



Brasília, DF | Agosto de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 928

**Pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa
subcutânea para o tratamento metastático de
pacientes com câncer de mama HER2-positivo
em primeira linha**

2024 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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

Astrid Wiens Souza

Lina Tieco Doi

Mariana Millan Fachi

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

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

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente

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

Adriana Prates

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

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

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

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	20
Tabela 2. Questão de pesquisa proposta pelo NATS	22
Tabela 3. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos	24
Tabela 4. Caracterização dos participantes dos estudos incluídos.	25
Tabela 5. Desfechos reportados nos ensaios clínicos randomizados incluídos.	26
Tabela 6. Desfechos reportados pelos pacientes no ensaio clínico randomizado PHranceSCA (NCT03674112) (19)	27
Tabela 7. Eventos adversos reportados nos ensaios clínicos randomizados	28
Tabela 8. Avaliação do risco de viés (RoB 2) dos ensaios clínicos randomizados, segundo desfechos avaliados.	29
Tabela 9. Avaliação do risco de viés (RoB 2) de ensaios clínicos randomizados crossover, segundo desfechos avaliados.	29
Tabela 10. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.	34
Tabela 11. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante (Cenário alternativo).	35
Tabela 12. Custos incluídos nas análises econômicas.	36
Tabela 13. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo NATS comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC com pertuzumabe IV + trastuzumabe IV.	37
Tabela 14. Parâmetros incluídos na análise determinística conduzida pelo NATS.	37
Tabela 15. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em análise conforme o demandante.	41
Tabela 16. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em análise conforme o demandante (cenário alternativo).	41
Tabela 17. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em análise, conforme NATS (considerando valores do SIGTAP e BPS).	45
Tabela 18. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em análise conforme NATS (considerando valores de infusão calculados pelo demandante).	45
Tabela 19. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em análise conforme NATS (considerando valores de infusão apresentados no relatório de carboximaltose).	46
Tabela 20. Características das contribuições da consulta pública nº 43/2024	54
Tabela 21. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 43/2024	54
Tabela 22. Resultados da avaliação econômica considerando o novo valor proposto para a tecnologia	73
Tabela 23. Impacto orçamentário com novo valor proposto para a tecnologia (considerando valores do SIGTAP e BPS).	75
Tabela 24. Impacto orçamentário com novo valor proposto para a tecnologia (considerando valores de infusão calculados pelo demandante).	75

Tabela 25. Impacto orçamentário com novo valor proposto para a tecnologia (considerando valores de infusão apresentados no relatório de carboximaltose).....	76
--	----

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	16
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	19
Quadro 3. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre pertuzumabe IV + trastuzumabe IV versus pertuzumabe/trastuzumabe SC dose fixa	31
Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	32
Quadro 5. Recomendação das agências internacionais de ATS para a PHESGO® no tratamento de CM HER2-positivo metastático.	48
Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo.	50
Quadro 7. Contribuições recebidas na consulta pública nº43/2024 para o tópico evidências científicas.....	57

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante (Figura 5 do dossiê).....	21
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos	23
Figura 3. Diagrama de tornado da análise de custo-minimização comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (Cenário: custos de infusão obtidos no SIGTAP).	38
Figura 4. Diagrama de tornado da análise de custo-minimização comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (Cenário: custos de infusão obtidos por microcusteio – calculado pelo demandante).	39
Figura 5. Diagrama de tornado da análise de custo-minimização comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (Cenário: custos de infusão estabelecidos pelo RR de carboximaltose).	39
Figura 6. Análise de sensibilidade para avaliar o incremento/redução conforme a proporção de trastuzumabe adquirido via PDP.....	40
Figura 7. Diagrama de tornado da análise de impacto orçamentário comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (considerando market share proposto pelo demandante e custos do SIGTAP e BPS).	47

Figura 8. Diagrama de tornado da análise de impacto orçamentário comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (considerando market share proposto pelo demandante e custos de infusão do demandante).	47
Figura 9. Diagrama de tornado da análise de impacto orçamentário comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (considerando market share proposto pelo demandante e custos de infusão do relatório de carboximaltose).	48
Figura 10. Diagrama de tornado da análise de custo-minimização comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (Cenário: custos de infusão obtidos no SIGTAP).	73
Figura 11. Diagrama de tornado da análise de custo-minimização comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (Cenário: custos de infusão obtidos por microcusteio – calculado pelo demandante).	74
Figura 12. Diagrama de tornado da análise de custo-minimização comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (Cenário: custos de infusão estabelecidos pelo RR de carboximaltose).	74

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE	10
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. INTRODUÇÃO	14
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	14
4.2 Tratamento recomendado.....	15
4.3 Tratamento recomendado para câncer metastático.....	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	16
5.1 Preço proposto para incorporação	19
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	19
6.2 Evidências do NATS: busca e seleção de estudos.....	21
6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos	24
6.2.2 Síntese dos resultados.....	26
Sobrevida global e sobrevida livre de progressão.....	26
Resposta patológica completa.....	26
Desfechos relatados pelos pacientes (relacionados a qualidade de vida e preferência dos pacientes)	27
6.2.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	27
6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR.....	29
6.2.5 Certeza da evidência (GRADE).....	30
6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	32
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	32
7.1. Análise de custo-minimização	32
7.1.1. Análise de custo-minimização do NATS	35
7.2. Impacto orçamentário.....	40
7.2.1. Análise de impacto orçamentário do NATS	42
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	48
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	49
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	52

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	53
13. CONSULTA PÚBLICA.....	53
13.1 Considerações sobre a recomendação preliminar	55
13.2 Contribuições para o tópico experiência com as tecnologias	56
13.3 Contribuições para o tópico experiência com outras tecnologias	56
13.4 Contribuições para o tópico evidências científicas	56
13.5 Contribuições para o tópico estudos econômicos	68
13.5.1. Nova análise	73
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	77
15. DECISÃO.....	77
16. REFERÊNCIAS.....	78
APÊNDICE 1 – Estratégia de busca realizada pelo NATS	81
APÊNDICE 2 – Estudos excluídos	83

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

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

Indicação: Adultos (idade ≥ 18 anos) com câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: O Câncer de mama (CM) metastático é definido como a presença de doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais homolaterais de drenagem linfática. A superexpressão ou amplificação do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) ocorre em 18 a 30% das neoplasias malignas da mama. Os agentes terapêuticos de escolha para o tratamento de primeira linha do CM metastático HER2-positivo são o trastuzumabe isolado ou em combinação com o pertuzumabe, associados à quimioterapia com taxanos. Nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama, a administração do trastuzumabe e do pertuzumabe avaliada foi por meio da via intravenosa (IV). A tecnologia avaliada neste relatório, por sua vez, consiste na combinação fixa dos imunobiológicos pertuzumabe e trastuzumabe por via subcutânea (SC), visando a otimizar o esquema posológico.

Pergunta: O uso da associação fixa SC de pertuzumabe e trastuzumabe para o tratamento metastático de câncer de mama HER2-positivo em primeira linha é eficaz e seguro quando comparado à combinação de pertuzumabe e trastuzumabe IV?

Evidências clínicas: Duas publicações referentes aos ensaios clínicos randomizados (ECR) FeDeriCa e PHranceSCA foram incluídas tanto na revisão sistemática conduzida pelo demandante quanto pelo NATS. No estudo FeDeriCa, foi reportado que pertuzumabe/trastuzumabe SC foi estatisticamente não inferior à administração separada destas tecnologias via IV para o desfecho de resposta patológica completa (Diferença 0,15 (IC 95% -8,67 a 8,97). Ainda, o ECR cruzado PHranceSCA mostrou que 136 dos 160 pacientes relataram preferir a via SC à IV, principalmente por requerer menor tempo de administração (42,2%) e por ser mais confortável a durante a administração (25,9%). Além disso, a tecnologia SC mostrou-se segura quando comparada com as tecnologias IV, apresentando similaridade para desfechos de eventos adversos gerais, graves e descontinuação por eventos adversos. A confiança da evidência foi julgada, por meio do GRADE, como baixa a moderada para os desfechos avaliados.

Avaliação econômica: Foi conduzida uma análise de custo-minimização pelo demandante, considerando o preço proposto para a tecnologia avaliada (R\$ 13.586 para a apresentação de 1200 mg + 600 mg/15 mL e de R\$ 7.375,20 para a de 600 mg + 600 mg/10 mL). Como resultado, demonstrou-se que pertuzumabe/trastuzumabe SC em dose fixa é mais econômico (Diferença de -R\$ 1.059) que os comparadores pertuzumabe IV + trastuzumabe IV. O resultado obtido pelo NATS demonstrou que a tecnologia avaliada é mais econômica que pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (custo incremental variando de -R\$ 2.910 a -R\$ 5.758, considerando o custo de infusão obtido no Sigtap, microcusteio pelo demandante e valor apresentado no relatório de carboximaltose, respectivamente). Contudo, a análise de sensibilidade determinística reforça que os resultados obtidos variam consideravelmente conforme o preço das tecnologias incluídas no modelo e conforme a proporção de aquisição do trastuzumabe via PDP.

Análise de impacto orçamentário: Ao considerar um *market-share* de 40% a 90% e uma população estimada de aproximadamente 12 a 13 mil pacientes por ano, o valor acumulado em cinco anos foi de -R\$ 53 milhões a -R\$ 833 milhões pelo demandante. Por outro lado, de acordo com o NATS, o valor acumulado em cinco anos com o mesmo *market share* foi de -R\$ 145,9 milhões, -R\$ 193,9 milhões e -R\$ 288,7 milhões, considerando o custo de infusão obtido no Sigtap, microcusteio pelo demandante e valor apresentado no relatório de carboximaltose, respectivamente. Os valores foram diferentes devido ao preço divergente das tecnologias avaliadas e a proporção de aquisição do trastuzumabe via PDP (evidência reforçada pela análise de sensibilidade).

Recomendações internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) não emitiu nenhum parecer sobre o uso do medicamento específico (PHESGO®), porém, recomenda pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia, como opção para o tratamento neoadjuvante da população-alvo. *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) de Portugal e a agência francesa *Haute Autorité de Santé* (HAS) recomendam o uso de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC com docetaxel em pacientes adultos HER2-positivos com metástase ou recorrência local não ressecável que não receberam terapia prévia

para a doença metastática. Não foram identificadas recomendações da *Canada's Drug Agency (CDA-AMC, antiga CADTH)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Scheme (PBAC)* e *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas duas tecnologias para compor o horizonte tecnológico do tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo. São elas: anbenitamab e disitamab vedotin. O mecanismo de ação das duas tecnologias é a inibição do receptor de tirosina quinase Erbb2. Não foram identificados resultados para os ensaios clínicos em andamento com essas tecnologias. Nenhuma das tecnologias possui registro sanitário ou avaliação por agências de ATS para a indicação deste relatório ou para outra indicação.

Considerações finais: A evidência clínica disponível proveniente dos ECR FeDeriCa e PHranceSCA demonstram que pertuzumabe/trastuzumabe SC é não inferior a trastuzumabe IV + pertuzumabe IV, e que ambas as tecnologias não diferem nos desfechos de segurança. Além disso, na análise de custo-minimização, observou-se que a apresentação subcutânea foi mais econômica, de acordo com o demandante. Os resultados são concordantes com os obtidos pelo NATS, em que a tecnologia avaliada demonstrou ser mais econômica que pertuzumabe IV+ trastuzumabe IV. Contudo, a análise de sensibilidade determinística reforça que os resultados obtidos variam consideravelmente conforme o preço das tecnologias incluídas no modelo e conforme a proporção de aquisição do trastuzumabe via PDP.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 49/2023 esteve aberta de 29/12/2023 a 21/01/2024 e três pessoas se inscreveram. No relato, a participante mencionou que já utilizava a combinação de pertuzumabe + trastuzumabe por via endovenosa, mas que prefere o uso subcutâneo, pois antes o procedimento demorava duas horas e atualmente dura 10 minutos. Neste sentido, mencionou como benefícios do uso subcutâneo aspectos como melhora na qualidade de vida e impactos emocionais positivos, uma vez que a economia de tempo permite que se dedique mais ao trabalho e a atividades de autocuidado, como ir à academia.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 130ª Reunião da Conitec, realizada no dia cinco de junho de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do medicamento pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha. Para essa recomendação, os membros apontaram incertezas atreladas à avaliação econômica, especialmente quanto ao preço do comparador (trastuzumabe intravenoso), o percentual de sua aquisição via Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e o fato de os pacientes já estarem tendo acesso às tecnologias.

Consulta Pública: A consulta pública nº 43/2024 ficou vigente no período entre 15/07/2024 e 05/08/2024. Foram recebidas 161 contribuições, sendo que 157 (98%) foram discordantes da recomendação preliminar, apoiando a incorporação da tecnologia no SUS. As contribuições de experiência ou opinião focaram na facilidade no preparo, administração ou manuseio do medicamento subcutâneo, na eficácia e melhora na qualidade de vida dos pacientes e no direito ao tratamento e discrepância entre tratamentos da rede pública e privada. Com relação as contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas, a maioria destacou os benefícios atrelados a incorporação da tecnologia para o sistema de saúde, como a redução de equipamentos e resíduos, atividades de higienização de frascos, assistência de pessoal, além de aumentar a flexibilidade do local de atendimento e o número de atendimentos, e os benefícios vinculados ao paciente, na qualidade de vida e na melhora da comodidade posológica. Já as contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências econômicas destacaram principalmente que acreditam que a inclusão da tecnologia trará economia para o sistema de saúde sendo inclusive apresentado uma proposta de desconto pelo fabricante (gerando economia para o SUS em diferentes cenários).

Nova proposta de preço: Com base no novo preço proposto pelo demandante para incorporação de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea 1200 mg + 600 mg / 15 mL de R\$ 12.250,00; e 600 mg + 600 mg / 10 mL de R\$ 6.300,00, a possível incorporação da tecnologia geraria uma diferença de custo de -R\$ 16.154 (economia), considerando os custos de administração conforme microcusteio calculado pelo demandante. Além disso, esse novo preço proposto geraria um impacto orçamentário de -R\$ 809.947.892 (economia) em cinco anos da análise acumulado, respectivamente (variando de -R\$ 84.166.062 no primeiro ano a -R\$ 193.517.009 no quinto ano).

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 20ª Reunião Extraordinária, no dia 23 de agosto de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do

pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha. Os membros do Comitê de Medicamentos consideraram a não superioridade da associação fixa, comparada ao tratamento atual, e poucos benefícios adicionais relacionados à comodidade de uso da tecnologia. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 925/2024.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha, publicada no Diário Oficial da União, Nº 209, seção 1, página 196, em 29 de outubro de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED (PMVG 18%)	Apresentação de 1200 mg + 600 mg / 15 mL: R\$ 39.705,74 (por frasco-ampola) Apresentação de 600 mg + 600 mg / 10 mL: R\$ 26.235,00 (por frasco-ampola)
Preço final proposto para incorporação	Apresentação de 1200 mg + 600 mg / 15 mL: R\$ 12.250,00 (por frasco-ampola) Apresentação de 600 mg + 600 mg / 10 mL: R\$ 6.300,00 (por frasco-ampola)
Desconto sobre preço CMED	Apresentação de 1200 mg + 600 mg / 15 mL: 69,1480% Apresentação de 600 mg + 600 mg / 10 mL: 75,9862%
Custo de tratamento por paciente ^a	R\$ 119.537
RCEI final ^{a, b}	-R\$ 16.154 (economia)
População estimada	13.025 pacientes no 1º ano e 13.310 pacientes no 5º ano
Impacto orçamentário ^a	-R\$ 84.166.062 (economia) no 1º ano e -R\$ 809.947.892 (economia) em 5 anos

***Nota:** ^a Considerando valores de infusão estimados pelo demandante, ^b Análise de custo-minimização – desfecho = diferença de custos.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de mama (CM) é a principal causa de câncer relacionado mortes entre mulheres em todo o mundo, relacionada a altas taxas de mortalidade, principalmente em países em desenvolvimento (1). No Brasil, o CM representa mais de 30% de todos os novos casos de câncer entre as mulheres, tendo sido estimados 66.280 novos casos no ano de 2020 (2). Em 2023, estimou-se 73.610 novos casos de CM, o que representa uma taxa de incidência ajustada de 41,89 casos por 100.000 mulheres (3).

Em 2019, ocorreram 18.068 óbitos por CM (2). Nos países em desenvolvimento, a sobrevivência em cinco anos é de apenas 40%, um forte contraste com os 80% observados em países desenvolvidos (1). Essa discrepância na ocorrência de câncer em diferentes regiões do mundo pode ser principalmente atribuída a fatores socioeconômicos, ambientais e comportamentais. Os países em desenvolvimento, em particular, enfrentam frequentemente recursos limitados que prejudicam a sua capacidade para detectar eficazmente casos de câncer em estágio inicial (4).

O CM caracteriza-se por uma elevada heterogeneidade clínica, morfológica e molecular. Os procedimentos de diagnóstico do CM abrangem uma tríade: exame físico das mamas, exames de imagem (nomeadamente mamografia e ultrassonografia) e citologia mamária. O rastreamento por meio da mamografia é a estratégia mais implementada em todo o mundo para a detecção precoce da doença (1). O prognóstico e tratamentos desta doença são definidos pela localização, idade de apresentação, estadiamento e fatores de risco que levam em consideração critérios histopatológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos. Os CM mais frequentes são os ductais ou lobulares, enquanto o tipo histológico mais comum é o de células epiteliais, que se classifica em lesões *in situ* e invasoras (5). O diagnóstico precoce permite uma maior gama de opções terapêuticas e reduz a morbidade do tratamento (3).

Além dos critérios clínico-patológicos, avalia-se a expressão de 3 receptores celulares principais - receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) (6). O oncogene HER-2 é responsável pela codificação de uma glicoproteína transmembrana com atividade de tirosinoquinase intracelular, sendo o receptor HER-2 fundamental para a ativação de vias de sinalização associadas à proliferação e diferenciação celulares e possivelmente de mecanismos de controle da angiogênese (7). A superexpressão ou amplificação do HER-2 ocorre em 18 a 30% das neoplasias malignas da mama (2). As neoplasias que superexpressam receptores HER-2 têm sido apontadas como um tipo agressivo e com alto índice de recorrência após quimioterapia adjuvante (2).

O objetivo do estadiamento é classificar a doença de acordo com sua extensão locorregional e a distância, estabelecendo padrões que orientam o tratamento e o prognóstico dos casos. O estadiamento pode ser feito utilizando o sistema da União Internacional Contra o Câncer (UICC), a Classificação de Tumores Malignos, que utiliza as categorias T

(tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase a distância), chamada simplificada de TNM (8). Os exames complementares necessários para o estadiamento são hemograma completo, dosagens séricas de glicose, ureia, creatinina, fosfatase alcalina (FA) e aminotransferases/transaminases, eletrocardiograma (ECG) e radiografia simples de tórax.

Conforme critérios de risco de recorrência, classifica-se o CM como de baixo, intermediário e alto risco. Esta classificação pode orientar a indicação de quimioterapia adjuvante; quanto maior o risco de recorrência, maior deverá ser o benefício do tratamento (6).

O CM metastático é definido como a presença de doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais homolaterais de drenagem linfática. A disseminação da doença metastática pode ocorrer por meio da via linfática, via sanguínea ou por extensão direta. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente 2 anos, mas pode variar, dependendo da localização da(s) metástase(s), de poucos meses a muitos anos. A terapia consiste em palição para alívio dos sintomas e aumento da sobrevida. A sobrevida diminui muito se os pacientes desenvolverem metástases à distância. A taxa de sobrevida relativa geral em 5 anos é de 99% para doenças localizadas e 86% para doenças regionais, que cai para 27% para doenças em estágio avançado (9).

4.2 Tratamento recomendado

As opções terapêuticas do CM incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia). O tratamento sistêmico pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia) (8). Para a definição do tratamento do câncer de mama, utiliza-se principalmente, além dos critérios clinicopatológicos, o status dos RE e RP e a avaliação do status do HER-2 (8).

Quando o status do HER-2 tumoral é categorizado ao exame de imuno-histoquímica como positivo em duas cruzes confirmado por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que duas ou em três cruzes, está indicada a terapia direcionada ao receptor HER-2 (8). O status de HER2 indica a probabilidade de resposta a certos agentes quimioterapêuticos e contribui para determinar o prognóstico da paciente e identifica as mulheres que podem responder ao tratamento com trastuzumabe (9), um medicamento antineoplásico biológico (anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2) recomendado na quimioterapia do CM que superexpressa o HER-2. Os esquemas de quimioterapia mais comumente associados ao trastuzumabe são as antraciclinas combinadas ou não ao taxano.

4.3 Tratamento recomendado para câncer metastático

A conduta terapêutica para CM metastático depende de vários fatores que incluem as características do paciente e do tumor, a localização da(s) metástase(s), a agressividade da doença, a resposta às terapias anteriores, o tempo desde a última exposição quimioterápica (inclusive hormonioterápica), os agentes antineoplásicos usados no passado e as suas doses cumulativas. O trastuzumabe, incorporado no SUS em 2017 (10), é recomendado em uso isolado ou associado, para a quimioterapia paliativa de 1ª linha de pacientes com CM com superexpressão de HER2 (em exame de IHQ com resultado de duas cruzes confirmado por técnica molecular ou de três cruzes) e metástase(s) visceral(ais) que não exclusivamente cerebral. Pode ser associado a paclitaxel, docetaxel, cisplatina, carboplatina, gencitabina, vinorelbina, capecitabina, 5-fluorouracila, doxorrubicina, epirrubicina, ciclofosfamida, metotrexato e outros antineoplásicos.

Ainda em 2017, a Conitec recomendou a incorporação do pertuzumabe no tratamento do CM HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento (11). O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga em um domínio extracelular distinto do trastuzumabe e previne sua dimerização com HER-3, o que pode resultar em parada de crescimento celular e apoptose. Dessa forma, os agentes terapêuticos de escolha para o tratamento de primeira linha do CM metastático HER2-positivo são o trastuzumabe e pertuzumabe, isolados ou em combinação, associados à quimioterapia com taxanos (11).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A tecnologia avaliada consiste na combinação fixa dos imunobiológicos pertuzumabe e trastuzumabe para administração por via subcutânea. O pertuzumabe e trastuzumabe apresentam ação complementar por se ligarem em diferentes sítios de ligação. O pertuzumabe se liga ao domínio de dimerização extracelular (subdomínio II) do HER2, que é necessário para a heterodimerização de HER2 com outros membros da família HER. Já o trastuzumabe se liga ao subdomínio IV do domínio extracelular da proteína HER2. Desta forma, ambos levam ao bloqueio do crescimento celular e de apoptose. Sendo essa tecnologia de combinação fixa indicada para câncer de mama HER2 positivo inicial e metastático (12). Mais detalhes são apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea
Nome comercial	Phesgo®
Apresentação	Solução injetável para administração subcutânea 600 mg pertuzumabe + 600 mg trastuzumabe em frasco-ampola com 10 ml

	1200 mg pertuzumabe + 600 mg trastuzumabe em frasco-ampola com 15 ml
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Fabricante	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	<p>Câncer de Mama Inicial Phesgo® está indicado, em combinação com quimioterapia*, para:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com elevado risco de recorrência (tanto para > 2 cm de diâmetro quanto para linfonodo positivo) como parte de um esquema terapêutico completo para o câncer de mama inicial. - Tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial com elevado risco de recorrência. <p>Câncer de Mama Metastático Phesgo® está indicado, em combinação docetaxel, para pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido tratamento prévio com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática.</p>
Indicação proposta	Adultos (idade ≥ 18 anos) com câncer de mama HER2-positivo metastático que não tenham recebido uma terapia prévia
Posologia e Forma de Administração	<p>Dose inicial: 1.200 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 30.000 unidades de hialuronidase em 15 mL (1.200 mg, 600 mg e 30.000 unidades/15 mL) - Administrar por via subcutânea durante aproximadamente 8 minutos</p> <p>Dose de manutenção: administrar a cada 3 semanas 600 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 20.000 unidades de hialuronidase em 10 mL (600 mg, 600 mg e 20.000 unidades/10 mL) - Administrar por via subcutânea durante aproximadamente 5 minutos</p> <p>Tratamento de Câncer de Mama Metastático Quando administrado com Phesgo®, a dose inicial de docetaxel recomendada é de 75 mg/m² administrada por via intravenosa. A dose pode ser escalonada até 100 mg/m², administrada a cada 3 semanas, se a dose inicial for bem tolerada. Phesgo® deve ser administrado até a progressão da doença ou toxicidade não manejável, o que ocorrer primeiro. Em pacientes que recebem Phesgo® para câncer de mama metastático juntamente com docetaxel, administrar docetaxel depois do Phesgo®.</p>
Patente	A patente da combinação com o pertuzumabe expirou em 23 de junho de 2020. No entanto, PHESGO ainda possui proteção de patente para o componente enzimático Halozyme (hialuronidase humana recombinada). A expiração da patente da Halozyme é 5 de março de 2024. Número da patente do Halozyme PI 0408116-1 B1

Fonte: Bula Phesgo® (pertuzumabe+trastuzumabe)) (12).

Contraindicações: Phesgo® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a pertuzumabe, ou trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula (12).

Advertências e Precauções: As principais recomendações acerca dos cuidados e precauções no uso do pertuzumabe+trastuzumabe (Phesgo®) são relatados na bula do fabricante do medicamento. É essencial avaliar e ponderar de maneira cuidadosa o risco cardíaco em relação à necessidade médica específica do paciente antes de optar pelo uso de Phesgo® em conjunto com uma antraciclina. Foram comunicados eventos pulmonares graves após a

comercialização do Phesgo®, e em algumas situações, esses eventos levaram a fatalidades. Indivíduos com dispneia em repouso decorrente de complicações relacionadas a malignidade avançada e comorbidades podem estar sujeitos a um aumento do risco de eventos pulmonares. A administração de Phesgo® a mulheres grávidas pode acarretar danos ao feto. Mulheres grávidas e aquelas com potencial reprodutivo devem ser informadas de que a exposição ao Phesgo® durante a gravidez ou nos 7 meses anteriores à concepção pode resultar em danos ao feto.(12).

Eventos adversos: A seguir, são listadas as reações adversas ($\geq 5\%$) em pacientes que receberam Phesgo® no estudo FeDeriCa (12):

- **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:** alopecia, pele seca, erupção cutânea, descoloração da unha, eritema, dermatite, distúrbio ungueal e síndrome de eritrodissetesia palmo-plantar.
- **Distúrbios gastrointestinais:** náusea, diarreia, estomatite, constipação, vômito, dispepsia, hemorroidas, dor abdominal superior, dor abdominal.
- **Distúrbios do sangue e do sistema linfático:** anemia, neutropenia, leucopenia, e neutropenia febril.
- **Distúrbios gerais e condições do local de administração:** astenia, fadiga, inflamação da mucosa, reação no local da injeção, pirexia, edema periférico, mal-estar, doença semelhante à gripe.
- **Distúrbios do sistema nervoso:** disgeusia, neuropatia sensorial periférica, dor de cabeça, neuropatia periférica, parestesia, tontura.
- **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:** mialgia, artralgia, dor nas costas, dor óssea, dor nas extremidades, espasmos musculares, dor musculoesquelética.
- **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** tosse, epistaxe, dispneia, rinorreia, infecções e infestações, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, paroníquia, infecção do trato urinário.
- **Infecções e infestações:** Infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, paroníquia, infecção do trato urinário.
- **Lesão, intoxicação e complicações do procedimento:** Dor relacionada ao procedimento, lesão cutânea por radiação, reação relacionada à infusão.
- **Distúrbios do metabolismo e da nutrição:** Apetite reduzido, hipocalemia.
- **Transtornos psiquiátricos:** Insônia.
- **Distúrbios oculares:** Aumento da lacrimação, olho seco.
- **Distúrbios vasculares:** rubor (12).

5.1 Preço proposto para incorporação

No dia 01 de maio de 2024, foram conduzidas buscas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (13), contudo não foram identificados registros referentes a tecnologia avaliada. Ainda, foram realizadas buscas na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (14) no mesmo dia, sendo que o custo anual do tratamento foi estimado conforme a posologia em bula e o preço unitário identificado. Essas informações estão apresentadas no Quadro a seguir.

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação de pertuzumabe e trastuzumabe SC	Preço unitário proposto pelo demandante ^a	Custo anual do tratamento - preço proposto ^b	PMVG 18% ^c	Custo anual do tratamento - PMVG 18% ^b	Preço praticado em compras públicas (SIASG)
- 600 MG + 600 MG SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 10 ML	R\$ 7.325,00	R\$ 137.845,00	R\$ 26.235,06	R\$ 485.701,76	Não identificado
- 1200 MG + 600 MG SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 15 ML	R\$ 13.320,00		R\$ 39.705,74		Não identificado

Fonte: Elaboração própria.

Nota: ^a Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê, considerando ICMS 18%; ^b Custo anual de 18 ciclos, considerando a posologia apresentada em bula (dose inicial: 1.200 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 30.000 unidades de hialuronidase em 15 mL; dose de manutenção: 600 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 20.000 unidades de hialuronidase em 10 mL a cada 3 semanas); ^c Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 1**.

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Adultos (idade ≥ 18 anos) com câncer de mama HER2-positivo metastático
Intervenção (tecnologia)	Combinação em dose fixa, para administração subcutânea, de pertuzumabe 1200 mg + trastuzumabe 600 mg SC - ataque, + pertuzumabe 600 mg e trastuzumabe 600 mg – manutenção*
Comparador	Combinação de pertuzumabe (840 mg por IV, + 420 mg IV) e trastuzumabe (8 mg/Kg IV, + 6 mg/Kg IV)*
Desfechos (Outcomes)	Desfechos de não inferioridade e bioequivalência - Resposta Patológica Completa (RPC); - Incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves. - Desfechos relatados pelos pacientes, relacionados a qualidade de vida. Desfechos de preferência dos pacientes - Proporção de pacientes que preferiram a via de administração SC em comparação à IV.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados e controlados e revisões sistemáticas com ou sem metanálises.

Fonte: Material do demandante (tópico 4.3, página 30 do dossiê)

Legenda: SC: subcutâneo; IV: intravenoso; HER-2: Human Epidermal growth factor Receptor-type 2.

Nota: *Associados ao tratamento quimioterápico.

A pergunta de pesquisa estabelecida pelo demandante foi: *“Para adultos (idade ≥ 18 anos) com câncer de mama HER2-positivo metastático, o uso da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe (SC) é tão eficaz e seguro (não inferioridade e bioequivalência) quando comparado à combinação de pertuzumabe e trastuzumabe IV? Além disso, a proporção de pacientes e profissionais de saúde que prefere a via de administração SC é maior do que a que preferem a via de administração IV?”*

Os critérios de elegibilidade dos estudos foram a inclusão de ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, utilizando como comparadores a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe (SC ou IV). Estudos observacionais, ensaios clínicos de braço único, revisões narrativas, relato ou séries de casos e estudos in vitro ou em modelo animal foram excluídos desta seleção.

As buscas em bases de dados eletrônicas do demandante foram conduzidas em 30 de outubro de 2023 nas bases dados The Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, Virtual Health Library (VHL – BVS) e EMBASE. Os termos de busca incluídos foram relacionados ao câncer de mama, trastuzumabe e pertuzumabe, sendo que no PubMed também foram incluídos termos relacionados ao receptor HER2 (figura 5 do dossiê). A revisão sistemática conduzida pelo demandante resultou na inclusão de dois ECR (**Figura 1**).

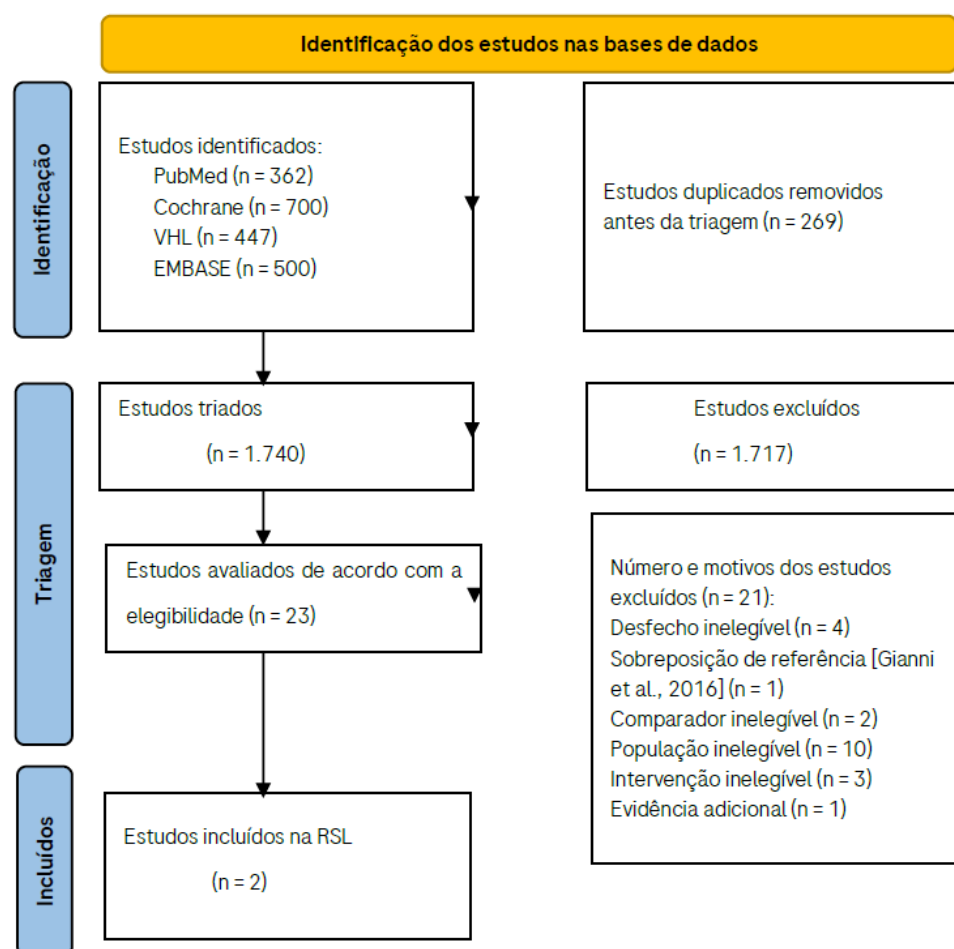


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante (Figura 5 do dossiê).

6.2 Evidências do NATS: busca e seleção de estudos

Com o objetivo de verificar se algum outro artigo relevante não foi identificado pelo proponente, uma nova busca por artigos científicos foi conduzida pelo NATS, em 18 de abril de 2024, nas mesmas bases utilizadas pelo demandante: CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials (<http://www.cochranelibrary.com>); MEDLINE: *United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health Medical Database*, por meio da interface PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>); Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) ([Portal Regional da BVS | Informação para Ação em Saúde \(bvssalud.org\)](http://portal.bvs.br)) e EMBASE (<https://www.embase.com>).

Nenhum tipo de filtro ou restrição quando à data de publicação dos registros foi utilizado. Os descritores utilizados referem-se à condição clínica dos pacientes (câncer de mama), à intervenção em estudo (trastuzumabe e pertuzumabe) e aos desenhos de estudo (revisões sistemáticas e ECR). A fim de deixar as buscas mais sensíveis, não foram utilizados descritores ou filtros quanto ao subtipo de câncer de mama, comparador ou desfechos (Apêndice 1).

Foi construída a seguinte pergunta de pesquisa: “O uso da associação fixa subcutânea de pertuzumabe e trastuzumabe para o tratamento metastático de câncer de mama HER2-positivo em primeira linha é eficaz e seguro quando comparado à combinação de pertuzumabe e trastuzumabe IV?”

Na **Tabela 2** a seguir, demonstra-se o acrônimo utilizado pelo NATS para definição da pergunta científica. O trastuzumabe associado ou não ao pertuzumabe já é utilizado no SUS como primeira linha de tratamento por administração intravenosa. No entanto, o objetivo deste parecer foi avaliar o uso subcutâneo em dose fixa da combinação do trastuzumabe e pertuzumabe. Dessa forma, foram mantidos os desfechos de preferência dos pacientes pela via de administração, mas foram considerados desfechos secundários.

Tabela 2. Questão de pesquisa proposta pelo NATS

População	Adultos (idade ≥ 18 anos) com câncer de mama HER2-positivo metastático
Intervenção (tecnologia)	Combinação em dose fixa, para administração subcutânea, de pertuzumabe 1200 mg + trastuzumabe 600 mg SC - ataque, + pertuzumabe 600 mg e trastuzumabe 600 mg – manutenção*
Comparador	Trastuzumabe (8 mg/Kg IV, + 6 mg/Kg IV) associado ou não ao pertuzumabe (840 mg por IV, + 420 mg IV) *
Desfechos (Outcomes)	<p>Desfechos primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida global - Sobrevida livre de progressão - Taxa de resposta - RPC - Eventos adversos graves e não graves <p>Desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descontinuação por eventos adversos - Desfechos relatados pelos pacientes, relacionados a qualidade de vida - Desfechos de preferência dos pacientes: proporção de pacientes que preferiram a via de administração SC em comparação à IV.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (fase II ou III)

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: IV: intravenoso; RPC: Resposta Patológica Completa; SC: subcutânea.

Nota: *Associados ao tratamento quimioterápico.

Em uma busca prévia feita pelo Nats, detectou-se que não havia estudos desenhados somente para a população metastática. Portanto, na elegibilidade e extração dos dados, foram incluídos estudos conduzidos em indivíduos com CM HER-2 positivo, visando a possibilidade de avaliar a não inferioridade da tecnologia avaliada. Essa conduta foi alinhada com a Secretaria-Executiva da Conitec.

Após a remoção das duplicatas, e etapa de triagem (seleção por título e resumo) e elegibilidade (leitura na íntegra), ambos conduzidos no web aplicativo Rayyan (Ouzzani et al., 2016), foram elegíveis 2 ECR para este PTC (**Figura 2**). O risco de viés dos ECR foi avaliado pela ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane (RoB 2.0) (16) e versão adaptada da ferramenta para avaliação da qualidade dos estudos crossover (17). Adicionalmente, os estudos excluídos na elegibilidade são mencionados no **Apêndice 2**.

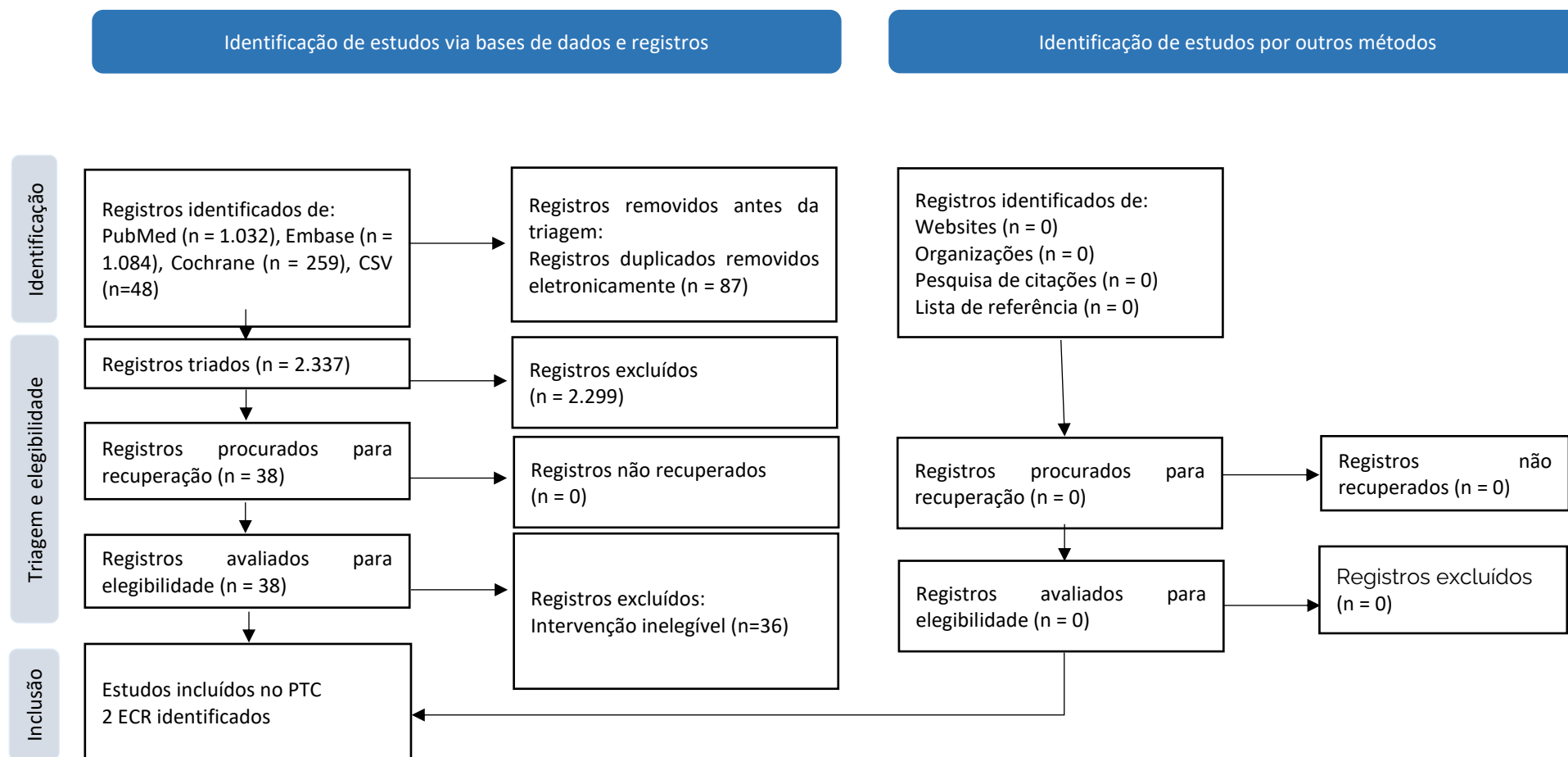


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos

Foram identificados dois ECR de não inferioridade: o FeDeriCa (18) e o PHranceSCA (19) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 3. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Autor, ano	Identificação do estudo	Delineamento	Número de centros	Alternativas comparadas	Posologia
Tan, 2021 (18)	FeDeriCa (NCT03493854)	ECR fase 3, aberto, multicêntrico, não inferioridade	106 centros em 19 países	Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV	<u>Pertuzumabe IV</u> : Dose de ataque: 840 mg, Dose de manutenção: 420 mg <u>Trastuzumabe IV</u> : Dose de ataque: 8 mg/kg, Doses de manutenção: 6 mg/kg ^a
				Pertuzumabe/Trastuzumabe SC	<u>Pertuzumabe e trastuzumabe SC</u> : 1200 mg e 600 mg em 15 mL, Dose de manutenção: 600 mg e 600 mg de em 10 mL ^a
O'Shaughnessy, 2021 (19)	PHranceSCA (NCT03674112)	ECR fase 2, aberto, multicêntrico, cruzado	40 centros em 17 países	Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV	<u>Pertuzumabe IV</u> : Dose de ataque: 840 mg, Dose de manutenção: 420 mg <u>Trastuzumabe IV</u> : Dose de ataque: 8 mg/kg, Doses de manutenção: 6 mg/kg ^b
				Pertuzumabe/Trastuzumabe SC	<u>Pertuzumabe e trastuzumabe SC</u> : 1200 mg e 600 mg em 15 mL, Dose de manutenção: 600 mg e 600 mg de em 10 mL ^b

Fonte: elaboração própria.

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IV: intravenoso; NCT: número no Clinical Trials; SC: subcutâneo.

Nota: ^a Administração a cada 3 semanas com quimioterapia neoadjuvante. ^b As doses de ataque só foram realizadas para pacientes que tinham 6 ou mais semanas desde sua última dose neoadjuvante.

O estudo FeDeriCa foi um estudo randomizado, aberto, multicêntrico, de fase III e de não inferioridade, que comparou pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (n=252) com a combinação fixa de pertuzumabe e trastuzumabe SC (n=248) como tratamento neoadjuvante e adjuvante. Para isso, foram elegíveis pacientes com idade ≥18 anos com status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1, câncer de mama HER2-positivo, operável, localmente avançado ou inflamatório em estágio II-IIIC com tumor primário com mais de 2 cm de diâmetro ou doença com linfonodo positivo, e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FeVe) ≥55% (18).

O estudo PHranceSCA, por sua vez, consistiu em um ECR de fase II, multicêntrico, aberto e cruzado que comparou a preferência entre pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea com as formulações separadas intravenosas. Foram elegíveis pacientes com idade ≥18 anos com câncer de mama HER2+ que receberam pertuzumabe, trastuzumabe e quimioterapia em contexto neoadjuvante e, posteriormente, foram submetidos a cirurgia (19).

Na **Tabela 4**, são descritas as características dos participantes dos ECR incluídos, respectivamente. A idade mediana e a funcionalidade dos participantes dos dois estudos são semelhantes, assim como a maior proporção de pacientes ECOG 0 (que variou de 87% a 93% entre os grupos) e estágio clínico II a III a (de 80 a 85%).

Tabela 4. Caracterização dos participantes dos estudos incluídos.

Autor, ano	Identificação do estudo	Alternativas comparadas	Nº de pacientes	ECOG N (%)	Idade Mediana (IIQ)	Estágio clínico de apresentação	Outras informações
Tan, 2021 (18)	FeDeriCa (NCT03493854)	Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV	252	0= 235 (93%) 1= 16 (6%) Desconhecido=1 (<1%)	49,0 (42,0 a 58,0)	II a IIIa: 202 (80%) IIIB a IIIa: 50 (20%)	Pré-menopausa: 144 (57%) Pós-menopausa: 106 (42%) Desconhecido: 2 (1%)
		Pertuzumabe/ Trastuzumabe SC	248	0= 227 (92%) 1= 19 (8%) Desconhecido=2 (1%)	52,0 (44,0 a 58,5)	II a IIIa: 202 (80%) IIIB a IIIa: 50 (20%)	Pré-menopausa: 144 (57%) Pós-menopausa: 106 (42%) Desconhecido: 2 (1%)
O'Shaughnessy, 2021 (19)	PHranceSCA (NCT03674112)	Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV à Pertuzumabe/ Trastuzumabe SC	80	0= 70 (87,5%) 1= 10 (12,5%)	48 (26 a 74)	II a IIIa: 68 (85%) IIIB a IIIa: 12 (15%)	<u>Esquema prévio:</u> Antraciclina mais taxanos: 55 (68,8%), Carboplatina+ taxanos: 22 (27,5%), Só taxanos: 3 (3,8%)
		Pertuzumabe/ Trastuzumabe SC à Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV	80	0= 70 (87,5%) 1= 10 (12,5%)	47 (22 a 80)	II a IIIa: 68 (85%) IIIB a IIIa: 12 (15%)	<u>Esquema prévio:</u> Antraciclina mais taxanos: 53 (66,3%), Carboplatina + taxanos: 23 (28,8%), Só taxanos: 4 (5,0%)

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: ECOG: *Eastern Cooperative Oncologic Group*; IIQ: intervalo interquartil; IV: intravenoso; N: número de participantes; NCT: número no Clinical Trials; SC: subcutâneo.

6.2.2 Síntese dos resultados

A avaliação dos efeitos da tecnologia teve como foco os resultados provenientes dos 2 ECR, ambos conduzidos em pacientes com CM HER2 positivo em tratamento neoadjuvante (o estudo FeDeriCa também inclui pacientes em tratamento adjuvante), conforme relatado no tópico anterior.

6.2.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida global e sobrevida livre de progressão

Estes desfechos não foram relatados nos estudos incluídos. No estudo FeDeriCa, é mencionado que o desfecho de sobrevida global e sobrevida livre de eventos serão abordados somente em um estudo futuro, quando os dados estiverem maduros (tempo de seguimento de 5 anos) (18).

Resposta patológica completa

No estudo FeDeriCa, este desfecho foi definido como erradicação da doença invasiva na mama e axila, conforme a avaliação do patologista, durante o momento da cirurgia. A associação em dose fixa de pertuzumabe e trastuzumabe por injeção subcutânea apresentou resultados comparáveis à administração destas tecnologias de forma isolada (18).

Adicionalmente, no estudo FeDeriCa, foi avaliado como desfecho exploratório pré-especificado “resposta clínica”, que foi definido, pelo investigador, como resposta completa, resposta parcial, doença estável ou doença progressiva, de acordo com a prática clínica de rotina por exame clínico ou mamografia.

Na tabela abaixo, é possível se verificar o resumo dos dados obtidos para os desfechos desejáveis.

Tabela 5. Desfechos reportados nos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Desfecho	Pertuzumabe IV e Trastuzumabe IV	Pertuzumabe/Trastuzumabe SC	Diferença/ RR
FeDeriCa (NCT03493854) (18)			
Resposta patológica completa	150/252 59,5% (IC 95% 52,3% a 65,6%)	148/248 59,7% (IC 95% 53,3% a 65,8%)	0,15 (IC 95% -8,67 a 8,97) RR 1,00 (IC 95% 0,86 a 1,15) ^a
Taxa de resposta clínica	215/252 (85%)	206/248 (83%)	RR 1,03 (IC 95% 0,95 a 1,11) ^a

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IC: intervalo de confiança; IV: intravenoso; RR risco relativo; SC: subcutâneo.

Nota: ^a Calculado pelos pareceristas do NATS

Desfechos relatados pelos pacientes (relacionados a qualidade de vida e preferência dos pacientes)

Com relação à preferência do paciente, 136 dos 160 pacientes (85,0%, IC 95% 78,5% a 90,2%) preferiram a via subcutânea à via intravenosa. Mais detalhes são apresentados na **Tabela 6** (19).

Tabela 6. Desfechos reportados pelos pacientes no ensaio clínico randomizado PHranceSCA (NCT03674112) (19)

Desfecho	Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV à Pertuzumabe/Trastuzumabe SC	Pertuzumabe/Trastuzumabe SC à Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV	Todos os pacientes
Preferência do paciente			
SC	70/80 (87,5%)	66 (82,5%)	136/160 (85,0%)
IV	10/80 (12,5%)	12 (15,0%)	22/160 (13,8%)
Sem preferência	0/80	2/80 (2,5%)	2 (1,3%)
Principais razões para a preferência—SC^a			
Sente-se menos angustiado emocionalmente	21/143 (14,7%)	25/139 (18,0%)	46/282 (16,3%)
Requer menos tempo na clínica	60/143 (42,0%)	59/139 (42,4%)	119/282 (42,2%)
Nível mais baixo de dor no local da injeção	14/143 (9,8%)	18/139 (12,9%)	32/282 (11,3%)
Sente-se mais confortável durante a administração	41/143 (28,7%)	32/139 (23,0%)	73/282 (25,9%)
Outro motivo	7/143 (4,9%)	5/139 (3,6%)	12/282 (4,3%)
Principais razões para a preferência—IV^a			
Sente-se menos angustiado emocionalmente	3/17 (17,6%)	4/25 (16,0%)	7/42 (16,7%)
Requer menos tempo na clínica	1/17 (5,9%)	1/25 (4,0%)	2/42 (4,8%)
Nível mais baixo de dor no local da injeção	4/17 (23,5%)	7/25 (28,0%)	11/42 (26,2%)
Sente-se mais confortável durante a administração	8/17 (47,1%)	6/25 (24,0%)	14/42 (33,3%)
Outro motivo	1/17 (5,9%)	7/25 (28,0%)	8/42 (19,0%)

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

Nota: ^a O n refere-se ao número de respostas e não de pacientes.

6.2.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os efeitos indesejáveis priorizados neste PTC foram os eventos adversos graves e não graves e descontinuação por eventos adversos. Na **Tabela 7**, apresenta-se os resultados referentes aos EA gerais e classificados como grau 3 ou superior pela versão 4 do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (20).

No estudo FeDeriCa (18), os eventos adversos mais comuns foram alopecia (70% vs 77%), náusea (60% vs 59%) e diarreia (55% vs 58%). Ainda, as reações relacionadas à infusão/administração dentro de 24 horas foram maiores no grupo

do tratamento subcutâneo do que do intravenoso (17,3% vs 13,5%). Os eventos adversos de grau 3-4 mais comuns que ocorreram em 5% ou mais dos pacientes foram neutropenia (13% vs 14%), diminuição da contagem de neutrófilos (12% vs 11%), neutropenia febril (6% vs 6%), diarreia (5% vs 7%) e diminuição contagem de leucócitos (7% vs 4%) (18).

Já no estudo PHranceSCA (19), a maioria dos eventos foi de grau 1/2. Os eventos mais comuns (em $\geq 5\%$ dos pacientes) foram lesão cutânea por radiação, reação no local da injeção, diarreia, fadiga, artralgia, cefaleia, mialgia, erupção cutânea e dor óssea. Anafilaxia e reações de hipersensibilidade foram relatadas em 4/160 pacientes, sendo todos referentes à administração subcutânea.

As taxas de eventos antes e após a troca foram semelhantes (ciclos 1–3 IV \rightarrow ciclos 4–6 SC: 78% \rightarrow 73%; ciclos 1–3 SC \rightarrow ciclos 4–6 IV: 78% \rightarrow 64%). Somente dois pacientes interromperam o tratamento por causa de eventos, sendo um devido à redução da fração de ejeção com a injeção SC e outro devido à recidiva da doença durante a continuação (19).

Tabela 7. Eventos adversos reportados nos ensaios clínicos randomizados

Estudo	Pertuzumabe IV e Trastuzumabe IV	Pertuzumabe/ Trastuzumabe SC	RR (IC 95%)
EA qualquer			
FeDeriCa (NCT03493854) (18)	251/252 (99,6%)	248/248 (100%)	RR 0,97 (IC 95% 0,78 a 1,20)*
PHranceSCA (NCT03674112) (19)	113/160 (70,6%)	120/160 (75,0%)	
EA grau ≥ 3			
FeDeriCa (NCT03493854) (18)	133/252 (52,8%)	121/248 (48,8%)	RR 1,09 (IC 95% 0,92 a 1,29*
PHranceSCA (NCT03674112) (19)	6/160 (3,8%)	4/160 (2,5%)	
EART grau ≥ 3			
FeDeriCa (NCT03493854) (18)	25/252 (10%)	26/248 (10%)	RR 0,95 (IC 95% 0,56 a 1,59)*
EA graves			
FeDeriCa (NCT03493854) (18)	45/252 (17,9%)	40/248 (16,1%)	RR 1,34 (IC 95% 0,62 a 2,91)*
PHranceSCA (NCT03674112) (19)	6/160 (3,8%)	2/160 (1,3%)	
EA que levaram à descontinuação			
FeDeriCa (NCT03493854) (18)	7/252 (2,8%)	6/248 (2,5%)	RR 1,15 (IC 95% 0,39 a 3,37)*
EA que levaram à óbito			
FeDeriCa (NCT03493854) (18)	1/252 (0,4%) ^a	1/248 (0,4%) ^b	RR 0,98 (IC 95% 0,06 a 15,65)*
Evento primário cardíaco ^c			
FeDeriCa (NCT03493854) (18)	0/252 (0%)	2/248 (0,8%)	RR 0,20 (IC 95% 0,01 a 4,08)*
Evento secundário cardíaco ^e			
FeDeriCa (NCT03493854) (18)	9/252 (3,6%)	4/248 (1,6%)	RR 2,21 (IC 95% 0,69 a 7,10)*

Fonte: elaboração própria.

Legenda: EA: eventos adversos; EART: eventos adversos relacionados ao tratamento.

Nota: ^a A causa foi sepse urinária - não relacionado ao tratamento; ^b A causa foi infarto agudo do miocárdio - não relacionado ao tratamento; ^c Evento primário cardíaco foi definido como incidência de reduções sintomáticas da fração de ejeção (isto é, insuficiência cardíaca) da classe III ou IV da New York Heart Association (NYHA) e uma queda na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de

10 pontos percentuais ou mais em relação ao valor basal e para um valor absoluto de menos de 50% e morte cardíaca; ^d Evento secundário cardíaco identificado como disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática ou levemente sintomática (insuficiência cardíaca classe II da NYHA), definida como uma diminuição na FEVE de 10 pontos percentuais ou mais para uma FEVE absoluta inferior a 50%, confirmada por uma segunda avaliação. * calculado pelos pareceristas do Nats

6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR

Para avaliar o risco de viés dos ECR incluídos na revisão sistemática, utilizou-se a ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane (16) (**Tabela 8**), sendo adotada também a versão adaptada da ferramenta para avaliação da qualidade de estudos *crossover* (17) (**Tabela 9**).

O domínio que foi considerado como incerto no risco de viés foi o domínio sobre o processo de randomização (D1) e domínio relativo a vieses de efeitos potenciais de transferência (*carryover effect*) (DS) para o estudo de O'Shaughnessy, 2021 (19). Isso por ser um estudo aberto e desfechos subjetivos, e também pelo estudo não relatar a existência de um período de *washout* entre os períodos avaliados, respectivamente.

Tabela 8. Avaliação do risco de viés (RoB 2) dos ensaios clínicos randomizados, segundo desfechos avaliados.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Tan, 2021 (18)	Pertuzumabe/Trastuzumabe SC	Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV	Resposta patológica completa						
Tan, 2021 (18)	Pertuzumabe/Trastuzumabe SC	Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV	EA graves						
Tan, 2021 (18)	Pertuzumabe/Trastuzumabe SC	Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV	EA gerais						

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IV: intravenoso; SC: subcutâneo. D1: domínio relativo a vieses do processo de randomização; D2: domínio relativo a vieses de desvios da intervenção; D3: domínio relativo a vieses de dados incompletos; D4: domínio relativo a vieses de mensuração do desfecho; D5: domínio relativo a vieses de reporte de resultado; IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

baixo risco; Algumas preocupações (*some concerns*); alto risco

Tabela 9. Avaliação do risco de viés (RoB 2) de ensaios clínicos randomizados *crossover*, segundo desfechos avaliados.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	DS	D2	D3	D4	D5	Overall
O'Shaughnessy, 2021 (19)	Pertuzumabe/Trastuzumabe SC à Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV	Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV à Pertuzumabe/Trastuzumabe SC	Preferência do paciente							
O'Shaughnessy, 2021 (19)	Pertuzumabe/Trastuzumabe SC à Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV	Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV à Pertuzumabe/Trastuzumabe SC	EA graves							
O'Shaughnessy, 2021 (19)	Pertuzumabe/Trastuzumabe SC à Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV	Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV à Pertuzumabe/Trastuzumabe SC	EA gerais							

Fonte: elaboração própria.

Legenda: D1: domínio relativo a vieses do processo de randomização; D5: domínio relativo a vieses de efeitos potenciais de transferência (*carryover effect*); D2: domínio relativo a vieses de desvios da intervenção; D3: domínio relativo a vieses de dados incompletos; D4: domínio relativo a vieses de mensuração do desfecho; D5: domínio relativo a vieses de reporte de resultado; IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

 , baixo risco;  Algumas preocupações (*some concerns*);  alto risco

6.2.5 Certeza da evidência (GRADE)

A certeza geral do conjunto das evidências foi avaliada pela ferramenta GRADE (21), sendo conduzida para os seguintes desfechos: resposta patológica completa, eventos adversos graves, preferência do paciente e eventos adversos gerais. Ao comparar a combinação fixa subcutânea com as tecnologias intravenosas, a certeza da evidência foi classificada como moderada para o desfecho de resposta patológica completa e baixa para preferência do paciente, eventos adversos gerais e graves. As causas de rebaixamento da certeza da evidência foram decorrentes do risco de viés (atribuído principalmente aos domínios de randomização e domínio suplementar sobre tempo de *washout* para estudos crossover) e da evidência indireta (estudos contemplando pacientes não metastáticos, em uso de terapia neoadjuvante e adjuvante) (**Quadro 3**).

Quadro 3. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre pertuzumabe IV + trastuzumabe IV versus pertuzumabe/trastuzumabe SC dose fixa

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância do desfecho
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	SC	IV	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Resposta patológica completa												
1	ECR	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	150/252 (59,5%)	148/248 (59,7%)	RR 1,00 (0,86 para 1,15)	0 menos por 1.000 (de 84 para menos para 90 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Preferência do paciente												
1	ECR	grave ^b	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	136/160 (85,0%)	22/160 (13,8%)	RR 6,18 (4,17 para 9,16)	712 mais por 1.000 (de 436 mais para 1.000 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos graves												
2	ECR	grave ^b	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	1) 252 2) 160	1) 248 2) 160	RR 1.34 (0,62 para 2,91)	35 mais por 1.000 (de 39 menos para 197 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos gerais												
2	ECR	grave ^b	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	7/252 (2,8%)	6/248 (2,4%)	RR 1,15 (0,39 para 3,37)	4 mais por 1.000 (de 15 menos para 57 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

ECR: ensaio clínico randomizado; **IC:** intervalo de confiança; **RR:** risco relativo.

Explicação: a. Pacientes com tratamento neoadjuvante/adjuvante. b. Risco de viés moderado atribuído principalmente ao domínio D1 (vieses do processo de randomização) e ao domínio DS (vieses de efeitos potenciais de transferência).

6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Comparado às tecnologias administradas via endovenosa, nota-se que pertuzumabe/trastuzumabe SC dose fixa demonstrou ser não inferior estatisticamente para o desfecho de eficácia resposta patológica completa. Além disso, a tecnologia combinada de dose fixa demonstrou ser tão segura quanto as tecnologias IV para os desfechos avaliados (eventos adversos gerais, grau 3 a 5, eventos adversos graves e descontinuação por evento adverso).

Ainda, o estudo de O'Shaughnessy (19) mostrou que os pacientes relataram maior preferência para a administração subcutânea principalmente por requerer menos tempo na clínica (42,2%), e menor dor no local da injeção (25,9%).

É importante destacar que a avaliação do risco de viés foi considerada baixa para os desfechos resposta patológica completa, EA gerais e graves. Enquanto, para o desfecho de preferência do paciente, o risco de viés foi incerto, devido ao desenho de estudo e a falta de clareza do período do *wash out*. Já a confiança da evidência, mensurada pelo GRADE para os desfechos avaliados, foi classificada como moderada a baixa (domínio: risco de viés e evidência indireta).

Desta forma, os achados da revisão sistemática conduzida neste parecer sugerem que a tecnologia administrada via subcutânea pode ser uma alternativa para esta população-alvo.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Análise de custo-minimização

No **Quadro 4**, são apresentadas as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas do NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (22).

Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-minimização	Adequado. Com base nos dados apresentados, a tecnologia avaliada não é inferior à tecnologia atual.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Combinação em dose fixa, para administração subcutânea, de pertuzumabe 1200 mg + trastuzumabe 600 mg SC (ataque) + pertuzumabe 600 mg e trastuzumabe 600 mg (manutenção)	Adequado. Entretanto, destaca-se que parte destes pacientes podem estar utilizando trastuzumabe isoladamente (associado a quimioterapia convencional) (Relatório de Recomendação nº 286/2017 (23). Estes pacientes não foram avaliados no atual

	Vs combinação de pertuzumabe (840 mg por IV, + 420 mg IV) e trastuzumabe (8 mg/Kg IV, + 6 mg/Kg IV)	relatório pois foram previamente avaliados no relatório de recomendação do pertuzumabe (Relatório de recomendação nº 319/2017) (24).
População em estudo e Subgrupos	Não foi aplicado	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Não se aplica	Adequado, por ser uma análise de custo-minimização.
Horizonte temporal	1 ano	Adequado.
Taxa de desconto	Não aplicado	Adequado. Considerando ser um horizonte temporal curto, estando de acordo com o recomendado na diretriz de avaliação econômica
Perspectiva da análise	SUS	Adequado.
Medidas da efetividade	Não se aplica	Adequado, por ser uma análise de custo-minimização.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não se aplica	Adequado, por ser uma análise de custo-minimização.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foi realizado microcusteio. Busca dos custos em bancos de dados do SUS.	Parcialmente adequado. A precificação do comparador (Trastuzumabe) não foi estabelecida pelo menor preço no Banco de preços em saúde (BPS).
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	Adequado.
Método de modelagem	Não se aplica	Adequado, por ser uma análise de custo-minimização.
Pressupostos do modelo	O pressuposto apresentado foi com relação ao cálculo do microcusteio.	Adequado. Apesar de ter sido feito o microcusteio para o sistema privado, o demandante relatou ter adaptado para o cenário do SUS.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística	Adequado. Além disso, os pareceristas do NATS realizaram análises complementares, conduzindo análise de sensibilidade determinística, análises em diferentes cenários e análise probabilística.

Devido às evidências clínicas apresentadas pelo demandante, considerou-se que as tecnologias apresentavam eficácia semelhante, e assim foi conduzida uma análise de custo-minimização. Nesta análise, foi feita a comparação do custo do tratamento pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV para pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha em um horizonte temporal de 12 meses (correspondente a 18 ciclos).

A perspectiva adotada foi a do SUS. Na análise, foram incluídos somente custos diretos, tanto relacionado às tecnologias avaliadas, quanto ao custo da administração e de possíveis eventos relacionados. O custo proposto pelo demandante para a intervenção foi de R\$ 13.586 para a apresentação de 1200 mg + 600 mg/15 mL e de R\$ 7.375,20 para a apresentação de 600 mg + 600 mg/10 mL. Estes preços correspondem a aproximadamente 62% e 22% do valor PMVG 18% da tecnologia (busca realizada pela empresa em dezembro de 2023 pelo demandante: R\$ 21.682,20 e 32.915,20, respectivamente). Já os preços dos comparadores, foram obtidos pelo banco de preço em saúde (BPS) e, para o preço do trastuzumabe 150mg, o demandante considerou contratos entre a Celltrion e Modena feitos por meio de pregão eletrônico nº 56/2023 (preço unitário R\$ 426,09 – percentual de compra 75%) e uma cota para Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) de trastuzumabe (preço unitário R\$ 975,69 – percentual de compra 25%), estimando que este é o percentual da tecnologia nos centros. Dessa forma, chegou a um preço ponderado por unidade de trastuzumabe 150mg de R\$ 563,49. Para a estimativa dos custos dos tratamentos, foi considerada a posologia apresentada em bula das avaliadas (12,25,26). Ainda, foi somado o custo de administração das tecnologias levantados por microcusteio e foi considerado que 90% dos pacientes passam por implante de cateter, sendo incluído este custo no modelo conforme valores do SIGTAP.

O resultado obtido na análise de custo-minimização do demandante, para um horizonte temporal de 12 meses (18 ciclos), demonstrou que a via subcutânea é mais econômica do que a via intravenosa (diferença R\$ 1.059), conforme apresentado na **Tabela 10**. Adicionalmente, a análise de sensibilidade apresentou resultado similar, em que a intervenção (pertuzumabe/trastuzumabe SC) foi mais econômica que o comparador (pertuzumabe IV + trastuzumabe IV) (variou-se o custo de administração).

Tabela 10. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

Tecnologia	Custo ataque	Custo manutenção	Custo tratamento anual
Comparador	R\$ 13.646	R\$ 125.445	R\$ 139.091
Intervenção	R\$ 13.395	R\$ 124.693	R\$ 138.032
Diferença	-R\$ 307	-R\$ 752	-R\$ 1.059

Fonte: Tabela 22, página 63 do material do demandante

Ainda, o demandante conduziu uma análise de sensibilidade, variando o custo de administração inserido no modelo (cenário alternativo). Para isso, o demandante considerou o custo de administração apresentado no relatório de recomendação de carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro (26). Os valores obtidos no modelo, considerando o custo de infusão subcutânea de R\$ 158,24 e dos comparadores de R\$ 316,48 (por serem 2 tecnologias), são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 11. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante (Cenário alternativo).

Tecnologia	Custo ataque	Custo manutenção	Custo tratamento anual
Comparador	R\$ 13.828,98	R\$ 143.328	R\$ 157.157
Intervenção	R\$ 13.478	R\$ 127.215	R\$ 140.693
Diferença	-R\$ 350,74	-R\$ 16.113	-R\$ 16.463

Fonte: Tabela 23, página 64 do material do demandante

7.1.1. Análise de custo-minimização do NATS

Foi conduzida uma avaliação econômica por meio de uma análise de custo-minimização para estimar o uso de pertuzumabe/trastuzumabe SC dose fixa comparado à pertuzumabe IV + trastuzumabe, para o tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha.

Considerou-se que as evidências clínicas demonstraram que a tecnologia avaliada é não inferior à terapia combinada de pertuzumabe IV + trastuzumabe IV. Para isto, foram incluídos somente custos diretos, compostos por custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados ao tratamento e ao monitoramento do tratamento dos pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha, seguindo as recomendações das DDT de câncer de mama de 2019 (6). A perspectiva adotada foi a do SUS.

Assumiu-se, como horizonte temporal, um período de 1 ano. Como a tecnologia é administrada a cada 3 semanas, este horizonte temporal correspondeu a 18 ciclos de tratamento. Adicionalmente, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica do Ministério da Saúde (27), não foi aplicada a taxa de desconto de 5% para custos e desfechos, pelo curto tempo considerado.

O custo da tecnologia avaliada (pertuzumabe/trastuzumabe SC) foi estabelecido conforme proposta do demandante (apresentado na página 58 do material do demandante). Já os valores dos comparadores (pertuzumabe IV e trastuzumabe IV) foram estabelecidos com base no menor preço unitário encontrado no Banco de Preços em Saúde em maio de 2024. Cabe destacar que o valor de trastuzumabe 150 mg foi definido ainda, conforme menor custo unitário (R\$ 426,90, correspondente a 60% das aquisições) e do valor obtido da parceria para o desenvolvimento produtivo (PDP) (R\$ 897,18, correspondente a 40% das aquisições), totalizando um valor ponderado de R\$ 614,53 para a tecnologia. Adicionalmente, foram levantados custos relacionados ao tratamento, como o manejo da infusão das tecnologias e custo do monitoramento terapêutico. Estes valores foram extraídos do SIGTAP. Os custos imputados no modelo estão apresentados, de forma detalhada, na tabela a seguir.

Tabela 12. Custos incluídos nas análises econômicas

Tecnologia	Código SigTap/ Código BR	Custo unitário	Custo total por ciclo	Fonte custo
Custo da intervenção– Pertuzumabe/trastuzumabe SC				
Pertuzumabe/Trastuzumabe SC – dose de ataque	NA	R\$ 13.320,00	R\$13.320,00 ^a	Material demandante e Bula
Pertuzumabe/TrastuzumabeSC - Dose de manutenção	NA	R\$ 7.325,00	R\$124.525,00 ^a	Material demandante e Bula
Custo do comparador – Pertuzumabe IV + Trastuzumabe IV				
Pertuzumabe IV - Dose de ataque	BR0427532	R\$ 5.629,27	R\$11.258,54 ^c	BPS/SIASG e Bula
Pertuzumabe IV - Dose de manutenção	BR0427532	R\$ 5.629,27	R\$95.697,59 ^c	BPS/SIASG e Bula
Trastuzumabe IV - Dose de ataque	BR0295303	R\$ 614,53	R\$2.458,12 ^{d, e}	BPS/SIASG e Bula
Trastuzumabe IV - Dose de manutenção	BR0295303	R\$ 614,53	R\$31.341,03 ^{d, e}	BPS/SIASG e Bula
Administração dos medicamentos				
Administração de medicamentos por via subcutânea (SC)	03.01.10.022-5	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP
Administração de medicamentos por via endovenosa	03.01.10.019-5	R\$ 0,00	R\$0,00	SIGTAP
Custo do monitoramento ^f				
Tomografia computadorizada (TC)	02.06.02.003-1	R\$ 136,41	R\$788,15	SIGTAP
Ecocardiograma	02.11.02.003-6	R\$ 5,15	R\$22,32	SIGTAP
Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.007-2	R\$ 10,00	R\$57,78	SIGTAP
Cuidado em saúde	03.03.13.006-7	R\$ 71,65	R\$413,98	SIGTAP

Fonte: elaboração própria.

Legenda: BPS: Banco de Preços em Saúde. NA: Não se aplica; SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

Nota: ^a Custo anual considerando a posologia apresentada em bula (dose inicial: 1.200 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 30.000 unidades de hialuronidase em 15 mL; dose de manutenção: 600 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 20.000 unidades de hialuronidase em 10 mL a cada 3 semanas) (12); ^b Foi considerado a probabilidade do paciente apresentar evento adverso grave conforme estudo de Tan, 2021 (18); ^c Custo estabelecido conforme a posologia apresentada em bula (Dose de ataque: 840 mg, e dose de manutenção 420 mg a cada 3 semanas) (25); ^d Custo estabelecido conforme a posologia apresentada em bula (Dose de ataque: 8 mg/kg, e dose de manutenção 6 mg/kg a cada 3 semanas) (25); ^e Dose calculada conforme peso médio (65 kg) (28–30) de mulheres com idade de aproximadamente 50 anos (idade relatada nos estudos incluídos na revisão sistemática) (27–29); ^f Frequência estabelecida de acordo com a DDT de câncer de mama (6).

Adicionalmente, foram realizadas duas análises, com base nos valores apresentados pelo demandante para a infusão. Uma das análises considerou os valores obtidos pelo demandante por microcusteio para a infusão, e, na outra análise, o valor da administração foi estabelecido conforme o relatório de recomendação de carboximaltose (31).

O resultado das análises de custo-minimização, para o horizonte temporal de 12 meses (18 ciclos), demonstrou que a intervenção subcutânea dose fixa apresenta menor custo total de tratamento comparado ao pertuzumabe e trastuzumabe administrados via IV (

Tabela 13).

Tabela 13. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo NATS comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC com pertuzumabe IV + trastuzumabe IV.

Cenário	Custo do comparador	Custo da intervenção	Diferença
Análise principal (conforme valores extraídos no SIGTAP)	R\$ 141.169	R\$ 138.259	- R\$ 2.910
Análise considerando o custo de infusão calculado por microcusteio pelo demandante	R\$ 142.312	R\$ 138.446	- R\$ 3.866
Análise considerando o custo de infusão apresentado no relatório de carboximaltose	R\$ 146.866	R\$ 141.107	- R\$ 5.758

Fonte: Elaboração própria.

Ainda, foi conduzida análise de sensibilidade probabilística, variando de -R\$ 55,3 mil a R\$ 58,9 mil, e uma análise determinística, variando os parâmetros conforme apresentado na **Tabela 14**.

Tabela 14. Parâmetros incluídos na análise determinística conduzida pelo NATS.

Parâmetro	Valor determinístico	Variação (mínimo/máximo)	Fonte
Fator correção	1	1 / 2,8	DGITS
Preço Pertuzumabe/Trastuzumabe SC (1200 mg e 600 mg/15 mL)	R\$ 13.320,00	R\$10.656 / R\$15.984	Demandante
Preço Pertuzumabe/Trastuzumabe SC (600 mg e 600 mg/10 mL)	R\$ 7.325,00	R\$ R\$5.860 / R\$8.790	Demandante
Preço Pertuzumabe IV	R\$ 5.629,27	R\$4.503 / R\$ 6.755	BPS
Preço Trastuzumabe IV - PDP	R\$ 897,18	R\$ 717 / 1076	PDP
Preço Trastuzumabe IV - BPS	R\$ 426,09	R\$ 341 / R\$ 511	BPS
Probabilidade aquisição trastuzumabe - PDP	40%	0% / 100%	Ministério da Saúde
Peso médio mulheres (kg)	65	52 / 78	WHO, IBGE
Administração de medicamentos por via subcutânea (SC) - (Cenário: custos de infusão obtidos no SIGTAP)	R\$ 0,00	----	Sigtap (03.01.10.022-5)
Administração de medicamentos por via intravenosa (IV) - (Cenário: custos de infusão obtidos no SIGTAP)	R\$ 0,00	----	Sigtap (03.01.10.019-5)
Administração de medicamentos por via subcutânea (SC) - (Cenário: custos de infusão estabelecidos pelo RR de carboximaltose)	R\$ 158,24	R\$ 126 / 190	Relatório carboximaltose
Administração de medicamentos por via intravenosa (IV) - (Cenário: custos de infusão estabelecidos pelo RR de carboximaltose)	R\$ 316,48	R\$ 253 / 380	Relatório carboximaltose
Administração de medicamentos por via subcutânea (SC) - -> dose de ataque - (Cenário: custos de infusão obtidos por microcusteio – calculado pelo demandante)	R\$ 18,81	15,048 / 22,572	Demandante
Administração de medicamentos por via subcutânea (SC) - -> dose de manutenção - (Cenário: custos de infusão obtidos por microcusteio – calculado pelo demandante)	R\$ 9,90	7,92 / 11,88	Demandante
Administração de medicamentos por via intravenosa (IV) - -> dose de ataque - (Cenário: custos de infusão obtidos por microcusteio – calculado pelo demandante)	R\$ 133,65	106,92 / 160,38	Demandante

Administração de medicamentos por via intravenosa (IV) - -> dose de manutenção - (Cenário: custos de infusão obtidos por microcusteio – calculado pelo demandante)	R\$ 59,40	47,52 / 71,28	Demandante
Custo Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	R\$ 71,65	R\$ 57 / R\$ 86	Sigtap (03.03.13.006-7)
Custo Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00	R\$ 8,00 / R\$ 12,00	Sigtap (03.01.01.007-2)
Custo Eventos adversos grau ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico)	R\$ 45,93	R\$ 36,74 / R\$ 55,11	Sigtap (03.04.10.001-3)
Custo Tomografia computadorizada	R\$ 136,41	R\$ 109,13 / R\$ 163,69	Sigtap (02.06.02.003-1)
Custo Eventos adversos grau ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico)	R\$ 45,93	R\$ 36,74 / R\$ 55,12	Sigtap (03.04.10.001-3)
Probabilidade cateter - IV	0%	0 / 90%	Demandante
Custo cateter	R\$ 550,13	R\$ 440,10 / R\$ 660,16	Demandante

Fonte: Elaboração própria.

Ambas as análises evidenciaram que os preços das tecnologias avaliadas e a proporção de aquisição do trastuzumabe via PDP são os parâmetros que mais impactam no modelo (**Figura 3, 4 e 5**). Ainda, destaca-se que, ao considerar que 100% do trastuzumabe seriam adquiridos com o valor apresentado no BPS (R\$ 426,09), os resultados seriam de custo incremental de R\$ 7.454, R\$ 6.498 e R\$ 4.606, considerando o custo de infusão obtido no Sigtap, microcusteio pelo demandante e valor apresentado no relatório de carboximaltose, respectivamente (destacados em azul escuro na **Figura 3, 4 e 5**).

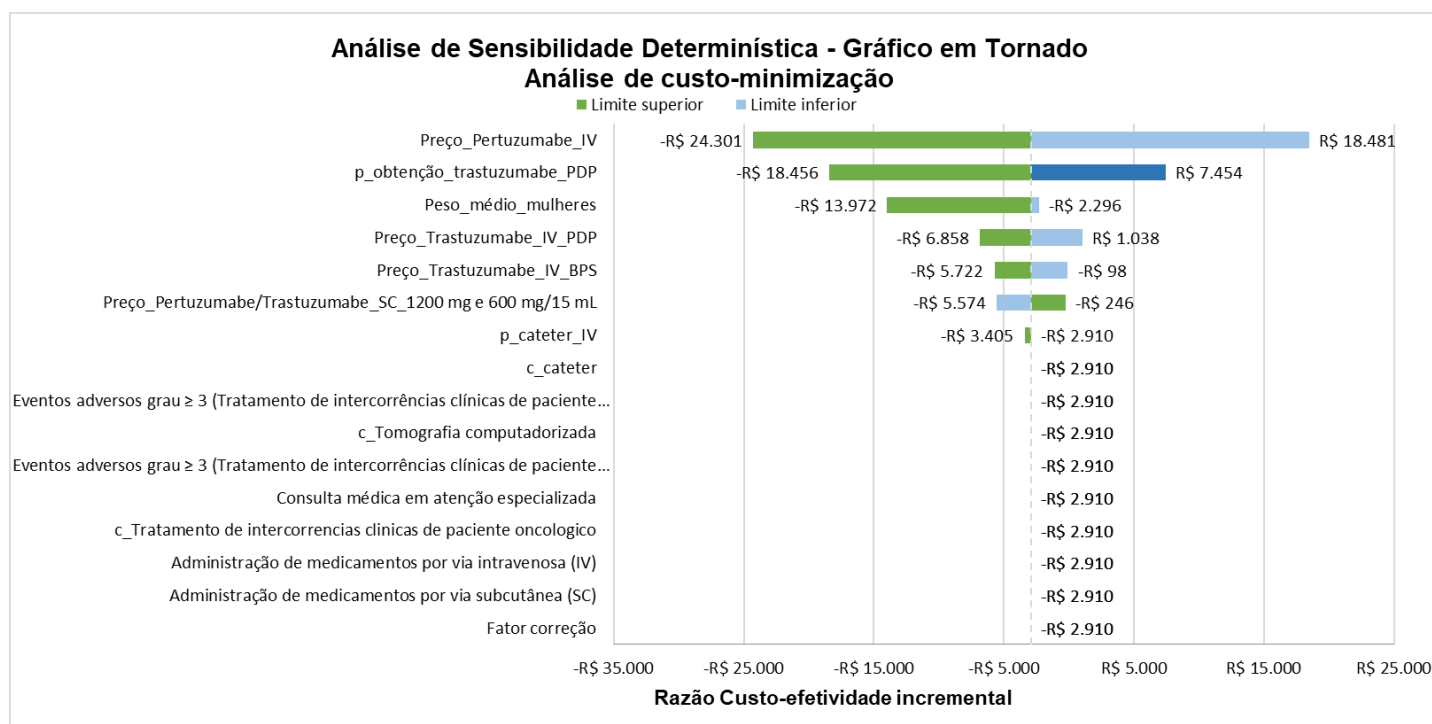


Figura 3. Diagrama de tornado da análise de custo-minimização comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (Cenário: custos de infusão obtidos no SIGTAP).

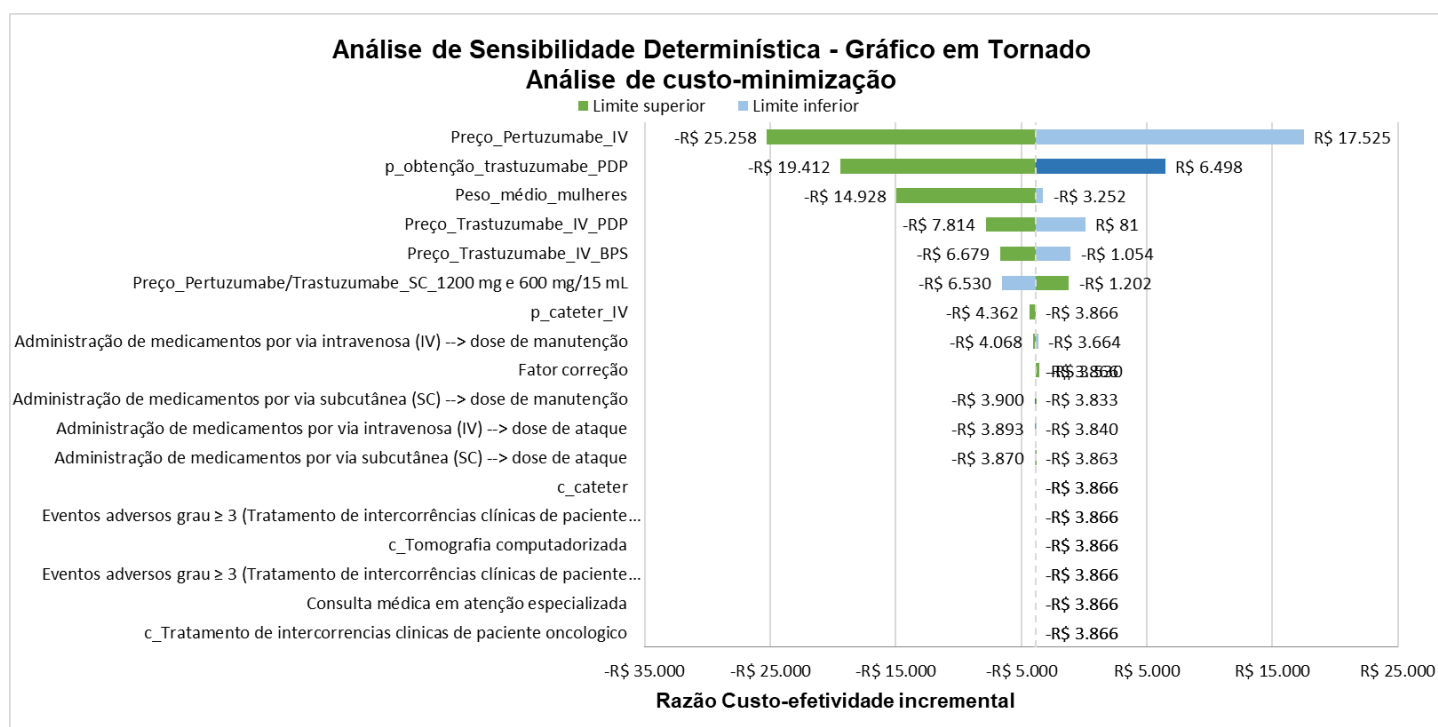


Figura 4. Diagrama de tornado da análise de custo-minimização comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (Cenário: custos de infusão obtidos por microcusteio – calculado pelo demandante).

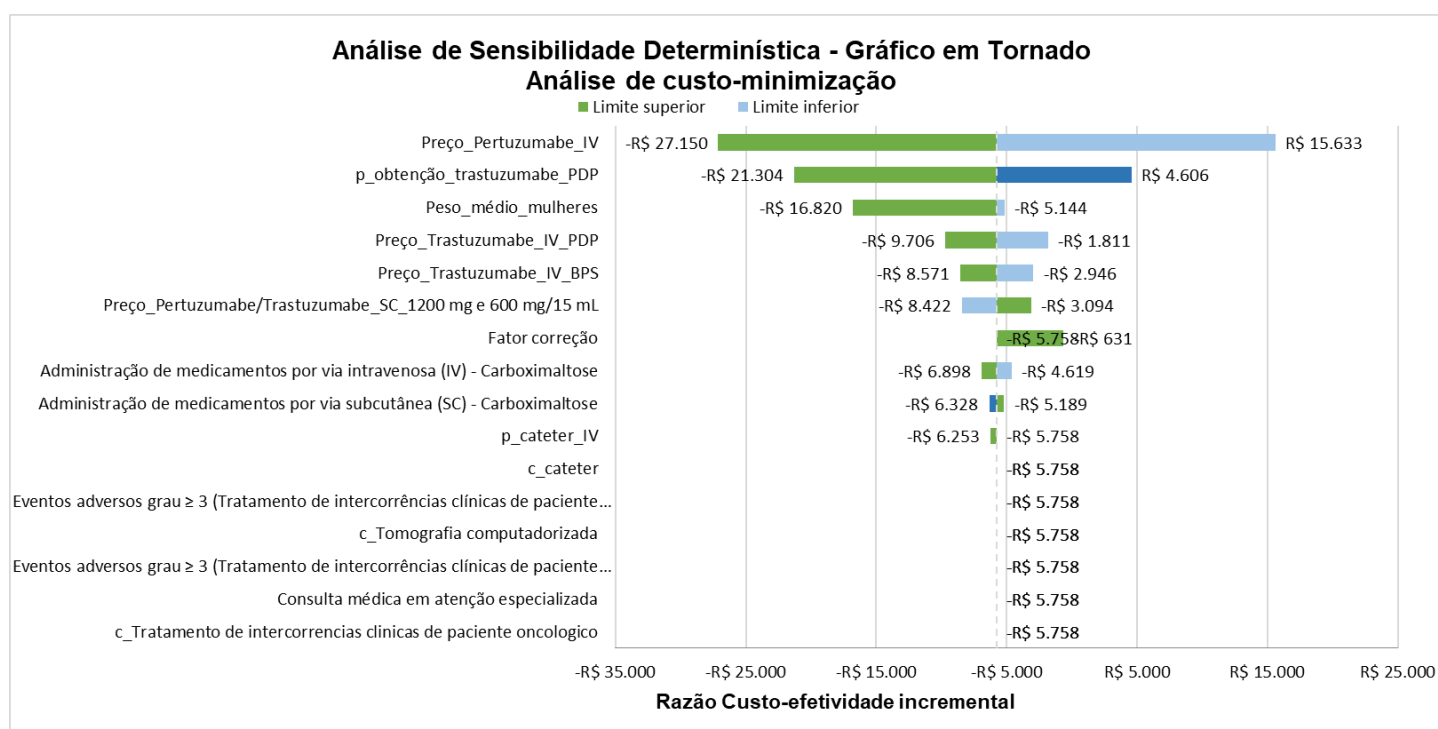


Figura 5. Diagrama de tornado da análise de custo-minimização comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (Cenário: custos de infusão estabelecidos pelo RR de carboximaltose).

Ainda, foi avaliado a partir de qual proporção de trastuzumabe adquirido via PDP a intervenção avaliada (medicamento subcutâneo) é mais econômica (**Figura 6**). Isto é, se pelo menos 19% (Cenário: custos de infusão obtidos no SIGTAP), ou 26% (Cenário: custos de infusão obtidos por microcusteio – calculado pelo demandante) ou 29% (Cenário: custos de infusão estabelecidos pelo RR de carboximaltose) do medicamento trastuzumabe for adquirido via PDP, a tecnologia avaliada (via subcutânea) é mais econômica do que os comparadores atualmente disponíveis.

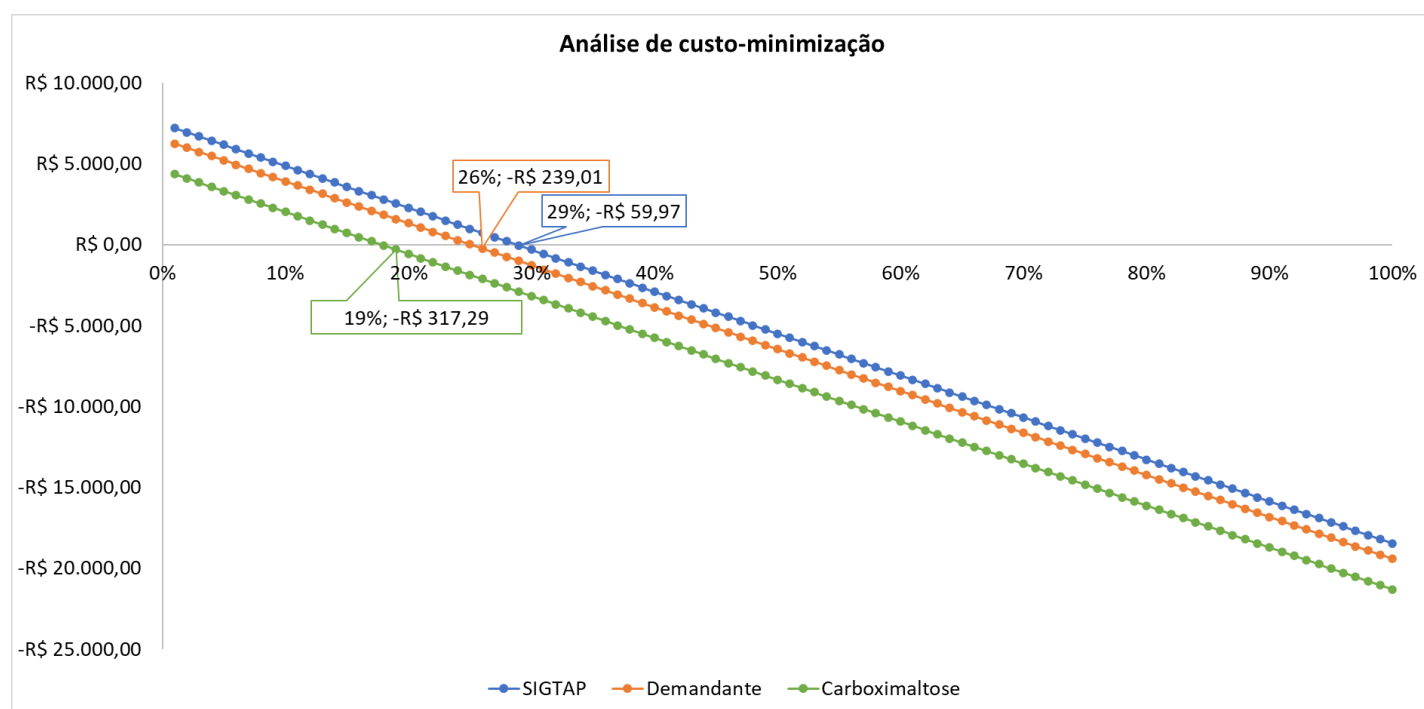


Figura 6. Análise de sensibilidade para avaliar o incremento/redução conforme a proporção de trastuzumabe adquirido via PDP.

7.2. Impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário da incorporação da tecnologia pertuzumabe/trastuzumabe SC dose fixa no SUS, para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha, foi realizada pelo demandante, comparando com as formulações de pertuzumabe IV e trastuzumabe IV. O modelo foi conduzido com um horizonte temporal de 5 anos (de 2024 a 2028).

A população-alvo foi estabelecida por demanda aferida. A partir disso, foi feito a projeção para os anos de 2024 a 2028, variando entre 12.145 e 13.958 pacientes, respectivamente. O preço da intervenção foi proposto pelo demandante (1200 mg+600 mg/15 mL = R\$ 13.586,45 e 600 mg+600 mg/10 mL = R\$ 7.375,20), enquanto o preço de pertuzumabe e trastuzumabe foi estabelecido conforme valor médio calculado pelo demandante, considerando BPS e contratos entre Celltrion e Moderna, em pregão eletrônico nº 56/2023 (pertuzumabe: R\$ 5.629,27; trastuzumabe: R\$ 563,49). Os custos

dos tratamentos foram calculados conforme recomendação posológica apresentada em bulas (12,25,26). Os valores considerados no custo foram similares ao da análise de custo-minimização. O *market share* proposto pelo demandante, para o cenário proposto, foi de 40% no primeiro ano, aumentando para 70% no segundo ano, e em seguida aumentando para 90% no terceiro ano, e permanecendo neste valor até o quinto ano.

Conforme demonstrado na **Tabela 15**, observa-se que a incorporação de pertuzumabe/trastuzumabe SC dose fixa, conforme o demandante, geraria uma economia de custo que varia de - R\$ 5,1 milhões a -R\$ 13,3 milhões do primeiro ao quinto ano, respectivamente. Ainda, em um cenário alternativo proposto pelo demandante (com base no custo de administração de carboximaltose férrica), o impacto acumulado em cinco anos seria de -R\$ 833 milhões (**Tabela 16**).

Tabela 15. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em análise conforme o demandante.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador e a intervenção	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2024	12.145	R\$ 1.689.266.161	40%	R\$ 1.684.119,60	-R\$ 5.146.474
2025	12.798	R\$ 1.780.092.905	70%	R\$ 1.770.602.332	-R\$ 9.490.573
2026	13.274	R\$ 1.846.300.455	90%	R\$ 1.833.644.451	-R\$ 12.656.004
2027	13.649	R\$ 1.898.459.764	90%	R\$ 1.884.446.219	-R\$ 13.013.545
2028	13.958	R\$ 1.941.439.035	90%	R\$ 1.928.130.876	-R\$ 13.308.159
Total em 5 anos	-	R\$ 9.155.558.319	-	R\$ 9.101.943.565	-R\$ 53.614.755

Tabela 16. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em análise conforme o demandante (cenário alternativo).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador e a intervenção	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2024	12.145	R\$1.908.673.9 32	40%	R\$ 1.828.692.5 08	-R\$ 79.981.424
2025	12.798	R\$2.011.297.5 69	70%	R\$ 1.863.804.4 47	-R\$ 147.493.122
2026	13.274	R\$2.086.1043 86	90%	R\$ 1.889.417.2 55	-R\$ 196.687.131
2027	13.649	R\$2.145.038.3 28	90%	R\$ 1.942.794645	-R\$ 202.243.683
2028	13.958	R\$ 2.193.599.8 96	90%	R\$ 1.986.777.6 14	-R\$ 206.822.282
Total em 5 anos	-	R\$10.344.714.113	-	R\$ 9.511.486.4 70	-R\$ 833.227.64 3

7.2.1. Análise de impacto orçamentário do NATS

Foi estimado, pelo NATS, o impacto orçamentário da incorporação do pertuzumabe/trastuzumabe SC no SUS, para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (32).

O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos. Para o cálculo da população elegível, foi extraído do Tabnet o número de registros referentes ao procedimento do SIGTAP 0304020443 (Quimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha). Com base nos dados retrospectivos, estimou-se o número de pacientes elegíveis para os próximos cinco anos. O número de pacientes elegíveis para as análises variou de 13.025 a 13.310 do ano de 2025 a 2029, respectivamente.

No cenário atual, foi estimado que todos os pacientes elegíveis estão sendo tratados com pertuzumabe IV com trastuzumabe IV. Já, para o cenário proposto, visando a comparar os valores obtidos com o demandante, foi considerada a mesma proposta realizada por eles, além de terem sido realizadas análises adicionais considerando uma taxa de difusão mais conservadora para pertuzumabe/trastuzumabe SC (variando de 10% a 50%, no primeiro ao quinto ano).

Ainda, foram realizadas 2 análises adicionais a mais, com base no material do demandante: i) considerando os valores calculados pelo demandante por microcusteio para infusão das tecnologias; ii) com base no valor de infusão apresentado no relatório de recomendação de carboximaltose (31).

Conforme demonstrado na **Tabela 17. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em análise, conforme NATS (considerando valores do SIGTAP e BPS)**.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ^a	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2025	13.025	R\$ 1.833.366.929	40%	R\$ 1.818.205.250	-R\$ 15.161.679	10%	R\$ 1.829.576.509	-R\$ 3.790.420
2026	13.102	R\$ 1.844.143.326	70%	R\$ 1.817.454.428	-R\$ 26.688.898	20%	R\$ 1.836.517.927	-R\$ 7.625.399
2027	13.175	R\$ 1.854.428.103	90%	R\$ 1.819.922.435	-R\$ 34.505.668	30%	R\$ 1.839.092.250	-R\$ 15.335.852
2028	13.244	R\$ 1.864.208.402	90%	R\$ 1.829.520.750	-R\$ 34.687.652	40%	R\$ 1.848.791.668	-R\$ 15.416.734
2029	13.310	R\$ 1.873.479.788	90%	R\$ 1.838.619.622	-R\$ 34.860.166	50%	R\$ 1.854.113.029	-R\$ 19.366.759

Total em 5 anos	-	R\$ 9.269.626.548	-	R\$ 9.123.722.486	-R\$ 145.904.062	-	R\$ 9.208.091.384	-R\$ 61.535.164
-----------------	---	-------------------	---	-------------------	------------------	---	-------------------	-----------------

Fonte: Elaboração própria.

Nota: ^a Custo do tratamento intervenção: 137.845/paciente; ^b Custo do tratamento comparador pertuzumabe IV + trastuzumabe IV: 140.755/paciente.

Tabela 18. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em análise conforme NATS (considerando valores de infusão calculados pelo demandante).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ^a	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2025	13.025	R\$ 1.848.260.628	40%	R\$ 1.828.116.329	-R\$ 20.144.299	10%	R\$ 1.843.224.553	-R\$ 5.036.075
2026	13.102	R\$ 1.859.124.569	70%	R\$ 1.823.664.834	-R\$ 35.459.734	20%	R\$ 1.848.993.216	-R\$ 10.131.353
2027	13.175	R\$ 1.869.492.895	90%	R\$ 1.823.647.547	-R\$ 45.845.348	30%	R\$ 1.849.117.185	-R\$ 20.375.710
2028	13.244	R\$ 1.879.352.647	90%	R\$ 1.833.265.509	-R\$ 46.087.138	40%	R\$ 1.858.869.475	-R\$ 20.483.172
2029	13.310	R\$ 1.888.699.350	90%	R\$ 1.842.383.005	-R\$ 46.316.346	50%	R\$ 1.862.968.047	-R\$ 25.731.303
Total em 5 anos	-	R\$ 9.344.930.089	-	R\$ 9.151.077.225	-R\$ 193.852.865	-	R\$ 9.263.172.476	-R\$ 81.757.613

Fonte: Elaboração própria.

Nota: ^a Custo do tratamento intervenção: 138.032/paciente; ^b Custo do tratamento comparador pertuzumabe IV + trastuzumabe IV: 141.899/paciente.

Tabela 19. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em análise conforme NATS (considerando valores de infusão apresentados no relatório de carboximaltose).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ^a	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2025	13.025	R\$ 1.907.566.971	40%	R\$ 1.877.565.284	-R\$ 30.001.688	10%	R\$ 1.900.066.549	-R\$ 7.500.422
2026	13.102	R\$ 1.918.779.511	70%	R\$ 1.865.967.948	-R\$ 52.811.562	20%	R\$ 1.903.690.493	-R\$ 15.089.018

2027	13.175	R\$ 1.929.480.533	90%	R\$ 1.861.201.271	-R\$ 68.279.261	30%	R\$ 1.899.134.194	-R\$ 30.346.338
2028	13.244	R\$ 1.939.656.661	90%	R\$ 1.871.017.293	-R\$ 68.639.368	40%	R\$ 1.909.150.275	-R\$ 30.506.386
2029	13.310	R\$ 1.949.303.278	90%	R\$ 1.880.322.541	-R\$ 68.980.736	50%	R\$ 1.910.980.647	-R\$ 38.322.631
Total em 5 anos	-	R\$ 9.644.786.953	-	R\$ 9.356.074.337	-R\$ 288.712.616	-	R\$ 9.523.022.158	-R\$ 121.764.795

Fonte: Elaboração própria.

Nota: ^a Custo do tratamento intervenção: 140.693/paciente; ^b Custo do tratamento comparador pertuzumabe IV + trastuzumabe IV: 146.452/paciente.

, observa-se que a incorporação do pertuzumabe/trastuzumabe SC no SUS geraria uma redução de custo, ou seja, um impacto econômico acumulado de aproximadamente -R\$ 145,9 milhões com um cenário proposto variando de 40% a 90%, e de -R\$ 61,5 milhões em um cenário proposto conservador (de 10% a 50%), com base nos valores extraídos do SIGTAP e BPS. Na Erro! Fonte de referência não encontrada. e Erro! Fonte de referência não encontrada., são apresentados os resultados obtidos com o mesmo *market share*, porém incluindo o custo de infusão calculado pelo demandante por microcusteio e conforme o valor apresentado no relatório de recomendação de carboximaltose (31).

Além disso, na análise de sensibilidade determinística (considerando os mesmos parâmetros mencionados na **Tabela 14**), observa-se que o preço das tecnologias e a proporção de aquisição do trastuzumabe via PDP é o que mais impacta na análise, conforme demonstrado na **Figura 7**, **Figura 8** e **Figura 9**. Adicionalmente, ao considerar que 100% do trastuzumabe seriam adquiridos com o valor apresentado no BPS (R\$ 426,09), com um *market share* variando de 40 a 90% (de acordo com o proposto pelo demandante), o impacto acumulado em cinco anos seria de R\$ 373.723.294, R\$ 325.774.492 e R\$ 230.914.741 para os cenários considerando o custo de infusão obtido no Sigtap, microcusteio pelo demandante e valor apresentado no relatório de carboximaltose, respectivamente (destacados em azul escuro nas **Figura 7**, **Figura 8** e **Figura 9**).

Tabela 17. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em análise, conforme NATS (considerando valores do SIGTAP e BPS).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ^a	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2025	13.025	R\$ 1.833.366.929	40%	R\$ 1.818.205.250	-R\$ 15.161.679	10%	R\$ 1.829.576.509	-R\$ 3.790.420
2026	13.102	R\$ 1.844.143.326	70%	R\$ 1.817.454.428	-R\$ 26.688.898	20%	R\$ 1.836.517.927	-R\$ 7.625.399
2027	13.175	R\$ 1.854.428.103	90%	R\$ 1.819.922.435	-R\$ 34.505.668	30%	R\$ 1.839.092.250	-R\$ 15.335.852
2028	13.244	R\$ 1.864.208.402	90%	R\$ 1.829.520.750	-R\$ 34.687.652	40%	R\$ 1.848.791.668	-R\$ 15.416.734
2029	13.310	R\$ 1.873.479.788	90%	R\$ 1.838.619.622	-R\$ 34.860.166	50%	R\$ 1.854.113.029	-R\$ 19.366.759
Total em 5 anos	-	R\$ 9.269.626.548	-	R\$ 9.123.722.486	-R\$ 145.904.062	-	R\$ 9.208.091.384	-R\$ 61.535.164

Fonte: Elaboração própria.

Nota: ^a Custo do tratamento intervenção: 137.845/paciente; ^b Custo do tratamento comparador pertuzumabe IV + trastuzumabe IV: 140.755/paciente.

Tabela 18. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em análise conforme NATS (considerando valores de infusão calculados pelo demandante).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ^a	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2025	13.025	R\$ 1.848.260.628	40%	R\$ 1.828.116.329	-R\$ 20.144.299	10%	R\$ 1.843.224.553	-R\$ 5.036.075
2026	13.102	R\$ 1.859.124.569	70%	R\$ 1.823.664.834	-R\$ 35.459.734	20%	R\$ 1.848.993.216	-R\$ 10.131.353
2027	13.175	R\$ 1.869.492.895	90%	R\$ 1.823.647.547	-R\$ 45.845.348	30%	R\$ 1.849.117.185	-R\$ 20.375.710
2028	13.244	R\$ 1.879.352.647	90%	R\$ 1.833.265.509	-R\$ 46.087.138	40%	R\$ 1.858.869.475	-R\$ 20.483.172
2029	13.310	R\$ 1.888.699.350	90%	R\$ 1.842.383.005	-R\$ 46.316.346	50%	R\$ 1.862.968.047	-R\$ 25.731.303

Total em 5 anos	-	R\$ 9.344.930.089	-	R\$ 9.151.077.225	-R\$ 193.852.865	-	R\$ 9.263.172.476	-R\$ 81.757.613
-----------------	---	-------------------	---	-------------------	------------------	---	-------------------	-----------------

Fonte: Elaboração própria.

Nota: ^a Custo do tratamento intervenção: 138.032/paciente; ^b Custo do tratamento comparador pertuzumabe IV + trastuzumabe IV: 141.899/paciente.

Tabela 19. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em análise conforme NATS (considerando valores de infusão apresentados no relatório de carboximaltose).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ^a	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2025	13.025	R\$ 1.907.566.971	40%	R\$ 1.877.565.284	-R\$ 30.001.688	10%	R\$ 1.900.066.549	-R\$ 7.500.422
2026	13.102	R\$ 1.918.779.511	70%	R\$ 1.865.967.948	-R\$ 52.811.562	20%	R\$ 1.903.690.493	-R\$ 15.089.018
2027	13.175	R\$ 1.929.480.533	90%	R\$ 1.861.201.271	-R\$ 68.279.261	30%	R\$ 1.899.134.194	-R\$ 30.346.338
2028	13.244	R\$ 1.939.656.661	90%	R\$ 1.871.017.293	-R\$ 68.639.368	40%	R\$ 1.909.150.275	-R\$ 30.506.386
2029	13.310	R\$ 1.949.303.278	90%	R\$ 1.880.322.541	-R\$ 68.980.736	50%	R\$ 1.910.980.647	-R\$ 38.322.631
Total em 5 anos	-	R\$ 9.644.786.953	-	R\$ 9.356.074.337	-R\$ 288.712.616	-	R\$ 9.523.022.158	-R\$ 121.764.795

Fonte: Elaboração própria.

Nota: ^a Custo do tratamento intervenção: 140.693/paciente; ^b Custo do tratamento comparador pertuzumabe IV + trastuzumabe IV: 146.452/paciente.

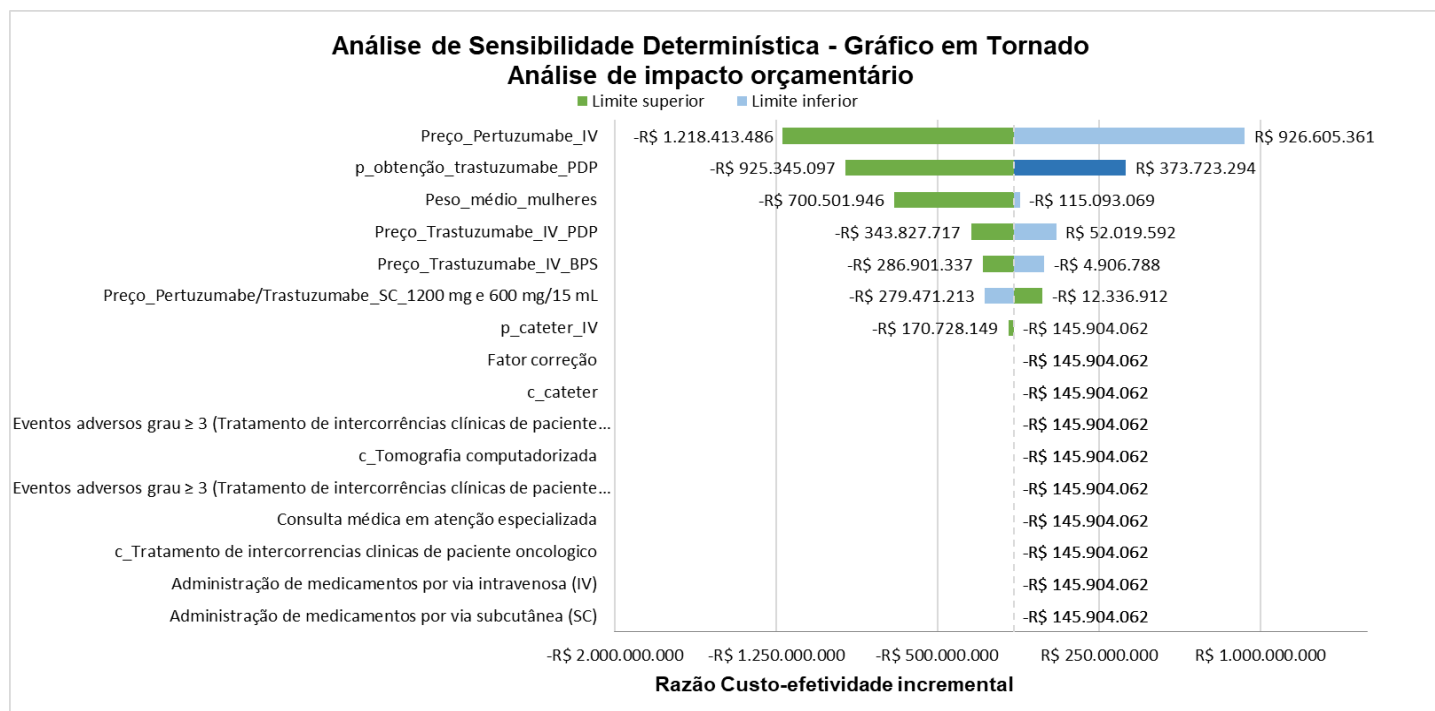


Figura 7. Diagrama de tornado da análise de impacto orçamentário comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (considerando *market share* proposto pelo demandante e custos do SIGTAP e BPS).

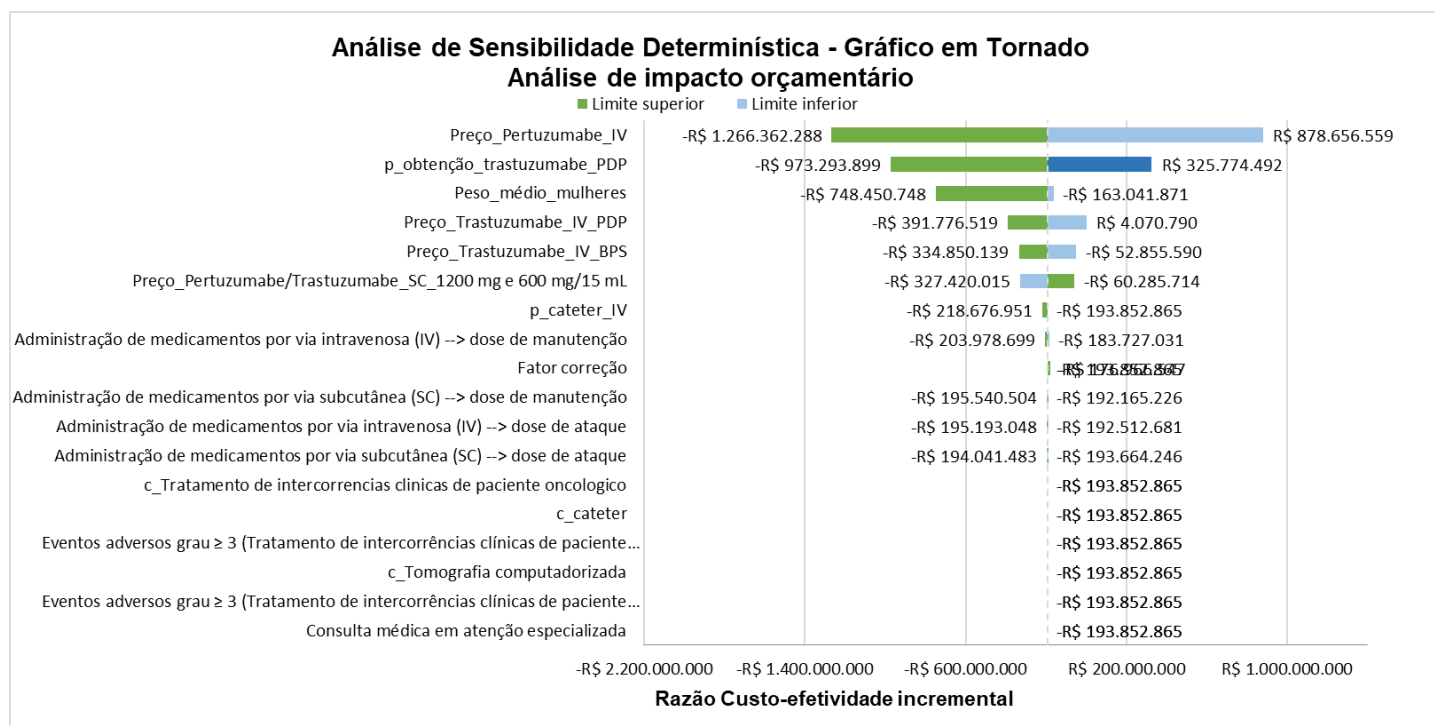


Figura 8. Diagrama de tornado da análise de impacto orçamentário comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (considerando *market share* proposto pelo demandante e custos de infusão do demandante).

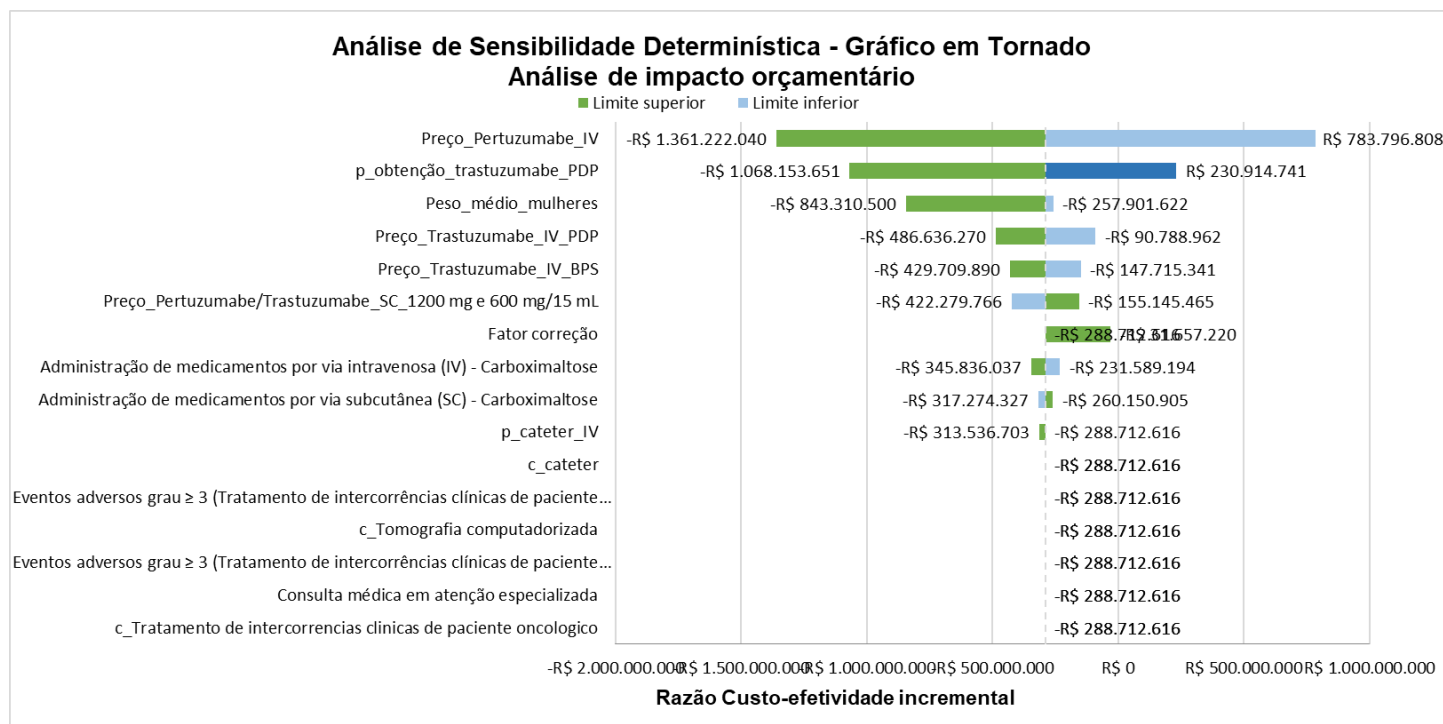


Figura 9. Diagrama de tornado da análise de impacto orçamentário comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (considerando market share proposto pelo demandante e custos de infusão do relatório de carboximaltose).

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

Quadro 5. Recomendação das agências internacionais de ATS para a PHESGO® no tratamento de CM HER2-positivo metastático.

Agência	País	Recomendação favorável à indicação?	Considerações
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(33)	Reino Unido	Parcial	Pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia, é recomendado, dentro da sua autorização de comercialização, para o tratamento de CM HER2-positivo metastático ou recorrente localmente não ressecável, em adultos que não receberam terapia prévia para a doença metastática. Essa recomendação é limitada ao acesso a pertuzumabe com o desconto acordado com a empresa fabricante. Sem parecer disponível para uso específico do medicamento PHESGO®

Scottish Medicines Consortium (SMC)(34)	Escócia	Sim	Pertuzumabe + trastuzumabe (PHESGO®) é aceito para uso restrito no NHS Escócia em combinação com docetaxel em pacientes adultos HER2-positivos com metástase ou recorrência local não ressecável que não receberam terapia prévia para a doença metastática.
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) (35)	Portugal	Sim	Phesgo® é indicado para utilização, em associação com docetaxel, em pacientes adultos com CM HER2 positivo, metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido previamente tratamento anti-HER2 ou quimioterapia para a sua doença metastática
Haute Autorité de Santé (HAS)(36)	França	Sim	Recomendação favorável para o reembolso de PHESGO® em conjunto com o docetaxel, exclusivamente no tratamento de pacientes adultos com CM metastático não ressecável HER2-positivo ou localmente recorrente, que ainda não foram submetidos à terapia anti-HER2 ou quimioterapia para a fase metastática da doença.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(37)	Canadá	Não avaliado	--
Pharmaceutical Benefits Advisory Scheme (PBAC) (38)	Austrália	Não avaliado	--
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) (39)	Nova Zelândia	Não avaliado	--

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de Ensaios Clínicos da Anvisa, ClinicalTrials.gov, EudraCT e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo. A busca foi realizada em 02 de Janeiro e 06 de fevereiro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: C50 - NEOPLASIA MALIGNA DA MAMA. Filtros: fase (3 e 4), Situação do Estudo (autorizado, finalizado e iniciado) (40).
- (2) ClinicalTrials.gov: HER2-positive Breast Cancer, Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed| Phase: 3, 4 (41).
- (3) EudraCT: (HER2-positive Breast Cancer) AND metastatic. Filtros: status (Completed, ongoing, restarted), Phase (3 e 4) (42).
- (4) Cortellis: Current Development Status (Indication (Breast tumor) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status) AND Any Text ("HER2-positive AND Breast AND Cancer") (43).

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

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

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram selecionadas duas tecnologias potenciais para a indicação deste relatório (**Quadro 6**).

Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação Agências de ATS
Anbenitamab (KN-026)	Inibidor do receptor de tirosina quinase Erbb2	IV	Fase 3 ^a (5)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CADTH: sem avaliação
Disitamab vedotin (RC48-ADC)			Fase 2 e 3 ^b (6)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CADTH: sem avaliação

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 03 de junho de 2024.

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

^a não recrutando ainda.

^b ativo, não recrutando.

Informações adicionais sobre a tecnologia incluída

- As duas tecnologias não possuem registro sanitário para nenhuma outra indicação nas agências sanitárias pesquisadas, nem foram avaliadas pelas agências de ATS.
- O ensaio clínico randomizado de fase 3 com anbenitamab iniciou em 2023, com previsão de inclusão de 880 participantes e finalização prevista para 2027 (44).
- O ensaio clínico randomizado de fase 2 e 3 com disitamab vedotin iniciou em 2018, com previsão de inclusão de 301 participantes e finalização prevista para 2024 (45).
- Não foram identificados resultados publicados para os dois ensaios clínicos.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências reunidas neste documento, a partir dos ECR FeDeriCa e PHranceSCA, demonstraram que pertuzumabe/trastuzumabe em dose fixa, administrado via subcutânea, é estatisticamente não inferior para o desfecho de resposta patológica completa, além de ser preferível pelos pacientes, comparado à administração separada destas tecnologias via intravenosa, e de não apresentar diferença nos desfechos de segurança. Ressalta-se ainda que os ECR incluídos apresentaram baixo a incerto risco de viés, e a confiança da evidência, mensurada por GRADE, para os desfechos classificados como importantes, foi de moderada a baixa.

Com relação à avaliação econômica, a análise de custo-minimização conduzida pelo demandante indicou que pertuzumabe/trastuzumabe SC seria mais econômico (diferença de -R\$ 1.059) do que os comparadores pertuzumabe IV + trastuzumabe IV. Os resultados são concordantes com os obtidos pelo NATS, em que a tecnologia avaliada demonstrou ser mais econômica (variando de -R\$ 2.910 a -R\$ 5.758, a depender do custo de infusão incluído) que pertuzumabe IV+ trastuzumabe IV. Destaca-se que foram realizadas análises de sensibilidade para ambas as avaliações econômicas e que os preços das tecnologias propostas e a proporção de obtenção do trastuzumabe via PDP são os parâmetros que mais impactam na análise de custo-minimização.

A análise de impacto orçamentário, por sua vez, demonstrou que a incorporação desta tecnologia pode gerar um impacto orçamentário acumulado em cinco anos variando de -R\$ 53 milhões a -R\$ 833 milhões (estimado pelo demandante). Os valores obtidos pelo NATS foram de -R\$ 145,9 milhões, -R\$ 193,9 milhões e -R\$ 288,7 milhões, considerando o custo de infusão obtido no Sigtap, microcusteio pelo demandante e valor apresentado no relatório de carboximaltose, respectivamente. Ainda, na análise de sensibilidade da AIO, em todos os cenários, os preços das tecnologias propostas e a proporção de obtenção do trastuzumabe via PDP são os parâmetros que mais impactam na AIO.

É importante realçar que a diferença dos resultados está relacionada ao preço do comparador considerado nas análises. O demandante considerou, para trastuzumabe, o valor unitário de R\$ 563, enquanto o NATS incluiu o valor de R\$ 614,53. Esta diferença é evidenciada pelas análises de sensibilidade determinísticas conduzidas pelo NATS.

Além disso, não foi considerada, tanto pelo demandante quanto pelo NATS, a comparação da apresentação subcutânea com trastuzumabe IV isolado. Estes pacientes não foram avaliados no atual relatório pois foram previamente avaliados no relatório de recomendação do pertuzumabe (Relatório de recomendação nº 319/2017) (24).

Finalmente, para a população avaliada neste relatório, a combinação fixa SC é recomendada pelas seguintes agências de ATS: SMC (*Scottish Medicines Consortium*) (Escócia), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) (Portugal) e *Haute Autorité de Santé* (HAS) (França). Adicionalmente, a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe é recomendada pela agência de ATS do Reino Unido - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), porém sem parecer específico para a combinação fixa.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 49/2023 esteve aberta de 29/12/2023 a 21/01/2024 e recebeu três inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos de forma consensual pelo grupo de inscritos.

A representante titular iniciou o relato contando que, em meados de 2015, descobriu um nódulo no quadrante superior direito da mama esquerda. Como tinha apenas 25 anos, na época, o médico considerou suficiente fazer uma punção, porém ela insistiu para que o caroço fosse retirado e submetido à biópsia. Com isso, acabou descobrindo um câncer de mama, que estava em estágio avançado, segundo ela, devido à sua condição clínica e perfil genético. Informou também que o tumor estava relacionado ao HER-2.

Após o diagnóstico, fez tratamento cirúrgico e quimioterápico, ao qual foi acrescentado, “no final”, o uso de trastuzumabe e pertuzumabe. Relatou também que passou 5 anos tomando tamoxifeno, mas resolveu parar para tentar engravidar. Foi quando recebeu o diagnóstico de metástase óssea. Com isso, informou que não tem previsão de cessar o uso de trastuzumabe + pertuzumabe.

Após estabilizar seu quadro de saúde, retomou seu ritmo de vida, voltando a trabalhar. Durante dois anos, recebeu a aplicação de pertuzumabe + trastuzumabe, por via endovenosa, a cada 21 dias. Por conta disso, periodicamente, deixava o trabalho para ir ao hospital. Mencionou que, além do tempo da aplicação, que consumia cerca de duas horas, havia também o tempo de deslocamento, de esterilização do cateter que utilizava, da punção para receber o medicamento etc.

Por ter mudado a instituição em que fazia a aplicação, conheceu a apresentação subcutânea do medicamento, a qual considera mais vantajosa, pois a aplicação dura apenas 10 minutos. Neste sentido, afirmou que a aplicação mais rápida possui vários benefícios, como a diminuição do tempo de permanência no hospital, além de promover impactos emocionais positivos. Explicou que, por ser autônoma, sobra tempo para atender mais pacientes, por exemplo, ou para se exercitar, o que ajuda a compensar a fadiga muscular causada pelo medicamento. Para finalizar, mencionou que a via de aplicação faz toda diferença, pois lhe dá mais tempo para viver sua vida. Completou seu relato dizendo que toma um comprimido de tamoxifeno diariamente e que tem acesso por meio do plano de saúde.

Após o relato, a representante titular respondeu a perguntas, explicando que usa o medicamento em avaliação desde 2021, reafirmando a consideração do impacto positivo do tratamento pela via subcutânea, por otimizar seu tempo e facilitar a logística cotidiana. Explicou que não faz mais quimioterapia, a qual cessou após o tumor desaparecer, em dezembro de 2021, e que, desde janeiro de 2022, utiliza somente a combinação de medicamentos em avaliação. Em termos de efeitos adversos, mencionou fadiga muscular e diarreia, ressaltando que ocorrem independente do uso ser feito pela via subcutânea ou endovenosa.

Um dos integrantes do Comitê perguntou sobre reações no local da aplicação e ela informou que faz rodízio nos membros inferiores, alternado entre a coxa esquerda e direita, que não observa nenhum grande incômodo e que utilizar

o cateter era muito mais sofrido. Explicou que antes, a cada 21 dias, passava de 4 a 5 horas no hospital, enquanto hoje a aplicação é rápida. Por fim, informou que a utilização do medicamento a longo prazo interfere na condição cardíaca, então, se sobra tempo para se exercitar, consegue melhorar o funcionamento cardiovascular e isso acaba refletindo na multiplicação do tempo de vida.

O vídeo da 130ª Reunião Ordinária pode ser acessado aqui: <https://www.youtube.com/watch?v=Ef2EWEQ25u0>.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 130ª Reunião da Conitec, realizada no dia cinco de junho de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do medicamento pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha. Para essa recomendação, os membros apontaram incertezas atreladas à avaliação econômica, especialmente quanto ao preço do comparador (trastuzumabe intravenoso) e percentual de sua aquisição via Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 43/2024 ocorreu entre os dias 15 de julho e 5 de agosto de 2024. Durante esse período, foram recebidas cento e sessenta e uma contribuições por meio do site da Conitec. O formulário é dividido em cinco blocos: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Evidências Econômicas.

Inicialmente, as características dos participantes foram quantificadas e agrupadas. Em seguida, as contribuições foram avaliadas tanto quantitativa quanto qualitativamente, com a leitura de todas as respostas, identificação e categorização das ideias centrais, seguidas de discussões sobre as contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo completo das contribuições está disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

Das cento e sessenta e uma contribuições recebidas, a maior parte (n=157; 98%) discordou da recomendação preliminar, manifestando apoio à incorporação da tecnologia no SUS. Além disso, as contribuições vieram principalmente de profissionais de saúde (n=70; 43%) e pacientes (n=37; 23%). A maioria dos participantes soube da consulta pública por meio de amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=68; 42%). Outras características estão apresentadas na **Tabela 20**.

Tabela 20. Características das contribuições da consulta pública nº 43/2024

Característica	Número absoluto	Número relativo
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	157	98%
Não acho que deve ser incorporado no SUS	1	1%
Não tenho opinião formada	3	2%
Tipo de contribuição		
Paciente	37	23%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	26	16%
Profissional de saúde	70	43%
Interessado no tema	13	8%
Empresa	4	2%
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	1%
Organização da Sociedade Civil	10	6%
Como ficou sabendo		
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	68	42%
Associação/entidade de classe	12	7%
Diário Oficial da União	1	1%
E-mail	12	7%
Site da CONITEC	16	10%
Redes sociais	50	31%
Outro meio	2	1%

Fonte: Elaboração própria

Além disso, a maioria das recomendações veio de mulheres cisgênero (n=129; 80%), com idade entre 40 e 59 anos (n=76; 42%), residentes na região Sudeste (n=93; 58%), e que se autodeclararam brancas (n=112; 70%). Outras características dos participantes estão apresentadas na **Tabela 21**.

Tabela 21. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 43/2024

Característica	Número absoluto	Número relativo
Sexo		
Homem cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	28	17%
Mulher cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	129	80%
Mulher transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	2	1%
Outros	2	1%
Cor ou etnia		
Branco	112	70%
Pardo	40	25%
Preto	9	6%
Faixa etária		
18 a 24	1	1%
25 a 39	63	42%

40 a 59	76	50%
60 ou mais	11	7%
Regiões brasileiras		
Norte	4	2%
Nordeste	23	14%
Sul	36	22%
Sudeste	93	58%
Centro-oeste	5	3%

Fonte: elaboração própria

13.1 Considerações sobre a recomendação preliminar

Os argumentos elencados pelos participantes para justificar a incorporação da tecnologia foram relacionados principalmente a: 1. Facilidade no preparo, administração ou manuseio do medicamento subcutâneo; 2. Eficácia e melhora na qualidade de vida dos pacientes, 3. Direito ao tratamento e discrepância entre tratamentos da rede pública e privada:

(...) Além da experiência do paciente, também há experiência profissional, com redução do tempo de manipulação, redução de risco de contaminação do preparo, risco de erro no cálculo de dose, pois o produto possui dose fixa. (profissional de saúde)

(...) ele [o paciente] não precisará passar por 3 horas de indução venosa, sentado em uma cadeira, e sim ficar apenas 10 minutos para uma injeção subcutânea (familiar, amigo ou cuidador de paciente)

(...) a combinação subcutânea garante uma maior facilidade da aplicação e uma maior rotatividade das poltronas da quimioterapia visto o número cada vez mais crescente de pacientes, faz-se necessário otimizar o tempo pra não haver saturação dos serviços de saúde. (profissional de saúde)

Facilidade em aplicar / uso prolongado / diminui necessidade de instação de cateteres cirúrgicos. (profissional de saúde)

(...) Menos risco ao paciente como falta de acesso venoso periférico, flebite, não necessidade de cateter totalmente implantado o qual não há disponível a todos os pacientes no setor público (profissional de saúde)

(...) O tratamento por via subcutânea (SC) reduz o potencial de complicações como flebite e extravasamento, e a preferência de pacientes garante uma maior adesão ao tratamento (...) (Organização da Sociedade Civil – ONCOGUIA)

(...)tendo o phesgo no SUS, quem se trata no SUS tera acesso ao mesmo tratamento de quem se trata no sistema privado, diminuindo assim a discrepância entre os tratamentos (...) (paciente)

Pacientes com planos de saúde e particular já usam esse medicamento, então os pacientes do SUS também tem que ter esse direito. (profissional de saúde)

Considerando que o duplo-bloqueio subcutâneo apresenta a mesma equivalência do que o endovenoso, proporcionaremos muito mais qualidade de vida para as pacientes. Melhora no fluxo de aplicação de medicamentos. (profissional de saúde)

13.2 Contribuições para o tópico experiência com as tecnologias

Dos 105 respondentes que relataram experiência com a tecnologia em avaliação, a maioria eram profissionais de saúde. Foram mencionados o menor tempo de administração, diminuição da sobrecarga no hospital ou clínica, facilidade de aplicação e menores reações adversas com o uso da tecnologia. A seguir alguns trechos de contribuições neste tópico:

A melhora da qualidade de vida com a aplicação subcutânea foi enorme. É muito rápido, praticamente indolor e sem efeitos colaterais. (paciente)

A praticidade de ganho de tempo e qualidade tanto para idosos com dificuldade de locomoção quanto mulheres em idade produtiva. (profissional de saúde)

Esse medicamento por via subcutaneo iria ajudar muito pacientes que nao tem possibilidade de via periferica e que so resta a opcao de cateter central (...) (profissional de saúde)

Aplicação mais cômoda para as pacientes. Mesma eficácia do que endovenoso. Possibilita tratar muito mais. (profissional de saúde)

Medicamento de fácil preparo, reduzindo risco de contaminação do produto, comodidade posológica ao paciente, redução do tempo de atendimento ao paciente e consequentemente redução otimização de atendimento de outros pacientes que necessitam de quimioterapia de infusão. (profissional de saúde)

A melhora da qualidade de vida com a aplicação subcutânea foi enorme. É muito rápido, praticamente indolor e sem efeitos colaterais. (paciente)

Menos efeito colateral, maior qualidade de vida, possibilidade de remissão do câncer metastático. (familiar, amigo ou cuidador de paciente)

A formulação subcutânea permite redução do tempo de cadeira, do tempo de trabalho da enfermagem e farmácia oncológicas, e dos custos indiretos do paciente que recebe terapia endovenosa (insumos e equipamentos para infusão, complicações de acesso venoso, dieta para paciente de longa permanência). (profissional de saúde)

Poucos efeitos negativos foram relatados nas contribuições, sendo alguns deles relacionados a dor e desconforto no local de aplicação.

13.3 Contribuições para o tópico experiência com outras tecnologias

A maioria das contribuições que relataram experiência com outra tecnologia foram feitas por profissional de saúde. Como efeitos positivos, foram apontados resposta parcial ou cura ou melhor qualidade de vida. Como efeitos negativos, foram citados náusea, tempo de infusão, dificuldade na punção, reações infusionais e outros efeitos colaterais.

13.4 Contribuições para o tópico evidências científicas

As contribuições recebidas quanto às evidências científicas são apresentadas no **Quadro 7** a seguir:

Quadro 7. Contribuições recebidas na consulta pública nº43/2024 para o tópico evidências científicas

Contribuições	Resposta
<p>Contribuições referentes a eficiência para o serviço de saúde e a capacidade instalada são exemplificadas a seguir:</p> <p>Fundação Centro de Controle de Oncologia (FCECON): <u>Preparo do medicamento</u>: Na FCECON, no ato de confirmação da presença da paciente na instituição e mediante análise prévia da sua prescrição, o medicamento é dispensado para a Central de Manipulação de Antineoplásicos para o seu preparo, durando em média 5 minutos. Após essa etapa, a bolsa é enviada para a sala de infusão, de acordo com o leito da paciente, onde o profissional de enfermagem realizará a administração do duplo bloqueio anti-HER2-positivo. A <u>via de administração da tecnologia avaliada (subcutânea), quando comparada à via intravenosa, não requer preparo prévio em cabine de segurança, dispensando a etapa da manipulação do oncológico pelo profissional farmacêutico</u>, que otimiza tempo, tornando célere a manipulação de medicamentos de outros pacientes agendados para o dia. Nesse contexto, o medicamento seria dispensado diretamente à equipe de enfermagem para administração;</p> <p>Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado de Saúde: <u>Menor necessidade de equipamentos e pessoal</u>: a administração subcutânea requer menos equipamentos e recursos (como bombas de infusão) e pode ser realizada <u>com menos assistência de pessoal</u>, tornando o processo mais eficiente e otimizando recursos humanos qualificados. Além de promover o uso mais eficiente do espaço de armazenamento.</p> <p>Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado de Saúde: <u>Facilita a logística</u>: a formulação subcutânea por necessitar de uma menor quantidade de frascos (para um ano de tratamento 18 frascos do SC versus 74 frascos do IV) simplifica a logística de armazenamento e distribuição de medicamentos, diminuindo a quantidade de embalagens, reduzindo a necessidade de rede de cadeia fria. <u>Maior flexibilidade</u>: a administração subcutânea pode ser mais facilmente realizada em diferentes ambientes, incluindo clínicas menores (desde que atendam às regulamentações locais e da estrutura de suporte).</p> <p>Para os medicamentos administrados por via endovenosa na oncologia, também <u>há a sobrecarga dos centros médicos com relação ao tempo de ocupação da cadeira, tempo de profissionais de saúde e de recursos humanos para preparar, administrar e monitorar este medicamento além dos materiais necessários para manter conservado sob refrigeração</u>.</p> <p>A administração subcutânea tem o potencial de reduzir o impacto para os pacientes, cuidadores e prestadores de cuidados de saúde, assim como <u>aliviar a pressão e lotação dos hospitais oncológicos, permitindo o tratamento de um maior número de pacientes</u>;</p> <p>No SUS a <u>economia de tempo na central de quimioterapia é fundamental</u>, proporcionando tratamento para outros pacientes que não possuem a opção subcutânea, inclusive <u>reduzindo chances de atrasos por falta de vaga na central de quimioterapia</u>.</p> <p><u>Redução do fluxo de trabalho dos profissionais envolvidos, remanejados para outras atividade na unidade</u>: <u>Vasão nas filas, cada dia maiores devido ao crescente aumento nos números de novos casos</u>: <u>Redução no espaço de estocagem</u>, este já escasso nas unidades. Por esses e outros motivos para aperfeiçoar os tratamentos e fluxos dentro do sistema público de saúde, <u>elevando a qualidade e minimizando o sofrimento dos pacientes e cuidadores</u>, consideramos que é necessário e inteligente a substituição das apresentações IV por SC no âmbito do SUS.</p> <p>No cenário do nosso CACON, para câncer de mama, atualmente, é <u>necessário reconstituirmos 3 a 4 frascos de trastuzumabe F/A 150mg, por paciente, para manipularmos a bolsa, que será infundida, na dose correta</u>. Isso requer: <u>tempo de preparo</u> (considerando que a reconstituição deve ser feita lentamente, com 7,2mL de água destilada, para evitar a formação de espuma e perda de medicamento) e <u>uso de outros materiais</u> (diluyente, seringa, agulha, solução fisiológica, equipo).</p> <p>Roche: Pertuzumabe / trastuzumabe SC é uma alternativa adicional às formulações IV atualmente disponíveis, representando uma oportunidade para <u>simplificação da aquisição, logística, preparo, administração e monitoramento da terapia</u>. , A via SC permite o uso do duplo bloqueio em pacientes com dificuldade de acesso IV, além de se mostrar preferencial para pacientes e profissionais de saúde.</p> <p>1. <u>Tempo de poltrona</u> (reduzido) conseguiríamos atender mais pacientes, 2. Acesso subcutâneo proporcionaria <u>menos temor da agulha</u> sos pacientes, <u>diminuiria os custos</u> com cateteres de longa permanência, 3. <u>Preparo</u>: menor tempo/hora do farmacêutico estando livres para a reconstituição de outros medicamentos, 4. Paciente ficaria <u>menos tempo na instituição</u> reduzindo os custos com alimentação, 5. Acredito que o protocolo contribuirá para a <u>eficiência e eficácia do tratamento, sustentabilidade e qualidade de vida</u>,</p>	

Agradecemos às contribuições

Friso que a mediana de sobrevida livre de progressão no estudo Cleopatra foi de 19.5 meses e o tempo médio em quimioterapia é de 4.5 meses. Ou seja, as pacientes podem em média ficar 15 meses sem necessitar fazer aplicações endovenosas, contribuindo para a qualidade de vida e conforto das pacientes, associado a menor tempo de sala de infusão e sobrecarga dos profissionais nos centros de quimioterapia e a não necessidade de acesso periférico/portocath.

Secretaria Estadual de Saúde (SES/SP)/SBOC: A proposta de incorporação da dose fixa subcutânea pode trazer vantagens operacionais (preparo, manipulação, tempo de cadeira) e para a paciente (menos tempo dentro do serviço de saúde). Ainda assim, não há benefícios em desfechos clínicos como tempo de controle de doença (sobrevida livre de progressão) ou sobrevida global. Desta forma, a incorporação desta apresentação deve levar em consideração, prioritariamente, questões econômicas, pois do ponto de vista clínico é equivalente ao já ofertado pelo SUS.”

Como farmacêutica, ao manipular um medicamento quimioterápico são necessárias etapas que incluem paramentação, salas dedicadas ao preparo com materiais específicos, tempo, cálculos relacionados à dosagens, além de concentração pessoal, para que o preparo seja realizado com a máxima segurança e, então, administrado no paciente. Ao realizar a liberação e entrega do produto manipulado ao setor de enfermagem, faz-se necessário preparação do espaço para a administração do medicamento no paciente que permanecerá no local por horas recebendo a infusão. O estresse do momento da realização da perfuração para encontrar uma veia que suporte receber o medicamento também está presente a cada ciclo de tratamento. Apesar de ser um procedimento comum, a punção de veia periférica não é uma técnica que não oferece riscos.

Como é possível imaginar, por ser a instituição referência para o atendimento para câncer de mama no estado, se torna bastante difícil o gerenciamento de recursos destinados à quimioterapia destas pacientes. Sendo assim, temos que organizar nosso atendimento de modo que todas sejam atendidas no período de 2ª. a 6ª. feira durante o plantão de 12 hs. Dispomos de 11 poltronas para atendimento o que nos permite um volume de 50 pacientes por dia com um tempo de ocupação do leito (ou poltrona de quimioterapia) médio de 90 minutos por paciente. Num cenário em que tivéssemos a substituição da medicação padrão endovenosa pela proposta subcutânea, teríamos uma redução no tempo de ocupação da poltrona de quimioterapia em torno de 65 minutos por paciente (dose endovenosa 90 minutos de infusão X subcutânea 21 minutos) 1para pelo menos 100 pacientes por mês. Além disso, se considerarmos que hoje o atendimento a medicações não quimioterápicas de administração subcutânea e intramuscular é realizado fora do salão de quimioterapia teríamos efetivamente 100 vagas para pacientes por mês, o que poderia ser revertido em maior oferta de atendimentos de quimioterapia semanal ou esquemas de dose densa que hoje não podem ser amplamente oferecidos devido a nossa capacidade limitada para atendimento. Acredito que esta é uma vantagem que não deveria ser ignorada na tomada de decisão.

Fundação Centro de Controle de Oncologia (FCECON): A FCECON dispõe de 37 leitos destinados à infusão de oncológicos, funcionando de segunda a sexta, das 07 horas às 19 horas. Desses leitos, aproximadamente, 10 por dia são reservados para o atendimento das pacientes que realizam o procedimento com duplo bloqueio em esquema paliativo. Caso a tecnologia avaliada seja incorporada, será possível aumentar o número de atendimentos de pacientes com administração de oncológicos de uso parenteral de uma maneira geral na instituição, uma vez que a realidade atual na FCECON, o tempo de ocupação do leito requerido pelas pacientes em protocolo com pertuzumabe + trastuzumabe IV dura em média de 1,75 horas, considerando a administração do duplo bloqueio IV (90 minutos) e observação (15 minutos).

Nosso ambulatório dispõe de 10 cadeiras e os tratamentos são divididos em dois turnos: manhã e tarde. Então, teoricamente, fora a margem de Over Book que estamos fazendo atualmente, agendamos e tratamos de 11 a 12 pacientes por turno; um total de 24 pacientes por dia aproximadamente. Nós da equipe de enfermagem temos nos desdobrado pra atender com qualidade esses pacientes, mas infelizmente a nossa qualidade está comprometida, visto que hoje um paciente de primeira vez aguarda cerca de 22 dias somente para realizar o primeiro ciclo de quimioterapia. Essa infusão é de média duração no ciclo 1 e de curta duração a partir do ciclo 2. Por se tratar de tratamento para CA de MAMA em tratamento metastático, estamos falando em tratamento de longa duração por meses e anos. Uma cadeira que seria ocupada por 1 paciente por dia/ turno seria agora por 4 pacientes por turno = Maior rotatividade das cadeiras = Mais pacientes sendo tratados.

Contribuições sobre a redução de tempo com atividades de higienização de frascos:

Redução de tempo com atividades de higienização dos frascos: cada medicamento/material que entra na área limpa de manipulação de antineoplásicos precisa ser devidamente higienizado para não carrear contaminantes para a formulação que está sendo preparada. Assim, a incorporação do pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea é ideal para a extinção desta etapa e maior celeridade no processo de administração

Agradecemos às contribuições

<p>(3) Além da atividade de manipulação em si, <u>outras atividades necessitariam de menor tempo para sua realização, como a higienização da imensa quantidade de frascos de trastuzumabe e pertuzumabe (IV)</u>. Logo, o uso do Phesgo reforça mais uma vez em melhoria na eficiência dos processos na área de manipulação por menor desperdício de tempo também de higienização.</p>			
<p>(4) A grande <u>quantidade de frascos</u> de trastuzumabe (27 a 33 frs) e pertuzumabe (9 a 11) IV <u>manipulados e higienizados por dia</u>, que totalizam cerca de 36 a 44 frs manipulados por dia, <u>aumentam o risco ergonômico dos profissionais envolvidos nas atividades relacionadas</u>. Com o uso de Phesgo seriam usados exatos 27 a 33 frascos (lembrando que trastuzumabe e pertuzumabe estão no mesmo frasco.</p>			
<p>Contribuições abordando sobre os benefícios no armazenamento e transporte:</p>			
<p>Os medicamentos trastuzumabe e pertuzumabe na <u>formulação IV necessitam de armazenamento em rede de frios</u> (2 a 8°C), com o grande volume de frascos temos capacidade de armazenamento reduzida, o que <u>aumenta a necessidade de transporte dos medicamentos</u>, entre o núcleo central de armazenamento que tem a refrigeração adequada, para as unidades que fazem uso destes. Ainda em nossa unidade, necessitamos de transportar os medicamentos com maior frequência para a central de diluição dos medicamentos devido à baixa capacidade de armazenamento. Logo, <u>o uso de Phesgo também traria benefícios com relação a logística de armazenamento e transporte, como também de um menor custo relacionado a estes</u>.</p>			
<p>Fundação Centro de Controle de Oncologia (FCECON): Além disso, a <u>combinação fixa</u> proporciona <u>maior otimização do espaço físico na câmara de refrigeração</u>, já que é um <u>medicamento termolábil</u>.</p>		<p>Agradecemos às contribuições</p>	
<p>Fundação Centro de Controle de Oncologia (FCECON): Além disso, por ser um medicamento termolábil, como a apresentação não é combinada, a câmara de refrigeração precisa de espaço suficiente para acondicionar as duas apresentações (pertuzumabe e trastuzumabe) oriundos do abastecimento trimestral do Ministério da Saúde, tornando-se um desafio para FCECON em relação ao espaço físico e para o correto armazenamento dos medicamentos</p>			
<p>Contribuições mencionando que a administração subcutânea reduz os resíduos de serviço de saúde:</p>			
<p>(2) Com relação ao <u>material utilizado</u> para manipular o trastuzumabe e o pertuzumabe IV são consumidos: <u>água estéril</u> para injetáveis necessária para reconstituição do trastuzumabe; uma <u>bolsa de solução fisiológica 0,9% 250ml</u> para diluição do trastuzumabe e outra para o pertuzumabe, para cada paciente; <u>equipo comum ou de bomba</u> (dose de manutenção e ataque, respectivamente) para cada bolsa de sol. fisiológica; <u>agulhas e seringas</u>; sem contar o maior volume de material para descarte de perfurocortante e resíduos de material pertencente ao Grupo B (saco/descarte de lixo e bombonas) além do custo com a destinação do resíduo gerado conforme regulamentado pela RDC nº 222/2018. No caso de utilizarmos o <u>Phesgo, serão utilizadas apenas 2 seringas e 2 agulhas</u>. Logo, o uso de Phesgo resultaria em um menor gasto/ custo de material quando comparado ao que é consumido atualmente com uso de trastuzumabe e pertuzumabe IV.</p>			
<p>Fundação Centro de Controle de Oncologia (FCECON): Se a tecnologia avaliada for incorporada ao SUS, outra vantagem para os estados seria a economia no que se refere ao orçamento final necessário para o gerenciamento de resíduos de serviço de saúde, levando-se em conta que as etapas do seu manejo envolvem a segregação, acondicionamento (embalados de acordo com a NBR 9191/2000 da Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT), identificação, armazenamento temporário, de onde será coletado para o tratamento e destino final por empresa contratada pelos estados para o correto descarte, considerando a natureza química do referido medicamento. A apresentação da tecnologia avaliada por possuir dose fixa, geraria menos resíduos sólidos classificados como perfurocortantes de risco químico, uma vez que a sua forma de apresentação dispõe de 01 frasco-ampola contendo fórmula associada de pertuzumabe 1200 mg e trastuzumabe 600 mg (dose de ataque) ou 01 frasco-ampola contendo pertuzumabe 600 mg e trastuzumabe 600 mg (dose de manutenção) utilizado pela paciente. ... um total de 664 frascos mensais gerados como resíduo perfurocortantes contaminados por agentes antineoplásicos na FCECON, <u>equivalentes a cerca de 12,4 Kg a segregar</u>, adequadamente, necessitando de investimento em embalagens de descarte específicas (caixa laranja com símbolo de risco tóxico), de acordo com a classificação desse resíduo, antes do tratamento final realizado por empresa contratada pelo estado do Amazonas para incineração.</p>		<p>Agradecemos às contribuições</p>	
<p>..uma estimativa da <u>quantidade de resíduos gerados (2400 g), a partir do atendimento de 150 ciclos com duplo bloqueio subcutâneo</u>. Neste caso, percebe-se um menor número de resíduos perfurocortantes resultantes desse atendimento quando comparada à tecnologia disponibilizada pelo SUS na FCECON.</p>			
<p><u>Gera menos resíduos de saúde</u>. Será um seringa de 20 ml, não mais frascos de soro, equipos, cateteres.</p>			

Contribuições destacam a redução do tempo de infusão:

Fundação Centro de Controle de Oncologia (FCECON): a tecnologia avaliada tem um tempo de administração em apenas 8 minutos (dose de ataque) ou 5 minutos (dose de manutenção), o que possibilita atender um número maior de pacientes para este procedimento. Enquanto que o tempo de infusão por via IV (mesmo procedimento da tecnologia avaliada) é bem maior, em média de 90 minutos;

Possibilidade de outros pacientes tratarem já que as cadeiras estarão disponibilizadas, e tratem com agilidade = Redução de tempo de espera para início do tratamento = Paciente sendo tratados o quanto antes. • Redução de custo de materiais relacionados a cateteres PICC e PORTH (alto custo de implantação), equipos, bomba de infusão por mudança da via de administração.

Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado de Saúde: Menor tempo de administração: a administração subcutânea é geralmente mais rápida do que a intravenosa. A dose fixa subcutânea de pertuzumabe e trastuzumabe pode ser administrada em apenas 5-8 minutos, enquanto a administração intravenosa pode levar 60-90 minutos para trastuzumabe e 30-60 minutos para pertuzumabe

Rapidez de aplicação. Redução de custos.

A injeção subcutânea de pertuzumabe e trastuzumabe também traz benefícios aos sistemas de saúde quando reduz o tempo de aplicação do medicamento para a assistência. Menor recurso de tempo do farmacêutico para manipulação de quimioterápicos, mais disponibilidade de leitos para pacientes.

Sem contar o menor tempo de manipulação pela farmácia. Hoje os pacientes ficam cerca de uma hora aguardando o preparo e manipulação da quimioterapia até chegar no nosso setor, então uma medicação que deveria ser infundida em uma hora acaba segurando a cadeira de 2 a 3h. O benefício para nós será no aumento do número de pacientes a serem tratados por redução de tempo no tratamento que hoje temos um grande volume de atendimentos.

Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado de Saúde: Eficiência para o serviço de saúde: Redução do tempo na clínica: a administração mais rápida pode liberar recursos da clínica e reduzir o tempo que os pacientes passam no hospital, permitindo que mais pacientes sejam tratados em menos tempo.

Para esta nova proposta o paciente receberá apenas uma aplicação na perna em dose fixa subcutânea proporcionando menos tempo do paciente na cadeira do hospital e dedicando menos tempo ao tratamento, podendo voltar às suas atividades habituais rapidamente;

Em relação à formulação subcutânea, existem outros benefícios como a redução do tempo para infusão, levando a menor percepção de doença por parte da paciente, pois permanece menos tempo na central de quimioterapia.

Esta formulação, proporciona a mesma eficácia e segurança, sendo menos invasiva, mais rápida de administrar e monitorar, além de preferida por pacientes e profissionais de saúde. Do ponto de vista farmacêutico, o uso em combinação de dose fixa subcutânea economiza tempo tendo em conta que é uma formulação pronta para uso: dispensando o cálculo de dose, reconstituição ou diluição do medicamento e transferência da solução para uma bolsa.

A medicação intravenosa faz com que o paciente precise dedicar pelo menos 3 h do dia para realização, impedindo que o mesmo trabalhe, faça atividades físicas etc no mesmo dia do tratamento. Já na modalidade subcutânea, o paciente quase não é onerado nos dias do tratamento, tendo maior qualidade de vida, além de ocupar por menos tempo o leito, podendo o hospital atender mais pacientes em um dia. E isso é válido para pacientes metatásticos ou não.

A administração do medicamento Phesgo, por via subcutânea, dura cerca de 5 min, para dose de manutenção e 8 min para dose de ataque, enquanto a formulação para uso intravenoso utilizado atualmente, pode durar até 2 h 30 min (em casos de dose de ataque).

Oncoguia: Por fim, destacamos que, apesar da paciente precisar realizar a administração do tratamento em hospital com ambas as formas de administração, o uso da terapia subcutânea leva em torno de 5-8 minutos, enquanto a intravenosa pode durar até 3 horas, conforme apontado pelo estudo FeDeriCa.

Com relação à administração dos medicamentos, a utilização da formulação trastuzumabe + pertuzumabe na forma SC (Phesgo) diminuiria drasticamente o tempo de cadeira/infusão quando comparado ao uso de trastuzumabe e pertuzumabe IV, permitindo que um maior número de pacientes seja atendido por dia, o que diminuiria os atrasos frequentes nos ciclos de todos os pacientes que tratam com os mais diversos protocolos no salão de quimioterapia da unidade. Além da otimização de recursos humanos envolvidos nos processos.

Agradecemos às contribuições

Contribuições realçando o impacto da doença nos pacientes:		
<i>O perfil de pacientes aos quais se refere esse tratamento, geralmente já passou por cirurgia ou radioterapia, apresentando <u>limitações físicas e emocionais</u>.</i>		
<i>Pacientes com doença metastática talvez sejam hoje as <u>pacientes que mais estão com seus tratamentos defasados e que mais têm impacto negativo quando se fala sobre tratamento + qualidade de vida</u>. A proposta de disponibilizar em trazer uma nova formulação Subcutânea em dose fixa de pertuzumabe + trastuzumabe (Phesgo) para as pacientes do metastático é um <u>grande avanço para este grupo de pacientes e para todo o sistema!</u></i>	Agradecemos	às
<i>Secretaria da Saúde do Estado do Ceará: Doenças, como o câncer de mama, afetam a estrutura psíquica e deixam as mulheres emocionalmente fragilizadas, a possibilidade de diminuir o sofrimento com a administração do medicamento, torna-se uma estratégia para o enfrentamento da doença.</i>		
Contribuições referentes ao impacto da administração IV nos pacientes:		
<i>Associação Nossa Casa de Apoio a Pessoas com Câncer: Hoje elas recebem os medicamentos de forma endovenosa e a implantação do catéter para quimioterapia não é uma realidade no SUS, então muitas sofrem com as veias já enfraquecidas e ressecadas devido a quimioterapia, além de ter que ficar horas presas a poltrona dos centros de infusão, o <u>que impacta diretamente na sua qualidade de vida e nos diversos papéis que como mulher precisam desempenhar, na vida profissional e familiar</u>. - A proposta de inclusão do Phesgo, com combinação de dose subcutânea, pronta para uso no SUS, com junção do trastuzumabe e pertuzumabe, em dose única, traz uma série de benefício para a paciente, cuidadores e profissionais de saúde e alivia a lotação dos serviços de saúde</i>		
<i>- Apesar do mesmo medicamento estar atualmente disponível no SUS para pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo, a via <u>de administração disponível é apenas a endovenosa, que é um método invasivo, com longos tempos de administração e observação</u>. No SUS, raros são os pacientes que têm acesso a implante de cateter (PIC) e mais raro ainda ao port-a-cath deixando o paciente com apenas uma opção: o acesso endovenoso no braço: - O acesso endovenoso no braço, <u>causa dor e desconforto</u> associado ao cateter e o seu uso repetidamente <u>pode causar fibrose nas veias associado a medicação, trombose ou risco de infecções</u>;</i>		
<i>- A <u>posologia</u> endovenosa <u>depende do cálculo do peso</u> do paciente, <u>podendo ocorrer eventual erro de cálculo e desperdício de frasco</u>;</i>	Agradecemos	às
<i>Outra questão é o <u>acesso venoso</u>, particularmente nos pacientes com câncer de mama, pois o <u>esvaziamento axilar impede o uso deste membro para infusão</u>. Quanto <u>menos acessos para infusão melhor</u>, ressaltando que <u>não raro temos a doença bilateral</u>, que demanda uso de cateter portacath, nem sempre disponível no SUS e mesmo quando disponível, <u>não se consegue em tempo hábil</u>. A formulação subcutânea nos permite manejar melhor as pacientes. O <u>uso de cateter também está associado a complicações como trombose e infecção</u>.</i>		
<i>A <u>exposição demorada</u> (em média três horas) de infusão da quimioterapia, <u>debilita ainda mais fisicamente e psicologicamente o paciente e familiares por consequência</u>.</i>		
<i>Oncoguia: O acesso venoso, ainda, pode causar danos às veias dos pacientes, gerando complicações como flebite ou extravasamento. Pacientes com dispositivos permanentes, como port-a-caths, têm riscos adicionais de infecções e complicações mecânicas2.</i>		
<i>Ao paciente, há casos de <u>relatos de ansiedade e medo</u> não só do tratamento em si, mas particularmente, da punção venosa de modo a verbalizar ou deixar transparecer sua tensão no momento do procedimento, principalmente, se tiveram uma experiência anterior negativa com múltiplas punções</i>		
<i>Roche: Para muitos pacientes, os longos períodos de infusão e observação, bem como a necessidade de acesso IV repetido e invasivo, são aspectos indesejáveis da abordagem terapêutica atual. O procedimento para a <u>colocação de um acesso venoso</u> é considerado <u>invasivo</u> e os <u>pacientes que são tratados repetidamente</u>, frequentemente <u>precisam da colocação de um catéter venoso central</u> com reservatório subcutâneo, o que pode levar a <u>infecções, desconforto e trombozes</u>, além de custos elevados. A <u>flebite</u> é a complicação local mais comum de cateteres intravenosos com incidência de 26%. No entanto, a prevalência em pacientes hospitalizados pode chegar a 75% (18).</i>		
Contribuições destacando as dificuldades da administração intravenosa – em dados de mundo real:		
<i>Uma pesquisa, realizada em maio de 2023 pela Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama (FEMAMA) e pelo Instituto Oncoguia com o objetivo de compreender os <u>gargalos</u> ainda presentes e suas implicações no diagnóstico e tratamento do CM, analisou os <u>dados de 1.237 pacientes</u> que já enfrentaram ou se encontram em tratamento para o CM. As <u>principais dificuldades</u> no tratamento medicamentoso referidas pelas pacientes Câncer de mama com metástases tratadas no SUS foram o <u>longo tempo de permanência no</u></i>	Agradecemos	às

hospital / clínica (32%) e a demora na aplicação na veia (23%). Para a maioria das pacientes, a administração das infusões IV dificulta e/ou incomoda o tratamento e a sua qualidade de vida (37%).

Essas pacientes identificam, como pontos de melhoria do tratamento do CM, os efeitos colaterais referentes ao tratamento (65%), o tempo que dedicam ao tratamento no hospital/clínica (31%), o tempo de deslocamento até o local de tratamento (29%) e a forma de aplicação da medicação (24%). Comparadas às pacientes em tratamento no convênio médico, as pacientes em tratamento no SUS consideram o tempo no hospital como uma barreira muito alta a ser enfrentada (31% vs. 11%). O setor da vida mais impactado negativamente nas pacientes com CM metastático no SUS foi a empregabilidade e a renda familiar (45%). Em 28% dos pacientes com CM metastático no SUS o câncer impactou negativamente a renda familiar, ocasionando outros problemas em decorrência disso.

Temos uma média de 110 pacientes metastáticas em duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe (ciclo de 21 dias) e cerca de 200 bolsas de trastuzumabe manipuladas neste protocolo por mês (não incluindo a manipulação de pertuzumabe e taxanos, previstos na DDT). Então, só de trastuzumabe, são reconstituídos, aproximadamente, 700 frascos por mês para as pacientes metastáticas viscerais. Cabe lembrar que ainda temos o trastuzumabe sendo utilizado para as pacientes adjuvantes, neoadjuvantes e metastáticas não viscerais. Além dos outros diversos protocolos que estão disponíveis para tratamento de câncer de mama. Então, a incorporação do pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea irá facilitar e agilizar as atividades realizadas pelo farmacêutico na manipulação, trazendo qualidade funcional e benefício direto à saúde do manipulador (minimizando, inclusive, lesão por repetição);

São necessários cerca de 3 frascos de trastuzumabe, no caso de dose de manutenção e 4 frascos se dose de ataque (ou re-ataque) para cada paciente. Cada frasco de trastuzumabe vem na forma de pó liofilizado contendo 150 mg, sendo necessário para a reconstituição 7,2 mL de água estéril para injeção conforme recomendação do fabricante. A reconstituição deve ocorrer de forma asséptica e lenta, sem agitação do frasco, injetando-se a água pela parede do frasco para diminuir a formação de espuma (por se tratar de anticorpo/proteína sempre há formação de espuma). Após, é necessário aguardar 5 min para aspirar o volume correto e a devida diluição do medicamento, em recipiente de solução fisiológica com a dose individualizada para cada paciente. Em média, reconstituímos cerca de 3 frascos por min, como são gastos 27 a 33 frascos por dia (considerando dose de manutenção) precisamos aguardar entre 45 e 55 min simplesmente para aspirar e injetá-lo nas bolsas. O outro anticorpo que compõe este protocolo, pertuzumabe, cada frasco contém 420mg, em dose fixa de administração para dose de manutenção, pronto para uso. Em caso de dose de ataque ou re-ataque são utilizados 2 frascos do medicamento por paciente. Se o trastuzumabe IV, fosse substituído pelo SC (Phesgo), seria apenas necessário 1 frasco/ paciente em dose de manutenção. Comparando com o frasco de Phesgo, não precisaríamos aguardar tempo algum, uma vez que os 2 medicamentos estão associados na formulação e esta solução vem pronta para uso (não sendo a dose, dependente de peso da paciente), sendo necessário apenas aspirá-lo em uma seringa para entregar para enfermagem administrá-lo. Portanto, com o uso do Phesgo poderíamos melhorar a eficiência no processo de manipulação, não apenas em termos de agilidade, mas também quanto à segurança, tanto para o manipulador quanto para o paciente, pois não seria preciso aspirar diferentes volumes por paciente, reduzindo a chance de erro humano com sub ou sobre dose para a paciente.

Contribuições mencionando sobre os riscos atrelados a administração via IV:

Outro ganho que o phesgo proporcionará com sua incorporação é a redução de acessos invasivos, seja IV ou o acesso venoso central, o que resulta na minimização dos riscos dessas vias de acesso, como infecções, trombose e desconforto associado ao cateter (MCCOLSKY et al., 2023). Nesse sentido, a utilização do phesgo em detrimento ao trastuzumabe + pertuzumabe pode auxiliar na redução dos erros de medicação, uma vez que o uso da dose padronizada e fixa não oferece margens para cálculos baseados no peso inadequado do paciente, reduzindo também os erros manipulação e administração ao paciente.

Menor risco na aplicação pois é um medicamento subcutâneo, não precisando punccionar veias o que traumatiza muito os pacientes além de um possível extravasamento, remédio fora da veia, trazendo mais desconforto para os pacientes em tratamento de quimioterapia, uma vez que, muitos já são debilitados.

Oncoguia: McCloskey et al (2023) apontam que a administração intravenosa (IV) pode apresentar vários desafios para pacientes, incluindo riscos associados ao acesso venoso permanente como dor/desconforto associado ao cateter, trombose ou risco de infecções sistêmicas.

Como tal, o subcutâneo facilita o preparo, reduz a probabilidade de erros de dosagem e evita que um paciente receba a dose errada.

Agradecemos às contribuições

Oncoguia: Em relação a redução de complicações, preferência dos pacientes e qualidade de vida, estudos destacam que a administração subcutânea reduz significativamente os problemas associados ao acesso venoso, melhorando a segurança e o conforto do paciente.

Punção de uma veia não é somente uma simples técnica, sendo necessário identificar se há condições de administrar o tratamento antineoplásico por veia periférica, ou se esse paciente deverá ser submetido à implantação de um port-a-cath, com o propósito de oferecer uma assistência, mas que podem oferecer riscos adicionais de infecção e complicações mecânicas², além de comprometer o conforto do paciente fora do ambiente hospitalar, em um momento de vulnerabilidade aos enfrentamentos patológicos e psicológicos

Outra vantagem do tratamento subcutâneo que é difícil de ser mensurada é a falência da rede venosa que muitas dessas pacientes apresentam durante o curso de tratamento com pertuzumab + trastuzumab endovenoso. Ainda que a droga proposta seja considerada para primeira linha no tratamento da doença metastática, devemos lembrar que a paciente que hoje recebe a estratégia de duplo bloqueio venoso em nossa instituição em grande maioria recebeu tratamento quimioterápico + anticorpo por um ano anteriormente e foi encaminhada a processo cirúrgico e radioterápico no cenário curativo, o que muitas vezes torna a rede venosa bastante fragilizada para receber o tratamento agora paliativo e portanto, sem prazo determinado de duração. Nesses casos, como opção deveríamos contar com a disponibilidade para implantes de cateteres centrais, de maneira a garantir a continuidade do tratamento endovenoso desta paciente de maneira confortável e digna. A realidade hoje dos serviços públicos de saúde não contempla a presença de cirurgião vascular para implante deste dispositivo, ficando este profissional fora do que determina a resolução 220 de 2004 que traça o regulamento técnico para funcionamento dos serviços de quimioterapia antineoplásica e determina os elementos da equipe multidisciplinar em terapia antineoplásica 2. Se hoje não possuímos este profissional, temos que desviar um cirurgião (normalmente mastologista) e uma equipe cirúrgica para este fim. Ou seja, devem ser usados recursos já escassos que poderiam ser empregados na realização de cirurgias curativas (mastectomias), gargalo que impacta hoje o cumprimento da lei dos 60 dias em nosso estado. O que se traduz em uma realidade com naturalmente uma fila de espera ainda maior para implante de dispositivo central (aproximadamente 3 meses) dentro da instituição, fazendo com que as pacientes sofram com várias tentativas de punção frustradas para infusão de medicação endovenosa.

Fundação Centro de Controle de Oncologia (FCECON): Com a dose fixa, não é necessária a etapa de cálculo baseado no peso corporal do paciente, tampouco a manipulação de acordo com a dose prescrita. O tratamento paliativo é contínuo e é de suma importância o acompanhamento do peso do paciente, já que a dose depende deste parâmetro atualizado. Na FCECON, é comum a intervenção farmacêutica relacionada ao ajuste de dose na prescrição, sempre que o peso do paciente atual não corresponde à dose prescrita. Além disso, é essencial a habilidade técnica do farmacêutico no momento da manipulação, para que não ocorram erros na diluição do medicamento a ponto de não comprometer o tratamento do paciente.

Secretaria da Saúde do Estado do Ceará: A administração de quimioterápicos requer, normalmente, várias punções venosas ao longo do tratamento, que somadas às características irritante e/ou vesicante de cada droga podem levar à fragilidade e ao enrijecimento vascular, dificultando a visualização e a punção venosa, o que favorece o extravasamento. Ressalta-se que a obtenção de acessos vasculares seguros e confiáveis é extremamente importante no tratamento oncológico para que o paciente não seja exposto a riscos.

Contribuições sobre o risco do profissional de saúde na exposição:

Secretaria da Saúde do Estado do Ceará: Em relação aos profissionais que manipulam antineoplásicos, a literatura evidencia(4-7) casos de aparecimento de tumores secundários e de maiores chances de aparecimento de câncer, mutagenicidade, alterações genéticas e efeitos colaterais nesses trabalhadores (Sorsa, 1996). Evidências dos perigos da manipulação destas substâncias químicas foram comprovadas cientificamente através de estudos que alertam para a mutagenicidade dos quimioterápicos. Investigação sobre danos em linfócitos de enfermeiras envolvidas no preparo e administração da droga revelou que o número de linfócitos com danos no DNA foi maior no grupo de enfermeiras que não faziam o uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) ou os utilizavam incorretamente

Agradecemos às contribuições

Contribuições abordando sobre a preferência dos pacientes e a comodidade posológica:

Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado de Saúde: Menor quantidade de intervenções intravenosas: a via subcutânea evita a necessidade de punção venosa repetida, o que pode ser desconfortável e estressante para as pacientes, especialmente aquelas com veias com difícil acesso ou que já passaram por muitos tratamentos intravenosos. Preferência pela via subcutânea: muitos pacientes preferem a administração subcutânea devido à conveniência, menor tempo de tratamento e menor invasividade, o que pode melhorar a adesão ao tratamento. Menor impacto na vida da população economicamente ativa: a rapidez da administração subcutânea permite que os pacientes retomem suas atividades diárias mais rapidamente, como a laboral.

Agradecemos às contribuições

Oncoguia: O estudo PHranceSCa evidenciou que 85% dos pacientes preferiram a administração subcutânea devido à conveniência e menor tempo de tratamento e Stoner et al (2014) apontaram que a preferência do paciente deve ser um importante fator para orientar a tomada de decisão médica para a escolha do tratamento, pois tem implicações importantes na adesão do paciente ao tratamento e em sua qualidade de vida.

a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea é melhor aceita pelas pacientes e sua administração dura, no máximo, 8 minutos (dose de ataque), enquanto a infusão pela via intravenosa deve ser feita em até 2h 30 minutos. Assim, a incorporação do subcutâneo favorece a redução no tempo de cadeira ocupada na área de quimioterapia e a ampliação do número de pacientes atendidas por dia;

A substituição pela apresentação subcutânea irá gerar comodidade para os pacientes, com uma redução de 3h para 15 minutos de aplicação, agilizando os fluxos dos serviços, otimização dos recursos humanos, redução dos espaços de estocagem, redução nas filas e ampliação da capacidade de atendimento nas unidades.

Associação Nossa Casa de Apoio a Pessoas com Câncer: pesquisa da veja saúde intitulada: Outro Olhar Para o Câncer de Mama trás dados bem alarmantes relacionados a como o diagnóstico de câncer de mama impacta na qualidade de vida. E destaca que o tempo empregado entre consultas, exames e medicações é o que gera maior desgaste. Afirmam que esse tempo afetou diretamente sua qualidade de vida.

Nos estudos que avaliaram a formulação Subcutânea, constatamos clara preferência das pacientes pela formulação subcutânea versus a venosa.

Roche: Nota-se que a preferência pela formulação SC foi também ilustrada no relato da perspectiva do paciente, que ressaltou a importância da formulação SC na redução do tempo de permanência no hospital (para administração e monitoramento), da dor experienciada (comparativamente à utilização de catéter necessária quando realizou terapia com formulações IV), melhora na qualidade de vida e impactos emocionais positivos (pela economia de tempo e maior disponibilidade para se dedicar ao trabalho e atividades de autocuidado/físicas).

Estudos que avaliam a preferência do paciente foram apresentados nas contribuições:

Estudo - A preferência de profissionais de saúde e pacientes pela via de administração da terapia sistêmica no tratamento do câncer de mama HER2-positivo: uma revisão sistemática da literatura

Agradecemos à contribuição, e destacamos que este estudo não foi incluído no PTC por não atender os critérios de elegibilidade.

MetaPHER é um estudo de fase IIIB, que analisou em 276 pacientes portadoras de câncer de mama HER-2 metastático em 1a linha o uso de Docetaxel associado a formulação de Trastuzumab e Pertuzumab subcutânea, tal estudo mostrou que o uso subcutâneo de Trastuzumab e Pertuzumab não trouxe diferenças de eficácia e segurança em relação à formulação endovenosa.

Contribuições comentando sobre o benefício da administração SC na qualidade de vida do paciente:

Qualidade de vida relacionado às pacientes mastectomizadas, com rede venosa prejudicada pelos tratamentos anteriores, múltiplas punções durante o tratamento (exames de sg, exames de imagem) = Qualidade na assistência por ser punção única por hipodermóclise. Qualidade de vida relacionado ao tempo de tratamento = Tempo livre para seu autocuidado = Menos tempo dentro de um hospital.

O acesso à tecnologias como a combinação pertuzumabe e trastuzumabe via subcutânea que agregam qualidade de vida a pacientes com câncer de mama HER2 metastático, está relacionada à serviço de saúde de qualidade, alinhada à campanha com o tema "Minha saúde, meu direito".

Agradecemos às contribuições

FEMAMA: O referido medicamento, cuja disponibilidade atual é apenas endovenosa, garante um incremento significativo na melhoria da experiência do paciente, proporcionando conforto e qualidade de vida de maneira inegável. É sabido que a redução do tempo que o paciente fica nas dependências hospitalares faz uma enorme diferença na sua capacidade de enfrentar a doença, trazendo benefícios individuais e sociais de grande magnitude. Além disso, há um impacto positivo sobre cuidadores e prestadores de serviço em saúde na medida em que agilizamos o processo de cuidado e permitimos que mais pessoas possam contar com esses serviços.

Com base nas percepções dos centros de referência e nos estudos de bioequivalência, percebe-se que: <u>Não há perda na resposta clínica; Os pacientes preferem a apresentação SC, com uma redução considerável no tempo de aplicação versus a infusão, gerando um ganho de qualidade de vida para esses que já estão sobre forte impacto do tratamento;</u>		
Além da otimização dos recursos, <u>a utilização da formulação trastuzumabe + pertuzumabe na forma SC (Phesqo) versus poderá beneficiar os pacientes em termos de qualidade de vida não apenas relacionado ao tempo de administração dos mesmos, podemos ainda citar o relato de melhor tolerabilidade, além de menor tempo de permanência em unidades de saúde, como demonstrado no PHrancesca.</u>		
Oncoguia: O estudo também apontou que a pontuação média nos questionários de qualidade de vida foi significativamente melhor no grupo SC, <u>indicando uma experiência de tratamento mais confortável e menos invasiva.</u>		
Estudos demonstrando a eficácia da combinação vs tratamento único:		
Os dados de eficácia do <u>estudo NeoSphere</u> indicam que o tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe mais quimioterapia com docetaxel melhorou significativamente as RPC na mama em comparação com trastuzumabe mais docetaxel (39,3% vs 21,5%, um diferença de 17,8%, p--0,0063). Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação com docetaxel promoveu taxa de RPC 1,5 vezes maior em comparação a trastuzumabe mais docetaxel.	Agradecemos à contribuição, e destacamos que este estudo não foi incluído no PTC por não atender os critérios de elegibilidade.	
As curvas de Kaplan-Meier são muito favoráveis a sobrevida dos pacientes, quando tratados com o pertuzumabe e trastuzumabe.		
Contribuições mencionando a eficácia e segurança semelhante entre as diferentes vias:		
A tecnologia em questão tem a mesma eficácia e segurança do tratamento padrão ouro estabelecido para cancer de mama HER2+ metastático , primeira linha.		
Roche: A evidência demonstra que pertuzumabe/trastuzumabe SC é comparável (não inferior) a pertuzumabe IV + trastuzumabe IV em termos de eficácia e segurança, , A tecnologia SC se apresenta como uma alternativa adicional adequada para as pacientes com câncer de mama metastático.,		
Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado de Saúde: <u>Eficácia comparável</u> : estudos clínicos demonstraram que a eficácia do tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe subcutâneos é comparável à administração intravenosa. Os resultados em termos de resposta tumoral e sobrevida são semelhantes entre as duas formas de administração. <u>Perfil de segurança semelhante</u> : os perfis de segurança e os tipos de efeitos colaterais observados com a administração subcutânea são comparáveis aos da administração intravenosa, sem novos sinais de segurança significativos.	Agradecemos às contribuições	
A presença da combinação Pertuzumabe +Trastuzumabe Intravenosa no SUS desde 2017, já <u>geraram argumentos suficientes de sua eficácia e viabilidade</u> . A substituição pela versão subcutânea só ira ampliar os benefícios nas jornadas dos serviços e dos pacientes.		
Contribuições mencionando que a tecnologia é recomendada por outras agências:		
Conforme relatório preliminar de recomendação da Conitec, <u>pertuzumabe/trastuzumabe SC em dose fixa (PHESGO®) encontra-se recomendado pelas principais agências de Avaliação das Tecnologias da Saúde (ATS)</u> . Esclarecemos que esta tecnologia (apresentação SC) <u>está atualmente reembolsada no âmbito do National Health Service (NHS) do Reino Unido de acordo com as orientações do National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</u> existentes para a formulação IV (pertuzumabe + trastuzumabe IV), permitindo que os médicos prescrevam livremente de acordo com suas preferências e as de seus pacientes. A decisão de reembolso foi oportunamente comunicada pelo NHS do Reino Unido aos prestadores de serviços de todos os hospitais bem como ao público em geral, destacando os benefícios da combinação SC (15).		Agradecemos à contribuição e destacamos que essa informação já está contemplada no relatório.
Contribuições mencionando os estudos PHranceSCA e FrederiCa:		

PHranceSCa - Estudo de fase II, randomizado, aberto, cruzado avaliou a preferência dos pacientes entre o uso do phesgo ou trastuzumabe + pertuzumabe IV. Para isso, um braço do estudo interviu com a administração de 3 doses de phesgo, seguindo para 3 doses de trastuzumabe + pertuzumabe IV. No segundo braço foi realizada a intervenção com ordem inversa. Após esse período de 6 ciclos foi oferecido aos dois braços a opção de finalizar os 18 ciclos ou com phesgo ou trastuzumabe + pertuzumabe IV. Como resultados, PHranceSCa evidenciou que 85% das pacientes preferiram phesgo, sendo a redução no tempo de administração a principal razão da escolha. , FrederiCa - Estudo de fase III, randomizado e aberto, que avaliou a não inferioridade, eficácia e segurança de PHESGO®, em comparação com pertuzumabe + trastuzumabe IV, concluiu que o phesgo possui farmacocinética não inferior, eficácia e segurança semelhante, em comparação a pertuzumabe + trastuzumabe IV. No que se refere a resposta patológica completa, esse estudo demonstrou que para os pacientes que utilizaram o phesgo (n=206) a resposta patológica completa foi de 59,7%, enquanto o grupo que utilizou trastuzumabe + pertuzumabe IV (n=203) foi de 59,5% .

No estudo Pharancesca, 85% das paciente preferem a medicação SC ao invés da IV, Pertuzumabe + trastuzumabe SC apresenta a mesma eficácia (bioequivalência) e segurança que a combinação IV - estudo Federica.

Estudos oncológicos mostrando os benefícios: Estudo PHranceSCa: Estudo randomizado, aberto de fase II que avaliou a preferência de pacientes e profissionais de saúde pelo tratamento com P + T IV versus P + T SC. 85% dos pacientes preferiram a via SC. Principais motivos: redução do tempo clínico e conforto durante a administração. As percepções dos profissionais de saúde relatam benefícios do SC: 75% flexibilidade de preparo, 95% menor tempo da administração do SC e 79% concordaram que o SC era a melhor opção para otimizar o atendimento ao paciente. Estudo Federica: Estudo pivotal, randomizado, aberto, multicêntrico, de não inferioridade, fase III avaliou o perfil de segurança e eficácia da combinação de dose fixa SC de pertuzumabe + trastuzumabe versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV. O desfecho primário de não inferioridade foi atingido.

A preferência dos pacientes e profissionais de saúde foi avaliada no estudo fase II, PhranceSCa, no qual 85% dos pacientes preferiram a via SC. Os principais motivos para a preferência do SC foram redução do tempo clínico e conforto durante a administração. As percepções dos profissionais de saúde relatam benefícios do SC sendo que 75% relatam a flexibilidade de preparo, 95% o menor tempo da administração do SC e 79% concordaram que o SC era a melhor opção para otimizar o atendimento ao paciente em seu local de tratamento.

PHranceSCa é um estudo fase II que comparou as duas formulações de trastuzumab e pertuzumab (endovenosa x subcutânea) em 160 pacientes HER-2 que receberam tais medicações de forma adjuvante, estas pacientes foram randomizadas para receber 3 ciclos endovenosos ou subcutâneos e depois tivera mais 3 ciclos endovenosos ou subcutâneos (trocaram administração), após realizar ambas as formas de administração, estas pacientes tiveram a chance de escolher qual administração gostaria de finalizar seu tratamento, a escolha de 85% das pacientes foi a formulação subcutânea.

O estudo de fase III, randomizado e aberto FrederiCa concluiu que o phesgo possui farmacocinética não inferior, eficácia e segurança semelhante ao pertuzumabe + trastuzumabe IV. No que se refere a resposta patológica completa, esse estudo demonstrou que para os pacientes que utilizaram o phesgo (n=206) a resposta patológica completa foi de 59,7%, enquanto o grupo que utilizou trastuzumabe + pertuzumabe IV (n=203) foi de 59,5%. No quesito satisfação, o estudo de fase II, randomizado, aberto, cruzado PHranceSCa avaliou a preferência dos pacientes entre o uso do phesgo ou trastuzumabe + pertuzumabe IV. Como resultados, PHranceSCa evidenciou que 85% das pacientes preferiram phesgo, sendo a redução no tempo de administração a principal razão da escolha.

O estudo PHranceSCa, foi realizado com o objetivo de avaliar a preferência do paciente pela combinação de dose fixa de pertuzumabe e trastuzumabe para injeção subcutânea em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo e como resultado, pôde-se verificar que 85% dos pacientes preferiu fortemente a combinação pertuzumabe e trastuzumabe via subcutânea em vez de pertuzumabe + trastuzumabe intravenosa². O tempo necessário para administração de medicamentos também foi verificado através de estudos que demonstraram o quanto a injeção subcutânea de pertuzumabe e trastuzumabe pode melhorar a qualidade de vida do paciente, do cuidador ou acompanhante e da equipe clínica, além de otimizar o espaço de infusão para sistemas de saúde sobrecarregados⁴.

“PHranceSCa - Estudo de fase II, randomizado, aberto, cruzado avaliou a preferência dos pacientes entre o uso do phesgo ou trastuzumabe + pertuzumabe IV. Para isso, um braço do estudo interviu com a administração de 3 doses de phesgo, seguindo para 3 doses de trastuzumabe + pertuzumabe IV. No segundo braço foi realizada a intervenção com ordem inversa. Após esse período de 6 ciclos foi oferecido aos dois braços a opção de finalizar os 18 ciclos ou com phesgo ou trastuzumabe + pertuzumabe IV. Como resultados, PHranceSCa evidenciou que 85% das pacientes preferiram phesgo, sendo a redução no tempo de administração a principal razão da escolha.”

Agradecemos às contribuições e destacamos que estes estudos foram incluídos na RS conduzida pelo demandante e pelos pareceristas.

“FrederiCa - Estudo de fase III, randomizado e aberto, que avaliou a não inferioridade, eficácia e segurança de PHESGO®, em comparação com pertuzumabe + trastuzumabe IV, concluiu que o phesgo possui farmacocinética não inferior, eficácia e segurança semelhante, em comparação a pertuzumabe + trastuzumabe IV. No que se refere a resposta patológica completa, esse estudo demonstrou que para os pacientes que utilizaram o phesgo (n=206) a resposta patológica completa foi de 59,7%, enquanto o grupo que utilizou trastuzumabe + pertuzumabe IV (n=203) foi de 59,5%.”

Contribuições reforçando que os achados teóricos estão alinhados com a prática clínica:

Trabalhei com essa droga por longo período tendo experiência positiva

Também trabalho na saúde suplementar e tive experiência com trastuzumabe intravenoso, muito positiva no cenário metastático e no cenário adjuvante, muito confortável para a paciente

Como enfermeira auditora é conflitante identificar a necessidade do paciente, saber que o paciente precisa de acesso e não ter código para cobrar e um ressarcimento compatível com os custos.

Agradecemos às contribuições

Fundação Centro de Controle de Oncologia (FCECON): Entre o 4º trimestre do ano de 2020 até o 2º trimestre de 2024....Em relação ao tratamento de 1ª linha metastática com bloqueio anti-HER2-positivo, considerando o referido período, foram atendidas 120 pacientes, registrando-se 11,66% óbitos de pacientes que realizaram esse protocolo, no mesmo período das pacientes em esquema com duplo bloqueio. Diante o exposto, percebe-se o benefício em relação à sobrevida global das pacientes e sobrevida livre de progressão (já que a progressão da doença ao tratamento é critério de suspender o protocolo terapêutico anti-HER2-positivo).

Contribuições mencionando haver uma necessidade não atendida:

Roche: Apesar da utilização de pertuzumabe IV + trastuzumabe IV atingir benefícios clínicos importantes, ainda existe uma necessidade não atendida no sistema para pacientes com dificuldades de acesso venoso e oportunidade, com a aplicação subcutânea, de aumentar a comodidade de pacientes e profissionais de saúde, reduzindo o impacto do tempo e complexidade logística, de transporte, acondicionamento, preparo e administração.

Roche: Atualmente, existe uma demanda crescente de pacientes necessitando de tratamento para CMM no SUS, o que impacta de forma considerável o sistema de saúde provocando alta ocupação dos leitos de infusão e filas para o atendimento (9–11). Apesar da utilização de pertuzumabe IV + trastuzumabe IV atingir benefícios clínicos importantes, ainda existe uma necessidade não atendida no sistema para pacientes com dificuldades de acesso venoso e oportunidade, com a aplicação subcutânea, de aumentar a comodidade de pacientes e profissionais de saúde, reduzindo o impacto do tempo e complexidade logística, de transporte, acondicionamento, preparo e administração.

Agradecemos às contribuições

Roche: Desta forma, a incorporação desta formulação SC como uma alternativa terapêutica adicional à atual disponibilização das formulações IV de pertuzumabe e trastuzumabe no SUS (Figura 2), permitirá que a decisão da formulação utilizada por cada paciente seja realizada à critério médico.

13.5 Contribuições para o tópico estudos econômicos

Sobre este tópico houve contribuições abordando o **alto custo destes pacientes** para o sistema de saúde, como apresentado a seguir:

- **Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado de Saúde:** *O Observatório de Oncologia, realizou uma pesquisa quantitativa em junho de 2024 sobre o custeio do tratamento do câncer de mama no Brasil e concluiu que a detecção precoce permanece como a chave para garantir resultados mais promissores no tratamento e melhorar a qualidade de vida das pacientes. Demonstrou que o custo de tratar um paciente metastático é maior que tratar o paciente em estágios iniciais. O custo para o tratamento de primeira linha para paciente com câncer de mama HER-2 Positivo e receptores hormonais negativos no estadiamento I, considerando a cirurgia + quimioterapia (doxorrubicina + ciclofosfamida+ paclitaxel + trastuzumabe) + radioterapia resultou em R\$ 125.321,27. Para o estadiamento II, considerando, cirurgia + trastuzumabe (pós cirurgico) + quimioterapia (doxorrubicina + ciclofosfamida+ paclitaxel + trastuzumabe) + radioterapia, corresponde a R\$ 157.325,51. Já para o estadiamento III cirurgia+ quimioterapia (doxorrubicina + ciclofosfamida+ paclitaxel + trastuzumabe) + radioterapia + tamoxifeno por 5 anos (caso de receptores hormonais positivos), corresponde a R\$ 165.580,55. Enquanto no estadiamento IV cirurgia + quimioterapia (trastuzumabe + pertuzumabe+ docetaxel) + radioterapia + inibidor de aromatase (anastrozol) por 5 anos, corresponde a R\$ 237.569,19.*

Entretanto o contribuinte destacou que não houve processos de judicialização solicitando o fornecendo desta tecnologia no estado de Minas Gerais:

- **Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado de Saúde:** *Até a presente data, observando os dados de judicialização na Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, não constatamos processos judiciais ativos que determinem o fornecimento do medicamento em dose fixa subcutânea em questão.*

A maioria das contribuições para este tópico destacaram que há **redução de outros custos para o sistema, como de materiais hospitalares, de transporte e armazenamento, tempo do profissional de saúde e número de leitos disponíveis**. Contudo, em geral estes custos não são contemplados nas análises econômicas na perspectiva do sistema público. A seguir são apresentados alguns destes comentários:

- *O impacto econômico virá da maior rotatividade de locais para tratamento, menor uso do tempo de enfermeiros e farmacêuticos, e menor espaço para estocagem de medicação e insumos*
- *Considerar análise de produtividade sobre otimização da agenda no SUS, medicamento permite aumentar a produtividade sobre atendimentos e melhorar adesão e recaídas que utilizariam medicamentos judiciais mais onerosos para o SUS.*
- *Como gestora do setor oncológico necessidade de menos matérias tanto para manipulação e infusão do medicamento. Tempo de infusão menor agilizando o número de pacientes atendidos e diminuição da fila assistencial, desperdício de dose durante a aplicação.*
- *Com esta medicação o giro de leitos e permanência diminuem, gerando mais tempo para protocolos longos o que aumenta o número de atendimento pelas cadeiras que ficarão disponíveis*

- De redução do espaço de armazenamento, maior facilidade de transporte, redução de desperdício e garantia de disponibilização de ambas as moléculas, Número de frascos necessários para 1 ano de tratamento: apenas 18 frascos na formulação SC versus 74 nas formulações IV, Da equipe de saúde (ex. farmácia) relata mais flexibilidade no gerenciamento de sua carga de trabalho na substituição da formulação Intravenoso (IV) para subcutâneo (SC). A combinação de dose fixa SC proporciona **REDUÇÃO DE 83% DO TEMPO** de cadeira da paciente na fase de manutenção no centro de tratamento comparado ao duplo bloqueio IV. Isso tem um impacto gigante no número de pacientes que poderia se beneficiar em fazer os seus tratamentos em menos tempo, além de impactar em todo o sistema. Menos tempo é sinônimo de mais paciente podendo receber os seus tratamentos nas salas de quimioterapia, independente do tipo tumoral.
- Tempo de poltrona (reduzido) conseguiríamos atender mais pacientes, 2. Acesso subcutâneo proporcionaria menos temor da agulha aos pacientes, diminuiria os custos com cateteres de longa permanência, 3. Preparo: menor tempo/hora do farmacêutico estando livres para a reconstituição de outros medicamentos, 4. Paciente ficaria menos tempo na instituição reduzindo os custos com alimentação, 5. Acredito que o protocolo contribuirá para a eficiência e eficácia do tratamento, sustentabilidade e qualidade de vida,
- Apenas reforçar que mesmo com o custo do produto, haverá redução no custo com a incorporação dessa tecnologia. Além da economia monetária, haverá uma economia de tempo tanto para os pacientes, quanto aos profissionais, valor este, imensurável.
- **Fundação Centro de Controle de Oncologia (FCECON):** Outro ponto positivo é a economia direta para o estado do Amazonas em relação aos custos com a tecnologia, uma vez que o bloqueio e duplo bloqueio são distribuídos às Secretarias Estaduais de Saúde por meio da aquisição centralizada do MS. Tal processo, entre o 4º trimestre do ano de 2020 até o 2º trimestre de 2024, possibilitou o acesso ininterrupto a estas tecnologias pelas pacientes na FCECON. Por esse motivo, durante esse período, atribui-se o fato da ausência de judicialização dos medicamentos em questão no estado do Amazonas.
- Soube que há uma sugestão de preço que não será aumentado em relação ao que se usa atualmente (preços) e para as pacientes, que precisam conviver diariamente com o “estado de doença” ativa, mas que não são uma doença, e sim pessoas que têm suas próprias vidas para viver, precisa ser levado em consideração. Se não existe de fato o aumento do custo do medicamento, mas certamente os custos com tempo de aplicação e tempo de cadeiras e materiais de uso são menores, a implementação só trará benefícios à pacientes e instituições, O tempo de uma paciente daria espaço para 4 pacientes se houver a implementação do produto de forma subcutânea. (PHESGO).
- **Secretaria da Saúde do Estado do Ceará:** A administração da combinação subcutânea simplifica a logística de armazenamento e distribuição de medicamentos, diminui a quantidade de embalagens, reduz a necessidade de rede de cadeia fria, reduz recursos administrativos envolvidos na administração intravenosa e o tempo de administração e observação. Com o mesmo custo de tratamento da combinação IV, Pertuzumabe + Trastuzumabe SC pode apresentar benefícios para o sistema de saúde.
- Tanto para a dose inicial como para a dose de manutenção, cada frasco ampola de Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea está pronto para uso de uma injeção subcutânea, e não deve ser diluído. São necessárias uma seringa, uma agulha de transferência e uma agulha de injeção para retirar a solução do frasco-ampola e injetá-la por via subcutânea. O medicamento pode ser injetado com uso de agulhas de injeção hipodérmicas de 25G-27G (3/8” – 5/8”), diminuindo os custos e facilitando a administração.

Ainda houve contribuições sobre os **custos da administração**, conforme ilustrado a seguir. Destacamos que foram testados três cenários referentes ao custo da administração (considerando custos do SIGTAP, do relatório de recomendação de carboximaltose e calculados pelo demandante).

- **Secretaria da Saúde do Estado do Ceará:** *Com relação aos valores, o custeio dos serviços de saúde de média e alta complexidade se dá por meio de repasses do SUS aos serviços de saúde quando da comprovação do número de procedimentos realizados (Oliveira, 2018). No entanto, apenas serviços existentes na tabela unificada do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPMs (SIGTAP) são passíveis de serem custeados pelo SUS. Essa tabela unificada traz informações sobre a descrição do procedimento, o número máximo de procedimentos que podem ser realizados por dia, os Códigos Internacionais das Doenças (CIDs) aprovados, os profissionais capacitados e o tipo e valor do custeio (Oliveira, 2018). Os códigos para o faturamento adequado da infusão dos medicamentos, em centros de terapia assistida nunca foram introduzidos na tabela unificada do SUS, não ficando claro os custos com infusão.*

Além disso, foram enviados **outros estudos econômicos da literatura**, que compararam a administração subcutânea com a via intravenosa, e demonstraram redução de custos com a via subcutânea.

- *Conforme trabalho realizado por Lopes et al. (2022), a partir do cálculo das capacidades máximas e TCUs (Taxas de Custo Unitário), foi possível, determinar o custo total de cada um dos três procedimentos realizados no setor (administração subcutânea, endovenosa rápida e endovenosa lenta). Os custos da administração de medicamentos para o setor são da ordem de: R\$ 117,90 para aplicação de medicação subcutânea, R\$ 169,90 para infusão endovenosa rápida e de R\$ 217,50 para infusão endovenosa longa. Extrapolando-se a economia unitária gerada pelos pacientes, para o total de pacientes atendidos, foi possível calcular o custo-minimização integral do modelo (uma economia líquida estimada de R\$ 1.258.024,26 ao ano) e também extrapolar esses valores para todo o SUS, caso o modelo fosse difundido no país (uma economia líquida estimada de R\$ 189.401.652,88). Apesar do modelo abordado por Lopes avaliar apenas os medicamentos utilizados para tratamento de doenças reumáticas, já podemos visualizar uma economia na administração subcutânea.*
- *Abaixo citamos um estudo, com a percepção de um centro de referência, que reforça essa ideia: “Haverá, com a incorporação de Trastu+PertuSC, uma considerável redução nos custos com o aumento da disponibilidade de cadeiras e recursos humanos nos serviços. Essa é uma hipótese validada com base em Lopez-Vivanco e colaboradores (2017), que avaliou o tempo e os custos relacionados do profissional de saúde e do paciente associados às formulações de infusão intravenosa (IV) e subcutânea (SC) de trastuzumabe em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo, onde evidenciou que a utilização do Pertu+TrastuSC provocou uma redução de 50% do tempo dos profissionais de saúde. Também se observou que a administração SC reduziu cinco vezes o tempo de cadeira e quatro vezes o tempo de sala de tratamento do paciente.”<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577152>*
- *Conforme trabalho realizado por Lopes et al. (2022), a partir do cálculo das capacidades máximas e TCUs (Taxas de Custo Unitário), foi possível, determinar o custo total de cada um dos três procedimentos realizados no setor (administração subcutânea, endovenosa rápida e endovenosa lenta). Os custos da administração de medicamentos para o setor são da ordem de: R\$ 117,90 para aplicação de medicação subcutânea, R\$ 169,90 para infusão endovenosa rápida e de R\$ 217,50 para infusão endovenosa longa. Extrapolando-se a economia unitária gerada pelos pacientes, para o total de pacientes atendidos, foi possível calcular o custo-minimização integral do modelo (uma economia líquida estimada de R\$ 1.258.024,26 ao ano) e também extrapolar esses valores para todo*

o SUS, caso o modelo fosse difundido no país (uma economia líquida estimada de R\$ 189.401.652,88). Apesar do modelo abordado por Lopes avaliar apenas os medicamentos utilizados para tratamento de doenças reumáticas, já podemos visualizar uma economia na administração subcutânea.

- Há uma análise/estudo da razão de custo-utilidade incrementada do phesgo e esta foi de 98.091/qaly de vida ganho.
- **Custos de um hospital de Câncer de Pernambuco:**
 - Custo unitário da dose de ataque do trastuzumabe + pertuzumabe IV = R\$ 33.181,05,
 - Custo unitário da dose de manutenção do trastuzumabe + pertuzumabe IV: R\$ 17.454,02
 - Custo unitário da dose de ataque do Phesgo: R\$ 13.320,44
 - Custo unitário da dose de manutenção do Phesgo: R\$ 7.325,44
- **Outros custos de um hospital de Câncer de Pernambuco:**
 - Custo unitário da dose de ataque do Phesgo: R\$ 13.320,44
 - Custo unitário da dose de manutenção do Phesgo: R\$ 7.325,4
 - Custo unitário dose de ataque trastuzumabe IV: R\$ 3.478,46
 - Custo unitário dose de manutenção trastuzumabe IV: R\$ 2.598,75
 - Valor comparativo entre o do uso do trastuzumabe IV vs Phesgo: R\$ 2.604.458 vs R\$ 8.153.552
 - Custo da dose de ataque do trastuzumabe + pertuzumabe IV baseado no peso médio das pacientes da instituição (70kg) que realizam esse esquema terapêutico: R\$ 1.294.061
 - Custo da dose de manutenção do trastuzumabe + pertuzumabe IV baseado no peso médio das pacientes da instituição (70kg) que realizam esse esquema terapêutico: R\$ 11.572.015
- **Oncoguia:** Rojas et al (2020) realizaram um estudo comparando os custos da administração subcutânea (SC) e intravenosa (IV) de trastuzumabe (TZM) para pacientes com câncer de mama precoce HER2-positivo no Chile. Os autores revelaram ter descoberto que o trastuzumabe SC é uma opção econômica devido aos custos mais baixos de medicação e administração. Isto sugere que o SC-TZM deve ser utilizado em vez do IV-TZM para reduzir a carga econômica sobre os sistemas de saúde.
- **Oncoguia:** Tais pontos podem ser endereçados através do estudo de McCloskey et al (2023)¹¹, que apontou que os custos totais de tratamento (incluindo custos diretos e indiretos) foram menores para a administração SC em comparação com IV. Estudos relataram economias anuais que variaram entre diferentes regiões, com algumas análises indicando uma redução de custos significativa. O estudo apontou que pacientes com uso de tratamento IV passaram significativamente mais tempo nas cadeiras de infusão do que aqueles em tratamento SC. A redução do tempo de cadeira variou de 55 a 133 minutos por sessão. O estudo também apontou para que o SC resultou em menor uso de tempo de profissionais de saúde, incluindo farmacêuticos, enfermeiros e assistentes de enfermagem. A economia de tempo para profissionais variou de 5 a 47 minutos por sessão. Sendo assim, o uso da tecnologia SC garante um melhor aproveitamento dos recursos existentes do sistema de saúde: a redução do tempo de cadeira permite o atendimento de mais pacientes, contribui para a redução de filas e otimiza o trabalho das equipes.
- **Estudo:** Meirelles et al. Evaluation of resource use and costs of pertuzumab and trastuzumab formulations in HER 2 positive breast cancer. 2023.

Algumas contribuições abordaram sobre os **custos não incluídos no modelo:**

- **Oncoguia:** Destacamos, também, que o estudo do NATS não levou em consideração os impactos econômicos indiretos da administração subcutânea, como valores gastos com profissionais e locais para a preparação dos medicamentos antes da infusão endovenosa. Ambos os medicamentos devem ser preparados e diluídos antes de

infundidos. Deve haver profissionais treinados e habilitados para manipulá-los e administrá-los. Já na apresentação subcutânea, mesmo sendo necessária a aplicação por um profissional de saúde, não é necessário um profissional habilitado para a preparação do medicamento.

Foram enviadas **contribuições reforçando que acreditam que à incorporação da tecnologia administrada via subcutânea pode reduzir os custos:**

- Acredito ser custo benefício com certeza
- Faz necessário incorporação desses medicamentos para melhorar a sobrevida, diminuir progressão e consequentemente reduz custo com a doença sem controle.
- Com base na avaliação econômica, é possível evidenciar que a inclusão da terapia subcutânea tem um impacto negativo, com economia de recursos para o sistema de saúde.
- No cenário paliativo, atualmente, já é disponibilizado pelo SUS, de forma centralizada, os antineoplásicos trastuzumabe e pertuzumabe, na apresentação intravenosa. Então, a incorporação do subcutâneo não vai acarretar valoração de custos de forma expressiva que venha a inviabilizar o seu financiamento.

E outras contribuições reforçando que acreditam que à **incorporação da tecnologia administrada via subcutânea pode reduzir os custos:**

- *Vale o custo-benefício*
- *O SUS precisa comprar esse medicamento, muita gente doente*
- *Representam o futuro dos tratamentos*
- *Custo deve ser igual ou inferior aos medicamentos já disponíveis*
- *Recebo o medicamento pelo convênio*
- *Geralmente o processo de incorporação ou substituição de tecnologias nos SUS implicam em aumento de custos. Neste caso não se observa aumento, onde a apresentação SC se propões a manter o preço da IV, mesmo com o medicamento de referência.*
- **Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado de Saúde:** *Entretanto, deve-se pontuar a questão econômica relativa à incorporação. Sugerimos que a decisão favorável para a incorporação deva ser pautada na essencialidade que a transição entre o fornecimento das formas farmacêuticas IV para SC ocorra sem Parecer 19 Consulta Pública CONITEC_ Câncer de mama HER2 (93816937) SEI 1320.01.0110972/2024-75 / pg. 3 custos adicionais para o erário, visto que a fabricante e demandante da incorporação detém a produção de ambas as formas farmacêuticas. Sugere-se que não haja aumento nos custos do tratamento das pacientes. Em suma, deveriam ser beneficiadas as pacientes com câncer de mama HER2-positivo cuja prescrição incluía o duplo bloqueio, que inicialmente seria realizado por via intravenosa, sendo substituído pela dose fixa subcutânea de pertuzumabe e trastuzumabe.*
- *Sim, acredito que a custo-minimização seja válida dados os pressupostos clínicos e oferta de preço, que pode melhorar ainda mais pós-consulta pública. Esta comissão poderia aproveitar a oportunidade para questionar algumas PDPs que no passado podem ter sido responsáveis pelo desabastecimento de trastutumabe no mercado brasileiro (divulgado extensamente pelas mídias e associações de pacientes em 2019) e que acabam servindo de barreira de acesso à inovação no sistema (nem sempre o longo prazo do projeto até produção após 10 anos condiz com a realidade do mercado farmacêutico de inovação, como neste caso).*

13.5.1. Nova análise

A empresa Roche **propôs um novo valor** para a tecnologia, em que a apresentação de dose de ataque PHESGO® 1200 mg + 600 mg/15 mL teve uma redução de 10% (de R\$ 13.320 para R\$ 12.250), enquanto a apresentação para dose de manutenção PHESGO® 600 mg + 600 mg/10 mL reduziu 14% (de R\$ 7.325 para R\$ 6.300). Assim, o custo total do tratamento, considerando 18 ciclos, resultaria em R\$ 119.350 em vez de R\$ 137.845. Os resultados obtidos com esta nova proposta são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 22. Resultados da avaliação econômica considerando o novo valor proposto para a tecnologia

Cenário	Custo do comparador	Custo da intervenção	Diferença
Análise principal (conforme valores extraídos no SIGTAP)	R\$134.962	R\$119.764	-R\$15.198
Análise considerando o custo de infusão calculado por microcusteio pelo demandante	R\$136.106	R\$119.951	-R\$16.154
Análise considerando o custo de infusão apresentado no relatório de carboximaltose	R\$140.659	R\$122.612	-R\$18.046

Fonte: Elaboração própria.

Além disso, com base nesses novos dados, foram refeitas as análises de sensibilidade determinística, variando os parâmetros, conforme apresentado previamente na **Tabela 14**. Os resultados são apresentados na **Figura 10**, **Figura 11** e **Figura 12**. Ainda, destaca-se que, ao considerar que 100% do trastuzumabe seriam adquiridos com o valor apresentado no BPS (R\$ 238,00), os resultados seriam de custo incremental de -R\$ 696, -R\$ 1.652 e -R\$ 3.544, considerando o custo de infusão obtido no Sigtap, microcusteio pelo demandante e valor apresentado no relatório de carboximaltose, respectivamente (destacados em azul escuro na **Figura 10**, **Figura 11** e **Figura 12**).

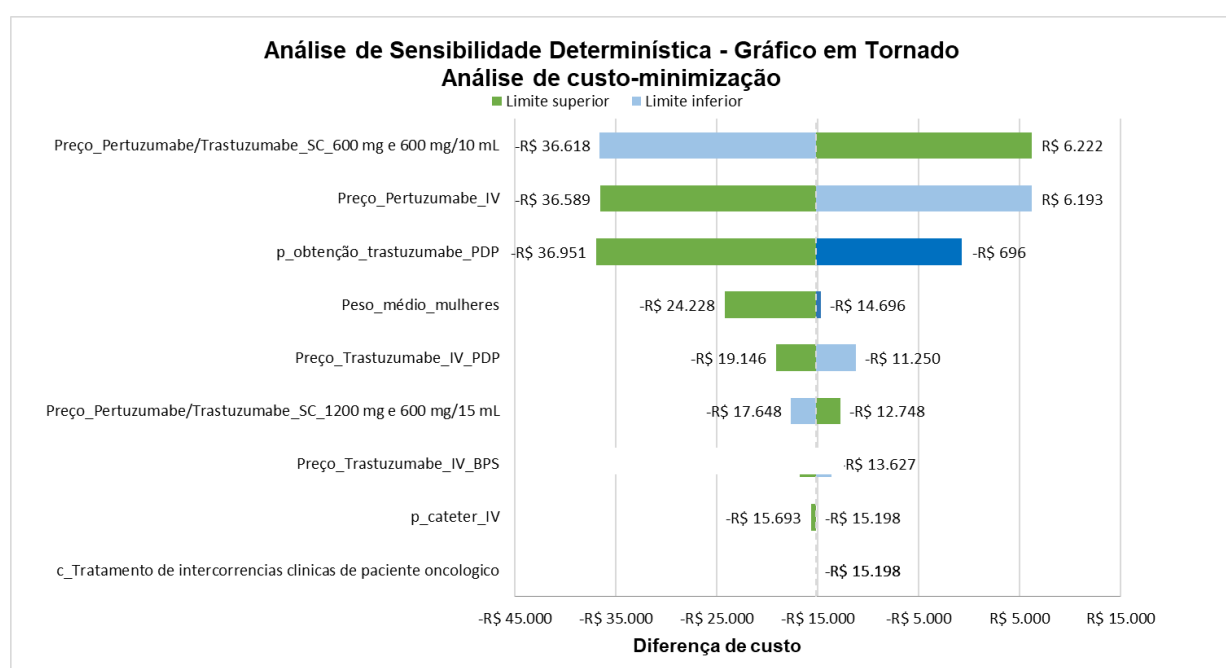


Figura 10. Diagrama de tornado da análise de custo-minimização comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (Cenário: custos de infusão obtidos no SIGTAP).

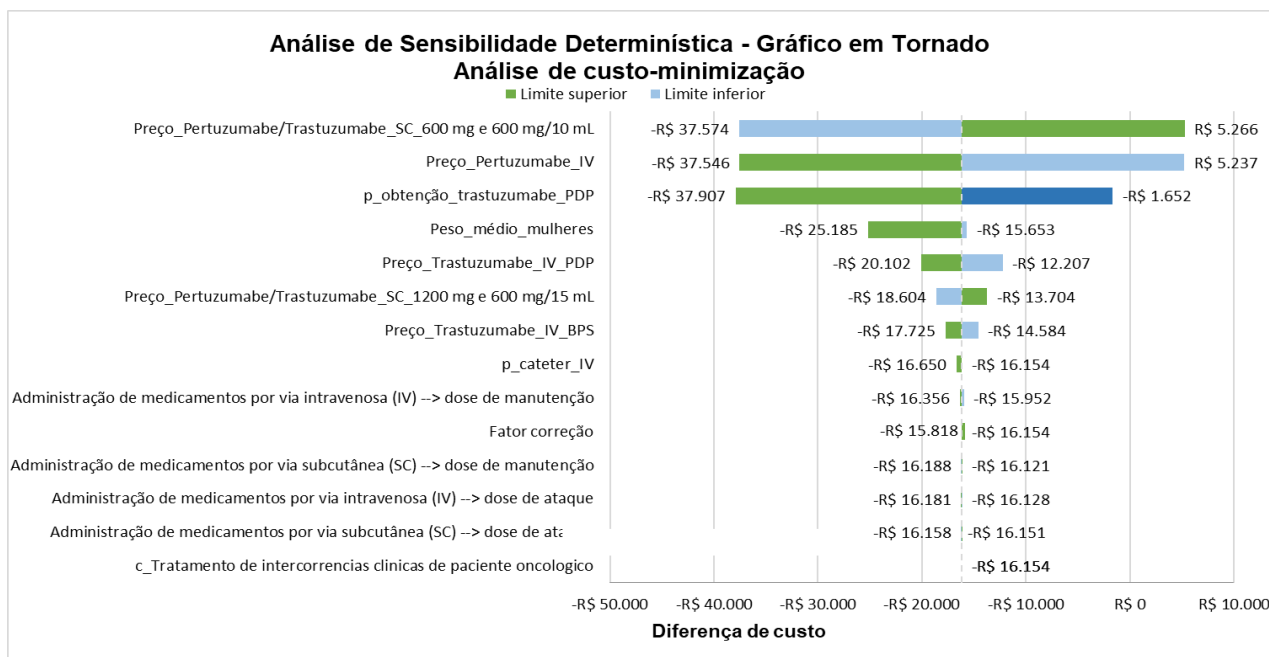


Figura 11. Diagrama de tornado da análise de custo-minimização comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (Cenário: custos de infusão obtidos por microcusteio – calculado pelo demandante).

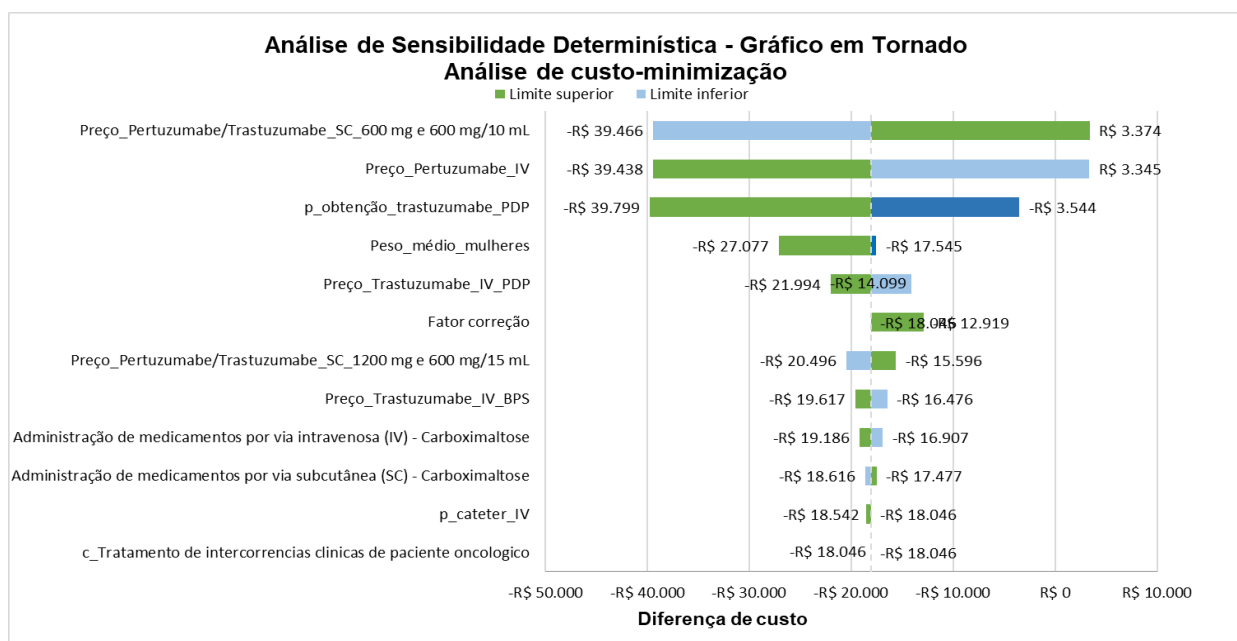


Figura 12. Diagrama de tornado da análise de custo-minimização comparando pertuzumabe/trastuzumabe SC versus pertuzumabe IV + trastuzumabe IV (Cenário: custos de infusão estabelecidos pelo RR de carboximaltose).

Com este novo valor, o impacto orçamentário foi recalculado e se observa que a incorporação do pertuzumabe/trastuzumabe SC no SUS, com um cenário proposto variando de 40% a 90%, geraria uma redução de custo de aproximadamente -R\$ 761.999.090, -R\$ 809.947.892 e -R\$ 904.807.644 milhões em cinco anos acumulado, considerando o custo de infusão obtido no Sigtap (Tabela 23), microcusteio pelo demandante (Tabela 24 e valor apresentado no relatório de carboximaltose (31) (Tabela 25), respectivamente.

Tabela 23. Impacto orçamentário com novo valor proposto para a tecnologia (considerando valores do SIGTAP e BPS).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ^a	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2025	13.025	R\$ 1.752.519.722	40%	R\$ 1.673.336.279	-R\$ 79.183.443	10%	R\$ 1.732.723.861	-R\$ 19.795.861
2026	13.102	R\$ 1.762.820.905	70%	R\$ 1.623.435.370	-R\$ 139.385.535	20%	R\$ 1.722.996.466	-R\$ 39.824.439
2027	13.175	R\$ 1.772.652.147	90%	R\$ 1.592.442.720	-R\$ 180.209.427	30%	R\$ 1.692.559.068	-R\$ 80.093.079
2028	13.244	R\$ 1.782.001.158	90%	R\$ 1.600.841.302	-R\$ 181.159.856	40%	R\$ 1.701.485.666	-R\$ 80.515.491
2029	13.310	R\$ 1.790.863.697	90%	R\$ 1.608.802.867	-R\$ 182.060.830	50%	R\$ 1.689.718.792	-R\$ 101.144.905
5 anos	-	R\$ 8.860.857.628	-	R\$ 8.098.858.538	-R\$ 761.999.090	-	R\$ 8.539.483.853	-R\$ 321.373.775

Fonte: Elaboração própria. Nota: ^a Custo do tratamento intervenção: 119.350/paciente; ^b Custo do tratamento comparador pertuzumabe IV + trastuzumabe IV: 134.548/paciente.

Tabela 24. Impacto orçamentário com novo valor proposto para a tecnologia (considerando valores de infusão calculados pelo demandante).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ^a	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2025	13.025	R\$ 1.767.413.420	40%	R\$ 1.683.247.358	-R\$ 84.166.062	10%	R\$ 1.746.371.905	-R\$ 21.041.515
2026	13.102	R\$ 1.777.802.147	70%	R\$ 1.629.645.776	-R\$ 148.156.372	20%	R\$ 1.735.471.755	-R\$ 42.330.392
2027	13.175	R\$ 1.787.716.939	90%	R\$ 1.596.167.832	-R\$ 191.549.107	30%	R\$ 1.702.584.003	-R\$ 85.132.937
2028	13.244	R\$ 1.797.145.402	90%	R\$ 1.604.586.061	-R\$ 192.559.342	40%	R\$ 1.711.563.473	-R\$ 85.581.930
2029	13.310	R\$ 1.806.083.260	90%	R\$ 1.612.566.250	-R\$ 193.517.009	50%	R\$ 1.698.573.810	-R\$ 107.509.450
5 anos	-	R\$ 8.936.161.169	-	R\$ 8.126.213.277	-R\$ 809.947.892	-	R\$ 8.594.564.946	-R\$341.596.223

Fonte: Elaboração própria. Nota: ^a Custo do tratamento intervenção: 119.537/paciente; ^b Custo do tratamento comparador pertuzumabe IV + trastuzumabe IV: 135.692/paciente.

Tabela 25. Impacto orçamentário com novo valor proposto para a tecnologia (considerando valores de infusão apresentados no relatório de carboximaltose).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ^a	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ^a e a intervenção ^b	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2025	13.025	R\$ 1.826.719.764	40%	R\$ 1.732.696.313	-R\$ 94.023.451	10%	R\$ 1.803.213.901	-R\$ 23.505.863
2026	13.102	R\$ 1.837.457.089	70%	R\$ 1.671.948.890	-R\$ 165.508.200	20%	R\$ 1.790.169.032	-R\$ 47.288.057
2027	13.175	R\$ 1.847.704.577	90%	R\$ 1.633.721.556	-R\$ 213.983.020	30%	R\$ 1.752.601.012	-R\$ 95.103.565
2028	13.244	R\$ 1.857.449.416	90%	R\$ 1.642.337.844	-R\$ 215.111.572	40%	R\$ 1.761.844.273	-R\$ 95.605.143
2029	13.310	R\$ 1.866.687.187	90%	R\$ 1.650.505.787	-R\$ 216.181.400	50%	R\$ 1.746.586.409	-R\$ 120.100.778
5 anos	-	R\$ 9.236.018.033	-	R\$ 8.331.210.390	-R\$ 904.807.644	-	R\$ 8.854.414.628	-R\$ 381.603.405

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** ^a Custo do tratamento intervenção: 122.198/paciente; ^b Custo do tratamento comparador pertuzumabe IV + trastuzumabe IV: 140.245/paciente.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 20ª Reunião Extraordinária, no dia 23 de agosto de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha. Os membros do Comitê de Medicamentos consideraram a não superioridade da associação fixa, comparada ao tratamento atual, e poucos benefícios adicionais relacionados à comodidade de uso da tecnologia. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 925/2024.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 51, DE 24 DE OUTUBRO DE 2024

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha.

Ref.: 25000.171248/2023-80 O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA.

16. REFERÊNCIAS

1. Da Luz Costa T, Dantas DB, De Campos Gomes F, Soares CO, Castelhana JR, Fonseca LC, et al. Impacts of Sociodemographic Factors, Screening, and Organization of Health Services on Breast Cancer Mortality in Brazil: An Ecological Study of 20 Years. *Int J Breast Cancer*. 2023;2023.
2. Batista J d'Arc L, Alves RJV, Cardoso TB, Moreno M, Tiscoski KA, Polanczyk CA. Efetividade do Trastuzumabe adjuvante em mulheres com câncer de mama HER-2+ no SUS. *Cien Saude Colet*. 2023;28(6).
3. Urban LABD, Chala LF, de Paula IB, Bauab SDP, Schaefer MB, Oliveira ALK, et al. Recommendations for breast cancer screening in Brazil, from the Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, the Brazilian Society of Mastology, and the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations. *Radiol Bras*. 2023;56(4).
4. Ferreira HNC, Capistrano GN, Moraes TNB de, Costa KT da S, Quirino ALS, Costa RLP da, et al. Screening and hospitalization of breast and cervical cancer in Brazil from 2010 to 2022: A time-series study. *PLoS One*. 2023;18(10 October).
5. Zavala VA, Serrano-Gomez SJ, Dutil J, Fejerman L. Genetic epidemiology of breast cancer in Latin America. Vol. 10, *Genes*. 2019.
6. Brasil. Ministério da Saúde. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220919_rrcarcinoma_mama.pdf. 2022. Relatório de Recomendação - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama - Preliminar.
7. MS. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. 2018;
8. Brasil. Ministério da Saúde. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/ddt-carcinoma-de-mama_portaria-conjunta-n-5.pdf. 2019. PORTARIA CONJUNTA Nº 5, DE 18 DE ABRIL DE 2019.
9. Brasil. Ministério da Saúde. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_752_t-dm1_metastatico.pdf. 2022. Trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrecorrível, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano.
10. Brasil. Ministério da Saúde. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_trastuzumabe_ca-mama_metastatico_final.pdf. 2017. Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento.
11. Brasil. Ministério da Saúde. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_pertuzumabestrastuzumabe_ca_mama.pdf. 2017. Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel.
12. Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. 2022. Phesgo® (pertuzumabe + trastuzumabe).
13. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
14. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

15. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* dezembro de 2016;5(1):210.
16. 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. *The BMJ.* 2019;366:1–8.
17. Julian PT Higgins, Tianjing Li, Jonathan Sterne. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) Additional considerations for crossover trials. 2021;
18. Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(1).
19. O’Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer.* 2021;152.
20. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. 2010 [citado 28 de novembro de 2023]. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
21. MS. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. 2014;
22. MS. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014;2ª edição.
23. Brasil. Ministério da Saúde. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_trastuzumabe_ca-mama_metastatico_final.pdf. 2017. Relatório de recomendação - Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento.
24. Brasil. Ministério da Saúde. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_pertuzumabetrastuzumabe_ca_mama.pdf. 2017. Relatório de recomendação - Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel.
25. Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. 2024. Perjeta® (pertuzumabe).
26. Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. 2022. HERZUMA® (trastuzumabe).
27. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
28. Sociedade brasileira de pediatria -gráficos de crescimento. <https://www.sbp.com.br/departamentos/endocrinologia/graficos-de-crescimento/>. SBP.
29. WHO. <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>. Weight-for-age.
30. Unimed. <https://www.unimed.coop.br/viver-bem/pais-e-filhos/estatura-por-idade#Tabela%20de%20peso%20e%20altura%20por%20idade%20para%20beb%C3%AAs>. 2021. Tabela de peso e altura por idade para bebês.

31. Brasil. Ministério da Saúde. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221205_relatorio_carboximaltose_ferrica_adf_cp_82_2022.pdf. 2022. Relatório de recomendação - Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
33. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta509>. 2018. Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for treating HER2-positive breast cancer Technology appraisal guidance Reference number:TA509.
34. SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-and-trastuzumab-phesgo-abb-smc2364/>. 2021. Pertuzumab and trastuzumab (Phesgo).
35. Infarmed. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Phesgo+%28Pertuzumab+%2B+Trastuzumab%29/d7683a72-bbeb-40f4-23a1-6556eb2b82be?version=1.0>. 2023. RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PHESGO(PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB).
36. HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3259931/en/phesgo-pertuzumab-trastuzumab. 2021. PHESGO (pertuzumab, trastuzumab).
37. CADTH. <https://www.cadth.ca/>. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).
38. PBAC. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>. PBAC.
39. PHARMAC. <https://pharmac.govt.nz/>. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC).
40. Anvisa. Acessado em 06 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>. 2024. 1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet].
41. Acessado em 06 de fevereiro de 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=HER2-positive%20Breast%20Cancer&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int&studyComp=2019-01-01_ [Internet]. 2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet].
42. Acessado em 06 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en> [Internet]. 3. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet].
43. Acessado em 02 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do> [Internet]. 4. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet].
44. Acessado em 07 fevereiro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05838066>. [Internet]. 5. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet].

APÊNDICE 1 – Estratégia de busca realizada pelo NATS

Quadro A1. Tabela com a estratégia de busca realizada em 18 de abril de 2024

Base de dados	Estratégia de busca	Número de publicações recuperadas
Medline (via Pubmed)	<p>#1: "Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR (("Breast"[All Fields] OR "Mammary"[All Fields]) AND ("neoplasm*" [All Fields] OR "tumor*" [All Fields] OR "cancer*" [All Fields] OR "carcinoma*" [All Fields]))</p> <p>#2: ("Trastuzumab"[MeSH Terms] OR "Trastuzumab"[Title/Abstract] OR ("herceptin"[Title/Abstract] OR "trazimera"[Title/Abstract]))</p> <p>#3: (((("pertuzumab"[Title/Abstract] OR "Perjeta"[Title/Abstract] OR ("pertuzumab"[Supplementary Concept] OR "pertuzumab"[All Fields])) OR "rhumb 2c4"[Title/Abstract]) OR "rhumb 2c4"[Title/Abstract] OR "Omnitarg"[Title/Abstract] OR "pertuzumab"[Supplementary Concept]))</p> <p>#4: "systematic review"[TIAB] OR "systematic literature review"[TIAB] OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND "review"[Publication Type]) OR "rapid review"[All Fields] OR ("systematic"[Text Word] OR "systematically"[Text Word]) AND (review [TIAB]) OR ("meta analysable"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "meta analyse"[Title/Abstract] OR "meta analysed"[Title/Abstract] OR "meta analysei"[Title/Abstract] OR "meta analysen"[Title/Abstract] OR "meta analyser"[Title/Abstract] OR "meta analysers"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysescohort"[Title/Abstract] OR "meta analysespublication"[Title/Abstract] OR "meta analysestype"[Title/Abstract] OR "meta analysi"[Title/Abstract] OR "meta analysia"[Title/Abstract] OR "meta analysisic"[Title/Abstract] OR "meta analyzing"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis s"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis2"[Title/Abstract] OR "meta analysisbone"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysisevaluating"[Title/Abstract] OR "meta analysisif"[Title/Abstract] OR "meta analysisindicated"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisintroduction"[Title/Abstract]) OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisjr"[Title/Abstract]) OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisimoderate"[Title/Abstract]) OR "meta analysisof"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisv"[Title/Abstract]) OR "meta analysisxs"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyst"[Title/Abstract] OR "meta analyticians"[Title/Abstract] OR "meta analysts"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR ("meta analyzable"[Title/Abstract] OR "meta analyze"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analyzing"[Title/Abstract]) OR ("meta analytic"[Title/Abstract] OR "meta analytical"[Title/Abstract] OR "meta analytically"[Title/Abstract] OR "meta analytics"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyse"[Title/Abstract] OR "metaanalysen"[Title/Abstract] OR "metaanalyses"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysisdata"[Title/Abstract] OR "metaanalyst"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyze"[Title/Abstract] OR "metaanalyzed"[Title/Abstract] OR "metaanalyzedall"[Title/Abstract] OR "metaanalyzing"[Title/Abstract]) OR ("metaanalytic"[Title/Abstract] OR "metaanalytical"[Title/Abstract] OR "metaanalytically"[Title/Abstract]) OR "metaanalysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("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 "randomized controlled trial"[Publication Type] OR ("random*" [Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "randomized controlled trial"[Publication Type])</p> <p>#5: #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	1.024
Embase	<p>#1: ('breast cancer'/exp OR 'ca breast' OR 'breast cancer' OR 'breast gland cancer' OR 'breast gland neoplasm' OR 'breast malignancies' OR 'breast malignancy' OR 'breast tumor malignant' OR 'cancer in the mammary gland' OR 'cancer of the breast' OR 'cancer of the mammary gland' OR 'cancer, breast' OR 'malignancies of the breast' OR 'malignancy of the breast' OR 'malignant breast neoplasm' OR 'malignant breast tumor' OR 'malignant neoplasm of the breast' OR 'malignant tumor of the breast' OR 'mamma cancer' OR 'mammary cancer' OR 'mammary gland cancer' OR 'mammary gland malignancy' OR 'mammary malignancies' OR 'mammary malignancy')</p> <p>#2: 'pertuzumab'/exp OR 'monoclonal antibody 2c4' OR 'perjeta' OR 'pertuzumab' OR 'rhumb 2c4' OR 'Omnitarg'</p> <p>#3: 'trastuzumab'/exp OR 'herceptin' OR 'trastuzumab' OR 'trazimera'</p> <p>#4: "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 analyzable":ab,ti OR "meta analysis":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 analysisic":ab,ti OR "meta analyzing":ab,ti OR "meta analysisis":ab,ti OR "meta analysisis":ab,ti OR "meta analysis":ab,ti OR "meta analysis2":ab,ti OR "meta</p>	1.084

	<p>analysisbone":ab,ti OR "meta analysisdagger":ab,ti OR "meta analyses":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 analyzed":ab,ti OR "meta analyst":ab,ti OR "meta analyticians":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</p> <p>#5: ('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</p> <p>#6: [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#7: #1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5) AND #6</p>	
Cochrane library	<p>#1: MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees: = 18209</p> <p>#2: (((("Breast" OR "Mammary") AND ("neoplasm" OR "tumor" OR "cancer" OR "carcinoma")))) = 46758</p> <p>#3: trastuzumab OR Herceptin OR trazimera</p> <p>#4: pertuzumab OR Perjeta OR "rhumab 2c4" OR Omnitarg</p> <p>#5: #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	259
BVS	<p>Título, resumo, assunto:</p> <p>((((pertuzumab OR perjeta) AND (trastuzumab OR herceptin)) AND ((mammary OR breast) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma OR tumor))))</p> <p>NOT MEDLINE – 48</p>	48

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: Biblioteca virtual em saúde.

APÊNDICE 2 – Estudos excluídos

Quadro A2. Estudo excluídos na etapa de elegibilidade (Razão: intervenção)

Autor	Título
Valachis et al, 2013	Cardiac toxicity in breast cancer patients treated with dual HER2 blockade: A meta-analysis of randomized evidence
Nagayama et al, 2014	Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis
Gu et al, 2024	Comparative efficacy and safety of targeted therapy and immunotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analyses
Wu et al, 2019	Comparative Efficacy and Tolerability of Neoadjuvant Immunotherapy Regimens for Patients with HER2-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis
Saad et al, 2019	Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis
Vazquez et al, 2023	Dual neoadjuvant blockade plus chemotherapy versus monotherapy for the treatment of women with non-metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis
Tian et al, 2017	Effect of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer: A meta-analysis
Kawalec et al, 2015	Effectiveness of targeted therapy in patients with previously untreated metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis
Leung et al, 2018	Efficacy and safety of a combination of HER2-targeted agents as first-line treatment for metastatic HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis
Du et al, 2021	The Efficacy and Safety of Additional Anti-HER2-Targeting Drugs in the Treatment of HER2-Positive Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis
Wang et al, 2024	Efficacy and safety of first-line therapy in patients with HER2-positive advanced breast cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials
Chen et al, 2019	Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis
Yu et al, 2015	Efficacy and Safety of HER2-Targeted Agents for Breast Cancer with HER2-Overexpression: A Network Meta-Analysis
Zhang et al, 2021	Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: a network meta-analysis
Feng et al, 2019	Efficacy and safety of targeted therapy for metastatic HER2-positive breast cancer in the first-line treatment: a Bayesian network meta-analysis
Gao et al, 2023	Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined with Pertuzumab for Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Positive Breast Cancer: A Meta-Analysis Study of Randomized Control Trials
Chen et al, 2023	Efficacy and safety of treatment with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: A meta-analysis
Zheng et al, 2023	Efficacy of anti-HER2 drugs in the treatment of patients with HER2-mutated cancers: a systematic review and meta-analysis
DuMond et al, 2021	Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive breast cancer: A multidisciplinary approach
Dent et al, 2013	HER2-targeted therapy in breast cancer: a systematic review of neoadjuvant trials
Villacampa et al, 2023	Landscape of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis
Magalhaes et al, 2019	Meta-analysis in HER2+ early breast cancer therapies and cost-effectiveness in a Brazilian perspective
Wu et al, 2015	Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with breast cancer treated with HER2 blockade
Gunasekara et al, 2022	Neoadjuvant Treatment with HER2-Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis
Nagayama et al, 2013	A network meta-analysis assessing the comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer

Xie et al, 2020	A network meta-analysis on the efficacy of HER2-targeted agents in combination with taxane-containing regimens for treatment of HER2-positive metastatic breast cancer
Alhussein et al, 2021	Pertuzumab Cardiotoxicity in Patients With HER2-Positive Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis
Liu et al, 2019	Pertuzumab combined with trastuzumab for treatment of HER-2 positive breast cancer:a Meta-analysis
Bajaj et al, 2013	The role of Trastuzumab Emtansine as a novel-targeted therapy for HER2+ breast cancer: A systematic review
KÃ¼mmler et al, 2014	A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer
Mates et al, 2015	Systemic targeted therapy for her2-positive early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline
Ma et al, 2019	Targeted neoadjuvant therapy in the HER-2-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis
Li et al, 2020	Updated Bayesian Network Meta-Analysis of Adjuvant Targeted Treatment Regimens for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Positive Breast Cancer
Xinyan et al, 2020	Updated Bayesian Network MetaAnalysis of Adjuvant Targeted Treatment Regimens for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Positive Breast Cancer
Nakashoji et al, 2018	The updated network meta-analysis of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer
Ding et al, 2023	The Value of Neoadjuvant Anthracycline-Based Regimens for HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis Including 1366 Patients
Valachis et al, 2013	Cardiac toxicity in breast cancer patients treated with dual HER2 blockade: A meta-analysis of randomized evidence
Nagayama et al, 2014	Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis
Gu et al, 2024	Comparative efficacy and safety of targeted therapy and immunotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analyses
Wu et al, 2019	Comparative Efficacy and Tolerability of Neoadjuvant Immunotherapy Regimens for Patients with HER2-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis
Saad et al, 2019	Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis
Vazquez et al, 2023	Dual neoadjuvant blockade plus chemotherapy versus monotherapy for the treatment of women with non-metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis
Tian et al, 2017	Effect of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer: A meta-analysisâ€©
Kawalec et al, 2015	Effectiveness of targeted therapy in patients with previously untreated metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis
Leung et al, 2018	Efficacy and safety of a combination of HER2-targeted agents as first-line treatment for metastatic HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis
Du et al, 2021	The Efficacy and Safety of Additional Anti-HER2-Targeting Drugs in the Treatment of HER2-Positive Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis
Wang et al, 2024	Efficacy and safety of first-line therapy in patients with HER2-positive advanced breast cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136