

Brasília, DF | Fevereiro de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1.082

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

2026 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Unicamp –

NATS HC Unicamp

Mayra Carvalho Ribeiro

Lucieni de Oliveira Conterno

Flávia de Oliveira Motta Maia

Guilherme Coelho

Ana Paula Bohn Kaspary

Daniela Fernanda dos Santos Alves

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -

CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente

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

Melina Sampaio de Ramos Barros

Dyana Helena de Souza

Laura Mendes Ribeiro

Patente

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -

CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Munique Gonçalves Guimarães

Ana Carolina de Freitas Lopes

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

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

Nayra Thamires Alves Ramos

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Andrea Brígida de Souza

Revisão

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -
CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Wallace Breno Barbosa

Annemeri Livinalli

Cecília Menezes Farinasso

Coordenação

COORDENAÇÃO GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -
CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Luciana Costa Xavier

Supervisão

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

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, Inovação e Complexo 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.

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.	27
Figura 2. Avaliação do risco de viés, por desfecho, de acordo com a ferramenta RoB2.0, realizada pelo demandante.	29
Figura 3. Gráfico de floresta da resposta patológica completa em 12 meses.	30
Figura 4. Gráfico de floresta da taxa de resposta clínica em 12 meses.	30
Figura 5. Gráfico de floresta da sobrevida livre de doença em 60 meses.	31
Figura 6. Gráfico de floresta dos eventos adversos em 12 meses.	32
Figura 7. Gráfico de floresta da taxa eventos adversos graves - neutropenia em 12 meses.	32
Figura 8. Estados de saúde no câncer de mama HER2 positivo, inicial, não metastático, para avaliação econômica.	38
Figura 9. Diagrama de Tornado com análise de sensibilidade univariada	43
Figura 10. Gráfico de dispersão do tratamento com pertuzumabe+ trastuzumabe versus trastuzumabe.	44
Figura 11. Diagrama de Tornado com análise de sensibilidade univariada, após ajuste dos parâmetros.	46
Figura 12. Gráfico de dispersão do tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe versus trastuzumabe, após ajuste dos parâmetros pelo NATS.	46
Figura 13. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário, considerando as variações do preço do trastuzumabe.	51
Figura 14. Simulações do impacto orçamentário incremental em cinco anos, considerando diferentes custos dos medicamentos.	53

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	18
Quadro 2. Preço da tecnologia proposto pelo demandante, preço máximo de venda ao governo e preço praticado em compras públicas.	20
Quadro 3. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS.	21
Quadro 4. Avaliação do NATS sobre os estudos apresentados pelo demandante.	22
Quadro 5. Definição dos desfechos previstos na PICO.	23
Quadro 6. Estratégias de busca nas plataformas consultadas.	25
Quadro 7. Características dos estudos incluídos (n=2).	28
Quadro 8. Avaliação da certeza da evidência.	34
Quadro 9. Características da avaliação econômica elaborada pelo demandante.	36
Quadro 10. Parâmetros de efetividade utilizados no modelo elaborado pelo demandante.	39
Quadro 11. Parâmetros de utilidade utilizados no modelo elaborado pelo demandante e atualizados pelo NATS.	39
Quadro 12. Parâmetros de custos utilizados no modelo elaborado pelo demandante e atualizados pelo NATS.	40
Quadro 13. Custos dos medicamentos utilizados no modelo elaborado pelo demandante.	41
Quadro 14. Códigos dos procedimentos utilizados para estimativa da população elegível ao tratamento neoadjuvante.	47
Quadro 15. População com câncer de mama inicial projetada conforme dados do DATASUS.	47
Quadro 16. Medicamentos potenciais para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial.	54
Quadro 17. Recomendações das agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde.	55
Quadro 18. Opiniões favoráveis à incorporação do pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e quimioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial.	61
Quadro 19. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 98/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/difícultades das tecnologias avaliadas.	62
Quadro 20. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 98/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/difícultades de outras tecnologias.	65
Quadro 21. Preço proposto pelo fabricante, considerando o contrato de cessão não onerosa nº303/2024.	69
Quadro 22. Panorama da evolução do contrato de pertuzumabe no cenário metastático - base IPCA.	69
Quadro 23. Associação entre definições de RPC e desfechos de Sobrevida Livre de Eventos e Sobrevida Global.	70

TABELAS

Tabela 1. Variáveis consideradas na análise de sensibilidade elaborada pelo demandante.....	41
Tabela 2. Resultados da avaliação econômica elaborada pelo demandante.	43
Tabela 3. Parâmetros de efetividade e custos ajustados no modelo elaborado pelo demandante.....	45
Tabela 4. Resultados da avaliação econômica com ajustes dos parâmetros de custo e efetividade pelo NATS.	45
Tabela 5. Custos unitário e por ciclo dos medicamentos na análise de impacto orçamentário considerados pelo demandante.....	48
Tabela 6. Market share proposto pelo demandante.	49
Tabela 7. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia no cenário base, proposto pelo demandante.	49
Tabela 8. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia no cenário alternativo, proposto pelo demandante.	50
Tabela 9. Custos do tratamento, elaborado pelo NATS.	51
Tabela 10. Análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS, para o cenário base.	52
Tabela 11. Análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS, para o cenário alternativo.	52
Tabela 12: Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 98/2025 - Pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e quimioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial...	59
Tabela 13: Comparação entre os parâmetros de efetividade utilizados no modelo elaborado pelo demandante.	69
Tabela 14: Resultados da avaliação econômica elaborada pelo demandante na consulta pública.	70
Tabela 15: Cálculo do custo anual por paciente com T-DM1.....	72
Tabela 16: Estimativa de custos atuais com T-DM1 adjuvante - cenário sem incorporação de pertuzumabe	72
Tabela 17: Estimativa de custos totais atuais com adjuvância (T-DM1 + trastuzumabe IV).....	72
Tabela 18: Custos na adjuvância (T-DM1 + trastuzumabe IV) com incorporação de pertuzumabe.....	73
Tabela 19: Cenário base: impacto orçamentário da incorporação de pertuzumabe no cenário inicial	73
Tabela 20: Cenário alternativo: impacto orçamentário da incorporação de pertuzumabe no cenário inicial	74

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	10
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	10
3.	RESUMO EXECUTIVO	11
4.	INTRODUÇÃO	15
4.1.	Aspectos Clínicos e Epidemiológicos	15
4.2.	Diagnóstico	16
4.3.	Tratamento	17
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1.	Preço proposto para incorporação	20
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
6.1.	Evidências apresentadas pelo demandante	21
6.2.	Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS	24
6.3.	Caracterização dos estudos incluídos pelo demandante e pelo NATS	27
6.4.	Risco de viés dos estudos selecionados pelo demandante e pelo NATS.....	29
6.5.	Efeitos desejáveis da tecnologia	29
6.6.	Efeitos indesejáveis da tecnologia	31
6.7.	Certeza geral das evidências (GRADE)	33
6.8.	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	36
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	36
7.1.	Análise da avaliação econômica	36
7.2.	Estrutura do modelo	37
7.3.	Parâmetros Epidemiológicos e Clínicos	38
7.4.	Parâmetros de utilidade	39
7.5.	Parâmetros de custos	40
7.6.	Custos dos medicamentos e tratamento.....	41
7.7.	Análise de sensibilidade.....	41
7.8.	Resultados	43
7.9.	Análise crítica da avaliação econômica	44
7.10.	Análise de impacto orçamentário (AIO)	46
7.11.	População elegível	47
7.12.	Uso de recursos, custos e market share	48
7.13.	Análise de sensibilidade.....	49
7.14.	Resultados	49
7.15.	Análise crítica do impacto orçamentário.....	51
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	53
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO	55
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	56

11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	56
12.	DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	57
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	58
14.	CONSULTA PÚBLICA.....	58
14.1.	Análise qualitativa de contribuições de experiência e opinião	58
14.2.	Análise das contribuições técnico-científicas	68
15.	REFERÊNCIAS	75
	ANEXO 1 – Fluxograma de seleção dos estudos, realizado pelo demandante.	79
	APÊNDICE 1 – Patentes do Pertuzumabe	80
	APÊNDICE 2 – Estudos excluídos pelo NATS, após leitura na íntegra.	83
	APÊNDICE 3 – Evidência complementar	86

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia, para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial, visando avaliar a incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Unicamp – NATS HC Unicamp, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pertuzumabe

Indicação: Terapia neoadjuvante em mulheres com câncer de mama inicial, HER2 positivo, invasivo, não metastático

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: O câncer de mama é segundo mais frequente entre a mulheres e a principal causa de morte por câncer na população feminina brasileira. Aproximadamente 80% dos casos ocorrem após os 50 anos de idade. No Brasil, as diretrizes atuais preconizam o rastreamento e diagnóstico precoce por meio da mamografia bienal para mulheres entre 50 e 69 anos. Os tipos mais comuns de câncer de mama são os invasivos, sendo carcinoma mamário invasivo de tipo não especial (NST) responsável por até 80% dos casos e o carcinoma lobular invasivo por cerca de 8% dos casos. A biópsia é indicada para todos os casos considerados suspeitos do ponto de vista clínico ou com alterações encontradas na mamografia e/ou na ultrassonografia. As amostras que confirmam o câncer de mama devem ser submetidas a estudo imunohistoquímico para a identificação de biomarcadores. O biomarcador HER2 está presente em até 20% dos casos e está associado a características biologicamente agressivas. O tratamento atual do câncer de mama inclui cirurgia e tratamento sistêmico. A terapia neoadjuvante refere-se o uso de tratamento sistêmico administrado antes da cirurgia com o objetivo de reduzir o volume tumoral, aumentar a possibilidade de cirurgia conservadora da mama, avaliar a resposta tumoral ao tratamento e, em alguns casos, transformar tumores inicialmente não operáveis em ressecáveis.

Pergunta de pesquisa: O pertuzumabe (IV) associado a trastuzumabe (IV) e quimioterapia é mais eficaz e seguro quando comparado a trastuzumabe (IV) e quimioterapia, na terapia neoadjuvante, em pacientes com câncer de mama inicial, HER2-positivo, invasivo, não metastático?

Síntese das Evidências clínicas: As buscas foram realizadas pelo demandante e atualizadas pelo NATS nas bases de dados (PubMed, EMBASE, Cochrane, LILACS, Clinical Trials e Epistemonikos), totalizando 2.526 registros, dos quais 34 foram avaliados na íntegra e dois ensaios clínicos randomizados – NeoSphere e PEONY - e quatro registros, incluídos para avaliação da eficácia e segurança. Ambos compararam pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel versus trastuzumabe e docetaxel. O NeoSphere, ensaio clínico randomizado de fase II, aberto, incluiu 214 participantes e foi conduzido em 16 países; o PEONY, ensaio clínico randomizado de fase III, incluiu 329 participantes e conduzido com mulheres de origem asiática em 23 centros. Os desfechos avaliados foram RPC (resposta patológica completa), eventos adversos (EA) e eventos adversos graves (EAG) e os avaliados após 60 meses de seguimento: sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida livre de doença (SLD), sobrevida livre de evento (SLE), sobrevida global (SG); o NATS acrescentou o desfecho taxa de resposta clínica (RC) e optou pela realização de metanálise dos dados de eficácia e segurança e nova avaliação da certeza da evidência. A certeza da evidência foi considerada baixa à moderada. Os principais motivos para o rebaixamento da certeza foram risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão. Efeitos desejáveis da tecnologia: As pacientes tratadas com pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel apresentaram maior resposta patológica completa (RR 1,69, IC de 95%: 1,30 a 2,21, $p=0,0001$, $I^2 = 0\%$, 2 ECR, 543 participantes)(certeza da evidência: moderada), maior taxa de resposta clínica (RR 1,12; IC de 95%: 1,03 a 1,22, $p=0,006$, $I^2 = 0\%$, 2 ECR, 529 participantes) (certeza da evidência: moderada), maior sobrevida livre de doença (HR 0,55; IC de 95%: 0,35 a 0,55, $p=0,007$, $I^2 = 0\%$, 2 ECR, 543 participantes) (certeza da evidência: moderada) e maior sobrevida livre de eventos (HR 0,53; IC de 95%: 0,32 a 0,89, 1 ECR, 329 participantes) (certeza da evidência: baixa). Não houve diferença entre os grupos quanto a sobrevida livre de progressão (HR 0,69; IC de 95%: 0,34 a 1,40, 1 ECR, 214 participantes) (certeza da evidência: baixa) e sobrevida global (HR 0,53; IC de 95%: 0,23 a 1,19, $p=0,262$) (certeza da evidência: baixa). Efeitos indesejáveis da tecnologia: em relação aos eventos adversos graves, não houve diferença entre os grupos quanto a ocorrência de neutropenia (RR 0,94; IC de 95%: 0,79 a 1,12, $p=0,09$, $I^2 = 64\%$, 2 ECR, 542 participantes), alopecia (RR 0,99; IC de 95%: 0,85 a 1,15, $p=0,86$, $I^2 = 0\%$, 2 ECR, 542 participantes) e náuseas (RR 1,06; IC de 95% 0,80 a 1,41, $p=0,67$, $I^2 = 0\%$, 2 ECR, 542 participantes). O grupo que recebeu pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel apresentou 76% mais chance de diarreia quando comparado ao grupo que recebeu trastuzumabe e docetaxel (RR 1,76; IC de 95%: 1,33 a 2,31, $p<0,0001$, $I^2 = 74\%$, 2 ECR, 542 participantes). Quanto aos eventos adversos graves, a neutropenia foi o evento mais frequente, mas não houve diferença entre os grupos (RR 0,95; IC de 95%: 0,78 a 1,17,

$p=0,64$, $I^2 = 71\%$, 2 ECR, 542 participantes) (certeza da evidência: baixa).

Avaliação econômica: A análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante avaliou a combinação de pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel em comparação ao esquema com trastuzumabe e docetaxel na neoadjuvância de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial, sob a perspectiva do SUS e com horizonte temporal de 50 anos. O modelo, estruturado por árvore de decisão seguida de modelo de Markov, utilizou como desfecho os anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), incorporando custos médicos diretos. O NATS ajustou alguns parâmetros da avaliação econômica como análise adicional: RPC baseada nos resultados por intenção de tratar, normalizou as utilidades para a população brasileira, recalculou o custo do pertuzumabe considerando como valor mínimo 30% de desconto contratual e máximo a média ponderada da BPS, reduziu o número de frascos de docetaxel para atender a dose preconizada e zerou o valor do PET-CT, pois sua realização não está prevista no SUS, neste contexto. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 100.015/AVAQ.

Análise de impacto orçamentário (AIO): A análise de impacto orçamentário estimou os custos decorrentes da incorporação do pertuzumabe para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial, sob a perspectiva do SUS e com horizonte de cinco anos. A população-alvo foi estimada em 5.439 pacientes elegíveis no primeiro ano, considerando critérios clínicos. O impacto orçamentário projetado pelo demandante variou de R\$229 milhões a R\$263 milhões ao longo de cinco anos, a depender da taxa de difusão no mercado. A AIO foi refeita pelo NATS com ajuste nos valores do tratamento incluindo os valores do trastuzumabe tanto no grupo intervenção quanto no grupo controle. Na nova análise, o impacto orçamentário em 5 anos variou de R\$332 milhões a R\$382 milhões.

Recomendações internacionais: Foram consultadas as agências internacionais do Reino Unido (NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*), Escócia (SMC - *Scottish Medicines Consortium*), Portugal (INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde), Canadá (CDA-AMC - *Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada*) e França (HAS - *Haute Autorité de Santé*). Atualmente, o NICE, SMC e INFARMED apresentam recomendações para o uso do pertuzumabe no tratamento neoadjuvante do câncer de mama HER2, inicial, não metastático. A CDA-AMC e a HAS não aprovaram a utilização do medicamento, sendo que esta última aprovou seu uso (subcutâneo) apenas para mulheres com câncer de mama metastático.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas duas tecnologias potenciais para compor o esquema terapêutico neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial. São eles, dois anticorpos monoclonais: trastuzumabe deruxtecana (anticorpo monoclonal conjugado) e anbenitamab. Até o momento, nenhum deles possui registro sanitário para o tratamento neoadjuvante de câncer de mama HER2 positivo inicial, somente o trastuzumabe deruxtecana possui registro para outras fases do tratamento do câncer de mama. Nenhum deles possui recomendação por agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Considerações finais: As evidências clínicas indicam benefício potencial da adição do pertuzumabe ao esquema neoadjuvante com trastuzumabe e docetaxel em mulheres com câncer de mama HER2-positivo inicial, com melhora na RPC e na taxa de resposta clínica, embora com certeza da evidência moderada. Os desfechos de sobrevida apresentaram resultados favoráveis, porém com certeza da evidência baixa, devido às limitações metodológicas dos estudos. As evidências relacionadas aos desfechos SG, SLE e SLP foram baseadas no estudo PEONY que incluiu apenas pacientes asiáticas, o que pode representar evidência indireta. Em relação à segurança, os EA foram compatíveis com o perfil esperado, destacando-se o aumento de diarreia, sem aumento significativo de eventos graves ou óbitos. A análise econômica apontou uma RCUI de R\$ 100.015/AVAQ e impacto orçamentário estimado em R\$332 a R\$382 milhões ao longo de cinco anos.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 56/2025 esteve aberta durante o período de 13 a 23 de julho de 2025 e recebeu 10 inscrições. No relato, a participante informou ter recebido o diagnóstico em 2017 e iniciado o tratamento aproximadamente após um ano. O tratamento inicial foi realizado com quimioterapia neoadjuvante e uso de pertuzumabe com trastuzumabe. Destacou alguns eventos adversos, como diarreia, tremores, queimação nos pés e mãos, náuseas, perda do paladar e olfato e queda do cabelo. Contudo, eram predominantes apenas nos quatro primeiros dias após a medicação. Após a cirurgia, realizada em 2019, finalizou a quimioterapia, mas permaneceu a administração do

pertuzumabe com trastuzumabe. Em maio de 2025, completou seis anos que finalizou o uso da medicação e segue com o acompanhamento de rotina.

Discussão preliminar da Conitec: A discussão dos membros da Conitec focou em dois pontos principais: o desfecho de resposta patológica completa e o preço proposto para incorporação. Os membros da Conitec questionaram o médico especialista, o qual explicou que a resposta patológica completa se correlaciona com a sobrevida livre de metástases e a sobrevida global. Após a explicação, alguns membros foram convencidos, enquanto outros não consideraram o desfecho significativo. Com relação ao preço proposto para incorporação, considerou-se que é igual ao preço disposto no último contrato do Ministério da Saúde (R\$ 5.629,27/frasco). Contudo, a empresa Roche forneceu sob título de cessão não onerosa, aproximadamente 30% dos frascos adquiridos, o que torna o preço real de R\$ 3.940. Este valor foi aplicado na avaliação econômica e no cálculo do impacto orçamentário. Como não se trata de um desconto, o NATS refez os cálculos assumindo o valor de R\$ 5.629,27. Assim, os resultados foram superiores ao calculado pelo demandante. Sob essa perspectiva atrelada à cessão não onerosa, alguns membros consideraram que não houve uma proposta de desconto real, frente à ampliação de população.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 145ª reunião ordinária realizada em 02/10/2025, deliberaram, por maioria simples, pela submissão da matéria à consulta pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e quimioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial. Considerou-se que, apesar da importância do desfecho de resposta patológica completa, a proposta de ampliação de uso do pertuzumabe não foi vinculada a uma proposição de preço compatível, tornando o impacto orçamentário previsto inviável.

Consulta pública – análise qualitativa: Todos os participantes da Consulta Pública nº 98/2025 manifestaram-se favoravelmente à incorporação das tecnologias avaliadas. Para isso, consideraram os benefícios clínicos observados, como a maior taxa de resposta patológica completa, o aumento da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global, a redução do risco de recidiva e a possibilidade de cura. Como efeitos positivos e facilidades, destacaram-se a efetividade e a eficácia do duplo bloqueio, o perfil de segurança considerado aceitável, a redução da morbidade cirúrgica e a melhora da qualidade de vida, incluindo benefícios psicossociais. Entre os efeitos negativos, foram citados principalmente o alto custo da tecnologia, as dificuldades de acesso no âmbito do SUS e a ocorrência de eventos adversos, em geral previsíveis e manejáveis. Em relação a outras tecnologias, os participantes relataram benefícios clínicos pontuais, porém ressaltaram limitações relevantes, como maior toxicidade, efetividade isolada reduzida, posologia menos conveniente e custos elevados.

Consulta pública – técnico científico: Todas as contribuições técnico-científicas relacionadas à síntese de evidências foram favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada, mas não houve acréscimo de estudos em relação ao relatório inicial. Já em relação à análise econômica, o demandante encaminhou a análise de custo-utilidade com parâmetros de utilidade, custos do PET-CT e docetaxel ajustados, mas mantendo o preço do pertuzumabe equivalente a R\$ 3.940, com novo cálculo de RCU de R\$29.951,94/AVAQ. Também houve contribuição em relação ao impacto orçamentário, com subtração dos custos com o tratamento adjuvante devido ao aumento da RPC com uso de pertuzumabe na neoadjuvância. Neste cenário o impacto orçamentário em 5 anos seria de R\$ 61 a R\$110 milhões, caso o preço do medicamento fosse equivalente a R\$3.940.

Discussão do Comitê na apreciação final: A deliberação evidenciou que, embora haja consenso quanto ao benefício clínico e à relevância da tecnologia, a recomendação desfavorável decorreu principalmente das incertezas econômicas e jurídicas associadas à dependência da cessão não onerosa, visto que a empresa não prosseguiria com o valor utilizado nos cálculos, caso a manutenção da cessão não onerosa não permaneça. Tal estratégia não vem sendo efetivada e tem uma influência direta sobre os valores propostos e apresentados pela empresa. Ao desconsiderar essa cessão e adotar o preço integral, o impacto orçamentário mostrou-se elevado, e a tecnologia não se manteve custo-efetiva dentro do limiar adotado, além de comprometer a previsibilidade e a sustentabilidade do sistema. Destacou-se a necessidade de transparência nos preços, reforçando que futuras propostas devem apresentar reduções objetivas de preço.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 26ª Reunião Extraordinária da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), realizada no dia 22 de janeiro de 2026, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do pertuzumabe em combinação com trastuzumabe para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial. A recomendação se baseou principalmente nas incertezas orçamentárias associadas à proposta da empresa, uma vez que o preço do frasco permaneceu inalterado e dependente de cessão não onerosa, condicionante considerado de aplicabilidade incerta. Foi assinado registro de deliberação Nº 1.083/2026.

Compêndio econômico:

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED PMVG 18%	R\$ 12.009,24
Preço final proposto para incorporação	R\$ 5.629,27*
Desconto sobre preço CMED	53%
Custo de tratamento por paciente, por 4 ciclos	R\$ 28.146,35*
RCUI	R\$29.951,94/AVAQ
População estimada	Ano 1: 4.146 Ano 2: 4.261 Ano 3: 4.364 Ano 4: 4.459 Ano 5: 4.546
Impacto Orçamentário incremental	R\$ 61.348.358,21 acumulado em cinco anos

*Proposta da empresa inclui cessão não onerosa de 30% do quantitativo de frascos do contrato.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos Clínicos e Epidemiológicos

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais incidente na população feminina brasileira, de acordo com as estimativas mais recentes do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)¹. Em 2022, foram diagnosticados aproximadamente 2,3 milhões de casos de câncer de mama em todo o mundo, com incidência de 46,8 casos/100.000 mulheres e cerca de 12,7 óbitos/100.000 mulheres²⁻⁵. No Brasil, de acordo com os dados do GLOBOCAN, a incidência estimada é de 63,1 casos/100.000 mulheres com cerca de 13,9 óbitos/100.000 mulheres².

A distribuição global do câncer de mama revela padrões heterogêneos, com predominância em países desenvolvidos, enquanto no Brasil observam-se disparidades regionais significativas que refletem as desigualdades socioeconômicas e de acesso aos serviços de saúde. De acordo com dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, o câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira⁶. As regiões Sul e Sudeste apresentam tendência de estabilização das taxas de mortalidade, as regiões Norte e Nordeste demonstram incremento preocupante, evidenciando a persistência das iniquidades regionais no controle deste tipo de câncer³.

A idade é o principal fator de risco para ocorrência de câncer de mama, com incidência progressivamente crescente a partir dos 40 anos e maior concentração entre 50 e 69 anos. Esta distribuição etária resulta que aproximadamente 80% dos casos ocorram após os 50 anos de idade³, padrão que orienta as estratégias de rastreamento populacional. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de mama indicam etiologia multifatorial, englobando elementos não modificáveis e modificáveis. Entre os primeiros, destacam-se a idade avançada, o sexo feminino, a história familiar positiva para câncer de mama ou de ovário, além das mutações genéticas hereditárias. Paralelamente, a exposição estrogênica prolongada é um importante determinante hormonal, seja por menarca precoce (antes dos 12 anos), menopausa tardia (após os 55 anos), nuliparidade ou primeira gestação após os 30 anos⁷. Por outro lado, os fatores modificáveis oferecem oportunidades concretas de prevenção primária. O sobrepeso e a obesidade, particularmente relevantes no período pós-menopausa, associadas ao sedentarismo, consumo regular de álcool e tabagismo, constituem alvos prioritários para intervenções preventivas de base populacional.

A predisposição hereditária, embora represente apenas 5% a 10% dos casos, assume importância clínica significativa devido ao seu pior prognóstico. As mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 respondem pela maioria dos casos de síndrome hereditária de câncer de mama e ovário, conferindo riscos cumulativos distintos: aproximadamente de 55% para portadoras de mutações BRCA1 e 45% para BRCA2 até os 70 anos⁸. Outras síndromes menos frequentes, incluindo li-Fraumeni (TP53), Cowden (PTEN) e ataxia-telangiectasia (ATM), complementam o espectro das predisposições hereditárias conhecidas⁸.

No Brasil, as diretrizes atuais preconizam o rastreamento e diagnóstico precoce por meio da mamografia bienal para mulheres entre 50 e 69 anos, bem como a orientação da população sobre os sinais e sintomas de suspeita para a doença⁷. Entretanto, as estratégias de rastreamento para a população considerada de alto risco para o câncer de mama, como por exemplo, para mulheres com alterações genéticas, não foram incluídas na diretriz atual⁹.

4.2. Diagnóstico

As recomendações atuais do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de câncer de mama, preconizam o referenciamento para serviços de diagnóstico, de forma urgente, das mulheres que apresentem sinais e sintomas sugestivos de câncer de mama, incluindo qualquer nódulo em mulheres com idade superior a 50 anos, nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos que persistem por mais de um ciclo menstrual, mulheres de qualquer idade com nódulos de consistência endurecida e fixo ou que estão aumentando de tamanho, descarga papilar unilateral e sanguinolenta, lesão eczematosa na pele da mama que não respondeu a terapia tópica, presença de linfadenopatia axilar, aumento progressivo das mamas, com edema e aspecto de “casca de laranja”, retração da pele ou mudança de formato dos mamilos⁹.

O exame físico completo e clínico das mamas e das axilas são recomendados no momento do diagnóstico e auxiliam no estadiamento e tem por objetivo de investigar a extensão da doença e potenciais metástases. Recomenda-se também que a investigação de casos suspeitos seja orientada pelos algoritmos propostos pelo INCA para detecção precoce, conforme a faixa etária, para indicação dos exames de imagem e biópsias⁷.

A biópsia é indicada para todos os casos considerados suspeitos do ponto de vista clínico e a partir das alterações encontradas na mamografia e/ou na ultrassonografia. O tipo de biópsia indicado deve ser baseado nas características, tamanho e localização da lesão, com a obtenção de material suficiente para o diagnóstico definitivo. As amostras confirmadas para câncer de mama, devem ser submetidas a estudo imunohistoquímico para a identificação de biomarcadores como o receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) e índice de proliferação celular (Ki67/MIB1)⁹.

Os tipos mais comuns de câncer de mama são os invasivos, sendo carcinoma mamário invasivo de tipo não especial (NST) responsável por até 80% dos casos e o carcinoma lobular invasivo de cerca de 8% dos casos. Em relação à presença de biomarcadores, o HER2 está presente em até 20% dos casos e indica a necessidade de empregar a terapia anti-HER2, com benefícios potenciais para estas pacientes. A amplificação do gene que codifica o HER2, promovem a proliferação celular e a resistência à apoptose, aumentando a neoangiogênese, e dando ao tumor uma característica biologicamente agressiva, sensível à quimioterapia citotóxica. Estes pacientes podem atingir resposta patológica completa (RPC) com a terapia neoadjuvante associada a administração simultânea de agentes que bloqueiam estas vias de sinalização celular^{10,11}.

O estadiamento, fundamentado na classificação TNM (tamanho do tumor, envolvimento de linfonodos e presença de metástase), incorpora fatores prognósticos moleculares contemporâneos, constituindo elemento fundamental para definição terapêutica e determinação prognóstica¹².

4.3. Tratamento

A abordagem terapêutica do câncer de mama no SUS fundamenta-se em modelo multidisciplinar integrado, envolvendo oncologistas clínicos, cirurgiões, radioterapeutas, patologistas e equipe multiprofissional especializada, conforme preconizado pelo PCDT do Câncer de Mama⁹. Esta estratégia colaborativa visa otimizar resultados através da individualização terapêutica baseada em características tumorais e do paciente.

O tratamento cirúrgico evoluiu significativamente nas últimas décadas, priorizando abordagens conservadoras sempre que consideradas seguras. A cirurgia conservadora, indicada para tumores iniciais (T1-T2) com possibilidade de obtenção de margens adequadas, deve ser associada à radioterapia adjuvante. Alternativamente, a mastectomia permanece está indicada em casos de tumores extensos, doença multicêntrica, contraindicação à radioterapia ou preferência expressa da paciente, com reconstrução mamária subsequente⁹. A biópsia do linfonodo sentinela é padrão para estadiamento em tumores iniciais clinicamente negativos e proporciona redução substancial da morbidade associada ao tratamento, mantendo a acurácia diagnóstica necessária¹³.

O tratamento sistêmico personalizado baseia-se em fatores prognósticos e preditivos específicos, determinando a indicação e seleção de modalidades terapêuticas. A terapia neoadjuvante refere-se o uso de tratamento sistêmico administrado antes da cirurgia com o objetivo de reduzir o volume tumoral, aumentar a possibilidade de cirurgia conservadora da mama, avaliar a resposta tumoral ao tratamento e, em alguns casos, transformar tumores inicialmente irresssecáveis em ressecáveis¹⁴. No SUS, para as pacientes com câncer de mama HER2 positivo, inicial, não metastático, a terapia neoadjuvante com anticorpo monoclonal anti-HER2 está indicada, considerando os benefícios quanto à resposta patológica completa (RPC) e redução do risco de recidiva. Os esquemas recomendados incluem o trastuzumabe associado à quimioterapia nos esquemas: AC-TH (doxorrubicina, ciclofosfamida, paclitaxel e trastuzumabe) e TCH (docetaxel, carboplatina, trastuzumabe). Após a neoadjuvância, as mulheres são submetidas à cirurgia, com ou sem radioterapia. Na adjuvância, o tratamento padrão é baseado em quimioterapia (com ou sem antraciclinas) e hormonioterapia. Os esquemas preconizados pelo PCDT de câncer de mama incluem AC-TH, TCH, trastuzumabe entansina (T-DM1) (para pacientes sem RPC e estágio III), TH (paclitaxel e trastuzumabe) e trastuzumabe (H). A hormonioterapia assume papel central no tratamento de tumores com receptores hormonais positivos e as opções disponíveis no SUS incluem tamoxifeno, inibidores da aromatase e fulvestranto, permitindo estratégias sequenciais adaptadas ao perfil de cada paciente⁹.

Câncer de mama HER2 positivo, inicial

O uso do pertuzumabe associado ao trastuzumabe (SC) foi avaliado pela CONITEC, em agosto de 2024, para terapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama HER2 positivo. O relatório publicado apresentou as evidências clínicas e econômicas do pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea (SC), baseado nos ensaios clínicos randomizados (ECR) (NeoSphere e PEONY), que demonstraram potencial benefício (maiores taxas de RPC) com uso do pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel, por via intravenosa. De acordo com a avaliação realizada, não havia ECR para a comparação de interesse (combinação de dose fixa subcutânea) e análises indiretas não foram possíveis. A análise de custo-utilidade, realizada durante a avaliação crítica, estimou a razão custo-utilidade incremental (RCUI) em R\$ 158.756,99 por anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e de R\$ 168.243,68 por anos de vida (AV), com impacto orçamentário de até R\$ 144 milhões por ano. A recomendação final da CONITEC foi pela não incorporação do pertuzumabe associado ao trastuzumabe (SC), com base nas incertezas das evidências econômicas ¹⁵.

Câncer de mama HER2 positivo, metastático

O pertuzumabe está incorporado ao SUS, para o tratamento do CM- HER2 positivo metastático, em primeira linha, de acordo com a Portaria nº57, de 4 de dezembro de 2017¹⁶.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que age de forma seletiva no HER-2, bloqueando a heterodimerização ligante dependente do HER-2 com EGFR, HER3 e HER4. O mecanismo de ação inibe duas vias de sinalização intracelular – a de proteína quinase ativada por mitógeno (MAP) e fosfoinositide-3quinase (PI3K), resultando em bloqueio do crescimento celular e apoptose, além de mediar a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA). Em combinação com o trastuzumabe, aumenta significativamente a atividade antitumoral ¹⁷. O

Quadro 1 mostra a ficha técnica do medicamento.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pertuzumabe
Nome comercial	Perjeta®
Apresentação	Frasco-ampola – 14mL (420mg/14mL)
Registro	1010006570014
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Fabricante	Roche Diagnostics GmbH, Mennheim, Alemanha
Indicação aprovada na Anvisa	Em combinação com trastuzumabe e quimioterapia, para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial, com elevado risco de recorrência (>2m de diâmetro, linfonodo positivo) Outras indicações: câncer de mama metastático, tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial com elevado risco de recorrência
Indicação proposta	Em combinação com trastuzumabe e quimioterapia, para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo, invasivo (>2m de diâmetro, linfonodo positivo) não metastático
Posologia e Forma de Administração	Câncer de mama inicial - Neoadjuvante Dose inicial: 840mg, intravenosa, em 60 minutos Doses subsequentes: 420mg, intravenosa, em 30 a 60 minutos, a cada 3 semanas, 3 a 6 ciclos: - 4 ciclos de pertuzumabe, trastuzumabe, docetaxel - 3-4 ciclos de fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida (FEC) + 3-4 ciclos de pertuzumabe, trastuzumabe, docetaxel - 6 ciclos de pertuzumabe, trastuzumabe, docetaxel e carboplatina - 4 ciclos de dose densa de doxorubicina e ciclofosfamida (ddAC) + 4 ciclos de pertuzumabe, trastuzumabe, paclitaxel Adjuvante: pertuzumabe e trastuzumabe, até completar 1 ano (18 ciclos) <u>Administração:</u> de forma sequencial - pertuzumabe, trastuzumabe e taxano, com intervalo de 30 a 60 minutos após o pertuzumabe para observação. Reduzir a velocidade de infusão se o paciente apresentar reações à infusão. Avaliar a função ventricular esquerda pré-tratamento e a cada 12 semanas <u>Recomendações específicas para doses atrasadas ou perdidas:</u> < 6 semanas – administrar a dose de 420mg de pertuzumabe assim que possível e retorno ao cronograma original; ≥ 6 semanas: repetir a dose inicial de 840mg e reiniciar as doses de manutenção. <u>Suspensão e modificações de dose:</u> suspender se o trastuzumabe for descontinuado. Não são recomendadas reduções ou ajustes de dose.
Patente*	Patentes vigentes: PI0516299 (formulação, vigência prevista até 19/10/2025); BR112016012157 (formulação, vigência prevista até 27/11/2034); Patente vigente “sub judice”: PI0905733 (formulação, vigência prevista até 28/01/2029); PI0812603 (formulação, vigência prevista até 08/07/2028).

Fonte: Bula Perjeta®¹⁷ * Para mais informações, consultar o Apêndice 1.

Contraindicações: Sensibilidade conhecida ao pertuzumabe ou a qualquer excipiente da fórmula.

Cuidados e Precauções: Os pacientes tratados com pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel apresentam maior risco de desenvolver neutropenia febril, disfunção ventricular esquerda e reações infusionais (hipersensibilidade, anafilaxia). As mulheres com possibilidade de engravidar devem utilizar métodos contraceptivos. Não há estudos com gestantes e estudos realizados em animais, evidenciaram potencial de causar dano ao feto (olidoidrâmnio, desenvolvimento renal retardado e óbito embrio-fetal). Como a imunoglobulina G é secretada no leite materno, deve-se avaliar os riscos e benefícios em manter o aleitamento materno, bem como o tratamento com pertuzumabe.

Eventos adversos: A ocorrência de eventos adversos depende da associação com quimioterápicos. Os eventos adversos mais comuns (>30%) incluem alopecia, neutropenia, diarreia e náusea. As reações adversas graus 3-4 mais comuns são neutropenia, neutropenia febril, leucopenia e diarreia. Outros eventos adversos: fadiga, mucosite, astenia, febre, edema periférico, rush cutâneo, estomatite, vômito, disgeusia, cefaleia, neuropatia sensorial periférica, mialgia, artralgia, inapetência, insônia, tonturas, anemia, infecções e aumento do lacrimejamento ocular.

5.1. Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS) e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas, bem como o preço do pertuzumabe sugerido para incorporação pelo demandante na proposta submetida à avaliação da Conitec (**Quadro 2**). Além disso, visando à sustentabilidade do sistema, a Roche Químicos e Farmacêuticos S.A se compromete a seguir as condições comerciais estabelecidas no Contrato vigente, No. 303/2024, firmado entre a União, via Ministério da Saúde, por intermédio do Departamento de Logística em Saúde - DLOG, e a empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A, incluindo unidades fornecidas a título de cessão não onerosa de pertuzumabe 30 mg/mL IV, na proporção aproximada de 30%, conforme dossiê do demandante.

Quadro 2. Preço da tecnologia proposto pelo demandante, preço máximo de venda ao governo e preço praticado em compras públicas.

Medicamento	Preço proposto pelo demandante ¹	PMVG 18% ²	Preço praticado em compras públicas ³
Pertuzumabe 420mg/14ml	R\$ 5.629,27	R\$ 12.009,24	R\$ 11.339,16

Fonte: dossiê do demandante

¹ Preço proposto por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

² Tabela CMED publicada em 11/09/2025;

³ Preço unitário de menor valor das compras realizadas no seguinte período: 19/07/2024 a 18/07/2025, via BPS;

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e quimioterapia para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial, invasivo, não metastático, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS.

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante apresentou a pergunta de pesquisa baseada no acrônimo PICO apresentada no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS.

PICO	Demandante	NATS
P - População	Pacientes adultas (idade ≥ 18 anos) com câncer de mama HER2-positivo inicial, neoadjuvante (pré-cirurgia), invasivo não metastático e confirmado histologicamente (tanto para > 2 cm de diâmetro quanto para linfonodo positivo)	Pacientes adultas, com câncer de mama inicial, HER2-positivo, invasivo, não metastático
I – Intervenção	Pertuzumabe intravenoso associado a trastuzumabe intravenoso e quimioterapia na terapia neoadjuvante	Terapia neoadjuvante com pertuzumabe associado a trastuzumabe e quimioterapia
C - Comparação	Trastuzumabe intravenoso associado à quimioterapia na terapia neoadjuvante	Terapia neoadjuvante com trastuzumabe e quimioterapia (doxorrubicina, ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, carboplatina)
O – Desfechos	Eficácia - Resposta patológica completa (RPC) - Sobrevida livre de doença (SLD) - Sobrevida livre de eventos e de progressão (SLE, SLP) - Sobrevida global - Resposta clínica Segurança - Eventos adversos relacionados ao tratamento - Eventos adversos sérios/graves - Descontinuação do tratamento Reportados pelo paciente - Qualidade de vida relacionada à saúde	Primários - Resposta patológica completa (RPC) - Sobrevida global (SG) - Sobrevida livre de eventos (SLE) - Sobrevida livre de progressão (SLP) - Sobrevida livre de doença (SLD) - Eventos adversos graves (EAG) - Qualidade de vida (QV) Secundários - Resposta clínica - Eventos adversos (EA)

Tipos de estudo	Ensaio clínico randomizado (fase II ou III, completos)	Ensaio clínico randomizado
	Revisões sistemáticas (com e sem meta-análise) de estudos intervencionais ou observacionais	

Fonte: Dossiê do demandante.

Pergunta do demandante: *"O uso do duplo bloqueio com a combinação de pertuzumabe intravenoso e trastuzumabe intravenoso associados à quimioterapia é mais eficaz e seguro quando comparado ao bloqueio simples com trastuzumabe intravenoso isolado associado à quimioterapia na terapia neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial não metastático?"* O NATS reformulou a pergunta de pesquisa, para maior clareza e objetividade, mantendo os objetivos propostos pelo demandante e analisou os estudos incluídos pelo demandante (**Quadro 4**).

Pergunta elaborada pelo NATS: *"O pertuzumabe (IV) associado a trastuzumabe (IV) e quimioterapia é mais eficaz e seguro quando comparado a trastuzumabe (IV) e quimioterapia, na terapia neoadjuvante, em pacientes com câncer de mama inicial, HER2-positivo, invasivo, não metastático?"*

Quadro 4. Avaliação do NATS sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação do NATS	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
NeoSphere (Gianni 2012 e Gianni 2016)	X	
PEONY (Shao 2020 e Huang 2024)	X	

Fonte: elaboração própria.

O demandante considerou como critérios de elegibilidade, para os tipos de estudo, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com e sem meta-análise. Foram excluídos pelo demandante estudos observacionais, estudos clínicos de braço único, revisões narrativas, relato ou séries de casos e estudos in vitro ou em modelos animais. Também foram considerados inelegíveis estudos com informações incompletas do diagnóstico diferencial da população, revisões sistemáticas com estudos já incluídos durante a busca, overview, publicações em congressos (resumos ou pôsteres), artigos em pré-print, estudos publicados em caracteres não-romanos, avaliações econômicas e estudos em andamento (incompletos).

As definições dos desfechos avaliados foram parcialmente relatadas no dossiê apresentado. Desta forma, definições adicionais foram incluídas com o objetivo de facilitar a compreensão desta avaliação (

Quadro 5).

Quadro 5. Definição dos desfechos previstos na PICO.

Desfechos	Dossiê do demandante	NATS
Resposta patológica completa (RPC)	Ausência de doença invasiva na mama e linfonodos, podendo haver doença residual <i>in situ</i> na mama.	-
Resposta clínica	Não definida	Redução tumoral objetivamente observável na paciente (avaliação da lesão primária por exame físico/imagem).
Sobrevida livre de doença (SLD)	Não definida	Tempo desde a randomização até a primeira recorrência da doença (local, regional ou à distância) ou óbito.
Sobrevida livre de doença invasiva (SLDi)	Não definida	Tempo da randomização até recorrência invasiva (local, regional, à distância, contralateral), segundo câncer invasivo primário ou óbito por qualquer causa. Exclui carcinoma <i>in situ</i> .
Sobrevida livre de progressão (SLP)	Não definida	Tempo desde a randomização até a progressão objetiva do tumor ou o óbito por qualquer causa, o que ocorrer primeiro.
Sobrevida livre de eventos (SLE)	Ausência de qualquer tipo de evento que impeça a cura, inclui progressão locorregional antes da cirurgia, recorrência pós- cirúrgica, metástase à distância, metástase em sistema nervoso central e morte	-
Sobrevida global (SG)	Não definida	Tempo desde a randomização até o óbito, por qualquer causa.
Qualidade de vida (QV)	Não definida	Avaliação do impacto do tratamento, por meio de escalas validadas, sobre bem-estar físico, emocional e funcional da paciente, podendo incluir aspectos como capacidade de realizar atividades cotidianas e percepção de saúde.
Eventos adversos (EA)	Não definida	Todos os eventos adversos relatados.
Eventos adversos graves (EAG)	Não definida	Eventos adversos de grau 3 ou superior, ou que resultam em hospitalização, risco à vida, incapacidade permanente ou morte.

Descontinuação do tratamento	Não definida	Interrupção definitiva do tratamento proposto antes da cirurgia, por qualquer razão, incluindo toxicidade, eventos adversos, progressão da doença ou decisão do paciente ou médico.
------------------------------	--------------	---

Fonte: Dossiê do demandante, Huang et al. 2024¹⁸, ESMO 2023¹⁹, FDA 2018²⁰.

As buscas foram realizadas em outubro de 2024, atualizadas em março de 2025, por meio de quatro bases de dados - MEDLINE (via PubMed), EMBASE, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Cochrane Library (CENTRAL). As estratégias elaboradas pelo demandante foram consideradas sensíveis e incluíram descritores e palavras-chave, com base na população, intervenção e comparador. Nas estratégias de busca, o demandante incluiu o termo “phesgo”, entretanto, não houve comprometimento na identificação dos estudos e as formulações subcutâneas não foram consideradas para elegibilidade. Todas as etapas realizadas estão de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde - processo de seleção por dois revisores de forma independente, discordâncias resolvidas por meio de consenso ou consulta ao terceiro revisor e indicação do motivo para exclusão dos estudos avaliados na íntegra²¹. A lista de referências dos estudos incluídos também foi revisada pelo demandante, bem como das revisões sistemáticas encontradas durante a seleção dos estudos. Nenhum estudo adicional foi selecionado durante a busca por meio das listas de referências.

Foram recuperados 2.423 registros, sendo que 1.433 foram excluídos antes da triagem inicial. Desta forma, 990 registros foram avaliados, quanto aos critérios de elegibilidade, por meio de títulos e resumos e, 25 registros foram avaliados na íntegra, resultando na inclusão de dois ensaios clínicos randomizados (NeoSphere e PEONY) e quatro publicações^{18,22-24}. O fluxograma da seleção dos estudos realizada pelo demandante está apresentando no Anexo 1.

De acordo com o dossiê apresentado pelo demandante, a extração dos resultados foi realizada por um revisor e conferida por outro, e as informações pouco claras ou ausentes foram solicitadas aos autores dos estudos. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado com a aplicação da ferramenta *Risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)²⁵, da Cochrane e, a certeza da evidência foi avaliada no sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)²⁶.

6.2. Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

As estratégias de busca elaboradas pelo demandante foram consideradas sensíveis e adequadas e, desta forma, foram atualizadas pelo NATS. Adicionalmente, foram incluídas as bases de dados Epistemonikos e Clinical Trials, que não foram consideradas pelo demandante. As buscas foram atualizadas pelo NATS no dia 21 de Julho de 2025 (

Quadro 6).

Quadro 6. Estratégias de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via Pubmed)	#1 ((mammary[TIAB] OR breast[TIAB]) AND (cancer[TIAB] OR tumor[TIAB] OR tumour[TIAB] OR carcinoma[TIAB] OR malignant[TIAB] OR neoplasm*[TIAB]) OR "Breast Neoplasms"[MH]) #2 ("Genes, erbB-2"[MH] OR "human epidermal growth factor receptor 2"[TIAB] OR HER2[TIAB] OR HER-2[TIAB] OR ERBB2[TIAB]) #3 ("Neoadjuvant Therapy"[MH] OR neoadjuvant[TIAB] OR preoperative[TIAB]) #4 ((phesgo[TIAB]) OR (trastuzumab[MH] OR trastuzumab[TIAB] OR herceptin[TIAB] OR trazimera[TIAB]) AND (pertuzumab[TIAB] OR perjeta[TIAB] OR omnitarg[TIAB] OR rhumab[TIAB])) #1 AND #2 AND #3 AND #4	484
EMBASE (via Elsevier)	(breast:ab,ti OR mammary:ab,ti) AND (cancer:ab,ti OR tumor:ab,ti OR tumour:ab,ti OR carcinoma:ab,ti OR malignant:ab,ti OR neoplasm:ab,ti) AND ('human epidermal growth factor receptor 2':ab,ti OR 'her2':ab,ti OR 'erbb2':ab,ti) AND (neoadjuvant:ab,ti,kw OR preoperative:ab,ti,kw) AND (trastuzumab:ab,ti OR herceptin:ab,ti OR trazimera:ab,ti) AND (pertuzumab:ab,ti OR perjeta:ab,ti OR omnitarg:ab,ti OR rhumab:ab,ti)	1.306
Cochrane Library	("breast cancer" OR "breast tumor" OR "breast carcinoma" OR "breast neoplasm" OR "mammary cancer" OR "mammary tumor" OR "mammary carcinoma" OR "mammary neoplasm") AND ("human epidermal growth factor receptor 2" OR "HER2" OR "ERBB2"):ti,ab,kw AND (neoadjuvant OR preoperative):ti,ab,kw AND (trastuzumab OR herceptin OR trazimera):ti,ab,kw AND (pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR rhumab):ti,ab,kw	382
LILACS (via BVS)	(breast cancer) AND (trastuzumab) AND (pertuzumab)	66
Clinical Trials	Breast Cancer AND Pertuzumab AND Trastuzumab	288
Epistemonikos	(title:((title:(breast cancer) OR abstract:(breast cancer)) AND (title:(pertuzumabe) OR abstract:(pertuzumabe)) AND (title:(trastuzumabe) OR abstract:(trastuzumabe))) OR abstract:((title:(breast cancer) OR abstract:(breast cancer)) AND (title:(pertuzumabe) OR abstract:(pertuzumabe)) AND (title:(trastuzumabe) OR abstract:(trastuzumabe))))	0
Total		2.526
Sem restrição de data ou idioma de publicação		

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante

As buscas recuperaram 2.526 registros, foram excluídas 868 duplicatas de forma automática, 1.658 registros foram importados para o Rayyan® e triados por dois pesquisadores de forma independente e cegada. Após triagem por títulos e resumos, 34 registros foram considerados para leitura na íntegra. Durante a leitura na íntegra, foram identificadas 13 revisões sistemáticas, com meta-análise direta e indireta, mas que incluíram os mesmos ensaios clínicos e/ou não

apresentaram comparações adicionais e/ou estavam desatualizadas, desta forma, não foram consideradas para inclusão neste relatório (Apêndice 1). Foram incluídos dois estudos, NeoSphere e PEONY, e quatro registros destes estudos^{18,22-24}. Nenhum estudo adicional aos apresentados pelo demandante foi incluído pelo NATS. Os registros excluídos, bem como os motivos de exclusão estão apresentados no Apêndice 1. O fluxograma atualizado do processo de busca e seleção está apresentado na **Figura 1**. Adicionalmente, durante o processo de triagem dos estudos, o NATS identificou 14 estudos observacionais que utilizaram o pertuzumabe para neoadjuvância em mulheres com câncer de mama HER2 positivo, invasivo e não metastático. Estes estudos foram avaliados e os desfechos de interesse foram apresentados como evidência complementar no Apêndice 2.

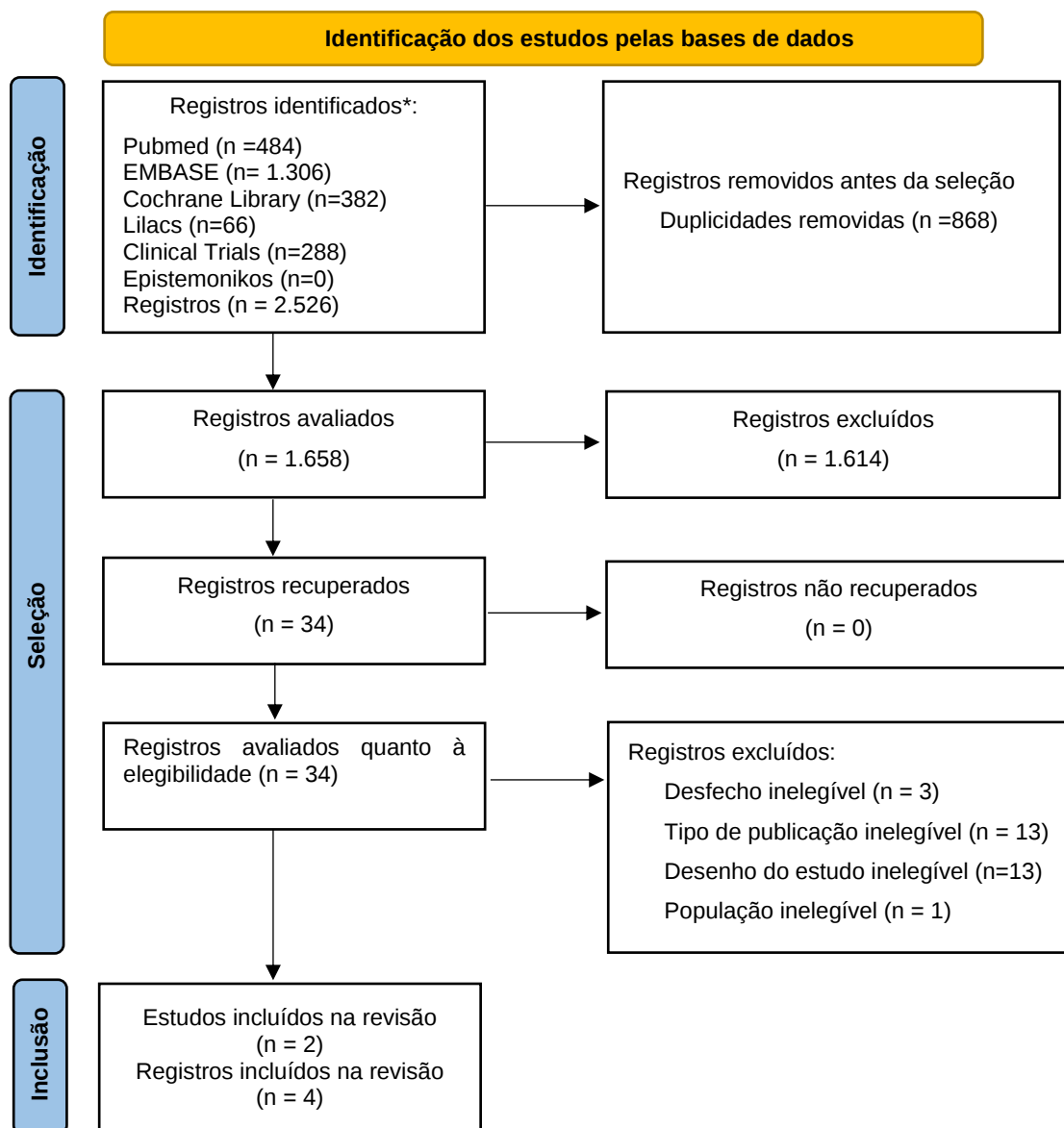


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

6.3. Caracterização dos estudos incluídos pelo demandante e pelo NATS

Os estudos NeoSphere e PEONY compararam pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel com trastuzumabe e docetaxel^{18,22-24}. Ambos possuem tempo de acompanhamento de 5 anos e os desfechos foram relatados para 12 e 60 meses (**Quadro 7**).

Quadro 7. Características dos estudos incluídos (n=2).

Estudos	Desenho	População	Tempo de seguimento	Intervenção e comparador (n)	Desfechos de interesse
NeoSphere* ^{22,23} 59 centros em 16 países NCT00545688 Financiamento: F. Hoffmann-La Roche Ltd.	ECR fase II	Pacientes com câncer de mama HER2 positivo, operável ou localmente avançado/inflamatório, > 2cm e sem quimioterapia prévia	60 meses	Pertuzumabe + Trastuzumabe+ Docetaxel (n=107)	<u>Seguimento: 12 meses</u> RPC: 45,8% (IC de 95%: 36,1 a 55,7) vs 29,0% (IC de 95%: 20,6 a 38,5) Taxa de resposta clínica: 88,1% (IC de 95%: 80,2 a 93,7) vs 79,8% (IC de 95%: 70,5 a 87,2) EA: Alopecia: 64% vs 65%, Neutropenia: 50% vs 63%, Diarreia: 46% vs 34%, Náuseas: 38% vs 36%, Fadiga: 26% vs 27%, Rash cutâneo: 26% vs 21%, Mucosite: 26% vs 21%, Mialgia: 22% vs 22%, Astenia: 21% vs 18%, Cefaleia: 11% vs 11%. EAG: Neutropenia: 45% vs 57%, Neutropenia febril: 8% vs 7%, Leucopenia: 5% vs 12%, Diarreia: 6% vs 4%, Astenia: 2% vs 0, Rash: 2% vs 2%, hipersensibilidade ao medicamento: 1% vs 0. Em pacientes com mais de 1 EAG: Neutropenia: 4% vs 1%, Infecção neutropênica 1% vs 0, Sepse: 0 vs 1%, Pirexia: 1% vs 1%, Diarreia: 0 vs 2%, ICC: 0 vs 0; Hepatite fulminante: 1% vs 0 (associado ao docetaxel); Óbito: 1% vs 0 (associado à progressão da doença).
				Trastuzumabe + Docetaxel (n=107)	<u>Seguimento: 60 meses</u> SLP: 86,0% (IC de 95% 77,0 a 91,0) vs 81,0% (IC de 95% 71,0 a 87,0) – HR 0,69 (IC de 95% 0,34 a 1,40) – sem diferença SLD: 84,0% (IC de 95% 72,0 a 91,0) vs 81,0% (IC de 95% 72,0 a 88,0) – HR 0,60 (IC de 95% 0,28 a 1,27) – sem diferença
PEONY* ^{18,24} 23 centros NCT02586025 Financiamento: F. Hoffmann-La Roche Ltd.	ECR fase III	Pacientes asiáticas com câncer de mama HER2 positivo, inicial ou localmente avançado (tumor > 2cm)	62,9 meses	Pertuzumabe + Trastuzumabe+ Docetaxel (n=219)	<u>Seguimento: 12 meses</u> RPC: 39,3% (86/219) vs 21,8% (24/110) – RR 1,80 (IC de 95% 1,22 a 2,66) – a favor do pertuzumabe Taxa de resposta clínica: 88,6% (IC de 95% 83,6 a 92,5) vs 78,2% (IC de 95% 69,3 a 85,5) EA: Alopecia: 49,1% vs 49,1%, Neutropenia: 48,2% vs 44,5%, Leucopenia: 42,2% vs 39,1%, Anemia: 24,3% vs 27,3%, Diarreia: 38,5% vs 16,4%, Náuseas: 20,6% vs 19,1%, Reações infusoriais: 22,0% vs 9,1%, Pirexia: 14,2% vs 10,0%. EAG: 48,6% vs 41,8% Neutropenia: 38,1% vs 32,7%, Leucopenia: 20,6% vs 19,1%, ICC: 0 vs 0, Óbito: 0,5% vs 0.
				Placebo + Trastuzumabe+ Docetaxel (n=110)	<u>Seguimento: 60 meses</u> SG: 93,9% vs 90,0% - HR 0,53 (IC de 95% 0,23 a 1,19, p=0,262) – sem diferença SLE: 84,8% vs. 73,7% - HR 0,53 (IC de 95% 0,32 a 0,89, p=0,027) – a favor do pertuzumabe SLD: 86,0% vs. 75,0% - HR 0,52 (IC de 95% 0,30 a 0,88, p=0,028) – a favor do pertuzumabe

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante, incluindo apenas as comparações de interesse. Legenda: RPC – Resposta patológica completa; SLP – Sobrevida livre de progressão; SLD – Sobrevida livre de doença; SLE: Sobrevida livre de eventos; SG – Sobrevida global; EA – Eventos adversos; EAG – Eventos Adversos Graves; ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva. *Nos dois ensaios clínicos as pacientes receberam as seguintes posologias: Pertuzumabe - por via intravenosa, dose inicial de 840 mg e 420 mg a cada 3 semanas; Trastuzumabe – via intravenosa, dose inicial de 8mg/Kg e 6mg/kg a cada 3 semanas; Docetaxel – via intravenosa, dose inicial de 75 mg/m² e escalonada até 100mg/m², no estudo NeoSphere, e dose mantida em 75mg/m² no estudo PEONY.

6.4. Risco de viés dos estudos selecionados pelo demandante e pelo NATS

O risco de viés dos estudos incluídos pelo demandante e confirmados pelo NATS foram avaliados por meio da ferramenta RoB 2.0, aplicados para cada desfecho de interesse – RPC, resposta clínica, SLP, SLD, EA e descontinuação. A avaliação do demandante para o risco de viés foi considerada adequada, entretanto, o desfecho “descontinuação do tratamento” não foi considerado na PICO e na síntese de evidências, por ter apresentado taxas inferiores a 5% nos estudos, sem diferenças estatisticamente significativas em até cinco anos de acompanhamento, conforme informação prévia do relatório apresentado pelo demandante. O estudo NeoSphere apresentou algumas preocupações em relação aos domínios *randomização*, considerando que se trata de ECR aberto (randomização por meio de central e sem sigilo na alocação); e, no domínio *seleção do resultado reportado*, considerando que foram realizadas análise adicionais, de subgrupos, que não estavam previstas no protocolo (**Figura 2**) (Tabela 12, dossiê do demandante, página 58)^{22,23}.

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

Legenda: Baixo risco de viés; Algumas preocupações; Alto risco de viés. *Dados de sobrevivência (independentemente do tipo) e dados para eventos adversos (relacionados ao tratamento ou sérios) foram agrupados na avaliação do risco de viés para facilitar a interpretação. 1: Estudos de desenho aberto (open-label) e com informações restritas quanto ao sigilo da alocação. 2: Avaliação de desfecho subjetivo em 12 meses realizada por único investigador. Entretanto, menciona-se que o investigador era independente e cego para os resultados. 3: Reportada potencial contaminação entre grupos (3 pacientes trocaram de tratamentos durante estudo de acompanhamento). Entretanto, trata-se de um número pequeno de pacientes e deve-se considerar as questões éticas previstas em protocolo. 4: Desfechos subjetivos, muitos deles reportados pelos pacientes sujeitos a maior viés em ECR abertos. 5: Realização de análises adicionais (subgrupos) não previstas em protocolo (alteração do plano estatístico). 6: Avaliação de desfecho subjetivo em 12 meses realizada por comitê independente externo.

Figura 2. Avaliação do risco de viés, por desfecho, de acordo com a ferramenta RoB2.0, realizada pelo demandante.

Fonte: Dossiê do demandante, página 58.

6.5. Efeitos desejáveis da tecnologia

O agrupamento dos dados foi realizado utilizando o modelo de efeitos fixos e as medidas sumárias foram apresentadas utilizando *Risk Ratio* (RR) e *Hazard Ratio* (HR), com os respectivos IC de 95%. Os resultados foram apresentados por meio de gráficos de floresta.

Resposta patológica completa (RPC)

A RPC em 12 meses foi avaliada nos dois estudos incluídos e demonstraram potencial benefício da adição do pertuzumabe no tratamento neoadjuvante do câncer de mama HER2 positivo em estado inicial (RR 1,69, IC de 95%: 1,30 a 2,21, $p=0,0001$; $I^2 = 0\%$, 2 ECR, 543 participantes) (**Figura 3**)^{22,24}.

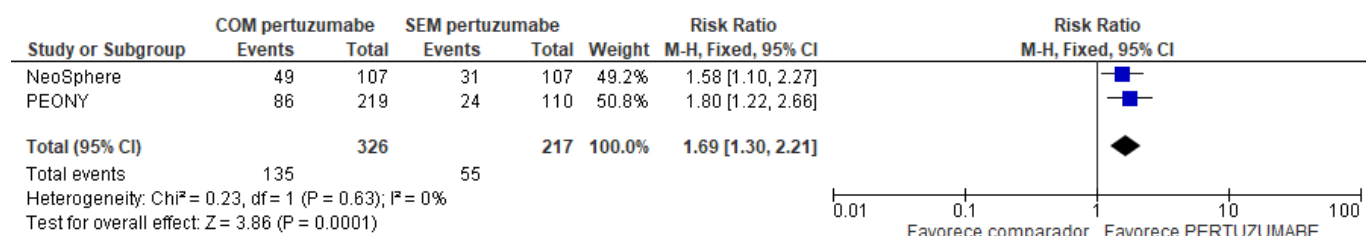


Figura 3. Gráfico de floresta da resposta patológica completa em 12 meses.

Fonte: Elaboração própria.

Taxa de resposta clínica

A taxa de resposta clínica, definida como qualquer redução tumoral observada de forma objetiva (exame de imagem), foi maior no grupo tratado com pertuzumabe em ambos os estudos incluídos^{22,24}. No estudo NeoSphere, a resposta clínica foi alcançada em 88,1% (IC de 95%: 80,2 a 93,7) dos pacientes tratados com pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel comparado a 79,8% (IC de 95%: 70,5 a 87,2) dos pacientes tratados com trastuzumabe + docetaxel²². No estudo PEONY, a taxa de resposta clínica foi de 88,6% (IC de 95%: 83,6 a 92,5) no grupo intervenção e de 78,2% (IC de 95%: 69,3 a 85,5) no grupo comparador²⁴. Na meta-análise, a resposta clínica foi maior no grupo que recebeu pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel (RR 1,12; IC de 95% 1,03 a 1,22, $p=0,006$, $I^2 = 0\%$, 2 ECR, 529 participantes)(**Figura 4**).

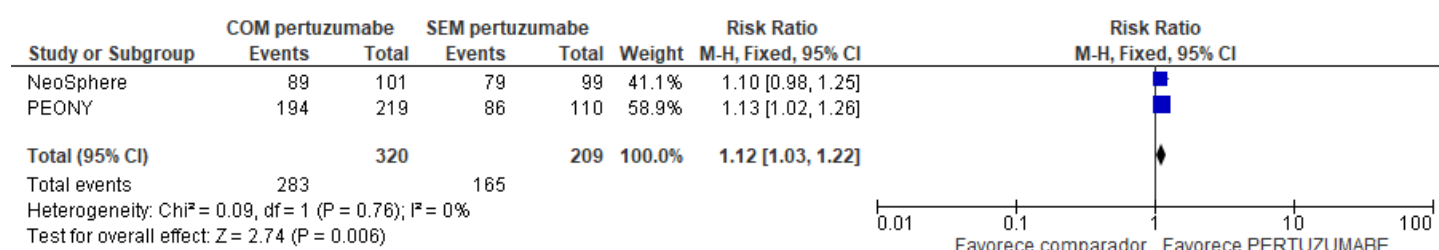


Figura 4. Gráfico de floresta da taxa de resposta clínica em 12 meses.

Fonte: Elaboração própria.

Sobrevida global (SG)

A SG foi avaliada em 60 meses, apenas no estudo PEONY, e não demonstrou diferença entre o grupo tratado com

pertuzumabe (93,9%) e o comparador (90,0%) (HR 0,53; IC de 95%: 0,23 a 1,19, p=0,262)¹⁸.

Sobrevida livre de doença (SLD)

Na avaliação da SLD, foi avaliada com 60 meses de seguimento, nos dois estudos incluídos, e demonstram 45% mais SLD nas pacientes que receberam pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel comparado com aquelas que receberam trastuzumabe + docetaxel (HR 0,55; IC de 95%: 0,35 a 0,85, p=0,007, I² = 0%, 2 ECR, 543 participantes) (**Figura 5**)^{18,23}.

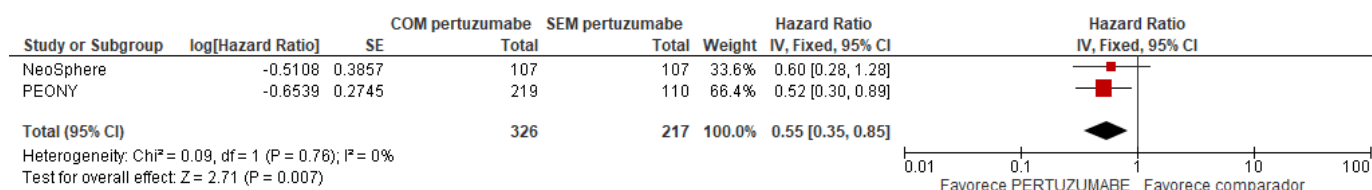


Figura 5. Gráfico de floresta da sobrevida livre de doença em 60 meses.

Fonte: Elaboração própria.

Sobrevida livre de progressão (SLP) e Sobrevida livre de eventos (SLE)

A SLP e SLE foram avaliadas pelos estudos incluídos, aos 60 meses de seguimento. No estudo NeoSphere, a SLP não demonstrou benefício com a adição do pertuzumabe para o tratamento neoadjuvante do câncer de mama HER2 positivo em estado inicial (HR 0,69; IC de 95%: 0,34 a 1,40, p=0,007; 1 ECR, 214 participantes)²³. Já a SLE, avaliada no estudo PEONY, demonstrou maior chance de SLE para as pacientes que receberam pertuzumabe (HR 0,53; IC de 95%: 0,32 a 0,89, 1 ECR, 329 participantes)¹⁸.

6.6. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos (EA)

Os números de EA, em 12 meses, foram relatados por ambos os estudos, sendo mais frequentes alopecia, diarreia, neutropenia e náuseas. Os estudos não relataram o número total de pacientes que apresentaram EA. A meta-análise não demonstrou diferença entre os grupos em relação à neutropenia (RR 0,94; IC de 95%: 0,79 a 1,12, p=0,50, I² = 64%, 2 ECR, p=0,09, 542 participantes), alopecia (RR 0,99; IC de 95%: 0,85 a 1,15, p=0,86, I² = 0%, 2 ECR, 542 participantes) e náuseas (RR 1,06; IC de 95%: 0,80 a 1,41, p=0,67, I² = 0%, 2 ECR, 542 participantes). O grupo que recebeu pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel apresentou 76% mais chance de diarreia quando comparado ao grupo que recebeu

trastuzumabe+docetaxel (RR 1,76; IC de 95%: 1,33 a 2,31, p<0,0001, I² = 74%, 2 ECR, 542 participantes) (Figura 6).

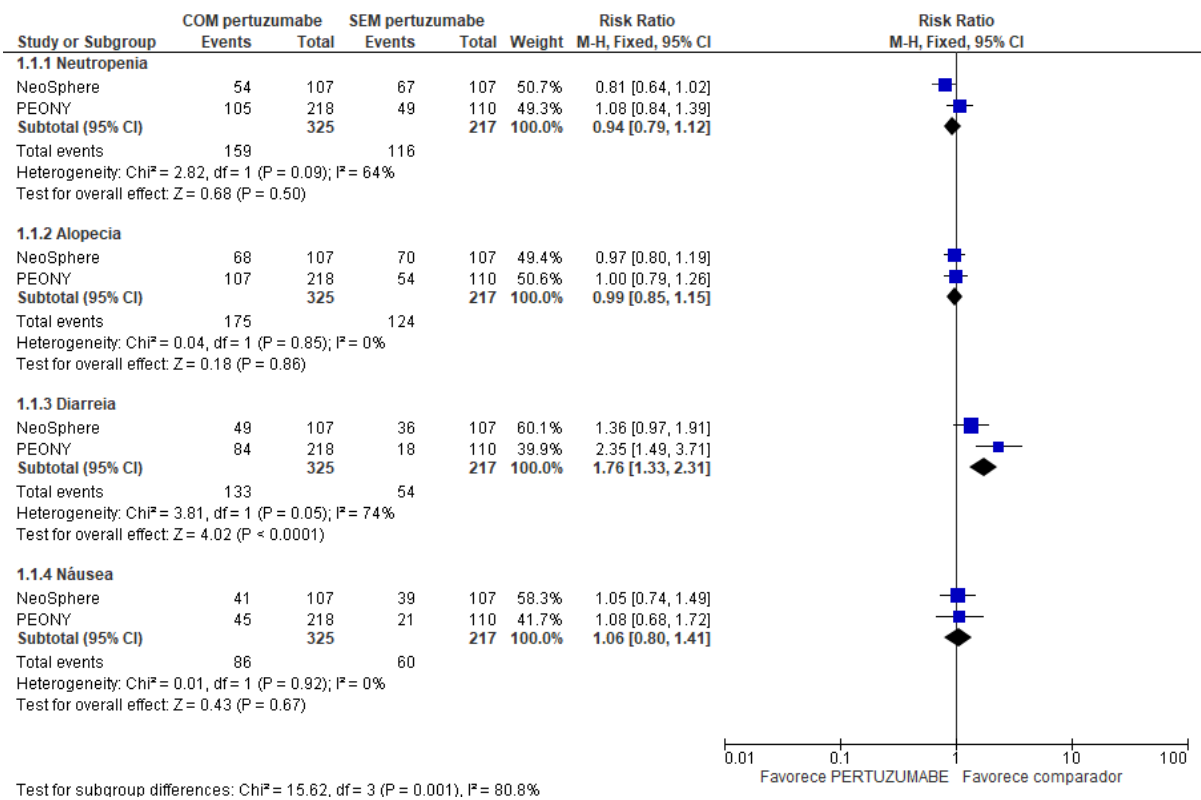


Figura 6. Gráfico de floresta dos eventos adversos em 12 meses.

Fonte: Elaboração própria.

Eventos adversos graves (EAG)

Em relação aos EAG, relatados pelos dois estudos, com 12 meses de seguimento, a neutropenia foi o evento mais frequente, mas não houve diferença entre os grupos (RR 0,95; IC de 95%: 0,78 a 1,17, I² = 71%, p=0,64, 2 ECR, 542 participantes) (Figura 7). Nos dois estudos houve um óbito que foram associados à progressão da doença^{22,24}.

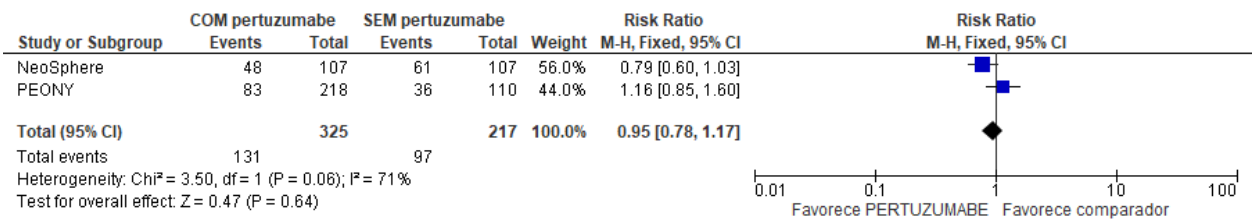


Figura 7. Gráfico de floresta da taxa eventos adversos graves - neutropenia em 12 meses.

Fonte: Elaboração própria.

6.7. Certeza geral das evidências (GRADE)

Para avaliação da certeza da evidência foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). O demandante incluiu nesta análise os desfechos RPC, SG, SLE, SLP, SLD e os EAG. O NATS manteve os desfechos, acrescentou a taxa de resposta clínica e atualizou a avaliação com a medida sumária dos efeitos, após a meta-análise, exceto para o desfecho descontinuação do tratamento por ter apresentado taxas inferiores a 5% nos estudos, sem diferenças estatisticamente significativas em até 5 anos nos dois ECR. A certeza da evidência foi considerada moderada para a RPC e taxa de resposta clínica para os desfechos SG, SLD, SLE, SLP e EAG foi considerada baixa (**Quadro 8**).

Quadro 8. Avaliação da certeza da evidência.

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC de 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com trastuzumabe+ docetaxel	Com pertuzumabe+ trastuzumabe+ docetaxel		Risco com trastuzumabe+ docetaxel	Diferença de risco com pertuzumabe+ trastuzumabe+ docetaxel
Resposta patológica completa (seguimento: 12 meses)											
543 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	55/217 (62,2%)	135/326 (41,4%)	RR 1,69 (1,30 para 2,21)	135/217 (62,2%)	429 mais por 1.000 (de 187 mais para 753 mais)
Taxa de resposta clínica (seguimento: 12 meses)											
529 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	165/209 (78,9%)	283/320 (88,4%)	RR 1,12 (1,03 para 1,22)	165/209 (78,9%)	95 mais por 1.000 (de 24 mais para 174 mais)
Sobrevida global (seguimento: 60 meses)											
329 (1 ECR)	não grave	não grave	grave ^b	grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^b	77/110 (70,0%)	160/219 (73,1%)	HR 0,53 (0,23 para 1,19)	77/110 (70,0%)	228 menos por 1.000 (de 458 menos para 61 mais)
Sobrevida livre de doença (seguimento: 60 meses)											
543 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	163/217 (75,1%)	266/326 (81,6%)	HR 0,55 (0,35 para 0,85)	163/217 (75,1%)	216 menos por 1.000 (de 366 menos para 58 menos)
Sobrevida livre de eventos (seguimento: 60 meses)											
329 (1 ECR)	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	81/110 (73,6%)	186/219 (84,9%)	HR 0,53 (0,32 para 0,89)	81/110 (73,6%)	230 menos por 1.000 (de 389 menos para 42 menos)

Certeza da evidência						Sumário de Resultados					
----------------------	--	--	--	--	--	-----------------------	--	--	--	--	--

Sobrevida livre de progressão (seguimento: 60 meses)

214 (1 ECR)	grave ^a	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a,c}	87/107 (81,3%)	92/107 (86,0%)	HR 0,69 (0,34 para 1,40)	87/107 (81,3%)	127 menos por 1.000 (de 378 menos para 91 mais)
----------------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	------------------------------	----------------	----------------	------------------------------------	----------------	---

Eventos adversos graves - neutropenia (seguimento: 12 meses)

542 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^a	97/217 (44,7%)	131/325 (40,3%)	RR 0,95 (0,78 para 1,17)	97/217 (44,7%)	22 menos por 1.000 (de 98 menos para 76 mais)
-----------------	--------------------	-----------	-----------	-------	--------	----------------------------	----------------	-----------------	------------------------------------	----------------	---

IC: Intervalo de Confiança; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explicações

- Rebaixado em um nível devido ao risco de viés (estudo aberto e análises de desfechos não previstas em protocolo)
- O desfecho foi avaliado apenas em mulheres de origem asiática (PEONY), em que os fatores associados podem interferir na resposta ao tratamento. A eficácia da terapia foi maior nesta população, quando comparada ao estudo que inclui mulheres de diversos países, inclusive do Brasil (NeoSphere).
- Rebaixado em um nível considerando a imprecisão dos resultados, pois o intervalo de confiança cruza o efeito nulo.

6.8. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A avaliação do balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis não foi apresentada no dossiê do demandante. Os resultados dos estudos incluídos apontam para o potencial benefício da adição do pertuzumabe ao esquema com trastuzumabe e docetaxel, considerando o aumento da RPC – ausência de doença invasiva na mama e linfonodos - (certeza da evidência: moderada); aumento da taxa de resposta clínica - redução tumoral objetivamente observável na paciente - (certeza da evidência: moderada); a maior SLD - tempo desde a randomização até a primeira recorrência da doença ou óbito, com redução do risco de recorrência (certeza da evidência: baixa) e; a maior SLE - ausência de qualquer tipo de evento que impeça a cura - (certeza da evidência: baixa). Entretanto, a SG (certeza da evidência: baixa) e a SLP (certeza da evidência: baixa), não mostraram diferença significativa.

Por outro lado, o uso do pertuzumabe esteve associado a efeitos indesejáveis, especialmente gastrointestinais, sendo a diarreia o EA mais frequente. Outros eventos como alopecia, náuseas e neutropenia foram comuns, mas não apresentaram diferença estatística entre os grupos. Em relação aos EAG, a neutropenia foi o mais prevalente, também sem diferença significativa (certeza da evidência: baixa). Houve registro de um óbito em ambos os estudos, atribuídos à progressão da doença. Apesar da presença de efeitos adversos, os dados sugerem potenciais benefícios clínicos do pertuzumabe como terapia neoadjuvante.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Análise da avaliação econômica

A análise econômica, apresentada pelo demandante, foi do tipo análise de custo-utilidade (ACU), teve por objetivo avaliar o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo, invasivo, inicial, não metastático, na perspectiva do SUS.

O NATS analisou o modelo elaborado pelo demandante de acordo com as recomendações das Diretriz de Avaliação Econômica, publicada pelo Ministério da Saúde²⁷. A intervenção avaliada foi a combinação de pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel, por via intravenosa, a cada três semanas durante quatro ciclos de neoadjuvância e o comparador foi o trastuzumabe associado a docetaxel, a cada três semanas durante quatro ciclos de neoadjuvância.

O **Quadro 9** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação do NATS com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 9. Características da avaliação econômica elaborada pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários do NATS
-----------	---------------	---------------------

Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
População do estudo	Pacientes adultas, idade ≥ 18 anos, com câncer de mama HER2-positivo inicial, invasivo, não metastático e confirmado histologicamente ($> 2\text{cm}$ de diâmetro ou com linfonodo positivo) que recebem tratamento neoadjuvante	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção Pertuzumabe intravenoso + Trastuzumabe intravenoso + docetaxel (4 ciclos na neoadjuvância) Comparador Trastuzumabe intravenoso + docetaxel (4 ciclos de neoadjuvância)	Adequadas
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustado pela qualidade (QALY)	Adequado
Horizonte temporal	Toda a vida (50 anos, 600 ciclos)	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e efetividade	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Medidas da efetividade	RPC, sobrevida livre de doença invasiva, recorrência não metastática, remissão, progressão com metástase em primeira linha e linhas subsequentes, cura e morte.	Adequado
Medidas de utilidade	As utilidades foram extraídas dos estudos tratamentos adjuvantes KATHERINE 2020 ²⁸ e Lloyd 2006 ²⁹	<i>Parcialmente adequado (não ajustado para a população brasileira)</i>
Estimativa de recursos despendidos e de custos	custos médicos diretos incluindo: medicamentos, custos de administração, exames laboratoriais e de imagem, honorários médicos, hospitalização, procedimentos, entre outros.	<i>Parcialmente adequado (incluído o custo do PET-CT, dose e custo do docetaxel não ajustados à proposta)</i>
Unidade monetária	Reais (\$)	Adequado
Método de modelagem	Árvore de decisão seguida por Modelo de Markov	Adequado
Análise de sensibilidade	Deterministas e probabilística	Adequado

Fonte: Elaboração própria.

7.2. Estrutura do modelo

O modelo definido pelo demandante incluiu duas coorte de pacientes com câncer de mama que receberam tratamento neoadjuvante inicial (pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel ou trastuzumabe + docetaxel), seguido por cirurgia (mastectomia ou conservadora). A modelagem foi baseada em árvore de decisão seguida por modelo de Markov. Após a cirurgia os pacientes foram classificados com RPC positiva ou RPC negativa. A partir desta classificação estes pacientes, no estado SLD, transitaram pelos seguintes estados de saúde: recorrência não- metastática, remissão, recorrência metastática de 1ª linha, recorrência metastática de 2ª linha, cura e morte. Na recorrência não-metastática, se o paciente permaneceu neste estado de saúde por 12 meses foram considerados em remissão. Na remissão os pacientes poderiam permanecer neste estado, transitar para recorrência metastática de 1ª linha (precoce ≤ 18 meses ou

tardia > 18 meses), cura ou morte. No estado recorrência metastática de 1ª linha, o paciente poderia evoluir para recorrência metastática 2ª linha (precoce ≤ 18 meses ou tardia > 18 meses), cura ou morte. Se o paciente evoluiu livre de qualquer evento após 10 anos desde o início do tratamento, foi considerado curado (**Figura 8**).

O modelo utilizou ciclos mensais e foi considerado o horizonte temporal por toda a vida, com 50 anos de simulação.

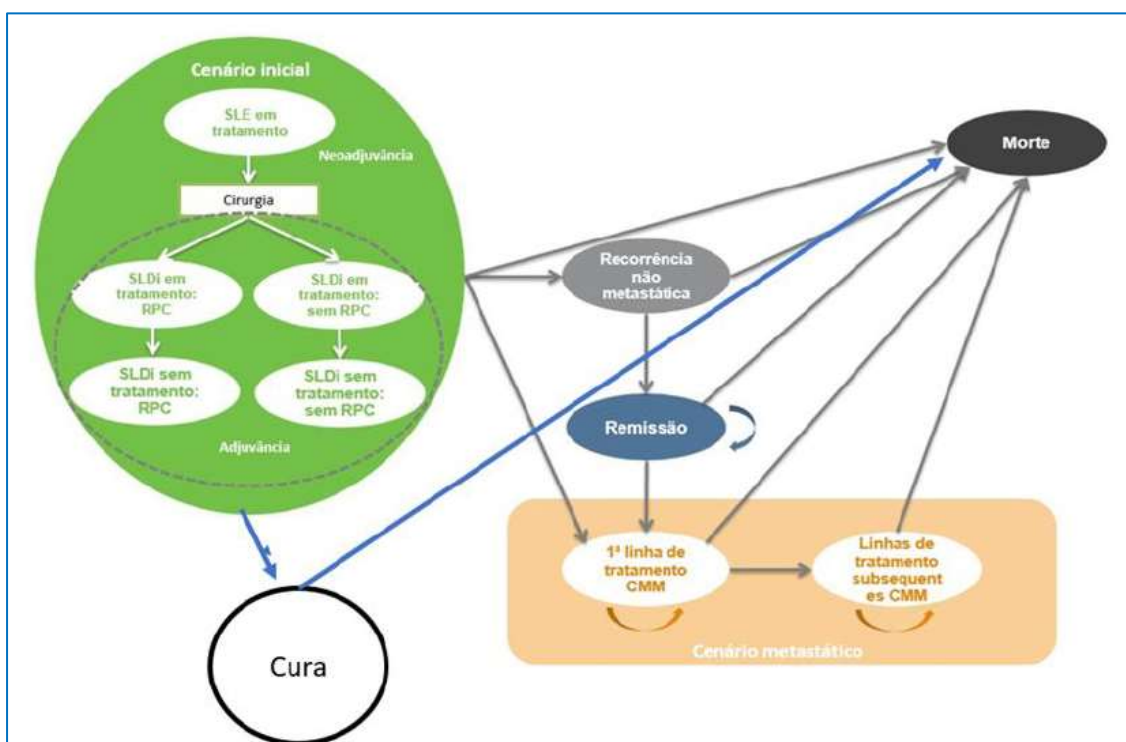


Figura 8. Estados de saúde no câncer de mama HER2 positivo, inicial, não metastático, para avaliação econômica.

Fonte: Dossiê do demandante.

7.3. Parâmetros Epidemiológicos e Clínicos

As pacientes entraram no modelo com 50 anos e peso médio de 65Kg. O demandante cita a inclusão dos dados de eficácia do estudo NeoSphere e a principal medida de eficácia no modelo foi a RPC, cujos valores apresentados são: pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel 45,8% (IC de 95%: 36,1 a 55,7) vs trastuzumabe + docetaxel (**Quadro 10**). As características do estudo NeoSphere estão detalhadas, também, na síntese de evidências.

Quadro 10. Parâmetros de efetividade utilizados no modelo elaborado pelo demandante.

Desfechos	Demandante	
Intervenção/Comparador	Pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel	Trastuzumabe + docetaxel
RPC (12 meses)	39,3% (IC 95% 30% - 49,2%)	21,5% (IC 95% 14,1% - 30,5%)

Fonte: Adaptado do demandante. Legenda: RPC – resposta patológica completa.

Durante o tratamento adjuvante, as pacientes permanecem no estado SLD. As probabilidades de transição do estado SLD para a progressão da doença foram obtidas do estudo NeoSphere e consideraram a curva de SLE²². O demandante apresentou a validação da extrapolação dos dados do estudo, tanto para pacientes com RPC positiva e RPC negativa. Foi selecionado o formato de distribuição Lognormal após inspeção visual das curvas e cálculo dos critérios de Akaike Information Criterion (AIC) e Bayesian Information Criterion (BIC).

As probabilidades de transição para os estados metastáticos e morte foram extraídas do estudo CLEOPATRA³⁰. A mortalidade no estado SLD e recorrência loco regional foram ponderadas pela mortalidade da população brasileira por idade, considerando o maior valor entre a mortalidade específica ou geral³¹. Pacientes que não progrediram após 10 anos do início do tratamento foram consideradas livres de evento e a mortalidade considerada igual à da população geral pareada por idade e sexo. A probabilidade de cura foi contabilizada a partir de 36 meses, iniciando com a probabilidade de 1% progredindo em interpolação linear até 10 anos, quando atingiu 90%.

7.4. Parâmetros de utilidade

As utilidades do modelo foram extraídas do estudo publicado por Lloyd et al. (2006) e do estudo KATHERINE para os estados livre de doença invasiva, recorrência não metastática, remissão e progressão com metástase em primeira linha e linhas subsequentes^{28,29}.

O estudo KATHERINE, foi um ECR multicêntrico que utilizou o instrumento QLQ-C30/ QLQ-BR23 (avaliação de qualidade de vida geral e modulo específico para câncer de mama)²⁸. O estudo publicado por Lloyd et al. (2006) teve como objetivo definir as utilidades para pacientes com câncer de mama a partir dos cenários de estados de saúde (doença estável, progressiva ou respondendo ao tratamento), para a população inglesa, na perspectiva da população geral (preferência social). O **Quadro 11** descreve os valores de utilidade utilizados no modelo apresentado pelo demandante²⁹.

Quadro 11. Parâmetros de utilidade utilizados no modelo elaborado pelo demandante e atualizados pelo NATS.

Parâmetros de utilidade	Utilidade (IC de 95%)	Referência
Cura	0,88 (NR)	NICE 2017 ³²
Recorrência não metastática	0,77 (0,75 - 0,79)	KATHERINE (2020) ²⁸
Remissão	0,79 (0,77 - 0,8)	KATHERINE (2020) ²⁸

SLD sem tratar	0,79 (0,77 - 0,8)	KATHERINE (2020) ²⁸
SLD em tratamento	0,77 (0,76 – 0,79)	KATHERINE (2020) ²⁸
Metástase 1ª linha	0,77 (NR)	Lloyd et.al, 2006 ²⁹
Metástase 2ª linha	0,51 (NR)	Lloyd et.al, 2006 ²⁹

Fonte: Dossiê do demandante. Legenda: IC – Intervalo de confiança, NR – não reportado; SLD – sobrevida livre de doença.

7.5. Parâmetros de custos

Foram incluídos os custos diretos (medicamentos, custos de administração, exames laboratoriais e de imagem, honorários médicos, hospitalização, procedimentos). Os custos diretos foram mensurados em cada estado de saúde: livre de doença invasiva, recorrência não metastática, remissão e progressão com metástase em primeira linha e linhas subsequentes. Os custos das cirurgias conservadora e mastectomia radical e os custos em cada estado de transição, foram baseados nos valores da tabela Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e multiplicados pelo fator de correção de 2,8 (**Quadro 12**). A tomografia por emissão de pósitrons e a radioterapia não foram corrigidos, pois os valores foram considerados atualizados. Destaca-se que apesar do demandante incluir o custo da Tomografia por emissão de pósitrons no modelo, este procedimento não está previsto no PCDT do câncer de mama.

Quadro 12. Parâmetros de custos utilizados no modelo elaborado pelo demandante e atualizados pelo NATS.

Procedimentos	Custo (R\$)	SIGTAP
Consulta médica	28,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Mamografia	126,00	02.04.03.018-8 - MAMOGRAFIA BILATERAL PARA RASTREAMENTO
Tomografia por emissão de pósitrons	2.107,22	02.06.01.009-5 - TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET-CT)
Cirurgia conservadora	5.358,72	04.16.12.005-9 - SEGMENTECTOMIA/QUADRANTECTOMIA/ SETORECTOMIA DE MAMA EM ONCOLOGIA
Radioterapia	5.904,00	03.04.01.041-3 - RADIOTERAPIA DE MAMA
Mastectomia Radical	6.895,98	04.16.12.002-4 MASTECTOMIA RADICAL COM LINFADENECTOMIA AXILAR EM ONCOLOGIA
Reconstrução mamária	15.814,84	04.10.01.021-9 - RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA PÓS-MASTECTOMIA TOTAL
Tomografia computadorizada	242,93	02.06.01.003-6 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE COLUNA TORACICA C/ OU S/ CONTRASTE
Hemograma completo	11,51	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Dosagens séricas de glicose	5,18	02.02.01.047-3 - DOSAGEM DE GLICOSE
Ureia	5,18	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
Creatinina	5,18	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Fosfatase alcalina	5,63	02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA

Procedimentos	Custo (R\$)	SIGTAP
Aminotransferases/transaminases	1,26	02.02.01.064-3-DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)
Eletrocardiograma	14,42	02.11.02.003-6 – ELETROCARDIOGRAMA

Fonte: Dossiê do demandante.

7.6. Custos dos medicamentos e tratamento

Os custos dos medicamentos foram calculados baseados no esquema posológico proposto e no número de frascos previstos (**Quadro 13**). O demandante propôs a realização de 4 ciclos de neoadjuvância.

Quadro 13. Custos dos medicamentos utilizados no modelo elaborado pelo demandante.

Medicamento	Custo unitário (R\$)	Dose	Número de frascos (dose inicial)	Número de frascos/ciclo (3 ciclos subsequentes)
Pertuzumabe 420mg ¹	3.940,47	840mg	2	-
		420mg	-	1
Trastuzumabe 150mg ²	472,36	520mg	4	-
		390mg	-	3
Docetaxel 40mg ³	51,92	128mg	5	5

Fonte: Dossiê do demandante. 1. Preço proposto pelo demandante com redução de 30% no valor para incorporação, 2. Média ponderada dos contratos Celltrion e PDP Fiocruz/MOH – termo de referência 153/2004, 3. Banco de Preços em Saúde - BPS

Em relação ao tratamento adjuvante, foi considerado que as pacientes com RPC positiva realizariam 12 ciclos com trastuzumabe. Já para as pacientes com RPC negativa, 60% realizaria 12 ciclos de trastuzumabe e 40% realizaria 10 ciclos de trastuzumabe entansina (T-DM1). Foi considerado o custo de R\$4.862,00 para cada frasco de T-DM1.

7.7. Análise de sensibilidade

Para as análises de sensibilidade determinística o demandante considerou os limites superiores e inferiores do intervalo de confiança de 95% das probabilidades e utilidades, quando não disponíveis foram calculadas as variações em 20% para valores inferiores e superiores (**Tabela 1**).

Tabela 1. Variáveis consideradas na análise de sensibilidade elaborada pelo demandante.

Variáveis	Valor médio	Inferior	Superior
Custo mastectomia radical - Fator_SIGTAP (R\$)	6.895,98	5.000,00	10.000
Custo PET Scan (R\$)	2107,22	20%	20%

Variáveis	Valor médio	Inferior	Superior
Fator ajuste preço SIGTAP	2,8	1	3,5
Frequência mastectomia radical pertuzumabe	0,388	20%	20%
Frequência mastectomia radical trastuzumabe	0,468	20%	20%
Horizonte temporal (meses)	600	500	700
Idade inicial (anos)	50	45	60
Variação do tipo de distribuição RPC -	1	1	4
Variação do tipo de distribuição RPC +	1	1	4
Número de ciclos de adjuvância com T-DM1	10	8	12
Número de ciclo de adjuvância com trastuzumabe	12	10	14
Número de ciclos neoadjuvância pertuzumabe (manutenção)	3	2	5
Número de ciclos neoadjuvância trastuzumabe (manutenção)	3	2	5
Proporção de pacientes adjuvância com trastuzumabe RPC -	0,6	0,35	0,8
Probabilidade de morte locorregional	0,00006231	20%	20%
Probabilidade de morte metástase 1a linha precoce	0,004	20%	20%
Probabilidade de morte metástase 1a linha tardia	0,0016	20%	20%
Probabilidade de morte metástase 2a linha precoce	0,05253	20%	20%
Probabilidade de morte metástase 2a linha tardia	0,02715	20%	20%
Probabilidade de morte SLDi	0,00006231	20%	20%
Probabilidade de metástase 2a linha precoce	0,06959	20%	20%
Probabilidade de metástase 2a linha tardio	0,03122	20%	20%
Probabilidade de remissão	0,00757	20%	20%
Proporção pacientes RPC+ Pertuzumabe	0,393	0,3	0,492
Proporção pacientes RPC+ Trastuzumabe	0,215	0,141	0,305
Parâmetro média da distribuição lognormal de SLDi	5,725698165	20%	20%
Parâmetro desvio padrão da distribuição lognormal de SLD	2,240421323	20%	20%
Custo ponderado do trastuzumabe (R\$)	472,36	450,00	614,50

Fonte: Dossiê do demandante. Legenda: RPC –Resposta Patológica Completa.

7.8. Resultados

O resultado da análise determinística apresentada pelo demandante foi de uma RCUI de R\$25.915,72/AVAQ (Tabela 2).

A análise de sensibilidade determinística foi apresentada por meio do diagrama de Tornado para ilustrar o impacto de cada uma na variação da RCEI e análise de sensibilidade probabilística, por meio da simulação de Monte Carlo de segunda ordem com 1.000 simulações, na qual os valores dos parâmetros de probabilidade e de utilidade assumiram distribuições beta.

Tabela 2. Resultados da avaliação econômica elaborada pelo demandante.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCUI R\$/QALY
Pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel	120.122,48	4.334,59	0,17	25.915,72
Trastuzumabe + docetaxel	115.787,89	-	-	-

Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros com maior impacto no modelo foram a proporção de pacientes com RPC positiva, tanto na intervenção quanto no comparador e o número de ciclos de neoadjuvância (Figura 9).

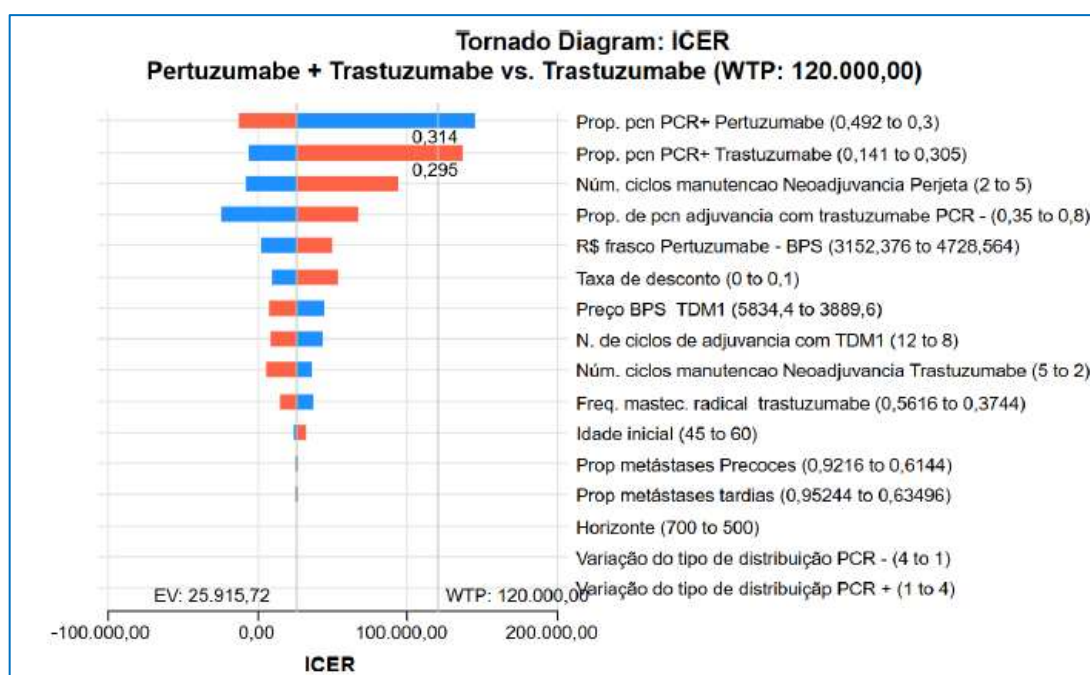


Figura 9. Diagrama de Tornado com análise de sensibilidade univariada

Fonte: Dossiê do demandante.

A análise de sensibilidade probabilística foi apresentada pelo demandante no gráfico de dispersão (**Figura 10**. Gráfico de dispersão do tratamento com pertuzumabe+ trastuzumabe versus trastuzumabe.

), com 68% das simulações de Monte Carlo com RCUi inferior ao limiar de custo efetividade de R\$120.000/AVAQ.

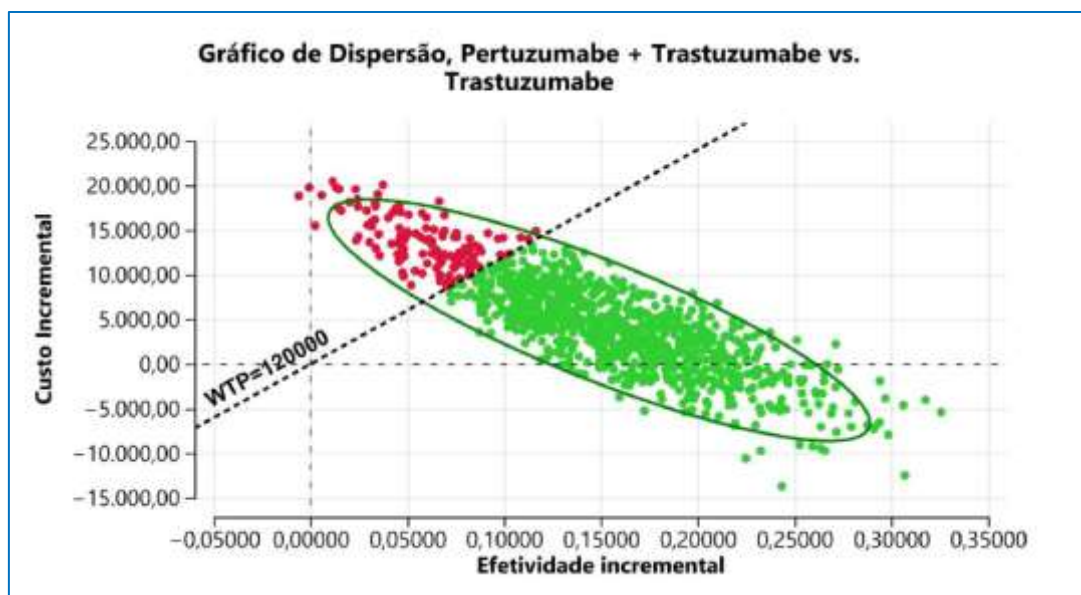


Figura 10. Gráfico de dispersão do tratamento com pertuzumabe+ trastuzumabe versus trastuzumabe.

Fonte: Dossiê do demandante

7.9. Análise crítica da avaliação econômica

O NATS manteve os pressupostos da avaliação de custo-utilidade realizada pelo demandante, e realizou análise adicional com ajustes nas estimativas de efetividade e de custos.

Com relação às estimativas de efetividade, os valores apresentados para a RPC foram ajustados, baseada no estudo NeoSphere, com RPC de 45,8% (IC de 95% 36,1 a 55,7) para a coorte que utilizou pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel e, de 29,0% (IC95% 20,6 a 38,5) para as pacientes que utilizaram trastuzumabe e docetaxel, considerando os resultados por intenção de tratar (ITT)²². Os valores de utilidade foram ajustados para a população brasileira, a partir dos valores de utilidade propostos pelo demandante, os quais foram baseados nos estudos KATHERINE 2020 e Lloyd et al. (2006)^{28,29}. O ajuste dos dados de utilidade foi realizado aplicando-se o fator multiplicador de 0,892, obtido a partir da razão entre a utilidade média de pacientes de 50-54 anos do Brasil (0,765)³³ e utilidade média de pessoas do Reino Unido na faixa etária de 45-54 anos (0,857)³⁴. No que se refere aos custos, os valores unitários do pertuzumabe foram ajustados considerando o valor proposto pelo demandante (R\$ 5.629,27), e considerando como mínimo o valor com desconto de 30%, conforme condições comerciais estabelecidas no Contrato nº 303/2024 (R\$ 3.940,47) e como valor máximo a média ponderada no

Banco de Preços em Saúde (BPS), para o período de 27/02/2024 a 04/07/2025 (R\$ 11.776,33). Adicionalmente, o custo do PET-CT foi zerado no modelo, por ser um procedimento não previsto para mulheres com câncer de mama e número de frascos do docetaxel foi reduzido para quatro unidades, considerando a dose de 128mg, proposta pelo demandante. Todos os valores ajustados foram descritos na **Tabela 3**. Parâmetros de efetividade e custos ajustados no modelo elaborado pelo demandante.

Tabela 3. Parâmetros de efetividade e custos ajustados no modelo elaborado pelo demandante.

Variáveis	Valor médio	Inferior	Superior
Proporção pacientes RPC+ Pertuzumabe	0,458	0,361	0,557
Proporção pacientes RPC+ Trastuzumabe	0,290	0,206	0,385
Custo unitário do pertuzumabe	R\$ 5.629,27	R\$ 3.940,47	R\$ 11.776,33
Utilidade cura	0,765	0,612	0,918
Utilidade recorrência não metastática (locorregional)	0,691	0,673	0,708
Utilidade remissão	0,703	0,685	0,714
Utilidade SLD sem tratar	0,703	0,685	0,714
Utilidade SLD em tratamento	0,691	0,673	0,708
Utilidade metástase 1ª linha	0,686	20%	20%
Utilidade metástase 2ª linha	0,458	20%	20%

Fonte: Elaboração própria. Legenda: RPC – resposta patológica completa.

Com o ajuste desses parâmetros, a RCUI foi de 100.015,86/AVAQ (**Tabela 4**). Na análise de sensibilidade univariada, após o ajuste dos parâmetros, as variáveis de maior impacto no modelo continuaram sendo a proporção de pacientes com RPC positiva, tanto na intervenção quanto no comparador, o número de ciclos de neoadjuvância e também o valor unitário do pertuzumabe (**Figura 11**). A análise de sensibilidade probabilística, após ajuste dos parâmetros, demonstrou 61,5% das simulações de Monte Carlo apresentaram RCUI inferior ao limiar de custo efetividade de R\$120.000/AVAQ (**Figura 12**).

Tabela 4. Resultados da avaliação econômica com ajustes dos parâmetros de custo e efetividade pelo NATS.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCUI R\$/QALY
Pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel	122.008,90	13.679,26	0,14	100.015,86
Trastuzumabe + docetaxel	108.329,64	-	-	-

Fonte: Elaboração própria.

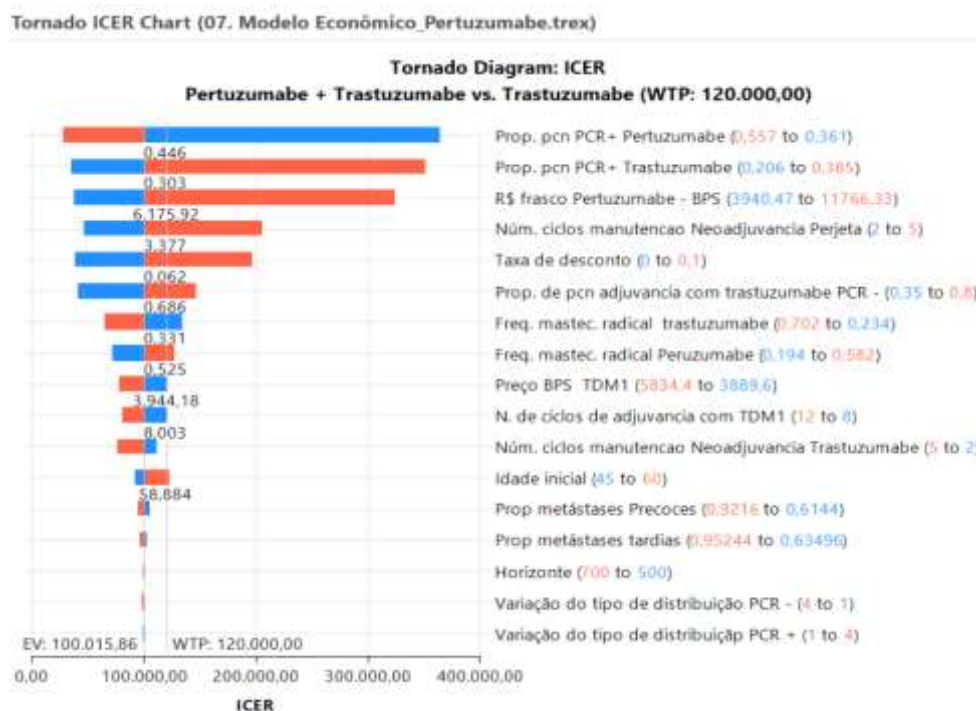


Figura 11. Diagrama de Tornado com análise de sensibilidade univariada, após ajuste dos parâmetros.
 Fonte: Elaboração própria.

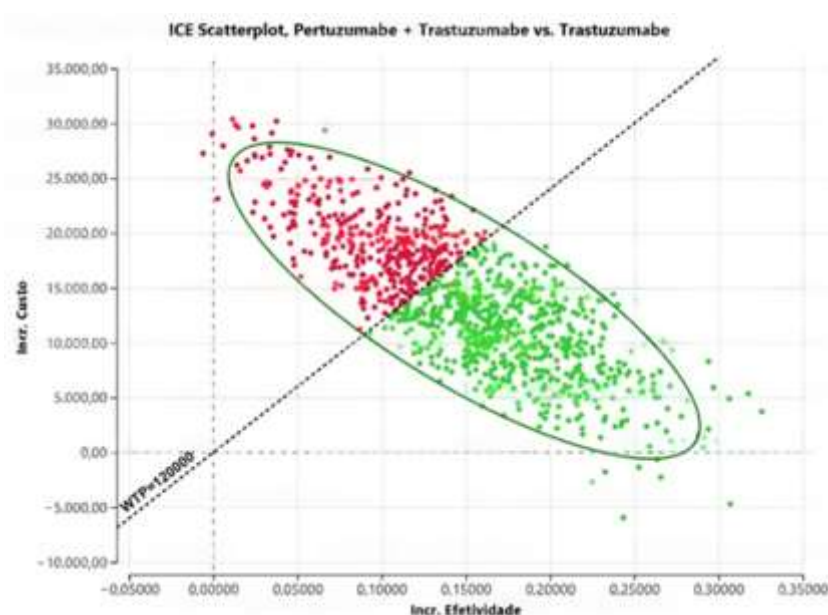


Figura 12. Gráfico de dispersão do tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe versus trastuzumabe, após ajuste dos parâmetros pelo NATS.
 Fonte: Elaboração própria.

7.10. Análise de impacto orçamentário (AIO)

O demandante apresentou a análise do impacto orçamentário (AIO) para estimar o impacto econômico da incorporação do pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e docetaxel para o tratamento neoadjuvante de

pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial, invasivo, não metastático, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS. Foi considerado o horizonte temporal de 5 anos, conforme as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário para o SUS ³⁵.

7.11. População elegível

A estimativa de pacientes a serem tratadas foi obtida por demanda aferida, posteriormente comparada à demanda epidemiológica. Foram obtidos os dados do SIGTAP dos códigos relacionados aos procedimentos de neoadjuvância estádios II e III (**Quadro 14**).

Quadro 14. Códigos dos procedimentos utilizados para estimativa da população elegível ao tratamento neoadjuvante.

Código	Descrição
03.04.04.018-5	POLIQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO III (PRÉVIA)
03.04.05.027-0	POLIQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO II (ADJUVANTE)
03.04.05.030-0	MONOQUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO II (ADJUVANTE)

Fonte: Dossiê do demandante.

O demandante calculou as pacientes elegíveis ao tratamento, incluindo apenas os casos novos da doença e considerando que as pacientes que já estavam em tratamento não utilizariam o pertuzumabe, caso já tivessem iniciado o tratamento neoadjuvante com outros esquemas de tratamento. Além disso, foi considerado que 90% das pacientes em estágio II seriam elegíveis ao tratamento, uma vez que existe a possibilidade de cirurgia sem realização do tratamento prévio (neoadjuvante). Quanto ao estágio III, todas as pacientes foram consideradas elegíveis ao tratamento neoadjuvante.

O cálculo da população estimada de 2025 a 2030 considerou os dados de 2018 a 2024, com projeção de aumento de 2,6% no número de pacientes em estágio III e queda de 0,8% para o estágio II, conforme base histórica considerada pelo demandante (**Quadro 15**).

Quadro 15. População com câncer de mama inicial projetada conforme dados do DATASUS.

Ano	Estádio II (90%)	Estádio III	População elegível	Fonte
2018	1.452	1.869	2.321	DATASUS
2019	1.597	2.399	3.996	DATASUS
2020	1.501	2.838	4.339	DATASUS
2021	1.248	3.250	4.498	DATASUS

Ano	Estádio II (90%)	Estádio III	População elegível	Fonte
2022	1.256	3.526	4.782	DATASUS
2023	1.356	3.780	5.136	DATASUS
2024	1.378	3.899	5.277	DATASUS
2025	1.306	4.018	5.324	Calculado
2026	1.294	4.146	5.439	Calculado
2027	1.282	4.261	5.543	Calculado
2028	1.272	4.364	5.636	Calculado
2029	1.263	4.459	5.722	Calculado
2030	1.782	4.546	6.328	Calculado

Fonte: Dossiê do demandante.

7.12. Uso de recursos, custos e market share

O demandante considerou os custos do tratamento apresentados na análise de custo-utilidade e considerou apenas os custos de aquisição de medicamentos (

Tabela 5). Observa-se que o custo unitário do pertuzumabe considerado nos cálculos da AIO foi de R\$3.940,47 por frasco. Destaca-se ainda que os cálculos do cenário alternativo apresentados pelo demandante consideraram apenas os custos com o pertuzumabe e não da associação pertuzumabe e trastuzumabe (

Tabela 5). O demandante não incluiu os custos da quimioterapia.

Tabela 5. Custos unitário e por ciclo dos medicamentos na análise de impacto orçamentário considerados pelo demandante.

Alternativas comparadas	Custo unitário	Custo do ciclo inicial	Custo dos 3 ciclos subsequentes	Custo total
Pertuzumabe	R\$3.940,47	R\$ 7.880,94 (2 frascos)	R\$ 3.940,47 (1 frasco)	R\$ 19.702,35 ¹
Trastuzumabe	R\$472,36	R\$ 1.889,44 (4 frascos)	R\$ 1.147,08 (3 frascos)	R\$ 6.140,68 ²

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante. 1. O custo total prevê a utilização de cinco frascos. 2. O custo total prevê a utilização de 13 frascos.

Quanto à difusão no mercado, o demandante propôs dois cenários. O cenário base considerou a taxa de difusão de pertuzumabe semelhante àquela identificada na incorporação do medicamento no tratamento do câncer de mama metastático. Já o cenário alternativo considerou uma difusão mais agressiva do pertuzumabe (**Tabela 6**).

Tabela 6. Market share proposto pelo demandante.

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário base					
Pertuzumabe+ trastuzumabe + quimioterapia	24%	58%	70%	70%	70%
Trastuzumabe + quimioterapia	76%	42%	30%	30%	30%
Cenário alternativo					
Pertuzumabe+ trastuzumabe + quimioterapia	40%	55%	70%	85%	85%
Trastuzumabe + quimioterapia	60%	45%	30%	15%	15%

Fonte: Dossiê do demandante, página 81.

7.13. Análise de sensibilidade

Foi apresentada análise de sensibilidade com variações no preço do trastuzumabe:

- Desconto de 5% ao ano;
- Maior preço do trastuzumabe (R\$823,90), considerando o preço da parceria de desenvolvimento produtivo (PDP);
- Menor preço do trastuzumabe (R\$238,00), considerando o preço do biossimilar.

7.14. Resultados

O impacto orçamentário proposto pelo demandante, no cenário base, para o primeiro ano, seria de R\$17 milhões e no último ano de R\$60 milhões, com impacto incremental em cinco anos estimado em R\$229 milhões (**Tabela 7**). No cenário alternativo, com difusão mais agressiva da tecnologia, o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria de R\$263 milhões (**Tabela 8**).

Tabela 7. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia no cenário base, proposto pelo demandante.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2026	5.439	R\$ 33.402.010	24%	R\$ 51.106.384	R\$ 17.704.373
2027	5.543	R\$ 34.036.891	58%	R\$ 77.635.695	R\$ 43.598.804

2028	5.636	R\$ 34.611.209	70%	R\$ 88.118.324	R\$ 53.507.114
2029	5.722	R\$ 35.135.522	70%	R\$ 89.453.195	R\$ 54.317.673
2030	6.328	R\$ 38.855.978	70%	R\$ 98.925.282	R\$ 60.069.303
2026-2030		R\$ 176.041.612		R\$ 405.238.882	R\$ 229.197.269

Fonte: Dossiê do demandante. 1. Custo de tratamento neoadjuvante com o comparador = R\$ 6.140,68, 2. Custo de tratamento neoadjuvante com a intervenção = R\$ 19.702,35.

Tabela 8. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia no cenário alternativo, proposto pelo demandante.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2026	5.439	R\$ 33.402.010	40%	R\$ 62.909.299	R\$ 29.507.289
2027	5.543	R\$ 34.036.891	55%	R\$ 75.380.585	R\$ 41.343.694
2028	5.636	R\$ 34.611.209	70%	R\$ 88.118.324	R\$ 53.507.114
2029	5.722	R\$ 35.135.522	85%	R\$ 101.092.696	R\$ 65.957.174
2030	6.328	R\$ 38.855.978	85%	R\$ 111.797.276	R\$ 72.941.297
2026-2030		R\$ 176.041.612		R\$ 439.298.182	R\$ 263.256.569

Fonte: Dossiê do demandante. 1. Custo de tratamento neoadjuvante com o comparador = R\$ 6.140,68, 2. Custo de tratamento neoadjuvante com a intervenção = R\$ 19.702,35.

O impacto orçamentário incremental em 5 anos variou de R\$235 milhões a R\$306 milhões, de acordo com a análise de sensibilidade realizada pelo demandante, com as variações propostas no preço do trastuzumabe (**Figura 13**).

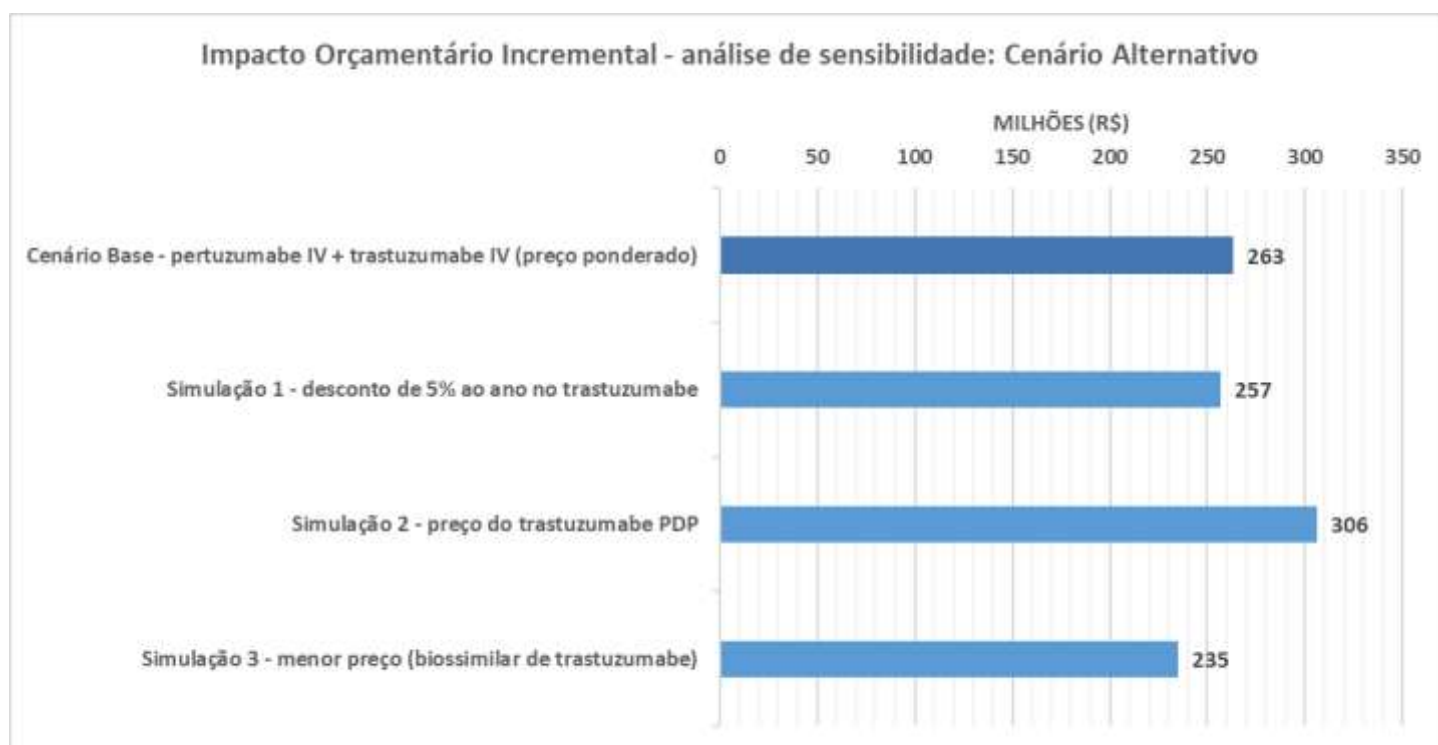


Figura 13. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário, considerando as variações do preço do trastuzumabe.
Fonte: Dossiê do demandante

7.15. Análise crítica do impacto orçamentário

O NATS entende que o custo do tratamento no cenário alternativo deve considerar a soma do custo do pertuzumabe e do trastuzumabe, uma vez que se trata de acréscimo do medicamento e não substituição. Assim, o custo do trastuzumabe é mantido nos cenários que consideram a incorporação do pertuzumabe. A AIO foi refeita utilizando a planilha enviada pelo demandante e alterando apenas os custos (**Tabela 9**). Foram mantidas as taxas de difusão das tecnologias propostas pelo demandante.

Tabela 9. Custos do tratamento, elaborado pelo NATS.

Alternativas comparada	Custo unitário	Custo do ciclo inicial	Custo dos 3 ciclos subsequentes	Custo total do tratamento neoadjuvante ¹
Pertuzumabe + Trastuzumabe	R\$3.940,47 R\$ 472,36	R\$9.770,38 (R\$ 7.880,94 + R\$ 1.889,44)	R\$ 5.357,55 (R\$ 3.940,47 + R\$ 1.147,08)	R\$ 25.843,03
Trastuzumabe	R\$ 472,36	R\$ 1.889,44	R\$ 1.147,08	R\$ 6.140,68

Fonte: Elaboração própria. Legenda: 1. O custo total prevê um ciclo inicial e três ciclos subsequentes.

O impacto orçamentário incremental em 5 anos no cenário base foi estimado em R\$332 milhões e no cenário com difusão agressiva em R\$382 milhões (**Tabela 10** e **Tabela 11**).

Tabela 10. Análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS, para o cenário base.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2026	5.439	R\$ 33.402.010	24%	R\$ 59.122.866	R\$ 25.720.856
2027	5.543	R\$ 34.036.891	58%	R\$ 97.377.092	R\$ 63.340.201
2028	5.636	R\$ 34.611.209	70%	R\$ 112.346.170	R\$ 77.734.961
2029	5.722	R\$ 35.135.522	70%	R\$114.048.060	R\$ 78.912.538
2030	6.328	R\$ 38.855.978	70%	R\$ 126.124.467	R\$ 87.268.489
2026-2030		R\$ 176.041.612		R\$509.018.659	R\$332.977.046

Fonte: Elaboração própria. 1. Custo de tratamento neoadjuvante com o comparador = R\$ 6.140,68, 2. Custo de tratamento neoadjuvante com a intervenção = R\$ 25.843,03.

Tabela 11. Análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS, para o cenário alternativo.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2026	5.439	R\$ 33.402.010	40%	R\$ 76.270.104	R\$ 42.868.093
2027	5.543	R\$ 34.036.891	55%	R\$ 94.100.875	R\$ 60.063.984
2028	5.636	R\$ 34.611.209	70%	R\$ 112.346.170	R\$ 77.734.961
2029	5.722	R\$ 35.135.522	85%	R\$ 130.957.890	R\$ 95.822.368
2030	6.328	R\$ 38.855.978	85%	R\$ 144.824.858	R\$ 105.968.879
2026-2030		R\$ 176.041.612		R\$ 558.499.899	R\$ 382.458.286

Fonte: Elaboração própria. 1. Custo de tratamento neoadjuvante com o comparador = R\$ 6.140,68, 2. Custo de tratamento neoadjuvante com a intervenção = R\$ 25.843,03.

Além das simulações propostas pelo demandante na análise de sensibilidade, foi realizada análise considerando o custo do pertuzumabe como descrito na CMED (PMVG 18%) de R\$12.009,24 por frasco (**Figura 14**) e o custo do

pertuzumabe indicado como sendo o preço proposto pelo demandante (R\$ 5.629,27 por frasco). Caso o preço do pertuzumabe seja equivalente ao PMVG 18%, o impacto orçamentário incremental em 5 anos seria estimado em R\$1,01 bilhão.

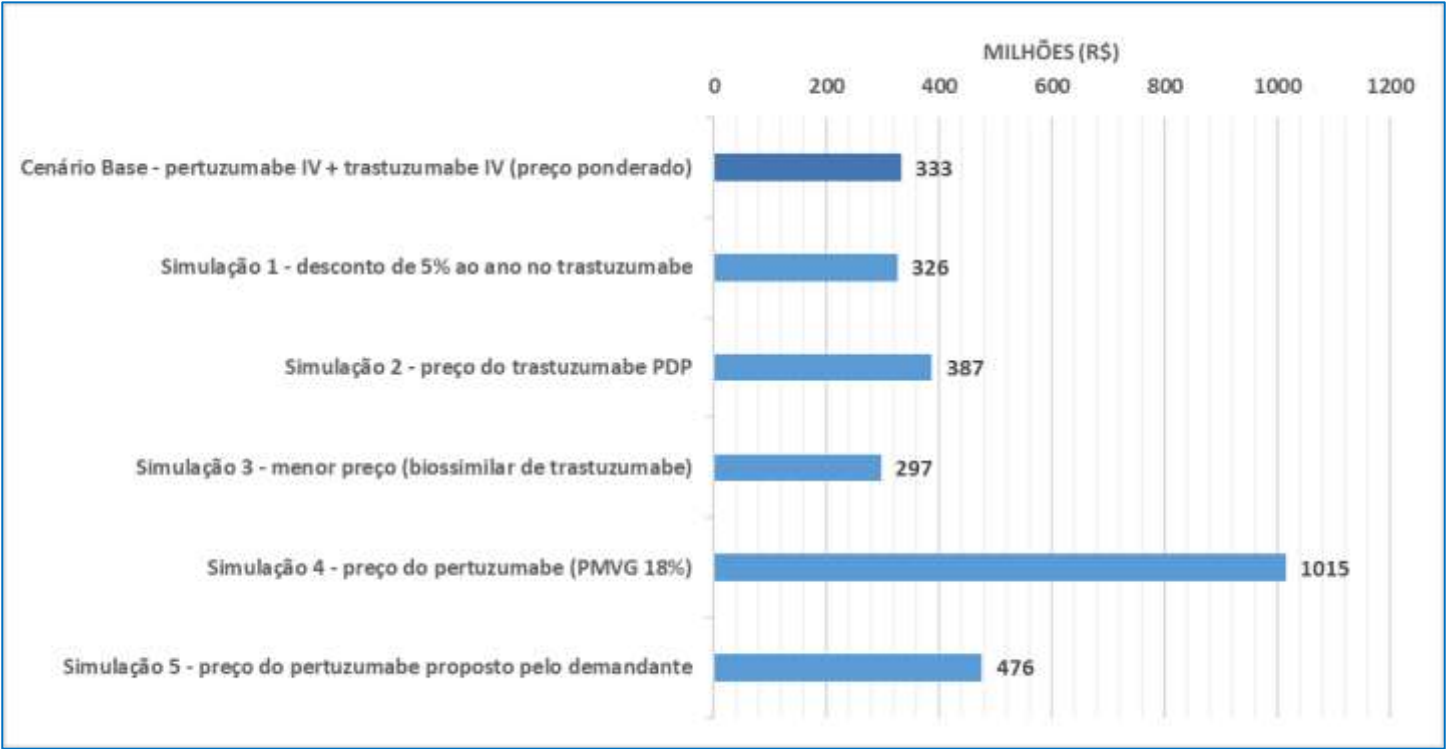


Figura 14. Simulações do impacto orçamentário incremental em cinco anos, considerando diferentes custos dos medicamentos.

Fonte: Elaboração própria.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial. A busca foi realizada em 12 de junho de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: C50 - Neoplasia maligna da mama, fases de estudo 3,4³⁶.
- (2) ClinicalTrials: early HER2+ breast cancer | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020 ³⁷.
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (HER2+ breast cancer) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))³⁸

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 ^{36,39,40}. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for Health and Care Excellence*) e CDA-AMC (*Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada*)^{41,42}.

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT do Câncer de Mama vigente, publicado na Portaria Conjunta SAES/SECTICS Nº 17, de 25 de novembro de 2024⁹. Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas tecnologias para compor o esquema terapêutico neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial (**Quadro 16**).

Quadro 16. Medicamentos potenciais para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise (agência, ano)	Recomendação de agência de ATS
Trastuzumabe Deruxtecana	Inibidor da topoisomerase I; modulador do receptor de tirosina quinase Erbb2	IV	Fase 3 ^a (9) Com centro de pesquisa no Brasil	-	-
Anbenitamab	Modulador do receptor de tirosina quinase Erbb2	IV	Fase 3 ^b (10)	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em julho de 2025. Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for Health and Care Excellence; CDA - Canada's Drug Agency, a ativo, não recrutando, b recrutando.

Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas

Trastuzumabe deruxtecana é um anticorpo monoclonal conjugado já registrado para outros estágios do câncer de mama, mas não para o tratamento neoadjuvante. O ensaio clínico em andamento tem o objetivo de avaliar sua ação em monoterapia para o tratamento neoadjuvante em participantes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial de alto risco, estudo DESTINY-Breast11. O ensaio clínico de fase 3 tem previsão de finalização em 2027. Anbenitamab é um anticorpo monoclonal sem registro sanitário para qualquer condição. Está sendo desenvolvido em ensaio clínico de

fase 3, com previsão de finalização em 2027, para avaliar a segurança e eficácia em combinação com docetaxel + carboplatina como terapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial ou localmente avançado. Foram identificados no horizonte o desenvolvimento de pertuzumabe biossimilar em fase 3 com previsão de finalização em 2025 (NCT05346224) e 2026 (NCT06038539) ³⁷.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

As agências de ATS do Reino Unido (NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*), Escócia (SMC - *Scottish Medicines Consortium*) e Portugal (INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde) apresentam recomendações para o uso do pertuzumabe no tratamento neoadjuvante do câncer de mama HER2, inicial, não metastático. As agências do Canadá (CDA-AMC - *Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada*) e França (HAS- *Haute Autorité de Santé*) não aprovaram o reembolso do medicamento para esta indicação (**Quadro 17**).

Quadro 17. Recomendações das agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde.

Agência, País	Ano	Recomendação
NICE Inglaterra ³²	2020	Em 2020 a agência aprovou pertuzumabe IV como neoadjuvante em pacientes HER2+ com câncer localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial, com alto risco de recorrência, condicionado ao desconto acordado com o fabricante.
CDA-AMC Canadá ⁴¹	2022	A apresentação avaliada pela agência foi pertuzumabe IV. A recomendação da agência foi de não reembolsar a combinação (pertuzumabe + trastuzumabe) no cenário neoadjuvante devido as incertezas de benefício clínico e custo-efetividade. Embora os dados apresentados demonstrem maior chance de pacientes não apresentarem câncer residual, o pequeno tamanho amostral dos estudos não evidenciou melhora nos desfechos de sobrevida de longo prazo. Uma nova avaliação do medicamento está em andamento.
SMC Escócia ^{43,44}	2018 / 2021	Em 2018 a apresentação IV de pertuzumabe foi aprovada como neoadjuvante para câncer de mama HER2+ localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência. Em 2021, uma nova avaliação foi realizada para a apresentação subcutânea da combinação de pertuzumabe + trastuzumabe. A conclusão desta avaliação gerou uma recomendação para “uso restrito” mantendo a indicação de uso de 2018. Nas duas aprovações o acesso é condicionado aos acordos comerciais de fornecimento do medicamento.
INFARMED Portugal ⁴⁵	2023	A combinação pertuzumabe + trastuzumabe na apresentação subcutânea foi considerada clinicamente equivalente e economicamente vantajosa quando comparada as duas drogas isoladas em apresentação intravenosa. A combinação está indicada para utilização, em associação com quimioterapia, para o tratamento neoadjuvante de doentes adultos com câncer de mama HER2 positivo, localmente avançado, inflamatório, ou em estádios precoces com elevado risco de recidiva.

HAS França ⁴⁶	2021	A agência emitiu parecer favorável ao reembolso de pertuzumabe e trastuzumabe (subcutânea) apenas para indicação de câncer de mama metastático. Já para o tratamento neoadjuvante e adjuvante do câncer de mama em estágio inicial, o Comitê considerou que o benefício clínico de pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia, foi insuficiente para justificar seu reembolso, tendo em vista que existem alternativas de tratamento disponíveis.
-----------------------------	------	--

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas apresentadas no relatório apontam para o potencial benefício da adição do pertuzumabe ao esquema neoadjuvante com trastuzumabe e docetaxel em mulheres com câncer de mama HER2-positivo inicial. Os principais efeitos desejáveis observados foram o aumento da RPC e da taxa de resposta clínica, com certeza da evidência moderada. Ainda que os desfechos de sobrevida – como SLD e SLE – tenham demonstrado resultados favoráveis, a certeza da evidência foi baixa, refletindo limitações metodológicas dos estudos, como o desenho aberto, ausência de cegamento e análises não previstas em protocolo. A ausência de diferença estatisticamente significativa nos desfechos de SG e SLP também limita a robustez dos achados.

Do ponto de vista da segurança, os EA mais comuns foram consistentes com o perfil esperado da combinação de anticorpos monoclonais e quimioterapia, sendo a diarreia o efeito adverso mais significativamente aumentado no grupo tratado com pertuzumabe. Não houve diferença estatística relevante para outros eventos, como neutropenia, alopecia e náuseas. Ainda que os EAG, como neutropenia febril, tenham sido frequentes, não houve aumento expressivo de toxicidade grave ou óbitos relacionados ao uso da tecnologia.

A avaliação econômica evidenciou RCUI inferior ao limiar de R\$120.000/QALY e foi embasa em desfechos de eficácia limitada, o que amplia a incerteza dos resultados econômicos. O impacto orçamentário estimado variou de R\$332 a R\$382 milhões em 5 anos.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 56/2025 esteve aberta durante o período de 13 a 23 de julho de 2025 e recebeu 10 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente a todos os inscritos.

A participante relatou ter recebido o diagnóstico de câncer de mama em 2017, durante realização de exames preventivos. Após detecção de uma lesão mamária BI-RADS 4, a biópsia identificou o tipo de câncer como HER 2-positivo. O tratamento inicial foi realizado com quimioterapia neoadjuvante e uso de pertuzumabe com trastuzumabe. Acessou o tratamento gratuitamente pela rede privada, pois participou de uma pesquisa clínica.

Durante o tratamento, referiu alguns eventos adversos, como diarreia, tremores, queimação nos pés e mãos, náuseas, perda do paladar e olfato e queda do cabelo. Destacou que esses eventos eram predominantes nos quatro primeiros dias após a medicação, mas que depois se sentia melhor. Contudo, mencionou que apresentava arritmias e, por isso, esperou dois meses para realizar a cirurgia, devido ao uso de medicamentos para essa condição cardíaca. Após realização da cirurgia, em 2019, finalizou a quimioterapia, mas permaneceu a administração do pertuzumabe com trastuzumabe. Não se recordou sobre o período da administração. No momento, segue com o acompanhamento de rotina.

O vídeo da 145ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

12. DISCUSSÃO PREMILNAR DA CONITEC

A discussão dos membros da Conitec focou em dois pontos principais, isto é, o desfecho de resposta patológica completa e o preço proposto para incorporação.

Como o desfecho de ‘resposta patológica completa’ foi considerado um desfecho primário, os membros da Conitec questionaram o médico especialista convidado, o qual explicou que é possível identificar quais pacientes são respondedoras por meio da resposta patológica completa, pois, para pacientes com doença HER2 positiva, existe correlação com desfechos de sobrevida livre de metástases e sobrevida global. Com o duplo bloqueio (trastuzumabe e pertuzumabe), é possível reduzir o uso de quimioterapia e atingir resultados com menor toxicidade clínica a curto e longo prazo. Após a explicação, alguns membros comentaram que foram convencidos da importância desse desfecho na jornada da paciente sendo tratada com objetivo de cura, enquanto outros não consideraram o desfecho apresentado tão significativo.

Com relação ao preço proposto para incorporação, considerou-se que é igual ao preço disposto no último contrato do Ministério da Saúde (R\$ 5.629,27/frasco). Contudo, a empresa Roche forneceu sob título de cessão não onerosa, aproximadamente 30% dos frascos adquiridos, o que torna o preço real de R\$ 3.940. Este valor foi aplicado na avaliação econômica e no cálculo do impacto orçamentário. Como não se trata de um desconto, o NATS refez os cálculos assumindo o valor de R\$ 5.629,27. Assim os resultados foram superiores ao calculado pelo demandante. Sob essa perspectiva atrelada à cessão não onerosa, alguns membros consideraram que não houve uma proposta de desconto real, frente à ampliação de população.

Ademais, em relação ao custo do trastuzumabe considerado no modelo, que o demandante apresentou uma média ponderada do contrato com a Celtrion e da parceria de desenvolvimento produtivo (PDP), de forma que o custo unitário foi de R\$ 472, considerando que seria 40% fornecido pela PDP. Representante do NATS observou que, na análise de impacto orçamentário do demandante, a intervenção considerou somente o custo do pertuzumabe e o comparador considerou somente o custo do trastuzumabe. No entanto, seria necessário avaliar o tratamento associado trastuzumabe e pertuzumabe (bloqueio duplo). Dessa forma, no cenário menos agressivo de até 70% de taxa de difusão, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos ficaria em cerca de 332 milhões, e com até 85% de difusão, o impacto orçamentário acumulado ficaria em cerca de 382 milhões.

O DECEIS recebeu quatro propostas de PDP, uma foi aprovada (em fase de recurso), e outra já teve aprovação preliminar, o que indica que nos próximos anos provavelmente haverá entrada de biossimilares no mercado e diminuição de preço. Ademais, discutiu-se que em breve a patente sobre o pertuzumabe irá expirar. Os membros da Conitec consideraram que a nova proposta da empresa de ampliação do uso não foi acompanhada de proposta de preço condizente com a ampliação da demanda, de forma que o valor da proposta atual é mais alto do que é atualmente praticado, devido ao mecanismo de bonificação que foi suspenso. Dessa forma, acredita-se que deva haver discussão para abaixar esse valor.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 145ª reunião ordinária realizada em 02/10/2025, deliberaram, por maioria simples, pela submissão da matéria à consulta pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e quimioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial. Considerou-se que, apesar da importância do desfecho de resposta patológica completa, a proposta de ampliação de uso do pertuzumabe não foi vinculada a uma proposição de preço compatível, tornando o impacto orçamentário previsto inviável.

14. CONSULTA PÚBLICA

14.1. Análise qualitativa de contribuições de experiência e opinião

Na Consulta Pública nº 98/2025, aberta pela Conitec de 7/11/2025 a 26/11/2025, foram recebidas 117 contribuições. A maioria das contribuições (38,4%; n = 45) foi enviada por profissionais de saúde. Entre os respondentes, observou-se predominância de mulheres cisgênero (81,2%; n = 95), pessoas autodeclaradas brancas (71,8%; n = 84) e residentes na região Sudeste (70,1%; n = 82). Em relação à faixa etária, a maior proporção de participantes tinha entre 40 e 59 anos (65,8%; n = 77) (Tabela 12).

Tabela 12: Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 98/2025 - Pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e quimioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial.

Variáveis	n	%
Região		
Norte	1	0,8
Nordeste	21	18
Sul	3	2,6
Sudeste	82	70,1
Centro-oeste	10	8,5
Faixa etária		
18 a 24	3	2,6
25 a 39	33	28,2
40 a 59	77	65,8
60 ou mais	4	3,4
Cor ou Etnia		
Amarela	3	2,6
Branca	84	71,8
Parda	28	23,9
Preta	2	1,7
Sexo		
Homem cisgênero	21	18
Mulher cisgênero	95	81,2
Não-binária	1	0,8
Tipo de contribuição		
Profissional de saúde	45	38,4
Interessado no tema	21	18
Empresa fabricante de outra tecnologia	1	0,8
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	3	2,6
Organização da Sociedade Civil	15	12,8
Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de	10	8,6
saúde		
Pessoa com a condição de saúde	22	18,8

Fonte: CP 98/2025, Conitec.

Todos os respondentes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, logo, em discordância com a recomendação inicial da Conitec. As contribuições destacam o amplo apoio à incorporação da tecnologia, fundamentado em argumentos clínicos, éticos, sociais e econômicos.

Os participantes ressaltaram que a incorporação da tecnologia está alinhada às melhores práticas internacionais, sendo considerada tratamento padrão ouro. Sendo assim, segundo os respondentes, a incorporação seria positiva para a modernização do cuidado oncológico, garantindo que usuários do sistema público tenham acesso a terapias já consolidadas e amplamente utilizadas em outros países.

A ampliação do acesso foi um dos eixos centrais das manifestações, frequentemente associada ao princípio constitucional do direito à saúde, bem como às diretrizes do SUS, a exemplo da equidade e da universalidade. Os participantes ressaltaram que, na situação atual, o acesso ao duplo bloqueio está restrito majoritariamente a pacientes com recursos próprios, o que aprofunda desigualdades. Nesse sentido, a incorporação foi compreendida como uma medida essencial para reduzir iniquidades e permitir que um maior número de pessoas se beneficie do melhor tratamento disponível.

Do ponto de vista clínico, as contribuições enfatizaram a eficácia e a efetividade da combinação terapêutica, com destaque para a maior taxa de resposta completa, o aumento da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global, a redução do risco de recidiva e a possibilidade de cura. Esses benefícios foram associados não apenas à melhoria do prognóstico individual, mas também a impactos positivos em saúde pública, considerando a elevada incidência do câncer de mama no país.

Foram ainda mencionados ganhos relevantes na qualidade de vida, decorrentes da redução do tamanho tumoral, da menor necessidade de cirurgias extensas ou mutilantes, da redução da morbidade cirúrgica e da diminuição de internações hospitalares futuras. Esses aspectos reforçam a percepção de que a tecnologia contribui para um tratamento mais efetivo e menos agressivo, com repercussões psicológicas positivas.

Em relação aos aspectos econômicos relatados pelos respondentes, parte das contribuições destacou o potencial da relação de custo-efetividade no longo prazo, argumentando que, apesar do custo inicial elevado, a redução das taxas de recidiva e da progressão para doença metastática pode resultar em economia futura para o SUS, ao evitar tratamentos mais complexos, prolongados e onerosos. Ademais, a possibilidade de redução de eventos adversos graves e a segurança do tratamento, com perfil de toxicidade considerado aceitável e baixa taxa de efeitos cardíacos quando há monitoramento adequado, foram apontadas como fatores adicionais favoráveis à incorporação.

Por fim, diversas manifestações enfatizaram o caráter salvador de vidas da tecnologia, defendendo que os benefícios clínicos, sociais e éticos de oferecer às mulheres do SUS a melhor chance de cura e sobrevida superam eventuais barreiras orçamentárias. De modo geral, as opiniões favoráveis convergem para o entendimento de que a incorporação do pertuzumabe no cenário neoadjuvante representa um avanço significativo na atenção ao câncer de mama HER2-positivo inicial no SUS (**Quadro 18**).

Quadro 18: Opiniões favoráveis à incorporação do pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e quimioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial.

Categorias		Trechos
Ampliação do acesso	Direito à saúde	“Conforme versa a Constituição Federal, saúde é direito de todos e dever do Estado , então o Ministério da Saúde deve fornecer gratuitamente o medicamento a quem precisa.” (Pessoa com a condição de saúde)
	Equidade	“ A incorporação desse protocolo pelo SUS representa equidade , [...]—pois hoje apenas quem tem plano de saúde ou recursos próprios consegue acessar esse regime terapêutico .” (Pessoa com a condição de saúde)
	Alternativa terapêutica	“Na verdade, o paciente deve ter a sua disposição o máximo de protocolos possíveis, porque cada caso é um caso .” (Pessoa com a condição de saúde)
Efetividade	Aumento da sobrevida	“Os dados dos estudos demonstram, Ganho em sobrevida livre de progressão além, De maiores respostas patológicas completas , gerando, portanto, um, Número expressivo de pessoas curadas o qual, Impacta diretamente em, Saúde pública” (Interessado no tema)
	Maior taxa de Resposta Patológica Completa (PCR)	
	Possibilidade de cura	
	Redução de internações	“ Redução de [...] Morbidade cirúrgica e hospitalizações futuras .” (Profissional de saúde)
	Redução da morbidade cirúrgica	
	Melhora da qualidade de vida	“(…) aumentando expressivamente o número de resposta patológica completa e redução do tamanho tumoral , consequentemente melhorando qualidade de vida das pacientes tratadas , com menos mastectomias e consequências dessa cirurgia tão agressiva .” (Profissional de saúde)
	Redução de cirurgias graves	
	Redução do risco de recidiva	“Trata-se de salvar vidas, reduzir recidivas e oferecer às mulheres do SUS o tratamento adequado.” (Profissional de saúde)
Tratamento padrão		“ O pertuzumabe em associação com o transtuzumabe é o tratamento padrão ouro na neoadjuvancia de pacientes com câncer de mama HER 2 positivo (...)”
Benefícios econômicos	Tratamento custo-efetivo	“Em segundo lugar, a medida tem um potencial de custo-efetividade no longo prazo [...] diminuir os gastos associados ao tratamento da doença metastática, que é muito mais cara e complexa de gerenciamento ” (Organização da Sociedade Civil)
	Possível redução de custos ao SUS	
Segurança do tratamento	Redução de eventos adversos	“Além disso, a segurança do pertuzumabe está bem estabelecida, com baixa taxa de efeitos cardíacos quando há monitorização adequada ” (Profissional de saúde)
Maior incidência da doença		“ Devido a grande incidência de mulheres com câncer de mama atualmente , eu concordo com o tratamento realizado em fase inicial da doença.” (Interessado no tema)
Alinhamento às diretrizes internacionais		“Portanto, a incorporação de pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e quimioterapia no SUS para o tratamento neoadjuvante do câncer de mama

Categorias	Trechos
	inicial HER2-positivo está alinhada com as melhores práticas internacionais , promovendo maior chance de resposta completa e potencial redução de recidiva, com perfil de segurança aceitável” (Profissional de saúde)
Modernização do tratamento	“Deve ser incorporada no SUS para que os pacientes tenham acesso as ultimas terapias que já são comprovadamente relevantes para o sucesso do tratamento[...]” (Profissional de saúde)
Preservação de vidas	“E o benefício clínico de salvar a vida de milhares de mulheres e oferecer-lhes a melhor chance de cura e uma vida longa e saudável supera qualquer barreira orçamentária.” (Organização da Sociedade Civil)

Fonte: CP 98/2025, Conitec.

Em relação aos efeitos positivos e às facilidades da tecnologia avaliada, as contribuições evidenciam uma percepção amplamente favorável à tecnologia, com destaque para benefícios clínicos relevantes, impacto positivo na experiência das pacientes e aceitabilidade do perfil de segurança, embora também tenham sido apontadas limitações relacionadas principalmente a custo, acesso e eventos adversos.

No que se refere aos efeitos positivos e facilidades, os participantes ressaltaram o aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão. Esse benefício foi relacionado à maior taxa de resposta patológica completa, considerada superior à observada com o uso isolado do trastuzumabe, o que contribui para melhores desfechos clínicos em longo prazo. A efetividade da tecnologia foi amplamente reconhecida, reforçando sua relevância no contexto do SUS.

Outro aspecto positivo frequentemente mencionado foi a boa tolerabilidade do tratamento, com destaque para o manejo adequado dos eventos adversos, que, embora presentes, foram considerados previsíveis e controláveis. Os participantes também destacaram a menor toxicidade em comparação a outras abordagens terapêuticas, bem como a redução da morbidade cirúrgica. Adicionalmente, foram apontados benefícios psicossociais, como a redução da ansiedade, o aumento da esperança e da sensação de segurança diante da resposta ao tratamento (Quadro 2).

Em relação aos efeitos negativos e dificuldades, as contribuições indicaram como principais limitações o alto custo da tecnologia e a dificuldade de acesso, apontadas sobretudo por profissionais de saúde. Quanto aos eventos adversos, embora considerados manejáveis, foram relatadas experiências de alopecia, alterações no paladar, diarreia, enjoo, fadiga, taquicardia e preocupações relacionadas à cardiotoxicidade, especialmente durante a infusão do tratamento. Esses eventos, ainda que esperados no contexto da quimioterapia e de terapias associadas, foram reconhecidos como fatores que podem impactar a experiência do paciente, demandando monitoramento clínico contínuo (Quadro 19).

Quadro 19: Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 98/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades das tecnologias avaliadas.

Efeitos positivos/facilidades

Categorias		Trechos
Benefícios psicossociais e/ou emocionais		“ Impacto emocional positivo , porque quando a paciente vê resposta rápida ao tratamento, isso traz esperança, segurança e diminui a ansiedade que acompanha o câncer de mama.” (Pessoa com a condição de saúde)
Efetividade	Redução do tumor	“ Maior eficácia na redução do tumor antes da cirurgia , aumentando as chances de resposta patológica completa e permitindo abordagens cirúrgicas menos mutilantes” (Pessoa com a condição de saúde)
Efetividade	Aumento da sobrevida global e/ou livre de progressão	“Observa-se uma maior taxa de resposta patológica completa (pCR) em comparação ao uso isolado do trastuzumabe, o que se traduz em melhores desfechos de sobrevida livre de doença e potencial aumento da sobrevida global em longo prazo. ” (Interessado no tema)
	Maior taxa de resposta patológica completa (PCR)	
	Redução da morbidade cirúrgica	“Além disso o pertuzumab aumenta as taxas de resposta no cenário adjuvante o que reflete em menor morbidade cirúrgica e melhores desfechos de sobrevida a longo prazo.” (Profissional de saúde)
	Redução de cirurgias graves	“(…) cirurgias menos radicais ” (Profissional de saúde)
	Possibilidade de cura	“(…) cura em pacientes oncológicos” (Interessado no tema)
	Redução do risco de recidiva	“Melhor prognóstico a longo prazo, com redução relevante do risco de recidiva , especialmente para pacientes com doença inicial HER2-positiva, que costuma ser mais agressiva” (Pessoa com a condição de saúde)
	Remissão da doença	“Menos agressivo e prolonga os dias dos pacientes com câncer com qualidade de vida, meu caso estou me sentindo bem graças a Deus. Coloca o câncer em remissão. ”
Melhora da qualidade de vida		
Perfil de segurança aceitável	Em amplo sentido	“Além do resultado satisfatório, medicação sem grandes efeitos colaterais ” (Pessoa com a condição de saúde)
	Menor toxicidade	“Percebi um fácil manejo destas medicações, com menos toxicidades as pacientes e excelentes resultados.” (Profissional de saúde)

Boa tolerabilidade do tratamento		“É uma droga de certa forma bem tolerada [...]” (Profissional de saúde)
Efeito negativo e dificuldades		
Categorias		Trechos
Dificuldade de acesso	Em amplo sentido	“O único aspecto negativo que vejo de tal droga é o acesso.” (Profissional de saúde)
	Alto custo	“Custo” (Profissional de saúde)
Eventos adversos	Alopecia	“Como a maioria dos quimioterápicos, tive efeitos colaterais no primeiro ano, como perda do cabelo, enjoos, diarreias, fadiga, paladar alterado , etc. , Além disso, há 6 meses tive um episódio de taquicardia durante a infusão e precisamos incluir hidrocortisona ao tratamento.” (Pessoa com a condição de saúde)
	Alterações no paladar	
	Cardiotoxicidade	
	Diarreia	
	Enjoo	
	Fadiga	
	Taquicardia	

Fonte: CP 98/2025, Conitec.

Já em relação a outras tecnologias, as contribuições reconhecem benefícios clínicos relevantes, mas também apontam limitações importantes relacionadas à efetividade, toxicidade e custo.

Entre os efeitos positivos, destacam-se relatos de efetividade clínica e de remissão da doença, sobretudo quando as tecnologias são utilizadas em esquemas combinados. O docetaxel foi associado à resposta tumoral e remissão, porém com a ressalva de que seu efeito é mais expressivo quando combinado ao trastuzumabe e ao pertuzumabe, sendo essa combinação considerada capaz de promover redução rápida e completa dos tumores. Por sua vez, o uso combinado de pertuzumabe e trastuzumabe deruxtecan foi relacionado a melhores resultados clínicos, ao aumento da sobrevida e à baixa toxicidade relativa. Enquanto a associação de pertuzumabe, trastuzumabe e hialuronidase-zzxf foi valorizada pela sua posologia e pela comodidade de uso, especialmente pela administração subcutânea, tida como facilitadora da rotina das pacientes e dos serviços de saúde.

Quanto ao tratamento com tamoxifeno, goserelina e letrozol, viu-se que foi reconhecido por sua eficácia, pela redução do risco de recidiva e pela possibilidade de tratamento sem quimioterapia. Houve ainda relatos positivos sobre a redução da progressão da doença, o aumento da sobrevida e até a remissão completa, sobretudo em esquemas combinados com cirurgia.

Em relação aos efeitos negativos e dificuldades, a toxicidade foi o aspecto mais frequentemente citado, especialmente nos esquemas que envolvem quimioterapia, descritos como mais agressivos e associados a alopecia, náuseas, redução do apetite, queda da imunidade e, em casos pontuais, eventos graves, como risco de infarto. Tecnologias como o lapatinibe foram apontadas por apresentarem toxicidade gastrointestinal relevante, alto custo e

efetividade limitada, por não promoverem o duplo bloqueio do HER2. O trastuzumabe foi associado a cardiotoxicidade, custo elevado e resposta inferior em alguns contextos quando comparado a esquemas mais recentes (**Quadro 20**).

Quadro 20: Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 98/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades de outras tecnologias.

Efeitos positivos/facilidades de outras tecnologias			
Categorias		Tecnologia(s)	Trechos
Efetividade	Em amplo sentido	docetaxel, pertuzumabe e trastuzumabe (THP)	“Entrou para diminuir rapidamente meus tumores e eles todos sumiram.” (Pessoa com a condição de saúde)
		filgrastim e radioterapia	“Resposta positiva ao tratamento., Filgrastim e radioterapia de 1 mundo , realizado pelo hospital Real Português em Recife.” (Pessoa com a condição de saúde)
		doserelina, letrozol	“• Eficácia comprovada, trazendo segurança de estar seguindo um tratamento baseado em evidências.” (Pessoa com a condição de saúde)
		trastuzumabe e trastuzumabe deruxtecan	“Melhores resultados e pouca toxicidade.” (Profissional de saúde)
		quimioterapia	“Boa resposta oncológica, mas as custas de maior toxicidade.” (Profissional de saúde)
		tamoxifeno	“Tratamento de câncer de mama sem uso de quimioterapia para combater um câncer com afinidade hormonal.” (Interessado no tema)

		pertuzumabe, trastuzumabe e hialuronidase-zzxf	“REDUÇÃO SIGNIFICATIVA DE PROGRESSÃO DE DOENÇA.” (Profissional de saúde)
	Efetividade limitada	docetaxel	“Remissão do câncer metastático,mas tem que usar junto com o trastuzumabe e pertuzumabe pra ter um efeito potente pra entrar em remissão.” (Pessoa com a condição de saúde)
		lapatinibe e trastuzumabe	“O uso de Lapatinib adicionado a Trastuzumab e quimioterapia trouxe ganhos em resposta patológica completa, mas não trouxe ganhos robustos em sobrevida.” (Profissional de saúde)
	Redução do risco de recidiva	doserelina, letrozol	“• Redução do risco de recidiva, especialmente com a hormonioterapia contínua.” (Pessoa com a condição de saúde)
	Remissão da doença	trastuzumabe, quimioterapia, anastrozol e zoladex	“Cheguei ao estado de remissão total.” (Pessoa com a condição de saúde)
Baixa toxicidade	pertuzumabe		“Melhores resultados e pouca toxicidade.” (Profissional de saúde)
	trastuzumabe e trastuzumabe deruxtecan		
Comodidade de uso	pertuzumabe, trastuzumabe e hialuronidase-zzxf		“Injeção subcutânea facilita muito a vida.” (Profissional de saúde)
	trastuzumabe e pertuzumabe		“O tempo de administração é substancialmente menor em comparação à via intravenosa, [...], Do ponto de vista operacional, a administração subcutânea otimiza o uso do tempo de cadeira

				e dos recursos da equipe assistencial[...].”
Efeitos negativos/dificuldades				
Categorias			Tecnologia(s)	Trechos
Eventos adversos	Em amplo sentido		docetaxel, pertuzumabe e trastuzumabe (THP)	“Efeitos colaterais” (Pessoa com a condição de saúde)
	Toxicidade	Em amplo sentido	pertuzumabe	“Discreto aumento de toxicidade, compensado pelo aumento significativo do benefício clínico.” (Profissional de saúde)
			trastuzumabe	“Toxicidade relacionadas a cada droga.” (Profissional de saúde)
			deruxtecan	
			sacituzumabe	“Maior toxicidade, tratamento mais prolongado.” (Profissional de saúde)
		quimioterapia		
		Alterações gastrointestinais	lapatinibe	“Tal medicamento traz toxicidades gastrointestinais, especialmente diarreia (...).” (Profissional de saúde)
		Cardiotoxicidade	trastuzumabe	“TOXICIDADE CARDIACA, , ALTO CUSTO.” (Profissional de saúde)
	Alopecia		trastuzumabe, quimioterapia (QT), anastrozol e zoladex	“Os aspectos negativos foram um infarto que tive logo após a primeira qt. E os problemas comum da qt, como queda do cabelo e apetite, enjoo, queda da imunidade.” (Pessoa com a condição de saúde)
	Queda de imunidade			
	Redução do apetite			
	Risco de infarto			
Efetividade limitada			pertuzumabe	“Não atuem como duplo bloqueio do Her2 que é a característica principal do pertuzumabe.” (Profissional de saúde)
			trastuzumabe	“Menor resposta ao tratamento.” (Profissional de saúde)

Dificuldade de acesso	Alto custo	pertuzumabe, trastuzumabe e hialuronidase-zzxf	“Custos.” (Profissional de saúde)
		trastuzumabe	“(…) ALTO CUSTO.” (Profissional de saúde)
		lapatinibe	“Tal medicamento traz toxicidades gastrointestinais, especialmente diarreia, além de alto custo. ” (Profissional de saúde)

Fonte: CP 98/2025, Conitec.

Em relação aos questionamentos apresentados no Relatório para a Sociedade, as contribuições indicam que o uso foi considerado para pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial, especialmente no cenário neoadjuvante. Contudo, não foram detalhados critérios clínicos individuais adicionais.

Já os eventos adversos foram descritos como previsíveis e manejáveis, com menções ao manejo clínico durante a infusão e à necessidade de acompanhamento contínuo. Não foram detalhadas estratégias específicas de ajuste terapêutico ou protocolos de manejo.

Por fim, o tempo de uso do medicamento não foi informado nas contribuições analisadas, assim como não houve relato de alteração de dose nas contribuições analisadas.

14.2. Análise das contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 18 contribuições técnicas, sendo distribuídas entre oito de organização da sociedade civil, uma da empresa fabricante da tecnologia avaliada e nove de profissionais da saúde que opinaram favoravelmente à incorporação do pertuzumabe. Foram apresentados dados dos estudos PEONY¹⁸ e NeoSphere^{22,23} já incluídos neste relatório. Também foram citados, mas não incluídos os estudos: FeDeriCa⁴⁷, por comparar o tratamento neoadjuvante com pertuzumabe e trastuzumabe administrados por via subcutânea; o estudo Tryphaena⁴⁸, por apresentar o pertuzumabe nos três braços da pesquisa, não oferecendo comparador adequado; e o estudo APHINITY⁴⁹, devido ao tratamento ser no contexto adjuvante. Houve, ainda, uma contribuição que anexou o estudo de Fabbri et al, 2023⁵⁰ que foi incluído na evidência complementar (Apêndice 3), por se tratar de estudo com desenho observacional, retrospectivo (2014 a 2021) e multicêntrico.

Avaliação econômica

Foram recebidas 28 contribuições relacionadas às evidências econômicas. As contribuições de profissionais da

saúde e de organizações da sociedade civil ressaltaram o aumento da RPC com o uso da associação de pertuzumabe e trastuzumabe no cenário neoadjuvante como fator de redução dos custos posteriores com o tratamento do câncer de mama, particularmente com a redução do uso de T-DM1 adjuvante e de pacientes com câncer metastático.

Ajustes do modelo propostas pelo demandante

O fabricante da tecnologia encaminhou contribuição com esclarecimentos e ajustes nos modelos econômicos elaborados. A empresa realizou os ajustes nos valores de utilidade, custo do PET-CT e número de frascos de docetaxel sugeridos inicialmente no relatório inicial. Na contribuição da consulta pública, a empresa optou por manter no modelo econômico o valor que considera o contrato Nº 303/2024, mantendo a cessão não onerosa de aproximadamente 30% dos frascos de pertuzumabe (**Quadro 21**).

Quadro 21: Preço proposto pelo fabricante, considerando o contrato de cessão não onerosa nº303/2024

Medicamento	Preço proposto pelo demandante ¹	Preço considerado no modelo ²
Pertuzumabe 420mg/14ml	R\$ 3.940,47	R\$ 3.940,47

Fonte: CP 98/2025, Conitec.
¹ Preço proposto por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
² Preço considerando o contrato de cessão não onerosa Nº303/2024;

A empresa projetou um acréscimo de 9% no número de frascos fornecidos ao MS e citou a absorção dos custos inflacionários e da cadeia produtiva desde à incorporação do pertuzumabe no cenário metastático em 2017, estimado em R\$ 300.163.368,58 (**Quadro 22**).

Quadro 22: Panorama da evolução do contrato de pertuzumabe no cenário metastático - base IPCA

Contrato	Valor global do contrato atual (R\$)	Data da incorporação	Variação IPCA	Valor projetado para contrato atual (R\$)	Inflação absorvida (R\$)
303/2024	503.403.099,02	04/12/2017	49,79%	803.566.467,60	300.163.368,58

Fonte: CP 98/2025, Conitec.

Outro ponto mantido pela empresa na descrição do modelo foram as taxas de RPC. Na avaliação inicial, as taxas de RPC foram ajustadas para a população por intenção de tratar (**Tabela 13**). No entanto, o fabricante alega que este ajuste pode resultar em uma estimativa conservadora do benefício clínico do duplo bloqueio. Assim, a empresa optou por manter a utilização da RPC total, que inclui o status linfonodal, como desfecho principal e apresentou a associação com a capacidade preditiva da SLE e SG (**Quadro 23**).

Tabela 13: Comparação entre os parâmetros de efetividade utilizados no modelo elaborado pelo demandante.

RPC (12 meses)	Pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel	Trastuzumabe + docetaxel
População linfonodo	39,3%	21,5%

negativa	(IC 95% 30% - 49,2%)	(IC 95% 14,1% - 30,5%)
População por intenção de tratar	45,8%	29,0%
	(IC 95% 36,1% - 55,7%)	(IC 95% 20,6% - 38,5%)

Fonte: CP 98/2025, Conitec. Legenda: RPC – resposta patológica completa.

Quadro 23: Associação entre definições de RPC e desfechos de Sobrevida Livre de Eventos e Sobrevida Global.

Definição da RPC	Sobrevida Livre de Eventos	Sobrevida Global
ypT0/is	HR 0,60 (IC 95% 0,55-0,66)	HR 0,51 (IC 95% 0,45-0,58)
ypT0/is ypN0	HR 0,44 (IC 95% 0,39-0,51)	HR 0,36 (IC 95% 0,31-0,42)
ypT0 ypN0	HR 0,48 (IC 95% 0,43-0,54)	HR 0,36 (IC 95% 0,30-0,44)

Fonte: CP 98/2025, Conitec. Legenda: RPC – resposta patológica completa; ypT0/is - ausência de câncer invasivo nos tumores de mama, independentemente de carcinoma ductal in situ ou envolvimento linfonodal; ypT0/is ypN0 - ausência de câncer invasivo na mama e axila, independentemente do carcinoma ductal in situ; ypT0ypN0 - ausência de câncer invasivo e câncer in situ na mama e axila.

Neste cenário, a RCEI calculada pelo demandante foi de R\$29.951,94/AVAQ (**Tabela 14**). Na análise de sensibilidade univariada, a proporção de pacientes com RPC positiva entre os pacientes que receberam a intervenção e o comparador foram os fatores de maior impacto no modelo (**Figura 15**). Já na análise de sensibilidade probabilística, a intervenção seria considerada custo-efetiva em 86,7% das simulações (**Figura 16**).

Tabela 14: Resultados da avaliação econômica elaborada pelo demandante na consulta pública.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (AVAQ)	RCUI R\$/AVAQ
Pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel	114.074,75	4.469,25	0,15	29.951,94
Trastuzumabe + docetaxel	118.544,00	-	-	-

Fonte: CP 98/2025, Conitec.

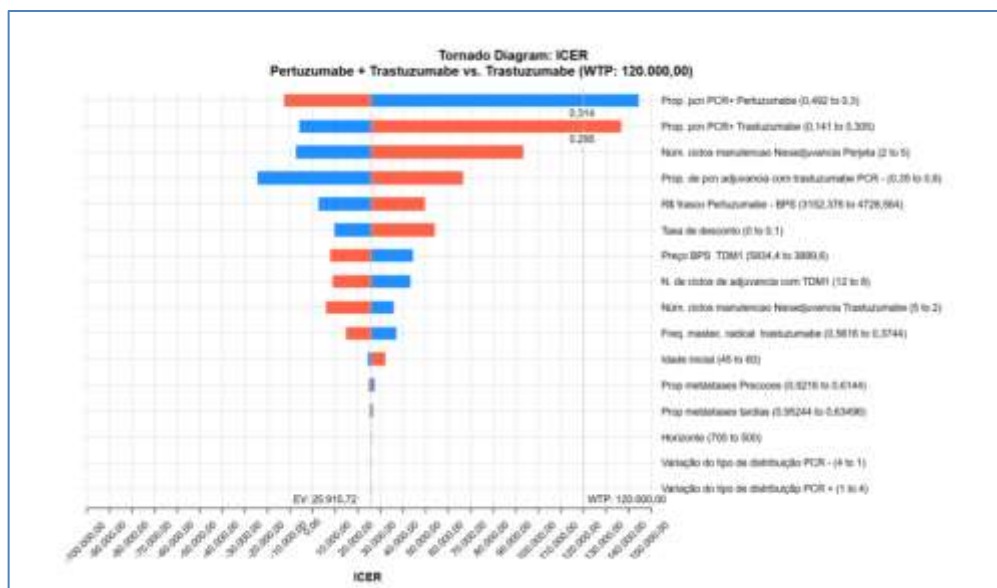


Figura 15: Diagrama de Tornado com análise de sensibilidade univariada
Fonte: CP 98/2025, Conitec.

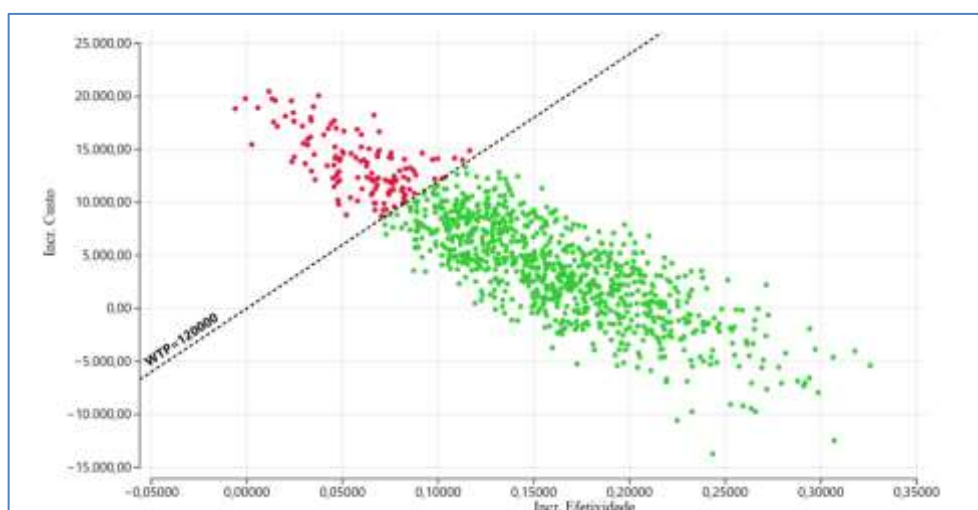


Figura 16: Gráfico de dispersão do tratamento com pertuzumabe + trastuzumabe versus trastuzumabe.
Fonte: CP 98/2025, Conitec.

Quanto à análise de impacto orçamentário, a empresa realizou as correções no custo do tratamento sugeridas no relatório inicial e realizou análise adicional considerando os custos com o tratamento adjuvante. Foi considerado o PCDT de câncer de mama que preconiza o uso de T-DM1 para pacientes com RPC negativa e uso de trastuzumabe IV para pacientes com RPC positiva. Assim, o aumento da taxa de pacientes com RPC positiva reduziria o consumo de T-DM1.

A **Tabela 15** apresenta os custos do tratamento adjuvante com T-DM1 e com trastuzumabe IV.

Tabela 15: Cálculo do custo anual do tratamento adjuvante por paciente com T-DM1 e com trastuzumabe IV

Medicamento	Custo unitário (R\$)	Preço total por aplicação (R\$)	Número de ciclos por ano	Custo anual por paciente (R\$)
Transtuzumabe entansina (T-DM1) 160mg	3.560,09	9.256,24*	17	157.356,08
Trastuzumabe 150mg	472,36	1.899,44 (indução) e 1.417,08 (manutenção)§	1 indução + 17 manutenção	25.979,80

Fonte: CP 98/2025, Conitec. Legenda: *Considera a dose de 3,6mg/Kg e peso médio de 65Kg; § Considerada dose de indução de 8mg/Kg e manutenção de 6mg/Kg em paciente de 65Kg.

Posteriormente, foi aplicada a proporção de pacientes com doença residual com o uso de trastuzumabe neoadjuvante (78,5%), elegíveis ao tratamento com T-DM1 e a taxa de difusão da tecnologia considerada no Relatório de Recomendação 751/2022. Assim, foi obtido o custo com o tratamento adjuvante com T-DM1 no cenário atual (**Tabela 16**).

Tabela 16: Estimativa de custos atuais com T-DM1 adjuvante - cenário sem incorporação de pertuzumabe

Ano	População elegível	População elegível ao T-DM1	Taxa de difusão	Custos atuais com T-DM1 adjuvante (R\$)
2026	4.146	3.255	40%	204.850.079,69
2027	4.261	3.345	45%	236.830.048,41
2028	4.364	3.426	50%	269.550.854,81
2029	4.459	3.500	60%	330.479.280,16
2030	4.546	3.569	70%	393.091.356,41
2026-2030				1.434.801.619,47

Fonte: CP 98/2025, Conitec.

O fabricante apresentou a estimativa de custos totais com adjuvância no SUS, estimados em R\$278.739.605,63 em 2026 até R\$446.298.858,19 em 2030. O custo total em 5 anos seria de R\$1.763.6493953,92 (**Tabela 17**).

Tabela 17: Estimativa de custos totais atuais com adjuvância (T-DM1 + trastuzumabe IV)

Ano	Custos atuais com T-DM1 adjuvante	Custos atuais com trastuzumabe IV adjuvante	Custos totais com adjuvância
2026	R\$ 204.850.079,69	R\$ 73.889.525,94	R\$ 278.739.605,63
2027	R\$ 236.830.048,41	R\$ 71.588.513,73	R\$ 308.418.562,15
2028	R\$ 269.550.854,81	R\$ 68.881.026,41	R\$ 338.431.881,21
2029	R\$ 330.479.280,16	R\$ 61.281.766,58	R\$ 391.761.046,74

2030	R\$ 393.091.356,41	R\$ 53.207.501,78	R\$ 446.298.858,19
2026-2030	R\$ 1.434.801.619,47	R\$ 328.848.334,44	R\$ 1.763.649.953,92

Fonte: CP 98/2025, Conitec.

Considerando o aumento da RPC com uso do duplo bloqueio (39,3%), o demandante estimou qual seria o impacto da incorporação do pertuzumabe nos custos do tratamento adjuvante. Neste cenário, haveria uma redução de R\$271.628.688,10 com a terapia adjuvante em 5 anos (**Tabela 18**).

Tabela 18: Custos na adjuvância (T-DM1 + trastuzumabe IV) com incorporação de pertuzumabe

Ano	Custos previstos com T-DM1 adjuvante	Custos previstos com trastuzumabe IV adjuvante	Custos totais com adjuvância com duplo bloqueio	Diferença de custos sem e com pertuzumabe
2026	R\$ 158.399.997,93	R\$ 81.558.526,30	R\$ 239.958.524,23	-R\$ 38.781.081,40
2027	R\$ 183.128.457,82	R\$ 80.454.752,54	R\$ 263.583.210,36	-R\$ 44.835.351,79
2028	R\$ 208.429.769,26	R\$ 78.972.238,50	R\$ 287.402.007,76	-R\$ 51.029.873,45
2029	R\$ 255.542.577,14	R\$ 73.653.964,44	R\$ 329.196.541,58	-R\$ 62.564.505,15
2030	R\$ 303.957.265,40	R\$ 67.923.716,48	R\$ 371.880.981,88	-R\$ 74.417.876,31
2026-2030	R\$ 1.109.458.067,54	R\$ 382.563.198,27	R\$ 1.492.021.265,82	-R\$ 271.628.688,10

Fonte: CP 98/2025, Conitec.

A análise de impacto orçamentário foi atualizada, considerando os custos com o tratamento adjuvante. No cenário base, o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 61.348.358,21 (**Tabela 19**). Já no cenário alternativo, o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 110.829.598,46 (**Tabela 20**).

Tabela 19: Cenário base: impacto orçamentário da incorporação de pertuzumabe no cenário inicial

Ano	Impacto orçamentário de pertuzumabe	Economia com o tratamento adjuvante	Impacto Orçamentário Total (considerando economia com Adjuvância)
2026	R\$ 25.720.856,04	-R\$ 38.781.081,40	-R\$ 13.060.225,36
2027	R\$ 63.340.201,58	-R\$ 44.835.351,79	R\$ 18.504.849,80
2028	R\$ 77.734.961,04	-R\$ 51.029.873,45	R\$ 26.705.087,59
2029	R\$ 78.912.538,50	-R\$ 62.564.505,15	R\$ 16.348.033,35
2030	R\$ 87.268.489,15	-R\$ 74.417.876,31	R\$ 12.850.612,84
2026-2030	R\$ 332.977.046,31	-R\$ 271.628.688,10	R\$ 61.348.358,21

Fonte: CP 98/2025, Conitec.

Tabela 20: Cenário alternativo: impacto orçamentário da incorporação de pertuzumabe no cenário inicial

Ano	Impacto orçamentário de pertuzumabe	Economia com o tratamento adjuvante	Impacto Orçamentário Total (considerando economia com Adjuvância)
2026	R\$ 42.868.093,40	-R\$ 38.781.081,40	R\$ 4.087.012,00
2027	R\$ 60.063.984,26	-R\$ 44.835.351,79	R\$ 15.228.632,47
2028	R\$ 77.734.961,04	-R\$ 51.029.873,45	R\$ 26.705.087,59
2029	R\$ 95.822.368,18	-R\$ 62.564.505,15	R\$ 33.257.863,03
2030	R\$ 105.968.879,68	-R\$ 74.417.876,31	R\$ 31.551.003,37
2026-2030	R\$ 382.458.286,56	-R\$ 271.628.688,10	R\$ 110.829.598,46

Fonte: CP 98/2025, Conitec.

15. DISCUSSÃO DO COMITÊ NA APRECIÇÃO FINAL

A deliberação concentrou-se na contraposição entre a relevância clínica da tecnologia e as incertezas econômicas, jurídicas e operacionais associadas à proposta apresentada pela empresa. As análises econômicas se basearam na concretização da cessão não onerosa de 30% dos frascos, o que tornaria o preço do frasco em R\$ 3.940,47, ainda que o preço oficial da proposta seja de R\$ 5.629,27 (inalterado após consulta pública). Contudo, a cessão não onerosa foi considerada um mecanismo incerto para compras realizadas pelo Ministério da Saúde, sendo considerado um condicionante com influência na avaliação econômica e de impacto orçamentário. Diante da impossibilidade de garantir essa cessão, prevaleceu o entendimento de que as análises deveriam considerar o preço integral do medicamento (R\$ 5.629,27), cenário no qual o impacto orçamentário acumulado em cinco anos se mostrou elevado, além de tornar a tecnologia não custo-efetiva segundo o limiar adotado.

A empresa foi questionada sobre a proposição de desconto real no preço do frasco, contudo, não realizou nova proposta de preço, reiterando que a melhor proposta comercial estava atrelada à cessão não onerosa. Logo, discutiu-se a necessidade de transparência nos preços praticados no âmbito do SUS, considerando que valores acordados na Conitec tornam-se públicos e referenciais para futuras negociações, o que inviabiliza estratégias baseadas em doações ou preços implícitos. Argumentou-se que propostas de cessão não onerosa acabam por mascarar o preço real da tecnologia e transferir o risco orçamentário ao sistema público, quando o esperado seria a apresentação de preços diretamente compatíveis com a realidade e a capacidade de financiamento do mercado brasileiro.

Apesar do reconhecimento do benefício clínico da tecnologia e de sua relevância terapêutica, prevaleceu a avaliação de que a incorporação exigiria redução objetiva de preço e parâmetros claros que assegurassem sustentabilidade e

previsibilidade do impacto orçamentário, especialmente diante da ampliação de indicação e do consequente aumento do número de pacientes elegíveis. Por fim, destacou-se a necessidade de sinalizar de forma clara às empresas que propostas baseadas em doações não deveriam ser consideradas nos cálculos econômicos, reforçando que futuras submissões deveriam se apoiar em preços transparentes, alinhados às regras do sistema público de saúde.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 26ª Reunião Extraordinária da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), realizada no dia 22 de janeiro de 2026, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do pertuzumabe em combinação com trastuzumabe para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial. A recomendação se baseou principalmente nas incertezas orçamentárias associadas à proposta da empresa, uma vez que o preço do frasco permaneceu inalterado e dependente de cessão não onerosa, condicionante considerado de aplicabilidade incerta. Foi assinado registro de deliberação Nº 1.083/2026.

17. REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Controle do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer; 2024.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. maio de 2024;74(3):229–63.
3. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023 a 2025 [Internet]. 2023 [citado 4 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>
4. Løyland B, Sandbekken IH, Grov EK, Utne I. Causes and Risk Factors of Breast Cancer, What Do We Know for Sure? An Evidence Synthesis of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Cancers. 20 de abril de 2024;16(8):1583.
5. Roheel A, Khan A, Anwar F, Akbar Z, Akhtar MF, Imran Khan M, et al. Global epidemiology of breast cancer based on risk factors: a systematic review. Front Oncol. 10 de outubro de 2023;13:1240098.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM [Internet]. [citado 4 de agosto de 2025]. Disponível em: tabnet.datasus.gov.br
7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. 2015.
8. Petrucelli N DM, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada em Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo econômico-industrial da Saúde. Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº17, de 25 de novembro de 2024.

- Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama. [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/ddt-carcinoma-de-mama_portaria-conjunta-n-5.pdf
10. Joe B BH. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer [Internet]. 2025 [citado 4 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?search=cancer%20de%20mama&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H3537371393
 11. Sikov, William BH. Neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer [Internet]. 2025 [citado 4 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-patients-with-her2-positive-breast-cancer?search=cancer%20de%20mama%20HER2&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
 12. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Brierley J. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Chichester: John Wiley & Sons, Incorporated; 2017. 1 p. (Uicc).
 13. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 10 de fevereiro de 2017;35(5):561–4.
 14. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1º de maio de 2021;39(13):1485–505.
 15. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 928. Pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha [Internet]. 2024 [citado 4 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20241029_relatorio_928_-pertuzumabe_trastuzumabe_camamametastatico.pdf
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 57, de 4 de dezembro de 2017. Torna pública a decisão de incorporar o pertuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme estabelecido pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde e condicionado à negociação de preço, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2017/portariasctie-57_2017_republicacao.pdf
 17. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Perjeta® (pertuzumabe) [Internet]. 2024. Disponível em: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/perjeta/Perjeta_Bula_Profissionais_da_Saude.pdf
 18. Huang L, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, et al. Neoadjuvant–adjuvant pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the randomized phase III PEONY trial. Nat Commun. 9 de março de 2024;15(1):2153.
 19. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. fevereiro de 2024;35(2):159–82.
 20. U.S. Food & Drug. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018.
 21. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021.

22. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* janeiro de 2012;13(1):25–32.
23. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* junho de 2016;17(6):791–800.
24. Shao Z, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 12 de março de 2020;6(3):e193692.
25. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* agosto de 2019;l4898–l4898.
26. Prasad M. Introduction to the GRADE tool for rating certainty in evidence and recommendations. *Clin Epidemiol Glob Health.* janeiro de 2024;25:101484.
27. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Ms; 2014. (ECOS: Economia da Saúde para Gestão do SUS).
28. Conte P, Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, von Minckwitz G, Mano MS, et al. Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer. *Cancer.* 2020;126(13):3132–9.
29. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* setembro de 2006;95(6):683–90.
30. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* abril de 2020;21(4):519–30.
31. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade. 2022; Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>.
32. NICE-National Institute for Health and Care Excellence-. Overview | Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane [Internet]. 2017 [citado 4 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta458>
33. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes.* dezembro de 2021;19(1):162–162.
34. Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goñi JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ.* março de 2019;20(2):205–16.
35. Ministério daSaúde. Diretrizes metodológicas: análise em impacto orçamentário; manual para o sistema de saúde do Brasil. Ms; 2011. (A. Normas e Manuais Técnicos).
36. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [citado 20 de junho de 2025]; Disponível em:

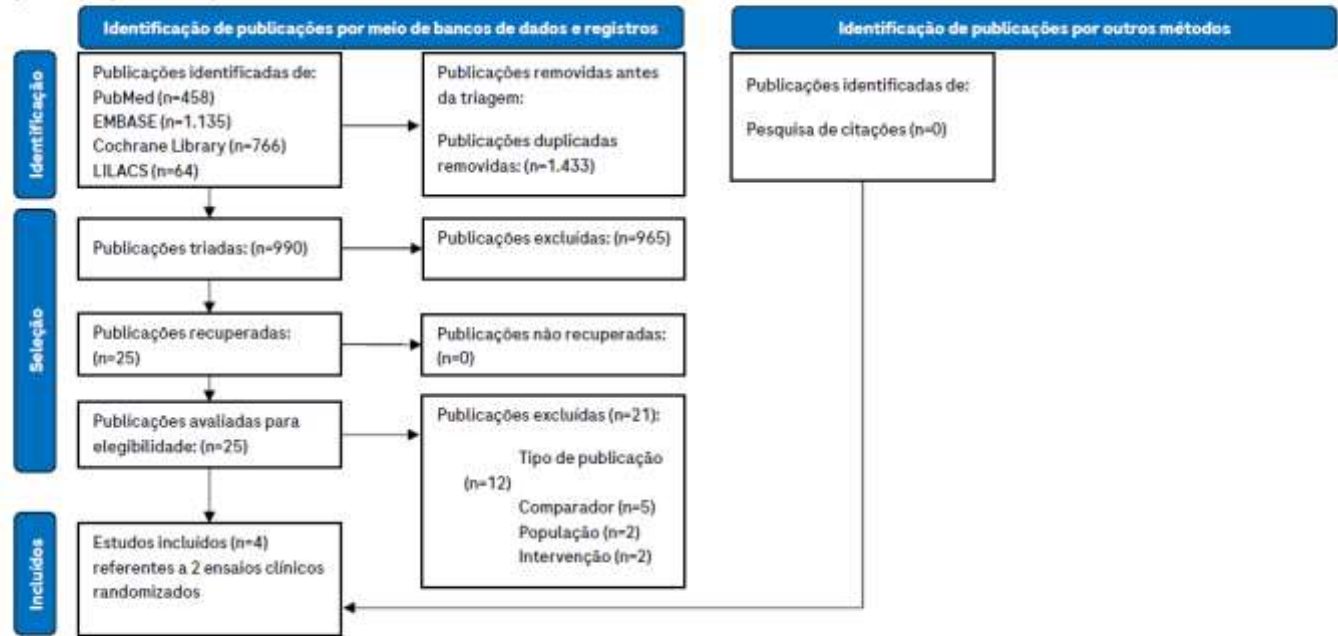
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>.

37. ClinicalTrials. Clinical Trials. [citado 7 de julho de 2025]; Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05346224>.
38. Clarivate Analytics C. Drug Report. 2025; Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
39. EMA – European Medicines Agency. Página Inicial da EMA. [citado 7 de julho de 2025]; Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
40. FDA - U.S. Food and Drug Administration. Página Inicial da FDA. [citado 7 de julho de 2025]; Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
41. CDA-AMC-Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada. Página Inicial da CDA. [citado 7 de julho de 2025]; Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
42. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Página Inicial do NICE. 7 de julho de 2025; Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
43. SMC. SMC2364. Pertuzumab and trastuzumab 600mg/600mg and 1,200mg/600mg solution for injection (Phesgo®). 2021.
44. SMC. SMC 2119. Pertuzumab 420mg concentrate for solution for infusion (Perjeta®). 2018.
45. INFARMED. PHESGO(PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB). 2023.
46. Haute Autorité de Santé. pertuzumab/trastuzumab. 2021.
47. 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.* janeiro de 2021;22(1):85–97.
48. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* setembro de 2013;24(9):2278–84.
49. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. *J Clin Oncol.* novembro de 2024;42(31):3643–51.
50. Fabbri A, Nelli F, Botticelli A, Giannarelli D, Marrucci E, Fiore C, et al. Pathologic response and survival after neoadjuvant chemotherapy with or without pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer: the Neoppearl nationwide collaborative study. *Front Oncol.* 27 de junho de 2023;13:1177681.

ANEXO 1 – Fluxograma de seleção dos estudos, realizado pelo demandante.



Figura 5. Fluxograma de seleção dos estudos:



Adaptado de Page et al. 2021 (88)

APÊNDICE 1 – Patentes do Pertuzumabe

Número do processo	25000.075272/2025-51
Demanda (tecnologia e condição clínica)	Pertuzumabe (Perjeta®)
Autoria	Munique Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)
	Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)
Declaração de conflito de interesses	Sem conflito de interesses.

PATENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 26 de agosto de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foram utilizadas as palavras chaves: ["Perjeta OR pertuzumab"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia Pertuzumabe (Perjeta®), foram identificados 5 (cinco) documentos patentários vigentes, porém os documentos das patentes números: PI0812603 e PI0905733 estão “*sub judice*” na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Patentes vigentes para a tecnologia Pertuzumabe (Perjeta®) depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de validade	Tipo de patente
PI0812603 “ <i>sub judice</i> ”	Composições formuladas para injeção intramuscular e usos de um éster de testosterona	Genentech, INC. (US)	08/07/2028	Processo ^(a)
PI0905733 “ <i>sub judice</i> ”	Pré-formulação, processo de formação de uma pré-formulação e uso da mesma	Genentech, INC. (US)	28/01/2029	Terapia biotecnológica ^(b) ; Formulação ^(c)
PI0518104	Artigo industrializado e uso de	Genentech, INC. (US)	15/06/2025	Novo uso ^(d)

	anticorpo HER2			
PI0516299	Formulação farmacêutica e uso de uma formulação farmacêutica	Genentech, INC. (US)	19/10/2025	Formulação ^(c)
BR112016012157	Construtos de ligação a antígenos específicos direcionados a HER2	Zymeworks BC INC. (CA)	27/11/2034	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(e) ; Combinação de Medicamentos ^(f) ; Formulação ^(c) ; Produto (Macromolécula) ^(g)

^(a)Processo - Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. ^(b)Terapia biotecnológica Divulgações de abordagens terapêuticas fora da terapia medicamentosa convencional (por exemplo, métodos para vacinação de DNA, vírus para entrega de genes, terapia celular) e com aplicação terapêutica direta. ^(c)Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. ^(d)Novo uso: Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). ^(e)Diagnóstico, Análise e Ensaio: Aplicações analíticas e diagnósticas. ^(f)Combinação de Medicamentos: Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. ^(g)Produto (Macromolécula): Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar nenhum composto químico novo. (FONTE: CORTELLIS¹)

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)⁶, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996⁶.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula⁷.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 26 de agosto de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 26 de agosto de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 26 de agosto de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 26 de agosto de 2025.

5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 26 de agosto de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 26 de agosto de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 26 de agosto de 2025.

APÊNDICE 2 – Estudos excluídos pelo NATS, após leitura na íntegra.

Autor ano	Título	Motivo da exclusão
Bianchini et al. 2015	Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial.	Desfecho inelegível
Bianchini et al. 2016	Baseline molecular markers and risk of distant relapse in the NeoSphere study	Tipo de publicação inelegível
Bianchini et al. 2017	Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer	Desfecho inelegível
Cai et al. 2022	Determining the Optimal (Neo)Adjuvant Regimen for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Regarding Survival Outcome: A Network Meta-Analysis	Tipo de estudo inelegível
Clark et al. 2021	Neoadjuvant T-DM1/pertuzumab and paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab for HER2(+) breast cancer in the adaptively randomized I-SPY2 trial	População inelegível
Duan et al. 2024	Peony exploratory analyses of biomarker changes: From baseline to surgical samples in patients with HER2+ breast cancer	Tipo de publicação inelegível
Eucetr et al. 2007	A randomised, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer	Tipo de publicação inelegível
Fazal et al. 2023	Pathologic Complete Response Achieved in Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy with Trastuzumab and Chemotherapy vs. Trastuzumab, Chemotherapy, and Pertuzumab: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials	Tipo de estudo inelegível
Gianni et al. 2011	Addition of pertuzumab (P) to trastuzumab (H)-based neoadjuvant chemotherapy significantly improves pathological complete response in women with HER2-positive early breast cancer: Result of a randomised phase II study (NEOSPHERE)	Tipo de publicação inelegível
Gianni et al. 2011	Neoadjuvant Pertuzumab (P) and Trastuzumab (H): Biomarker analyses of a 4-arm randomized phase II study (NeoSphere) in patients (pts) with HER2-Positive Breast Cancer (BC)	Tipo de publicação inelegível
Gianni et al. 2012	Adaptive immune system and immune checkpoints are associated with response to pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in the NeoSphere study	Tipo de publicação inelegível
Gianni et al. 2013	Cardiac safety of pertuzumab-and trastuzumab-based therapy:	Tipo de publicação

	Neosphere and tryphaena joint analysis	inelegível
Gianni et al. 2015	Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P)	Tipo de publicação inelegível
Gianni et al. 2012	Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): Biomarker analyses of a 4-arm randomized phase II study (NeoSphere) in patients (Pts) with HER2-positive breast cancer (BC)	Tipo de publicação inelegível
Gunasekara et al. 2022	Neoadjuvant Treatment with HER2-Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	Tipo de estudo inelegível
Liu et al. 2025	The optimal neoadjuvant treatment strategy for HR+/HER2+ breast cancer: a network meta-analysis	Tipo de estudo inelegível
Nagayama et al. 2013	A network meta-analysis assessing the comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer	Tipo de estudo inelegível
Nagayama et al. 2014	Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: A network meta-analysis	Tipo de estudo inelegível
Shao et al. 2019	Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive early or locally advanced breast cancer in the neoadjuvant setting: efficacy and safety analysis of a randomized phase III study in Asian patients (PEONY)	Tipo de publicação inelegível
Shao et al. 2023	Final analysis of the Phase III PEONY trial: longterm efficacy and safety of neoadjuvant-adjuvant pertuzumab or placebo, plus trastuzumab and docetaxel, in patients with HER2- positive early or locally advanced breast cancer	Tipo de publicação inelegível
Thill et al. 2012	Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial: Commentary	Tipo de publicação inelegível
Triulzi et al. 2018	The 41-gene classifier TRAR predicts response of HER2 positive breast cancer patients in the NeoSphere study	Tipo de publicação inelegível
Triulzi et al. 2022	The TRAR gene classifier to predict response to neoadjuvant therapy in HER2-positive and ER-positive breast cancer patients: an explorative analysis from the NeoSphere trial	Tipo de estudo inelegível
Villacampa et al. 2023	Landscape of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis	Tipo de estudo inelegível
Wang et al. 2020	Dual HER2 Blockade in Neoadjuvant Treatment of HER2+ Breast Cancer: A Meta-Analysis and Review	Tipo de estudo inelegível
Wang et al. 2024	The optimal neoadjuvant treatment regimen for HR+/HER2+ breast cancer: a network meta-analysis	Tipo de estudo inelegível
Wu et al. 2019	Comparative Efficacy and Tolerability of Neoadjuvant Immunotherapy Regimens for Patients with HER2-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis	Tipo de estudo inelegível
Yu et al. 2020	Dual HER2 Blockade versus a Single Agent in Trastuzumab-	Tipo de estudo inelegível

	Containing Regimens for HER2-Positive Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	
Yuan et al. 2025	Comparative Long and Short-Term Efficacy and Safety of Pertuzumab Plus Trastuzumab Versus Trastuzumab Monotherapy in Neoadjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials	Tipo de estudo inelegível
Zhang et al. 2021	Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: a network meta-analysis	Tipo de estudo inelegível

APÊNDICE 3 – Evidência complementar

Na etapa de triagem, o NATS identificou 14 estudos observacionais que respondiam aos critérios de elegibilidade, exceto pelo desenho do estudo, optando-se por realizar uma análise complementar. Os estudos eram na maioria coortes retrospectivas, com seguimento mínimo de 12 meses e máximo de 11 anos. Em todos os estudos a terapia neoadjuvante foi composta, no grupo intervenção, por pertuzumabe, trastuzumabe e taxano (docetaxel e paclitaxel) e no grupo comparador trastuzumabe e taxano (docetaxel e paclitaxel). Os quimioterápicos, em sua maioria incluíram antraciclina, ciclofosfamida e carboplatina. Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os efeitos desejáveis (RPC, SG, SLD e SLE) e indesejáveis (EA e EAG). As características dos estudos foram apresentadas no Quadro 1.

Efeitos desejáveis da tecnologia

A **RPC** foi avaliada em 12 estudos^{1-5,7,9-14} que demonstraram potencial benefício da adição do pertuzumabe no tratamento neoadjuvante do câncer de mama HER2 positivo em estado inicial. A avaliação da **SG** foi realizada por dois estudos^{2,7}, com 36 meses e 48 meses, demonstrando diferença favorável ao uso do pertuzumabe, significativa apenas para 48 meses (100% vs 85% $p<0,041$)⁷. A **SLD** foi avaliada em três estudos, com seguimento de 36 meses (86,1 % vs 83,1 %, $p<0,37$)¹² e 48 meses (84,3% vs 79,2% $p<0,182$)⁷ e não houve diferença entre os grupos. O seguimento de 60 meses demonstrou 49% mais SLD nas pacientes que receberam pertuzumabe com trastuzumabe (90% vs 95%) (HR=0,51 (IC 95% 0,32–0,82)¹³. A **SLE** foi avaliada em um estudo, aos 24 meses de seguimento, e demonstrou benefício com a adição do pertuzumabe (111,2 meses; IC de 95%: 107,5 a 114,9 vs 93,9 meses; IC de 95%: 88,5 a 99,2, $p<0,001$)¹.

Efeitos Indesejáveis da tecnologia

Os **EA** foram relatados em frequência (%) por seis estudos^{1,2,3,6,8,11}, sendo os mais frequentes diarreia, anemia, neutropenia, náuseas, vômitos, alopecia e fadiga. Os **EAG** foram relatados por quatro estudos^{1,2,6,11}, sendo a neutropenia, trombocitopenia e a febre com neutropenia os mais frequentes. Os eventos cardiovasculares foram relatados por seis estudos^{1-4,6,8,11} e a redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em 10% foi descrita em cinco estudos, tanto no grupo intervenção como no grupo comparador.

Quadro 1 – Características dos estudos observacionais, descritos na evidência complementar (n=14).

Estudos	Desenho (Período)	População	Protocolo (Neoadjuvante)	Intervenção e Comparador	Resultados de Interesse
Bilici, 2003 ¹ 21 Centros, Turquia	Coorte retrospectiva (2015-2021)	Mulheres com câncer de mama, HER2 positivo (n=1528)	Trastuzumabe (8 mg/kg dose de ataque seguido por 6 mg/kg) a cada 3 semanas	Pertuzumabe + Trastuzumabe + Taxano (n=577)	RPC: 383 (66,4%) vs 540 (56,8%) p<0,001 SLE em 24 meses: com RPC = 111,2 meses (IC de 95% 107,5 a 114,9]) vs sem RPC = 93,9 meses (IC de 95% 88,5 a 99,2) p<0,001 EA: diarreia (27,0% vs 16,0%); infecção do trato respiratório superior (14,9% vs 12,7%) e dor de cabeça (14,0% vs 11,7%) EAG: neutropenia (0,7% vs 1,7%) e edema periférico (0,5% vs 1,2%), nenhum EC observado
			Pertuzumabe (840mg dose de ataque seguido por 420 mg) a cada 3 semanas	Trastuzumabe + Taxano (n = 951)	
NeoPowER (Canino, 2024) ² 5 Centros, Itália	Observacional, retrospectivo, multicêntrico (2016-2022)	Pacientes ≥ 18 anos, ECOG 0 ou 1; câncer de mama operável, localmente avançado ou inflamatório, HER2 positivo (n=260)	Trastuzumabe (dose de ataque de 8 mg/kg, seguido por 6 mg/kg durante 21 dias (ou 4 mg/kg dose de ataque seguido por 2 mg/kg semanal).	Pertuzumabe + Trastuzumabe + Taxano (docetaxel ou paclitaxel) (n=126)	RPC: 46% vs 40% (OR = 1,24, IC de 95% 0,76 a 2,03 SG (3 anos): 100% vs 93,8% (IC de 95% 92,7 a 99,5, p<0,390) EA: diarreia (20% vs 17%), anemia (13% vs 17%) e neutropenia (12% vs 15%) EAG: neutropenia (8,5% vs 10%). Três pacientes apresentaram redução da FEVE, sendo que todos receberam antraciclinas.
			Pertuzumabe (dose de ataque de 840 mg, seguido por 420 mg durante 21 dias); taxano	Trastuzumabe + Taxano (docetaxel ou paclitaxel) (n=134)	
Cheng, 2022 ³ 40 Hospitais, China	Observacional, retrospectivo, multicêntrico (2019-2020)	Pacientes diagnosticados precocemente com câncer de mama, HER2 positivo invasivo (n=1032)	Não relatado	Taxano + carboplatina + trastuzumabe + pertuzumabe Taxano + trastuzumabe + pertuzumabe Antraciclinas + ciclofosfamida, taxano + trastuzumabe+ pertuzumabe (n=560) Taxano + carboplatina + trastuzumabe Taxano + trastuzumabe Antraciclinas + ciclofosfamida, seguido por taxano + trastuzumabe Taxano + ciclofosfamida + trastuzumabe (n=472)	RPC: 57,9% (324/560) vs 34,5% (163/472), p<0,001 EA: neutropenia (31,2%), alopecia (25,9%); náusea e vômito (22,1%), diarreia (20,2%). Não foram observados eventos cardiovasculares.
Diaz-Acedo, 2020 ⁴ Hospital Especializado, Espanha	Observacional, retrospectivo (2015-2018)	Pacientes com câncer de mama, HER2 positivo (n=23)	Não relatado	Pertuzumabe + Trastuzumabe + (docetaxel, carboplatina, epirrubicina, ciclofosfamida + docetaxel e outros de eficácia equivalente) (n=10)	RPC: 70% vs 30,8% EAG: Dois pacientes (um em cada grupo) apresentaram redução da FEVE >10%

Estudos	Desenho (Período)	População	Protocolo (Neoadjuvante)	Intervenção e Comparador	Resultados de Interesse
Diaz-Redondo, 2019 ⁵ 8 Hospitais, Espanha	Coorte prospectiva (não relatado)	Pacientes com câncer de mama, HER2 positivo (n=254)	Não relatado	Trastuzumabe + (docetaxel + carboplatina) (n=13)	RPC: 61% vs 39%, p<0,001
				Pertuzumabe + Trastuzumabe + (taxanos com ou sem antraciclina) (n=122)	
Neopearl (Fabri, 2023) ⁶ 17 Centros de Oncologia, Itália	Observacional, retrospectivo, multicêntrico (2014-2021)	Pacientes ≥18 anos, com câncer de mama HER2 positivo, invasivo, histologicamente confirmado, com doença localizada (n=271)	Trastuzumabe (8 mg/kg dose de ataque seguida por 6 mg/kg a cada ciclo de 21 dias ou 4 mg/kg dose de ataque seguida por 2mg/kg semanalmente)	Trastuzumabe + (taxanos com ou sem antraciclina) (n=132)	EA: diarreia (28,5% vs 35,1%), anemia (28,5% vs 39,6%) e neutropenia (21,9% vs 47,0%) EAG: neutropenia (5,1% vs 15,7%), trombocitopenia (0,7% vs 1,5%), redução da FEVE (10,2% vs 7,5%)
				Pertuzumabe + Trastuzumabe + Taxano (docetaxel ou paclitaxel) (n=137)	
Hung, 2022 ⁷ Hospital, Taiwan	Coorte retrospectiva (2010-2018)	Mulheres com câncer de mama, HER2 positivo, localmente avançado (n=147)	Trastuzumabe 8 mg/kg no primeiro ciclo e 6 mg/kg nos ciclos seguintes. Pertuzumabe 840 mg no primeiro ciclo e 420 mg nos ciclos seguintes	Trastuzumabe + Taxano (docetaxel ou paclitaxel) (n=134)	RPC: 63,5% vs 43,2%, p = 0,019 SLD (4 anos): 84,3% vs 79,2%, p<0,182 SG (4 anos): 100% vs 85%, p<0,041
				Pertuzumabe + Trastuzumabe + (antraciclina (também Epirubicina ou Pegylated-liposomal Doxorubicin (PLD) e Ciclofosfamida, seguido Docetaxel) (n=52)	
Hussain, 2018 ⁸ Hospital, Paquistão	Observacional, retrospectivo (2013-2016)	Mulheres pós-menopausa, com 65 anos ou mais, com câncer de mama, HER2 positivo, estágio 1-3 (n=45)	Trastuzumabe (8mg/kg no primeiro dia a cada 21-dias de ciclo que foi ajustado para 6mg/kg no Ciclo 2 e depois ajustado para 6mg/kg no Ciclo 3 até 6) Pertuzumabe (840mg no ciclo 1 e depois 420mg nos ciclos 2 até 6)	Trastuzumabe + (antraciclina (também Epirubicina ou PLD e Ciclofosfamida, seguido por Docetaxel) (n=95)	EA: fadiga leve (34% vs 36%), diarreia (48% vs 49%) e febre (12% vs 13%), náusea moderada (8% vs 7%), anorexia (16% vs 21%); EC: Nenhum evento sintomático. Redução FEVE 10% em 2% dos pacientes vs redução FEVE 8% em 1% dos pacientes.
				Taxanos + carboplatina + Pertuzumabe + Trastuzumabe (n=22)	
				Taxanos + carboplatina + Trastuzumabe	

Estudos	Desenho (Período)	População	Protocolo (Neoadjuvante)	Intervenção e Comparador	Resultados de Interesse
Murthy, 2018 ⁹ Cancer Center, EUA	Coorte Retrospectivo (2005-2016)	Pacientes com câncer de mama invasivo, HER2-positivo, estágio 2 a 3, confirmado histologicamente (n=977)	Trastuzumabe em dose de ataque de 8mg/kg seguida de dose de manutenção de 6mg/kg a cada três semanas	(n=23) Pertuzumabe + Trastuzumabe + taxano (docetaxel, carboplatina; paclitaxel, 5-fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida doxorrubicina e ciclofosfamida; docetaxel e carboplatina) (n=31)	RPC: 59% vs 46%, OR=1,7 (IC de 95% 1,21 a 2,37, p<0,0021). Após ajuste multivariado: OR=2,25 (IC de 95% 1,08 a 4,73, p<0,032)
			Pertuzumabe em dose de ataque de 840mg seguida de dose de manutenção de 420mg a cada três semanas	Trastuzumabe + taxano (docetaxel, carboplatina; paclitaxel, 5-fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida doxorrubicina e ciclofosfamida; docetaxel e carboplatina) (n=807)	
Onur, 2024 ¹⁰ Hospital, Turquia	Coorte retrospectivo (2014-2018)	Pacientes ≥18 anos; câncer de mama invasivo, HER2-positivo confirmado histologicamente; estágio clínico T1–T4 e N0–N3 (n=234)	Trastuzumabe dose de ataque de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg a cada três semanas	Pertuzumabe + Trastuzumabe + antraciclina e taxanos (n=155)	RPC: 61,2% vs 41,7, p<0,002
			Pertuzumabe em dose de ataque de 840 mg seguida de 420 mg a cada três semanas	Trastuzumabe + antraciclina e taxanos (n=79)	
Penã, 2021 ¹¹ Hospital, Espanha	Coorte prospectiva (2017-2020)	Pacientes ≥18 anos, câncer de mama invasivo, HER2-positivo confirmado histologicamente (n=78)	Trastuzumabe em dose de ataque de 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg.	Pertuzumabe + Trastuzumabe + antraciclina e taxanos (n=39)	RPC: 69,23% vs 25,64%, OR=2,272, p<0,002 EA: diarreia (33,34% vs 33,32%), neutropenia (15,38% vs 23,08%), náusea/vômitos (38,46% vs 30,78%), mucosite (58,98% vs 41,02%), neutropenia febril (25,64% vs 33,34%). Eventos cardiovasculares (0% vs 7,7%)
			Pertuzumabe dose de ataque de 840 mg seguido de 420 mg nos ciclos subsequentes	Trastuzumabe + antraciclina e taxanos (n=39)	
Sharaf, 2025 ¹² 2 Centros, Jordânia	Coorte retrospectiva (2014-2021)	Pacientes ≥ 18 anos, com câncer de mama HER2-positivo, em estágio inicial		Pertuzumabe + Trastuzumabe + doxorrubicina + ciclofosfamida e docetaxel (n=313)	RPC: 46,6% vs 39,8 %, p<0,15 SLD (em 3 anos): 86,1 % vs 83,1 %, p<0,37

Estudos	Desenho (Período)	População	Protocolo (Neoadjuvante)	Intervenção e Comparador	Resultados de Interesse
		(n=484)		Trastuzumabe + antraciclina seguida de docetaxel (n= 171)	
van der Voort, 2022 ¹³ Centro, Amsterdã	Coorte retrospectiva (2013-2016)	Pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante baseada em Trastuzumabe para câncer de mama, HER2-positivo, em estágio 2 a 3 (n=1124)	Não relatado	Pertuzumabe + Trastuzumabe + antraciclina e taxanos (n=453) Trastuzumabe + antraciclina e taxanos (n=671)	RPC: 65% vs 41%; OR ajustado= 2,91; IC de 95% 2,20 a 3,94 SLD (5 anos): 95% (IC de 95% 92,5% a 96,6%) vs 90% (IC de 95% 88,2% a 92,7%), HR=0,51 (IC de 95% 0,32 a 0,82)
Zhu, 2022 ¹⁴ Hospital, China	Coorte retrospectiva (2014-2021)	Mulheres de 18 a 70 anos; ECOG 0–1; HER2 positivo, câncer de mama em estágio inicial ou localmente avançado (n=545)	Trastuzumabe em dose de ataque de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg de manutenção no dia 1 de cada ciclo de 21 dias. Pertuzumabe em dose de ataque de 840 mg seguido de 420 mg de manutenção no dia 1 de cada ciclo de 21 dias.	Docetaxel + carboplatina + trastuzumabe + pertuzumabe (n=198) Docetaxel + carboplatina + trastuzumabe (n= 63) Docetaxel + carboplatina + trastuzumabe + pirotinibe (n= 284)	RPC: 56,6% vs 32,7% vs 55,6%

Legenda: RPC - resposta patológica completa (RPC), SLE - sobrevida livre de eventos, SLD - sobrevida livre de doença, SG – sobrevida global, EA - eventos adversos, EAG - eventos adversos graves, eventos cardiovasculares, HER2 - receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), FEVE - fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE).

