

Pertuzumabe para o tratamento do
câncer de mama HER2-positivo
metastático em primeira linha
de tratamento associado ao
trastuzumabe e docetaxel

Nº 319

Dezembro/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS. Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pertuzumabe associado ao trastuzumabe em quimioterapia

Indicação: Câncer de mama metastático HER2+

Demandantes: Fabricante Roche e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Contexto: O câncer de mama é o câncer mais incidente nas mulheres no mundo e sua incidência tem crescido devido ao aumento da expectativa de vida, urbanização e adoção de determinados estilos de vida, como modificações na dieta e na atividade física. O câncer de mama tem seu comportamento e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento. Os fatores de risco levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos. As implicações prognósticas desse câncer têm relação com o status de receptores - estrogênio, progesterona e o Receptor de Fator de Crescimento Epidérmico do Tipo 2 (HER2). De 15 a 20% dos casos de câncer de mama apresentam superexpressão da proteína HER2, codificada pelo gene ERBB2, que é a condição de pior prognóstico, já que confere à célula tumoral comportamento agressivo com aumento do crescimento e proliferação, maior capacidade invasiva e de metastatização. A sobrevida média após o diagnóstico deste tipo de câncer varia de 18 a 24 meses, mas pode ser 50% menor para pacientes com superexpressão de HER2. A definição de câncer de mama metastático inclui a presença da doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais de drenagem linfática. A sua disseminação pode ocorrer através da via linfática, sanguínea ou por extensão direta do tumor. Em mulheres com câncer de mama metastático HER2-positivo, o tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o prolongamento da sobrevida, usando terapias que incluem quimioterapia (QT), hormonioterapia, além de medicações alvo.

Pergunta: O uso de pertuzumabe associado ao trastuzumabe e à quimioterapia já oferecida pelo SUS é eficaz, seguro e custo-efetivo para a primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+ comparado às terapias atualmente disponíveis no SUS?

Evidências Científicas: Apenas um ensaio clínico de fase III publicado avaliou o uso do pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+. O estudo indica que a associação possibilita uma sobrevida global (SG) de 56,5 meses e que a introdução do pertuzumabe ao tratamento feito com trastuzumabe e docetaxel possibilita um aumento de SG de 15,7 meses. O perfil de



segurança apresenta-se similar ao da associação de docetaxel e trastuzumabe. O uso de trastuzumabe + QT foi associado a uma melhora na SG em relação à QT sozinha. Estudos que utilizaram taxanos (docetaxel ou paclitaxel) como QT associados ou não ao trastuzumabe também demonstram melhora na SG com a associação do trastuzumabe. O perfil de efeitos adversos do trastuzumabe preocupa pelo aumento no risco de eventos cardíacos graves.

Avaliação Econômica: Ambos os demandantes apresentaram dados de razão de custo-efetividade incremental que, quando utilizados com um horizonte temporal adequado, de aproximadamente 10 anos, indicam que a associação pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel não é custo-efetiva para o tratamento de pacientes no SUS, mesmo quando utilizado o limiar muito elevado de três vezes o PIB *per capita* proposto (SBOC: R\$ 343.151,78 /ano de vida extra no cenário-base e R\$ 150.124,40 /ano de vida extra para a avaliação adotando os descontos negociados com o fabricante; Roche: R\$ 260.440,00 /ano de vida extra num horizonte temporal de 10 anos).

Impacto orçamentário: Ambos os demandantes apresentaram valores de impacto orçamentário para a introdução do medicamento no SUS; variando de 534 milhões de reais no estudo da SBOC para 885 milhões no estudo da Roche em cinco anos. O estudo da Roche, no entanto, calcula um cenário alternativo no qual o impacto orçamentário, descontando os custos relacionados à judicialização da saúde, seria de 201 milhões de reais em cinco anos.

Experiência Internacional: O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e o *Haute Autorité de Santé* (HAS) da França recomendam o uso do pertuzumabe em combinação com o trastuzumabe e docetaxel para pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático. O *Pan-Canadian Oncology Drug Review* (PCO) do Canadá recomenda o financiamento do pertuzumabe associado ao trastuzumabe e taxano, desde que os preços dos medicamentos fossem ajustados a um limiar de custo-efetividade aceitável. Já o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia e o *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCP) da Irlanda não recomendam o uso do pertuzumabe.

Considerações finais: A associação do pertuzumabe ao trastuzumabe e docetaxel para o tratamento de mulheres com câncer de mama metastático HER2+ com IHQ 3+ ou FISH+ foi considerada eficaz e segura. As avaliações econômicas indicam que o medicamento não é custo-efetivo quando comparado à quimioterapia no Brasil. A análise de impacto orçamentário indica a necessidade de investimentos de altos valores. O alto preço de venda do pertuzumabe é o principal parâmetro que influencia desfavoravelmente a relação de custo-efetividade da associação. A negociação de preços com o fabricante poderia ser uma alternativa no sentido



de possibilitar o acesso ao medicamento pelos pacientes do SUS. Nenhum dos demandantes incluiu nas suas análises uma avaliação de custo de oportunidade. Essa avaliação é de extrema importância, pois poderia indicar qual o melhor emprego dos investimentos financeiros em vistas aos benefícios para a população, a incorporação da nova tecnologia terapêutica ou ações alternativas como, por exemplo, a melhora do diagnóstico precoce do câncer de mama.

Recomendação preliminar da CONITEC: Na discussão entre os membros do Plenário foram considerados os seguintes pontos: a maioria dos pacientes no principal estudo apresentado era virgem de tratamento com trastuzumabe; o perfil dos pacientes incluídos no estudo é diferente do perfil dos pacientes na vida real; a incorporação do pertuzumabe não se mostrou custo-efetiva e com grande impacto orçamentário ao sistema de saúde. Assim, os membros do Plenário da CONITEC, em sua 53ª reunião ordinária recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar não favorável à incorporação do pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel no tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento.

Consulta Pública: Na consulta pública do relatório de recomendação inicial do pertuzumabe foram recebidas 208 contribuições técnico-científicas e 427 contribuições de experiência ou opinião, sendo a maioria discordante da recomendação inicial da CONITEC. O demandante apresentou análise estratificada do estudo pivotal do pertuzumabe, mostrando os resultados separadamente para as pacientes com metástases visceral e não visceral; as pacientes com metástase visceral representaram 80% do total da população do estudo e tiveram mediana de sobrevida de 20,8 meses. Além disso, o demandante apresentou sua proposta de transferência de tecnologia para a produção do pertuzumabe no Brasil, aceita pelo Ministério da Saúde. Os membros do Plenário discutiram que as pacientes que mais se beneficiariam da incorporação do pertuzumabe seriam as pacientes com metástases viscerais, que apresentam doença mais grave e que, portanto o medicamento deveria ser incorporado para esse subgrupo de pacientes. O Plenário da CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para retificar sua recomendação inicial, desde que haja negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento e propôs que o preço máximo permitido para a incorporação do pertuzumabe fosse baseado no valor terapêutico pago pela adição do trastuzumabe à terapia padrão.

Deliberação Final: Os membros da CONITEC deliberaram por recomendar a incorporação no SUS do pertuzumabe para 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.



Decisão: Incorporado pertuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, segundo Portaria SCTIE/MS nº 57, de 4 de dezembro de 2017.



SUMÁRIO

1. A DOENÇA	10
1.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	10
1.2. Tratamento de câncer de mama metastático	11
2. TECNOLOGIA AVALIADA	11
2.1. Estimativa do custo do tratamento	12
2.2. Propriedades farmacocinéticas.....	13
2.3. Comparador	14
3. EFICÁCIA, SEGURANÇA E CUSTO-EFETIVIDADE DO PERTUZUMABE.....	15
3.1. COMPARAÇÃO 1: pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel versus placebo + trastuzumabe + docetaxel	17
3.2. COMPARAÇÃO 2: trastuzumabe + docetaxel vs. docetaxel.....	22
3.3. COMPARAÇÃO 3: trastuzumabe + QT vs. QT.....	24
4. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS APRESENTADOS PELOS DEMANDANTES	26
4.1. Análise de eficácia e segurança.....	26
4.2. Análise de custo-efetividade.....	29
4.3. Análise de impacto orçamentário.....	33
4.4. Recomendações.....	34
5. EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS.....	35
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	37
8. CONSULTA PÚBLICA.....	37
8.1. Contribuições sobre experiência ou opinião	37
8.2. Contribuições técnico-científicas	39
8.3. Avaliação global das contribuições pelo Plenário da CONITEC.....	49
9. DELIBERAÇÃO FINAL	50
10. DECISÃO	50
11. REFERÊNCIAS	50
APÊNDICES	54



1. A DOENÇA

1.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de mama é o câncer mais incidente nas mulheres no mundo e sua incidência está cada vez mais elevada devido ao aumento da expectativa de vida, aumento da urbanização e adoção de determinados estilos de vida, como modificações na dieta e na atividade física (FEBRASGO, 2001). Estima-se que, em 2025, haverá 19,3 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo (WHO, 2013). No Brasil, em 2016, eram esperados 57.960 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2015). De acordo com a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (2001), todos os cânceres de mama têm origem genética, porém 90%-95% deles são esporádicos, ou seja, não-familiares, originários de mutações somáticas que se verificam durante a vida.

O câncer de mama normalmente não produz nenhum sintoma quando o tumor ainda é pequeno. Este pode ser percebido em fases iniciais, quando se passa a perceber nódulos ou tumores no seio. Outros sinais e sintomas observados incluem pele da mama avermelhada, retraída ou parecida com casca de laranja, alterações no mamilo, saída anormal de líquido das mamas, além de nódulos palpáveis na axila ou no pescoço. A detecção desta patologia em fase precoce é de fundamental importância, sendo essencial o conhecimento, pela mulher, do que é normal em seu corpo e as prováveis alterações suspeitas de câncer de mama (INCA, 2015). Quando a avaliação clínica ou de imagem chega a uma suspeita de câncer, procede-se com uma análise microscópica do tecido mamário para um diagnóstico definitivo e para determinar se a doença é *in situ* ou invasivo e lobular ou ductal (THE AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

A prática de atividades físicas regulares, alimentação saudável e controle do peso possibilitam uma redução de aproximadamente 30% do risco de desenvolver a doença. A prevenção contribui para a redução do risco de desenvolver o câncer de mama. No entanto, a detecção precoce é fundamental para melhora da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Nos países desenvolvidos, a sobrevida em cinco anos vem aumentando para cerca de 85%, ao passo que em países como Malásia, Índia, Mongólia e África do Sul esse valor é de menos de 70% a 53%. Na América do sul, especialmente no Brasil, a sobrevida em cinco anos das portadoras da doença aumentou nos períodos de 1995 a 1999 e 2005 a 2009 de 78% para 87%. Apesar de ser um câncer de relativo bom prognóstico, a taxa de mortalidade ainda



continua alta no Brasil, sendo em torno de 14 óbitos a cada 100 mil mulheres em 2013, uma vez que a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados em grande parte dos pacientes (INCA, 2015).

1.2. Tratamento de câncer de mama metastático

O câncer de mama tem seu comportamento e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento. Os fatores de risco levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos (BRASIL, 2015). As implicações prognósticas desse câncer têm relação com o status de receptores - estrogênio, progesterona e o Receptor de Fator de Crescimento Epidérmico do Tipo 2 (HER2). De 15 a 20% dos casos de câncer de mama apresentam superexpressão da proteína HER2, codificada pelo gene ERBB2, que é a condição de pior prognóstico, já que confere à célula tumoral comportamento agressivo, com aumento do crescimento e proliferação, maior capacidade invasiva e de metastatização (SLAMON *et al.*, 1989). A sobrevida média após o diagnóstico deste tipo de câncer varia de 18 a 24 meses, mas pode ser 50% menor em pacientes com superexpressão de HER2 (WOLFF *et al.*, 2007; SAUTER *et al.*, 2009).

A definição de câncer de mama metastático inclui a presença da doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais de drenagem linfática. A sua disseminação pode ocorrer através da via linfática, sanguínea ou por extensão direta do tumor (BRASIL, 2015). Em mulheres com câncer de mama metastático HER2-positivo, o tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o prolongamento da sobrevida, usando terapias que incluem quimioterapia, hormonioterapia, além de medicações alvo (THERIAULT *et al.*, 2013).

2. TECNOLOGIA AVALIADA

Pertuzumabe (Perjeta[®]) é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que age no receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Diferentemente do trastuzumabe, o pertuzumabe inibe a sinalização intracelular iniciada por ligante, através do bloqueio da heterodimerização com HER3. Essa inibição pode resultar em parada de crescimento celular e apoptose. Além disso, o pertuzumabe é um mediador de citotoxicidade dependente de anticorpos, ou seja, ele ocasiona a lise de células-alvo cujas superfícies das membranas foram recobertas por anticorpos específicos. Embora o pertuzumabe



isoladamente iniba a proliferação de células tumorais humanas, estudos pré-clínicos sugeriram que a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em células cancerígenas, que expressam níveis elevados de proteína HER2, está associada com uma atividade antitumoral mais significativa (ALVAREZ & HORTOBAGYI, 2013). Nahta e colaboradores (2004) observaram que a combinação de trastuzumabe e pertuzumabe resulta em uma perda de até 60% das células cancerígenas, enquanto as drogas individuais, nessas mesmas doses, não conseguem alterar a sobrevivência celular. Essa combinação, associada ao docetaxel, mostrou ainda ser capaz de prolongar a sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo (BASELGA *et al.*, 2012).

Em novembro de 2013, a Agência de Nacional Vigilância Sanitária (ANVISA) registrou o uso do pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e docetaxel para pacientes com câncer de mama HER-2 positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido tratamento prévio com medicamentos anti-HER-2 ou quimioterapia para doença metastática. O pertuzumabe está disponível em uma única apresentação, embalagem com um frasco-ampola contendo 14 mL de solução (420 mg/14 mL). Para sua administração, o fabricante recomenda uma dose de ataque de 840 mg em infusão intravenosa durante 60 minutos com repetição, a cada 3 semanas, com uma dose de 420 mg de manutenção, administrada por um período de 30 a 60 minutos.

2.1. Estimativa do custo do tratamento

Para estimar o custo do tratamento com trastuzumabe + pertuzumabe foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na Anvisa e seus preços pagos pelo MS e propostos pela Roche. O quadro a seguir apresenta as estimativas de custo mensal e anual considerando as diversas apresentações disponíveis.



Quadro 1: Comparação entre os preços dos medicamentos disponíveis para o tratamento de câncer de mama metastático

Medicamento	Preço	Esquema posológico ^a	Custo mensal (R\$)	Custo anual (R\$)
Pertuzumabe 420 mg	8.398,68 ^d	1 frasco-ampola a cada 3 semanas	12.164,75	145.977,10
Pertuzumabe 420 mg (50% de redução proposto pela Roche)	4.199,34 ^e	1 frasco-ampola a cada 3 semanas	6.082,38	72.988,53
Trastuzumabe 150 mg	989,40 ^c	2 mg/kg corpóreo semanalmente (120 mg)	3.533,57	42.402,84
Docetaxel 1 mg ^b	21,65 ^b	100 mg/m ² a cada 3 semanas (162,2 mg) em monoterapia	3.511,63	60.868,25
		75 mg/m ² a cada 3 semanas em terapia combinada (121,7)	2.634,81	45.670,04

^aOs cálculos de posologia consideraram mulheres com peso corpóreo de 60 kg e altura de 1,60 m. Logo, com uma superfície corporal de 1,622 m².

^bFoi utilizado o preço médio do miligrama do docetaxel de acordo com as dez apresentações registradas na CMED, uma vez que não foi encontrado registro de preço desse medicamento no Banco de Preços em Saúde.

^cFonte: DOU 26/04/2016

^dFonte: Roche – CMED – 07/2016

^ePreço incorporando desconto de 50% proposto pela Roche.

2.2. Propriedades farmacocinéticas

De acordo com a bula do fabricante do pertuzumabe (Perjeta[®]), o *clearance* (CL) não foi alterado em doses de pertuzumabe variando de 2-25 mg/kg. A análise farmacocinética (PK) realizada identificou um CL mediano de 0,235 L/dia e a meia-vida mediana foi de 18 dias, também sugerindo que não há diferenças de PK com base na idade, sexo e etnia (japonesa *versus* não japonesa). O CL diminuiu nos pacientes com maiores concentrações basais de albumina e aumentou em pacientes com maior peso corpóreo. De acordo com a bula, sua administração deve ser feita por via intravenosa, sendo o volume de distribuição do compartimento central (V_c) e periférico (V_p), em um paciente típico, de 3,11 L e 2,46 L, respectivamente. O Perjeta[®], segundo o fabricante, pode ocasionar alopecia e neutropenia, sendo essas as reações adversas mais comumente observadas (>50%). Já as reações adversas



consideradas graves (graus 3-4 do NCI-CTCAE versão 3) mais comuns foram neutropenia, neutropenia febril e leucopenia.

2.3. Comparador

As opções utilizadas no tratamento do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local, além do tratamento medicamentoso sistêmico, incluindo quimioterapia e hormonioterapia. O tratamento sistêmico pode ser usado como neoadjuvante ou como adjuvante - após cirurgia e radioterapia. Todas as modalidades terapêuticas combinadas podem ter intenção curativa ou paliativa, além do objetivo paliativo das formas isoladas (BRASIL, 2015).

Os pacientes que apresentam qualquer grau de positividade no resultado do exame de imuno-histoquímica (IHQ) para receptores hormonais devem receber hormonioterapia adjuvante ou paliativa, exceto nos casos em que haja contra-indicação absoluta (BRASIL, 2015). Nas situações em que o status do HER-2 tumoral é categorizado como positivo em duas ou três cruzes ao exame de IHQ, está indicada a terapia direcionada ao receptor HER-2. Esta categorização deve ser confirmada pelo exame, por técnica molecular, com razão de amplificação maior que dois (CLARKE *et al.*, 2005). Vale destacar que a quantificação/amplificação do HER-2 não se aplica para a confirmação do exame por IHQ com resultado de uma cruz, sendo este resultado negativo.

2.3.1. Quimioterapia

Mesmo sem haver perspectiva de cura, muitos dos pacientes com câncer de mama metastático conseguem um aumento da sobrevida com o tratamento sistêmico. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente dois anos, mas pode variar, dependendo da localização da(s) metástase(s), de poucos meses a muitos anos (ESMO, 2003). De acordo com a Portaria Nº 1.008, de 30 de setembro de 2015, não há um consenso a respeito da melhor conduta terapêutica para esses pacientes, além de não existir também diretrizes que definam um tratamento específico. Existem, entretanto, alguns consensos que auxiliam na seleção da melhor conduta de tratamento a ser seguida em cada situação.

A quimioterapia pode ser administrada como agente único ou em combinação. O tratamento combinado deve ser utilizado em pacientes que precisam de resposta objetiva



rápida, visto que este proporciona maior toxicidade. Em geral, os pacientes são quase sempre submetidos à monoterapia (NORRIS *et al.*, 2000; BRASIL, 2015). O tempo de uso da quimioterapia é controverso. Alguns autores defendem que a “quimioterapia de manutenção” pode prolongar a sobrevida livre progressão (SLP), entretanto, relatam que esta não altera a sobrevida global (SG) (GUCALP *et al.*, 1994; SEKINE & TAKAMI,1998). Em pacientes com doença anteriormente responsiva e lentamente progressiva, com receptores hormonais fortemente positivos, pode-se utilizar uma terceira linha hormonal, de forma a preservá-los dos efeitos adversos provenientes da quimioterapia (BRASIL, 2015).

3. EFICÁCIA, SEGURANÇA E CUSTO-EFETIVIDADE DO PERTUZUMABE

A partir da demanda do fabricante (Roche) e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) pela incorporação do pertuzumabe associado ao trastuzumabe e quimioterapia (QT) para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+ em primeira linha, foi realizada uma revisão de literatura com o objetivo de analisar as evidências científicas disponíveis. A pergunta da pesquisa foi composta através do método PICOTS (**Quadro 2**) e descrita como: “o uso de pertuzumabe associado a trastuzumabe e quimioterapia é eficaz, seguro e custo-efetivo para a primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+ comparado às terapias atualmente disponíveis no SUS?”. A partir dessa pergunta, realizou-se uma busca na literatura considerando estudos publicados até dezembro de 2016, utilizando as bases de dados Medline (via Pubmed), Lilacs (via BVS), CRD e The Cochrane Library. As estratégias de busca utilizadas estão descritas no **Apêndice 1**.



Quadro 2. Estruturação da pergunta no formato PICOTS (*population, intervention, comparison, outcome, timing e study*) do Parecer Técnico-Científico.

P – População	Pacientes com câncer de mama metastático HER+.
I – Intervenção	Pertuzumabe + trastuzumabe + QT
C - Comparação	Terapias utilizadas atualmente no SUS (QT).
O – Outcomes (Desfechos)	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, segurança e qualidade de vida.
T – Timing (Tempo)	Primeira linha de tratamento.
S - Desenho do estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas completas.

Foram incluídos 11 artigos, sendo nove ensaios clínicos randomizados referentes a um estudo (CLEOPATRA), uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e um estudo econômico. Não foram encontrados estudos que utilizavam o pertuzumabe + trastuzumabe para tratamento de câncer de mama metastático HER2+ associados a outro quimioterápico que não o docetaxel. Não foi encontrada, ainda, análise que comparasse a quimioterapia isolada com a associação de pertuzumabe + trastuzumabe + QT. Dessa forma, outra análise comparando o uso de trastuzumabe + QT *versus* QT para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+ teve que ser incluída para permitir a comparabilidade entre os resultados disponíveis. Foi incluído ainda um ensaio clínico randomizado (MARTY *et al.*, 2005) comparando o uso de trastuzumabe + docetaxel *versus* trastuzumabe para tratamento de câncer de mama metastático HER2+ em primeira linha e uma revisão sistemática (BALDUZZI *et al.*, 2014) para incluir a comparação de trastuzumabe + QT *versus* QT para câncer de mama metastático HER2+ em primeira linha.

A descrição dos estudos incluídos, bem como as análises da qualidade metodológica, qualidade da evidência e força da recomendação estão nos **Apêndices 2 a 6**.



3.1. COMPARAÇÃO 1: pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel versus placebo + trastuzumabe + docetaxel

A associação de pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel, comparada a placebo + trastuzumabe + docetaxel para primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+, foi avaliada por meio de um grande ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase III, financiado pela fabricante do produto (Roche).

O estudo, denominado CLEOPATRA, incluiu 808 pacientes (406 no grupo do placebo e 402 no grupo do pertuzumabe), homens e mulheres maiores de 18 anos, com diagnóstico histológico ou citológico confirmado de adenocarcinoma de mama localmente recorrente não ressecável ou metastático HER2+. Os pacientes deveriam ter fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\geq 50\%$ e *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) escore de 0 ou 1. Os pacientes poderiam ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática. Pacientes com câncer de mama metastático, previamente tratados, não são elegíveis (exceto aqueles que tomaram apenas hormonioterapia). Além destes, pacientes que receberam dose acumulada de doxirrubicina $>360\text{mg}/\text{m}^2$, apresentaram FEVE $<50\%$ em tratamento prévio com trastuzumabe, metástases no SNC, outra malignidade, função hematológica inadequada, insuficiência renal ou hepática, hipertensão não controlada, angina instável, falência cardíaca congestiva e infarto do miocárdio até seis meses antes do alistamento também não eram elegíveis. O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP) e os desfechos secundários foram sobrevida global (SG), taxa de resposta objetiva (TRO), duração da resposta (DR), tempo até progressão (TTP) e qualidade de vida (QoL). A revisão sistemática conduzida por Mendes e colaboradores (2015) reflete os resultados do estudo CLEOPATRA para as comparações de pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel com placebo + trastuzumabe + docetaxel.

3.1.1. Resultados de eficácia

3.1.1.1. Sobrevida Global

Na primeira análise interina do estudo CLEOPATRA, com data corte de avaliação em maio de 2011 e acompanhamento médio de 19,3 meses, observaram-se mais mortes no grupo controle que no grupo que usou o pertuzumabe (96 [23,6%] vs. 69 [17,2%], HR=0,64, IC95%=0,47-0,88; P=0,005). No entanto, como o limiar de *O'Brien-Fleming* do alfa de *LeMets* não foi atingido, o resultado não foi considerado significativo (BASELGA *et al.*, 2012). Na



segunda análise, com corte em maio de 2012 e acompanhamento médio de 30 meses, mais indivíduos haviam morrido no grupo placebo do que no grupo experimental (154 [38%] vs. 113 [28%]; HR=0,66, IC95%=0,52–0,84; P=0,0008). No grupo placebo, a sobrevida global mediana foi de 37,6 meses (IC95%=34,3–Não Estimável), já no grupo intervenção não foi possível obter o valor de sobrevida global mediana (IC95%=42,4–Não Estimável). Maior benefício em sobrevida global para o grupo do pertuzumabe foi observado no primeiro ano (89,0% [IC95%=85,9–92,1] vs. 94,4% [IC95%=91,8–96,5]), segundo ano (69,4% [IC95%=64,7–74,1] vs. 80,7% [IC95%=76,7–84,6]) e terceiro ano (50,4% [IC95%=43,8–57,1] vs. 65,8% [IC95%=59,8–71,7]) (SWAIN; KIM *et al.*, 2013).

Após a observação do efeito benéfico do pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel tanto em SLP quanto em SG em 2012, a alocação dos pacientes foi aberta e os pacientes em uso de placebo foram convidados a entrar no tratamento do pertuzumabe. Um total de 48 pacientes, anteriormente em uso do placebo, foi transferido para o grupo do pertuzumabe, porém a análise de *intention-to-treat* (ITT) realizada computou esses pacientes no braço em que inicialmente foram alocados. Na análise final, com acompanhamento médio de 50 meses e data de corte em fevereiro de 2014, 168 (41,8%) pacientes no grupo do pertuzumabe e 221 (54,4%) pacientes no grupo controle foram a óbito (HR=0,68, IC95%=0,56–0,84, P<0,001). A SG mediana foi de 56,5 meses (IC95%=49,3– Não Estimável) no grupo do pertuzumabe e 40,8 meses (IC95%=35,8–48,3) no grupo controle, com uma diferença entre grupos de 15,7 meses. Censurando os dados dos pacientes que passaram do grupo controle para o grupo pertuzumabe, a SG mediana passou para 56,5 meses no grupo pertuzumabe e 39,6 meses no grupo placebo (HR=0,63, IC95%=0,52–0,78; P<0,001) (SWAIN *et al.*, 2015).

3.1.1.2. Sobrevida livre de progressão

Na primeira análise interina, a mediana da SLP independentemente avaliada foi prolongada em 6,1 meses no grupo pertuzumabe em relação ao grupo placebo (12,4 vs. 18,5, HR=0,62, IC95%=0,51–0,75, P<0,001) (BASELGA *et al.*, 2012). Na segunda análise, o grupo pertuzumabe demonstrou superioridade em relação ao grupo placebo no número de pessoas livres de progressão (296 [73%] vs. 257 [64%], HR=0,69, IC95%=0,58–0,81). A SLP mediana foi de 12,4 meses (IC95%=10,4–13,5) no grupo placebo e 18,7 meses (IC95%=16,6–21,6) no grupo intervenção (SWAIN; KIM *et al.*, 2013). Na análise final, a progressão ocorreu em 284 (70,6%) pacientes que utilizaram o pertuzumabe e em 320 (78,8%) pacientes do grupo placebo (HR=0,68, IC95%=0,58–0,80, P<0,001) (SWAIN *et al.*, 2015).



Em pacientes com menos de 65 anos, a mediana da SLP foi de 12,5 meses, no grupo placebo, e de 17,2 meses, no grupo experimental (HR=0,65; IC95%=0,53–0,80). Em pacientes maiores de 65 anos, a SLP foi de 10,4 meses, no grupo placebo, e de 21,6 meses, no grupo experimental (HR=0,52; IC95%=0,31–0,86) (MILES *et al.*, 2013).

3.1.1.3. Qualidade de vida

Um número similar de pacientes apresentou decréscimo no escore da escala *Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast* (TOI-PFB) ≥ 5 pontos desde o *baseline* (239 [59,5%] no grupo pertuzumabe e 229 [56,7%] no grupo placebo). O tempo para a diminuição no escore TOI-PFB também foi similar entre os grupos (HR=0,97; IC95%=0,81-1,16; P=0,7161). O tempo mediano para a diminuição foi de 18,4 semanas no grupo pertuzumabe e 18,3 semanas no grupo placebo, o que corresponde a aproximadamente seis ciclos de uso do medicamento. A maior parte dos pacientes que experimentaram a queda no escore TOI-PFB ainda estava em uso de docetaxel. O escore médio na TOI-PFB no *baseline* foi de 62,2 no grupo placebo e 63,7 no grupo pertuzumabe. Até a 18ª semana, havia uma queda média de -3,5 no grupo placebo e de -3,0 no grupo pertuzumabe. Avaliações feitas até aproximadamente a 63ª semana reportaram pequena recuperação em ambos os grupos após a queda inicial (CORTÉS *et al.*, 2013). O tempo mediano de deterioração no escore da *Breast Cancer Subscale* (BCS) foi de 26,7 semanas para o grupo pertuzumabe e 18,3 semanas para o grupo placebo (HR= 0,77; IC95%, 0,64-0,93; P=0,0061). O estudo sugere que o uso de pertuzumabe não afetou negativamente a qualidade de vida dos pacientes.

3.1.1.4. Descontinuação do tratamento

Antes da segunda análise (data corte de maio de 2012), 83% dos pacientes no grupo placebo e 74% no grupo experimental descontinuaram o tratamento. Destes, 77% que pertenciam ao grupo placebo e 76% do grupo experimental receberam tratamento subsequente para o câncer de mama (SWAIN; KIM *et al.*, 2013).

3.1.2. Resultados de segurança

Na primeira análise, a incidência de eventos adversos relacionados a diarreia, *rash*, inflamação de mucosa, neutropenia febril e pele seca foi pelo menos 5% maior no grupo pertuzumabe em relação ao grupo placebo. As incidências de neutropenia febril e diarreia



grave foi pelo menos 2% maiores no grupo do pertuzumabe do que no placebo. Disfunção ventricular sistólica esquerda (DVSE), em qualquer grau, foi reportada mais frequentemente no grupo placebo (8,3% vs. 4,4%), assim como a disfunção grave (2,8% vs. 1,2%). A FEVE foi avaliada após o *baseline* em alguns pacientes. Destes, 6,6% estavam em uso de placebo e 3,8% estavam no grupo pertuzumabe. Eles apresentaram diminuição de 10% ou mais na FEVE desde o *baseline*, o que resultou em uma FEVE menor que 50%. A maior parte das mortes ocorreu devido à progressão da doença (81 [20,4%] no grupo controle e 57 [14%] no grupo pertuzumabe). Uma taxa similar de mortes por eventos adversos ocorreu em ambos os grupos (10 [2,5%] no grupo controle e 8 [2,0%] no grupo pertuzumabe). A causa de morte por evento adverso mais comum foi relacionada a infecções (BASELGA *et al.* 2012).

Tanto em pacientes maiores quanto menores de 65 anos, diarreia, neutropenia e disgeusia foram mais comuns no grupo pertuzumabe. Com a descontinuação do docetaxel, a incidência de efeitos adversos diminuiu em ambos os grupos. Seguindo a descontinuação do docetaxel, em ambos os grupos etários, diarreia, fadiga e *rash* foram mais comuns nos pacientes que utilizaram o pertuzumabe. Diarreia, fadiga, astenia, apetite diminuído, vômito e disgeusia foram mais comuns em pacientes com mais de 65 anos do que em pacientes mais jovens. Já a neutropenia foi menos comum em pacientes mais velhos. A taxa de neuropatia periférica foi similar em ambos os braços de tratamento em pacientes com menos de 65 anos (6 casos), porém, em pacientes com mais de 65 anos, foi mais comum no grupo pertuzumabe (5 casos) que no placebo (1 caso). A incidência de fadiga e diarreias graves foi maior em pacientes mais idosos, em ambos os braços de tratamento. Em contrapartida, neutropenia, leucopenia e neutropenia febril graves foram menos comuns em pacientes mais velhos. Idade não foi significativamente associada ao desenvolvimento de DSVE (≥ 65 anos vs. < 65 anos: HR=1,25, IC95%=0,61–2,56, P=0,5502; ≥ 75 years vs. < 75 years: HR=2,25, IC95%= 0,55–9,29, P=0,2606) (MILES *et al.*, 2013).

A incidência de eventos adversos (EA) cardíacos foi de 16,4% (n=65) no grupo placebo e 14,5% (n=59) no grupo pertuzumabe. O efeito adverso mais comum foi DSVE, sendo mais frequente no grupo placebo que no grupo pertuzumabe (8,3% [n=33] vs. 4,4% [n=18]). A proporção de pacientes apresentando EA cardíacos graves foi maior no grupo do placebo (3,8% [n=15] vs. 1,5% [n=6]). O EA grave mais comum foi DSVE e foi mais frequente no grupo placebo do que no grupo pertuzumabe (2,8% [n=11] vs. 1,2% [n=5]). A proporção de pacientes que experimentaram EA cardíacos graves foi maior no grupo placebo que no grupo experimental (3,3% [n=13] vs. 1,2% [n=5]). Dois pacientes do grupo placebo morreram de infarto do miocárdio. A incidência de queda na FEVE foi pequena, no entanto, maior no grupo



placebo do que no grupo experimental (6,6% [n=25] vs. 3,8% [n=15]). A FEVE recuperou-se a valores superiores a 50% em 72,0% dos pacientes no grupo placebo e 86,7% dos pacientes no grupo experimental. A incidência DSVE assintomático foi reportada em 6,5% (n=26) dos pacientes no grupo controle e 3,4% (n=14) pacientes no grupo experimental. Mais pacientes no grupo placebo apresentaram DSVE (1,8% [n=7]) do que no grupo pertuzumabe (1,0% [n=4]). O tempo até o primeiro DSVE indica menor risco para os pacientes no braço pertuzumabe que no braço controle (HR=0,42; IC95% =0,24-0,76; p<0,0036) (SWAIN; EWER *et al.*, 2013).

Na segunda análise do estudo CLEOPATRA, maiores frequências, de pelo menos 5% de diferença, foram reportadas para diarreia, *rash*, inflamação de mucosa, prurido, neutropenia febril e pele seca em pacientes recebendo pertuzumabe. A incidência de neutropenia febril, neutropenia e diarreia foram aumentadas em pelo menos 2% no grupo do pertuzumabe. Depois da descontinuação do docetaxel, a frequência de efeitos adversos caiu consideravelmente, porém diarreia, *rash* e prurido estavam aumentadas nos pacientes recebendo pertuzumabe. O tratamento com pertuzumabe não aumentou a taxa de DSVE. EA graves ocorreram em 29% (n=115) dos pacientes em uso de placebo em 36% (n=148) dos pacientes em uso de pertuzumabe, incluindo neutropenia, diarreia, pneumonia e celulite. A maior parte das mortes estava relacionada à progressão da doença e uma proporção similar de pacientes morreu em decorrência de eventos adversos (SWAIN; KIM *et al.*, 2013).

Um número similar de pacientes apresentou o Sistema Nervoso Central (SNC) como primeiro local de metástase no grupo pertuzumabe (n=55, 13,7%) e placebo (n=51, 12,6%). No total, 15,3% (n=62) dos pacientes do grupo placebo e 15,7% (n=63) pacientes do grupo pertuzumabe apresentaram progressão da doença no SNC. O risco de desenvolvimento de metástase no SNC foi significativamente reduzido em pacientes com 3 ou menos locais com metástase (vs. ≥ 3 locais, HR=0,42; IC95%=0,28–0,63; p<0,0001). Houve uma tendência à ocorrência de metástases no SNC em pacientes com doença visceral (HR=1,55; IC95%=0,94–2,55; P=0,0858) (SWAIN; BASELGA *et al.*, 2014).

Na análise final do estudo CLEOPATRA, observou-se que cefaleia, infecção do trato respiratório, espasmos musculares, diarreia, *rash*, inflamação de mucosa, prurido, neutropenia febril e pele seca apresentaram pelo menos 5% de diferença entre grupos e foram mais comuns no grupo do pertuzumabe. No grupo placebo, a constipação foi mais comum. A incidência de DSVE foi mais baixa no grupo do pertuzumabe do que no controle (6,6% vs. 8,6%, significância não apresentada). Queda na FEVE em pelo menos 10% desde o *baseline* para valores menores que 50% ocorreu em 6,1% dos pacientes no grupo pertuzumabe e 7,4% nos



pacientes do grupo controle. O efeito foi revertido em 87,5% dos pacientes do grupo pertuzumabe e em 78,6% dos pacientes do grupo controle. A maior parte das mortes ocorreu por progressão da doença em ambos os casos. Sete (1,7%) pacientes no grupo do pertuzumabe e 6 (1,5%) no grupo placebo morreram de neutropenia febril (SWAIN *et al.*, 2015).

3.1.3. Resultados de avaliações econômicas

Em estudo conduzido nos EUA, a adição de pertuzumabe ao trastuzumabe e docetaxel resultou em 1,82 anos de vida e 0,64 QALY ganhos. O custo incremental foi de \$457.821 USD (ICER= \$713.219 USD/QALY). Quando o custo do pertuzumabe foi reduzido para 10% do valor original, o ICER ainda foi de \$274.297 USD/QALY. Os custos diretos associados ao tratamento de um único paciente por um ano com trastuzumabe + docetaxel foi de \$135.092 USD e com pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel foi de \$509.845 USD. Considerando uma incidência anual de 17.450 casos, o impacto orçamentário da adição de pertuzumabe considerando apenas custos diretos foi de US\$6,54 bilhões. Considerando custos diretos e indiretos foi de US\$7,99 bilhões¹ (DURKEE *et al.*, 2015).

3.2. COMPARAÇÃO 2: trastuzumabe + docetaxel vs. docetaxel

A eficácia e a segurança da adição de trastuzumabe ao tratamento com docetaxel em primeira linha para câncer de mama metastático HER2+ foram avaliadas no ensaio clínico randomizado, aberto, comparativo, multicêntrico M77001 (MARTY *et al.*, 2005; BALDUZZI *et al.*, 2014). Para participar, as pacientes precisavam apresentar IHQ3+ e/ou FISH+, ECOG≤2, expectativa de vida ≥ 12 semanas e FEVE>50%. Não eram elegíveis mulheres com metástase cerebral ou leptomenigeal; com insuficiência cardíaca grau III ou IV segundo a *New York Heart Association*; histórico de infarto nos últimos seis meses, angina instável, arritmia não controlada, dentre outros critérios de exclusão. Foram randomizadas 94 mulheres para docetaxel + trastuzumabe (duas não receberam nenhuma dose e não foram avaliadas) e 94 mulheres para docetaxel. No caso de progressão, pacientes do grupo docetaxel poderiam receber trastuzumabe. Foram planejados seis ciclos com intervalos de três semanas (continuação do tratamento com docetaxel após seis ciclos foi permitida). O período de inclusão foi de abril de 2000 a outubro de 2002. Os resultados são reportados para 24 meses

¹ Valores calculados em USD (2014).



após a inclusão da última participante. O tempo mediano de acompanhamento foi de 40,9 meses para as participantes de docetaxel + trastuzumabe e de 35,9 meses para as participantes de docetaxel. O estudo utilizou doses maiores de docetaxel (100 mg/m² a cada três semanas) e dose de ataque menor de trastuzumabe e a mesma dose de manutenção, porém divididas semanalmente em vez de a cada três semanas (4 mg/kg de ataque e 2 mg/kg de manutenção semanalmente), quando comparado ao estudo CLEOPATRA. As pacientes incluídas nesse estudo são também mais graves, em média, que as pacientes incluídas no estudo CLEOPATRA (MARTY *et al.*, 2005).

3.2.1. Resultados de eficácia

3.2.1.1. Sobrevida Global

O tempo de SG mediano estimado pelo método de Kaplan-Meier das participantes do grupo docetaxel + trastuzumabe e do grupo docetaxel foi de 31,2 e 22,7 meses, respectivamente (P=0,0325). No total, 41% e 37% das pacientes que utilizaram a associação e docetaxel em monoterapia estavam vivas na data de corte. No total, 53 (57%) participantes de docetaxel passaram a utilizar trastuzumabe (30 devido à progressão, 10 devido à toxicidade de docetaxel e 13 por outras razões). O tempo de SG mediano das participantes do grupo docetaxel que não utilizaram trastuzumabe foi de 16,6 meses, e para as participantes que mudaram para trastuzumabe foi de 30,3 meses (MARTY *et al.*, 2005).

3.2.1.2. Sobrevida Livre de Progressão

O tempo mediano até a progressão foi de 11,7 e 6,1 meses para docetaxel + trastuzumabe e docetaxel, respectivamente (P=0,0001) (MARTY *et al.*, 2005).

3.2.2. Resultados de segurança

Houve maior incidência de eventos adversos graus 3 (67% vs. 55%) e 4 (34% vs. 23%) no grupo docetaxel + trastuzumabe em comparação com o grupo docetaxel. No total, menos pacientes no grupo da associação descontinuaram o tratamento em comparação ao grupo docetaxel (20 vs. 9). No grupo docetaxel, 29 participantes apresentaram 42 eventos adversos graves; no grupo docetaxel + trastuzumabe, 38 participantes apresentaram 64 eventos adversos graves. Diminuição de 15% na FEVE assintomática ocorreu em 17% das participantes do grupo associação e em 8% das participantes do grupo docetaxel. Duas participantes do



grupo docetaxel + trastuzumabe apresentaram ICC sintomática (ambas tinham histórico de uso adjuvante de antraciclina). A primeira descontinuou o trastuzumabe devido ao evento adverso e morreu quatro semanas depois (os investigadores não puderam eliminar a cardiotoxicidade como uma causa possível de morte) e a segunda participante descontinuou trastuzumabe devido à progressão da doença (MARTY *et al.*, 2005).

3.3. COMPARAÇÃO 3: trastuzumabe + QT vs. QT

Para a avaliação da comparação de trastuzumabe associado à QT vs. QT sozinha foi incluída uma revisão sistemática publicada pela Colaboração Cochrane. O estudo tinha como objetivo avaliar as evidências de eficácia e segurança da terapia com trastuzumabe em relação ao tipo de regime de coadministração e linha de tratamento em mulheres com câncer de mama metastático HER2+ através de uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados. A revisão incluiu estudos que avaliaram mulheres com câncer de mama localmente avançado/recorrente ou metastático HER2+, desde que os dados para os pacientes metastáticos pudessem ser retirados do estudo. Na análise final, foram incluídos sete estudos, que avaliaram 1.497 mulheres (752 nos braços do trastuzumabe e 745 no braço controle) entre 24 e 88 anos (medianas de idade entre 51 e 59 anos). As intervenções avaliadas foram trastuzumabe sozinho ou em combinação em relação à mesma intervenção utilizada no grupo experimental sem o trastuzumabe. Os desfechos primários foram SG, SLP e os secundários foram taxa de resposta global, toxicidade cardíaca, outras toxicidades, recorrência no SNC, mortes relacionadas ao tratamento e QoL (BALDUZZI *et al.*, 2014).

3.3.1. Resultados de eficácia

3.3.1.1. Sobrevida Global

O uso de trastuzumabe + QT somente foi associado a uma melhora na SG (HR=0,79, IC95%=0,67-0,94, P=0,006, I²=0%) em relação à QT. Utilizando somente estudos que utilizaram como QT, os taxanos, também se observa melhora na SG (HR=0,80, IC95%=0,65-0,99, P=0,04, I²=0%). Em estudos que avaliaram a utilização das estratégias terapêuticas após progressão, não se obteve diferença estatisticamente significativa (P=0,27) (BALDUZZI *et al.*, 2014).



3.3.1.2. Sobrevida Livre de Progressão

O trastuzumabe aumenta significativamente a SLP, tanto como primeira linha de tratamento (HR=0,56, IC95%=0,49-0,65, P<0,00001) quando após progressão (HR=0,72, IC95%=0,59-0,88, P=0,001). Foi observado que o trastuzumabe, no entanto, é mais eficaz como primeira linha de tratamento (P=0,04) (BALDUZZI *et al.*, 2014).

3.3.1.3. Taxa de Resposta Global

O trastuzumabe melhorou significativamente a taxa de resposta global tanto como primeira linha de tratamento (RR=1,57, IC95%=1,34-1,84, P<0,00001) quanto após progressão (RR=1,70, IC95%=1,16-2,49, P=0,006) (BALDUZZI *et al.*, 2014).

3.3.2. Resultados de segurança

3.3.2.1. Eventos cardíacos

Foram observados 35 casos de eventos cardíacos graves em 738 pacientes no grupo do trastuzumabe e 8 eventos em 721 pacientes no grupo controle. O trastuzumabe foi associado a aumento do risco de EA cardíacos graves (RR=3,49, IC90%=1,88-6,47, P=0,0009 I²=0%). O risco de EA cardíacos graves foi muito significativamente aumentado na comparação do trastuzumabe + antraciclina vs. antraciclina (RR=5,43, IC90%=2,28-12,94, P=0,001). Retirando esse estudo, o risco relativo da comparação entre trastuzumabe + QT vs. QT não atinge significância estatística (RR=2,06, IC90%=0,85-4,99, P=0,18). O teste para diferenças em subgrupos mostrou que a cardiotoxicidade observada não depende do tipo de regime utilizado (P=0,40). O trastuzumabe utilizado como primeira linha aumenta significativamente o risco de cardiotoxicidade grave (RR=3,30, IC90%=1,71-6,37, P=0,003) (BALDUZZI *et al.*, 2014).

Foram observados 28 casos de diminuição da FEVE em 478 mulheres em uso de trastuzumabe + QT e nove casos em 460 mulheres em uso de QT. O trastuzumabe foi associado a aumento no risco de diminuição da FEVE (RR=2,65, IC90%=1,48-4,74, P=0,006, I²=0%). A subanálise dos regimes contendo taxanos apresentaram risco aumentado de diminuição da FEVE (RR=2,36, IC90%=1,12-4,96, P=0,06) e o medicamento está significativamente associado a esse efeito em uso em primeira linha ou pós-progressão (RR=2,40, IC90%=1,17-4,91, P=0,04; RR=3,21, IC90%=1,19-8,64, P=0,05, I²=0%) (BALDUZZI *et al.*, 2014).



3.3.2.2. Outros eventos adversos

Os riscos, nos pacientes em uso de trastuzumabe + QT ou QT, de desenvolvimento de neutropenia febril (RR=1,38, IC90%=0,86-2,21, P=0,26, I²=0%) e anemia (RR=0,93, IC90%=0,37-2,35, P=0,90) não apresentaram diferenças significativas. O uso de trastuzumabe + QT em primeira linha de tratamento foi associado a maior risco de desenvolvimento de metástases no SNC (1 RCT, RR=1,99, IC95%=1,32-3,01) e neutropenia (RR=1,46, IC90%=1,02-2,08, P=0,08, I²=0%), considerando um alfa=0.10 (BALDUZZI *et al.*, 2014).

4. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS APRESENTADOS PELOS DEMANDANTES

As duas solicitações (Roche e SBOC) fizeram comparações indiretas entre os regimes de tratamento de pertuzumabe + trastuzumabe + QT vs. QT, por não haver estudos na literatura que façam comparação direta entre os tratamentos.

4.1. Análise de eficácia e segurança

O único ensaio clínico que avaliou o uso do pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel, comparando com placebo + trastuzumabe + docetaxel foi realizado em uma amostra com critérios de inclusão de pacientes bem restritivos, o que acabou por proporcionar uma boa validade interna, mas prejudicou a validade externa do estudo. A população do CLEOPATRA foi composta por pacientes que tinham câncer de mama localmente recorrente não ressecável ou metastático HER2+, que não utilizaram quimioterapia ou terapia biológica para a doença. Os pacientes poderiam ser eleitos tendo ou não doença mensurável, deveriam ter mais de 18 anos, FEVE>50% e *performance* de ECOG de 0 ou 1. Além disso, poderiam ter recebido um tratamento hormonal antes da randomização ou ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática. Pacientes que receberam dose acumulada de doxirrubina >360mg/m², apresentaram FEVE<50% em tratamento prévio com trastuzumabe, metástases no SNC, outra malignidade, função hematológica inadequada, insuficiência renal ou hepática, hipertensão não controlada, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva e infarto do miocárdio até seis meses antes do alistamento não eram elegíveis. Além disso, os pacientes incluídos foram distribuídos, conforme exame de IHQ em seis pacientes com 0 ou 1+ (dois no grupo placebo e quatro no grupo experimental), 79



pacientes com 2+ (32 no grupo placebo e 47 no grupo experimental) e 721 pacientes 3+ (371 no grupo placebo e 350 no grupo experimental). Ademais, 94,3% dos pacientes no grupo placebo e 95,5% dos pacientes do grupo experimental apresentavam FISH+. Os resultados expressos no estudo são significativos nessa população.

4.1.1. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

4.1.1.1. Trastuzumabe + QT versus QT

O parecer entregue pela SBOC incluiu cinco estudos: quatro estudos clínicos randomizados, sendo 3 comparando trastuzumabe + QT com QT (GASPARINI *et al.* 2009; MARTY *et al.*, 2005; SLAMON *et al.*, 2001) e um comparando trastuzumabe + hormonioterapia com hormonioterapia (KAUFMAN *et al.* 2009); e um estudo que reavaliou dados de Slamon *et al.* (2001) (MASS *et al.*, 2005). Acrescentou ainda um artigo sobre a qualidade de vida dos pacientes de Slamon e colaboradores (2001) (OSOBA *et al.*, 2002). Foi dada ênfase nos três estudos que utilizaram QT como comparador.

Na avaliação de eficácia e segurança, a SBOC não incluiu a revisão sistemática Cochrane disponível para avaliação (BALDUZZI *et al.* 2014). O parecer relata que “não encontramos uma revisão sistemática que tenha conseguido realizar uma adequada meta-análise dos dados de sobrevida” mas, na avaliação de Balduzzi e colaboradores (2014), existe uma subanálise adequada da SG em pacientes de câncer de mama metastático. Alguns dos dados coletados pela SBOC referem-se a uma subpopulação de pacientes com FISH+ ou IHC3+, grupo de pacientes no qual os resultados do trastuzumabe são mais significativos.

Na análise de segurança da SBOC, a neutropenia G3-4 foi o único EA considerado significativamente maior na meta-análise de efeitos adversos graves. Ainda, indica que a cardiotoxicidade de qualquer nível ou grave só atingiu significância estatística na comparação com antraciclina, mas não com taxanos. Esses resultados são concordantes com Balduzzi *et al.* (2014) e com nossa análise. Entretanto, o demandante não aborda o fato de as metástases no SNC serem mais comuns no grupo trastuzumabe.

A avaliação de qualidade de vida, englobando apenas um estudo, de Osoba *et al.* (2002), utilizada pela SBOC como indicador de que as pacientes melhoraram a qualidade de vida com uso do trastuzumabe parece ter relato seletivo de desfechos e o desenho do estudo não apresentou sigilo de alocação, o que pode provocar viés, levando a resultados positivos para os pacientes em uso da “nova” tecnologia.



4.1.1.2. Pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel versus trastuzumabe + docetaxel

A SBOC somente incluiu o CLEOPATRA como evidência de eficácia e segurança, conforme feito nesta análise. Observaram SLP (12,4 vs. 18,7 meses, HR=0,68 [0,58 – 0,80], P<0,001), SG (40,8 vs. 56,5 meses, HR=0,68 [0,56 – 0,84] p<0,001) e TRO (69,3% vs. 80,2%) favorecendo a associação, conforme também foi observado nessa análise.

O documento indica ainda que foram excluídos estudos que avaliaram pacientes com doença não metastática, mas o CLEOPATRA também incluiu pacientes com câncer de mama localmente recorrente não ressecável. Depois de descreverem os resultados de eficácia e segurança, tecem comentários sobre a qualidade metodológica do estudo, avaliada conforme risco de viés. O documento considera a qualidade do estudo boa e com baixo risco de viés, o que também corresponde a esta análise. No entanto, não comentam que os desfechos apresentados, apesar de coerentes com o estudo e o medicamento avaliado, diferem daqueles que foram estabelecidos em protocolo publicado *a priori*, possibilitando a eventual existência de relato seletivo de desfechos. Além disso, apesar da boa qualidade do estudo, este foi conduzido em uma população bastante restrita de pacientes, prejudicando a validade externa e fazendo com que esses resultados corram o risco de representarem uma aproximação pobre da realidade. Por terem superexpressão de HER2 alta e FISH+, é possível que esses pacientes, apesar de mais graves, sejam o grupo que melhor responde ao medicamento, o que diminui a força de recomendação em favor do medicamento em uma análise GRADE.

4.1.2. Roche

O parecer entregue pela Roche incluiu 10 artigos, sendo nove ensaios clínicos randomizados e uma revisão sistemática. Os ensaios clínicos randomizados e a revisão sistemática abordam o ensaio CLEOPATRA. A revisão deste estudo incluiu nove estudos iguais, deixando de fora apenas um, que explorou o valor prognóstico ou preditivo de biomarcadores relacionados com a via do HER2, usando o estudo CLEOPATRA como fonte de dados, visto que o desfecho diferiu do buscado por essa revisão.

4.1.2.1. Outras terapias

O único estudo incluído pela Roche que avalia combinações de intervenções diferentes das do estudo CLEOPATRA foi a revisão sistemática de Mendes *et al.* (2015), apesar deste também incluir um estudo com dados do CLEOPATRA. Nele, o desfecho avaliado foi a SG para



diversas intervenções. Como resultado, a SG melhorou de 20,3 meses no estudo de Slamon *et al.* (2001), com quimioterapia padrão para 48 meses na terapia com pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel no estudo CLEOPATRA.

Além dos nove estudos que coincidiram com os incluídos pelo fabricante da tecnologia, outros três estudos foram incluídos nesse estudo. O estudo de Balduzzi e colaboradores (2014) é uma revisão sistemática que avaliou as evidências de eficácia e segurança da terapia com trastuzumabe em relação ao tipo de regime de coadministração e linha de tratamento em mulheres com câncer de mama metastático HER2+. O estudo de Garg e colaboradores (2013), que objetivou determinar se o pertuzumabe afeta a repolarização cardíaca quando combinado com o trastuzumabe e docetaxel para o tratamento de primeira linha de câncer de mama metastático, de forma a avaliar a sua segurança; e o estudo de Marty e colaboradores (2005), que comparou o uso de trastuzumabe + docetaxel *versus* docetaxel para o tratamento de primeira linha de câncer de mama metastático HER2 +.

A Roche não incluiu estudos que avaliaram a combinação pertuzumabe + trastuzumabe + QT *versus* QT, o que seria importante para ter como comparação a tecnologia já incorporada no SUS – quimioterapia – para a avaliação dos resultados.

4.2. Análise de custo-efetividade

Os demandantes entregaram análises de custo-efetividade, conduzidas por modelagem de Markov, porém com diferenças substanciais em horizonte temporal e razão de custo-efetividade incremental. Nenhuma das análises apresentadas pelos demandantes indica que a associação é custo-efetiva para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático no Brasil.

4.2.1. Resultados dos estudos de custo-efetividade

4.2.1.1. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

A SBOC apresentou um modelo de Markov, adotando a perspectiva do sistema de saúde, com um horizonte temporal que se estende até a morte de 99,9% da população em estudo. O modelo econômico se baseia em mulheres em estado de adoecimento muito grave. Somando a isso, a SBOC utilizou o estudo CLEOPATRA como fonte dos dados de SG e SLP e as bases de dados do Ministério da Saúde, os preços CMED e negociações de preço com a Roche para a análise de custos. Encontraram um resultado de RCEI igual a 343.151,78 BRL/ano de



vida ganho para a avaliação principal e de 150.124,40 BRL/ano de vida ganho para a avaliação adotando os descontos negociados com o fabricante do medicamento pela própria SBOC. A sociedade indica que o valor ideal da ampola do medicamento deve ser de **R\$ 1.735,68** para que o medicamento seja custo-efetivo no Brasil. No entanto, alguns pontos da construção do modelo apresentado merecem destaque.

Dentro do braço de tratamento do pertuzumabe + trastuzumabe + QT, as probabilidades de progressão e morte são consideradas iguais para diferentes regimes de tratamento. Essa estimativa não parece condizer com a realidade. Isso porque os pacientes em uso de pertuzumabe + trastuzumabe + QT devem ter probabilidades de progressão diferentes de pacientes em uso de pertuzumabe + trastuzumabe e somente QT, que pode ocorrer por toxicidade a determinado tratamento. Essa probabilidade foi retirada do estudo CLEOPATRA e, por falta de dados de melhor qualidade, o pressuposto foi adotado. Entretanto, não foi medido o impacto que ele traz para o resultado final do modelo. Além disso, existe ainda um pressuposto intrínseco, não justificado, de que os pacientes em progressão, independente do braço de tratamento de origem, têm a mesma chance de morte (SBOC, 2016, Tabela 6, p. 29).

As equações usadas para medir a probabilidade de morte e progressão com os medicamentos são consideradas adequadas, fazendo uso das probabilidades encontradas no estudo CLEOPATRA e utilizando os *Hazard Ratio* (HR) do tratamento com pertuzumabe + trastuzumabe + QT e trastuzumabe + QT para estimar o valor da SG e SLP de QT sozinha. Comparações indiretas, no entanto, são menos confiáveis. O dado de HR retirado diretamente do estudo de Slamon *et al.* (2001) considerando somente os pacientes que mais se beneficiariam do medicamento é útil para os demandantes. Se tivessem sido utilizados os dados retirados da revisão sistemática de Balduzzi *et al.* (2014) para a SG e SLP ou mesmo os dados encontrados na meta-análise realizada pelos demandantes, o resultado seria menos favorável para o demandante, já que estes valores de HR apresentam um resultado menos expressivo em favor do trastuzumabe.

A fórmula de cálculo das probabilidades de SG e SLP valoriza o efeito da QT sozinha, por considerar dados estimados a partir do estudo CLEOPATRA, sendo uma atitude conservadora correta. O valor de $HR=0,38$ observado com o uso de trastuzumabe no quadro de probabilidades (SBOC, 2016, pag. 30) não foi encontrado nem no estudo de Slamon *et al.* (2001) nem nos dados apresentados pelo demandante. No estudo de Slamon *et al.* (2001), o representante utilizado dos taxanos foi o paclitaxel, não o docetaxel. No estudo de Swain *et al.* (2015), para a SG também foi observado $HR=0,68$, diferentemente do apresentado na tabela 7



do demandante e utilizado no modelo. Modificando esses dados no modelo para os dados observados em Balduzzi *et al.* (2014) e Swain *et al.* (2015), a associação fica cada vez menos custo efetiva (dados utilizados: SGt HR=0,79; SGtp HR=0,68; SLPt HR=0,56; SLPtp HR=0,68). O HR utilizado para a SG de pacientes com pertuzumabe + trastuzumabe + QT de 0,63 foi observado no estudo de Swain e colaboradores (2015) apenas com a censura dos dados dos pacientes de *cross-over*, o que fere o princípio da análise de intenção de tratar. A taxa de eventos cardíacos observado refere-se ao grupo do pertuzumabe + trastuzumabe + QT no estudo, conforme braço estudado pelo demandante. Não há menção à ocorrência de um número maior de eventos no grupo do placebo + trastuzumabe + QT sem dados sobre a significância estatística dessa diferença. Não foi apresentada nenhuma referência que garanta ou pelo menos substancie o uso de valores de probabilidade para além do horizonte temporal dos estudos. Dessa forma, considerar estudos com horizontes temporais maiores do que 10 anos diminui a confiabilidade nos resultados.

A avaliação econômica também não faz menção sobre o número mediano de ciclos de tratamento recebido pelos usuários do medicamento. Swain *et al.* (2015), utilizado para a análise de tempo mediano de sobrevivência das pacientes e HR de SG, reportou uma mediana de 24 ciclos no grupo do pertuzumabe e 15 ciclos no grupo controle. Ainda, descreve que foram recomendados 6 ciclos de docetaxel, mas pacientes com toxicidade poderiam usar menos doses e pacientes que respondiam bem poderiam utilizar mais doses. Reportou que o número mediano de doses de docetaxel recebidas por paciente foi de 8 ciclos. Esse dado não foi explicitado no modelo. Esse detalhe imprime diferença nos dados de custos dos medicamentos.

A análise da SBOC descreve que “a disposição a pagar suposta como valor de corte foi equivalente a 3x o PIB *per capita* no ano de 2015, isto é, um limite de R\$ 86.628,00 por ano de vida ganho com a incorporação das tecnologias associadas.” Essa suposição realizada não tem embasamento teórico substancial. A recomendação da OMS sobre a utilização de limiar de até 3 vezes o PIB *per capita* representa um valor-teto que, por ameaçar a sustentabilidade do sistema, tem sido crescentemente criticado na área da saúde e inclusive a OMS já emitiu comunicado informando que o valor não deveria ser usado com um referencial para os países. Além disso, para ser relevante, tal valor deve ser considerado para desfechos medidos em anos de vida ajustados por utilidade, mensuração que não foi realizada pelo demandante. Dados oriundos de várias agências reguladoras já demonstraram a rejeição ao valor estabelecido. Um comentário mais extenso sobre o assunto pode ser encontrado na seção 6.3 deste documento.



O valor de R\$ 1.735,68 (SBOC, 2016, p. 42), considerado valor pelo qual o medicamento seria custo-efetivo, foi calculado com base na disposição a pagar de 3x PIB *per capita*.

Portanto, também não se mostra adequado, uma vez que essa disposição a pagar não é confirmada pelas evidências e o desfecho não foi calculado em anos de vida ajustados por utilidade. O texto descreve que “o Brasil está entre os países que não dispõem de um claro limiar de custo-efetividade e ainda depende de outros fatores como conjuntura político-econômica, valores sociais e impacto orçamentário para embasar as decisões de incorporação”. Essa afirmação é verdadeira para a maior parte dos países e não é necessariamente uma condição ruim. Um limiar de custo-efetividade inadequadamente definido pode resultar em aumento expressivo dos preços dos medicamentos cobrados pelas empresas e desembolso acima do equivalente ao valor terapêutico da nova tecnologia. Ainda, desconsidera que as necessidades dos países são diferentes e desconsidera a necessidade de uma análise de eficiência nos gastos pautada em uma avaliação de custo de oportunidade. Independentemente da definição de um valor de limiar de custo-efetividade para a recomendação de alternativas terapêuticas em estudos econômicos, as análises de impacto orçamentário, conjuntura político-econômica e valores sociais são importantes e devem ser consideradas na tomada de decisão.

A taxa de desconto escolhida pelos autores de 3% é coerente com a literatura médica (DRUMMOND *et al.*, 2005; RASCATI, 2010), mas diferente do valor estipulado pelo Ministério da Saúde para a realização de estudos de avaliação econômica no Brasil, que é de 5% (BRASIL, 2009).

4.2.1.2. Roche

O modelo econômico entregue pela demandante para a avaliação de incorporação do medicamento estima um RCEI de R\$ 83.460 /ano de vida salvo, para um horizonte temporal de 50 anos, e indica que este valor seria custo-efetivo conforme o limiar sugerido pela OMS. No entanto, o limiar sugerido pela OMS considera como desfecho anos de vida ajustados pela incapacidade. Depois do ajuste, mesmo com o horizonte temporal inadequado, o medicamento não seria considerado custo-efetivo. Adotando um cenário mais realístico, com horizonte temporal de 10 anos, a RCEI passa a ser de R\$ 260.440 /ano de vida ganho.

O modelo econômico se baseia em mulheres com câncer de mama metastático HER-2 positivo ou localmente avançado não ressecável em primeira linha de tratamento. Como não existem estudos *head-to-head*, ou seja, comparando diretamente o pertuzumabe associado ao



trastuzumabe e docetaxel com quimioterapia isolada, foi realizada uma comparação indireta. Porém, meta-análises indiretas não são ideais para decisões de incorporação, uma vez que são utilizadas aproximações que dificilmente representarão a realidade. Somando-se a isso, por se tratar de um medicamento novo, os estudos de segurança ainda são incipientes.

Os dados de SG e SLP foram obtidos dos artigos Swain e colaboradores (2015) e Baselga e colaboradores (2012), ambos do estudo CLEOPATRA, que foram financiados pela demandante Roche. Dessa forma, não é possível compreender porque a demandante não apresenta a tabela de sobrevida real ao invés de calcular os dados de eficácia através da aproximação das curvas de SG e SLP por curvas Weibull com dois parâmetros que resultou na curva paramétrica.

Além disso, essas curvas de SG e SLP foram projetadas até 50 anos. Logo, os dados de SG e SLP são superestimados, uma vez que a distribuição de Weibull não interceptará em nenhum momento o zero, assim, mesmo após 50 anos de tratamento, existirá um percentual de pacientes vivos, o que não parece plausível com a história natural e com o prognóstico da doença. Nesse sentido, os horizontes temporais maiores do que 10 anos são incertos demais para serem projetados.

4.3. Análise de impacto orçamentário

4.3.1. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

Os cenários apresentados pelo demandante demonstram que o custo adicional do tratamento seria de R\$69 milhões em 2016, crescente, até um valor de R\$125 milhões em 2020. Nesse cenário haveria um aumento nos valores gastos com a quimioterapia das pacientes com câncer de mama metastático de 1,88 vezes em 2016, crescente, até um aumento de 2,21 vezes em 2020, considerando a correção dos valores apresentados pelo demandante. Esse impacto orçamentário estaria relacionado a um incremento de 1,48 anos de vida em uma paciente com câncer de mama metastático (que tem uma qualidade de vida reduzida, no geral). Para um paciente com doença estável a utilidade, relacionada à qualidade de vida, está em torno de 0,715, se observada resposta há um incremento de 0,075 e se observada progressão, uma diminuição de 0,272 (Lloyd *et al.*, 2006). Além disso, a Análise de Impacto Orçamentário da SBOC foi calculada considerando apenas os preços com descontos. O valor adotado para o trastuzumabe é inferior ao que é atualmente pago no SUS, considerando os descontos negociados pela SBOC.



4.3.2. Roche

Considerando o horizonte temporal descrito pelo demandante, o estudo projetou um valor de impacto orçamentário de R\$ 884.937.188. Em um cenário alternativo, a demandante argumenta que o impacto orçamentário real seria em torno de R\$ 201.442.436 em cinco anos. Nesse cenário alternativo, o demandante considera os investimentos das Secretarias Estaduais de Saúde (SES) com ações judiciais ou negociações diretas entre SES, fabricante e estabelecimentos. No entanto, esse cenário não pode ser cogitado, neste contexto, uma vez que as judicializações podem ocorrer independentemente da incorporação ou não da tecnologia. Ressalta-se ainda que, atualmente, muitos medicamentos judicializados pertencem à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (SILVA *et al.*, 2013).

4.4. Recomendações

4.4.1. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

A análise apresentada pela SBOC conclui que a associação de pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel não é custo-efetiva para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+ no Brasil. O próprio estudo indica que há uma tendência internacional a considerar o medicamento como não custo-efetivo. A SBOC recomenda a incorporação do medicamento com base na eficácia avaliada no estudo CLEOPATRA e em possíveis ganhos de escala que seriam obtidos com o maior volume de compra pelo governo, mas não conclui com base na baixa validade externa do estudo e ainda não considera uma avaliação de custo de oportunidade para a tomada de decisão, considerando a insuficiência dos recursos disponíveis para a saúde no País.

O documento indica que a judicialização é um motivo para recomendar a incorporação. A judicialização da saúde pode, efetivamente, prejudicar a saúde financeira e a sustentabilidade do sistema público de saúde e subtrair recursos que poderiam estar mais bem aplicados em outras áreas, assim como a incorporação de medicamentos não custo-efetivos e com eficiência baixa.

Ao fim, conclui que o estudo não deve ser usado como forma de encerrar as discussões, mas de abrir um canal de comunicação com a indústria para a possibilidade de redução de preço dos medicamentos. Nossos resultados embasam a mesma conclusão. Porém são discordantes quanto à intensidade em que esta redução seria necessária, para real benefício da população em relação ao custo de oportunidade relacionado ao medicamento.



4.4.2. Roche

A análise apresentada pela Roche pontua que apesar de somente a quimioterapia padrão ser recomendada pela Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do câncer de mama metastático, vários serviços têm reconhecido a importância da terapia com pertuzumabe associado ao trastuzumabe. Além disso, a Roche conclui que a incorporação do pertuzumabe + trastuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) é uma medida que proporciona maior sobrevida às pacientes, com impacto orçamentário previsível e que a adição dessa terapia levaria a um aumento de aproximadamente 24% do gasto atual com quimioterapia padrão e com pertuzumabe + trastuzumabe já adquiridos via serviços públicos de saúde.

O documento ainda ressalta que a terapia pertuzumabe + trastuzumabe + quimioterapia em 1ª linha de tratamento do câncer de mama metastático é uma alternativa custo-efetiva para o Sistema Único de Saúde. Por fim, descreve que na ausência de um valor estabelecido, os estudos de custo-efetividade desenvolvidos no país têm muitas vezes adotado o padrão da Organização Mundial de Saúde (OMS), do valor de um PIB per capita (R\$ 28.876, para 2015) por DALY (anos de vida perdidos ajustados por incapacidade), para tecnologias muito custo-efetivas, e de até três vezes o PIB per capita (R\$ 86.628) para tecnologias custo-efetivas, ou em contrapartida, também se discute comumente o valor de USD 50.000/AVG.

5. EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS

O guideline da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomenda o uso do pertuzumabe associado ao trastuzumabe e um taxano como primeira linha de tratamento para pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático. O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) também recomenda essa mesma intervenção e diz que o taxano usado deve ser o docetaxel (NCCN, 2016).

O *Haute Autorité de Santé* (HAS) da França recomendou o uso do pertuzumabe em combinação com o trastuzumabe e docetaxel, em 2013, para pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático.

O *Pan-Canadian Oncology Drug Review* (PCO) do Canadá recomenda o financiamento do pertuzumabe associado ao trastuzumabe e taxano desde que os preços dos medicamentos sejam ajustados a um determinado limiar de custo-efetividade.

Já o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia e *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCP) da Irlanda não recomendam o uso do pertuzumabe.



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe apenas um ensaio clínico randomizado utilizando o pertuzumabe para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+, denominado CLEOPATRA e financiado pelo detentor da patente do medicamento (Roche). O estudo encontrou que o pertuzumabe, associado ao trastuzumabe e docetaxel melhora a sobrevida global e sobrevida livre de progressão. No entanto, não existem comparações diretas entre pertuzumabe + trastuzumabe + QT vs. QT sozinha. Nesse sentido, foi utilizada uma comparação indireta a partir de estudos com populações similares, apesar das limitações metodológicas. A qualidade dos estudos incluídos variou entre moderada e muito baixa. De qualquer forma, os estudos incluídos na análise de eficácia/segurança selecionaram uma população muito restrita de pacientes, que deveriam ser HER2+ com IHC3+ ou FISH+, ECOG score de 0 ou 1 e poucas comorbidades. Além disso, no estudo CLEOPATRA, a proporção de pacientes que receberam terapia prévia (neo-) adjuvante com trastuzumabe foi menor do que o esperado na prática clínica: 12% (n = 47) no grupo pertuzumabe e 10% (n = 41) no grupo placebo. Essa população restrita diminui a validade externa do estudo, dificultando a transposição dos dados do ensaio para o mundo real. Assim, a análise de eficácia/segurança gera uma recomendação fraca a favor da tecnologia.

Na análise de custo-efetividade, utilizando um horizonte temporal razoável (10 anos), os demandantes apresentaram dados que demonstram que o medicamento não é custo-efetivo no Brasil. Essa constatação também foi observada em outros estudos na literatura internacional. As análises de impacto orçamentário indicam altos valores necessários à incorporação da tecnologia. Vale ressaltar que o impacto orçamentário da incorporação dessa tecnologia no Brasil é possivelmente mais alto do que em países desenvolvidos, devido ao maior número de mulheres diagnosticadas em estádios tardios. Dessa forma, na avaliação econômica, a recomendação é fraca contra a incorporação.

Nenhum dos demandantes incluiu nas suas análises uma avaliação de custo de oportunidade. Essa avaliação é de extrema importância, pois poderia indicar qual o melhor emprego dos investimentos financeiros em vistas aos benefícios para a população, a incorporação da nova tecnologia terapêutica ou ações alternativas como, por exemplo, a melhora do diagnóstico precoce do câncer de mama.

O alto preço de venda do pertuzumabe é o principal parâmetro que influencia a relação de custo-efetividade do medicamento. Neste sentido, a negociação de preços com o fabricante poderia ser uma alternativa visando possibilitar o acesso ao medicamento às pacientes do SUS.



7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Nas discussões entre os membros do Plenário foram considerados os seguintes pontos: a maioria dos pacientes no principal estudo apresentado era virgem de tratamento com trastuzumabe; o perfil dos pacientes incluídos no estudo é diferente do perfil dos pacientes na vida real; a incorporação do pertuzumabe não se mostrou custo-efetiva e com grande impacto orçamentário ao sistema de saúde. Assim, os membros do Plenário da CONITEC, em sua 53ª reunião ordinária recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar não favorável à incorporação do pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel no tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento.

8. CONSULTA PÚBLICA

O relatório “Pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel para o tratamento do câncer de mama HER-2 positivo metastático em primeira linha de tratamento” foi colocado em consulta pública nº 13, realizada entre os dias 12/04/2017e 02/05/2017. Foram recebidas 208 contribuições de cunho técnico-científico e 427 contribuições de experiência ou opinião.

8.1. Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 427 contribuições, 91,2% (n=388) discordaram parcialmente ou totalmente do relatório técnico científico da CONITEC. Em relação à origem, 16,9% (n=71) eram contribuições de pacientes, 24,1% (n=101) de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 25,1% (n=105) de profissionais de saúde, e 33,9% (n=142) de interessados no tema (Figura 01).

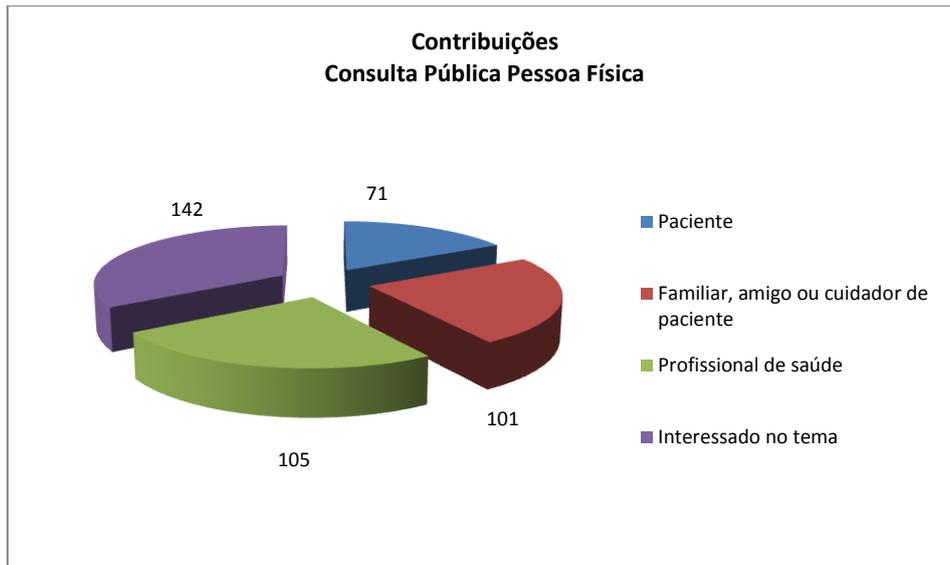


Figura 1. Contribuições à consulta pública de experiência ou opinião.

Na análise do teor, das 427 contribuições recebidas, 175 foram excluídas por serem duplicatas ou estarem em branco.

Os principais assuntos abordados nas contribuições apresentadas na consulta pública foram categorizados em: eficácia, custos, disponibilidade público versus “plano de saúde”, direito de acesso, judicialização, cura (Figura 2).

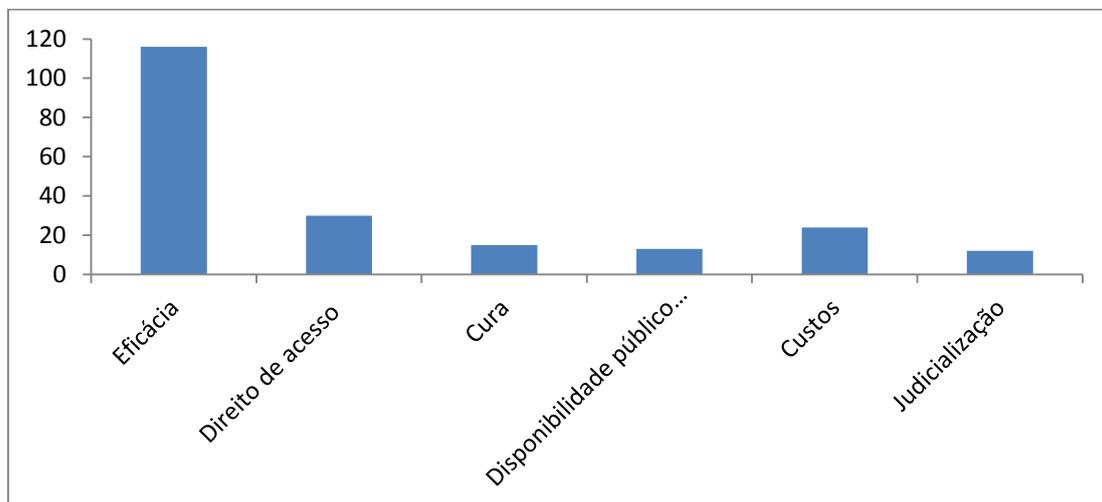


Figura 2. Principais assuntos abordados nas contribuições apresentadas a consulta pública referentes ao pertuzumabe



8.2. Contribuições técnico-científicas

Das 208 contribuições técnico-científicas, 175 (84,1%) foram de profissionais de saúde; seis de pacientes (2,9%); cinco (2,4%) de familiares, amigos ou cuidadores; 11 (5,3%) de pessoas interessadas no tema (Figura 3). Desse total, 67 (32,2%) contribuições foram excluídas (duplicatas ou sem conteúdo).

Das 141 contribuições que foram consideradas, 83,7% (n=118) não apresentavam motivo ou embasamento técnico, 7,8% (n=11) foram experiências clínicas com o uso de pertuzumabe por profissional de saúde e 8,5% (n=12) apresentaram evidências científicas já consideradas no relatório.

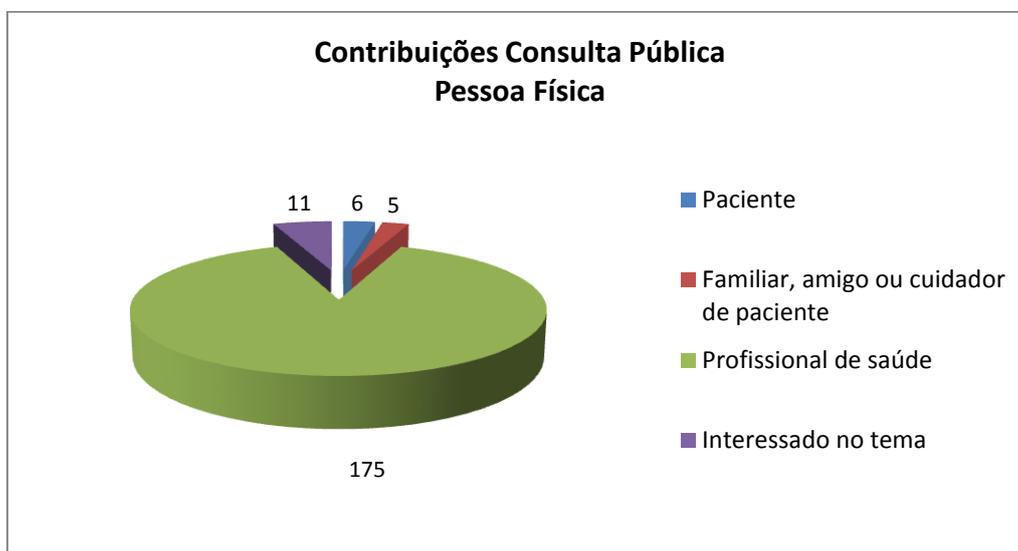


Figura 3. Contribuições técnico científicas à consulta pública.

Dentre as contribuições técnico científicas destacam-se as enviadas pela demandante Roche, demandante Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC), Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO), Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio a Saúde da Mama (FEMAMA).

As contribuições foram agrupadas e serão respondidas em bloco.

8.2.1. Eficácia do tratamento

A maior parte das contribuições (inclusive as demandantes, a SBCO, a SBM e a FEMAMA) citam o estudo CLEOPATRA para embasar a afirmação de que o pertuzumabe é eficaz para o tratamento de câncer de mama metastático em primeira linha de tratamento, associado ao trastuzumabe e docetaxel.



O estudo incluiu 808 pacientes (406 no grupo do placebo e 402 no grupo do pertuzumabe), homens e mulheres maiores de 18 anos, com diagnóstico histológico ou citológico confirmado de adenocarcinoma de mama localmente recorrente não ressecável ou metastático HER2+. O estudo conclui que o uso de pertuzumabe traz benefícios para os pacientes em termos de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP).

Uma observação feita pelo relatório de recomendação da CONITEC diz respeito à ausência de estudo que avaliassem o uso de outros quimioterápicos que não o docetaxel, em associação com pertuzumabe + trastuzumabe.

A demandante Roche, com relação ao uso da combinação pertuzumabe + trastuzumabe em associação com outros quimioterápicos, cita os estudos PERUSE (Bachelot et al, 2016) e VELVET (Perez et al, 2016), que avaliam o uso de outros taxanos e vinorelbina, respectivamente.

A FEMAMA, com o intuito de contribuir para a avaliação das evidências disponíveis em torno do uso do pertuzumabe para câncer de mama metastático, apresenta os estudos CLEOPATRA (Swain et al., 2015 e Swain et al., 2014), PERUSE (Bachelot et al., 2014), NEOSPHERE (Gianni et al., 2012) e TRYPHAENA (Schneeweiss et al., 2014; Schneeweiss et al., 2013 e Schneeweiss et al., 2011)

Considerações à contribuição

O relatório de recomendação da CONITEC reconhece a eficácia da associação pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel é eficaz no tratamento do câncer de mama metastático e apresenta benefícios superiores ao do comparador trastuzumabe + docetaxel para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

Foi feita uma busca por estudos que avaliassem a associação com outros quimioterápicos, tendo em vista sua disponibilidade de uso no SUS e por serem, atualmente, o tratamento disponível para câncer de mama metastático. Os estudos citados pela demandante Roche, PERUSE e VELVET, não foram selecionados por não fazerem parte do escopo de avaliação de evidências do relatório, que avaliava revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas completas. O estudo PERUSE foi apresentado como resumo, apresentado como pôster em um congresso e o estudo VELVET ainda se encontra em fase II.

Também não foram selecionados para análise os estudos apresentados pela FEMAMA, PERUSE, NEOSPHERE e TRYPHAENA, por também se tratarem de estudos de fase II.



8.2.2. População do estudo CLEOPATRA

As demandantes contestaram a afirmação do relatório de recomendação da CONITEC com relação à possível diferença entre o perfil dos pacientes incluídos no estudo e o perfil dos pacientes da vida real.

A demandante Roche argumenta que mais de 10% das pacientes do estudo CLEOPATRA eram brasileiras e predominantemente de centros pertencentes ao SUS, concluindo que a população brasileira está devidamente representada. A SBOC afirma que os critérios de seleção aplicados no estudo CLEOPATRA podem ser utilizados na prática clínica e que vários critérios restritivos descritos constam na bula aprovada pela ANVISA.

Com relação ao fato de que a maioria dos pacientes no estudo principal era virgem de tratamento com trastuzumabe, a demandante Roche discute que essa característica reflete o perfil das pacientes na época do recrutamento, em fevereiro de 2008. Acrescenta ainda que não foi observada nenhuma evidência no estudo CLEOPATRA de que essas pacientes não se beneficiassem da mesma forma que os outros subgrupos avaliados. Cita ainda o estudo de Robert et al (2017), desenvolvido em cenário de vida real, que demonstra benefício do uso do pertuzumabe em pacientes que tinham recebido trastuzumabe nos cenários neo/adjuvante. A SBOC argumenta que, no Brasil, grande parte das pacientes com câncer de mama HER 2+ faz diagnóstico com doença já avançada e não tem oportunidade de utilizar nenhuma anticorpo monoclonal.

Além disso, a Roche desenvolveu análises internas do estudo CLEOPATRA, avaliando separadamente a mediana de sobrevida (meses) das pacientes com metástase visceral e com metástase não visceral em cada grupo (pertuzumabe e controle), para verificar se os resultados das pacientes que sobrevivem por mais tempo (com metástase não visceral) influenciaram de forma positiva o resultado total da sobrevida global no estudo. Para pacientes com doença visceral, a mediana de SG para o grupo controle foi de 34,3 meses versus 55,1 meses para o grupo com a adição de pertuzumabe (diferença de 20,7 meses); no subgrupo de pacientes com doença não visceral, o resultado encontrado foi de 61,5 meses no grupo controle e no grupo do pertuzumabe a mediana não foi atingida. As pacientes com metástase não visceral representaram aproximadamente 20% da população total do estudo (22,2% no grupo controle e 21,9% no grupo com pertuzumabe).

A ROCHE alegou que, como a mediana de SG no subgrupo de pacientes com doença visceral (80% da população total do estudo – mediana de SG = 20,8 meses) é semelhante à mediana observada na população total do estudo (incluindo doença visceral e não visceral na população por intenção de tratar – ITT; mediana de SG = 15,7 meses), não há evidência de que



a sobrevida das pacientes com doença não visceral tenha superestimado o resultado total do estudo.

Considerações à contribuição

No estudo CLEOPATRA, os participantes eram homens e mulheres maiores de 18 anos, com diagnóstico histológico ou citológico confirmado de adenocarcinoma de mama localmente recorrente não ressecável ou metastático HER2+. Os pacientes deveriam ter fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\geq 50\%$ e Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) escore de 0 ou 1. Os pacientes poderiam ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática. Pacientes com câncer de mama metastático, previamente tratados, não foram elegíveis (exceto aqueles que tomaram apenas hormonioterapia). Além destes, pacientes que receberam dose acumulada de doxirrubicina $>360\text{mg/m}^2$, apresentaram FEVE $<50\%$ em tratamento prévio com trastuzumabe, metástases no SNC, outra malignidade, função hematológica inadequada, insuficiência renal ou hepática, hipertensão não controlada, angina instável, falência cardíaca congestiva e infarto do miocárdio até seis meses antes do alistamento também não foram elegíveis.

O argumento em torno da possível diferença entre os pacientes do ensaio clínico e aqueles da vida real dizem respeito à inclusão, no ensaio, de pacientes com melhor prognóstico, sem outras complicações, que poderiam influenciar negativamente o resultado final observado, reduzindo a expectativa de SG e SLP. O resultado do estudo de Robert et al (2017) corrobora esta afirmativa, demonstrando uma SLP de 16,9 meses. No estudo CLEOPATRA a SLP foi de 20,2 meses.

8.2.3. Avaliação econômica

8.2.3.1. Obtenção dos desfechos

O relatório de recomendação da CONITEC afirma que “o modelo econômico se baseia em mulheres com câncer de mama metastático HER-2 positivo ou localmente avançado não ressecável em primeira linha de tratamento. Como não existem estudos head-to-head, ou seja, comparando diretamente o pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel com quimioterapia isolada, foi realizada uma comparação indireta. Porém, meta-análises indiretas não são ideais para decisões de incorporação, uma vez que são utilizadas aproximações que dificilmente representarão a realidade”.



A demandante Roche contrapõe essa afirmação e cita o trabalho desenvolvido pela ISPOR (2011), alegando que “as meta-análises de comparação indireta representam um conjunto de técnicas analíticas de grande valor para prover evidências clínicas em análises de custo-efetividade”.

Considerações à contribuição

Não foi contestado o valor das comparações indiretas para prover evidências clínicas em análises de custo-efetividade. O que foi relatado é que, de acordo com as Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde, do Ministério da Saúde, essas comparações não são as ideias para fomentar a decisão de incorporação, uma vez que a confiança nas estimativas de efeito (qualidade da evidência) é reduzida em situações nas quais não há comparações diretas entre as intervenções (head-to-head) (BRASIL, 2014). Entendemos, porém, que a comparação indireta é a melhor evidência disponível para o caso relatado.

8.2.3.2. Análise de custo efetividade

O relatório de incorporação da CONITEC critica os dados apresentados pela demandante no que diz respeito ao uso de dados parametrizados pelas curvas de Weibull. A demandante, no intuito de demonstrar a confiabilidade dos dados apresentados, mostra a avaliação da qualidade do ajuste da curva paramétrica (Weibull) aos dados publicados (Figuras 4 e 5).

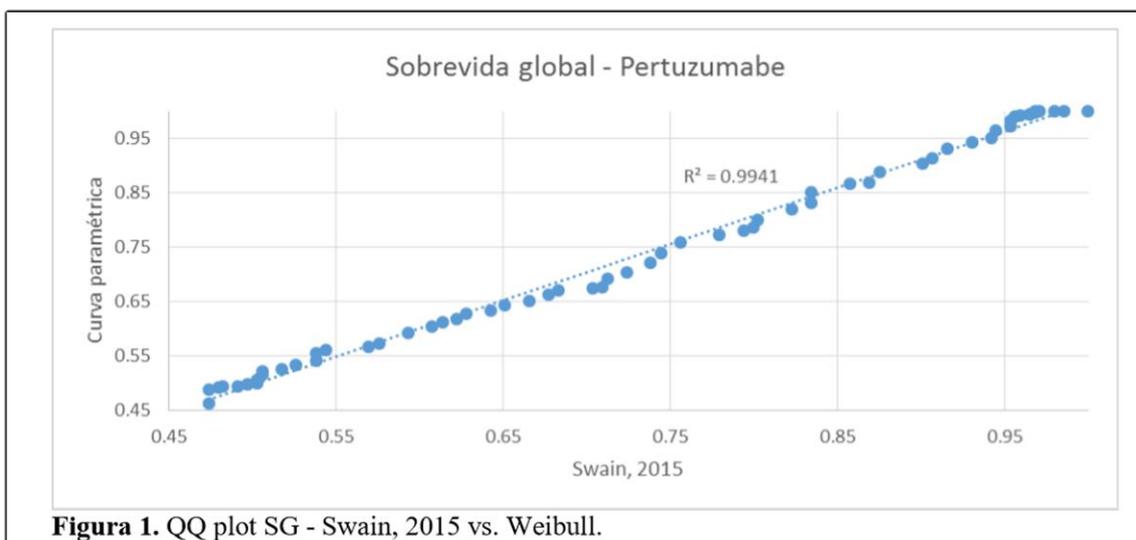


Figura 1. QQ plot SG - Swain, 2015 vs. Weibull.

Figura 4. Ajuste da curva paramétrica para sobrevida global, apresentada pelo demandante Roche

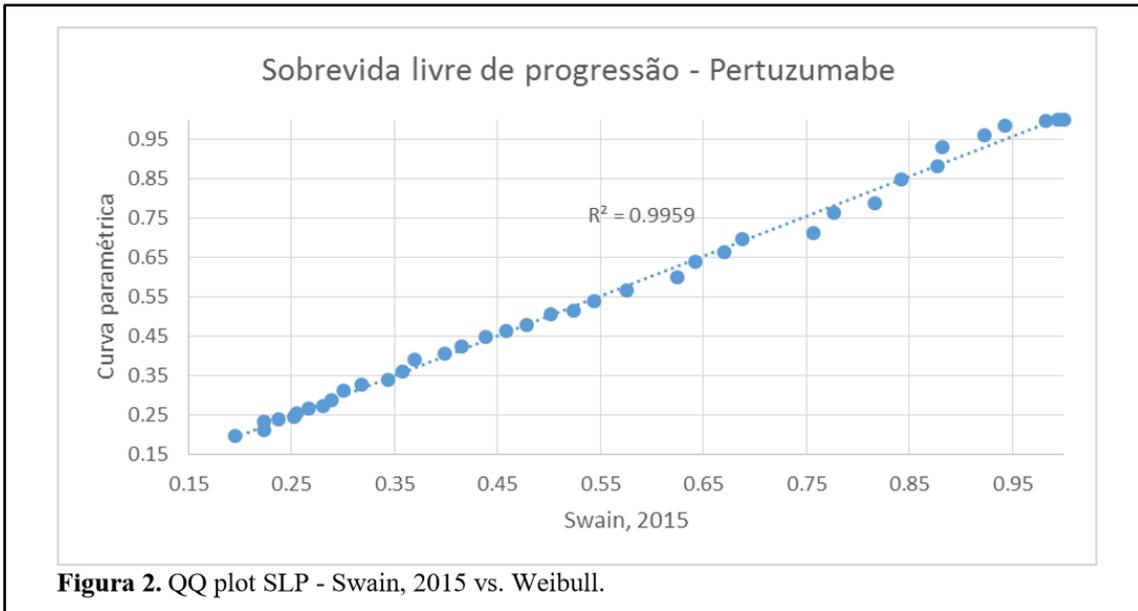


Figura 5. Ajuste da curva paramétrica para sobrevida global, apresentada pelo demandante Roche

No intuito de confirmar a validade e a confiabilidade dos dados apresentados, a demandante Roche apresentou novo modelo de custo efetividade, onde a taxa de mortalidade foi maximizada entre o valor da curva parametrizada, em função dos dados do ensaio clínico, e as taxas de mortalidade do IBGE para os horizontes “lifetime” (por toda a vida) e 10 anos, respectivamente (Figuras 6 e 7)

Tabela 1. Resultados de custo-efetividade: Pertuzumabe + trastuzumabe + quimioterapia vs. Quimioterapia em primeira linha no horizonte de tempo *lifetime*.

Desfechos	P + T + QT	QT	Incremental
Custo Total	R\$ 322.178	R\$114.692	R\$ 207.486
Anos de vida	6,84	4,47	2,38
Anos de vida livres de progressão	3,38	1,35	2,03
RCEI (R\$ / ano de vida salvo)			R\$87.289
RCEI (R\$ / ano livre de progressão salvo)			R\$102.408

QT: quimioterapia; P: Pertuzumabe; T: trastuzumabe; RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental.

Figura 6. Análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante após ajustes em lifetime



Tabela 2. Resultados de custo-efetividade: Pertuzumabe + trastuzumabe + quimioterapia vs. Quimioterapia em primeira linha no horizonte de tempo de 10 anos.

Desfechos	P + T + QT	QT	Incremental
Custo Total	R\$ 275.721	R\$ 89.459	R\$ 186.63
Anos de vida	4,89	3,56	1,33
Anos de vida livres de progressão	2,72	1,22	1,50
RCEI (R\$ / ano de vida salvo)			R\$140.278
RCEI (R\$ / ano livre de progressão salvo)			R\$123.985

QT: quimioterapia; P: Pertuzumabe; T: trastuzumabe; RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental.

Figura 7. Análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante após ajustes em 10 anos

Considerações à contribuição

A demandante Roche demonstra, com a nova análise, que há equivalência entre as curvas paramétricas de Weibull e o uso dos dados de sobrevivência dos artigos de Swain et al (2015) e as curvas de mortalidade do IBGE, com ligeiro aumento dos valores de razão custo efetividade incremental (ICER). Os resultados continuam desfavoráveis à incorporação do pertuzumabe, dado o alto custo do medicamento frente ao seu benefício.

Acrescenta-se ainda que o modelo apresentado pela demandante não foi reparametrizado. A menção de um cenário mais realístico se referiu à própria análise do demandante, no qual o horizonte temporal utilizado foi de 10 anos, com o valor de RCEI de R\$140.264/ano de vida ganho. No momento da extração dos dados da própria análise econômica da Roche, foi selecionado o valor de horizonte temporal de 5 anos (que também não demonstrou que a alternativa é custo-efetiva).

8.2.3.3. Limiar de custo-efetividade

O relatório de recomendação da CONITEC critica o uso do limiar de custo efetividade de 3 PIB per capita, já reconhecido pela OMS como ultrapassada e não adequada em avaliações econômicas que visem a incorporação de tecnologias, por tornar o processo demasiadamente simplista.

A demandante Roche reconhece esse limite e esclarece que utilizou o limiar de 3 PIB per capita apenas como fator balizador, sem a intensão de tê-lo como fator determinante da decisão de incorporação. A SBOC argumenta que “o governo brasileiro e o Ministério da Saúde não apresentam modelo econômico e sugestão de qual seria esse limiar em nosso país. Algum



valor pode e deve ser definido para que as decisões sobre incorporação ou não incorporação não sejam feitas de maneira arbitrária, como tem sido regra nos últimos anos”.

Considerações à contribuição

Uma dificuldade das avaliações de tecnologias em saúde, em especial as de custo-efetividade, é justamente definir a disposição a pagar por acréscimo de efetividade. Já é consenso o fato de que a determinação de um limiar único, que não leve em conta as especificidades da tecnologia, da doença e dos pacientes a que se destina implica em duplo risco: colocar o sistema em colapso financeiro ou não incluir tecnologias que de fato poderiam beneficiar grupos muito específicos, como os portadores de doenças raras.

A proposta da OMS (2012) de uso de limiar de custo efetividade era aplicada, à época, ao desfecho anos de vida ajustados por incapacidade (no inglês, DALY). Em doenças crônicas terminais, como o câncer de mama metastático, o ajuste por incapacidade reduz significativamente o valor final do desfecho anos de vida ganhos, utilizados nas avaliações das demandantes Roche e SBOC. Desta forma, ainda que fosse adotado o limiar de 3 PIB per capita, o resultado seria desfavorável à incorporação, visto que deveria ter sido considerado o ajuste por incapacidade para a utilização do limiar.

8.2.4. Análise de impacto orçamentário

8.2.4.1. Impacto sobre a judicialização da saúde

O relatório da CONITEC afirma que não é possível mensurar e descontar da análise de impacto orçamentário a possível redução de gastos com a judicialização da saúde. A demandante Roche argumenta que “segundo dados da Interfarma, apenas 3% das ações judiciais, em saúde, no Brasil, são referentes a terapias já incorporadas. Segundo dados do próprio Ministério da Saúde, em mais de 60% dos processos judiciais, a demanda é por medicamentos não disponíveis pelo SUS, sendo o restante referente a medicamentos de última geração, muitos dos quais não registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Desta forma, este cenário é de extrema valia, dado que a maior parte dos medicamentos judicializados não estão disponíveis no SUS e apenas 3% seriam em relação àqueles já incorporados”.



Considerações à contribuição

Foi feita revisão dos artigos e dados citados pelo demandante para avaliar a informação apresentada. As fontes utilizadas pelo demandante para justificar a valia do cenário de redução da judicialização a partir da incorporação da tecnologia relata:

“Conforme levantamento do Ministério da Saúde, em 60% dos processos judiciais há demanda por medicamentos não disponíveis pelo SUS, mas os autores dessas ações poderiam ser tratados com medicamentos já oferecidos no SUS. O restante referem-se a medicamentos de última geração tecnológica, muitos dos quais ainda não registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou seja, ainda não possuem comprovação de eficácia nem de segurança para o usuário.”(Nunes L, 2009).

Outras publicações corroboram com a impossibilidade de cogitar o cenário de redução de impacto orçamentário devido a diminuição de judicializações com a incorporação de tecnologias, tais como, Machado MAA et al., (2011) que relata que 38,7% dos medicamentos judicializados contra o Estado de Minas Gerais se tratavam de medicamentos padronizados na Relação Estadual de medicamentos de Minas Gerais.

Por fim, é importante lembrar que os relatórios da CONITEC devem ser utilizados para embasar as decisões de solicitações judiciais na área da saúde nos Estados e municípios, a fim de não penalizá-los com o deferimento de ações que incluam medicamentos não custo-efetivos.

8.2.4.2. Custo oportunidade

Sobre a necessidade de uma análise de custo oportunidade, a Roche se manifestou concordando com a validade de uma avaliação de custo de oportunidade para melhor alocação de investimentos, e se colocou à disposição para parcerias com o poder público visando melhorar a eficiência do sistema; aumentar prevenção e diagnóstico precoce do câncer; além da alocação efetiva de recursos públicos em saúde. A SBOC se manifestou dizendo que “o convite para participar de discussões sobre aplicações do orçamento em saúde, em especial aos cuidados de pacientes oncológicos, é bem aceito, mas não é o objetivo desta avaliação”.



Considerações à contribuição

A aprovação da PEC 55/2016 coloca o país em um cenário que não prevê o incremento das despesas orçamentárias nos próximos 20 anos, incluídas aí as da saúde. Nesse contexto, a incorporação de tecnologias deve ser avaliada com vistas ao custo oportunidade, em que a inclusão de uma tecnologia significa, necessariamente, a exclusão de outros benefícios.

A inclusão do pertuzumabe implicaria em impacto orçamentário, segundo a demandante Roche, de aproximadamente R\$ 885.000.000,00 em cinco anos.

8.2.5. Disponibilidade de medicamento no sistema público versus “plano de saúde”

Vários participantes da consulta pública afirmaram que o medicamento pertuzumabe já está disponível para uso no Brasil, sendo disponibilizado pelos planos de saúde privados para suas pacientes. Argumentam ainda a necessidade de paridade entre o que é disponibilizado pela iniciativa privada e o SUS.

Considerações à contribuição

Para avaliar a inclusão de uma nova tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS), a CONITEC avalia as melhores evidências científicas sobre eficácia e segurança disponíveis. Estas avaliações devem considerar tanto o benefício à saúde quanto o preço proposto pelo demandante, de modo que as incorporações sejam viáveis economicamente, uma vez que o cenário é de recursos limitados, não sendo possível oferecer tudo para todos. Cabe ressaltar ainda que não compete à CONITEC deliberações sobre a Saúde Suplementar, isso cabe a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

8.2.6. Expectativa de cura

O pertuzumabe não cura o câncer de mama metastático. Infelizmente, essa doença ainda é considerada incurável.

8.2.7. Transferência de tecnologia

A Roche enviou um documento aditivo com sua proposta de transferência de tecnologia para a produção dos biológicos inovadores da empresa, com patente vigente, incluindo o pertuzumabe, para o Brasil, através de uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), que foi aceita pelo Ministério da Saúde em março de 2017.



8.3. Avaliação global das contribuições pelo Plenário da CONITEC

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, as quais foram predominantemente discordantes da recomendação inicial da CONITEC, os membros do Plenário entenderam que a adição do pertuzumabe à terapia padrão com trastuzumabe + docetaxel no tratamento do câncer de mama metastático HER-2 positivo traz ganho de sobrevida para as pacientes com metástase visceral e com metástase não visceral. Entretanto, como os custos são muito altos, a tecnologia não é custo-efetiva com o preço de incorporação proposto pelo demandante.

Ademais, diante da análise estratificada do estudo CLEOPATRA de acordo com o local da metástase, visceral ou não visceral, os membros concordaram que os pacientes com metástase visceral, por serem mais graves e apresentarem menor sobrevida, se beneficiariam mais da incorporação do medicamento.

Portanto, o Plenário da CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para retificar sua recomendação inicial, desde que haja negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento. Foi proposto que o preço máximo permitido para a incorporação do pertuzumabe fosse baseado no valor terapêutico pago pela adição do mesmo à terapia padrão utilizada atualmente no SUS (docetaxel e trastuzumabe), ou seja, proporcional ao benefício adicional que o pertuzumabe traz além do trastuzumabe já incorporado. Dessa forma, o valor a ser pago pela adição do pertuzumabe ao tratamento proposto deverá ser diretamente proporcional ao ganho de sobrevida trazido pela tecnologia, não justificando valores superiores ao benefício proposto.

Diante das ponderações realizadas, os membros do Plenário da CONITEC recomendaram que o pertuzumabe fosse incorporado para tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, somente para os pacientes com metástase visceral, desde que seu preço não ultrapassasse, proporcionalmente, o valor terapêutico pago pela adição do mesmo à terapia padrão (docetaxel e trastuzumabe).



9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 62ª reunião ordinária, no dia 08 de novembro de 2017, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS do pertuzumabe para tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas estabelecido pelo Ministério da Saúde e condicionado à negociação de preço.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 301/2017.

10. DECISÃO

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.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o pertuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme estabelecido pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde e condicionado à negociação de preço.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

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

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

(*) Republicada por ter saído no D.O.U. de 6 de dezembro de 2017, Seção 1, página 31, com incorreção no original.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 233, 06 de dezembro de 2017, seção 1, pág. 31.



11. REFERÊNCIAS

ALVAREZ, R. H.; HORTOBAGYI, G. N. Dual human epidermal growth factor receptor 2 blockade for the treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer*, v.20, n.2, p.103, 2013.

BASELGA, J. et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, v.366, p:109-119, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Câncer de Mama - Sintomas. [Internet]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama+/sintomas>

BRASIL. Ministérios da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 122 p., 2015.

BRASIL. Portaria nº 1.008, de 30 de setembro de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. *Ministério da Saúde*, 2015. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt1008_30_09_2015.html. Acesso em 12 de janeiro de 2017.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, v.366, n.9503, p.2087, 2005.

ESMO. CHUNG, C.T.; CARLSON, R.W. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *The Oncologist*, v.8, p: 514-520, 2003.

European Medicines Agency (EMA). EPAR summary for the public: Perjeta (pertuzumab), 2015. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002547/WC500141071.pdf

FLEEMAN, N. et al. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel for the Treatment of HER2-Positive Metastatic or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer. *Pharmacoeconomics*, v.33, n.1, p:13–23, 2014.

GARG, A. et al. Exposure–response analysis of pertuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer: absence of effect on QTc prolongation and other ECG parameters. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, v.72, p:1133–1141, 2013.



GUCALP, R. et al. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Archives of Internal Medicine*, v.154, n.17, p:1935-44, 1994.

Haute Autorité Santé (HAS). Transparency committee – Opinion PERJETA France: Haute Autorité de Santé; 2013. Disponível em: <http://www.has-sante.fr/poratl/upload/docs/application/pdf/2014-02/perjeta>

NAHTA, R.; HUNG, M.; ESTEVA, F. J. The HER-2-Targeting Antibodies Trastuzumab and Pertuzumab Synergistically Inhibit the Survival of Breast Cancer Cells. *Cancer Research*, v.64, p:2343–2346, abril, 2004.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer. 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf

NORRIS, B. et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin *versus* doxorubicin alone in disseminated metastatic/ recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol* 2000; 18:2385.

pCODR. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) – FINAL RECOMMENDATION PERTUZUMAB Canada: Pan-Canadian Oncology Drug Review; 2013. Disponível: <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-perjeta-mbc-fn=rec.pdf>.

Perjeta®: Pertuzumabe. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Diaz - CRF-RJ nº 6942. Bula de remédio. Disponível em: <https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/p/perjeta/Bula-Perjeta-Professional.pdf>.

SAUTER, G. et al. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *Journal Clinical of Oncology*, v. 27, n.8, p:1323-1333, 2009.

Scottish Medicines Consortium (SMC). Pertuzumab (Perjeta) - for use in combination with trastuzumab and docetaxel in adult patients with human epidermal growth factor-2 (HER2)-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer. Scottish Medicines Consortium, 2013.



SEKINE, M.; TAKAMI, H. Combination of calcitonin and pamidronate for emergency treatment of malignant hypercalcemia. *Oncology Reports*, v.5, n.1, p:197-9, 1998.

SLAMON, D. J. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, v.244, n.4905, p:707-712, 1989.

Sociedade Brasileira de Mastologia, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Patologia, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Projeto Diretrizes: diagnóstico e tratamento do câncer de mama. Rio de Janeiro: AMB. 15 p., 2001.

The American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2013-2014. Atlanta: The American Cancer Society, 40 p., 2014.

Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Public Assessment Report for Pertuzumabe, 2013.

THERIAULT, R.L., et al. Breast Cancer, Version 3.2013. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v.11, n.7, p:753-761, 2013.

WOLFF, A. C. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v.25, n.1, p:118-145, 2007.

World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Press Release n° 223. Geneva; 2013.



APÊNDICES

Apêndice 1 – Estratégia de busca por estudos comparando pertuzumabe + trastuzumabe + quimioterapia.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Medline (via PubMed) ECR/RS/EO	<p>(((((((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study"[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))) AND (((((pertuzumab[Supplementary Concept]) OR pertuzumab) OR Perjeta) OR Omnitarg) OR Omnitarg, 2C4)) AND (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((Breast Neoplasms[MeSH Terms]) OR Tumors, Breast) OR Breast Tumors) OR Breast Tumor) OR Tumor, Breast) OR Neoplasms, Breast) OR Breast Neoplasm) OR Neoplasm, Breast) OR Breast Cancer) OR Cancer, Breast) OR Cancer of the Breast) OR Mammary Cancer) OR Cancer, Mammary) OR Cancers, Mammary) OR Mammary Cancers) OR Malignant Neoplasm of Breast) OR Breast Malignant Neoplasm) OR Breast Malignant Neoplasms) OR Malignant Tumor of Breast) OR Breast Malignant Tumor) OR Breast Malignant Tumors) OR Cancer of Breast) OR Breast Carcinoma) OR Breast Carcinomas) OR Carcinoma, Breast) OR Carcinomas, Breast) OR Mammary Carcinoma, Human) OR Carcinoma, Human Mammary) OR Carcinomas, Human Mammary) OR Human Mammary Carcinomas) OR Mammary Carcinomas, Human) OR Human Mammary Carcinoma) OR Mammary Neoplasms, Human) OR Human Mammary Neoplasm) OR Human Mammary Neoplasms) OR Neoplasm, Human Mammary) OR Neoplasms, Human</p>	317



Mammary) OR Mammary Neoplasm, Human)

Continua.

Apêndice 1 – Estratégia de busca por estudos comparando pertuzumabe + trastuzumabe + quimioterapia. Continuação

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Medline (via PubMed)	<p>(((((((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study"[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))))))) AND (((((pertuzumab[Supplementary Concept]) OR pertuzumab) OR Perjeta) OR Omnitarg) OR Omnitarg, 2C4)) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (exp economics, hospital) OR (exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (exp AND "fees and charges") OR (exp budgets) OR ((low adj cost) AND .mp.) OR ((high adj cost) AND .mp.) OR ((healthcare adj cost\$) AND .mp.) OR ((fiscal OR funding OR financial OR finance) AND .tw.) OR ((cost adj estimate\$) AND .mp.) OR ((cost adj variable) AND .mp.) OR ((unit adj cost\$) AND .mp.) OR ((economic\$ OR pharmaco-economic\$</p>	9



OR price\$ OR pricing) AND .tw.))

Search Name: Pert

Last Saved: 12/12/2016 23:08:12.447

Description:

The Cochrane Library	ID	Search	128
	#1	pertuzumab	
	#2	perjeta	
	#3	Omnitarg	
	#4	Omnitarg, 2C4	
	#5	#1 or #2 or #3 or #4	
LILACS		(mh:(pertuzumab)) OR (tw:(pertuzumab*)) OR (tw:(Perjeta)) OR (tw:(Omnitarg)) OR (tw:(Omnitarg, 2C4))	1
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)		pertuzumab OR perjeta OR Omnitarg OR Omnitarg, 2C4	13

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos

Estudo (ano)	Balduzzi <i>et al.</i> (2014)
Informações Gerais	<p>Objetivo: avaliar as evidências de eficácia e segurança da terapia com trastuzumabe em relação ao tipo de regime de co-administração e linha de tratamento em mulheres com câncer de mama metastático HER2+.</p> <p>Métodos: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados.</p> <p>População: mulheres com câncer de mama localmente avançado/recorrente ou metastático HER2+ contanto que os dados para os pacientes metastáticos pudessem ser retirados do estudo. Os estudos incluíram pacientes entre 24 e 88 anos com medianas entre 51 e 59 anos.</p> <p>N(estudos): 7</p> <p>N(participantes): 1497 (752 nos braços do trastuzumabe e 745 no braço controle)</p> <p>Fonte dos dados: <i>Cochrane Breast Cancer Group (CBCG) Specialised</i></p>



Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline (via OVID), Embase, WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov, BIOSIS (host: ISI Web of Knowledge), Health Technology Assessment (HTA) Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), resumos de congressos e estudos não publicados.

Intervenções avaliadas: trastuzumabe sozinho ou em combinação vs. mesma intervenção utilizada no grupo experimental sem o trastuzumabe.

Desfechos: primários – sobrevida global, sobrevida livre de progressão; secundários – taxa de resposta global, toxicidade cardíaca, outras toxicidades, recorrência no SNC, mortes relacionadas ao tratamento, qualidade de vida.

Limitações: não foi feita avaliação do viés de publicação. Alguns resultados foram observados em pequeno número de pacientes não permitindo uma análise mais aprofundada.

Resultados

Eficácia/Efetividade

Sobrevida global

O uso de trastuzumabe + QT ou QT somente foi associado a uma melhora na sobrevida global (HR=0,79; IC95%=0,67-0,94; P=0,006, $I^2=0\%$). Utilizando somente estudos que utilizaram como QT taxanos, também se observa melhora na sobrevida global (HR=0,80; IC95%=0,65-0,99; P=0,04, $I^2=0\%$). Em estudos que estudam a utilização das estratégias terapêuticas após progressão, não se obteve diferença estatisticamente significativa (P=0,27).



Continua.

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação.

Estudo (ano)	Balduzzi <i>et al.</i> (2014)
Resultados	<p>Sobrevida livre de progressão</p> <p>O trastuzumabe significativamente aumenta a sobrevida livre de progressão tanto como primeira linha de tratamento (HR=0,56; IC95%=0,49-0,65; P<0.00001) quando após progressão (HR=0,72; IC95%=0,59-0,88; P=0,001). Foi observado que o trastuzumabe, no entanto, é mais eficaz como primeira linha de tratamento (P=0,04).</p> <p>Taxa de resposta global</p> <p>O trastuzumabe melhorou significativamente a taxa de resposta global tanto como primeira linha de tratamento (RR=1,57; IC95%=1,34-1,84; P<0,00001) quanto após progressão (RR=1,70; IC95%=1,16-2,49; P=0,006).</p> <p>Segurança/Tolerabilidade</p> <p>Eventos cardíacos</p> <p>Foram observados 35 casos de eventos cardíacos graves em 738 pacientes no grupo do trastuzumabe e 8 eventos em 721 pacientes no grupo controle. O trastuzumabe foi associado a aumento do risco de eventos cardíacos graves (RR=3,49; IC90%=1,88-6,47; P=0,0009 I²=0%). O risco de eventos cardíacos graves foi muito significativamente aumentado na comparação do trastuzumabe + antraciclinas vs. antraciclinas (RR=5,43; IC90%= 2,28-12,94; P=0,001), retirando esse estudo, o risco relativo da comparação entre trastuzumabe + QT vs. QT não atinge significância estatística (RR=2,06; IC90%=0,85-4,99; P=0,18). No entanto, o teste para diferenças em subgrupos mostrou que a cardiotoxicidade observada não depende do tipo de regime utilizado (P=0,40). O trastuzumabe utilizado como primeira linha significativamente aumenta o risco de cardiotoxicidade grave (RR=3,30; IC90%=1,71-6,37; P=0,003).</p> <p>Foram observados 28 casos de diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda em 478 mulheres em uso de trastuzumabe + QT e 9 de 460</p>



mulheres em uso de QT. O trastuzumabe foi associado a aumento no risco de diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (RR= 2,65; IC90%=1,48-4,74; P=0,006; I²=0%). A subanálise dos regimes contendo taxanos apresentaram risco aumentado de diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (RR=2,36; IC90%=1,12-4,96; P=0,06) e o medicamentos está significativamente associado a esse efeito em uso em primeira linha ou pós-progressão (RR=2,40; IC90%=1,17-4,91; P=0,04; RR=3,21; IC90%=1,19-8,64; P=0,05; I²=0%).

Outros eventos adversos

Os riscos, nos pacientes em uso de trastuzumabe + QT ou QT, de desenvolvimento de neutropenia febril (RR=1,38; IC90%=0,86-2,21; P=0,26; I²=0%), neutropenia (RR=1,46; IC90%=1,02-2,08; P=0,08; I²=0%) e anemia (RR=0,93; IC90%=0,37-2,35; P=0,90) não apresentaram diferença significativa.

Um estudo que estudou o uso de trastuzumabe associado a QT em primeira linha de tratamento observou risco maior de desenvolvimento de metástases no SNC (RR=1,99; IC95%=1,32-3,01)



Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)	Balduzzi <i>et al.</i> (2014)
Notas	Foram incluídos estudos em que os pacientes cruzaram para outro grupo de tratamento Dados a observação de eficácia.
Estudo (ano)	Baselga <i>et al.</i> (2012)
Informações Gerais	<p>Objetivo: avaliar a eficácia e segurança da associação de pertuzumabe + T + QT em relação ao placebo + T + QT para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático HER2+.</p> <p>Métodos: ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de fase III.</p> <p>População: pacientes que tinham câncer de mama metastático HER2+ ou localmente recorrente não ressecável, que não utilizaram quimioterapia ou terapia biológica para a doença poderiam ser elegidos tendo ou não doença mensurável. As pacientes deveriam ter mais de 18 anos, pelo menos 50% de fração de ejeção ventricular e ECOG performance de 0 ou 1. Os pacientes poderiam ter recebido um tratamento hormonal antes da randomização. Pacientes podem ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática.</p> <p>N(participantes): 808 (406 placebo vs. 402 pertuzumabe)</p> <p>Fonte dos dados: dados primários.</p> <p>Intervenções avaliadas: pertuzumabe + T + QT vs. Placebo + T + QT</p> <p>Desfechos: primário – primeira evidência radiográfica documentada de progressão da doença de acordo com o RECIST 1,0 ou morte por qualquer causa; secundário; secundário – sobrevida global, sobrevivência livre de progressão como avaliada pelo investigador, taxa de resposta objetiva e segurança.</p> <p>Horizonte temporal: período de <i>follow-up</i> médio de 19,3 meses em ambos</p>



os grupos. Data limite de análise dos dados = 13 de maio de 2011.

Limitações: população bem restrita; não foi demonstrada a significância estatística para os eventos adversos.

Resultados

Eficácia/Efetividade

Sobrevida Livre de Progressão

A mediana da sobrevida livre de progressão foi prolongada em 6,1 meses no grupo do pertuzumabe (12,4 vs. 18,5; HR=0,62; IC95%=0,51-0,75; $p<0,001$). Entre 88 pacientes que haviam recebido quimioterapia + trastuzumabe adjuvante ou neoadjuvante não foi observada diferença significativa entre os grupos (10,4 vs. 16,9; HR=0,62; IC95%=0,35-1,07). A mediana da sobrevida livre de progressão foi prolongada em 9,0 meses no grupo do pertuzumabe, entre 288 pacientes que haviam recebido quimioterapia (sem trastuzumabe) adjuvante ou neoadjuvante (12,6 vs. 21,6; HR=0,60; IC95%=0,43-0,83). A mediana da sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador foi prolongada em 6,1 meses no grupo do pertuzumabe (12,4 vs. 18,5; HR=0,65; IC95%=0,54-0,78; $p<0,001$).

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)	Baselga <i>et al.</i> (2012)
Resultados	Taxa de resposta objetiva
	A taxa de resposta objetiva foi 10.8% maior no grupo de tratamento do pertuzumabe (63,9% vs. 80,2%/ IC95%=4,2-17,5; $P=0,001$).
	Sobrevida global
	A taxa de sobrevida global foi calculada após 165 eventos (43% do pré-especificado até a análise final). Ocorreram mais mortes no grupo controle (96 [23,6%] vs. 69 [17,2%]; HR=0,64; CI95% 0,47-0,88; $P = 0,005$), no entanto, como o limiar de <i>O'Brien-Fleming</i> do alfa de <i>LeMets</i> não foi atingido, o resultado não é significativo.



Segurança/tolerabilidade

A incidência de eventos adversos relacionados a diarreia, *rash*, inflamação de mucosa, neutropenia febril e pele seca foram pelo menos 5% maior no grupo da perfenazina do que no grupo placebo.

A incidência de neutropenia febril e diarreia grave foram pelo menos 2% maiores no grupo da perfenazina do que no placebo.

Disfunção ventricular sistólica esquerda, em qualquer grau, foi reportada mais frequentemente no grupo placebo (8,3% vs. 4,4%) e a grave também (2,8% vs. 1,2%). Entre pacientes em que a fração de ejeção ventricular esquerda foi avaliada após a avaliação de *baseline*, 6,6% dos pacientes em uso de placebo e 3,8% no grupo do pertuzumabe apresentaram 10% ou mais do *baseline* que resultou em uma fração de ejeção ventricular esquerda menor que 50%.

A maior parte das mortes se deveu a progressão da doença (81 [20,4%] no grupo controle e 57 [14%] no grupo do pertuzumabe). Um número de mortes por eventos adversos similar ocorreu nos dois grupos (10 [2,5%] no grupo controle e 8 [2,0%] no grupo do pertuzumabe). As causas de morte por evento adverso mais comuns foram as infecções.

Notas CLEOPATRA

Estudo (ano)	Cortés <i>et al.</i> (2013)
Informações Gerais	Objetivo: reportar a análise de qualidade de vida do estudo CLEOPATRA, que foi conduzida para avaliar o impacto do pertuzumabe na qualidade de vida geral do paciente, e explorar se o prolongamento da sobrevida livre de progressão confere um benefício clinicamente significativo, incluindo o tempo de início ou piora de sintomas específicos da doença. Métodos: ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de fase III.

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano) **Cortés *et al.* (2013)**



**Informações
Gerais**

População: pacientes que tinham câncer de mama metastático HER2+ ou localmente recorrente não ressecável, que não utilizaram quimioterapia ou terapia biológica para a doença poderiam ser elegidos tendo ou não doença mensurável. As pacientes deveriam ter mais de 18 anos, pelo menos 50% de fração de ejeção ventricular e ECOG performance de 0 ou 1. Os pacientes poderiam ter recebido um tratamento hormonal antes da randomização. Pacientes podem ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática.

N(participantes): 808 (406 placebo vs. 402 pertuzumabe)

Fonte dos dados: primária.

Intervenções avaliadas: pertuzumabe + T + QT vs. placebo + T + QT

Desfechos: qualidade de vida avaliada pelo questionário FACT-B e TOI-PFB.

Horizonte temporal: 18 semanas, 63 semanas.

Limitações: resultados completos não apresentados. Foram apresentados dados principalmente de subescalas. Aparente relato seletivo de desfechos. As escalas inicialmente programadas não foram utilizadas.



Resultados Eficácia/Efetividade

Qualidade de vida e funcionalidade – TOI-PFB

Número similar de pacientes apresentou decréscimo no escore da escala TOI-PFB ≥ 5 pontos desde o *baseline* (239 [59,5%] no grupo do pertuzumabe e 229 [56,7%] no grupo placebo). O tempo para a diminuição no escore TOI-PFB também foi similar entre os grupos (HR=0,97; CI95%=0,81-1,16; P=0,7161). O tempo mediano para a diminuição foi de 18,4 semanas no grupo do pertuzumabe e 18,3 semanas no grupo placebo, o que corresponde a aproximadamente seis ciclos do medicamento. A maior parte dos pacientes que experimentaram a queda no escore TOI-PFB ainda estava em uso de docetaxel.

O escore médio na TOI-PFB no *baseline* foi de 62,2 no grupo placebo e 63,7 no grupo do pertuzumabe. Até a semana 18, havia uma queda média de -3,5 no grupo placebo e de -3,0 no grupo do pertuzumabe. Avaliações até aproximadamente a semana 63 indicam pequena recuperação em ambos os grupos após a queda inicial.

Sintomas de deterioração específica do câncer de mama (BCS escore)

O tempo mediano de deterioração no escore da BCS foi de 26,7 semanas para o pertuzumabe e 18,3 para o placebo (HR= 0,77; 95% CI, 0,64=0,93; P=0,0061).

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)	Cortés <i>et al.</i> (2013)
Notas	Sugere que o uso de pertuzumabe não afetou negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Nem melhorou aparentemente. Não apresenta dados convincentes de melhora na qualidade de vida de pacientes com o uso do pertuzumabe.



Estudo (ano)

Durkee *et al.* (2015)

Informações
Gerais

Objetivo: executar uma análise de custo-efetividade para avaliar a racionalidade de incluir o pertuzumabe no tratamento com docetaxel + trastuzumabe em pacientes com câncer de mama metastático HER2+.

Métodos: modelo de análise de decisão de Markov.

País/Moeda: Estados Unidos/USD (2014)

Perspectiva: sociedade.

Taxa de desconto: 3%

População: modelada a partir do estudo CLEOPATRA. Pacientes que tinham câncer de mama metastático HER2+ ou localmente recorrente não ressecável, que não utilizaram quimioterapia ou terapia biológica para a doença poderiam ser elegíveis tendo ou não doença mensurável. As pacientes deveriam ter mais de 18 anos, pelo menos 50% de fração de ejeção ventricular e ECOG performance de 0 ou 1. Os pacientes poderiam ter recebido um tratamento hormonal antes da randomização. Pacientes podem ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática.

Fonte dos dados: CLEOPATRA

Intervenções avaliadas: pertuzumabe + T + QT vs. placebo + T + QT

Medida de desfecho: QALY

Limitações: não incluiu a invalidez causada pela disfunção sistólica ventricular esquerda. As informações dos pacientes no *baseline* são originadas principalmente do estudo CLEOPATRA que é o único disponível para a comparação desejada, porém é financiado pelo fabricante do medicamento.



Resultados Análise principal

A adição de pertuzumabe a trastuzumabe e docetaxel resultou em 1,82 anos de vida e 0,64 QALY ganhos. O custo incremental foi de \$457.821 USD (ICER= \$713.219 USD/QALY).

Análise de Sensibilidade

Quando o custo do pertuzumabe foi reduzido para 10% do valor original, o ICER ainda foi de \$274.297 USD/QALY.

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano) **Durkee et al. (2015)**

Resultados Impacto Orçamentário

Os custos diretos associados ao tratamento de um único paciente com T+QT foi de \$135.092 USD e com P+T+QT foi de \$509.845 USD. Considerando uma incidência anual de 17450 pacientes, o impacto orçamentário da adição de pertuzumabe considerando apenas custos diretos foi de \$6,54 bi USD. Considerando custos diretos e indiretos foi de \$7,99 bi USD.

Notas Dados principalmente do CLEOPATRA.

Estudo (ano) **Garg et al. (2013)**

Informações Gerais **Objetivo:** determinar se o pertuzumabe afeta a repolarização cardíaca quando combinado com o trastuzumabe e docetaxel para o tratamento de primeira linha de câncer de mama metastático.

Métodos: ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de fase III.

População: pacientes que tinham câncer de mama metastático HER2+ ou localmente recorrente não ressecável, que não utilizaram quimioterapia ou terapia biológica para a doença poderiam ser elegíveis tendo ou não doença mensurável. As pacientes deveriam ter mais de 18 anos, pelo menos 50% de fração de ejeção ventricular e ECOG performance de 0 ou 1. Os pacientes poderiam ter recebido um tratamento hormonal antes da randomização. Pacientes podem ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe



antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática.

N(participantes): 37

Fonte dos dados: primária

Intervenções avaliadas: pertuzumabe + T + QT vs. placebo + T + QT

Desfechos: ECG (incluindo duração QRS, intervalo PR, frequência cardíaca, intervalo QT, intervalo RR, ondas U, ondas T e morfologia anormal no ECG)

Horizonte temporal: 6 semanas (42 dias)

Limitações: amostra pequena; só foram relatados resultados sobre intervalo QTcF, sendo que outros parâmetros também foram coletados.

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)	Garg <i>et al.</i> (2013)
Resultados	Segurança/Tolerabilidade
	Intervalo QTcF
	<p>Os valores de QTcF pré-infusão no ciclo 1 foram 410,7 ms no grupo do pertuzumabe e 420,0 no grupo controle. Esses valores foram consistentes com os valores observados nos tempos 0-15 min e 60-75 min pós-infusão. No ciclo 3, os valores pré e pós infusão foram também consistentes nos dois grupos. No dia 3 do primeiro ciclo, o valor QTcF médio (420,5 ms) foi similar ao observado no dia 1 0-15 min e 60-75 min pós infusão (420,5 e 419,4 respectivamente), sugerindo que o docetaxel no dia 2 não tem efeito no intervalo QTcF no dia 3. Nenhum paciente no braço do pertuzumabe e dois no grupo placebo apresentaram QTcF >450 ms. Nenhum paciente apresentou QTcF > 480 ou 500. Nenhum paciente no grupo do pertuzumabe e quatro pacientes no grupo controle apresentaram mudança no valor do intervalo QTcF desde o <i>baseline</i> >30 ms. Nenhum paciente apresentou mudança no valor do intervalo QTcF desde o <i>baseline</i> >60 ms.</p>



Δ QTcF e $\Delta\Delta$ QTcF

No ciclo 1, os valores de Δ QTcF médios para o grupo do pertuzumabe foram <30 ms para as avaliações pós infusão (0-15 min, 60-75 min, 72 horas). As estimativas pontuais para $\Delta\Delta$ QTcF para os tempos de 0-15 min, 60-75 min e 72 horas foram de -6,96, -6,35 e -4,08 (Não significativa). No ciclo 3, os valores médios de Δ QTcF para ambos os intervalos pós-infusão nos dois grupos foram <5ms. Valores médios de $\Delta\Delta$ QTcF para 0-15 min e 60-75 min foram de 8,41 e -0,04 (Não significativa).

Não há relação aparente entre o nível sérico de pertuzumabe e o Δ QTcF.

Notas

CLEOPATRA

Estudo (ano)

Marty *et al.* (2005)

Informações

Objetivo: comparar o uso de trastuzumabe + docetaxel vs. docetaxel para o tratamento de primeira linha de câncer de mama metastático HER2+.

Gerais

Métodos: ensaio clínico randomizado, aberto, comparativo multicêntrico.

População: mulheres entre 18 e 70 anos com câncer de mama metastático HER2+ com IHC 3+ ou FISH+. Pacientes que receberam quimioterapia prévia para câncer de mama metastático ou taxanos ou terapia anti-HER2 foram excluídos. Os pacientes poderiam ter recebido terapia neoadjuvante ou adjuvante prévia com antraciclina com dose máxima de 360 mg/m² para doxorubicina ou 750 mg/m² de epirrubicina. A fração de ejeção ventricular esquerda deveria ser maior que 50%. A terapia hormonal deveria ser descontinuada antes da primeira dose do medicamento. Pacientes que fizeram radioterapia prévia foram aceitos se o tratamento radioterápico tivesse terminado pelo menos 14 dias antes da entrada no estudo. Os pacientes deveriam ter ECOG \leq 2, expectativa de vida > 12 semanas e pelo menos uma lesão mensurável bidimensionalmente. Os pacientes não poderiam ter problemas hematológicos, renais ou hepáticos. Os pacientes não poderiam ter metástases cerebrais ou leptomeningeais. Pacientes que tivessem insuficiência cardíaca significativa, infarto do miocárdio nos seis meses prévios, *angina pectoris* instável, arritmia não controlada ou doença pulmonar avançada ou dispneia em repouso por complicações de malignidade avançada ou que precisassem de oxigenioterapia suplementar



não poderiam ser incluídos.

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)

Marty *et al.* (2005)

Informações

N(participantes): 188 (94 em cada braço)

Gerais

Fonte dos dados:

Intervenções avaliadas: trastuzumabe + docetaxel vs. trastuzumabe

Desfechos: taxa de resposta global, sobrevida global, tempo até progressão, tempo até falha de tratamento, duração da resposta e segurança.

Horizonte temporal: 24 meses após a inclusão do último paciente (inclusão entre 2000 e 2002).



Resultados **Eficácia/Efetividade**

Taxa de resposta global

A taxa de resposta global foi de 61% (IC95%=50%-71%) no braço do trastuzumabe + docetaxel e 34% (IC95%=25%-45%) no braço do docetaxel (P=0,0002).

Sobrevida global

A mediana da sobrevida geral foi significativamente superior no grupo do trastuzumabe + docetaxel comparado ao docetaxel sozinho (31,2 meses vs. 22,7 meses, P=0,0325). No fim do estudo, 41% das pacientes em uso de trastuzumabe + docetaxel e 37% das pacientes em uso de docetaxel estavam ainda vivas. 57% das pacientes no grupo do docetaxel cruzaram para receber trastuzumabe. Entre as pacientes que tomaram somente o docetaxel, a sobrevida global foi de 16,6 meses. Nas pacientes que cruzaram para utilizar o trastuzumabe foi de 30,3 meses.

Outras medidas

A estratégia do trastuzumabe associado ao docetaxel foi favorecida significativamente nas análises de duração da resposta (11,7 meses vs. 5,7 meses; P=0,009), tempo até progressão (11,7 meses vs. 6,1 meses; P=0,0001) e tempo até falha do tratamento (9,8 vs. 5,3; P=0,0001).

Segurança/Tolerabilidade

A taxa de efeitos adversos graves foi maior no grupo do tratamento combinado do que no grupo do docetaxel (grade 3: 67% vs. 55%; grade 4: 34% vs. 23%). Menos pacientes no grupo do tratamento combinado descontinuaram o tratamento por conta de efeitos adversos do que no grupo do docetaxel (nove vs. 20 pacientes).

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)

Marty *et al.* (2005)



Resultados

Efeitos hematológicos

Houve uma taxa maior de leucopenia e neutropenia de nível 3 e 4 no grupo do tratamento combinado do que no grupo do docetaxel (20% vs. 15% e 32% vs. 22%, respectivamente). A incidência de neutropenia febril foi maior no grupo do tratamento combinado, mas a diferença não atingiu significância estatística (23% [IC95%=14,7%-32,8%] vs. 17% [IC95%= 10,0%-26,2%]). Todos os casos foram resolvidos dentro de uma semana e normalmente sem recorrência depois da diminuição da dose de docetaxel. Houve um aumento na ocorrência de anemia de grau 1 ou 2 no grupo do tratamento combinado (80% vs. 66%).

Efeitos cardíacos

Ligeiramente mais pacientes no grupo do tratamento combinado teve declínio na fração de ejeção ventricular esquerda em comparação com o braço do docetaxel. Declínios assintomáticos na fração de ejeção ventricular esquerda de 15% ou mais ocorreram em 17% dos pacientes em tratamento combinado e 8% dos pacientes em docetaxel. Dois pacientes tiveram insuficiência cardíaca congestiva, ambos no grupo do tratamento combinado.

Notas

Sugere que pacientes com IHC 3+ ou amplificação do gene (FISH+) tem mais a ganhar com o uso do trastuzumabe. Utiliza doses maiores de docetaxel e doses menores de trastuzumabe do que o CLEOPATRA.

Estudo (ano)

Mendes *et al.* (2015)

Informações

Objetivo: avaliar os ganhos em sobrevivência associados a terapias direcionadas a HER2 em pacientes com câncer metastático HER2+.

Gerais

Métodos: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de fase III

População: pacientes com câncer metastático HER2+

N(estudos): 19

N(participantes): NA



Fonte dos dados: PubMed, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, referências de outras revisões sistemáticas.

Intervenções avaliadas: QT e hormonoterapia associada ou não a anticorpos para HER2.

Desfechos: primário – sobrevida global; secundário – sobrevida livre de progressão.

Limitações: nem todas as comparações são possíveis. Dados sobre o pertuzumabe foram retirados basicamente dos estudos do CLEOPATRA, que foi patrocinado pela Roche; o estudo também foi patrocinado pela Roche.

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)

Mendes *et al.* (2015)

Resultados

Eficácia/Efetividade

Utilizando dados do estudo CLEOPATRA para comparações com o pertuzumabe, indica sobrevida global de 56,5 meses para o grupo do pertuzumabe e 37,6 meses para o grupo placebo ($p < 0,001$). A sobrevida livre de progressão foi de 18,7 meses no grupo do pertuzumabe e 12,4 meses no grupo placebo ($p < 0,001$).

Os resultados encontrados dão suporte ao uso do trastuzumabe em vez de lapatinibe. Adicionar carboplatina ao trastuzumabe e taxano não resultou em resultados melhores de sobrevida global e em mais eventos adversos. A adição de everolimo a trastuzumabe e paclitaxel não resultou em melhora na sobrevida livre de progressão, apenas em pacientes negativos para receptores hormonais, mesmo assim aumentou o risco de eventos adversos.

A associação de pertuzumabe a trastuzumabe e docetaxel obteve resultados sem precedentes em sobrevida geral (quase 5 anos) e livre de progressão (18 meses).



Notas Dados do pertuzumabe retirados do estudo CLEOPATRA.

Estudo (ano)

Miles *et al.* (2013)

Informações

Objetivo: reportar dados do estudo CLEOPATRA referentes à efetividade do pertuzumabe em pacientes maiores de 65 anos.

Gerais

Métodos: ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de fase III.

População: pacientes que tinham câncer de mama metastático HER2+ ou localmente recorrente não ressecável, que não utilizaram quimioterapia ou terapia biológica para a doença poderiam ser elegíveis tendo ou não doença mensurável. As pacientes deveriam ter mais de 18 anos, pelo menos 50% de fração de ejeção ventricular e ECOG performance de 0 ou 1. Os pacientes poderiam ter recebido um tratamento hormonal antes da randomização. Pacientes podem ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática.

N(participantes): 808 (406 placebo vs. 402 pertuzumabe)

Fonte dos dados: primária

Intervenções avaliadas: pertuzumabe + T + QT vs. placebo + T + QT

Desfechos: sobrevida livre de progressão, eventos adversos e fração de ejeção ventricular esquerda.

Horizonte temporal: 3 anos

Limitações: protocolo não coerente com as medidas de desfecho escolhidas, indicando possível relato seletivo; não apresenta relevância estatística de várias análises.



Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)

Miles *et al.* (2013)

Resultados

Eficácia/Efetividade

Do total de pacientes, 681 (84,3%) tinham menos de 65 anos e 127 (15,7%) mais.

Sobrevida livre de progressão

Em pacientes menores de 65 anos, a sobrevida mediana livre de progressão foi de 12,5 anos, no grupo placebo, e de 17,2 anos, no grupo experimental (HR=0,65; IC95%=0,53–0,80). Em pacientes maiores de 65 anos, a sobrevida livre de progressão foi de 10,4 meses, no grupo placebo, e de 21,6 meses, no grupo experimental (HR=0,52; IC95%=0,31–0,86).

Taxa de resposta objetiva

A taxa de resposta objetiva favorece o pertuzumabe em todas as faixas etárias. A diferença é de 10,8% em todos os pacientes, 11,5% nos pacientes <65 anos e 8,1% nos pacientes 65 anos.

Segurança/Tolerabilidade

Em ambos os grupos etários, diarreia, neutropenia e disgeusia foram mais comuns no braço do pertuzumabe. Com a descontinuação do docetaxel, a incidência de efeitos adversos diminuiu em ambos os grupos. Seguindo a descontinuação do docetaxel, em ambos os grupos etários, diarreia, fadiga e *rash* foram mais comuns no braço do pertuzumabe. Em pacientes com mais de 65 anos, diarreia, fadiga, astenia, apetite diminuído, vômito e disgeusia foram mais comuns do que em pacientes mais jovens. Neutropenia foi menos comum em pacientes mais velhos.

Neuropatia periférica foi similar em ambos os braços de tratamento em pacientes com menos de 65 anos (6 casos), porém, em pacientes com mais de 65 anos, foi mais comum no grupo do pertuzumabe (5 casos) que no placebo (1 caso).

A incidência de fadiga e diarreia graves foram mais comuns em pacientes



mais idosos, em ambos braços de tratamento. Em compensação, neutropenia, leucopenia e neutropenia febril graves foram menos comuns em pacientes mais velhos.

Idade não foi significativamente associada ao desenvolvimento de disfunção sistólica ventricular esquerda (≥ 65 anos vs. < 65 anos: HR=1,25; IC95%=0,61–2,56; P=0,5502; ≥ 75 years vs. < 75 years: HR=2,25; IC95%= 0,55–9,29; P=0,2606).

Notas CLEOPATRA

Estudo (ano) **Swain; Ewer *et al.* (2013)**

Informações Gerais **Objetivo:** relatar detalhes sobre a tolerabilidade cardíaca do pertuzumabe observada nos pacientes do estudo CLEOPATRA.

Métodos: ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de fase III.

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano) **Swain; Ewer *et al.* (2013)**

Informações Gerais **População:** pacientes que tinham câncer de mama metastático HER2+ ou localmente recorrente não ressecável, que não utilizaram quimioterapia ou terapia biológica para a doença poderiam ser elegíveis tendo ou não doença mensurável. As pacientes deveriam ter mais de 18 anos, pelo menos 50% de fração de ejeção ventricular e ECOG performance de 0 ou 1. Os pacientes poderiam ter recebido um tratamento hormonal antes da randomização. Pacientes podem ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática. Pacientes que receberam dose acumulada de doxirrubicina $> 360 \text{mg/m}^2$, apresentaram fração de ejeção ventricular esquerda $< 50\%$ em tratamento prévio com trastuzumabe, metástases no SNC, outra malignidade, função hematológica inadequada, insuficiência renal ou hepática, hipertensão não controlada, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva e infarto do miocárdio até seis meses antes do alistamento também não eram elegíveis.



N(participantes): *safety population* (397 placebo; 407 pertuzumabe).

Fonte dos dados: primária

Intervenções avaliadas: pertuzumabe + T + QT vs. placebo + T + QT

Desfechos: EA cardíacos, fração de ejeção ventricular esquerda, doença sistólica ventricular esquerda.

Limitações: pequeno número de eventos; significância estatística não reportada.

Resultados

Segurança/Tolerabilidade

A incidência de EA cardíacos foi de 16,4% (n=65) no grupo placebo e 14,5% (n=59) no grupo do pertuzumabe. O efeito mais comum foi distúrbio sistólico ventricular esquerdo e foi mais comum no grupo placebo que no grupo do pertuzumabe (8,3% [n=33] vs. 4,4% [n=18]).

A proporção de pacientes apresentando eventos cardíacos graves foi maior no grupo do placebo (3,8% [n=15] vs. 1,5% [n=6]). O evento adverso grave mais comum foi distúrbio sistólico ventricular esquerdo e foi mais frequente no grupo placebo do que no grupo do pertuzumabe (2,8% [n=11] vs. 1,2% [n=5]).

A proporção de pacientes que experimentaram eventos adversos cardíacos graves foi maior no grupo placebo que no grupo experimental (3,3% [n=13] vs. 1,2% [n=5]). Dois pacientes do grupo placebo morreram de infarto do miocárdio.

A incidência de queda na fração de ejeção ventricular esquerda foi pequena, no entanto, maior no grupo placebo do que no grupo experimental (6,6% [n=25] vs. 3,8% [n=15]). A fração de ejeção ventricular esquerda recuperou-se a valores superiores a 50% em 72,0% dos pacientes no grupo placebo e 86,7% dos pacientes no grupo experimental.



Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)	Swain; Ewer <i>et al.</i> (2013)
Resultados	<p>A incidência de distúrbio sistólico ventricular esquerdo assintomática foi reportado em 6,5% [n=26] dos pacientes no grupo controle e 3,4% [n=14] pacientes no grupo experimental. Mais pacientes no grupo placebo apresentaram doença sistólica ventricular esquerda sintomática (1,8% [n=7]) do que no grupo do pertuzumabe (1,0% [n=4]).</p> <p>O tempo até o primeiro distúrbio sistólico ventricular esquerdo indica menor risco para os pacientes no braço do pertuzumabe do que no controle (HR=0,42; IC95% =0,24-0,76; p<0,0036).</p>
Notas	CLEOPATRA

Estudo (ano)	Swain; Kim <i>et al.</i> (2013)
Informações Gerais	<p>Objetivo: reportar dados de sobrevida global dos pacientes do estudo CLEOPATRA após mais um ano de acompanhamento.</p> <p>Métodos: ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de fase III.</p> <p>População: pacientes que tinham câncer de mama metastático HER2+ ou localmente recorrente não ressecável, que não utilizaram quimioterapia ou terapia biológica para a doença poderiam ser elegíveis tendo ou não doença mensurável. As pacientes deveriam ter mais de 18 anos, pelo menos 50% de fração de ejeção ventricular e ECOG performance de 0 ou 1. Os pacientes poderiam ter recebido um tratamento hormonal antes da randomização. Pacientes podem ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática. Pacientes que receberam dose acumulada de doxirrubicina >360mg/m², apresentaram fração de ejeção ventricular esquerda < 50% em tratamento prévio com trastuzumabe, metástases no SNC, outra malignidade, função hematológica inadequada, insuficiência renal ou hepática, hipertensão não controlada, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva e infarto do miocárdio até</p>



seis meses antes do alistamento também não eram elegíveis.

N(participantes): 808 (406 placebo vs. 402 pertuzumabe)

Fonte dos dados: primária

Intervenções avaliadas: pertuzumabe + T + QT vs. placebo + T + QT

Desfechos: primário – sobrevida livre de progressão independentemente avaliada; secundários – sobrevida global, sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador, segurança e taxa de resposta objetiva.

Horizonte temporal: até 14 de maio de 2012. Acompanhamento médio de aproximadamente 30 meses.

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)

Swain; Kim *et al.* (2013)

Resultados

Eficácia/Efetividade

Sobrevida global

Mais indivíduos morreram no grupo placebo do que no grupo experimental (154 [38%] vs. 113 [28%]; HR=0,66; 95% CI=0,52–0,84; P=0,0008). A sobrevida global mediana foi de 37,6 meses (IC95%=34,3–Não Estimável) e não alcançada para o grupo do pertuzumabe (IC95%=42,4–Não Estimável). O benefício em sobrevida global para o grupo do pertuzumabe foi observado no primeiro ano (89,0% [IC95%=85,9–92,1] vs. 94,4% [IC95%=91,8–96,5]), segundo ano (69,4% [IC95%=64,7–74,1] vs. 80,7% [IC95%=76,7–84,6]) e terceiro ano (50,4% [IC95%=43,8–57,1] vs. 65,8% [IC95%=59,8–71,7]).

Taxa de resposta objetiva

A diferença na taxa de resposta objetiva foi considerada significativa entre grupos (10,8 [IC95%=4,2-17,5; P=0,0011).

Sobrevida livre de progressão

No ponto de corte das análises o pertuzumabe demonstrou superioridade no número de pessoas sem progressão (296 [73%] vs. 257 [64%], HR=0,69,



IC95%=0,58-0,81). A sobrevida livre de progressão mediana foi de 12,4 meses (IC95%=10,4-13,5) no grupo placebo a 18,7 meses (IC95%=16,6-21,6) no grupo experimental.

Descontinuação de tratamento

83% dos pacientes no grupo placebo e 74% no grupo experimental descontinuaram o tratamento antes até a data corte dessa análise. Destes 77% no grupo placebo e 76% no grupo experimental receberam tratamento subsequente para o câncer de mama.

Segurança/Tolerabilidade

Maiores frequências de pelo menos 5% de diferença foram reportadas para diarreia, *rash*, inflamação de mucosa, prurido, neutropenia febril e pele seca em pacientes recebendo pertuzumabe. A incidência de neutropenia febril, neutropenia e diarreia foram aumentadas em pelo menos 2% no grupo do pertuzumabe. Depois da descontinuação do docetaxel, a frequência de efeitos adversos caiu consideravelmente, porém diarreia, *rash* e prurido estavam aumentadas nos pacientes recebendo pertuzumabe.

O tratamento com pertuzumabe não aumentou a taxa de disfunção sistólica ventricular esquerda. Eventos adversos graves ocorreram em 29% (n=115) dos pacientes em uso de placebo em 36% (n=148) dos pacientes em uso de pertuzumabe, incluindo neutropenia, diarreia, pneumonia e celulite.

A maior parte das mortes estava relacionada à progressão da doença e uma proporção similar de pacientes morreu em decorrência de eventos adversos.

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)	Swain; Baselga <i>et al.</i> (2014)
Informações Gerais	Objetivo: relatadas dados de análise exploratória do desenvolvimento de metástases no SNC no estudo CLEOPATRA. Métodos: ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de fase III. População: pacientes que tinham câncer de mama metastático HER2+ ou



localmente recorrente não ressecável, que não utilizaram quimioterapia ou terapia biológica para a doença poderiam ser elegíveis tendo ou não doença mensurável. As pacientes deveriam ter mais de 18 anos, pelo menos 50% de fração de ejeção ventricular e ECOG performance de 0 ou 1. Os pacientes poderiam ter recebido um tratamento hormonal antes da randomização. Pacientes podem ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática.

N(participantes): 808 (406 placebo vs. 402 pertuzumabe)

Fonte dos dados: primário

Intervenções avaliadas: pertuzumabe + T + QT vs. placebo + T + QT

Desfechos: primários – metástase no SNC, sobrevida global de pacientes com metástase no SNC e sobrevida livre de progressão independentemente avaliada; secundários – sobrevida global, sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador, segurança e taxa de resposta objetiva.

Horizonte temporal: acompanhamento mediano de 30 meses.

Limitações: não apresenta significância estatística do número de metástase entre os grupos; número limitado de ocorrências.

Resultados

Eficácia/Efetividade

Metástase no SNC

Um número similar de pacientes apresentou o SNC como primeiro local de metástase no grupo do pertuzumabe (n=55, 13,7%) e placebo (n=51, 12,6%). No total, 15,3% (n=62) dos pacientes do grupo placebo e 15,7% (n=63) pacientes do grupo do pertuzumabe apresentaram progressão da doença no SNC.

O risco de desenvolvimento de metástase no SNC foi significativamente reduzido em pacientes com ≤ 3 locais com metástase (vs. ≥ 3 locais, HR=0,42; IC95%=0,28–0,63; $p<0,0001$). Houve uma tendência a ocorrência de



metástases no SNC em pacientes com doença visceral (HR=1,55; IC95%=0,94–2,55; P=0,0858)

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)

Swain; Baselga *et al.* (2014)

Resultados

Sobrevida livre de progressão

O tempo mediano de progressão no SNC foi de 11,9 meses no grupo placebo e 15 meses no grupo do pertuzumabe (HR=0,58; IC95%=0,39–0,85; P=0,0049). Apenas pacientes com metástase no SNC, como primeiro e único local, foram incluídos na análise.

O efeito do tratamento para o tempo de desenvolvimento de progressão da doença para o SNC ajustado por características de *baseline* dos grupos não apresentou diferença significativa com a adição de co-variáveis (HR=0,57, variando de 0,56 a 0,59 quando co-variáveis individuais foram incluídas no modelo).

Sobrevida global

A análise de sobrevida global demonstrou uma tendência em favorecer o grupo do pertuzumabe em relação ao grupo placebo (34,4 meses vs. 26,3 meses; HR =0,66, IC95% 0,39–1,11; log-rank P= 0,1139, Wilcox test P=0,0449).

O melhoramento do controle sistêmico da doença com o pertuzumabe atrasa do desenvolvimento de metástases no SNC. Melhoramentos no tratamento sistêmico e na sobrevida global podem resultar num aumento dos pacientes que apresentam metástase no SNC. Os anticorpos para HER2 aparentemente apresentam dificuldade de atravessar a barreira



hematoencefálica, tendo atuação pobre em metástases no SNC.

Notas CLEOPATRA.

Estudo (ano) Swain; Im *et al.* (2014)

Informações Gerais **Objetivo:** relatar o perfil de segurança do estudo CLEOPATRA focando em pacientes asiáticos.

Métodos: ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de fase III.

População: pacientes asiáticos que tinham câncer de mama metastático HER2+ ou localmente recorrente não ressecável, que não utilizaram quimioterapia ou terapia biológica para a doença poderiam ser elegíveis tendo ou não doença mensurável. As pacientes deveriam ter mais de 18 anos, pelo menos 50% de fração de ejeção ventricular e ECOG performance de 0 ou 1. Os pacientes poderiam ter recebido um tratamento hormonal antes da randomização. Pacientes podem ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática.

N(participantes): 128 pacientes asiáticos no grupo placebo e 125 no grupo experimental divididos por região geográfica.

Fonte dos dados: primário.

Intervenções avaliadas: pertuzumabe + T + QT vs. placebo + T + QT

Desfechos: sobrevida livre de progressão, sobrevida global e segurança.

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano) Swain; Im *et al.* (2014)

Informações Gerais **Horizonte temporal:** Até maio 2011 para sobrevida livre de progressão e maio 2012 para sobrevida global.

Limitações: amostra pequena.



Resultados Eficácia/Efetividade

Na população de ITT, a sobrevida livre de progressão (HR = 0,63; dados até maio de 2011) e sobrevida global (HR = 0,66; dados até maio de 2012) foram significativamente melhoradas com o uso do pertuzumabe. A análise estratificada por regiões demonstrou resultados similares: sobrevida livre de progressão (Ásia: HR=0,68; IC95%= 0,48-0,95; outras regiões: HR=0,61; IC95%= 0,48-0,76) e sobrevida global (Ásia: HR=0,64; IC95%=0,41-1,00; outras regiões: HR=0,66; IC95%=0,50-0,89).

Segurança/Tolerabilidade

A incidência de eventos adversos foram pelo menos 5% maiores no grupo do pertuzumabe comparado ao grupo placebo para neutropenia febril (11,7% vs. 25,6%) e inflamação de mucosa (18,0% vs. 36,8%).

Para ambos os braços de tratamento, uma taxa de incidência de pelo menos o dobro quando comparada a pacientes de outras regiões foi observada para edema, mialgia, desordem ungueal, neutropenia febril, doença do trato respiratório superior, apetite diminuído e *rash*.

Para pacientes apenas no grupo do pertuzumabe, uma taxa de incidência de pelo menos o dobro quando comparada a pacientes de outras regiões foi observada para edema, mialgia, neutropenia febril, apetite diminuído, infecção do trato respiratório superior, desordem ungueal e constipação.

A frequência de eventos adversos grade 3 ou superior foi maior em pacientes asiáticos. Depois da descontinuação do docetaxel, a incidência de eventos adversos decresceu consideravelmente, exceto para doença sistólica ventricular esquerda. Apesar disso, a taxa de diarreia e inflamação de mucosas continuou maior em pacientes em uso de pertuzumabe.

Notas CLEOPATRA. Pacientes da Ásia apresentaram mais toxicidade ao tratamento com pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel que os pacientes de outras regiões.



Estudo (ano)	Swain <i>et al.</i> (2015)
Informações Gerais	Objetivo: reportar dados dos pacientes do estudo CLEOPATRA, com mediana de 50 meses de acompanhamento. Métodos: ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, de fase III.

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)	Swain <i>et al.</i> (2015)
Informações Gerais	População: pacientes que tinham câncer de mama metastático HER2+ ou localmente recorrente não ressecável, que não utilizaram quimioterapia ou terapia biológica para a doença poderiam ser elegíveis tendo ou não doença mensurável. As pacientes deveriam ter mais de 18 anos, pelo menos 50% de fração de ejeção ventricular e ECOG performance de 0 ou 1. Os pacientes poderiam ter recebido um tratamento hormonal antes da randomização. Pacientes podem ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática. N(participantes): 808 (406 placebo vs. 402 pertuzumabe) Fonte dos dados: primário Intervenções avaliadas: pertuzumabe + T + QT vs. placebo + T + QT Desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador, segurança e duração da resposta independentemente avaliada. Horizonte temporal: 50 meses (mediana do acompanhamento) (0 a 70 meses) Limitações: cegamento foi quebrado; alguns resultados de subgrupos não conseguiram demonstração de significância; houve <i>cross over</i> de alguns pacientes para o grupo do pertuzumabe; não foram consideradas múltiplas permutas entre tratamentos;



Resultados Eficácia/Efetividade

Sobrevida global

168 (41,8%) dos pacientes no grupo do pertuzumabe e 221 (54,4%) dos pacientes no grupo controle foram a óbito (HR=0,68; IC95%=0,56-0,84; $p<0,001$). A sobrevida global mediana foi de 56,5 meses (IC95%=49,3 a não alcançado) no grupo do pertuzumabe e 40,8 meses (CI95%=35,8-48,3) no grupo controle, com uma diferença entre grupos de 15,7 meses.

Censurando os dados dos pacientes que passaram para o grupo do pertuzumabe quando foi possível, a sobrevida global média passou para 56,5 meses no grupo do pertuzumabe e 39,6 meses no grupo controle (HR=0,63; IC95%=0,52-0,78; $p<0,001$).

Sobrevida livre de progressão

A progressão ocorreu em 284 (70,6%) dos pacientes do pertuzumabe e 320 (78,8%) dos pacientes no grupo placebo (HR=0,68; IC95%= 0,58-0,80; $p<0,001$).

Duração de resposta

A duração média de resposta foi de 20,2 meses (IC95%=16,0-24,0) no grupo do pertuzumabe e 12,5 meses (IC95%=10,0-15,0) no grupo placebo.

Apêndice 2 – Características dos estudos incluídos. Continuação

Estudo (ano)

Swain *et al.* (2015)

Segurança/Tolerabilidade

Cefaléia, infecção do trato respiratório, espasmos musculares, diarreia, *rash*, inflamação de mucosa, prurido, neutropenia febril, pele seca apresentaram pelo menos 5% de diferença entre grupos e foram mais comuns no grupo do pertuzumabe. No grupo placebo, a constipação foi mais comum.

A incidência de disfunção ventricular esquerda foi mais baixa no grupo do pertuzumabe do que no controle (6,6% vs. 8,6%, significância não apresentada).



Queda na fração de ejeção ventricular esquerda em pelo menos 10% desde o *baseline* para valores menores que 50% ocorreu em 6.1% dos pacientes em pertuzumabe e 7,4% nos pacientes do grupo controle. O efeito foi revertido em 87,5% dos pacientes do pertuzumabe e 78,6% dos pacientes do grupo controle.

A maior parte das mortes ocorreu por progressão da doença em ambos os casos. 7 (1,7%) pacientes no grupo do pertuzumabe e 6 (1,5%) no grupo placebo morreram de neutropenia febril.

Notas

CLEOPATRA. A alocação dos pacientes foi aberta em 2012. Pacientes que estavam no grupo do placebo foram convidados a participar do grupo do pertuzumabe depois de provada sua eficácia em 2012. No entanto, foi realizada uma análise ITT.

PFS = Sobrevivência livre de progressão; OS = Sobrevida global; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; T = Trastuzumabe; QT = Quimioterapia; FACT-B = *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast*; TOI-PFB = *Trial Outcome Index-Physical/ Functional/ Breast*; SNC = Sistema Nervoso Central; QALY = Anos de Vida Ajustados pela Qualidade.



Apêndice 3 – Avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados incluídos através do risco de viés.

Estudo	1. Geração da sequência de alocação	2. Sigilo da alocação	3. Cegamento dos participantes e pessoal	4. Cegamento dos avaliadores dos resultados	5. Dados de desfechos incompletos	6. Relato seletivo de desfechos	7. Outros vieses
Marty <i>et al.</i> (2005)	?	-	-	-	+	-	Autores tem associação com a Roche
Baselga <i>et al.</i> (2012)	+	+	+	-	+	-	Financiado pela Roche
Cortés <i>et al.</i> (2013)	+	+	+	-	+	-	Financiado pela Roche
Garg <i>et al.</i> (2013)	+	+	+	-	-	-	Financiado pela Roche
Miles <i>et al.</i> (2013)	+	+	+	-	+	-	Financiado pela Roche
Swain; Ewer <i>et al.</i> (2013)	+	+	+	-	+	+	Financiado pela Roche
Swain; Kim <i>et al.</i> (2013)	+	+	+	-	+	-	Financiado pela Roche
Swain; Baselga <i>et al.</i> (2014)	+	+	+	-	+	-	Financiado pela Roche
Swain; Im <i>et al.</i> (2014)	+	+	+	-	+	-	Financiado pela Roche
Swain <i>et al.</i> (2015)	-	-	-	-	+	-	Financiado pela Roche



Apêndice 4 – Avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas incluídas através do método AMSTAR.

Study	1. Was an 'a priori' design provided?	2. Was there duplicate study selection and data extraction?	3. Was a comprehensive literature search performed?	4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?	5. Was a list of studies (included and excluded) provided?	6. Were the characteristics of the included studies provided?	7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	10. Was the likelihood of publication bias assessed?	11. Was the conflict of interest included?	Total
Balduzzi <i>et al.</i> (2014)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	10/11
Mendes <i>et al.</i> (2015)	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	-	No	Yes	4/11



Apêndice 5 – Avaliação da qualidade metodológica de estudos econômicos de acordo com o *checklist* de Drummond *et al.* (2005)

Estudo	Funding	1. Was a well-defined question posed in answerable form?	2. Was a comprehensive description of the competing alternative given?	3. Was the effectiveness of the programmes or services established?	4. Were all the important and relevant costs and consequences for each alternative identified?	5. Were costs and consequences measure accurately in appropriate physical units?	6. Were costs and consequences valued credibly?	7. Were costs and consequences adjusted for differential timing?	8. Was a incremental analysis of costs and consequences of alternatives performed?	9. Was allowance made for uncertainty in the estimates if costs and consequences?	10. Did the presentation of study results included all issues of concern to users?
Durkee <i>et al.</i> (2015)	None	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes



Apêndice 6 – Avaliação GRADE dos estudos incluídos

<i>Study</i>	<i>Study limitations?</i>	<i>Inconsistency of results?</i>	<i>Indirectness of evidence?</i>	<i>Imprecision?</i>	<i>Publication bias?</i>	<i>Large magnitude of effect?</i>	<i>Plausible confounding, which would reduce a demonstrated effect?</i>	<i>Dose-response gradient?</i>	<i>Conflicts of interest?</i>	<i>Quality of evidence</i>	<i>Strength of recommendation</i>
Marty <i>et al.</i> (2005)	Yes	No	Yes	No	-	Yes	Yes	No	Yes	D	↑?
Baselga <i>et al.</i> (2012)	Yes	No	No	No	-	Yes	Yes	No	Yes	B	↑?
Cortés <i>et al.</i> (2013)	Yes	Yes	Yes	Yes	-	No	Yes	No	Yes	D	↑?
Garg <i>et al.</i> (2013)	Yes	Yes	Yes	Yes	-	No	Yes	No	Yes	D	↑?
Miles <i>et al.</i> (2013)	Yes	No	Yes	No	-	Yes	Yes	No	Yes	C	↑?
Swain; Ewer <i>et al.</i> (2013)	Yes	No	Yes	Yes	-	No	Yes	No	Yes	D	↑?
Swain; Kim <i>et al.</i> (2013)	Yes	No	No	No	-	Yes	Yes	No	Yes	B	↑↑
Swain; Baselga <i>et al.</i> (2014)	Yes	No	No	Yes	-	No	Yes	No	Yes	C	↑?
Swain; Im <i>et al.</i> (2014)	Yes	No	No	Yes	-	Yes	Yes	No	Yes	C	↑?
Balduzzi <i>et al.</i> (2014)	Yes	No	Yes	No	?	Yes	Yes	No	No	B	↑?
Durkee <i>et al.</i> (2015)	Yes	No	Yes	Yes	-	Yes	Yes	No	No	D	↓?
Mendes <i>et al.</i> (2015)	Yes	No	No	No	?	Yes	Yes	No	Yes	B	↑?
Swain <i>et al.</i> (2015)	Yes	No	No	No	-	Yes	Yes	No	Yes	C	↑?