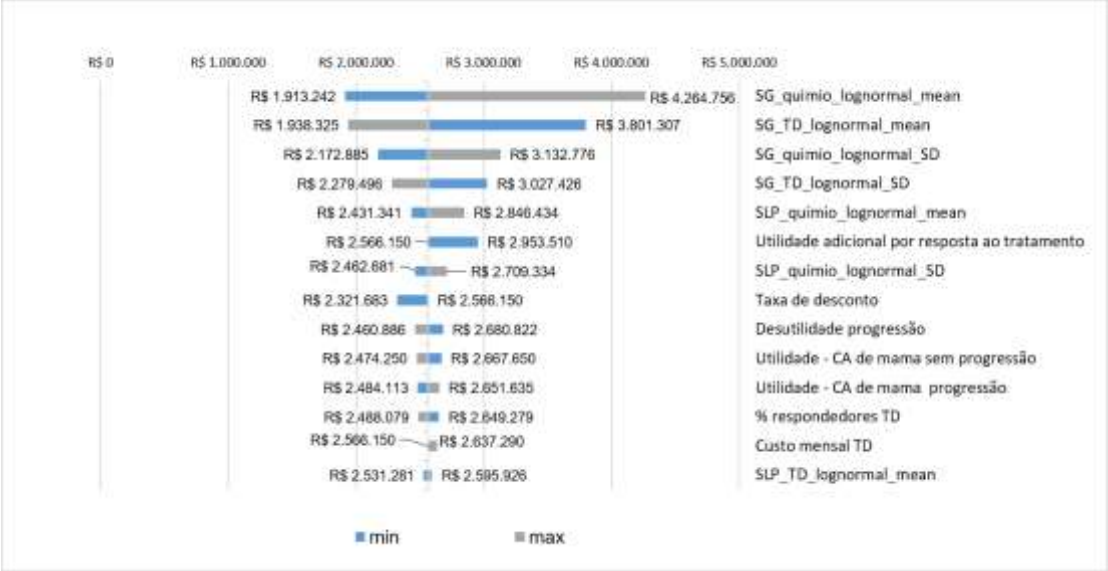


Figura 6. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ).
Fonte: elaboração própria.

Os resultados da análise probabilística corroboram os das análises principais, de modo que para a maioria das iterações o uso da terapia com TD foi associado a um maior custo e efetividade incremental, conforme apresentado nas figuras abaixo.

Em 100% das iterações, o tratamento com trastuzumabe deruxtecana não foi custo-efetivo tomando como base o limiar alternativo de custo-efetividade para doenças graves, de 3 vezes o valor de referência (3x 40 mil reais por AVAQ),

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

recomendado pela Conitec para o ano de 2022 (Recomendações finais após avaliação da consulta pública nº 41/2022 e audiência pública nº 02/2022).

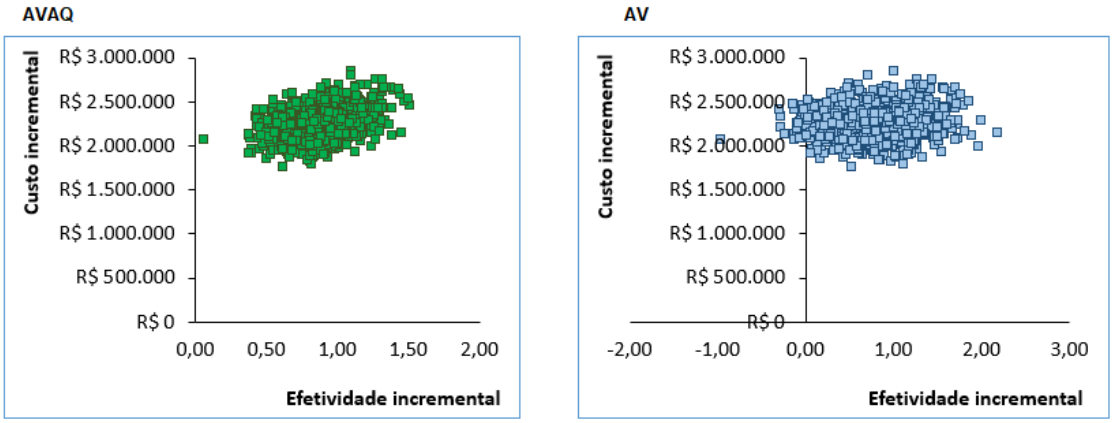


Figura 7. Gráfico de dispersão

7.2 Análise de custo-efetividade: demanda externa

O **Quadro 14** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas do Nats, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde [52].

Quadro 14. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade (custo-utilidade)	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	trastuzumabe deruxtecana (TD) versus quimioterapia (QT).	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com câncer de mama metastático HER2+ que já receberam tratamento prévio (segunda linha). Além disso, uma análise segmentada para pacientes com metástase cerebral também foi apresentada	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados a qualidade (QALY)	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	Toda a vida (*lifetime*)	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Os dados foram obtidos na literatura internacional e ajustados para a população brasileira.	Adequado.
Medidas da efetividade	Estudo DESTINYBreast03, considerando o hazard ratio (HR) obtido através da	Adequado com ressalvas. Embora a escolha seja passível de incertezas, especialmente pelas limitações da NMA utilizada e pela

Relatório preliminar

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

	metanálise em rede (NMA) proposta por Ciapponi *et al*.	indisponibilidade do comparador no SUS na comparação direta, entende-se que ela não é completamente inadequada diante das limitações das evidências disponíveis.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Como custos, foram considerados os custos médicos diretos, especificamente aqueles relacionados aos medicamentos e progressão.	Parcialmente adequado. O Nats estimou custo de tratamento superior ao demandante, além de questionar a aplicação da taxa de abandono apenas ao braço TD e do fator de correção 2,8 aos custos do comparador e pós-progressão (discutido em maiores detalhes na sequência).
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Unidade monetária utilizada: real.	Adequado.
Método de modelagem	Sobrevida particionada	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise determinística univariada e probabilística multivariada.	Adequado

7.2.1 Avaliação econômica do demandante

O demandante desenvolveu uma análise de custo-efetividade (custo-utilidade) na perspectiva do SUS comparando a intervenção em questão, isto é, trastuzumabe deruxtecana (TD) versus quimioterapia (QT). A indicação proposta foi para pacientes com câncer de mama metastático HER2+ que já receberam tratamento prévio (segunda linha). Além disso, uma análise segmentada para pacientes com metástase cerebral também foi apresentada.

Foi elaborado um modelo de sobrevida particionada a partir do estudo DESTINYBreast03[38] considerando o hazard ratio (HR) obtido através da metanálise em rede (NMA) proposta por Ciapponi *et al*.[30], que permitiu a comparação entre

Relatório preliminar

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

TD e QT. Os pacientes iniciariam no estado de sobrevida livre de progressão (SLP), e poderiam migrar na sequência para os estados de sobrevida após a progressão da doença ou morte.

As curvas de sobrevida foram extrapoladas com modelos paramétricos: Exponencial, Weibull, Gompertz, Lognormal, Log-logística e Gama generalizada. Para o braço do TD, as curvas foram extrapoladas a partir dos dados do estudo DESTINY-Breast03 [38].

Para a sobrevida global e livre de progressão, o demandante selecionou as curvas com melhor ajuste visual (weibull). Para a curva do tempo até descontinuação, foi selecionada a curva Gama-generalizada.

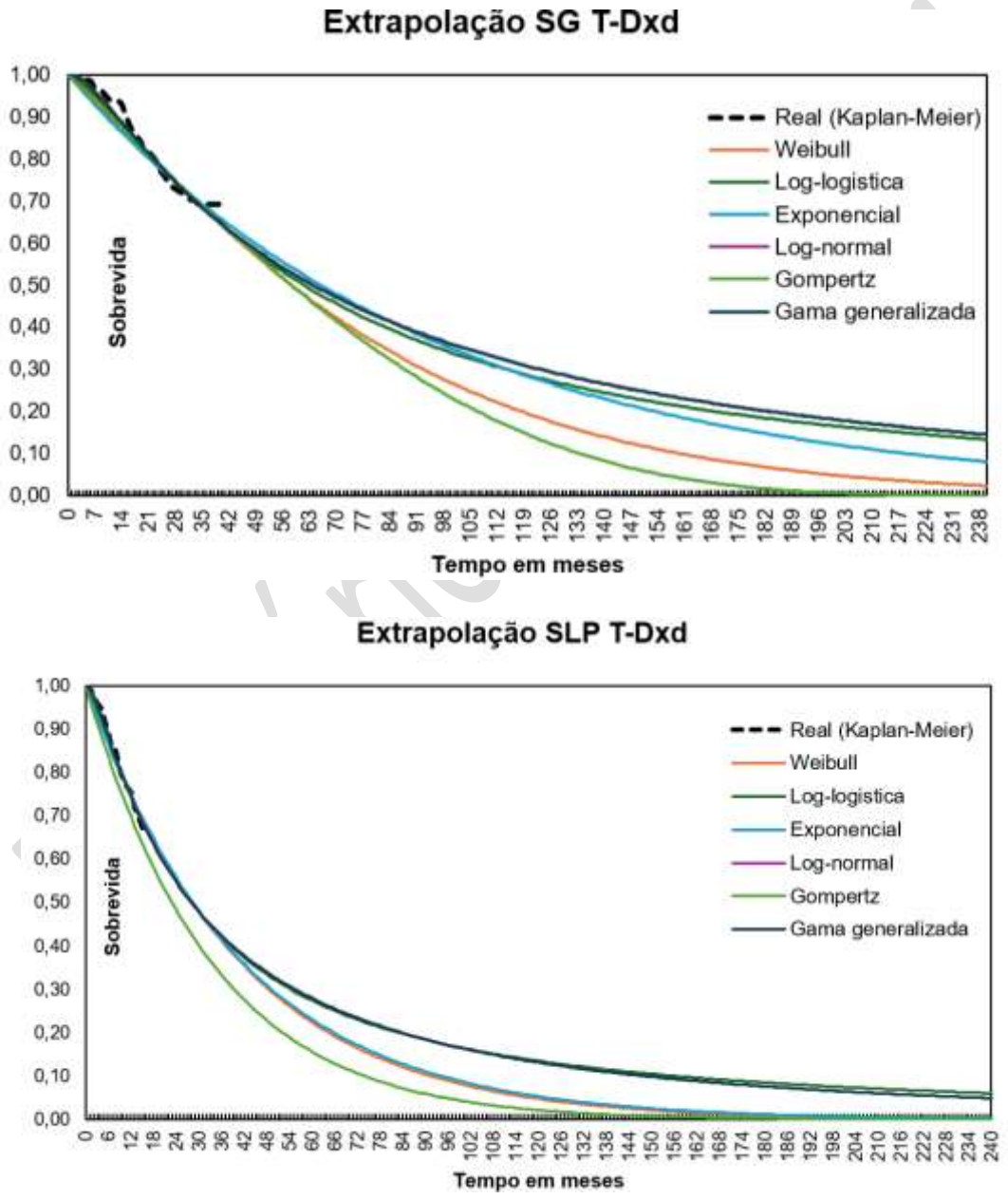


Figura 8. Curvas extrapoladas para o braço TD. Fonte: material do demandante

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

Para o comparador, QT, foram aplicados os HR da sobrevida global (HR de 0,39 [IC95% 0,12-1,24]) e livre de progressão (HR de 0,10 [IC95% 0,07-0,15]) com base na comparação indireta de TD com a quimioterapia capecitabina, a partir do estudo de Ciapponi *et al*. [30]

O modelo teve ciclos mensais, horizonte temporal por toda a vida (*lifetime*) e uma taxa de desconto de 5% (min 0%; max 10%) foi aplicada para custos e desfechos; a perspectiva da análise foi a do SUS.

Foram considerados os custos médicos diretos, que incluem o custo com os medicamentos, exames e acompanhamento. Os custos dos EA não foram considerados.

- TD: o peso médio das mulheres foi estimado em 61,9 Kg, conforme estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE). A posologia recomendada é de 5,4 mg/Kg, a cada três semanas. O custo do frasco de 100 mg foi considerado o preço PMVG 18% (R$ 13.753,90). O demandante considerou cinco frascos mensais, já considerando o desperdício de dose, calculado como sendo de R$ 68.769,50; sendo esse custo aplicado a cada ciclo de acordo com a taxa de abandono de tratamento observada no estudo DB03, em conjunto com extrapolações paramétricas
- Quimioterapia: SIGTAP 03.04.02.014-1, QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO - 2ª LINHA (R$ 2.378,90) corrigidos pelo fator de correção federal (2,8).
- Custos do estado estável: considerados os custos diretos de seguimento de pacientes com câncer de mama metastático com pressuposto de seis consultas médicas anuais, duas radiografias de tórax, quatro ecocardiogramas transtorácicos, duas tomografias de tórax, abdome e pelve, duas PET scan e duas cintilografias ósseas com custos dos procedimentos SIGTAP ajustados pelo fator de correção federal 2,8 totalizando R$ 16.155,33 anuais.
- Custos da progressão: considerados os custos das metástases com base no SIGTAP, fator de correção federal (2,8) e a frequência observada no estudo de Chen *et al*. 2017[58] , que estimou os percentuais de metástases em: pulmonar (31,4%), óssea (65%), hepática (26%) e cerebral (8,8%), o custo anual ficou estimado em R$ 137.956,14. Para a análise de subgrupo de metástase cerebral, foram considerados apenas os custos da metástase em SNC.
- Custo da morte: foi considerado o procedimento SIGTAP 03.03.12.006-7, Tratamento de pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas; R$ 1.176,97, corrigido pelo fator de correção federal.

Em relação aos dados de utilidade, após a aplicação do fator de conversão para população brasileira, o demandante considerou uma utilidade de 0,63 no estado livre de progressão, e de 0,39 no estado após a progressão [56].

Relatório preliminar

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

Em relação as análises de sensibilidade, realizou-se a análise determinística univariada, e probabilística a multivariada (variações apresentadas a seguir). Destaca-se que o demandante considerou também um cenário sem o fator de correção de 2,8x na análise probabilística.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Função de Distribuição de probabilidade
Idade inicial	54	45	63	Gamma
Utilidade SLP	0,637	0,574	0,701	Beta
Utilidade Progressão	0,395	0,355	0,434	Beta
HR SG T-DXd vs QT	0,390	0,120	1,240	Lognormal
HR SLP T-DXd vs QT	0,100	0,070	0,150	Lognormal
Custo T-DXd	68.769,50	55.015,60	82.523,40	Gamma
Custo quimioterapia	6.660,92	5.328,74	7.993,10	Gamma
Custo estável	1.346,28	1.077,02	1.615,53	Gamma
Custo progressão	11.496,34	9.197,08	13.795,61	Gamma
Custo progressão metástase cerebral	7.708,51	6.166,80	9.250,21	Gamma
Custo da morte	3.295,52	2.636,41	3.954,62	Gamma
Taxa de desconto	0,05	-	0,10	Beta
Fator SIGTAP	2,80	1,00	3,50	Gamma

Figura 9. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade.
Fonte: material do demandante

Os resultados estão detalhados a seguir. O resultado da análise apresenta uma RCEI e RCUI de aproximadamente R$ 1,1 milhão por QALY, respectivamente.

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCUI
T-DXd	R$ 2.109.535,72	2,64			
Tra-QT	R$ 336.622,77	1,08	1,56	1.772.912,94	1.136.407,83

Figura 10. Resultado da análise de custo-efetividade.
Fonte: material do demandante

De acordo com o demandante, as variáveis de maior impacto na análise de sensibilidade determinística univariada foram HR da sobrevida global e o custo do TD.

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

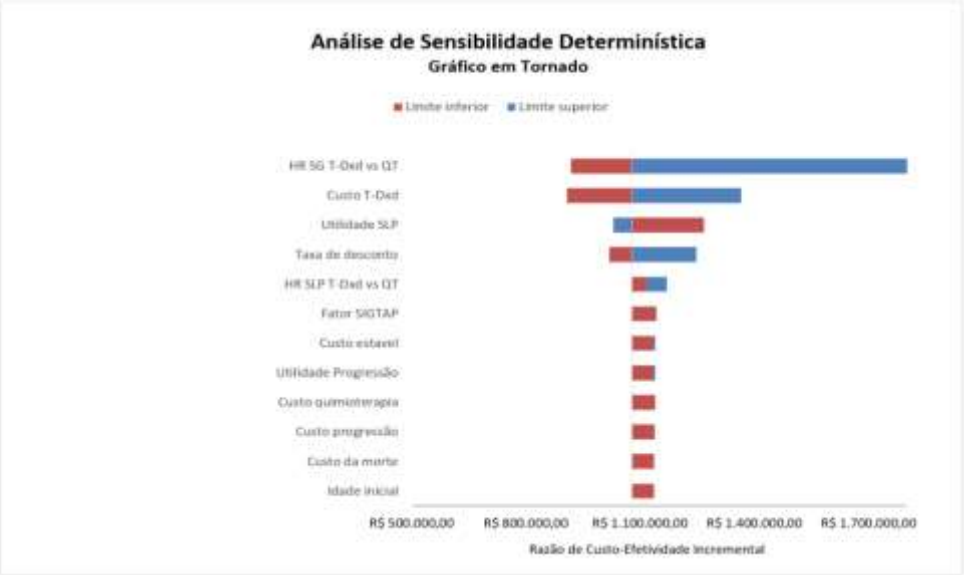


Figura 11. Análise de sensibilidade univariada determinística
Fonte: material do demandante

De acordo com o demandante, os resultados das análises de sensibilidade probabilísticas indicaram resultados acima do limiar de custo-efetividade.

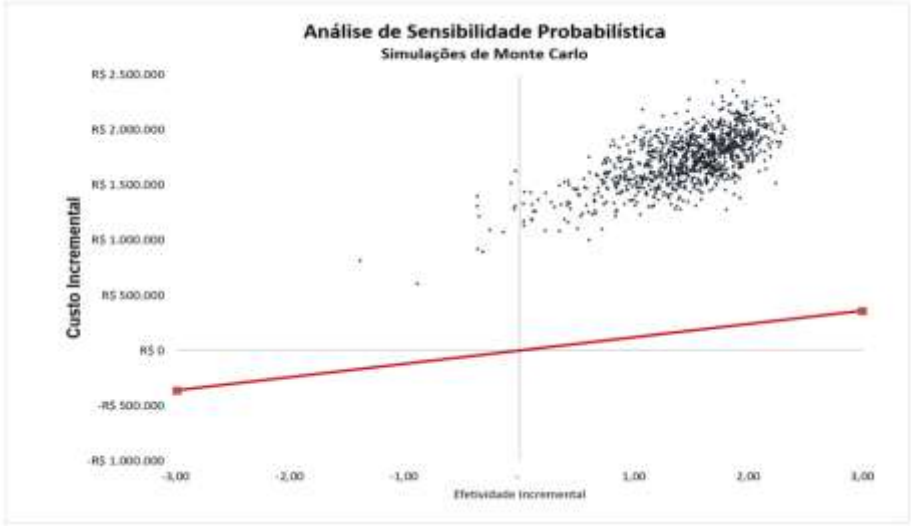


Figura 12. Análise probabilística. Fonte: material do demandante
Fonte: material do demandante

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

Resultados na mesma direção foram observados para a análise de subgrupo dos pacientes com metástase cerebral, conforme apresentado a seguir.

	Custos		QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCUI
T-DXd	R$	2.016.339,92	2,64			
Tra-QT	R$	237.624,53	1,08	1,56	1.778.715,39	1.140.127,10

Figura 13. Resultado da análise de custo-efetividade (subgrupo dos pacientes com metástase cerebral). Fonte: material do demandante



Figura 14. Análise de sensibilidade univariada determinística (subgrupo dos pacientes com metástase cerebral).
Fonte: material do demandante

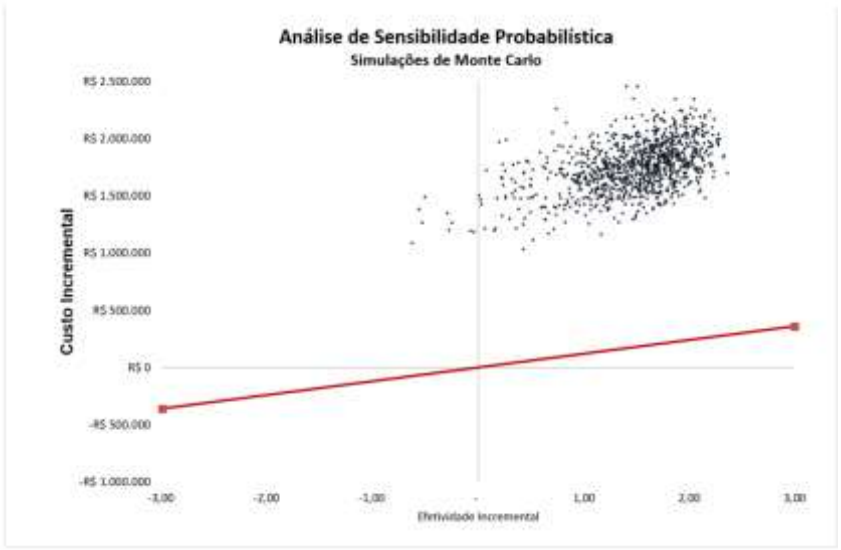


Figura 15. Análise probabilística (subgrupo dos pacientes com metástase cerebral).
Fonte: material do demandante

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

7.2.2 Análise crítica do NATS

O Nats realizou uma análise crítica do relatório do demandante. No geral, entende-se que o modelo esteja bem construído, e as informações e inputs utilizados no modelo encontram-se disponíveis e transparentes. Os principais pontos de atenção estão descritos a seguir.

i) Conforme apresentado, o demandante em seu modelo considerou dados do estudo DESTINY-Breast03 para extrapolação das curvas de TD, e a partir dessas curvas simuladas aplicou HR de SLP e SG para obter as curvas do braço comparador. Ainda que uma maior parcela de pacientes esteja em segunda linha neste estudo em relação ao DESTINY-Breast02 (aproximadamente metade das pacientes), o braço comparador neste estudo não está disponível no SUS para a indicação proposta, de modo que foi necessário o uso de dados provenientes de uma meta-análise indireta. Como já discutido, essa NMA possui uma série de fragilidades (por exemplo, está desatualizada, inclusão de resumos e de estudos com população não alvo). Entretanto, entende-se que a escolha desse estudo não seja completamente inadequada, pois as possibilidades de evidências disponíveis para elaboração do modelo econômico são limitadas, incluindo a escolha pelo estudo DESTINY-Breast02.

ii) A posologia considerada foi de 5,4 mg/kg. O peso médio das mulheres foi estimado pelo demandante em 61,9 Kg; enquanto o Nats considerou 70 kg. De todo modo, considerando que o frasco possui 100 mg, em ambos os cenários seriam necessários 4 frascos por ciclo (o ciclo de tratamento é de 3 semanas).

iii) O demandante considerou um custo por frasco de R$ 13.753,90, e considerou por mês o uso de 5 frascos, resultando em R$ 68.769,50/mês de tratamento. O Nats considerou o preço de R$ 13.431,83 (menor preço identificado no BPS). Considerando o ciclo de tratamento de 3 semanas (R$ 53.727,32), e um total de 52 semanas no ano (R$ 931.273,55), estimou-se um custo por ciclo do modelo (mensal) de R$ 77.563,60.

iv) Em seu modelo, o demandante considerou a aplicação de taxa de abandono para o braço TD, a partir da descontinuação do tratamento por todos os motivos. Porém, o mesmo racional não foi considerado para o braço comparador. Além do ajuste no cálculo do custo do tratamento, seria plausível uma análise desconsiderando a taxa de abandono.

v) Em relação ao custo do comparador, o demandante considerou o procedimento 03.04.02.014-1, QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO - 2ª LINHA, sendo este de R$ 2.378,90, multiplicado pelo fator de correção de 2,8 (min 1; max 3,8). Considerando que o HR utilizado foi referente a quimioterapia com capecitabina, entende-se o custo do procedimento é suficiente para englobar tal valor, não sendo necessária a multiplicação pelo fator de 2,8. A título de informação, em uma busca no Painel de Preços da

Relatório preliminar

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

Saúde (Descrição Catmat: CAPECITABINA\, DOSAGEM:500 MG), a mediana de preço identificada foi de R$ 2,5 reais/comprimido aproximadamente.

vi) No custo pós progressão, também foi considerado o mesmo procedimento anteriormente mencionado, o qual também foi multiplicado pelo fator de 2,8, assim como para os demais procedimentos imputados (consultas, exames de imagem, etc.).

vii) Como resultados da análise principal, a RCEI estimada pelo demandante foi de R$ 1,1 milhão aproximadamente por QALY. Os resultados da análise de sensibilidade univariada indicaram resultados na mesma direção, com resultados variando entre aproximadamente 900 mil a 4 milhões/AVAQ (este último valor se refere ao uso do valor máximo de HR de SG); bem como na análise de sensibilidade probabilística.

viii) O demandante apresentou uma análise segmentada para pacientes com metástase cerebral sem que explanar claramente a finalidade ou implicações para a decisão de incorporação. Pelo disposto ao longo do texto e planilha, parece ter havido mudanças apenas em termos de custos no modelo. Todavia, não estão suficientemente descritas as alterações realizadas nos parâmetros do modelo em relação à análise principal, dificultando a compreensão de quais inputs foram modificados.

Considerando os comentários anteriores, o Nats realizou uma análise complementar, tomando como base a planilha da avaliação econômica disponibilizada pelo demandante (análise principal), e realizando exclusivamente as seguintes alterações:

- Em relação aos custos dos procedimentos relacionados a quimioterapia, valores da SIGTAP multiplicados por 2,8 foram mantidos sem o fator de multiplicação.
- Ajustes no custo por ciclo do trastuzumabe deruxtecana: o Nats considerou o preço de R$ 13.431,83 (menor preço identificado no BPS). Considerando o ciclo de tratamento de 3 semanas (R$ 53.727,32), e um total de 52 semanas no ano (R$ 931.273,55), estimou-se um custo por ciclo do modelo (mensal) de R$ 77.563,60.
- Nesta análise adicional, foi desconsiderada a aplicação de taxa de abandono para o braço TD.

Os resultados ajustados da análise econômica estão apresentados nas tabelas a seguir.

Tabela 5. RCEI: análise complementar feita pelo Nats

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
T-Dxd	R$ 2.913.154,91	2,64			
Tra-QT	R$ 219.821,61	1,08	1,56	2.693.333,31	1.726.382,04

Relatório preliminar

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

7.3 Impacto orçamentário

7.3.1 Métodos

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação de incorporação do trastuzumabe deruxtecana para o tratamento de câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, previamente tratados com regime terapêutico baseado em anti-HER2.

No cenário atual, foi considerado o mesmo comparador utilizado na avaliação econômica, isto é, apenas a quimioterapia convencional (QT). O cenário proposto englobou a possibilidade de incorporação do trastuzumabe deruxtecana (TD).

7.3.2 População elegível

O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de cálculo de demanda aferida através de busca no DATASUS [59], SIA-AQ, anos de 2022-2025, CID relacionados a câncer de mama (C50). Foi aplicado na sequência um filtro (campo "AQ_ESTADI") para identificação de pacientes em estádio 4 (bem como excluídos os procedimentos relacionados com estadios 1-3 no campo "AP_PRIPAL"), e aplicado dicionário para identificar esquemas relacionados com quimioterapias anti-HER2+ (campos "AQ_ESQU_P1" e "AQ_ESQU_P2").

Tabela 6. Estimativa da população elegíveis de 2022-2025: pacientes com câncer de mama e estádio 4, em uso de quimioterapia anti-HER2+.

2022	2023	2024	2025
3.346	3.680	3.592	3.704

Fonte: DATASUS

Na sequência, foi aplicada análise de tendência para obtenção do número de pacientes elegíveis de 2027 a 2031, e aplicada proporção de indivíduos tratados previamente que foi em média de 36% (campo "AQ_TRANTE"; para análise de sensibilidade considerou-se dados da literatura: min 30% [60,61] e máx 67% [62]). Para o primeiro ano da presente análise, consideraram-se dados de prevalência. Para o segundo ano em diante, foi considerada a incidência seguindo o racional anteriormente descrito e aplicando filtro com a proporção de APACs definidas como iniciais (campo "AP_TPAPAC"; min 34% e máx 37%). O número de indivíduos elegíveis entrantes a cada ano está apresentado na tabela abaixo.

Tabela 7. Estimativa da população elegível.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com câncer de mama e estádio 4, em uso de quimioterapia anti-HER2+	3.926	4.024	4.123	4.221	4.320

Relatório preliminar

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

Pacientes com câncer de mama e estádio 4, em uso de quimioterapia anti-HER2+, previamente tratados (todas as APACs – prevalência)	1.579	1.619	1.658	1.698	1.738
Pacientes com câncer de mama e estádio 4, em uso de quimioterapia anti-HER2+, previamente tratados (APACs iniciais – incidência)	568	583	597	611	626
População elegível (prevalência no ano 1 e incidência nos anos 2+) – entrantes por ano	1.579	583	597	611	626
População elegível – total por ano (pacientes acumulados ao longo dos anos)	1.579	2.162	2.759	3.370	3.996

7.3.3 Market share

O *market share* foi estabelecido com base em opinião de especialista. As distribuições propostas e utilizadas na análise estão apresentadas abaixo. Para o cenário proposto (conservador), TD teria 20% de participação no primeiro ano, e um crescimento de 10% nos anos subsequentes. Também foi simulado um cenário agressivo, onde TD teria 60% de participação no primeiro ano, e um crescimento de 10% nos anos subsequentes

Tabela 8. Market share: cenário atual

Cenário Atual	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
QT	100%	100%	100%	100%	100%
TD	0%	0%	0%	0%	0%

Tabela 9. Market share: cenário proposto (conservador)

Cenário proposto	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
QT	80%	70%	60%	50%	40%
TD	20%	30%	40%	50%	60%

Tabela 10. Market share: cenário proposto (agressivo)

Cenário proposto	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
QT	40%	30%	20%	10%	0%
TD	60%	70%	80%	90%	100%

7.3.4 Perspectiva

Para todas as análises, foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Relatório preliminar

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

7.3.5 Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS [63].

7.3.6 Custos

Para esta análise, foram considerados os mesmos custos estimados na análise de custo-efetividade para cada braço ao longo de 5 anos (também considerando a possibilidade de óbito; modelo dinâmico).

7.3.7 Análises de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado. 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.

Ademais, também foi realizada uma análise considerando apenas custos de aquisição dos medicamentos (modelo estático). A modelagem estática consiste na multiplicação simples do custo individual das intervenções pelo número de indivíduos em tratamento naquele respectivo ano (prevalência) e ponderado pelas taxas de difusão (market share). Nesta análise, a população elegível foi definida com base na estimativa de prevalência a cada ano (ano 1: 1.579, ano 2: 1.619, ano 3: 1.658, ano 4: 1.698, ano 5: 1.738).

7.3.8 Resultados

Utilizando os dados da análise principal (modelo dinâmico; cenário conservador), observou-se que a incorporação de TD na população-alvo deste parecer tem como resultado um incremento de custos. O resultado da análise inicia em R$ 249 milhões no primeiro ano, chegando a R$ 617 milhões no quinto ano de análise, totalizando R$ 2 bilhões em cinco anos.

Tabela 11. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal; modelo dinâmico; cenário conservador)

Resultado AIO	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em 5 anos
Resultados da análise principal						
Cenário atual	R$ 47.153.327	R$ 51.829.206	R$ 54.618.092	R$ 57.484.632	R$ 60.350.418	R$ 271.435.675
Cenário proposto	R$ 296.700.099	R$ 346.999.772	R$ 432.771.278	R$ 545.862.492	R$ 678.001.132	R$ 2.300.334.773

Relatório preliminar

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

Impacto orçamentário	**R$ 249.546.772**	**R$ 295.170.566**	**R$ 378.153.185**	**R$ 488.377.860**	**R$ 617.650.714**	**R$ 2.028.899.098**
Resultados da análise de sensibilidade probabilística (PSA)						
PSA: IC95% inf	R$ 44.349.260	R$ 52.526.657	R$ 67.081.903	R$ 86.479.213	R$ 109.287.957	R$ 359.724.991
PSA: IC95% sup	R$ 471.927.546	R$ 541.339.347	R$ 692.175.100	R$ 893.240.260	R$ 1.127.899.478	R$ 3.726.581.729

Na análise de sensibilidade determinística e univariada, as variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram a proporção de pacientes que falharam ao tratamento com anti HER2 e parâmetros de sobrevida livre de progressão com TD.



Figura 16. Análise de sensibilidade univariada (impacto orçamentário acumulado em cinco anos; cenário conservador).

Fonte: elaboração própria.

Os resultados considerando uma taxa de difusão mais agressiva estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 12. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal; modelo dinâmico; cenário agressivo)

Resultado AIO	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em 5 anos
Resultados da análise principal						
Cenário atual	R$ 47.153.327	R$ 51.829.206	R$ 54.618.092	R$ 57.484.632	R$ 60.350.418	R$ 271.435.675
Cenário proposto	R$ 795.793.644	R$ 845.247.618	R$ 942.427.251	R$ 1.076.221.100	R$ 1.231.615.057	R$ 4.891.304.670
Impacto orçamentário	**R$ 748.640.316**	**R$ 793.418.412**	**R$ 887.809.159**	**R$ 1.018.736.469**	**R$ 1.171.264.639**	**R$ 4.619.868.996**
Resultados da análise de sensibilidade probabilística (PSA)						
PSA: IC95% inf	R$ 269.488.452	R$ 283.402.112	R$ 315.066.130	R$ 360.164.150	R$ 413.209.009	R$ 1.641.329.853

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

PSA: IC95% sup	R$ 1.337.962.276	R$ 1.463.533.104	R$ 1.655.552.057	R$ 1.908.154.860	R$ 2.200.558.144	R$ 8.565.760.440

Para o cenário considerando apenas custo de aquisição dos medicamentos (estimativa de desembolso), observa-se que uma possível incorporação do TD geraria um incremento de custo acumulado em cinco anos. Os valores, para os cenários conservador e agressivo, estão apresentados a seguir.

Tabela 13. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário de custo de desembolso (modelo estático)

	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em cinco anos
Total de pacientes estimados	**1.579**	**1.619**	**1.658**	**1.698**	**1.738**	
Custo anual QT	R$ 28.547	R$ 28.547	R$ 28.547	R$ 28.547	R$ 28.547	
Total cenário de referência	**R$ 45.076.919**	**R$ 46.209.125**	**R$ 47.341.330**	**R$ 48.473.535**	**R$ 49.605.740**	**R$ 236.706.648**
Cenário alternativo (conservador)						
Taxa de difusão (QT)	80%	70%	60%	50%	40%	-
Indivíduos em uso QT	1.263	1.133	995	849	695	-
Total QT	R$ 36.061.535,59	R$ 32.346.387,19	R$ 28.404.797,79	R$ 24.236.767,36	R$ 19.842.295,92	R$ 140.891.784
Custo anual TD	R$ 931.274	R$ 931.274	R$ 931.274	R$ 931.274	R$ 931.274	-
Taxa de difusão (TD)	20%	30%	40%	50%	60%	-
Indivíduos em uso (TD)	316	486	663	849	1.043	-
Total TD	R$ 294.106.119	R$ 452.239.853	R$ 617.760.703	R$ 790.668.670	R$ 970.963.752	R$ 3.125.739.098
Total cenário alternativo conservador (comparador + alternativa)	**R$ 330.167.655**	**R$ 484.586.240**	**R$ 646.165.501**	**R$ 814.905.437**	**R$ 990.806.048**	**R$ 3.266.630.882**
IO incremental (alternativo conservador - referência)	**R$ 285.090.735**	**R$ 438.377.116**	**R$ 598.824.172**	**R$ 766.431.902**	**R$ 941.200.308**	**R$ 3.029.924.234**
Cenário alternativo (agressivo)						
Total cenário alternativo agressivo (comparador + alternativa)	**R$ 900.349.126**	**R$ 1.069.089.062**	**R$ 1.244.989.673**	**R$ 1.428.050.959**	**R$ 1.618.272.920**	**R$ 6.260.751.739**
IO incremental (alternativo agressivo - referência)	**R$ 855.272.206**	**R$ 1.022.879.937**	**R$ 1.197.648.343**	**R$ 1.379.577.424**	**R$ 1.568.667.181**	**R$ 6.024.045.091**

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário.

7.4 Impacto orçamentário: demanda externa

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

Quadro 15. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Trastuzumabe deruxtecana (TD)	Adequado.
Comparador	Quimioterapia	Adequado.
População-alvo e subgrupo	Pacientes com câncer de mama metastático HER2+ que já receberam tratamento prévio (segunda linha). Além disso,	Adequado.

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

	uma análise segmentada para pacientes com metástase cerebral também foi apresentada	
Cenários	O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), apenas com QT, com um cenário alternativo, com a QT e TD disponíveis (ou seja, haveria um compartilhamento de difusão de mercado; TD varia entre 10% a 50% em 5 anos)	Parcialmente adequado. Uma análise considerando taxas de difusão maiores também seria relevante.
Custos e recursos	Os custos foram provenientes do modelo econômico multiplicado pela população elegível e considerando o market share estimado para um segmento de cinco anos.	Foram realizados os ajustes mencionados na avaliação de custo-efetividade.
Perspectiva	SUS	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.
Análise de sensibilidade	Não realizada.	Não adequado. Análise de cenário e/ou de sensibilidade são recomendadas também para AIO.

Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de TD para pacientes com câncer de mama metastático HER2+ que já receberam tratamento prévio (segunda linha). Além disso, uma análise segmentada para pacientes com metástase cerebral também foi apresentada.

O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), apenas com QT, com um cenário alternativo, com a QT e TD disponíveis (ou seja, haveria um compartilhamento de difusão de mercado).

O demandante estimou a população elegível inicialmente a partir de dados do SIASUS e na taxa de pacientes que progridem após um ano de tratamento com trastuzumabe + taxano em primeira-linha, e um cenário de market share que varia entre 10% a 50% em 5 anos. Dessa forma, foi estimado 1.420 pacientes a cada ano.

Parâmetros para impacto orçamentário	Valor	Referência
Taxa de atrito 1L para 2L	70%	Cottu et al. (2025)
% de Metástase Cerebral	6,88%	Demanda aferida - DATASUS

Funil de Pacientes	Valor	Referência
1 L de tratamento	2029	Demanda aferida - DATASUS
2L de tratamento	1420	
Metastáse cerebral	98	

Figura 17. População elegível por ano. Fonte: material do demandante

Ano	*Market-share*
Ano 1	10%
Ano 2	20%
Ano 3	30%
Ano 4	40%
Ano 5	50%

Figura 18. Taxas de difusão. Fonte: material do demandante

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

Os custos foram provenientes do modelo econômico multiplicado pela população elegível e considerando o market share estimado para um segmento de cinco anos.

Com a incorporação do TD, na análise principal do demandante, foi estimado um aumento de gastos de R$ 104 milhões no primeiro ano, de R$ 476 milhões no quinto ano, e um acumulado em cinco anos de R$ 1,4 bilhão, conforme apresentado a seguir.

População elegível	Número de pacientes	Marketshare	com t-dxd	sem t-dxd	Incremental
Ano 1	1420	10%	327.772.945,09	222.865.488,77	104.907.456,32
Ano 2	1420	20%	551.783.194,77	347.246.970,75	204.536.224,02
Ano 3	1420	30%	733.914.092,74	435.975.569,01	297.938.523,73
Ano 4	1420	40%	883.470.230,53	495.909.874,14	387.560.356,39
Ano 5	1420	50%	1.012.172.871,18	535.415.001,49	476.757.869,69
TOTAL					**1.471.700.430,15**

Figura 19. Impacto orçamentário total - análise principal. Fonte: material do demandante

Resultados na mesma direção foram observados na análise de subgrupo para pacientes com metástase cerebral, porém de menor magnitude, considerando a menor população elegível.

População elegível	Número de pacientes	Marketshare	com t-dxd	sem t-dxd	Incremental
Ano 1	98	10%	20.180.576,92	12.919.585,34	7.260.991,57
Ano 2	98	20%	32.975.875,83	18.698.917,06	14.276.958,77
Ano 3	98	30%	43.826.675,26	22.822.870,50	21.003.804,76
Ano 4	98	40%	53.164.210,06	25.609.275,92	27.554.934,14
Ano 5	98	50%	61.532.373,28	27.446.313,53	34.086.059,75
TOTAL					**104.182.748,99**

Figura 20. Impacto orçamentário total - análise de subgrupo - pacientes com metástase cerebral. Fonte: material do demandante

Relatório preliminar

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

7.4.1 Análise crítica do NATS

O Nats realizou uma análise complementar, tomando como base a planilha da análise de impacto orçamentário disponibilizada pelo demandante, e realizando exclusivamente as seguintes alterações (os demais parâmetros do demandante foram mantidos):

- Os ajustes mencionados na avaliação de custo-efetividade;
- Foi apresentada também análise com market share mais agressivo para TD (50% no ano 1 até 100% no ano 5).
- Os demais parâmetros foram mantidos, incluindo a população elegível.

Por meio de demanda aferida em conjunto com epidemiológica, foram estimados pelo demandante em torno de 1.420 mil indivíduos/ano. Os resultados ajustados da análise de impacto orçamentário principal estão apresentados na tabela abaixo (modelo dinâmico).

Tabela 14. Resultados da análise de impacto orçamentário

Resumo impacto orçamentário (em reais)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total (5 anos)**
Cenário atual						
População elegível	1.420	1.420	1.420	1.420	1.420	
Market share - TD (cenário proposto)	10%	20%	30%	40%	50%	
Cenário atual (R$)	R$ 149.899.868	R$ 274.281.350	R$ 363.009.948	R$ 422.944.253	R$ 462.449.381	R$ 1.672.584.800
Cenário proposto (R$)	R$ 277.089.033	R$ 523.380.991	R$ 727.793.597	R$ 899.631.444	R$ 1.050.615.793	R$ 3.478.510.858
Impacto orçamentário (R$)	R$ 127.189.165	R$ 249.099.641	R$ 364.783.649	R$ 476.687.190	R$ 588.166.412	R$ 1.805.926.057
Market share - TD (cenário proposto mais agressivo)	60%	70%	80%	90%	100%	
Cenário atual (R$)	R$ 149.899.868	R$ 274.281.350	R$ 363.009.948	R$ 422.944.253	R$ 462.449.381	R$ 1.672.584.800
Cenário proposto (R$)	R$ 885.267.937	R$ 1.083.744.198	R$ 1.248.830.625	R$ 1.394.882.455	R$ 1.533.967.741	R$ 6.146.692.956
Impacto orçamentário (R$)	R$ 735.368.069	R$ 809.462.848	R$ 885.820.677	R$ 971.938.202	R$ 1.071.518.360	R$ 4.474.108.156

Relatório Preliminar

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, previamente tratados com regime terapêutico baseado em anti-HER2.

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

A busca foi realizada em 12 de junho de 2026, utilizando as estratégias descritas a seguir. Considerando que, inicialmente, esta demanda também estava relacionada ao câncer de mama HER2 de baixa expressão, metastático ou não ressecável, as estratégias de busca foram elaboradas de modo a contemplar ambas as condições de interesse. Mas a seleção para esta demanda é referente somente a câncer de mama HER2-positivo metastático.

(1) ClinicalTrials.gov: (HER2+ metastatic breast cancer) OR (HER2 low metastatic breast cancer) | NOT Trastuzumab Deruxtecan | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2021 [64].

(2) Cortellis: Current Development Status (Indication (HER2+ breast cancer or HER2 low breast cancer) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) [65].

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4, nas bases de ensaios clínicos, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados sobre a situação regulatória das tecnologias foram obtidos nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias [66–68].

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [69], CDA (*Canada's Drug Agency*) [70] e BRISA da Redetsa [71].

A seguir, são descritas as tecnologias identificadas no MHT a partir da 2ª e da 3ª linha de tratamentos (Quadro 16).

Quadro 16. Medicamentos potenciais para o tratamento para câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável a partir de 2ª linha de tratamento.

Princípio ativo	Aprovação para a população em análise (agência, ano)	Linha de tratamento registrada ou em estudo	Fases dos estudos de eficácia	Recomendação de agência de ATS (agência, ano)	Via de administração	Mecanismo de ação
tucatinibe	Anvisa (aguardando conclusão de análise em 11/09/2026) (72) FDA (2020) (73) EMA (2020) (74)	2ª linha ou acima	Fase 3 ativo sem recrutamento, centro de pesquisa no Brasil (75)	-	oral	Inibidor do receptor tirosina-quinase Erbb2
anbenitamab repodatecan (JSKN003)	-	2ª linha	Fase 3 recrutando (76)	-	intravenosa	Anticorpo-medicamento conjugado modulador do receptor tirosina-

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

						quinase Erbb2 e inibidor da topoisomerase I
bizrolertinib (RO7771950)	-	2ª linha ou acima	Fase 2 e 3 recrutando (77)	-	oral	Inibidor do receptor tirosina-quinase Erbb2
disitamab vedotin (RC48)	-	2ª linha ou acima	Fase 2 e 3 não recrutando ainda (78)	-	intravenosa	Anticorpo-medicamento conjugado modulador do receptor tirosina-quinase Erbb2 e inibidor da proteína de polimerização da tubulina
trastuzumab rezetecan (SHR-A1811)	-	2ª linha ou acima	Fase 3 ativo sem recrutamento (79)	-	intravenosa	Anticorpo-medicamento conjugado modulador do receptor tirosina-quinase Erbb2 e inibidor da topoisomerase I
trastuzumab pamirtecan (DB-1303/BNT323)	-	2ª linha	Fase 3 ativo sem recrutamento (80)	-	intravenosa	Anticorpo-medicamento conjugado modulador do receptor tirosina-quinase Erbb2 e inibidor da topoisomerase I
trastuzumab botidotin (KL-A166; A-166)	-	2ª linha ou acima	Fase 2 recrutando (81); Fase 3 ativo sem recrutamento (82)	-	intravenosa	Anticorpo-medicamento conjugado modulador do receptor tirosina-quinase Erbb2
zanidatamab	-	2ª linha ou acima	Fase 3 recrutando, centro de pesquisa no Brasil (83)	-	intravenosa	Anticorpo monoclonal inibidor do receptor tirosina-quinase Erbb2 e modulador de fator relacionado ao componente C1q do complemento

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em setembro/2026.

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.

Relatório preliminar

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

Quadro 17. Medicamentos potenciais para o tratamento para câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável a partir da 3ª linha de tratamento.

Princípio ativo	Aprovação para a população em análise (agência, ano)	Linha de tratamento registrada ou em estudo	Fases dos estudos de eficácia	Recomendação de agência de ATS (agência, ano)	Via de administração	Mecanismo de ação
neratinibe	Anvisa (2024) (84) FDA (2020) (85)	3ª linha ou acima	Fase 3 completo, centro de pesquisa no Brasil (86)	-		Antagonista do receptor do fator de crescimento epidérmico; inibidor do receptor tirosina-quinase Erbb2; inibidor do receptor tirosina-quinase Erbb4; inibidor de mTOR
margetuximab	FDA (2020) (87)	3ª linha ou acima	Fase 3 completo (88)	-	intravenosa	Anticorpo monoclonal inibidor do receptor de tirosina-quinase Erbb2
vacina Briavax	-	4ª linha ou acima	Fase 3 recrutando (89)	-	intradérmica	Terapia celular moduladora do receptor de GM-CSF
trastuzumab duocarmazine (SYD985)	-	3ª linha ou acima	Fase 3 completo (90)	-	intravenosa	Anticorpo-medicamento conjugado modulador do receptor tirosina-quinase Erbb2
trastuzumab envedotin (DP303c)	-	3ª linha ou acima	Fase 3 não recrutando ainda (91); Fase 3 recrutando (92)	-	intravenosa	Anticorpo-medicamento conjugado modulador do receptor tirosina-quinase Erbb2 e inibidor da topoisomerase I
TQB-2930	-	3ª linha ou acima	Fase 3 recrutando (93)	-	intravenosa	Anticorpo biespecífico modulador do receptor tirosina-quinase Erbb2

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em setembro/2026.

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

Relatório preliminar

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

A avaliação do neratinibe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo após duas linhas de terapia foi suspensa pelo NICE em 2022 devido à falta de informações da empresa (94).

9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram avaliados os sítios eletrônicos das Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),* da Austrália*; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA-AMC),* do Canadá; Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), de Portugal*; National Institute for Health and Care Excellence (NICE),* do Reino Unido*; e Scottish Medicines Consortium (SMC),* da Escócia.

As recomendações identificadas foram predominantemente favoráveis ao uso do trastuzumabe deruxtecana em pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo irressecável ou metastático previamente tratados com terapias anti-HER2 (**Quadro 18**). Entretanto, observou-se heterogeneidade entre as agências quanto à população elegível, ao número e ao tipo de tratamentos anti-HER2 previamente utilizados, aos comparadores considerados e às condições estabelecidas para recomendação, incorporação ou financiamento. Algumas avaliações apresentaram condicionantes relacionadas à magnitude do benefício clínico ou à relação de custo-efetividade.

Quadro 18. Recomendações de agencias de ATS internacionais

Agência	País	Recomendação final
(PBAC) - *Pharmaceutical Benefits Advisory Scheme*	Austrália	Sem recomendação.
CDA-AMC – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Canadá	Recomendado para pacientes adultos com CM HER2-positivo irressecável ou metastático que tenham recebido um tratamento prévio com um regime baseado em anti-HER2 (como trastuzumabe e taxano) no contexto metastático ou que tenham desenvolvido recidiva da doença durante ou no prazo de 6 meses após a conclusão da terapêutica neoadjuvante ou adjuvante, desde que os pacientes não tenham recebido tratamento prévio com um conjugado de anticorpo-droga anti-HER2 (como o trastuzumabe entansina) no ambiente metastático [96,97].
INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P	Portugal	Recomendado, em monoterapia, para o tratamento de pacientes adultos com câncer da mama HER2-positivo, irressecável ou metastático, previamente tratados com um regime anti-HER2 que incluísse trastuzumabe para a doença avançada[98].
SMC - Scottish Medicines Consortium	Escócia	Recomendado: • como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama de baixa expressão HER-2 não ressecável ou metastático que tenham recebido quimioterapia

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

Relatório preliminar

		anteriormente no cenário metastático ou desenvolveram recorrência da doença durante ou até 6 meses após completar a quimioterapia adjuvante [99]. • como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com CM irressecável ou metastático HER2+ que tenham recebido dois ou mais regimes anteriores baseados em anti-HER2 [100].
NICE - National Institute for Health and Care Excellence	Reino Unido	Recomendado: • para tratamento de câncer de mama (CM) HER2-positivo, irressecável ou metastático em adultos após 2 ou mais terapias anti-HER2 [101]. • para tratamento de câncer de mama HER2-positivo, irressecável ou metastático em adultos, após 1 ou mais tratamentos anti-HER2 [102].

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Demanda interna: A evidência clínica sobre o uso do trastuzumabe deruxtecana para o tratamento de adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que receberam um regime terapêutico prévio baseado em anti-HER2, é oriunda de um único ensaio clínico randomizado recentemente publicado [27], o qual evidenciou benefícios concretos acerca deste tratamento em termos de eficácia. A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram significativamente superiores na população que recebeu o trastuzumabe deruxtecana em relação à que recebeu o tratamento de escolha pelo médico, com certeza da evidência moderada a baixa. A taxa de resposta objetiva também revelou superioridade da intervenção de interesse. Contudo, a população selecionada neste estudo já recebeu na sua maioria mais de um tratamento prévio no cenário metastático, situação que deve ser ponderada na interpretação e extrapolação dos achados. Adicionalmente, apesar dos autores concluírem que a relação risco/benefício é considerado favorável, observou-se maiores proporções de eventos adversos gerais, eventos adversos grau ≥3 relacionados (ambos relacionados ao tratamento) e taxa de descontinuação no grupo que recebeu o trastuzumabe deruxtecana. Dessa forma, os resultados de segurança devem ser interpretados com cautela por este motivo, bem como pela ausência de cegamento do estudo, situações que conferem uma confiança moderada a baixa para estes desfechos. Na meta-análise em rede incluída, não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida global entre trastuzumabe deruxtecana e capecitabina isolada, associada ao trastuzumabe ou associada ao trastuzumabe e pertuzumabe. No entanto, parra o desfecho sobrevida livre de progressão, houve superioridade do trastuzumabe deruxtecana comparado a qualquer um dos 3 grupos avaliados. Para os desfechos de segurança, trastuzumabe deruxtecana teve menos eventos adversos quando comparado a capecitabina. Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram a possibilidade de TD não ser custo-efetivo em relação a quimioterapia convencional, sendo obtido valores de RCEI acima ao do limiar de custo-efetividade de 3 vezes o valor de referência para doenças graves. A análise de impacto orçamentário indicou que, em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto de R$ 249 milhões no primeiro ano, chegando a R$

Relatório preliminar

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

617 milhões no quinto ano de análise, totalizando R$ 2 bilhões em cinco anos (média de aproximadamente 405 milhões de reais por ano).

Demanda externa: O DESTINY-Breast03 demonstrou superioridade do T-DXd em relação ao T-DM1 em pacientes com câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável previamente tratados com trastuzumabe e taxano. O T-DXd reduziu o risco de progressão ou morte e nos desfechos sobrevida global e livre de progressão, com perfil de segurança considerado manejável. Os resultados de qualidade de vida indicaram manutenção do estado de saúde e maior tempo livre de progressão sem toxicidade grave. Na NMA, o T-DXd apresentou redução significativa do risco de progressão ou morte e maior TRO em comparação a diferentes regimes anti-HER2, incluindo TrasCap e T-DM1. Evidências adicionais em pacientes com metástases cerebrais estáveis ou ativas também demonstraram atividade intracraniana relevante e duradoura. O DESTINY-Breast12, estudo prospectivo de fase 3b/4, reforçou esses achados ao demonstrar eficácia do T-DXd em pacientes com metástases no sistema nervoso central, incluindo doença estável ou ativa. Os resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade para doenças raras. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que, em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto de aproximadamente R$ 1,4 bilhão em 5 anos. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram como resultados: RCEI de até R$ 1,7 milhão/AVAQ; AIO: R$ 360 milhões/ano (no cenário mais conservador).

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 67/2026 esteve aberta durante o período de 1º a 10 de julho de 2026 e recebeu 7 inscrições. A seleção das representantes ocorreu por meio de sorteio eletrônico disponibilizado às inscritas da chamada. As representantes titular e suplente foram definidas a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todas as pessoas inscritas.

A participante, residente em Recife (PE), relatou sua trajetória de aproximadamente 16 anos com câncer de mama, diagnosticado inicialmente aos 24 anos, em estágio localizado e com HER2 positivo. Após o tratamento inicial, recebeu, aos 29 anos, o diagnóstico de doença metastática, com comprometimento ovariano, seguido de progressão da doença para as membranas que revestem o cérebro e a medula espinhal. Ao longo desse período, foi submetida a diferentes tratamentos, incluindo trastuzumabe, pertuzumabe, trastuzumabe entansina e quimioterapia intratecal, com necessidade de implantação de um reservatório de Ommaya.

A paciente informou que iniciou o tratamento com trastuzumabe deruxtecana em fevereiro de 2022, após o registro do medicamento na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Desde então, relatou melhora expressiva da qualidade de vida, interrupção do uso contínuo de corticosteroides, perda de 12 kg e retomada da prática de exercícios físicos, viagens e atividades familiares. Segundo seu relato, apresenta boa tolerabilidade ao tratamento, sem toxicidades

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

Relatório preliminar

limitantes ou ocorrência de pneumonite, e informou não apresentar doença ativa no momento, inclusive no sistema nervoso central. Relatou que os efeitos adversos apresentados são manejados com medicamentos não oncológicos e que mantém o tratamento sem interrupções, com a dose máxima.

A participante destacou que o trastuzumabe deruxtecana possibilitou ampliar suas perspectivas de vida e realizar projetos pessoais. Ressaltou que sua experiência demonstra a importância de considerar a qualidade de vida para além dos desfechos clínicos, permitindo a retomada de atividades cotidianas e a manutenção dos vínculos afetivos. Em relação ao acesso, informou que obteve o medicamento por meio de seu plano de saúde, sem necessidade de judicialização ou interrupções no tratamento.

12. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIAÇÃO INICIAL

Na 156ª Reunião Ordinária da Conitec, o Comitê de Medicamentos debateu a proposta de incorporação do trastuzumabe deruxtecana para pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável previamente tratados. Os membros reconheceram os ganhos clínicos expressivos em sobrevida livre de progressão, sobrevida global e tempo até a deterioração da qualidade de vida. Em resposta aos questionamentos do Comitê, a especialista médica convidada explicou que a introdução sequencial de terapias anti-HER2 eficazes transformou a história natural da doença e que, embora o uso em linhas precoces ofereça melhores resultados, a tecnologia demonstra capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica e controlar a doença em metástases cerebrais. A especialista enfatizou, contudo, que sob os princípios da equidade e da prática médica, não se justificaria restringir a oferta exclusivamente a esse subgrupo, dado o benefício demonstrado em todas as localizações metastáticas.

No âmbito econômico e orçamentário, os membros expressaram preocupação com o valor elevado do tratamento e com a consequente razão de custo-efetividade incremental (RCEI) desfavorável, destacando a ausência de uma proposta comercial de desconto no dossiê submetido com base no Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG). Esclareceu-se que a submissão interna pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS) buscou enfrentar uma lacuna assistencial no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a segunda linha de tratamento anti-HER2 e conferir transparência e previsibilidade administrativa ao acesso, no contexto de audiências de conciliação conduzidas no Tribunal Regional Federal da 4ª Região (TRF4) e do crescimento de demandas judiciais.

Diante dos questionamentos sobre a política comercial, a representação da fabricante esclareceu que a tecnologia é desenvolvida por uma aliança global (Daiichi Sankyo e AstraZeneca) e que a submissão em regime de urgência para atendimento ao prazo fixado pelo TRF4 inviabilizou a aprovação prévia de readequações de preço junto às matrizes internacionais, reiterando a disposição das empresas em formalizar uma proposta de desconto no decorrer do processo. A representação da Organização da Sociedade Civil (FEMAMA) pontuou que os desafios da avaliação econômica não devem interromper a análise, devendo orientar negociações de condicionantes e modelos sustentáveis de incorporação. Por fim, o Comitê destacou que a etapa de Consulta Pública será fundamental para colher contribuições da sociedade e,

Relatório preliminar

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

prioritariamente, criar o espaço necessário para que a fabricante apresente uma proposta comercial de desconto competitiva, condição indispensável para a reavaliação da viabilidade financeira e da sustentabilidade da incorporação no SUS.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

No dia sete de outubro de 2026, durante a 156ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos presentes deliberaram, por maioria simples, pela disponibilização da matéria em consulta pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, de trastuzumabe deruxtecana para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que tenham recebido um regime de tratamento baseado em anti-HER2. A decisão foi fundamentada no elevado custo de aquisição da tecnologia e na ausência de uma proposta comercial inicial de desconto, que resultaram em uma razão de custo-efetividade incremental desfavorável e em um impacto orçamentário insustentável para o SUS, apesar dos expressivos benefícios clínicos demonstrados na sobrevida dos pacientes.

14. REFERÊNCIAS

1. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast câncer. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(66):1–31.
2. World Health Organization. Global breast cancer initiative implementation framework: assessing, strengthening and scaling up of services for the early detection and management of breast cancer: executive summary [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240067134
3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. DADOS E NÚMEROS SOBRE CÂNCER DE MAMA - Relatório anual 2023 [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/relatorio_dados-e-numeros-ca-mama-2023.pdf
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. ESTIMATIVA 2023 - Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf
5. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro; 2026. Disponível em: https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/17914

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

Relatório preliminar

6. Miao H, Verkooijen HM, Chia KS, Bouchardy C, Pukkala E, Larønningen S, et al. Incidence and Outcome of Male Breast Cancer: An International Population-Based Study. Journal of Clinical Oncology. 20 de novembro de 2011;29(33):4381–6. doi:10.1200/JCO.2011.36.8902

7. Li Y, Huang Y, Huang H, Wei T, Zhang A, Xing L, et al. Global, regional, and national burden of male breast cancer in 204 countries and territories: a systematic analysis from the global burden of disease study, 1990–2021. EClinicalMedicine. fevereiro de 2025;80:103027. doi:10.1016/j.eclinm.2024.103027

8. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment. Cancers (Basel). 2022;14(10):2569.

9. Michaels E, Worthington RO, Rusiecki J. Breast Cancer: Risk Assessment, Screening, and Primary Prevention. Medical Clinics of North America. 2023;107(2):271–84.

10. Ministério da Saúde. Portaria nº 5, de 18 de abril de 2019. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. 2019.

11. Saeki S, Kumegawa K, Takahashi Y, Yang L, Osako T, Yasen M, et al. Transcriptomic intratumor heterogeneity of breast cancer patient-derived organoids may reflect the unique biological features of the tumor of origin. Breast Cancer Research. 2023;25:21:1–12.

12. Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. Semin Cancer Biol. 2020;60:14–27.

13. Bergholtz H, Carter JM, Cesano A, Cheang MCU, Church SE, Divakar P, et al. Best Practices for Spatial Profiling for Breast Cancer Research with the GeoMx® Digital Spatial Profiler. Cancers (Basel). 2021;13(17):4456.

14. Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE. Deciphering breast cancer: from biology to the clinic. Cell. 2023;186(8):1708–28.

15. Bredin P, Walshe JM, Denduluri N. Systemic therapy for metastatic HER2-positive breast câncer. Semin Oncol. 2020;47(5):259–69.

16. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 17, de 25 de novembro de 2024: aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama. Brasília: Ministério da Saúde; 2024.

17. Narayan P, Osgood CL, Singh H, Chiu HJ, Ricks TK, Chow ECY. FDA Approval Summary: Fam-Trastuzumab Deruxtecan-Nxki for the Treatment of Unresectable or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. Clinical Cancer Research. 2021;27(16):4478–85.

Relatório preliminar

18. Hurvitz SA, O'Shaughnessy J, Mason G, Yardley DA, Jahanzeb M, Brufsky A, et al. Central Nervous System Metastasis in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Patient Characteristics, Treatment, and Survival from SystHERs. Clinical Cancer Research. 15 de abril de 2019;25(8):2433–41. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-2366

19. Ramakrishna N, Anders CK, Lin NU, Morikawa A, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Management of Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 10 de agosto de 2022;40(23):2636–55. doi:10.1200/JCO.22.00520

20. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento. Brasília, DF; agosto de 2017.

21. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel. Brasília, DF; dezembro de 2017.

22. Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda. ENHERTU: pó liofilizado para solução injetável 100 mg [Internet]. [citado 22 de julho de 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br

23. Daiichi Sankyo Company Limited. Conjugado de anticorpo anti-HER2-fármaco, fármacos antitumor e/ou anticâncer e composição farmacêutica. 2022.

24. Daiichi Sankyo Company Limited. Conjugado de anticorpo anti-HER2-fármaco, uso do mesmo, fármacos antitumor e/ou anticâncer e composição farmacêutica. 2022.

25. Daiichi Sankyo Company Limited. Composto ligante para conjugados anticorpo-fármaco, método e intermediários de produção do mesmo. 2021.

26. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 5 de dezembro de 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4

27. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The Lancet. 2023;401(10390):1773–85.

28. Fehm T, Cottone F, Dunton K, André F, Krop I, Park YH, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. maio de 2024;25(5):614–25. doi:10.1016/S1470-2045(24)00128-1

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

Relatório preliminar

29. Higgin J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Handbook. 2021. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021).

30. Ciapponi A, Bardach A, Colaci C, Rodríguez Cairoli F, Argento F, Korbenfeld E, et al. Trastuzumab-emtansine versus other anti-HER2 regimens in early or unresectable or metastatic HER2 positive breast cancer: systematic review and network meta-analysis. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 8 de maio de 2024;7–18. doi:10.17843/rpmesp.2024.411.13351

31. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228–47.

32. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 28 de agosto de 2019;l4898. doi:10.1136/bmj.l4898

33. Guyatt G, Zhao Y, Mayer M, Briel M, Mustafa R, Izcovich A, et al. GRADE guidance 36: updates to GRADE's approach to addressing inconsistency. J Clin Epidemiol. junho de 2023;158:70–83. doi:10.1016/j.jclinepi.2023.03.003

34. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 26 de abril de 2008;336(7650):924–6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD

35. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Ministério da Saúde; 2014.

36. Jourdain H, Di Meglio A, Mansouri I, Desplas D, Zureik M, Haddy N. Real-world efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine and tucatinib as second-line and third-line treatments for HER2-positive metastatic breast cancer: two target trial emulation studies. The Lancet Regional Health - Europe. novembro de 2025;58:101455. doi:10.1016/j.lanepe.2025.101455

37. Lemos M, Rocco T. ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) para o tratamento do câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável em segunda linha: parecer técnico-científico, avaliação econômica e análise de impacto orçamentário [dossiê do demandante]. São Paulo; 2026.

38. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 24 de março de 2022;386(12):1143–54. doi:10.1056/NEJMoa2115022

39. Jiang Z, Yan M, Hu X, Zhang Q, Ouyang Q, Feng J, et al. Pyrotinib combined with capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: A randomized

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

Relatório preliminar

phase III study. Journal of Clinical Oncology. 20 de maio de 2019;37(15_suppl):1001–1001. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1001

40. Sim S, Park I, Jung K, Kim SB, Ahn JH, Lee KH, et al. Abstract P6-17-23: Randomized phase II study of lapatinib plus vinorelbine versus vinorelbine in patients with HER2 positive metastatic breast cancer progressed after lapatinib and trastuzumab treatment. Cancer Res. 15 de fevereiro de 2019;79(4_Supplement):P6-17-23-P6-17–23. doi:10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-17-23

41. Bian L, Xu BH, Di LJ, Wang T, Wang XJ, Jiao SC, et al. [Phase Ⅲ randomized controlled, multicenter, prospective study of recombinant anti-HER2 humanized monoclonal antibody (Cipterbin) combined with vinorelbine in patients with HER2 positive metastatic breast cancer: the HOPES Study]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 11 de agosto de 2020;100(30):2351–7. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20200116-00105 PubMed PMID: 32791810.

42. Martin M, Bonneterre J, Geyer CE, Ito Y, Ro J, Lang I, et al. A phase two randomised trial of neratinib monotherapy versus lapatinib plus capecitabine combination therapy in patients with HER2+ advanced breast cancer. Eur J Cancer. dezembro de 2013;49(18):3763–72. doi:10.1016/j.ejca.2013.07.142

43. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat. 11 de dezembro de 2008;112(3):533–43. doi:10.1007/s10549-007-9885-0

44. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 8 de novembro de 2012;367(19):1783–91. doi:10.1056/NEJMoa1209124

45. Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, Saura C, De Laurentiis M, Kim SB, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet Oncol. outubro de 2020;21(10):1283–95. doi:10.1016/S1470-2045(20)30465-4

46. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. junho de 2017;18(6):743–54. doi:10.1016/S1470-2045(17)30313-3

47. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a

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

Relatório preliminar

randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. junho de 2014;15(7):689–99. doi:10.1016/S1470-2045(14)70178-0

48. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. Annals of Oncology. março de 2022;33(3):321–9. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.005

49. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 13 de fevereiro de 2020;382(7):597–609. doi:10.1056/NEJMoa1914609

50. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer. JAMA Oncol. 1º de abril de 2021;7(4):573. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7932

51. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortes J, Curigliano G, Musolino A, et al. Margetuximab Versus Trastuzumab in Patients With Previously Treated HER2-Positive Advanced Breast Cancer (SOPHIA): Final Overall Survival Results From a Randomized Phase 3 Trial. Journal of Clinical Oncology. 10 de janeiro de 2023;41(2):198–205. doi:10.1200/JCO.21.02937

52. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasilia; 2014.

53. Husereau D, et al.CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. BMJ. 2022;376:e067975.

54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. . Diretrizes metodológicas : diretriz de avaliação econômica em saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2026.

55. Guerra RL, Dos Reis NB, Corrêa FM, Fernandes MM, Ribeiro Alves Fernandes R, Cancela MC, Araújo RM, Crocamo S, Santos M, De Almeida LM. Breast Cancer Quality of Life and Health-state Utility at a Brazilian Reference Public Cancer Center. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2020 Apr;20(2):185-191.

56. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006;95:683–90.

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

Relatório preliminar

57. Mudumba R, Chan HH, Cheng YY, Wang CC, Correia L, Ballreich J, Levy J. Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab Deruxtecan Versus Trastuzumab Emtansine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Metastatic Breast Cancer in the United States. Value Health. 2024 Feb;27(2):153-163. .

58. Chen MT, Sun HF, Zhao Y, Fu WY, Yang LP, Gao SP, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. Sci Rep. 23 de agosto de 2017;7(1):9254. doi:10.1038/s41598-017-10166-8

59. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS - Sistema de Informação Ambulatorial - Quimioterapia (SIA-AQ).

60. Gonçalves DS, Migowski A, Costa SCV da, Costa RS da, Senna KMS e, Zimmermann IR. Overall survival and associated factors in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab at a public referral institution. Rev bras epidemiol [Internet]. 2023;26:e230045.

61. Waissengrin B, Levin R, Wolf I, Shachar E, Sonnenblick A. First-Line Efficacy of Anti-HER2 Treatments in Previously Treated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients: A Retrospective Observational Study Investigating the Efficacy of Re-Exposure to Anti-HER2 Therapy for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients in Comparison with Naïve Patients. Breast Care (Basel). 2022 Apr;17(2):146-152.

62. Barrios C, Lee SC, Chung WP, Tainan, Taiwan., Ngan RKC, et al. Abstract P5-05-25: Real-world Treatment for HER2-positive (HER2+) Metastatic Breast Cancer Patients and Compliance to Guideline Recommendations: HER2 REAL Brazil Cohort. Clinical Cancer Research. 13 de junho de 2025;31(12_Supplement):P5-05-25-P5-05–25. doi:10.1158/1557-3265.SABCS24-P5-05-25

63. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012 [citado 20 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf

64. U.S. National Library of Medicine (NLM). ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=(HER2%2B%20metastatic%20breast%20cancer)%20OR%20(HER2%20low%20metastatic%20breast%20cancer)&viewType=Card&studyComp=2021-01-01_&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int&intr=NOT%20Tras

65. Clarivate Analytics. Cortellis: Drug report [Internet]. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do

66. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos [Internet]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

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

Relatório preliminar

67. European Medicines Agency (EMA). Medicines [Internet]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines

68. U.S. Food, (FDA) DA. Approved Drugs [Internet]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm

69. National Institute for Health, (NICE) CE. NICE: National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/

70. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). CDEC final recommendation [Internet]. Ottawa: CDA-AMC. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/

71. BRISA. Base regional de informes de avaliação de tecnologias em saúde das Américas [Internet]. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/?lang=pt&skfp=true

72. ClinicalTrials.gov. A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2 Directed Regimens in the Metastatic Setting (NALA) [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01808573

73. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos Pendentes de Conclusão da Análise de Registro pela Anvisa [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMjg2Y2ZlNjMtNDVkZS00YTYwLTkzNTMtYTYwYTQwODRiZjk5IiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9

74. U.S. Food, (FDA) DA. Tucatinib (Tukysa) [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213411s000lbl.pdf

75. European Medicines Agency. Tukysa (tucatinib): EPAR – medicine overview [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tukysa

76. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Double-blind, Phase 3 Study of Tucatinib or Placebo in Combination With Trastuzumab and Pertuzumab as Maintenance Therapy for Metastatic HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB-05) [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05132582

77. U.S. Food, (FDA) DA. Margetuximab-cmkb (Margenza) [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761150s000lbl.pdf

78. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Randomized Study of Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior

Relatório preliminar

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

Anti-HER2 Therapies and Require Systemic Treatment [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02492711

79. ClinicalTrials.gov. Randomized, Open-Label Study of the Bria-IMT Regimen and Check Point Inhibitor vs Physicians' Choice in Advanced Metastatic Breast Cancer [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06072612

80. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of JSKN003 Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Advanced Breast Cancer Subjects [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06846437

81. ClinicalTrials.gov. RO7771950 Versus Tucatinib in Combination With Trastuzumab and Capecitabine in People With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer That is Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive (BREnnA) [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07413939

82. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Randomized Advanced Breast Cancer Study Investigating RC48 Combined With Chemotherapy Versus Guideline-recommended Trastuzumab/Inetetamab Plus Chemotherapy in HER2-Positive Patients With Prior TOP1i-ADC Failure [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07366840

83. ClinicalTrials.gov. A Phase III Multicenter, Randomized, Open-label, Active-Controlled Study of SHR-A1811 With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab, Pertuzumab and Docetaxel in HER2-Positive Recurrent or Metastatic Breast Cancer [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06057610

84. ClinicalTrials.gov. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Controlled Study of SHR-A1811 Versus Pyrotinib in Combination With Capecitabine for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05424835

85. ClinicalTrials.gov. A Phase III, Multicenter, Open-label, Randomized Study to Compare DB-1303 Versus T-DM1 in Patients With HER2-positive Unresectable/Metastatic Breast Cancer Who Have Been Treated With Trastuzumab and a Taxane (Dynasty-Breast01) [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06265428

86. ClinicalTrials.gov. A Multi-centre, Open-label, Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of the Antibody-drug Conjugate SYD985 to Physician's Choice in Patients With HER2-positive Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03262935

Relatório preliminar

87. ClinicalTrials.gov. A Multicentre, Randomized, Open-label, Controlled Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of DP303c versus Trastuzumab Combined With Vinorelbine/Capecitabine in HER2-positive Advanced Breast Cancer [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05901935

88. ClinicalTrials.gov. A Multicentre, Randomized, Open-label, Controlled Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of DP303c Versus Trastuzumab Emtansine in Patients With HER2-positive Advanced Breast Cancer [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06313086

89. ClinicalTrials.gov. Phase 2 Study of A166 in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Who Were Previously Treated With TOP1-ADCs [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07299825

90. ClinicalTrials.gov. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Trial of A166 Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients With HER2-Positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane Therapy [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06968585

91. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Randomized, Open-label, Multicenter, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Zanidatamab in Combination With Physician's Choice Chemotherapy Compared to Trastuzumab in Combination With Physician's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Metastatic HER2-positive Breast Cancer Who Have Progressed on, or Are Intolerant to, Previous Trastuzumab Deruxtecan Treatment [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06435429

92. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Open-label, Parallel-controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TQB2102 for Injection Versus Trastuzumab Emtansine for Injection in Patients With HER2-positive Advanced Breast Cancer [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07008976

93. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Open-label, Parallel-controlled, Multicenter Phase III Clinical Study Evaluating TQB2930 Combined With Investigator's Choice of Chemotherapy Versus Trastuzumab Combined With Investigator's Choice of Chemotherapy in the Treatment of HER2-Positive Advanced Breast Cancer [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07047365

94. ClinicalTrials.gov. A Phase III, Multicenter, Open-label, Randomized Controlled Study Comparing GQ1005 and Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients With HER2-Positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and a Taxane [Internet]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07673029

Relatório preliminar

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

95. National Institute for Health, (NICE) CE. Neratinib for treating HER2-positive breast cancer after 2 therapies [ID1381] [Internet]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10539

96. Canadian Agency for Drugs, in Health (CADTH) T. Trastuzumab deruxtecan [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/trastuzumab-deruxtecan

97. The Canadian Agency for Drugs, in Health (CADTH) T. Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu). Vol. 3. 2023.

98. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Relatório Público de Avaliação: Enhertu (trastuzumab deruxtecano) em monoterapia, no tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam dois ou mais regimes anteriores anti-HER2 [Internet]. Lisboa; 2024. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rios+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Medicamento+Enhertu+%28trastuzumab+deruxtecano%291/9b019237-f2cd-d5ea-ae0a-c18d3d757108?version=1.0

99. The Scottish Medicines Consortium - SMC. trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) powder for concentrate for solution for infusion. Chair Scottish Medicines Consortium. 2023. p. 1–16.

100. Scottish Medicines Consortium. Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) [Internet]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-full-smc2388/

101. National Institute for Health, (NICE) CE. Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies [Internet]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/TA704/chapter/1-recommendations

102. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance of trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 1 or more anti-HER2 treatments. Technology appraisal evaluation committee. 2023. p. 1–22.

103. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, Ruiz ACS, Láng I, Tomasello G, et al. Randomized Phase III Trial of Trastuzumab Plus Capecitabine With or Without Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Progression During or After Trastuzumab-Based Therapy. Journal of Clinical Oncology. 10 de setembro de 2017;35(26):3030–8. doi:10.1200/JCO.2016.70.6267

104. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 28 de dezembro de 2006;355(26):2733–43. doi:10.1056/NEJMoa064320

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

Relatório preliminar

105. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib Plus Capecitabine in Women with HER-2–Positive Advanced Breast Cancer: Final Survival Analysis of a Phase III Randomized Trial. Oncologist. 1º de setembro de 2010;15(9):924–34. doi:10.1634/theoncologist.2009-0181

106. Sherrill B, Amonkar MM, Stein S, Walker M, Geyer C, Cameron D. Q-TWiST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. Br J Cancer. 19 de setembro de 2008;99(5):711–5. doi:10.1038/sj.bjc.6604501

107. Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. Breast Cancer Res Treat. 20 de outubro de 2009;117(3):577–89. doi:10.1007/s10549-009-0310-8

108. Haddad TC, He J, O'Sullivan CC, Chen B, Northfelt D, Dueck AC, et al. Randomized Phase II Trial of Capecitabine and Lapatinib with or without IMC-A12 (Cituxumumab) in Patients with HER2-Positive Advanced Breast Cancer Previously Treated with Trastuzumab and Chemotherapy: NCCTG N0733 (Alliance). Breast Cancer Res Treat. 14 de julho de 2021;188(2):477–87. doi:10.1007/s10549-021-06221-8

109. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. junho de 2017;18(6):732–42. doi:10.1016/S1470-2045(17)30312-1

110. Cortés J, Diéras V, Lorenzen S, Montemurro F, Riera-Knorrenschild J, Thuss-Patience P, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Plus Capecitabine vs Trastuzumab Emtansine Alone in Patients With Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer. JAMA Oncol. 1º de agosto de 2020;6(8):1203. doi:10.1001/jamaoncol.2020.1796

111. Ma F, Ouyang Q, Li W, Jiang Z, Tong Z, Liu Y, et al. Pyrotinib or Lapatinib Combined With Capecitabine in HER2–Positive Metastatic Breast Cancer With Prior Taxanes, Anthracyclines, and/or Trastuzumab: A Randomized, Phase II Study. Journal of Clinical Oncology. 10 de outubro de 2019;37(29):2610–9. doi:10.1200/JCO.19.00108

112. Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, Saura C, De Laurentiis M, Kim SB, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet Oncol. outubro de 2020;21(10):1283–95. doi:10.1016/S1470-2045(20)30465-4

113. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-

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

Relatório preliminar

Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. janeiro de 2023;401(10371):105–17. doi:10.1016/S0140-6736(22)02420-5

114. Takano T, Tsurutani J, Takahashi M, Yamanaka T, Sakai K, Ito Y, et al. A randomized phase II trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP. The Breast. agosto de 2018;40:67–75. doi:10.1016/j.breast.2018.04.010

115. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. Journal of Clinical Oncology. 20 de abril de 2009;27(12):1999–2006. doi:10.1200/JCO.2008.19.6618

116. von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T, et al. Trastuzumab beyond progression: Overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. Eur J Cancer. outubro de 2011;47(15):2273–81. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.021

117. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 1º de março de 2010;28(7):1124–30. doi:10.1200/JCO.2008.21.4437

118. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study. Journal of Clinical Oncology. 20 de julho de 2012;30(21):2585–92. doi:10.1200/JCO.2011.35.6725

119. Wu Y, Amonkar MM, Sherrill BH, O'Shaughnessy J, Ellis C, Baselga J, et al. Impact of lapatinib plus trastuzumab versus single-agent lapatinib on quality of life of patients with trastuzumab-refractory HER2+ metastatic breast cancer. Annals of Oncology. dezembro de 2011;22(12):2582–90. doi:10.1093/annonc/mdr014

120. Bischoff J, Barinoff J, Mundhenke C, Bauerschlag DO, Costa SD, Herr D, et al. A randomized phase II study to determine the efficacy and tolerability of two doses of eribulin plus lapatinib in trastuzumab-pretreated patients with HER-2-positive metastatic breast cancer (E-VITA). Anticancer Drugs. abril de 2019;30(4):394–401. doi:10.1097/CAD.0000000000000722

Relatório preliminar

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

121. André F, O'Regan R, Ozguroglu M, Toi M, Xu B, Jerusalem G, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. maio de 2014;15(6):580–91. doi:10.1016/S1470-2045(14)70138-X

122. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Results of ALTERNATIVE. Journal of Clinical Oncology. 1º de janeiro de 2021;39(1):79–89. doi:10.1200/JCO.20.01894

123. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. Journal of Clinical Oncology. 10 de março de 2018;36(8):741–8. doi:10.1200/JCO.2017.74.7824

124. Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, Hilton JF, Troso-Sandoval TA, Ricci F, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarcHER): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. junho de 2020;21(6):763–75. doi:10.1016/S1470-2045(20)30112-1

125. Sim SH, Park IH, Jung KH, Kim SB, Ahn JH, Lee KH, et al. Randomised Phase 2 study of lapatinib and vinorelbine vs vinorelbine in patients with HER2 + metastatic breast cancer after lapatinib and trastuzumab treatment (KCSG BR11-16). Br J Cancer. 10 de dezembro de 2019;121(12):985–90. doi:10.1038/s41416-019-0618-z

126. Gómez HL, Neciosup S, Tosello C, Mano M, Bines J, Ismael G, et al. A Phase II Randomized Study of Lapatinib Combined With Capecitabine, Vinorelbine, or Gemcitabine in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Progression After a Taxane (Latin American Cooperative Oncology Group 0801 Study). Clin Breast Cancer. fevereiro de 2016;16(1):38–44. doi:10.1016/j.clbc.2015.10.005

127. De Angelis C, Pagliuca M, Magnolfi E, Mansutti M, Ballatore Z, De Laurentiis M, et al. Trastuzumab plus lapatinib or chemotherapy in patients with HER2-overexpressed advanced breast cancer: a randomized, phase II trial (GIM12-TYPHER). Oncologist. 4 de julho de 2025;30(7). doi:10.1093/oncolo/oyaf200

128. Cortés J, Dieras V, Ro J, Barriere J, Bachelot T, Hurvitz S, et al. Afatinib alone or afatinib plus vinorelbine versus investigator's choice of treatment for HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases

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

Relatório preliminar

after trastuzumab, lapatinib, or both (LUX-Breast 3): a randomised, open-label, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. dezembro de 2015;16(16):1700–10. doi:10.1016/S1470-2045(15)00373-3

129. Hurvitz SA, Loi S, O'Shaughnessy J, Okines AFC, Tolaney SM, Sohn J, et al. Tucatinib and trastuzumab emtansine for patients with previously treated HER2-positive locally advanced and metastatic breast cancer: primary analysis of the randomized phase III trial HER2CLIMB-02. Annals of Oncology. março de 2026;37(3):341–52. doi:10.1016/j.annonc.2025.11.005

130. Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. Journal of Clinical Oncology. 20 de setembro de 2020;38(27):3138–49. doi:10.1200/JCO.20.00147

131. Moy B, Oliveira M, Saura C, Gradishar W, Kim SB, Brufsky A, et al. Neratinib + capecitabine sustains health-related quality of life in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and ≥ 2 prior HER2-directed regimens. Breast Cancer Res Treat. 28 de julho de 2021;188(2):449–58. doi:10.1007/s10549-021-06217-4

132. Xu B, Yan M, Ma F, Hu X, Feng J, Ouyang Q, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. março de 2021;22(3):351–60. doi:10.1016/S1470-2045(20)30702-6

Relatório preliminar

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

APÊNDICE 1 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*[1], Espacenet[2] (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope[3] (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI[4] (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book[5] (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 03 de julho de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"trastuzumab deruxtecan\""]
(2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
(3) INPI: foi utilizado no campo "Contenha o Número do Pedido" o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados os documentos patentários concedidos e vigentes no Brasil relacionados à tecnologia avaliada, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Os prazos de vigência apresentados foram calculados com base nas informações disponíveis no INPI na data da busca e podem sofrer alterações em decorrência de decisões administrativas ou judiciais.

Para a tecnologia trastuzumabe deruxtecana, foram identificados 3 (três) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1A.

TABELA 1A. Patentes vigentes para a tecnologia trastuzumabe deruxtecana depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112016013482	Conjugado de anticorpo anti-HER2-fármaco, fármacos antitumor e/ou anticâncer e composição farmacêutica	Daiichi Sankyo Company, Limited (JP)	28/01/2035	Patente de produto (ADC), composição farmacêutica e uso terapêutico
BR122020020973	Conjugado de anticorpo anti-HER2-fármaco, uso do mesmo, fármacos antitumor e/ou anticâncer e composição farmacêutica	Daiichi Sankyo Company, Limited (JP)	28/01/2035	Patente de produto (ADC), composição farmacêutica e uso terapêutico
BR122020012304	Composto ligante para conjugados anticorpo-fármaco, método e intermediários de produção do mesmo	Daiichi Sankyo Company, Limited (JP)	10/10/2033	Patente de processo e de intermediários químicos (ligante/linker para ADCs)

A análise das reivindicações concedidas indica que as patentes BR112016013482-6 e BR122020020973-9 apresentam maior aderência à tecnologia avaliada, por abrangerem conjugados anticorpo-fármaco direcionados ao

Relatório preliminar

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

receptor HER2, bem como fármacos e composições farmacêuticas que compreendem esses conjugados para utilização no tratamento do câncer, incluindo câncer de mama.

As reivindicações concedidas não delimitam expressamente a indicação para pacientes com câncer de mama HER2 de baixa expressão (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH−), nem estabelecem critérios relacionados ao número de linhas terapêuticas previamente utilizadas. No entanto, o relatório descritivo da família patentária apresenta exemplos experimentais envolvendo modelos com diferentes níveis de expressão de HER2, incluindo IHC 1+ e IHC 2+, sem que essas características componham, necessariamente, o escopo de proteção definido pelas reivindicações concedidas.

A patente BR122020012304-4, por sua vez, refere-se a compostos ligantes, intermediários químicos e métodos relacionados à obtenção de conjugados anticorpo-fármaco. Dessa forma, sua abrangência está associada, principalmente, aos aspectos estruturais e de preparação desses conjugados, conforme definido pelas reivindicações concedidas.

As demais patentes identificadas apresentam objetos de proteção relacionados a outros alvos terapêuticos, diferentes classes de conjugados anticorpo-fármaco ou intermediários químicos, não havendo referência direta ao trastuzumabe deruxtecana na indicação clínica avaliada.

Referências

1. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/login.do. Acesso em 28 de jul. de 2026.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 28 de jul. de 2026.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf. Acesso em 28 de jul. de 2026.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login. Acesso em 28 de jul. de 2026.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm. Acesso em 28 de jul. de 2026.

Relatório preliminar

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

APÊNDICE 2 – Estratégias de busca

Com base na pergunta estruturada segundo a estratégia PICOS, foi realizada, em 09/06/2026, uma busca sistemática da literatura no PubMed, Embase, Cochrane Library e LILACS, com o objetivo de identificar evidências sobre a eficácia e a segurança do trastuzumabe deruxtecana para a população de interesse. As estratégias de busca combinaram descritores controlados e termos livres relacionados à condição clínica (câncer de mama), à intervenção (trastuzumabe deruxtecana) e aos delineamentos de estudo de interesse (ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas), utilizando os operadores booleanos AND e OR. As estratégias foram adaptadas às especificidades de cada base de dados, sem aplicação de restrição quanto ao período de publicação. O **Erro! Fonte de referência não encontrada.** apresenta as e stratégias de busca empregadas em cada base, bem como o número de registros recuperados. Além disso, foram realizadas buscas complementares nas listas de referências dos estudos incluídos e no registro de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov, com o intuito de identificar estudos potencialmente elegíveis não recuperados pelas estratégias eletrônicas.

Quadro 1A. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas (09/06/2026)
PubMed	#1 "Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR (("Breast"[TIAB] OR "Mammary"[TIAB]) AND ("neoplasm*"[TIAB] OR "tumor*"[TIAB] OR "cancer*"[TIAB] OR "carcinoma*"[TIAB])) AND #2 “trastuzumab deruxtecan” [Supplementary Concept] OR “trastuzumab deruxtecan” [TIAB] OR “DS-8201” [TIAB] OR Enhertu [TIAB] AND #3 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]	607
EMBASE	#1 ('breast tumor'/exp OR 'bilateral breast neoplasm' OR 'bilateral breast tumor' OR 'bilateral breast tumour' OR 'breast gland tumor' OR 'breast gland tumour' OR 'breast mass' OR 'breast neoplasia' OR 'breast neoplasm' OR 'breast neoplasms' OR 'breast neoplasms, male' OR 'breast tumor' OR 'breast tumorigenesis' OR 'breast tumour' OR 'female breast neoplasm' OR 'female breast tumor' OR 'female breast tumour' OR 'male breast neoplasm' OR 'male breast tumor' OR 'male breast tumour' OR 'mamma tumor' OR 'mamma tumour' OR 'mammary gland neoplasia' OR 'mammary gland neoplasm' OR 'mammary gland tumor' OR 'mammary gland tumorigenesis' OR 'mammary gland tumour' OR 'mammary neoplasia' OR 'mammary neoplasm' OR 'mammary neoplasms' OR 'mammary tumor' OR 'mammary tumor cell' OR 'mammary tumorigenesis' OR 'mammary tumour' OR 'mammary tumour cell' OR 'mass in the breast' OR 'masses in the breast' OR 'neoplasia of the breast' OR 'neoplasm of the breast' OR 'neoplasm of the mammary gland' OR 'neoplastic breast' OR 'neoplastic mammary' OR 'neoplastic mammary gland' OR 'tumor of the breast' OR 'tumor of the female breast' OR 'tumor of the male breast' OR 'tumor of the mammary gland' OR 'tumorigenesis of the breast' OR 'tumorigenesis of the mammary gland' OR 'tumour of the male breast' OR 'unilateral breast neoplasm' OR 'unilateral breast neoplasms' OR 'unilateral breast tumor')	941

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

	AND #2 ('trastuzumab deruxtecan'/exp OR 'ds 8201' OR 'ds 8201a' OR 'ds8201' OR 'ds8201a' OR 'enhertu' OR 'fam trastuzumab deruxtecan nxki' OR 'fam-trastuzumab deruxtecan-nxki' OR 'trastuzumab deruxtecan') AND #3 'systematic review':ab,ti OR 'systematic literature review':ab,ti OR 'pooling project':ab,ti OR 'rapid review':ab,ti OR 'systematic':ab,ti OR 'systematically':ab,ti OR 'study selection':ab,ti OR 'systematic review'/de OR 'meta analysas':ab,ti OR 'meta analyse':ab,ti OR 'meta analysed':ab,ti OR 'meta analysei':ab,ti OR 'meta analysen':ab,ti OR 'meta analyser':ab,ti OR 'meta analysers':ab,ti OR 'meta analyses':ab,ti OR 'meta analysescohort':ab,ti OR 'meta analysespublication':ab,ti OR 'meta analysestype':ab,ti OR 'meta analysi':ab,ti OR 'meta analysia':ab,ti OR 'meta analysic':ab,ti OR 'meta analysis2':ab,ti OR 'meta analysisbone':ab,ti OR 'meta analysisdagger':ab,ti OR 'meta analysises':ab,ti OR 'meta analysisevaluating':ab,ti OR 'meta analysisif':ab,ti OR 'meta analysisindicated':ab,ti OR 'meta analysisintroduction':ab,ti OR 'meta analysisjr':ab,ti OR 'meta analysismoderate':ab,ti OR 'meta analysisof':ab,ti OR 'meta analysistrade':ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR 'meta analysisxs':ab,ti OR 'meta analysized':ab,ti OR 'meta analyst':ab,ti OR 'meta analysticians':ab,ti OR 'meta analysts':ab,ti OR 'meta analysys':ab,ti OR 'meta analyzable':ab,ti OR 'meta analyze':ab,ti OR 'meta analyzed':ab,ti OR 'meta analyzes':ab,ti OR 'meta analyzing':ab,ti OR 'meta analytic':ab,ti OR 'meta analytical':ab,ti OR 'meta analytically':ab,ti OR 'meta analytics':ab,ti OR 'metaanalyse':ab,ti OR 'metaanalysen':ab,ti OR 'metaanalyses':ab,ti OR 'metaanalysis':ab,ti OR 'metaanalysisdata':ab,ti OR 'metaanalyst':ab,ti OR 'metaanalyze':ab,ti OR 'metaanalyzed':ab,ti OR 'metaanalyzedall':ab,ti OR 'metaanalyzing':ab,ti OR 'metaanalytic':ab,ti OR 'metaanalytical':ab,ti OR 'metaanalytically':ab,ti OR 'meta-analysis'/de OR 'meta analysis'/de OR ('clinical':ab,ti AND 'trial':ab,ti) OR 'clinical trial*':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti OR 'random allocation':ab,ti OR 'therapeutic use':ab,ti OR ('random*':ab,ti AND 'trial':ab,ti) OR ('controlled':ab,ti AND 'trial':ab,ti) OR 'clinical trial'/de AND #4 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees OR (("Breast" OR "Mammary") AND ("neoplasm" OR "tumor" OR "cancer" OR "carcinoma")) AND #2 "trastuzumab deruxtecan" or enhertu OR DS-8201 or DS8201	261
Lilacs (via Bireme)	(((breast) OR (mammary)) AND ((neoplasm$) OR (tumor$) OR (cancer$) OR (carcinoma$))) AND (("trastuzumab deruxtecan" OR enhertu OR "DS-8201" OR "DS8201"))	25

LEGENDA: Lilacs: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Relatório preliminar

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

APÊNDICE 3 – Lista dos estudos excluídos pelo Nats, com seus motivos de exclusão

Lista de referências excluídas após a leitura do texto completo, juntamente com a justificativa para exclusão, encontra-se no **quadro 2A**.

Quadro 2A. Estudos excluídos e justificativa para exclusão.

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Bardia, 2021	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) vs investigator's choice of chemotherapy in patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2 low metastatic breast cancer whose disease has progressed on endocrine therapy in the metastatic setting: Arandomized, global phase 3 trial (DESTINY-Breast06)	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Baselga, 2018	A phase 2, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in subjects with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer previously treated with T-DM1	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Cai, 2023	Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis of 3 randomized controlled trials	**Tipo de estudo** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (outros tipos de cânceres)
Dowling, 2023	Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis	**Tipo de estudo** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (outros tipos de cânceres) e desenhos não elegíveis (*single arm)*
Fehm, 2023	Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast02, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2–positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC)	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Hamilton, 2023	Dose-Expansion Study of Trastuzumab Deruxtecan as Monotherapy or Combined With Pertuzumab in Patients With Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive (HER2+) Breast Cancer in DESTINY-Breast07 (DB-07)	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Harbeck, 2022	A phase 3, open-label trial of neoadjuvant trastuzumab deruxtecan (T-DXd) monotherapy or T-DXd followed by THP compared with ddAC-THP in patients with high-risk HER2-positive early-stage breast cancer (DESTINY-Breast11)	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Krop, 2023	Trastuzumab deruxtecan vs physician's choice in patients with HER2+ unresectable and/or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: primary results of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast02	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Michelon, 2023	Trastuzumab deruxtecan for HER2-positive breast cancer brain metastasis: A systematic review and meta-analysis	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Modi, 2023	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Modi, 2023	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Results of DESTINY-Breast04, a randomized, phase 3 study	**População** Participantes HER-2 com baixa expressão
Muller, 2022	An open-label, multinational, multicenter, phase 3b/4 study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with or without baseline brain metastasis with previously treated advanced/ metastatic human	**Tipo de publicação** Resumo de congresso

Relatório preliminar

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

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
	epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer (HER2+ BC): DESTINY-Breast12	
Rugo, 2023	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): A detailed safety analysis of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 trial	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Tsurutani, 2023	Subgroup analysis of patients (pts) with HER2-low metastatic breast cancer (mBC) with brain metastases (BMs) at baseline from DESTINY-Breast04, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC)	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Ueno, 2022	Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast04, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low metastatic breast cancer (MBC)	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Zaman, 2020	A phase 3, multicenter, randomized, open-label trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) vs investigator's choice in HER2-low breast cancer (DESTINY-Breast04)	Tipo de publicação Resumo de congresso
Curigliano, 2026	Trastuzumab deruxtecan in hormone receptor-positive, HER2-low/-ultralow metastatic breast cancer (DESTINY-Breast06): outcome analyses by time to progression on prior first-line endocrine therapy with CDK4/6 inhibitor and baseline burden of disease.	**População** Participantes HER-2 com baixa expressão
Ismaili, 2026	A Systematic Review of Major Advances in Breast Cancer Therapeutics in 2025: Synthesis of Conference and Published Evidence.	**Tipo de estudo** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (outros tipos de cânceres)
Zhang, 2026	Efficacy and safety of treatments in HR+/HER2- advanced breast cancer after CDK4/6 inhibitor progression: a network meta-analysis and scoping review.	**População** Participantes HR+/ HER2-
Ma, 2025	The safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in breast cancer brain metastases with a focus on interstitial lung disease/pneumonitis: A systematic review and meta-analysis.	**População** Tratamento prévio não especificado
Teama, 2025	Comparative Efficacy and Safety of Antibody-Drug Conjugates Versus Standard Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis.	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (outros tipos de cânceres)
Loibl, 2026	Trastuzumab Deruxtecan in Residual HER2-Positive Early Breast Cancer.	**População** Câncer de mama HER2-positivo inicial/residual pós-neoadjuvância, não doença metastática ou não ressecável.
Hsiao, 2025	Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in HER2-high and HER2-low breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (outros tipos de cânceres)
Mu, 2025	Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan for metastatic HER2+ and HER2-low breast cancer: A systematic review and meta-analysis.	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (outros tipos de cânceres)
Seth L, 2025	Cardiotoxic Effects of Antibody Drug Conjugates vs Standard Chemotherapy in ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.	**População** Participantes HER2-positivos em diferentes linhas terapêuticas, sem foco específico em T-DXd

Relatório preliminar

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

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
		após terapia anti-HER2 prévia.
Tolaney, 2026	Trastuzumab Deruxtecan plus Pertuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.	**População** Participantes HER-2 com baixa expressão
Huang, 2026	Efficacy and Safety of Antibody Drug Conjugates in Previously Treated Hormone Receptor Positive HER2 Negative (or Low) Metastatic Breast Cancer-A Systematic Review and Meta-Analysis	**População** Participantes HER-2 negativo ou com baixa expressão
Buonaiuto, 2025	Efficacy and safety of systemic therapies following progression on CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis	**Tipo de estudo** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (outros tipos de cânceres)
Modi, 2025	Trastuzumab deruxtecan in HER2-low metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the randomized, phase 3 DESTINY-Breast04 trial.	**População** Participantes HER-2 com baixa expressão
Hu, 2025	Patient-reported outcomes with trastuzumab deruxtecan in hormone receptor-positive, HER2-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer: results from the randomized DESTINY-Breast06 trial	**População** Participantes HER-2 com baixa expressão e ultra baixa expressão
Ueno, 2025	Patient-reported outcomes from DESTINY-Breast04: trastuzumab deruxtecan versus physician's choice of chemotherapy in patients with HER2-low mBC.	**População** Participantes HER-2 com baixa expressão
Perachino, 2025	Adverse events and impact on quality of life of antibody-drug conjugates in the treatment of metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis.	**Tipo de estudo** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (HER-2 com baixa expressão)
Pathak, 2025	Systematic Review and Network Meta-Analysis on Treating Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer After CDK4/6 Inhibitors.	**Tipo de estudo** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (HER-2 com baixa expressão)
Michelon, 2025	Trastuzumab deruxtecan in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer brain metastases: A systematic review and updated meta-analysis	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (HER-2 com baixa expressão)
Dennis, 2025	Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients based on secondary use of the DESTINY-Breast03 trial	**Comparador não elegível** O estudo comparou trastuzumabe deruxtecana com trastuzumabe entansina, tecnologia não incorporada ao SUS para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável
Schettini, 2025	Efficacy and safety of antibody-drug conjugates in pretreated HER2-low metastatic breast cancer: A systematic review and network meta-analysis.	**População** Participantes HER-2 negativo ou com baixa expressão
Yang, 2024	Incidence of antibody-drug conjugate-related hepatotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis.	**População**

Relatório preliminar

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

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
		A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (câncer de mama em diferentes contextos clínicos)
Belloni, 2024	Prevalence of treatment-related adverse events (TRAEs) with antibody-drug conjugates in metastatic breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (câncer de mama em diferentes contextos clínicos)
Bardia, 2024	Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer.	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (HER-2 com baixa expressão)
Iwata, 2024	Tastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in Asian patients with HER2-positive metastatic breast cancer.	**Comparador não elegível** O estudo comparou trastuzumabe deruxtecana com trastuzumabe entansina, tecnologia não incorporada ao SUS para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável
Qureshi, 2024	Safety and Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan for Metastatic HER2+ and HER2-low Breast Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (HER-2 com baixa expressão)
Yamashita, 2024	Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in previously treated Asian patients with HER2-low unresectable/metastatic breast cancer: subgroup analysis of the DESTINY-Breast04 study	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (HER-2 com baixa expressão)
Cortés, 2024	Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial	**Comparador não elegível** O estudo comparou trastuzumabe deruxtecana com trastuzumabe entansina, tecnologia não incorporada ao SUS para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável
Hurvitz, 2024	Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases from the randomized DESTINY-Breast03 trial	**População** câncer de mama precoce com doença residual após tratamento neoadjuvante câncer de mama localmente avançado não ressecável

Relatório preliminar

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

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Ma, 2024	Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in treating human epidermal growth factor receptor 2-low/positive advanced breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (HER-2 com baixa expressão)
Zhang, 2024	Incidence of antibody-drug conjugate-related fatigue in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis.	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (câncer de mama em diferentes contextos clínicos)
Michelon, 2024	Antibody-drug conjugates in patients with advanced/metastatic HER2-low-expressing breast cancer: a systematic review and meta-analysis.	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (HER-2 com baixa expressão)
Castro, 2024	The decreased left ventricular ejection fraction in patients using trastuzumab deruxtecan for her2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Michelon, 2024	Trastuzumab deruxtecan in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer brain metastases: a systematic review and meta-analysis.	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (câncer de mama em diferentes contextos clínicos)
Dorling, 2024	Efficacy and Safety of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) in Pretreated Breast Cancer: A Systematic Literature Review (SLR)	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Geng, 2025	Patient-reported outcome measures for toxicities and HRQoL in cancer patients treated with antibody-drug conjugates: A systematic review	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Moghtader Mojdehi, 2025	HER2 and TROP2 antibody-drug conjugates in metastatic breast cancer: A systematic review of clinical outcomes	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Jiang, 2025	88MO Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) + pertuzumab (P) vs taxane + trastuzumab + pertuzumab (THP) for first-line (1L) treatment of Asian patients (pts) with HER2+ advanced/metastatic breast cancer (a/mBC): A DESTINY-Breast09 analysis	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Han, 2025	Comparisons of survival outcomes of antibody-drug-conjugates in metastatic breast cancer: A network meta-analysis.	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Han, 2025	Treatment-related toxicities of antibody-drug conjugates in breast cancer: A Bayesian network meta-analysis.	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Tang, 2025	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) monotherapy in advanced HER2-positive or HER2-low/ultralow breast cancer: An updated pooled analysis of prospective clinical trials.	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Habib, 2025	Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan for metastatic HER2+ and HER2-low breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Tolaney, 2025	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) + pertuzumab (P) vs taxane + trastuzumab + pertuzumab (THP) for first-line (1L) treatment of patients (pts) with human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) advanced/metastatic breast cancer (a/mBC): Interim results from DESTINY-Breast09.	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Gaudio, 2025	Exploring Treatment Options Following Progression to CDK4/6 Inhibitor in Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis Free	**Tipo de publicação** Resumo de congresso

Relatório preliminar

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

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Bardia, 2025	Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) by pace of disease progression on prior endocrine-based therapy: additional analysis from DESTINY-Breast06	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Yang, 2025	Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan versus other anti-HER2 regimens in second-line treatment of advanced HER2-positive breast cancer: A systematic review and network meta-analysis	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Shembesh, 2025	Evaluation of trastuzumab deruxtecan for metastatic HER2+ breast cancer: A meta-analysis	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Rimawi, 2026	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) + pertuzumab (P) vs taxane + trastuzumab + pertuzumab (THP) for first-line (1L) treatment of patients (pts) with HER2-positive (HER2+) advanced/metastatic breast cancer (a/mBC): patient-reported outcomes (PROs) from the DESTINY-Breast09 study	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Im, 2026	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC): Final analysis from DESTINY-Breast03	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Angelita, 2024	Comparative effectiveness of T-DM1 and T-DXd in the treatment of metastatic breast cancer: a systematic review of RCTs	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Rossa, 2024	Evaluating the incidence of emesis induced by Antibody-Drug Conjugates (ADCs) in Metastatic Breast Cancer (MBC): A comparison of multiple treatments beyond the first line through Meta-Analysis	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Cucciniello, 2024	Exploring the Incidence of Interstitial Lung Disease (ILD) in Metastatic Breast Cancer (MBC): A Comprehensive Meta and Network Analysis of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) compared to available treatment options beyond first line (1L)	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Hamilton, 2024	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of DESTINY-Breast03.	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Kumar, 2024	A meta-analysis analyzing the efficacy of trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) on central nervous system (CNS) disease in patients with metastatic breast cancer (mBC)	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Michelon, 2024	Antibody-drug conjugates (ADC) in patients with advanced/metastatic HER2-low expressing breast cancer: A systematic review and meta-analysis	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Perachino, 2024	290P Adverse events (AEs) and impact on quality of life (QoL) of antibody-drug conjugates (ADC) in the treatment of metastatic breast cancer (mBC): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs)	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Park, 2024	186P Exploratory pooled safety analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients With HER2+ or HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC) in DESTINY-Breast trials	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Ueno, 2024	A health-related quality-of-life (HRQoL) analysis from DESTINY-Breast04: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs capecitabine (CAP) in patients (Pts) with hormone receptor-positive (HR+), HER2-low metastatic breast cancer (mBC)	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Xin, 2024	Comparative efficacy of antibody-drug conjugates and chemotherapy for malignant tumors: a systematic review and meta-analysis	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (diferentes tipos e estágios de tumores sólidos)

Relatório preliminar

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

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Anna-Maria Lazaratos, 2022	SYST-05 OPTIMIZING HER2-TARGETED THERAPIES (TT) FOR BREAST CANCER (BC) LEPTOMENINGEAL METASTASES (LM): A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Modi, 2024	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Results of DESTINY-Breast04, a randomized, phase 3 study.	**Tipo de publicação** Resumo de congresso
Liu, 2024	Incidence of HER2-targeted antibody-drug conjugates-related cardiac events: a meta-analysis	**População** A revisão sistemática inclui participantes não elegíveis (diferentes tipos e estágios de tumores sólidos)
Qureshi, 2024	Safety and efficacy of trastuzumab deruxtecan for metastatic HER2+ and HER2-low breast cancer: An updated systematic review and meta-analysis of clinical trials.	**Tipo de publicação** Resumo de congresso

Fonte: Elaboração própria (2026)

Relatório preliminar

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

APÊNDICE 4 – Busca elaborada para avaliar a viabilidade de uma meta-análise em rede

Conforme explanado no tópico 6.5 do relatório, o Nats avaliou a possibilidade de conduzir uma meta-análise em rede, buscando comparações conduzidas na população que recebeu uma linha de tratamento prévio com trastuzumabe, associado ou não a outros quimioterápicos atualmente disponíveis no SUS. Para isso, foi construída a seguinte estratégia de busca no PubMed, EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Quadro 3A), além da busca manual nas referências dos estudos incluídos.

Quadro 3A. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas (05/08/2026)
PubMed	#1 ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))) #2 (("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR (("Breast"[TIAB] OR "Mammary"[TIAB]) AND ("neoplasm*"[TIAB] OR "tumor*"[TIAB] OR "cancer*"[TIAB] OR "carcinoma*"[TIAB]))) #3 ("Erb b2"[Title/Abstract] OR "erbB 2"[Title/Abstract] OR "erb B2"[Title/Abstract] OR "erbB-2"[Title/Abstract] OR CD340[Title/Abstract] OR "erbB2"[Title/Abstract] OR "HER2"[Title/Abstract] OR "HER-2"[Title/Abstract] OR "HER 2"[Title/Abstract] OR "Proto-Oncogene Protein"[Title/Abstract] OR "Proto Oncogene Protein"[Title/Abstract] OR "NEU receptor"[Title/Abstract] OR p185[Title/Abstract] OR "erbB-2"[Title/Abstract])) #4 "metastatically"[All Fields] OR "metastatics"[All Fields] OR "metastatization"[All Fields] OR "metastatize"[All Fields] OR "metastatized"[All Fields] OR "metastatizing"[All Fields] OR "secondary"[MeSH Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]	824
EMBASE	#1 'clinical':ab,ti AND 'trial':ab,ti OR 'clinical trial*':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti OR 'random allocation':ab,ti OR 'therapeutic use':ab,ti OR ('random*':ab,ti AND 'trial':ab,ti) OR ('controlled':ab,ti AND 'trial':ab,ti) OR 'clinical trial'/de #2 'epidermal growth factor receptor 2'/exp OR 'cd340 antigen' OR 'cd340 antigens' OR 'erb-b2 receptor tyrosine kinase' OR 'erb-b2 receptor tyrosine kinases' OR 'erbb 2 kinase' OR 'erbb 2 receptor' OR 'erbb receptor 2' OR 'erbb2 protein' OR 'erbb2 receptor' OR 'her 2 protein' OR 'her 2 receptor' OR 'her2 protein' OR 'c erbb2 protein' OR 'epidermal growth factor receptor 2' OR 'neu differentiation factor receptor' OR 'neu protein' OR 'neu receptor' OR 'neuregulin receptor' OR 'oncoprotein her 2' OR 'oncoprotein her2' OR 'oncoprotein neu' OR 'protein erb b 2' OR 'protein erbb 2' OR 'protein erbb2' OR 'protein her 2' OR 'protein her 2 neu' OR 'protein her2' OR 'protein her2 neu' OR 'protein c erbb 2' OR 'protein c erbb2' OR 'protein neu' OR 'protein tyrosine kinase erbb2' OR 'protein tyrosine kinase receptor erbb2' OR 'proto-oncogene proteins c-erbb-2' OR 'receptor neu' OR 'receptor, erbb 2' OR 'receptor, erbb-2' OR 'tyrosine kinase her2' #3 'mamma tumour'/exp OR 'mamma tumour' OR 'mammary gland neoplasia'/exp OR 'mammary gland neoplasia' OR 'mammary gland neoplasm'/exp OR 'mammary gland neoplasm' OR 'mammary gland tumor'/exp OR 'mammary gland tumor' OR 'mammary gland tumorigenesis'/exp OR 'mammary gland tumorigenesis' OR 'mammary gland tumour'/exp OR 'mammary gland tumour' OR 'mammary neoplasia'/exp OR 'mammary neoplasia' OR 'mammary neoplasm'/exp OR 'mammary neoplasm' OR 'mammary neoplasms'/exp OR 'mammary neoplasms' OR 'mammary tumor'/exp OR 'mammary tumor' OR 'mammary tumor cell'/exp OR 'mammary tumor cell' OR 'mammary tumorigenesis'/exp OR 'mammary tumorigenesis' OR 'mammary tumour'/exp OR 'mammary tumour' OR 'mammary tumour cell'/exp OR 'mammary tumour cell' OR 'mass in the breast'/exp OR 'mass in the breast' OR 'masses in the breast'/exp OR 'masses in the breast' OR 'neoplasia of the breast'/exp OR 'neoplasia of the breast' OR 'neoplasm of the breast'/exp OR 'neoplasm of the breast' OR 'neoplasm of the mammary gland'/exp OR 'neoplasm of the	619

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

	mammary gland' OR 'neoplastic breast'/exp OR 'neoplastic breast' OR 'neoplastic mammary'/exp OR 'neoplastic mammary' OR 'neoplastic mammary gland'/exp OR 'neoplastic mammary gland' OR 'tumor of the breast'/exp OR 'tumor of the breast' OR 'tumor of the female breast'/exp OR 'tumor of the female breast' OR 'tumor of the male breast'/exp OR 'tumor of the male breast' OR 'tumor of the mammary gland'/exp OR 'tumor of the mammary gland' OR 'tumorigenesis of the breast'/exp OR 'tumorigenesis of the breast' OR 'tumorigenesis of the mammary gland'/exp OR 'tumorigenesis of the mammary gland' OR 'tumour of the male breast'/exp OR 'tumour of the male breast' OR 'unilateral breast neoplasm'/exp OR 'unilateral breast neoplasm' OR 'unilateral breast neoplasms'/exp OR 'unilateral breast neoplasms' OR 'unilateral breast tumor'/exp OR 'unilateral breast tumor' #4 = #1 AND #2 AND #3 #5 = 'conference abstract'/it #6 = [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #7 = #4 NOT (#5 OR #6)	
The Cochrane Library	#1 "Erb b2" OR "erbB 2" OR "erb B2" OR "erbB-2" OR CD340 OR "erbB2" OR "HER2" OR "HER-2" OR "HER 2" OR "Proto-Oncogene Protein" OR "Proto Oncogene Protein" OR "NEU receptor" OR p185 OR "erbB-2" #2 ("Breast" OR "Mammary") AND ("neoplasm" OR "tumor" OR "cancer" OR "carcinoma")) #3 (metastatic OR metastatically OR metastatization OR metastatize OR metastatized OR metastatizing or secondary #4 NOT EMBASE OR PubMed #3 = #1 AND #2	1378
Lilacs (via Bireme)	(breast OR mammary) AND (neoplasm$ OR tumor$ OR cancer$ OR carcinoma$) AND (metastatic OR metastatically OR metastatization OR metastatize OR metastatized OR metastatizing or secondary) AND ("Erb b2" OR "erbB 2" OR "erb B2" OR "erbB-2" OR CD340 OR "erbB2" OR "HER2" OR "HER-2" OR "HER 2" OR "Proto-Oncogene Protein" OR "Proto Oncogene Protein" OR "NEU receptor" OR p185 OR "erbB-2")	161

A busca identificou 2982 registros, dos quais 526 estavam duplicados (Figura A1). Após a seleção de títulos e resumos por um pesquisador, 76 publicações foram selecionadas para elegibilidade. Após a avaliação dos artigos na íntegra, 44 registros (28 estudos) foram incluídos. Ressalta-se que o objetivo dessa prospecção foi explorar a existência de evidências adicionais e suas características clínicas, particularmente quanto ao histórico terapêutico das populações avaliadas, para avaliar a viabilidade da condução de uma NMA. Portanto, optou-se por primeiramente extrair dados da população (estágio do câncer de mama), tratamento prévio recebido no cenário metastático (quantidade e descrição), e comparadores. Os dados extraídos encontram-se no quadro 3A.

Relatório preliminar

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

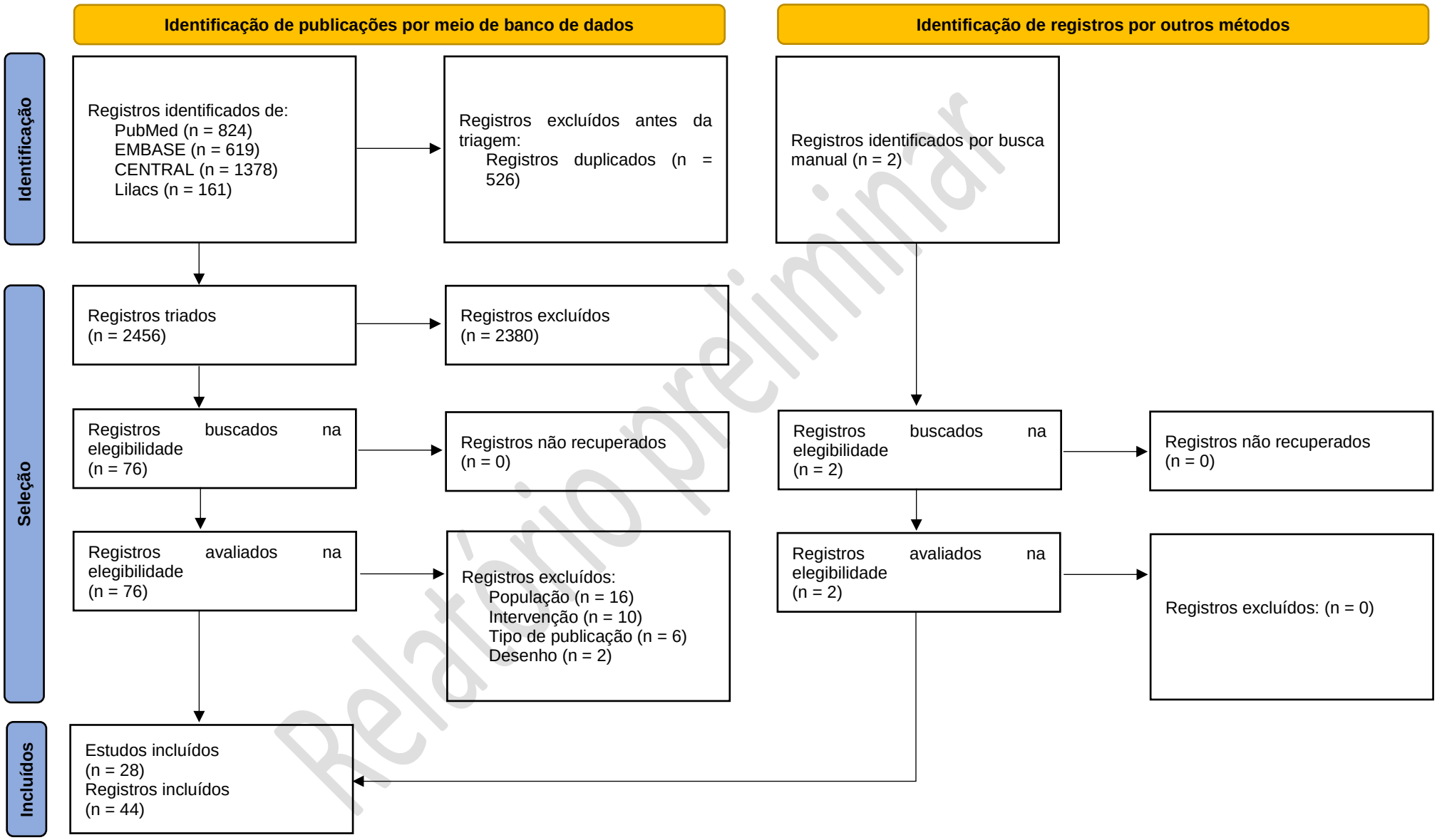


Figura A1. Fluxograma da seleção dos estudos.

Relatório preliminar

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

Relatório preliminar

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

Quadro 3A. Dados basais da população dos estudos selecionados para avaliar a viabilidade de uma meta-análise em rede

Autor, ano	Estudo	População	Tratamentos prévios no cenário metastático/avançado	Número de linhas de tratamento prévias recebidas no cenário metastático	Comparadores
Urruticoechea *et al.*, 2017[103]	PHEREXA	Metastática	Progressão durante/após terapia de 1ª linha baseada em trastuzumabe; taxano prévio	1 linha metastática prévia (100%)	TRAST + CAP TRAST + CAP + PERT
Geyer *et al.*, 2006[104] Cameron *et al.*, 2008[43] Cameron *et al.*, 2010[105] Sherrill *et al.*, 2008[106] Zhou *et al.*,2009[107]	EGF100151	Metastática e localmente avançada	Progressão após antraciclina, taxano e trastuzumabe; trastuzumabe prévio para doença avançada.	Não reportado de forma confiável especificamente para linhas metastáticas. Mais de 3 linhas de tratamento prévias.	LAP + CAP CAP
Haddad *et al.*, 2021[108]	N0733	Metastática e localmente avançada	Progressão após trastuzumabe e antraciclina e/ou taxano	Número de linhas prévias: NR; número ilimitado de quimioterapias prévias	LAP + CAP Cituxumumabe + LAP + CAP
Martin *et al.*, 2013[42]	---	Localmente avançada ou Metastática	Pacientes previamente tratados; exposição a trastuzumabe permitida, incluindo no cenário metastático	Regimes antineoplásicos prévios: ≥3 em 53% de cada braço. Trastuzumabe prévio no cenário metastático: 79% vs 68%	Neratinibe LAP + CAP
Verma *et al.*, 2012[44] Diéras *et al.*, 2017[109] Welslau *et al.* 2014	EMILIA	Metastática, localmente avançada ou não ressecável	Trastuzumabe + taxano prévios	Linhas prévias de quimioterapia: 0–1 linha (61%); ≥2 linhas (39%).	T-DM1 LAP + CAP
Cortés *et al.*, 2020[110]	TRAXHER2	Metastática	≥1 tratamento prévio, incluindo trastuzumabe e quimioterapia.	Linhas sistêmicas prévias: 0–1 linha (63,6–65,4%); ≥2 linhas (34,6–36,4%).	T-DM1 + CAP CAP
Ma *et al.*, 2019[111]	---	Metastática ou recidivada HER2+	Taxano, antraciclina e/ou trastuzumabe prévios; permitidas até 2 linhas de quimioterapia para doença metastática.	Linhas prévias de quimioterapia: não reportadas de forma suficientemente clara.	LAP + CAP Pirotinibe + CAP
Emens *et al.*, 2020[112]	KATE2	Metastática ou localmente avançada irressecável	Trastuzumabe e taxano prévios no cenário adjuvante ou avançado.	Regimes prévios para doença metastática: 0 (9–11%); 1 (51–58%); 2 (13–17%); ≥3 em proporções menores.	T-DM1 + atezolizumab T-DM1 + placebo
Cortés *et al.*, 2022[38] Hurvitz *et al.*, 2023[113]	DESTINY-Breast03	Metastática ou irressecável	Trastuzumabe e taxano prévios no cenário avançado/metastático ou recorrência precoce após terapia neo/adjuvante.	Linhas sistêmicas prévias: mediana de 2 (variação 0–16).	Trastuzumabe deruxtecana T-DM1
Takano *et al.*, 2018[114]	WJOG6110B/ELTOP	Metastática ou localmente avançada irressecável	Taxano prévio e progressão durante regime contendo trastuzumabe.	Linhas sistêmicas prévias: 0 (5–7%); 1 (70–72%); 2 (~23%).	TRAST + CAP LAP + CAP

Relatório preliminar

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

Von Minckwitz *et al.*, 2009[115]; Von Minckwitz *et al.*, 2011[116]	GBG26/BIG 03-05	Metastática ou localmente avançada; irresecabilidade não claramente especificada	Trastuzumabe prévio por ≥12 semanas e progressão próxima ao último ciclo; permitida no máximo 1 linha de quimioterapia metastática.	Linhas prévias de quimioterapia: não reportadas.	CAP TRAST + CAP
Blackwell *et al.*, 2010 [117] Blackwell *et al.*, 2012[118] Wu *et al.*, 2011[119]	EGF104900	Metastática	Antraciclina, taxano e trastuzumabe prévios; progressão no regime contendo trastuzumabe	Mediana de 3 regimes contendo trastuzumabe para doença metastática	LAP LAP + TRAST
Bischoff *et al.*, 2019[120]	E-VITA	Metastática ou localmente avançada não passível de cirurgia/radioterapia	Trastuzumabe prévio no neo/adjuvante e/ou 1ª/2ª linha metastática; permitidas até 2 linhas de quimioterapia para doença metastática.	Linhas prévias de quimioterapia: não reportadas de forma comparável.	Eribulina e LAP Eribulina
André *et al.*, 2014[121]	BOLERO-3	Metastática e localmente avançada	Doença resistente ao trastuzumabe e taxano prévio. Limite: ≤3 linhas de QT para doença avançada.	Linhas prévias de quimioterapia: 0 (16%); 1 (40–42%); 2 (29–34%); 3 (8–12%).	Everolimus + TRAST + vinorelbina Placebo + TRAST + vinorelbina
Harbeck *et al.*, 2016[122]	LUX-Breast 1	Metastática	Trastuzumabe prévio no adjuvante ou em 1ª linha metastática.	Linhas sistêmicas prévias: 0 linhas (~41–42%); 1 linha (~58–59%).	TRAST + vinorelbina Afatinibe + vinorelbina
Johnston *et al.*, 2021[122] Johnston *et al.*, 2018[123]	ALTERNATIVE	Metastática	Terapia endócrina prévia e progressão durante/após regime contendo trastuzumabe; permitida no máximo 1 linha metastática prévia.	Linhas sistêmicas prévias: 0 linhas (57–68%); 1 linha (32–43%).	LAP + TRAST + inibidor de aromatase TRAST + inibidor de aromatase
Tolaney *et al.*, 2020[124]	monarcHER	Metastática, recorrente ou localmente avançada irressecável	≥2 terapias anti-HER2 prévias para doença avançada; T-DM1 e taxano prévios obrigatórios.	Linhas sistêmicas prévias: mediana de 4 (IIQ 3–5).	Abemaciclibe + TRAST + fulvestranto QT + TRAST
Sim *et al*, 2019[125]	KCSG BR11-16	Metastática	Antraciclina prévia; progressão com lapatinibe; ≥2 regimes paliativos anti-HER2.	Linhas prévias de quimioterapia: 1 (12,1%); 2 (39,6%); ≥3 (48,3%). Regimes anti-HER2 prévios: 2 (81,2%); ≥3 (18,8%).	LAP + vinorelbina vinorelbina
André *et al*., 2023[27]; Fehm *et al*., 2024[28]	DESTINY-Breast02	Metastática ou irressecável	Trastuzumabe e T-DM1 prévios praticamente universais; taxano prévio em 95–98%; pertuzumabe prévio em 77–78%.	Mediana de 2 (IIQ 2–3) em ambos os braços. Distribuição: 0 linhas (<1% vs 0%); 1 linha (4% vs 6%); 2 linhas (47% vs 46%); 3 linhas (30% vs 31%); 4 linhas (10% vs 6%); ≥5 linhas (7% vs 11%).	Trastuzumabe deruxtecana Terapia de escolha do médico
Gómez *et al*., 2016[126]	LACOG 0801	Metastática ou localmente avançada; irresecabilidade não claramente especificada	Progressão após taxano; permitida no máximo 1 linha prévia de quimioterapia para doença metastática.	Linhas prévias de quimioterapia: não reportadas.	LAP + CAP LAP + vinorelbina LAP + gemcitabina

Relatório Preliminar

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

Krop *et al*., 2014[47]; Krop *et al.,* 2017[46]	TH3RESA	Metastática ou localmente avançada/recorrente irressecável.	Trastuzumabe e lapatinibe prévios no cenário avançado; taxano prévio; ≥2 regimes anti-HER2 para doença avançada.	Regimes prévios para doença avançada: ≤3 (33–39%); 4–5 (33–37%); >5 (28–30%).	T-DM1 Terapia de escolha do médico
Rugo *et al*., 2021[50]; Rugo *et al*., 2023[51]	SOPHIA	Metastática 97,7–97,8%) ou localmente avançada irressecável (2,2–2,3%)	(≥2 terapias anti-HER2 prévias, incluindo pertuzumabe; 1–3 linhas de tratamento para doença metastática.	Linhas sistêmicas prévias: 1–2 linhas (65,8–66,7%); 3 linhas (33,3–34,2%).	Margetuximabe + QT TRAST + QT
Murthy *et al*., 2020[49]; Curigliano *et al*., 2022[48]	HER2CLIMB	Metastática ou localmente avançada irressecável	Trastuzumabe, pertuzumabe e T-DM1 prévios obrigatórios.	Linhas sistêmicas prévias: mediana de 3 (variação 1–14).	Tucatinibe + TRAST + LAP Placebo + TRAST + LAP
de Angelis *et al*., 2025[127]	GIM12-TYPHER	Metastática	Trastuzumabe e taxano no cenário adjuvante ou metastático	Máximo de 3 linhas prévias no cenário metastático	TRAST + LAP TRAST + QT
Cortés *et al.* 2015[128]	LUX-Breast 3	Indivíduos com metástase cerebral	Trastuzumabe e/ou lapatinibe	Acima de 1 quimioterapia prévia	Afatinibe Afatinibe + vinorelbina
Hurvitz *et al.,* 2026[129]	HER2CLIMB-2	Metastática ou localmente avançada	Trastuzumabe e taxano em qualquer contexto	Mediana de 1 (0-80 linha prévia	Tucatinibe + T-DM1 Placebo + T-DM1
Saura *et al*., 2020[130] Moy *et al*., 2021[131]	NALA	Metastática	Terapias anti-HER2	2 ou mais terapias prévias	Neratinibe + CAP CAP
Xu *et al.,* 2021[132]	PHOEBE	Metastática	Trastuzumabe e taxanos	0 a 2 terapias prévias	Pirotinibe + CAP LAP + CAP

LEGENDA: TRAST = trastuzumabe; CAP = capecitabina; PERT = pertuzumabe; LAP = lapatinibe; T-DM1 = trastuzumabe entansina; QT = quimioterapia. **Estudos em negrito** foram também incluídos na meta-análise em rede de Ciapponi *et al*[30] .

Relatório preliminar

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

Conforme apresentado no quadro 3A, os ensaios relevantes para esse cenário apresentam ampla variação quanto ao número de linhas terapêuticas e ao tipo de exposição prévia a terapias anti-HER2. Dessa forma, a classificação nominal dos estudos como de segunda, terceira ou linhas posteriores não representa, isoladamente, a heterogeneidade da trajetória terapêutica das populações incluídas. Essas diferenças são particularmente relevantes para uma eventual atualização da meta-análise em rede, uma vez que o número e o tipo de tratamentos prévios podem atuar como potenciais modificadores de efeito e, portanto, devem ser considerados na avaliação do pressuposto de transitividade. Dessa forma, conforme explicado no tópico 6.5, optou-se por embasar a análise de evidência primária no estudo DESTINY-Breast02.

Relatório preliminar

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

APÊNDICE 5 – Avaliação do risco de viés

Quadro 4A. Avaliação do risco de viés do estudo incluído – DESTINY-Breast02.

Dominios	Questões de sinalização	SLP	SG	Taxa de resposta objetiva	QV	EA geral	EA de grau ≥3	Descontinuação por EA
Viés do processo de randomização	**1.1.** A sequência de alocação foi randomizada?	**Sim.** Os participantes foram randomizados na proporção 2:1 para receber trastuzumabe deruxtecana ou quimioterapia de escolha do investigador.						
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	**Sim.** Foi utilizado um sistema Interactive Web/Voice Response System (IXRS) para a randomização.						
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	**Não.** Não foram observados desequilíbrios basais relevantes que sugerissem falha no processo de randomização. .						
	Julgamento do risco de viés	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	**2.1**. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	**Sim**. O estudo é descrito como "open-label", ou seja, os participantes sabiam qual tratamento receberam.						
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	**Sim.** Por ser um estudo aberto (open-label), os investigadores e a equipe assistencial também conheciam a intervenção atribuída.						
	2.3. Se **S/PS/NI** para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	**Provavelmente Não**. O estudo não relata desvios relevantes das intervenções pretendidas decorrentes do contexto experimental. Os tratamentos seguiram protocolos previamente definidos, e não há evidências de cointervenções diferenciais ou de mudanças sistemáticas de conduta relacionadas ao delineamento aberto.						
	2.4 Se **S/PS** para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	-----						

Relatório preliminar

	2.5. Se **S/PS/NI** para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	-----						
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	**Sim.** Os pesquisadores analisaram os resultados através de análises por intenção de tratar. Adicionalmente foram conduzidas análises apropriadas para cada desfecho.						
	2.7 Se **N/PN/NI** para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	-----						
	Julgamento do risco de viés	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**
Viés devido a dados faltantes dos	**3.1** Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	**Sim**. Os desfechos de eficácia (SG, SLP e TRO) foram avaliados na intention-to-treat population, no conjunto completo de análises composto pelos 608 participantes randomizados (406 no grupo trastuzumabe deruxtecana e 202 no grupo tratamento de escolha do médico). Não foram identificadas perdas de dados em magnitude suficiente para comprometer os resultados desses desfechos. Ainda, com relação a segurança, não há relato de perdas substanciais de seguimento ou exclusões pós-randomização que comprometam os resultados de segurança. Provavelmente não. Na qualidade de vida, embora a adesão aos questionários tenha sido elevada no início do estudo, nem todos os participantes randomizados apresentaram avaliações disponíveis. Aproximadamente 95% dos participantes randomizados apresentaram dados basais de qualidade de vida						
	3.2 Se **N/PN/NI** para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	**Provavelmente sim**. No desfecho qualidade de vida, a disponibilidade dos dados diminuiu, durante o acompanhamento, e a ausência de avaliações pode estar relacionada à progressão da doença, toxicidade, deterioração clínica ou interrupção do tratamento, fatores potencialmente associados ao próprio valor do desfecho.						
	3.3 Se **N/PN** para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	-----						
	3.4 Se **S/PS/NI** para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	-----						

Relatório Preliminar

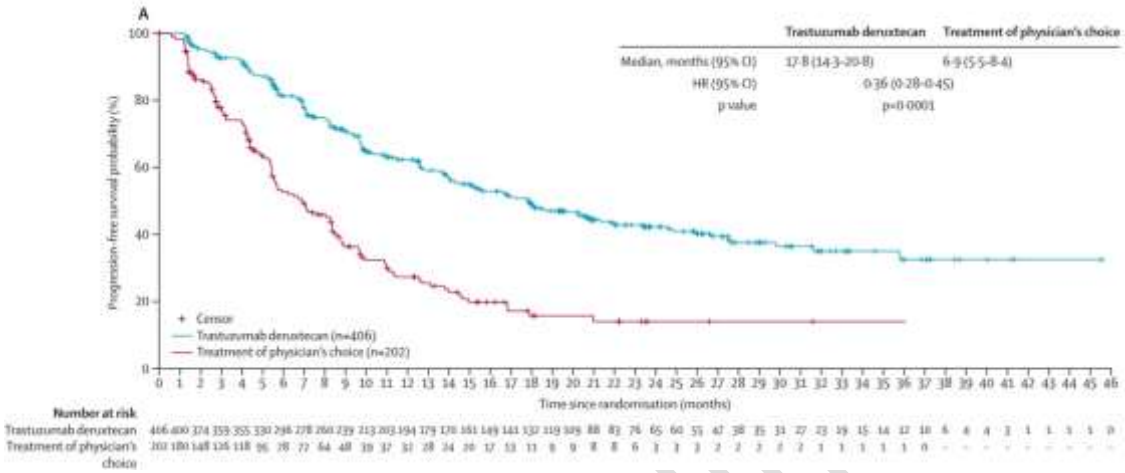
	Julgamento do risco de viés	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Algumas preocupações**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**
Viés na mensuração dos desfechos	**4.1** O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	**Não.** Os desfechos foram mensurados por métodos validados e apropriados.						
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	**Não.** O estudo foi aberto (open-label), porém a sobrevida livre de progressão e a resposta tumoral foram avaliadas por *Blinded Independent Central Review (BICR)*. Para a sobrevida global, embora investigadores e participantes conhecessem a intervenção, o desfecho (óbito) é objetivo. Os mesmos instrumentos e procedimentos foram utilizados em ambos os grupos.						
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	**Não.** Foi avaliada por Blinded Independent Central Review (BICR).	**Sim.** Estudo open label	**Não.** Foi avaliada por Blinded Independent Central Review (BICR).	**Sim.** Estudo open label. Na qualidade de vida, os próprios participantes eram os avaliadores dos desfechos relatados pelos pacientes e conheciam o tratamento recebido.			
	4.4 Se **S/PS/NI** para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-----	**Não.** Desfecho objetivo.	-----	**Parcialmente sim.** Desfecho relatado pelo paciente (PRO). A percepção de qualidade de vida, funcionamento e sintomas pode ser influenciada pelo conhecimento da intervenção.		**Não.** Desfecho objetivo.	
	4.5 Se **S/PS/NI** para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-----	-----	-----	**Parcialmente sim.** Desfecho relatado pelo paciente (PRO)		-----	
	Julgamento do risco de viés	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Algumas preocupações**	**Algumas preocupações**	**Baixo**	**Baixo**
Viés na seleção dos resultados relatados	**5.1** Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento	**Sim.** O ensaio foi analisado de acordo com um plano pré-especificado conforme protocolo previamente publicado - NCT03523585						

	estivessem disponíveis para análise?							
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	**Não.** Os resultados apresentados contemplam todas as medidas de desfecho inicialmente previstas para este domínio.						
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	**Não.** Todas as análises foram conduzidas conforme o protocolo previamente publicado - NCT03734029						
	Julgamento do risco de viés	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**
Viés Geral	**Julgamento do risco de viés**	**Baixo**	**Baixo**	**Baixo**	**Algumas preocupações**	**Algumas preocupações**	**Algumas preocupações**	**Baixo**

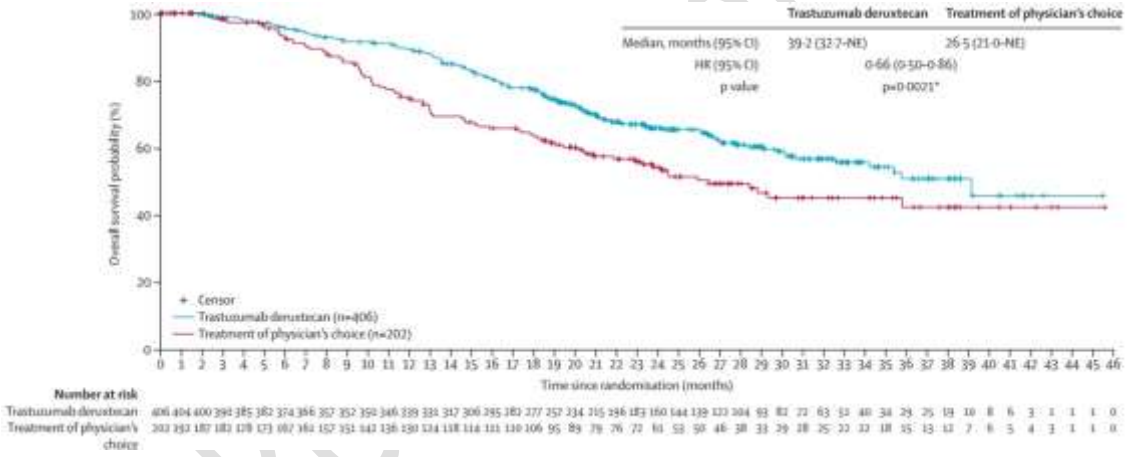
Relatório preliminar

APÊNDICE 6 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida e Curvas de extrapolação para avaliação econômica

- Sobrevida livre de progressão (Fonte: André, 2023)



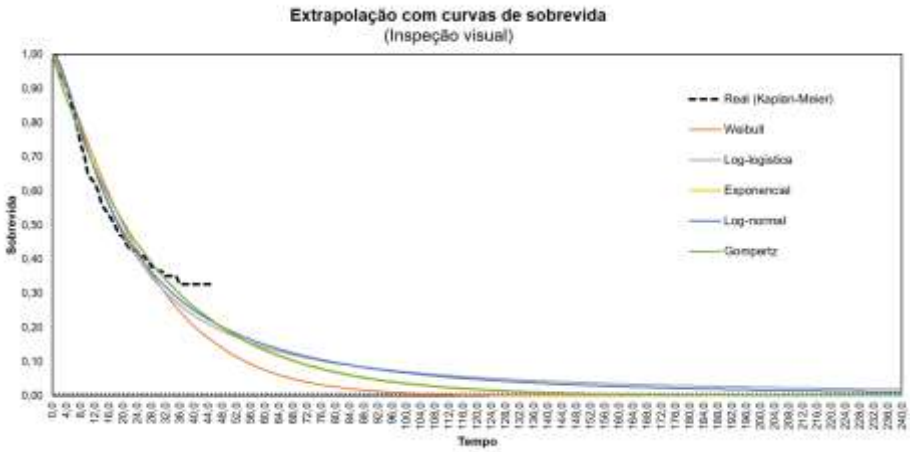
- Sobrevida global (Fonte: André, 2023)



- TD SLP

Coeficientes	
Exponencial	**Valores**
lambda	0,033632
constante (b)	1
Lognormal	**Valores**
μ	2,946053
σ	1,109514
Log-logística	**Valores**
alfa	1,537925
gama	18,64242
Weibull	**Valores**
lambda	1,205753
gama	0,018491
Gompertz	**Valores**
alfa	-0,00046
beta	0,033801

	AIC	BIC
reg_exp	1600,7881	1604,7944
reg_wei	1593,902	1601,9147
reg_logl	1574,4396	1582,4523
reg_gomp	1602,7853	1610,798
reg_lnorm	1564,623	1572,6357



relatório preliminar

- QT SLP

Coeficientes	
Exponencial	**Valores**
lambda	0,078773
constante (b)	1
Lognormal	**Valores**
μ	2,085705
σ	0,820247
Log-logística	**Valores**
alfa	2,108363
gama	7,791407
Weibull	**Valores**
lambda	1,381475
gama	0,032509
Gompertz	**Valores**
alfa	0,017163
beta	0,070702

	AIC	BIC
reg_exp	674,8256	678,1339
reg_wei	659,5233	666,1398
reg_logl	635,1505	641,767
reg_gomp	675,6631	682,2796
reg_lnorm	632,5808	639,1974

Relatório preliminar

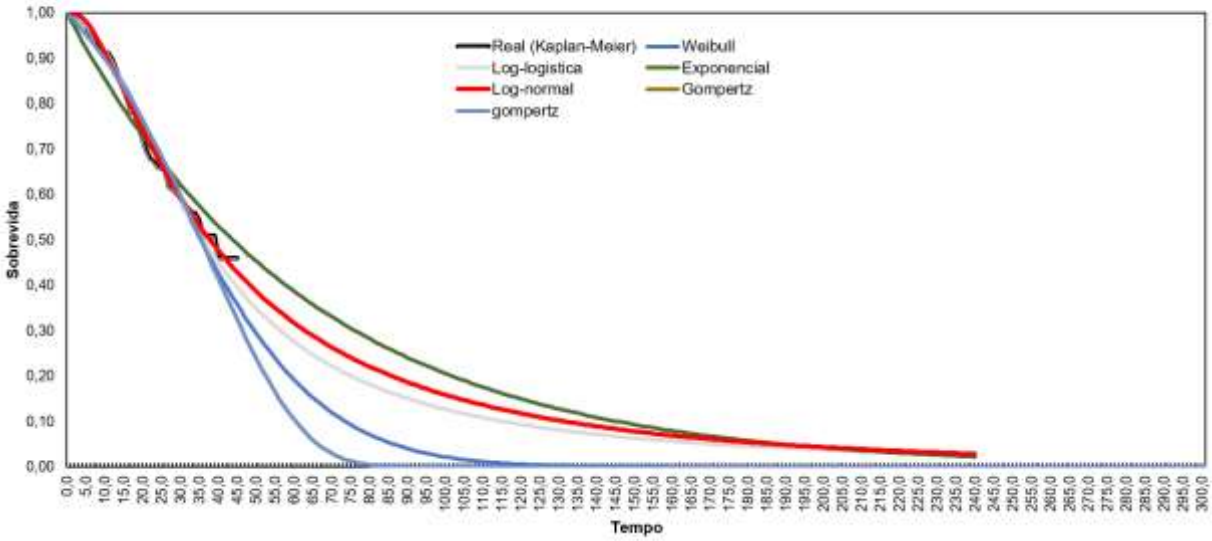


- TD SG

Coeficientes	
Exponencial	**Valores**
lambda	0,015803
constante (b)	1
Lognormal	**Valores**
μ	3,63
σ	0,97
Log-logística	**Valores**
alfa	1,884137
gama	35,99481
Weibull	**Valores**
lambda	1,639356
gama	0,002004
Gompertz	**Valores**
alfa	0,040872
beta	0,008683

	AIC	BIC
reg_exp	1412,4226	1416,429
reg_wei	1378,5381	1386,5508
reg_logl	1374,4994	1382,5121
reg_gomp	1393,8583	1401,871
reg_lnorm	1372,8805	1380,8932

Relatório preliminar



- QT SG

Coeficientes	
Exponencial	**Valores**
lambda	0,022466
constante (b)	1
Lognormal	**Valores**
μ	3,33
σ	0,99
Log-logística	**Valores**
alfa	1,717547
gama	27,26518
Weibull	**Valores**
lambda	1,395078
gama	0,006464
Gompertz	**Valores**
alfa	0,01539
beta	0,018347

	AIC	BIC
reg_exp	769,3232	772,6315
reg_wei	760,3516	766,9681
reg_logl	752,7609	759,3774
reg_gomp	769,5641	776,1807

Relatório preli

reg_lnorm	747,562	754,1785

