

**T-DM1 (KADCYLA[®]) no tratamento
adjuvante do câncer de mama *HER2*-
positivo inicial para pacientes (estadio III)
com doença residual pós tratamento
neoadjuvante**

Dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Dezembro de 2021

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

1L	Primeira linha de tratamento
2L	Segunda linha de tratamento
AC	Antraciclina
AGO	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i>
AIC	Critério de Informação de Akaike
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade
BIC	Critério Bayesiano de Schwarz
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDI	Carcinoma ductal invasivo
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CDL	Carcinoma ductal/lobular
CL	<i>Clearance</i>
CLI	Carcinoma lobular invasivo
CLIS	Carcinoma lobular in situ
CM	Carcinoma medular
CMM	Carcinoma mucinoso ou coloide
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CP	Carcinoma papilífero
CT	Carcinoma tubular
DALY	Anos de vida perdidos ajustados pela incapacidade
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EA	Evento adverso
EAS	Evento adverso sério
ECR	Ensaio clínico randomizado
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUR	EURO
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

FISH	Hibridização <i>in situ</i> por fluorescência
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IHQ	Imuno-histoquímica
INCA	Instituto Nacional de Câncer
SLDi	Sobrevida livre de doença invasiva
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ITT	Intenção de tratar
IV	Intravenosa
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PK	Farmacocinética
PMVG	Preço máximo de venda ao governo
pRC	Resposta patológica completa
PRO	Desfechos relatados pelos pacientes
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QoL	Qualidade de vida
RCUI	Razão de custo – efetividade incremental
RE	Receptor de estrogênio
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde
RH	Receptor hormonal
RP	Receptor de progesterona
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SIGTAP	Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SLD	Sobrevida livre de doença

SLDi	Sobrevida livre de doença invasiva
SLE	Sobrevida livre de eventos
SUS	Sistema Único de Saúde
T-DM1	Trastuzumabe entansina (KADCYLA [®])
TH	Trastuzumabe
TNM	Tumor - nódulo – metástase
TRC	Toxicidades clinicamente relevantes
USA	Estados Unidos da América

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	8
2. RESUMO EXECUTIVO	9
3. CONTEXTO	12
3.1 Introdução.....	12
3.1.1 Subtipos de CM	13
3.1.2 Classificação de risco.....	14
3.2 Prognóstico do CM HER2 positivo.....	14
3.2.1. Recidiva e doença metastática.....	15
3.3 Resposta patológica completa (pCR) como fator associado ao prognóstico	16
3.4 Abordagem terapêutica no CM inicial HER2 positivo	17
3.4.1 Diretrizes nacionais e internacionais.....	19
3.5 Outras considerações.....	20
4. TECNOLOGIA PROPOSTA	24
4.1 Descrição da tecnologia	24
4.2 Indicações.....	24
4.3 Apresentações.....	24
4.4 Modo de administração.....	24
4.5 Posologia.....	25
4.6 Reconstituição	25
4.7 Cuidados de Armazenamento.....	25
4.8 Aprovação na ANVISA	25
4.9 Preço CMED.....	25
5. DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	27
5.1 Metodologia	27
5.2. Definindo a pergunta a ser respondida	27
5.3 Bases de dados.....	27
5.4 Termos de busca propostos	28
5.5 Critérios de elegibilidade.....	29
5.6 Identificação dos estudos.....	29
5.7 Recuperação e extração dos dados.....	29
5.8 Resultados da busca.....	29

5.9	Descrição dos estudos selecionados.....	30
5.9.1	von Minckwitz et al., 2019 (24) - ESTUDO KATHERINE.....	30
5.10.2	Mano <i>et al.</i> , 2020 (69) APÊNDICE III.....	36
5.10.3	Huang <i>et al.</i> , 2019 (70) APÊNDICE III.....	36
5.11	Outras evidências científicas.....	37
5.12	Análise de qualidade das evidências.....	38
6.	AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	39
6.1	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).....	39
6.2	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).....	39
6.3	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).....	39
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA COMPLETA.....	40
7.1	Pergunta.....	40
7.2	Tipo de análise econômica.....	40
7.3	Preço proposto de T-DM1 e trastuzumabe.....	41
7.4	Estrutura do Modelo.....	41
7.5	Tempo de Horizonte.....	43
7.6	Ciclo e Correção de Meio Ciclo.....	43
7.7	Dados Clínicos.....	43
7.7.1	Extrapolação da Curva.....	43
7.7.2	Recorrência não metastática, metastática e mortalidade.....	45
7.7.3	Dados de recorrência não metastática e remissão.....	46
7.7.4	Dados de sobrevida após a recorrência metastática.....	47
7.8	Utilidade.....	47
7.9	Eventos Adversos.....	48
7.10	Mensuração de custos.....	48
7.10.1	Custos de estadiamento.....	49
7.10.2	Custo do tratamento.....	49
7.10.3	Tratamento do paciente por estado de saúde.....	52
7.10.4	Custos dos Eventos Adversos.....	58
7.11	Análise de Sensibilidade Determinística.....	59
7.12	Limitações e Premissas.....	60
8	RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE.....	61
8.1	Cenário: T-DM1 onerado.....	61
8.2	Cenários hipotéticos: em caso de desoneração futura.....	62

8.3 Resultado da Análise de Sensibilidade Determinística: Custo-Utilidade.....	63
8.4 Resultado da Análise de Sensibilidade Probabilística	64
9 AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	66
9.1 População Elegível.....	66
9.2 Cenários propostos	68
9.3 Resultados da Avaliação de Impacto Orçamentário – sem compartilhamento de dose 69	
10 PERSPECTIVA ORGANIZACIONAL: VIABILIDADE DE IMPLEMENTAÇÃO NO SUS73	
11 CONCLUSÃO	74
12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
APÊNDICE I	82
Estadiamento do CM de acordo com a <i>American Joint Committee on Cancer</i>	82
Definição de Tumor (T) na classificação TNM da <i>American Joint Committee on Cancer</i> .83	
Definição de Nódulo clínico (cN) na classificação TNM da <i>American Joint Committee on Cancer</i>	84
Definição de Nódulo patológico (pN) na classificação TNM da <i>American Joint Committee on Cancer</i>	85
Definição de metástase (M) na classificação TNM da <i>American Joint Committee on Cancer</i>	86
APÊNDICE II	87
Estudos excluídos e motivos para exclusão.....	87
APÊNDICE III.....	88
Mano et al., 2020 (69)	88
Huang et al., 2019 (70).....	90
APÊNDICE IV.....	93
Análise de qualidade das evidências.....	93
ROB 2.0.....	93
Avaliação geral do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (ROB 2.0).	94
Caracterização da avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (ROB 2.0). 95	
Avaliação do estudo incluído por meio do sistema GRADE.	97

1. APRESENTAÇÃO

Esse documento tem como objetivo apresentar as evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário do medicamento trastuzumabe-entansina, conhecido por T-DM1, sob a marca comercial de KADCYLA[®], no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo inicial para pacientes (estadio III) com doença residual pós tratamento neoadjuvante base de trastuzumabe e taxano .

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: T-DM1 (KADCYLA®)

Indicações: (*vide Bula*): Câncer de mama inicial: é indicado em monoterapia para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe

Câncer de mama metastático: é indicado em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano.

População alvo: Pacientes de câncer de mama HER 2 positivo inicial, em tratamento adjuvante (pós terapia neoadjuvante padrão com trastuzumabe e taxano), estadio III, com doença residual.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: O câncer de mama (CM) HER2-positivo está associado a um alto grau de agressividade e recorrência, bem como à resistência ao tratamento e altas taxas de mortalidade, quando não tratado com terapia anti *HER2*-positivo adequada. Pacientes com CM HER2-positivo tratados com anticorpos monoclonais na neoadjuvância apresentam maior taxa de resposta patológica completa (ausência de evidência da doença no momento da cirurgia) e sobrevida global mais longa. No Brasil, a incorporação do trastuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-HER2, na lista de medicamentos do SUS ocorreu em 2012 e é o único tratamento anti-HER2 disponível no cenário inicial (estadio I, II e III). O objetivo do tratamento neoadjuvante é possibilitar uma cirurgia mais conservadora e a avaliação da resposta ao tratamento, através da verificação da resposta patológica. Mesmo com tratamento antes da cirurgia - neoadjuvante - uma parcela das pacientes não atinge a resposta patológica completa, ou seja, continuam apresentando doença residual após o término da terapia sistêmica neoadjuvante com base em taxano e trastuzumabe, possuindo assim risco aumentado de recorrência, progressão para estágio metastático, e morte, em comparação com aqueles que atingem resposta patológica completa (pCR). A avaliação do pCR é uma oportunidade para otimizar o tratamento adjuvante uma vez que a conduta clínica definida pode otimizar as chances de cura e evitar que mais pacientes cheguem ao estadio metastático. Embora o trastuzumabe seja considerado disruptivo no tratamento de CM HER2 positivo inicial, mais da metade das pacientes que progridem para o estadio metastático (54%) são devido à recidiva do câncer de mama inicial. Por fim, a população alvo, que parte de pacientes no estadio III do CM, ainda estão em um cenário curativo da doença, o que ressalta a importância de otimizar o padrão de tratamento com objetivo de evitar a progressão para o cenário metastático, atualmente tido como incurável.

Pergunta: O uso de T-DM1, é eficaz e seguro, no tratamento de pacientes com CM HER2-positivo que apresentam doença residual, após o tratamento neoadjuvante, quando comparado ao trastuzumabe?

Evidências científicas: Dados de sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) relacionados a pacientes com CM HER2-positivo com doença residual foram descritos no estudo clínico randomizado KATHERINE, de fase 3. Neste estudo, foram recrutados pacientes que não atingiram pCR e, portanto, apresentavam doença residual invasiva nas mamas ou axilas (presença de células de câncer) após terapia neoadjuvante, com taxano e trastuzumabe e cirurgia. Em seguida, os pacientes foram randomizados em 2 grupos de tratamento adjuvante por 14 ciclos: T-DM1 e trastuzumabe (comparador). Após 3 anos, foi observada uma maior sobrevida livre de doença invasiva estatisticamente significativa (HR não estratificada=0,50; IC de 95%: 0,39-0,64; P < 0,0001) no grupo T-DM1 (88,3%) em relação ao grupo tratado com trastuzumabe (77%), indicando uma diferença na taxa de SLDi em 11,3% em número absoluto. O risco relativo de recorrência de CM invasivo ou morte foi 50% menor com T-DM1 em relação ao trastuzumabe sozinho. O efeito do T-DM1 sobre a sobrevida global (SG) está sendo acompanhado em uma análise interina e com resultados

promissores, embora ainda não estaticamente significantes, pelo tempo de análise. Apesar de apresentar uma toxicidade superior, os dados de segurança foram consistentes com as toxicidades controláveis e já conhecidas de T-DM1. Além disso, os questionários de qualidade de vida (QoL) demonstraram que não houve declínio na qualidade de vida. As alterações médias nos escores foram semelhantes entre os grupos de tratamento, e não configuraram deterioração clinicamente significativa, sugerindo que a qualidade de vida relacionada à saúde foi mantida nos dois braços do estudo ao longo do tratamento, o que pode ser considerado relevante por se tratar de pacientes em doença inicial, mas em estadió avançado (III) e que apresentam doença residual.

Avaliação econômica: A escolha da análise foi de custo-efetividade e custo-utilidade, e os resultados são apresentados na forma de custo incremental por ano de vida ganho e por QALY. O curso da doença foi simulado utilizando o modelo de Markov dada a cronicidade da doença. O modelo incluiu seis estados de saúde: SLDi recorrência não metastática, remissão, metastático 1L, metastático 2L e morte. O horizonte temporal foi de 51 anos (até o final da vida) e a perspectiva foi o SUS. A avaliação de custo-utilidade, em um cenário onerado, mostrou que T-DM1 apresenta um custo incremental e maior efetividade se comparado ao trastuzumabe. O resultado foi de R\$ 90.843 mil por QALY sem compartilhamento de dose e de R\$ 79.833 mil por QALY com compartilhamento de dose. Em caso de desoneração futura, já solicitada pelo demandante para fins de isonomia tributária, a RCUI seria de R\$44.056 mil por QALY sem compartilhamento de dose.

Análise de impacto orçamentário: O impacto econômico estimado da incorporação de T-DM1, em um cenário onerado com *market share*, de 40% a 70% (cenário base, considerando dados de mercado) e sem compartilhamento de dose, foi de R\$881.936 milhões acumulados em 5 anos. Considerando um cenário de desoneração, este impacto seria de R\$559.808 milhões no mesmo período. A Roche esclarece que protocolou, em julho de 2021, um pedido de desoneração de T-DM1 considerando o princípio da isonomia ao comparador (trastuzumabe), que é desonerado.

Experiência internacional: As principais agências internacionais de ATS recomendaram o uso de T-DM1. Em novembro de 2019, o PBAC fez a avaliação dos dados clínicos e econômicos de T-DM1 e recomenda a droga para o tratamento adjuvante do CM inicial de pacientes com doença residual e HER2-positivo. O comitê afirma que existe uma alta necessidade médica para esta população específica e considera que as evidências clínicas apresentadas foram suficientes para suportar a incorporação de T-DM1 como padrão de tratamento adjuvante do CM com doença residual. Em janeiro de 2020 a agência CADTH publicou a recomendação da incorporação de T-DM1 no tratamento adjuvante do CM inicial com doença residual. O comitê concordou que existe uma necessidade de tratamentos com maior eficácia para os pacientes com CM HER2-positivo no tratamento inicial, com perfil de segurança aceitável e que diminuam a recorrência da doença e aumentem as chances de cura são necessárias para esta população. Em junho de 2020, o NICE publicou também recomendação favorável de T-DM1 para o CM inicial HER2-positivo como uma opção para o tratamento adjuvante em adultos com doença invasiva residual na mama ou nódulos linfáticos após neoadjuvante à base de taxano e terapia direcionada a HER2.

Conclusão: O objetivo do tratamento de câncer em doença inicial é erradicação do tumor e evitar o risco de recorrência. Pacientes com CM HER2 positivo, com doença residual, pós terapia neoadjuvante, ou seja, pacientes com doença residual, apresentam maior risco de recorrência e morte comparados aos que atingem pCR. No cenário adjuvante, através do estudo KATHERINE, o T-DM1 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) em comparação ao trastuzumabe, permitindo que pacientes permaneçam por maior tempo em um cenário curativo da doença. Apesar de uma toxicidade superior, os dados de segurança foram consistentes com as toxicidades controláveis já conhecidas de T-DM1, dados também corroborados no uso de T-DM1 no cenário metastático desde 2014. Os dados de qualidade de vida (QoL) demonstraram que não houve impacto significativo na qualidade de vida em comparação com trastuzumabe. Esse resultado é importante pois se trata de pacientes com doença residual e, apesar

de T-DM1 ser um tratamento mais potente, os pacientes não tiveram perda de qualidade de vida. Ainda, apesar da inexistência de um limiar oficial de custo efetividade no Brasil, é importante destacar que o T-DM1 é uma tecnologia que demonstra uma razão de custo efetividade em um patamar abaixo de 3 PIB per capita, mesmo quando comparado a um medicamento biossimilar, em um cenário sem isonomia tributária. Por fim, a terapia foi amplamente reconhecida e recomendada pelas principais agências de referência de ATS. Assim, os dados do estudo KATHERINE poderão constituir no SUS a base de um novo padrão de tratamento em uma população de maior risco de recorrência, aumentando a equidade no sistema bem como o uso de terapias em um cenário curativo da doença.

3. CONTEXTO

3.1 Introdução

O câncer de mama (CM) é um problema mundial de saúde pública e se destaca por ser o tipo de câncer que mais atinge mulheres, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, apresentando altas taxas de incidência bem como de mortalidade (8,17). A incidência tem aumentado de forma expressiva em países da Ásia, África e América do Sul em decorrência do envelhecimento da população (1, 2). Em 2018, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 627.000 mulheres morreram de CM em todo o mundo (18).

No Brasil, o número total de novos diagnósticos ao ano chega a 60.000, resultando em uma taxa de incidência de 60/100.000 habitantes (19). Em 2017, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) reportou 16.724 mortes em mulheres devido ao CM (20). No ano de 2018, o Brasil foi o quarto país com a maior incidência em CM e o quinto em mortalidade. Estima-se que a incidência de câncer de mama entre as brasileiras nos próximos 20 anos terá um aumento de 47% (20). A partir desses dados, pode-se considerar que a otimização de tratamentos, principalmente em cenários curativos da doença, são uma questão relevante a se considerar no contexto de saúde pública.

Nesse sentido, é de grande importância para a tomada de decisão terapêutica considerar os fatores prognósticos que são estabelecidos com base nas características biológicas do tumor (subtipos) e estadiamento da doença. A expressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (*HER2* - do inglês *human epidermal growth factor receptor-2*) (4, 5) confere ao CM *HER2*-positivo um dos subtipos de CM que está associado a um alto grau de agressividade e recorrência, bem como à resistência ao tratamento e altas taxas de mortalidade, quando não tratado com terapia anti *HER2*-positivo adequada (30). O principal objetivo da terapia do CM inicial é a erradicação do tumor da mama e linfonodos regionais e prevenção da recorrência (12). A conduta terapêutica inicial consiste em ressecção cirúrgica de mama e linfonodos axilares, e pode-se considerar também a radioterapia posterior à cirurgia. O tratamento sistêmico pode ser prévio (neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia), e nestes cenários inicial tem intuito curativo. Pacientes com CM *HER2*-positivo tratados com anticorpos monoclonais na neoadjuvância (tratamento que precede à cirurgia) apresentam maior taxa de resposta patológica completa (ausência de evidência da doença no momento da cirurgia) e sobrevida global mais longa (34). Na adjuvância, após a cirurgia, o tratamento sistêmico deve ser continuado para garantir que as células tumorais remanescentes (visíveis e não visíveis) sejam eliminadas e não haja recorrência. Para as pacientes que não atingem a resposta patológica completa e que apresentam um maior risco de recorrência, uma opção terapêutica diferente da abordagem na neoadjuvância pode ser uma boa opção para eliminar a doença residual e reduzir as chances de recorrência já que a presença de doença residual após o tratamento neoadjuvante pode ser interpretado como uma forma de resistência à terapia inicial (6). A falha em alcançar pCR com quimioterapia neoadjuvante fornece um sinal prognóstico negativo, que é particularmente forte em triplo-negativo e *HER2* positivo (106). Quanto mais cedo um tumor invasivo é detectado e o tratamento é iniciado, maior a probabilidade de cura. Por esse motivo, várias ações vêm sendo implementadas para diagnosticar e tratar o câncer nos estágios mais iniciais, minimizando as chances de progressão para cenário metastático da doença, sendo este um cenário não curativo da doença. Desta forma, o diagnóstico e tratamento precoce são críticos para garantir um bom prognóstico (6).

3.1.1 Subtipos de CM

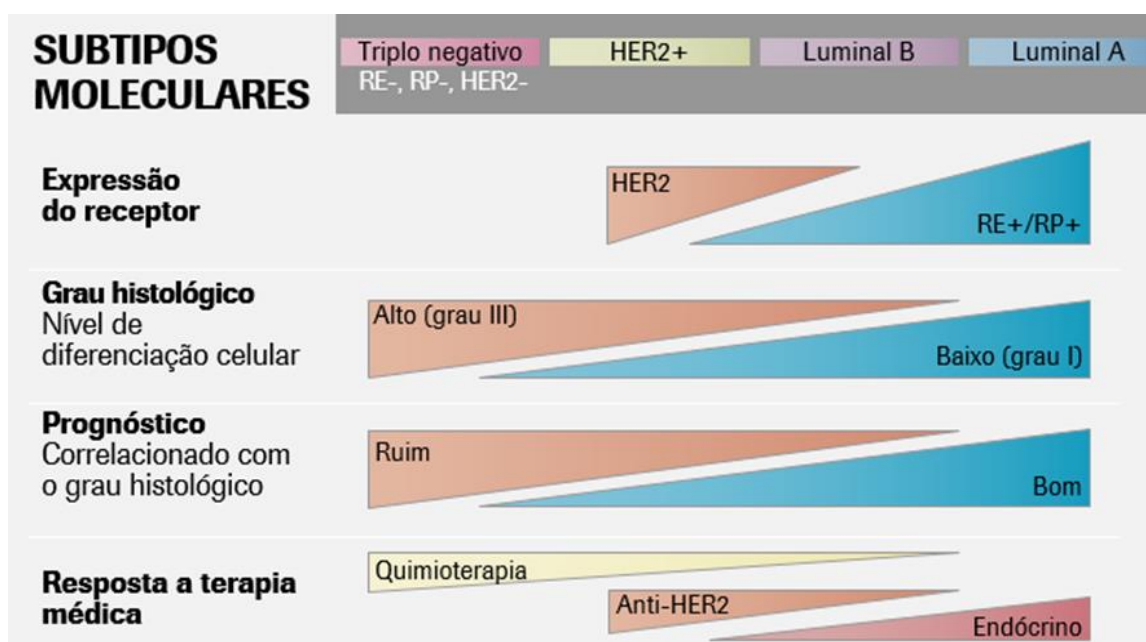
Com base na histologia, o CM pode ser categorizado em carcinoma *in situ* ou carcinoma invasivo (9). A graduação histológica é amplamente utilizada como fator prognóstico (9).

Os subtipos de CM são definidos pela expressão de receptores hormonais (RH): receptores de estrogênio (RE) e receptores de progesterona (RP), além de receptores *HER2*. O CM é agrupado em quatro subtipos, dependendo dos biomarcadores hormonais e a presença ou ausência de amplificação na expressão de *HER2* (10):

- *HER2* superexpresso: negativos para RE e RP (RE-, RP-), com amplificação *HER2*;
- Luminal A: RE- e/ou positivo para RP (RP+), sem amplificação *HER2*;
- Luminal B: RE- e/ou RP+, com amplificação *HER2* ou outros;
- Triplo negativo/de camada basal: ER- e PR-, sem amplificação *HER2*.

Estes subtipos também apresentam prognósticos e nível de diferenciação celular diferentes assim como diferentes padrões de resposta aos tratamentos conforme Figura 01:

Figura 01: Subtipos Moleculares do câncer de mama (CM)



Fonte: Ehinger A, et al. Histological grade provides significant prognostic information in addition to breast cancer subtypes defined according to St Gallen 2013. Acta Oncol. 2017 Jan; 56(1):68-74. Epub 2016 Oct 20.

Subtipo *HER2* positivo

A amplificação do oncogene *HER2* resulta em um aumento acentuado da expressão da proteína *HER2* na superfície das células tumorais. O CM *HER2*-positivo possui uma assinatura molecular distinta e representa 15-20% dos CM (4, 11). Estes tumores estão associados à um menor nível de diferenciação celular, alta taxa de proliferação, possível envolvimento de linfonodos e um certo grau de insensibilidade a certos tipos de quimioterapia o que torna esse subtipo tumoral mais agressivo, com maiores taxas de recorrência e morte se não tratado adequadamente (11). Aproximadamente metade dos tumores *HER2*-positivo são também RH+ (12).

3.1.2 Classificação de risco

Além dos subtipos de CM, a classificação de risco do tumor está relacionada ao estadiamento da doença (Apêndice I, Tabela 1) (13, 14), sendo que o prognóstico e tratamento costumam ser definidos a partir destas classificações (15). Um dos métodos mais utilizados para o estadiamento da doença está baseado no método Tumor-Nódulo-Metástase (TNM), da American Joint Committee on Cancer (AJCC), apresentado nas Tabelas 2-5 do Apêndice I. O método de estadiamento TNM é utilizado pela European Society for Medical Oncology (ESMO) e pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN). O quadro 1 apresenta os critérios de classificação de risco estabelecidos pela Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas –DDT (44) para Câncer de Mama.

Quadro 01. Classificação de risco do CM.

Risco	Crítérios
Baixo	Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none">- pT até 2 cm;- Grau 1;- RE ou RP positivo;- <i>HER2</i>-negativo;- Subtipo molecular luminal A; e- Idade igual ou acima de 35 anos.
Intermediário	Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none">- pT maior que 2 cm;- Grau 2 - 3;- RE ou RP negativos;- Subtipo Molecular Luminal B (<i>HER2</i>-negativo);- Idade abaixo de 35 anos; ou- 1 a 3 linfonodos positivos se RH positivo.
Alto	<ul style="list-style-type: none">- 4 ou mais linfonodos positivos; ou- Linfonodo negativo com RE e RP negativos, T maior que 2 cm e <i>HER2</i>-negativo; ou- Linfonodo negativo, T maior que 1cm e <i>HER2</i>-positivo.

Fonte: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas, 2019 (29).

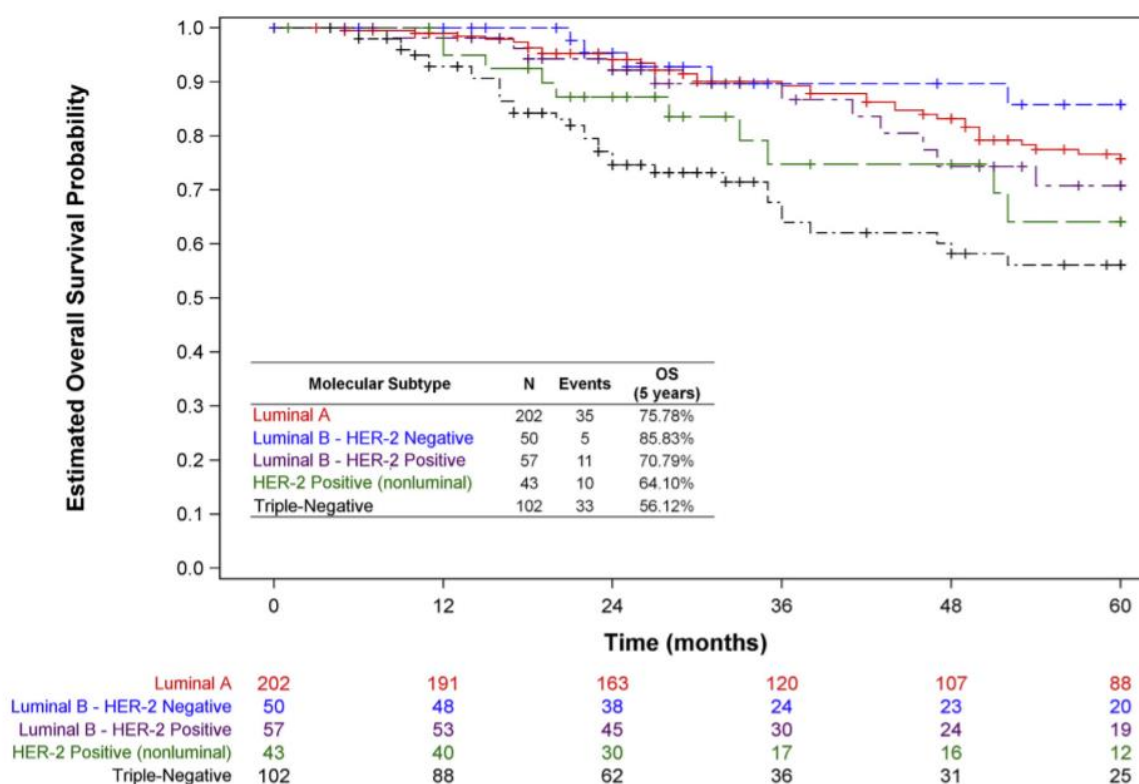
3.2 Prognóstico do CM *HER2* positivo

O CM *HER2*-positivo tem pior prognóstico e está associado à maior agressividade quando não tratado com terapia anti *HER2* positiva adequada (30). Um estudo publicado por Gonzalez, A.M. et al (31) mostrou que pacientes *HER2*-positivo sem tratamento adjuvante com trastuzumabe e quimioterapia e com tumores < 1cm possuem alto risco de recorrência, ainda que em estágios iniciais (T1abN0M0); e as taxas de sobrevida de 5 anos nestes pacientes foram de aproximadamente 77% vs 94% em pacientes *HER2*-negativo (31). Neste mesmo estudo, pacientes *HER2*-positivo apresentaram taxa de recorrência 5,09 vezes mais altas e taxa de ocorrência de metástase distante aos cinco anos quase 7,81 vezes mais altas quando comparados a pacientes RH+ (31).

O estudo brasileiro AMAZONA (22), observacional, retrospectivo, realizado com dados coletados de pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar brasileira

entre 2008 e 2009 mostrou que, dos 4912 pacientes estudados, 32,3% eram *HER2*-positivo entre os estádios I-III (22). Conforme apresentado na Figura 02, as taxas de sobrevida neste estudo foram diferentes entre os subtipos moleculares, demonstrando que pacientes com subtipos *HER2*-positivo e Triplo Negativo possuem os piores prognósticos, a depender do estadio da doença. Com a progressão da doença para o estadio III, o subtipo triplo negativo teve a pior sobrevida global em 5 anos (56.1%) seguido do subtipo *HER2*-positivo, cuja a taxa de sobrevida global de 5 anos foi 64.1% (22). A taxa de sobrevida mais alta no estadio III foi a do CM luminal B (85.8%).

Figura 02: Probabilidades estimadas de sobrevida global por subtipo de CM



Fonte: Estudo Amazona (22)

3.2.1. Recidiva e doença metastática

De acordo com a atualização bienal da American Cancer Society sobre as estatísticas do câncer de mama feminino, a taxa de sobrevida em 5 anos é de 91% e a taxa de sobrevida em 10 anos é de 84% (80). No entanto, a sobrevida diminui muito se os pacientes desenvolverem metástases à distância. A taxa de sobrevida relativa geral em 5 anos é de 99% para doenças localizadas e 86% para doenças regionais, que cai para 27% para doenças em estágio avançado (7). A doença metastática é, atualmente, tida como incurável e a terapia consiste em palição para alívio dos sintomas e aumento da sobrevida (21). Embora o trastuzumabe seja considerado disruptivo no tratamento de CM *HER2* positivo inicial, em estudo publicado por Tripathy D, et al. (109) mais da metade das pacientes que progridem para o estadio metastático (54%) são devido à recidiva do câncer de mama inicial. Mesmo quando tratadas as taxas de sobrevida livre de doença das pacientes em 11 anos não passa de 69,3%, de acordo com o estudo HERA, tendo em vista o perfil agressivo da doença

(84). Ainda, segundo estudo publicado por Perez EA, et al. a maioria dos óbitos após o tratamento adjuvante com trastuzumabe são devido à recorrência (60)

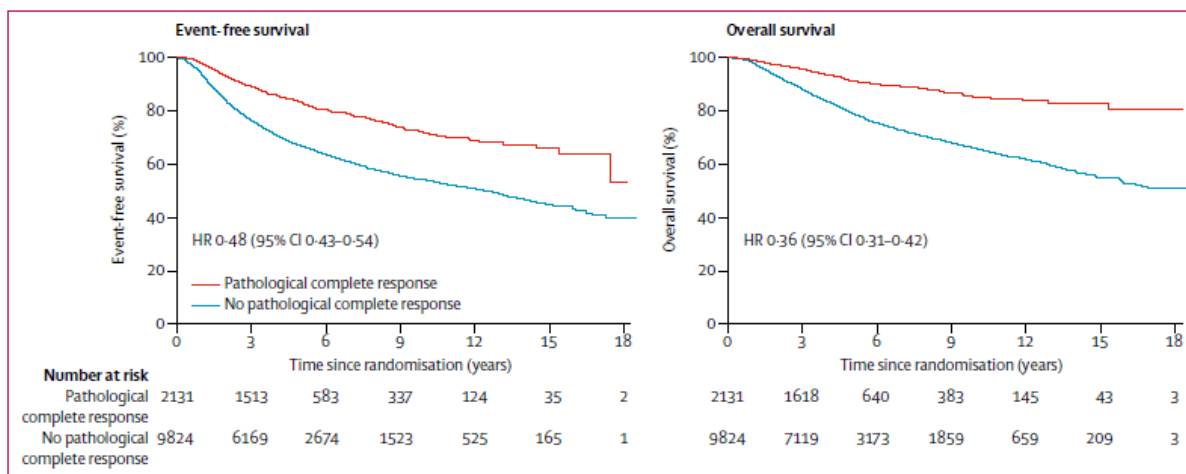
3.3 Resposta patológica completa (pCR) como fator associado ao prognóstico

Resposta patológica completa (pCR) tem sido definida de diversas formas nos estudos avaliando abordagens sistêmicas no tratamento neoadjuvante ou adjuvante do CM (34). O *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) define pCR como a ausência de carcinoma invasivo residual detectado à análise histopatológica da mama, incluindo câncer no compartimento angiolímfático ou em linfonodos (35). Associações observadas na literatura entre pCR e uma redução no risco de eventos clínicos levaram a agência estadunidense de regulação de medicamentos e alimentos *Food and Drug Administration* (FDA) (36) e a agência europeia de medicamentos (EMA) (37) a considerarem a análise de pCR no momento da concessão de aprovação acelerada para novos agentes dirigidos ao tratamento neoadjuvante do CM.

Uma revisão sistemática da literatura com meta-análise de 12 estudos clínicos, envolvendo 11.955 pacientes, avaliou o papel da pCR como um fator associado ao prognóstico em pacientes com CM recebendo terapia neoadjuvante sistêmica (34). Importante se fazer uma ressalva em relação aos estudos individuais da revisão sistemática, quando feita uma análise baseada nos resultados de cada estudo individual, se tem uma grande heterogeneidade entre os estudos e os regimes de tratamento neoadjuvante do CM frente aos diferentes subtipos histológicos. Este motivo pode responder pela não existência de um efeito que comprovasse, em todos os estudos individuais, o pCR como um desfecho intermediário válido para SLE ou mortalidade, apesar da observação da fortíssima correlação na revisão sistemática (34) entre pCR, a SLE e a mortalidade - o coeficiente de determinação (R^2) entre a melhoria no pCR e SLE foi de 0,03 (IC95% 0,00 a 0,25) e entre o pCR e a SG foi de 0,24 (IC95% 0,00 a 0,70) (34).

A forte correlação entre pCR e desfechos de longo prazo como sobrevida livre de eventos e sobrevida global (SG), demonstradas na revisão sistemática (34), especialmente em pacientes com subtipos mais agressivos de tumores (tumores triplo-negativos e tumores *HER2*-positivos), está apresentada na Figura 03.

Figura 03: Associação da resposta patológica completa (pCR) e desfechos de SLD e SG



Fonte: Cortazar P, *et al. Lancet* 2014; **384**:164–172.

A mesma revisão sistemática (34) demonstrou que, entre as pacientes com tumores *HER2*-positivos que receberam trastuzumabe e atingiram resposta patológica completa (pCR), a redução no risco da SLE foi de 85% (HR= 0,15; IC 95% 0,09 a 0,27). O risco de morte também foi reduzido de forma drástica entre as pacientes que atingiram pCR, em 92% (HR= 0,08; IC 95% 0,03 a 0,22).

Esses resultados foram reforçados; no estudo NOAH (38), no qual foi demonstrado um aumento mais expressivo na SLE observado entre as pacientes que obtiveram pCR após o tratamento neoadjuvante (38). Estes dados sugerem que há um efeito preditivo da pCR sobre eventos clinicamente relevantes (como recorrência ou morte). Os achados do estudo fase 3 NeoALLTO (102) confirmam que os pacientes que alcançam uma resposta patológica completa após a terapia anti-*HER2* neoadjuvante têm uma sobrevida livre de eventos e global mais longa do que os pacientes sem resposta patológica completa (102). Adicionalmente, o estudo publicado por Untch M, *et al.* (101) pacientes com pCR após terapia anti-*HER2* neoadjuvante em combinação com quimioterapia seguida por trastuzumabe de manutenção têm um melhor resultado em longo prazo. Pacientes sem pCR tiveram um risco aumentado de recidiva e morte (101).

Com base nesses dados apresentados, é possível reconhecer que pacientes que atingem resposta patológica completa após tratamento neoadjuvante apresentam desfechos melhores. Assim, é possível também afirmar que ainda há a necessidade de tratar de forma mais efetiva as pacientes que não atingem resposta patológica completa, pois apresentam uma chance maior de recorrência e menor sobrevida.

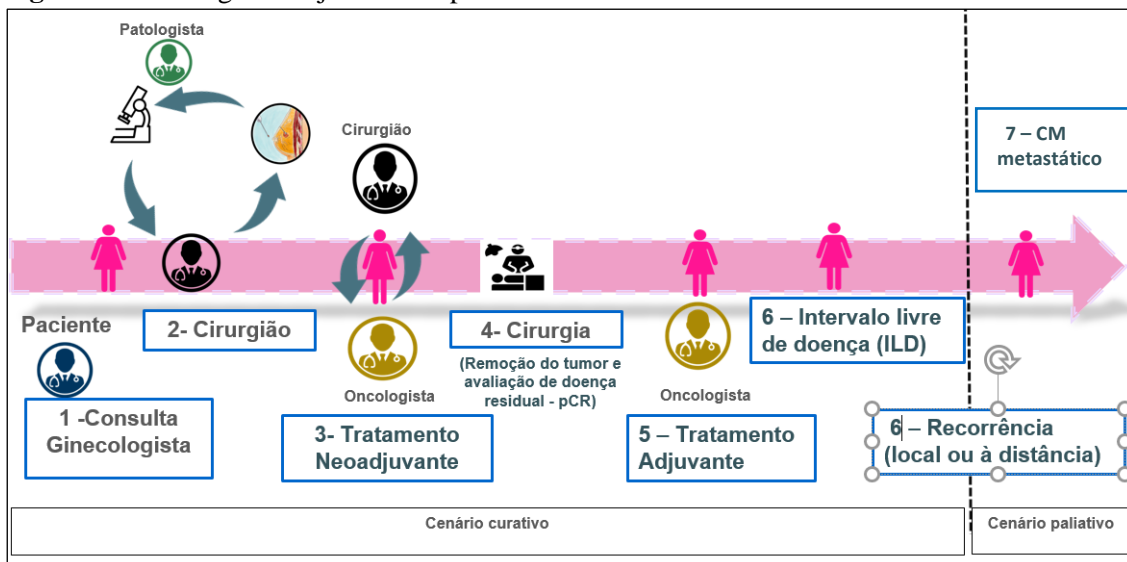
3.4 Abordagem terapêutica no CM inicial *HER2* positivo

No CM inicial (estádios I a III) o tratamento sistêmico tem intuito curativo e pode ser neoadjuvante (prévio à cirurgia), ou, adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia).

A Figura 04 ilustra, de forma geral, a jornada da paciente de CM de mama no cenário inicial. Vale ressaltar que a paciente em tratamento adjuvante ou durante o período de intervalo

livre de doença (ILD) pode ter recorrência local ou à distância. Caso seja a distância, a paciente já progrediu para cenário metastático e cujo o tratamento é paliativo e visando aumento na sobrevida global, mas atualmente considerado incurável.

Figura 04: Visão geral da jornada da paciente com CM inicial



Fonte: Elaboração própria

O subtipo molecular do CM, o estadiamento e o status hormonal devem ser levados em consideração para a escolha da terapia sistêmica em neoadjuvância e adjuvância (12).

No SUS, os pacientes elegíveis ao tratamento neoadjuvante (etapa 3 da figura) são os aqueles em estádio III do CM inicial, considerados avançados, e a sua apresentação clínica inclui tumores acima de 5 cm, linfonodos axilares numerosos ou aderidos, infiltração de pele ou parede torácica, ou acometimento de linfonodo supraclavicular (29).

Após o tratamento neoadjuvante e a cirurgia, a paciente evolui para o tratamento adjuvante. Contudo, a paciente pode apresentar doença residual, indicando uma resistência parcial do tumor e alto risco de recorrência e progressão para estágio metastático, sendo necessárias estratégias diferentes para tratamento adjuvante (39). No SUS, atualmente não há diferenciação na conduta terapêutica adjuvante em relação à paciente que apresenta ou não doença residual, sendo ambas tratadas com trastuzumabe em monoterapia.

É importante ressaltar que DDT de Carcinoma de Mama (29) diz que o uso da quimioterapia adjuvante é responsável, pelo menos em parte, pela redução da mortalidade por câncer de mama, vista em quase todos os países ocidentais. Ainda sobre a DDT, a mesma ressalta que quanto maior o risco de recorrência, maior deverá ser o benefício do tratamento adjuvante. As meta-análises mostram que os benefícios relacionados ao tratamento adjuvante são maiores para sobrevida livre de doença (SLD), em comparação aos dados de mortalidade, sendo observado benefício tanto para sobrevida em 5 anos como em 15 anos (29).

3.4.1 Diretrizes nacionais e internacionais

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas -DDT (Ministério da Saúde, 2019)

De acordo com as DDT para Carcinoma de Mama (29) as opções terapêuticas do CM *HER2* positivo incluem cirurgia, radioterapia local e tratamento medicamentoso sistêmico. O manejo de pacientes *HER2*-positivo são:

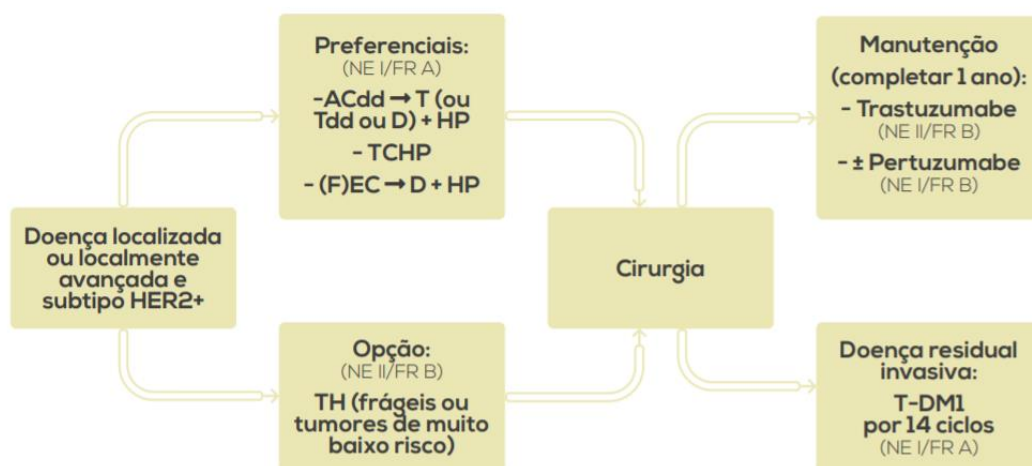
Estadio I e II: cirurgia inicial e terapia adjuvante com trastuzumabe e/ou quimioterapia. Os esquemas quimioterápicos em adjuvância incluem FAC (5-fluorouracila 500mg/m² + doxorrubicina 50mg/m² + ciclofosfamida 500mg/m²) ou FEC (5-fluorouracila 500mg/m² + epirrubicina 100 mg/m² + ciclofosfamida 500mg/m²) por 6 ciclos ou AC (doxorrubicina 60mg/m² + ciclofosfamida 600mg/m²) por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m² semanal por 8 ciclos.

Estadio III (pacientes considerados de maior risco), são elegíveis ao tratamento prévio (neoadjuvante) com trastuzumabe (incorporado ao SUS em 2012) e quimioterapia e cirurgia. Na adjuvância, os pacientes recebem trastuzumabe em monoterapia, independente da resposta ao tratamento neoadjuvante.

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

A SBOC recomenda o uso de quimioterapia e hormonioterapia neoadjuvante e adjuvante no manejo do CM *HER2*-positivo de alto risco. Para a neoadjuvância, os regimes de preferência são ilustrados na Figura 05.

Figura 05: Fluxograma de tratamento CM *HER2* positivo



Fonte: SBOC (44)

Legenda:NE, nível de evidência. FR, força de recomendação. ACdd, dose-densa. Tdd, Paclitaxel dose-densa.T, paclitaxel semanal.D, docetaxel. H, trastuzumabe. TH, Paclitaxel e trastuzumabe. AC, dose padrão. TCH, docetaxel, carboplatina e trastuzumabe. T-DM1, trastuzumabe entansina. QT, quimioterapia. RH, receptor hormonal. LFN, linfonodo. RH, receptor hormonal.

De acordo com as Diretrizes da SBOC, pacientes com doença residual invasiva, independente do volume, pós-QT neoadjuvante com bloqueio simples (trastuzumabe) ou duplo bloqueio (trastuzumabe + pertuzumabe) devem receber T-DM1 adjuvante por 14 doses. O tratamento com T-DM1 mostrou redução de 50% do risco de recidiva (HR 0,50; $p < 0,001$) independentemente de características do paciente ou do tumor, incluindo volume de doença residual pós cirurgia. (44).

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Para pacientes de alto risco, definidos como N+ ou RH-, o duplo bloqueio com pertuzumabe e trastuzumabe pode ser considerado antes ou após o procedimento cirúrgico, com duração de 1 ano. A ESMO recomenda, ainda, a terapia neoadjuvante com trastuzumabe/pertuzumabe e reconhece que ela é altamente efetiva para diminuir as chances de recorrência do CM *HER2*-positivo (45). Em casos de doença residual após o tratamento completo de neoadjuvância com quimioterapia e terapia alvo anti-*HER2*, o trastuzumabe deve ser substituído pelo T-DM1 na adjuvância (45).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

A NCCN recomenda que pacientes *HER2*-positivo devem receber tratamento neoadjuvante com trastuzumabe por pelo menos 9 semanas antes da cirurgia (46) e quimioterapia adjuvante (doxorubicina/ciclofosfamida/paclitaxel/docetaxel/carboplatina) com adição de trastuzumabe, podendo também incluir pertuzumabe (28). Em caso de doença residual após o tratamento prévio sistêmico (neoadjuvante), a NCCN recomenda também o uso de T-DM1 em adjuvância (28).

3.5 Outras considerações

3.5.1 Perspectiva do Paciente

Estudos recentes sobre a recorrência do câncer de mama fornecem um quadro misto da qualidade de vida das mulheres após a recorrência. O estudo publicado por Oh et al. (111) aborda algumas preocupações metodológicas de estudos anteriores e faz uma avaliação multidimensional com acompanhamento, comparando sobreviventes livres de doença, com um olhar mais atento sobre a natureza da recorrência (local versus metastática). Cinquenta e quatro das 817 mulheres que participaram de um estudo anterior apresentaram recorrência no acompanhamento e foram comparadas a uma amostra correspondente de 54 mulheres que permaneceram livres da doença. As análises indicam que as mulheres que tiveram uma recorrência relatam um funcionamento significativamente pior em vários domínios da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em comparação com as mulheres que permaneceram livres da doença (111). No entanto, as diferenças parecem ser em grande parte devido à pior QVRS das mulheres com doença metastática. Embora as mulheres que tiveram uma recorrência relatem bom humor, baixo estresse e boa qualidade de relacionamentos interpessoais, elas relatam estresse específico do câncer significativamente maior em comparação com mulheres sem doença no acompanhamento (111). Mulheres que tiveram uma recorrência também relatam experimentar mais vulnerabilidade como resultado do câncer de mama do que mulheres sem doença, mas relatam níveis semelhantes de espiritualidade e descoberta de benefícios no acompanhamento como mulheres sem doença (111). Esses resultados sugerem que, embora as mulheres relatem uma condição psicossocial relativamente boa após uma recorrência, os

domínios da qualidade de vida específicos do câncer têm maior probabilidade de serem afetados negativamente (111).

No geral, observa-se que pacientes com CM costumam sofrer alterações significativas na qualidade de vida (QoL), que se traduzem em fadiga, depressão, ansiedade, sentimento de solidão (49, 50), associados aos efeitos tóxicos do tratamento, independente se o tratamento for quimioterápico, terapia-alvo, hormonal ou combinações (anemia, neutropenia, neuropatia, alopecia, etc.) (51).

Por fim, o absenteísmo no trabalho em virtude da doença e do tratamento é também um aspecto de grande relevância, considerando que pode impactar a renda familiar ou representar um custo socioeconômico para o país (52). Um estudo realizado no Brasil, mostrou que o tratamento do CM provoca uma diminuição da produtividade em parte significativa dos pacientes e, quanto mais avançado o estadio do câncer, mais associado ao afastamento das atividades diárias (52).

3.5.2 Custo do câncer de mama inicial

O estudo publicado por Mata et al. (2019) (53) realizado no Brasil, mostra que, no período de 2018-2019, foram gastos R\$1.526.596.686,50 com quimioterapia e procedimentos ambulatoriais. Deste valor, 67% foi destinado ao tratamento de CM estadio III e IV (36% e 31%, respectivamente). Ao avaliar o custo direto do tratamento individual, o CM no estadio IV representou cinco vezes mais o custo do estadio I, três vezes mais o custo do estadio II, e duas vezes mais o do estadio III (54). Este estudo apontou que os tratamentos de CM HER-2 positivo no SUS são disponibilizados para todos os estádios da doença. Os resultados dessa publicação sugerem a necessidade de otimização da alocação dos recursos direcionando-os à fase inicial da doença onde a chance de cura é maior, com a consequente redução do quantitativo de tratamentos paliativos no longo prazo. Outro estudo mostra que os pacientes diagnosticados no SUS apresentam diagnóstico de doença mais avançada (55), o que pode representar maiores gastos com o manejo da doença.

Um levantamento de dados realizado em 2021 (112), com base em uma análise completa e reprodutível de procedimentos APAC relacionados ao tratamento do câncer de mama inicial versus metastático no DATASUS, por paciente/ano, demonstrou que o total dos custos com os procedimentos do tratamento do câncer de mama metastático (Quadro 2) podem variar de 5,1 a 2,2 vezes mais do que o tratamento do câncer de mama inicial, em estádio I e estádio III, respectivamente. O estudo terá a publicação prevista para início de 2022 na JBES, mas o relatório interno completo (112) da análise está disponível nos anexos das referências deste dossiê.

Quadro 02: Levantamento dos custos relativos à APACs no CM inicial e metastático, relativas ao tratamento por paciente/ano

Anos	Estadio I Ca Inicial R\$ Tramento	Estadio II Ca Inicial R\$ Tramento	Estadio III Ca Inicial R\$ Tramento	Ca Metastático R\$ Tramento
Ano 1	R\$ 31.051,96	R\$ 43.863,96	R\$ 51.302,91	R\$ 114.422,50
Ano 2	R\$ 27.848,54	R\$ 50.708,60	R\$ 59.465,09	R\$ 138.578,34
Ano 3	R\$ 14.817,74	R\$ 49.767,96	R\$ 58.594,38	R\$ 127.816,17
Total	R\$ 73.718,24	R\$ 144.340,52	R\$ 169.362,38	R\$ 380.817,01

Fonte: Relatório de levantamento de dados do DATASUS realizado pela Consultoria LIT HEALTH, por Santusa Santana e Renata Alcântara (112)

3.6 Justificativa para presente solicitação

É reconhecido a importante evolução no tratamento do CM no SUS, com a incorporação de terapia alvo trastuzumabe em 2012 para tratamento do CM inicial. No entanto, vale ressaltar que 15% -25% dos pacientes com estágio inicial de CM HER2 positivo ainda experimentam recorrência após o tratamento inicial, sendo que a maioria envolve doença metastática incurável (60, 107-108). É possível afirmar que, dos casos de CM metastático HER2-positivo, 54% são devido a recidiva da doença inicial (109).

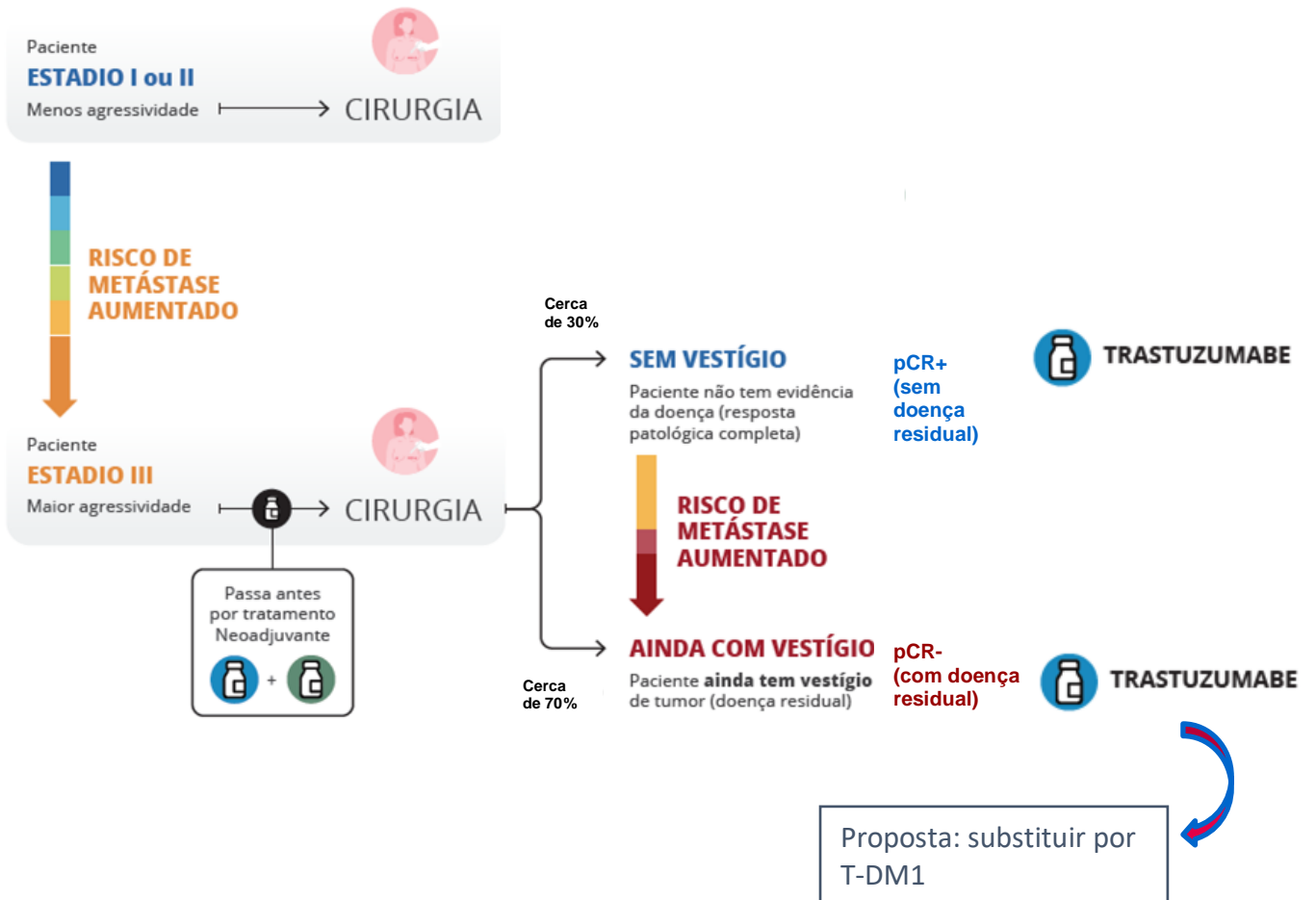
Adicionalmente, muitas pacientes ainda vão a óbito devido à recorrência da doença (60). A maioria dos óbitos após o tratamento adjuvante com trastuzumabe são devido à recorrência do CM (109) (110)

Sendo assim, é possível afirmar que existe a necessidade de se oferecer tratamentos mais eficazes à um grupo de pacientes de maior risco, para que permaneçam em um cenário com maior possibilidade de cura.

A disponibilização de uma terapia como o T-DM1 para pacientes com doença residual estágio III e com maior risco de recorrência pode proporcionar um tratamento mais adequado e eficaz a um grupo específico de pacientes de maior risco de progressão para o cenário metastático. Além disso o T-DM1 atende uma população específica que não atinge resposta completa com trastuzumabe, contribuindo assim para maior equidade no tratamento do CM no SUS, bem como para o avanço de tratamentos em cenário inicial da doença, onde ainda existem expectativas de cura das pacientes.

Por fim, a Figura 06 representa o algoritmo de tratamento de CM inicial HER2 positivo no SUS e a proposta de substituição de tratamento, sendo este um grupo específico de pacientes com maior risco por apresentarem doença residual.

Figura 06: Algoritmo de tratamento do CM HER2 positivo no SUS



Fonte: Elaboração própria.

4. TECNOLOGIA PROPOSTA

4.1 Descrição da tecnologia

Trastuzumabe entansina (T-DM1) é um anticorpo conjugado de trastuzumabe e o agente citotóxico entansina (DM1) utilizado para o tratamento de CM *HER2*-positivo inicial ou metastático.

T-DM1 é uma molécula amplamente estudada e apresenta resultados robustos para o cenário metastáticos do CM *HER2*-positivo com dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global relevantes além de perfil de toxicidade bem conhecido e considerado tolerável (85,113) São apresentados neste dossiê os dados mais recentes para o tratamento adjuvante de pacientes com CM *HER2*-positivo e doença residual após o tratamento neoadjuvante, sendo este o alvo de avaliação deste pedido (24).

4.2 Indicações

Câncer de mama inicial: Kadcyla® é indicado em monoterapia para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama *HER2*-positivo em estágio inicial que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe.

Câncer de mama metastático: Kadcyla® é indicado em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama *HER2*-positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano.

Os pacientes tratados com T-DM1 devem apresentar tumores *HER2*-positivo, definidos como um escore de 3+ pela IHQ ou uma razão $>$ ou $= 2,0$ por hibridização *in situ* (ISH) ou FISH (hibridização *in situ* por fluorescência) em um teste validado (56).

4.3 Apresentações

Kadcyla® 100 mg e 160 mg. Pó liofilizado para solução injetável. Cada embalagem contém um frasco-ampola de uso único com 100 mg ou 160 mg de pó liofilizado de trastuzumabe entansina para solução injetável para infusão via intravenosa após reconstituição e diluição

4.4 Modo de administração

O T-DM1 deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) e precisa ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde. Não deve ser administrado como injeção intravenosa direta ou em bolus (56).

A dose inicial deve ser administrada na forma de infusão intravenosa durante 90 minutos. Os pacientes devem ser observados durante a infusão e por, pelo menos, 90 minutos depois da dose inicial para verificar o eventual aparecimento de febre, calafrios ou outras reações relacionadas à infusão. O local de infusão deve ser monitorado cuidadosamente para verificar possível infiltração subcutânea durante a administração da droga (56).

Se as primeiras infusões forem bem toleradas, as doses subsequentes de T-DM1 podem ser administradas em infusões de 30 minutos e os pacientes devem ser observados durante as infusões e por, pelo menos, 30 minutos depois delas (56).

A velocidade de infusão de T-DM1 deve ser diminuída ou interrompida se o paciente desenvolver sintomas relacionados à infusão. Descontinue T-DM1 na presença de reações à infusão potencialmente fatais (56).

4.5 Posologia

A dose máxima recomendada de T-DM1 é de 3,6 mg/kg, administrada em infusão intravenosa, a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias). Pacientes com câncer de mama inicial devem receber tratamento por um total de 14 ciclos. (56). O medicamento não deve ser administrado em doses maiores que essa quantidade (56).

O manejo de eventos adversos sintomáticos pode exigir interrupção temporária, redução de dose ou descontinuação de tratamento com T-DM1, conforme a Tabela 01 (56). A dose de T-DM1 não deve ser reescalada depois de ter sido feita uma redução de dose (56).

Tabela 01. Esquema de redução da dose devido a eventos adversos.

Esquema de redução da dose	Nível de dose
Dose inicial	3,6 mg/kg
Primeira redução de dose	3 mg/kg
Segunda redução de dose	2,4 mg/kg
Necessidade de nova redução de dose	Descontinue o tratamento

4.6 Reconstituição

A solução reconstituída de T-DM1, diluída em bolsas de cloreto de polivinila (PVC) ou de poliolefina sem látex e sem PVC, contendo solução de cloreto de sódio 0,9% ou cloreto de sódio 0,45%, pode ser armazenada em temperatura entre 2 e 8°C, durante até 24 horas antes do uso.

Material particulado pode ser observado durante o armazenamento, se diluído em solução de cloreto de sódio 0,9%; portanto, é necessário um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,2 ou 0,22 µm para administração.

A solução para infusão não deve ser congelada contendo o produto reconstituído.

4.7 Cuidados de Armazenamento

Armazenamento dos frascos-ampola sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C)

4.8 Aprovação na ANVISA

Aprovação para doença metastática em 08/01/2014 e para tratamento do câncer de mama inicial, alvo deste dossiê, em 09/07/2019

4.9 Preço CMED

Considerando as informações da Lista da CMED, consultada em novembro de 2021 (93), o PF 18% (Lista negativa) para apresentação de 160 mg é de R\$12.276, 54 e o PF 18% de

R\$7.672,84 se refere à apresentação de 100 mg. O PMVG 18% para a apresentação de 160 mg é R\$9.633,40 e para a apresentação de 100 mg é de R\$6.020,88.

5. DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Metodologia

Esta revisão sistemática de literatura (RSL) teve por objetivo identificar as principais evidências relacionadas ao perfil de eficácia e segurança de T-DM1 no tratamento adjuvante de pacientes adultos com CM, como base clínica para submissão à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

A estratégia de busca adotada bem como as bases de dados e ferramentas propostas na elaboração da RSL deste dossiê adotaram as recomendações da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e as Diretrizes Metodológicas da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde (REBRATS) (65, 66).

5.2. Definindo a pergunta a ser respondida

O acrônimo PICO (*Patient, Intervention, Comparator, Outcomes*) indicado na Tabela 02 descreve a pergunta de estudo e a estratégia que foi utilizada na identificação das evidências (67, 68).

Tabela 02. Estratégia PICO para RSL sobre o valor clínico (eficácia e segurança) de trastuzumabe entansina

P	Pacientes adultos (≥ 18 anos) diagnosticadas com CM <i>HER2</i> -positivo em estágio inicial que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe.
I	Trastuzumabe entansina
C	Trastuzumabe
O	<u>Eficácia</u> : sobrevida livre de doença (SLD), sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) e sobrevida global (OS) <u>Segurança</u> : incidência de eventos adversos (EAs) sérios e não-sérios incluindo descontinuação do tratamento por toxicidade.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR's), RSLs, meta-análises e estudos observacionais.

Pergunta: O uso de T-DM1, é eficaz e seguro, no tratamento de pacientes com CM *HER2*-positivo que apresentam doença residual após o tratamento neoadjuvante, quando comparado ao trastuzumabe?

5.3 Bases de dados

A fim de maximizar os resultados de busca encontrados, foram elaboradas estratégias de busca direcionadas à pergunta de estudo com amplo escopo de exploração. As seguintes bases de dados foram utilizadas:

- MEDLINE: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Banco de Dados Médico dos Institutos Nacionais de Saúde, utilizando a interface PubMed;
- LILACS: Banco de Dados de Ciências da Saúde da América Latina e Caribe;

- CENTRAL: Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados;
- EMBASE: Excerpta Medica DataBASE.

A RSL incluiu a busca de resumos com atualização de análises submetidas nos últimos dois anos nos principais congressos em oncologia:

- ASCO - American Society of Clinical Oncology;
- San Antonio Breast Cancer Symposium;

5.4 Termos de busca propostos

O Quadro 04 descreve as estratégias e termos de busca que foram utilizados na busca nas bases de dados eletrônicas. Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos individuais de cada base de dados.

Quadro 04. Estratégia de busca para eficácia e segurança de T-DM1 como tratamento adjuvante.

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados (títulos)
Pubmed	População #1 breast neoplasms[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]	407196
	Intervenção #2 Ado-Trastuzumab Emtansine[Mesh] OR "Trastuzumab Emtansine" OR "Kadcyla" OR "huN901-DM1" OR "huN901 DM1" OR "Trastuzumab-DM1 Conjugate" OR "Trastuzumab DM1 Conjugate" OR "Trastuzumab-DM1" OR "Trastuzumab DM1"	667
	Filtro de tipo de estudo #3 (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Observational Study[ptyp])	
	#1 AND #2 AND #3	75
LILACS	População #4 (mh:("Neoplasias da Mama" OR "Neoplasias da Mama"))	5.990
	Intervenção #5 ("Ado-Trastuzumab Emtansine" OR "Ado-Trastuzumab Entansina" OR "Trastuzumab Emtansine" OR "Kadcyla" OR "huN901-DM1" OR "huN901 DM1" OR "Trastuzumab-DM1 Conjugate" OR "Trastuzumab DM1 Conjugate" OR "Trastuzumab-DM1" OR "Trastuzumab DM1")	3
	#4 AND #5	3
CENTRAL	População #7 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	12.727
	Intervenção #8 MeSH descriptor: [Ado-Trastuzumab Emtansine] explode all trees	39
	Intervenção #9 Kadcyla	14
	#7 AND (#8 OR #9)	35
EMBASE	População #11 'breast cancer'/exp OR 'breast cancer'	559,336
	Intervenção #12 'trastuzumab emtansine'/exp OR 'trastuzumab emtansine'	2,754

Filtro #13	[embase]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND ([article]/lim OR [conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim) AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'observational study'/de)	
#11 AND #12 AND #13		258
	<i>Total bases</i>	371
	<i>Outras fontes</i>	3

5.5 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

- Estudos que avaliem pacientes adultos (≥ 18 anos) diagnosticadas com CM inicial *HER2*-positivo que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe;
- Estudos nos idiomas português, inglês ou espanhol;
- Estudos clínicos randomizados, RSLs, meta-análises ou estudos observacionais.

Critérios de exclusão:

- Estudos que incluam apenas pacientes com doença metastática;
- Estudos que não incluam o medicamento de intervenção;
- Estudos observacionais incluindo menos de 10 pacientes;
- Estudos observacionais com tempo de seguimento menor que 24 semanas.

5.6 Identificação dos estudos

A busca nas bases de dados foi realizada em 04 de maio de 2020 e as duplicidades foram removidas. A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada por meio da ferramenta Rayyan®. As publicações selecionadas foram então avaliadas em sua íntegra, com base nos critérios de inclusão e exclusão. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, um terceiro revisor foi consultado.

5.7 Recuperação e extração dos dados

Os artigos que atenderam a todos os critérios de inclusão e que não preencheram nenhum dos critérios de exclusão foram recuperados eletronicamente via *website* da revista ou base de dados apropriada. A descrição dos estudos incluiu os seguintes dados:

- Tipo de estudo;
- Fase da pesquisa;
- Metodologia do estudo;
- Resultados do estudo de acordo com os desfechos definidos na Tabela 4.

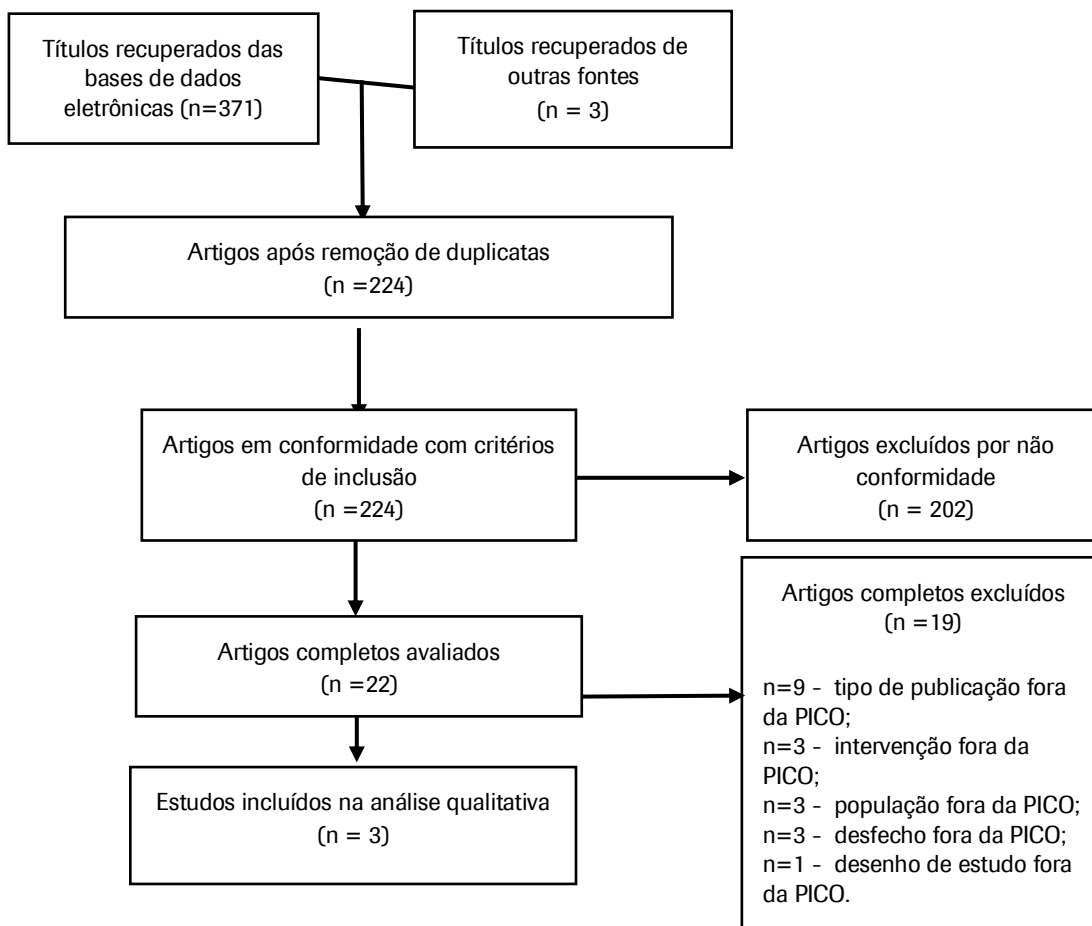
5.8 Resultados da busca

No total, 371 estudos foram inicialmente identificados nas bases de dados eletrônicas e 3 estudos foram identificados por outras fontes. Desses, 150 artigos foram excluídos por serem referências duplicadas e 202 foram excluídos por estarem em não conformidade com os critérios de

elegibilidade. Vinte e dois artigos completos foram submetidos à análise, sendo 19 excluídos após leitura integral. A Tabela 1 do Apêndice II mostra os estudos excluídos e os motivos para exclusão.

Desta forma, três artigos (69,70) foram selecionados para a análise qualitativa, sendo estes o estudo KATHERINE (24), e 2 artigos referentes a análises de subgrupos, sendo estes subgrupos do estudo KATHERINE e análise de subgrupo na população chinesa. O fluxograma PRISMA (Figura 07) retrata o fluxo da metodologia.

Figura 07. Diagrama do Fluxo de Identificação de Estudos (PRISMA).



5.9 Descrição dos estudos selecionados

5.9.1 von Minckwitz et al., 2019 (24) - ESTUDO KATHERINE

Objetivo do Estudo

Avaliar a sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) após tratamento com T-DM1 em pacientes com CM residual pós tratamento neoadjuvante à base de trastuzumabe e taxano.

Desenho do estudo e metodologia

Estudo clínico randomizado, de fase III, multicêntrico (273 centros em 28 países, sendo 14 centros no Brasil com um total de 46 pacientes brasileiros randomizados), aberto, que incluiu

participantes histologicamente confirmadas, HER2-positivo, não metastático, primário invasivo (tumor clínico estágio T1 a T4, estágio nodal N0 a N3 e metástase estágio M0 excluindo estágio clínico T1aN0 ou T1bN0) e com doença residual confirmada por amostra patológica (da mama ou linfonodos axilares) após a conclusão da quimioterapia neoadjuvante à base de taxano e trastuzumabe. Doze semanas após cirurgia, os 1486 pacientes elegíveis foram randomizados na razão 1:1 para receber T-DM1 ou trastuzumabe como terapia adjuvante. Os pacientes receberam 3,6 mg/kg de T-DM1, ou 6 mg/kg de trastuzumabe IV, a cada 3 semanas, por 14 ciclos. Pacientes que experimentaram eventos adversos (EA) e não completaram o tratamento com T-DM1, poderiam receber os 14 ciclos de trastuzumabe. Radioterapia e terapia endócrina foram administradas de acordo com o estabelecido em protocolo.

O estudo considerou os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes com CM primário invasivo, não metastático e *HER2*-positivo por confirmação histológica (estágio clínico do tumor T1 a T4, estágio nodal N0 a N3 e estágio M0 de metástase, excluindo o estágio clínico T1 a N0 ou T1b N0);
- Doença residual invasiva, patologicamente detectada na amostra cirúrgica da mama ou dos linfonodos axilares após a conclusão da quimioterapia neoadjuvante baseada em taxano e trastuzumabe;
- Pacientes com pelo menos 6 ciclos (16 semanas) completos de um regime de quimioterapia pré-operatório convencional, contendo um mínimo de 9 semanas de terapia baseada em taxano e 9 semanas de terapia com trastuzumabe (durações de tratamento mais curtas foram permitidas para regimes com dose densa).

O Quadro 05 e a Figura 08 representam, respectivamente, os fatores de estratificação e as características da população:

Quadro 05: Fatores de estratificação

	Trastuzumabe (n=743)	T-DM1 (n=743)
Estádio clínico na apresentação, n (%)		
Operável (estádios cT1-3N0-1M0)	553 (74,4)	558 (75,1)
Inoperável (estádio cT4NxM0 ou cTxN2-3M0)	190 (25,6)	185 (24,9)
Status do receptor hormonal, n (%)		
Positivo para ER e/ou PgR	540 (72,7)	534 (71,9)
Negativo para ER e negativo para PgR/desconhecido	203 (27,3)	209 (28,1)
Terapia pré-operatória direcionada a HER2, n (%)		
Trastuzumabe isolado	596 (80,2)	600 (80,8)
Trastuzumabe mais agente(s) adicional(is) direcionado(s) a HER2 [*]	147 (19,8)	143 (19,2)
- Trastuzumabe mais pertuzumabe [*]	139 (18,7)	133 (17,9)
Status de nódulos patológicos após terapia pré-operatória, n (%)		
Positivo para nódulos	346 (46,6)	343 (46,2)
Negativo para nódulos/não realizado	397 (53,4)	400 (53,8)

^{*} Agentes direcionados a HER2 diferentes de pertuzumabe incluíram: neratinibe, dacomitinibe, afatinibe, lapatinibe.

^{*} Não é um fator de estratificação; incluído para fins informativos.

Fonte: Adaptada do Estudo KATHERINE (24)

Figura 08: Características demográficas da população do estudo

Nº. de pacientes, n (%)	Trastuzumbe n = 743	T-DM1 n = 743
Idade		
Mediana, anos (faixa)	49 (23–80)	49 (24–79)
< 40	153 (20,6)	143 (19,2)
40–64	522 (70,3)	542 (72,9)
≥ 65	68 (9,2)	58 (7,8)
Raça		
Nativos Americanos ou Nativos do Alasca	50 (6,7)	36 (4,8)
Asiáticos	64 (8,6)	65 (8,7)
Negros ou Afro-Americanos	19 (2,6)	21 (2,8)
Nativos do Havaí ou de Outras Ilhas do Pacífico	1 (0,1)	0
Branços	531 (71,5)	551 (74,2)
Múltiplas/outra	78 (10,5)	70 (9,4)
Região		
América do Norte	164 (22,1)	170 (22,9)
Europa Ocidental	403 (54,2)	403 (54,2)
Resto do mundo	176 (23,7)	170 (22,9)

Fonte: Adaptada do Estudo KATHERINE (24)

Desfecho primário: O desfecho primário estudado foi a sobrevida livre de doença invasiva (SLDi), definida como o tempo desde a randomização até a data da primeira ocorrência de um dos seguintes evento de recorrências: recorrência de tumor mamário ipsilateral invasivo, recorrência de CM locorregional ipsilateral invasivo, CM contralateral invasivo, recorrência à distância ou morte por qualquer causa.

Desfechos secundários: Os desfechos secundários foram uma definição mais ampla de SLDi (incluindo o segundo câncer primário não-mamário como um evento, além dos descritos anteriormente), SLD (incluindo CM não invasivo), SG, sobrevida livre de recorrência distante e segurança.

Os EAs foram avaliados antes da administração de cada dose de terapia experimental e durante as visitas de acompanhamento. Posteriormente foi avaliada nos meses 3, 6, 12, 18 e 24 e anualmente até o ano 5.

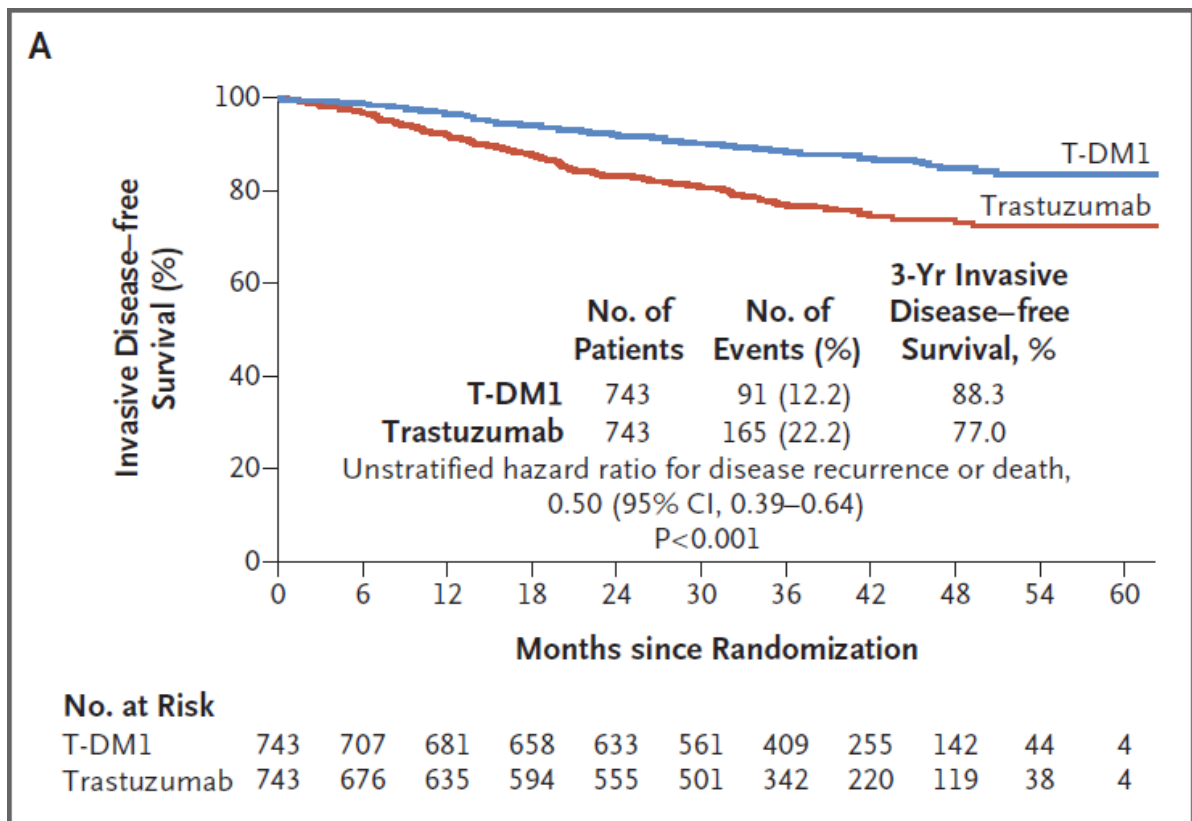
Para avaliação da recorrência da doença, os pacientes eram avaliados a cada 3 meses a partir da data da randomização até o ano 2, depois a cada 6 meses até o ano 5 e anualmente até o ano 10.

Resultados

Entre abril de 2013 e dezembro de 2015, 1.486 pacientes foram randomizados para receber T-DM1 ou trastuzumabe (743 pacientes em cada grupo). A duração mediana do acompanhamento na população com intenção de tratamento foi de 41,4 meses (variação de 0,1 a 62,7) no grupo T-DM1 e de 40,9 meses (variação de 0,1 a 62,6) no grupo trastuzumabe. Após a randomização, 23 pacientes no grupo trastuzumabe e 4 pacientes no grupo T-DM1 não receberam a terapia. A fim de capturar os desfechos secundários, o acompanhamento dos pacientes está em andamento por um período total de 10 anos. A previsão de conclusão é 2025.

A taxa de SLDi foi maior entre os pacientes que receberam T-DM1 comparado com trastuzumabe, de maneira significativa (*hazard ratio* [HR]: 0,50; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 0,39 a 0,64; $p < 0,001$). A doença invasiva ocorreu em 91 pacientes que receberam T-DM1 (12,2%) e 165 pacientes que receberam trastuzumabe (22,2%). As porcentagens estimadas de pacientes que estariam livres de doença invasiva em 3 anos foram 88,3% no grupo T-DM1 e 77% no grupo trastuzumabe, demonstrando um aumento da taxa de SLDi em 11,3%, em número absoluto, conforme demonstrado na Figura 09.

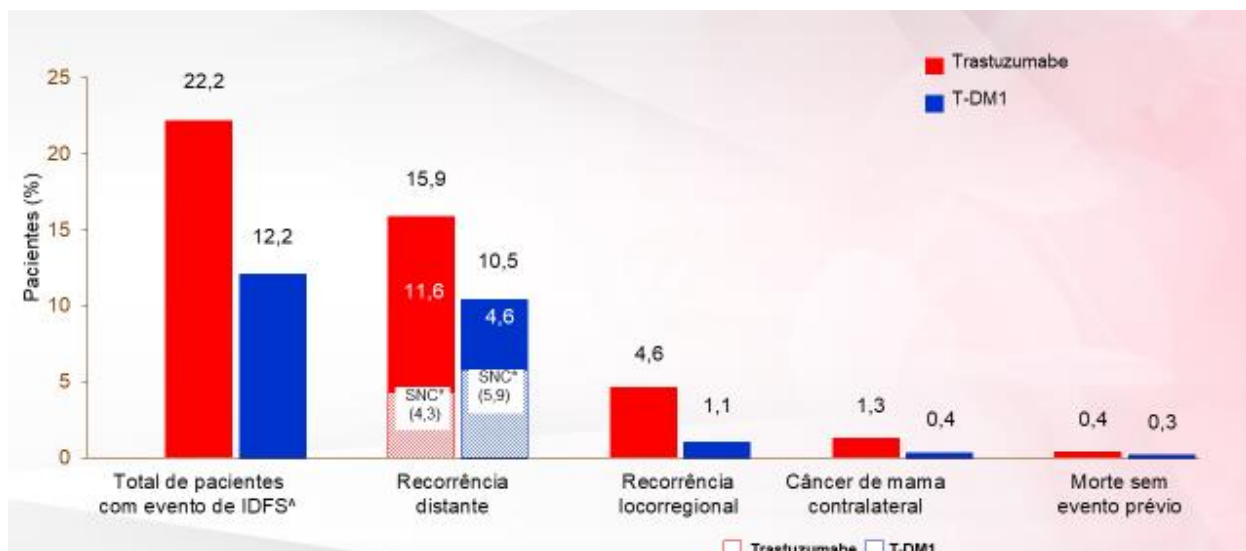
Figura 09. Taxas de sobrevida livre da doença invasiva (SLDi ou iDFS) de T-DM1 e trastuzumabe.



Fonte: KATHERINE (24)

Considerando pacientes com doença invasiva à distância (metástase), o grupo que recebeu T-DM1 teve 78 pacientes com a recorrência (10,5%) versus 118 pacientes do grupo que recebeu trastuzumabe (15,9%). O risco de recorrência à distância foi menor no T-DM1 grupo do que no grupo trastuzumabe, conforme Figura 10, apresentada por tipo de recorrência.

Figura 10: Estratificação dos eventos de SLDi: Percentual de pacientes que tiveram recorrências locais e à distância



Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do estudo KATHERINE (24). Percentual de pacientes que apresentaram evento(s) adicional(is) de SLDi (ou IDFS) no período de 61 dias de seu primeiro evento de SLDi são relatados na categoria de acordo com a seguinte hierarquia: [1] Recorrência distante; [2] Recorrência locorregional; [3] Câncer de mama contralateral; [4] Morte sem evento prévio.* Metástases no SNC como um componente de recorrência distante (isolada ou com outros locais).

Considerando os desfechos secundários (Tabela 4), os resultados estão descritos na Tabela 04. Em relação ao desfecho de sobrevida global, os dados ainda estão imaturos no momento dessa análise interina. Observa-se que o risco de óbito tende a ser menor com T-DM1, porém ainda de maneira não significativa ($p=0,08$).

Tabela 04. Resumo dos desfechos secundários de eficácia.

Desfecho	Trastuzumabe (n=743)	T-DM1 (n=743)
Sobrevida livre de doença invasiva (definição do STEEP)		
Pacientes com um evento - n de pacientes (%)	167 (22,5)	95 (12,8)
Taxa livre de evento em 3 anos - % (IC95%)	76,9 (73,7–80,1)	87,7 (85,2–90,2)
Hazard ratio (IC 95%)	0,51 (0,40–0,66)	
Sobrevida livre da doença		
Pacientes com um evento - n de pacientes (%)	167 (22,5)	98 (13,2)
Taxa livre de evento em 3 anos - % (IC95%)	76,9 (73,6–80,1)	87,4 (84,9–89,9)
Hazard ratio (IC 95%)	0,53 (0,41–0,68)	
Intervalo livre de recorrência à distância		
Pacientes com um evento - n de pacientes (%)	121 (16,3)	78 (10,5)
Taxa livre de evento em 3 anos - % (IC95%)	83,0 (80,1–85,9)	89,7 (87,4–92,0)
Hazard ratio (IC 95%)	0,60 (0,45–0,79)	
Sobrevida global		
Pacientes com um evento - n de pacientes (%)	56 (7,5)	42 (5,7)
Hazard ratio (IC 95%)	0,70 (0,47–1,05)	
Valor p (log-rank)‡	0,0848	

IC: intervalo de confiança, STEEP: desfechos padronizados de eficácia; T-DM1: trastuzumabe entansina. Não foram feitos ajustes estatísticos para comparações múltiplas. ‡ O limite para significância estatística nesta análise interina pré-especificada foi $p < 0,000032$, correspondendo a um hazard ratio menor que 0,43. A previsão de conclusão dessa análise interina é 2025.

Dados de segurança

Um total de 1.460 pacientes (740 no grupo T-DM1 e 720 no grupo trastuzumabe) foram incluídos na análise de segurança. Cerca de 71,4% no grupo T-DM1 e 81,0% no grupo trastuzumabe concluíram os 14 ciclos de terapia. No grupo T-DM1, 77 pacientes (10,4%) apresentaram uma redução no nível da dose e 29 (3,9%) apresentaram uma segunda redução.

Efeitos adversos (EAs) de qualquer grau foram mais comuns no grupo T-DM1 do que no grupo trastuzumabe (98,8% vs. 93,3%). Cerca de 25,7% dos pacientes no grupo T-DM1 apresentaram EAs de grau ≥ 3 , comparado com 15,4% no grupo trastuzumabe.

Os EA entre os dois grupos estão ilustrados no Quadro 06. A classificação dos EAs em grau 1, 2, 3, 4 e 5, segue a referência do CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), publicada em novembro de 2017, e descreve EAs de grau 3 como aqueles que embora clinicamente significantes, não apresentam risco de vida, hospitalização ou internação.

Quadro 06: Visão geral de segurança

Nº. de pacientes, n (%)	Trastuzumabe n = 720	T-DM1 n = 740
Qualquer EA	672 (93,3)	731 (98,8)
EAs de Grau ≥ 3	111 (15,4)	190 (25,7)
EA sério	58 (8,1)	94 (12,7)
EA com resultado fatal*	0	1 (0,1)
Descontinuaram o tratamento randomizado em razão de um EA†	15 (2,1)	133 (18,0)

Fonte: Elaboração própria, baseado no Estudo KATHERINE (24)

* O EA fatal foi uma hemorragia intracraniana que ocorreu após uma queda em casa em um paciente com uma contagem de plaquetas de 55 x 109/L.

† A retirada do tratamento do estudo randomizado refere-se ao tratamento designado no momento da randomização

EAs que podem levar a óbito (Grau 5), internação ou causar prejuízo não reversível ao paciente (grau 4), ocorreram em 94 pacientes que receberam T-DM1 (12,7%) e 58 pacientes que receberam trastuzumabe (8,1%).

Um paciente no grupo T-DM1 que teve uma contagem de plaquetas diminuída morreu de hemorragia intracraniana que ocorreu após uma queda. No entanto, apesar de uma incidência mais alta de contagem de plaquetas diminuída (trombocitopenia) no braço de T-DM1, as taxas de hemorragia de Grau ≥ 3 foram semelhantes entre os grupos. As porcentagens de pacientes com hemorragia de grau 3 ou superior foram 0,4% no grupo T-DM1 e 0,3% no grupo trastuzumabe.

Eventos adversos que levaram à descontinuação do medicamento ocorreram em 18% dos pacientes tratados com T-DM1 e em 2,1% dos tratados com trastuzumabe. No grupo T-DM1, os EAs mais comuns (independente do grau do EA) que levaram à descontinuação do medicamento, foram anormalidades laboratoriais (contagem de plaquetas diminuída [em 4,2%], nível elevado de bilirrubina no sangue [em 2,6%], nível elevado de aspartato aminotransferase [em 1,6%], e nível elevado de alanina aminotransferase [em 1,5%]), neuropatia sensorial periférica (em 1,5%) e fração de ejeção diminuída (em 1,2%).

Conclusão

O estudo KATHERINE atingiu resultados estaticamente significantes para seu desfecho primário (SLDi). Os autores concluíram que risco relativo de recorrência de CM invasivo ou morte foi 50% menor com tratamento com T-DM1 adjuvante versus trastuzumabe, nos pacientes com CM inicial *HER2*-positivo com doença residual invasiva pós tratamento neoadjuvante. Os resultados também mostram que houve um aumento de 11.3% em número absoluto na taxa de sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) em 3 anos, quando comparado com o uso isolado do trastuzumabe. Foi observada uma maior taxa de eventos adversos no braço com T-DM1, porém com perfil de segurança consistente com o observado em estudos prévios.

Análise de subgrupos

Conforme descrito anteriormente, foram selecionados 3 estudos na RSL, sendo o principal, o estudo pivotal KATHERINE(24), apresentando acima. Os dois outros estudos; **Mano et al., 2020 (69)** e **Huang et al., 2019 (70)** se referem à duas análises de subgrupos do estudo KATHERINE (20). Optamos por descrevê-los no APÊNDICE III.

5.10.2 Mano et al., 2020 (69) APÊNDICE III

5.10.3 Huang et al., 2019 (70) APÊNDICE III

5.11 Outras evidências científicas

Nesta seção é descrito um estudo de qualidade de vida, que, apesar de não preencher os critérios de elegibilidade para inclusão, devido ao tipo de publicação não recomendada até a data de corte da RSL. No entanto, esse estudo apresenta resultados de qualidade de vida (QoL) dos pacientes do estudo KATHERINE que podem ser considerados relevantes para a avaliação do panorama geral de eficácia e segurança do T-DM1 no tratamento adjuvante de pacientes adultos com CM HER2-positivo com doença residual pós tratamento neoadjuvante. (24).

conte et al., 2020 (71)

Objetivos do estudo

Comparar os desfechos relatados pelos pacientes (PRO) entre os braços de tratamento do estudo KATHERINE (trastuzumabe e T-DM1), utilizando os questionários EORTC QLQ-C30 e o QLQ-BR23.

Desfechos

Escore absolutos (média, desvio padrão, mediana, percentis 25 e 75 e variação) e alteração dos escores basais das subescalas QLQ-C30 e QLQ-BR23 foram resumidos em cada momento de avaliação, para os dois grupos de tratamento (T-DM1 e trastuzumabe). As proporções de pacientes que experimentaram uma deterioração clinicamente significativa (ou piora) nos sintomas, em sua função ou no estado global de saúde (GHS/QoL) também foram avaliadas. Deterioração clinicamente significativa na QoL foi definida como uma diminuição \geq 10 pontos nos escores.

Resultados

O estudo KATHERINE incluiu 743 pacientes em cada braço (T-DM1 e trastuzumabe). Cerca de 82% (n=612) e 86% (n=640) dos pacientes dos grupos T-DM1 e trastuzumabe foram incluídos na análise por apresentarem pelo menos duas avaliações de PRO disponíveis (basal e uma pós-basal).

Cerca de 73% dos pacientes apresentaram avaliações válidas de PRO em 12 meses 3 e nenhuma alteração clínica significativa (maior ou igual a 10 pontos) dos escores médios iniciais ocorreram em nenhum dos braços.

As alterações médias nos escores QLQ-C30 e QLQ-BR23 em relação ao baseline foram semelhantes nos dois grupos. Nos ciclos 5 e 11, as escalas com maior deterioração no braço T-DM1 foram constipação, função cognitiva, efeitos colaterais da terapia sistêmica, perda de apetite e fadiga. Os escores médios retornaram aos níveis basais após a descontinuação do tratamento do estudo. Em 6 e 12 meses, as escalas com maior deterioração foram função cognitiva, dispneia e constipação. No entanto, nenhuma dessas alterações no escore foi considerada uma deterioração clinicamente significativa.

Conclusão

Os autores concluíram que os EAs associados ao T-DM1 adjuvante não causaram impacto significativo na QoL relatada pelos pacientes do estudo KATHERINE. As alterações médias nos escores foram semelhantes entre os grupos de tratamento, e não configuraram deterioração clinicamente significativa, sugerindo que a qualidade de vida relacionada à saúde foi mantida nos dois braços do estudo ao longo do tratamento. Em seis meses, as proporções de pacientes que relataram deterioração clinicamente significativa foram semelhantes nos grupos de tratamento. Esses resultados são importantes à medida que corroboram para segurança do T-DM1 uma vez que mantem a qualidade de vida das pacientes em relação ao trastuzumabe

5.12 Análise de qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos da RSL, foi avaliada por meio da ferramenta *Risk Of Bias (ROB) 2.0* da Cochrane para ensaios clínicos randomizados (72) e *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* (73), estão apresentadas no APÊNDICE IV desse documento.

6. AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

6.1 The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Em junho de 2020 a agência NICE publicou a recomendação favorável de T-DM1 para o tratamento adjuvante de CM inicial *HER2*-positivo como uma opção para o tratamento adjuvante em adultos com doença invasiva residual na mama ou nódulos linfáticos após tratamento neoadjuvante à base de taxano e terapia direcionada a *HER2*.

O NICE considerou que as evidências apresentadas demonstraram que T-DM1 aumentou o tempo que as pacientes permanecem livres da doença em comparação com o trastuzumabe, em pacientes com doença invasiva residual após terapia neoadjuvante e cirurgia. No entanto, considerou que ainda não se pode afirmar se o trastuzumabe emtansina aumenta o tempo de vida porque os resultados de SG do ensaio ainda não estão disponíveis. As estimativas de custo-efetividade foram consideradas dentro do que o NICE espera de um uso aceitável dos recursos do NHS, apesar das incertezas consideradas.

6.2 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Em janeiro de 2020 foi publicada recomendação da incorporação de T-DM1 no tratamento adjuvante do CM inicial com doença residual (77).

O comitê reconheceu que existe uma necessidade de tratamentos com maior eficácia para os pacientes com CM *HER2*-positivo no tratamento inicial e que novas terapias efetivas, com perfil de segurança aceitável, que diminuam a recorrência da doença, e aumentem as chances de cura, são necessárias para esta população (77).

O CADTH recomenda o tratamento máximo de 14 ciclos de T-DM1 até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A recomendação positiva foi feita com base nos resultados do estudo KATHERINE (24), comprovando benefício clínico adicional comparado ao trastuzumabe (77).

A avaliação econômica concluiu que T-DM1 foi dominante se comparado ao trastuzumabe. Portanto, a terapia apresentou menor custo e maior efetividade (77).

6.3 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

Em novembro de 2019, o PBAC fez a avaliação dos dados clínicos e econômicos de T-DM1 e recomenda a droga para o tratamento adjuvante de pacientes com doença residual. O comitê reconheceu que existe uma alta necessidade médica para esta população em específico e que o T-DM1 se apresentou como uma nova e efetiva opção de tratamento neste cenário (78).

A principal organização australiana de câncer de mama, “*Breast Cancer Network Austrália*”, apontou que o T-DM1 é uma opção eficaz de tratamento dos pacientes e que uma não disponibilização da terapia poderia acarretar em um possível aumento no risco de desenvolvimento de metástases nestes pacientes. O PBAC concordou que os argumentos da organização são suportados por evidências fornecidas no momento da submissão de T-DM1 pelo demandante (78).

7 Avaliação econômica completa

7.1 Pergunta

O Quadro 09 mostra o resumo da pergunta de pesquisa da avaliação econômica de T-DM1. O desenvolvimento da análise seguiu as orientações da Diretriz para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil (79).

Quadro 09. Pergunta de pesquisa da avaliação econômica.

Questão Específica	
Qual é a razão de custo – efetividade incremental, considerando o horizonte temporal até o final da vida e a perspectiva do SUS, de se incorporar T-DM1 no tratamento adjuvante de pacientes com CM <i>HER2</i> -positivo, estadió III, com doença residual pós tratamento neoadjuvante.	
Construção da Questão	
População em estudo	Pacientes com CM <i>HER2</i> -positivo em estadió III e que apresentam doença residual invasiva (não atingiram resposta patológica completa) após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe.
Intervenção	T-DM1
Comparação	Trastuzumabe
Desfecho	QALY; anos de vida ganho
Perspectiva	SUS em âmbito federal (Ministério da Saúde)
Horizonte temporal	Até o final da vida (51 anos)
Estrutura	Modelo de Markov
Ciclo	Mensal (30 dias)
Taxa de desconto	5% em custos e efeitos

Vale ressaltar que, embora a indicação aprovada pela ANVISA de T-DM1 na doença inicial abranja pacientes em estadió I, II e III, a população considerada nesta submissão é específica para os pacientes de estadió III, visto que esta é a população elegível ao tratamento neoadjuvante no SUS.

7.2 Tipo de análise econômica

A escolha da análise foi de custo-efetividade e custo-utilidade, e os resultados são apresentados na forma de custo incremental por ano de vida ganho e por QALY.

7.3 Preço proposto de T-DM1 e trastuzumabe

O preço de T-DM1 proposto neste dossiê tem um valor de R\$ 48,62 por mg (considerando 18% de ICMS em lista negativa), preço 36,6% menor que o preço fábrica (PF 18%) de R\$ 76,73 por mg e 19,25% menor que o preço máximo de venda ao governo (PMVG 18%), de R\$ 60,21 por mg (93). A Roche informa que protocolou pedido para desoneração do produto, no Convênio 87 (ICMS) e para o PIS e COFINS, em julho de 2021, considerando o princípio da isonomia com o comparador. A empresa esclarece que a proposta atual considera o produto onerado visto que ainda não houve a desoneração do mesmo.

Quadro 15. Preço por frasco de T-DM1.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo ¹ (PMVG) (Preço por mg)	Preço proposto ² (Preço por mg)	Desconto proposto em relação ao PMVG ¹ (%)
Frasco de 100 mg	R\$ 6.020,88 (R\$ 60,21/mg)	R\$ 4.820,00(R\$ 48,62)	19
Frasco de 160 mg	R\$ 9.633,40 (R\$ 60,21/mg)	R\$ 7.779,20 (R\$ 48,62)	19

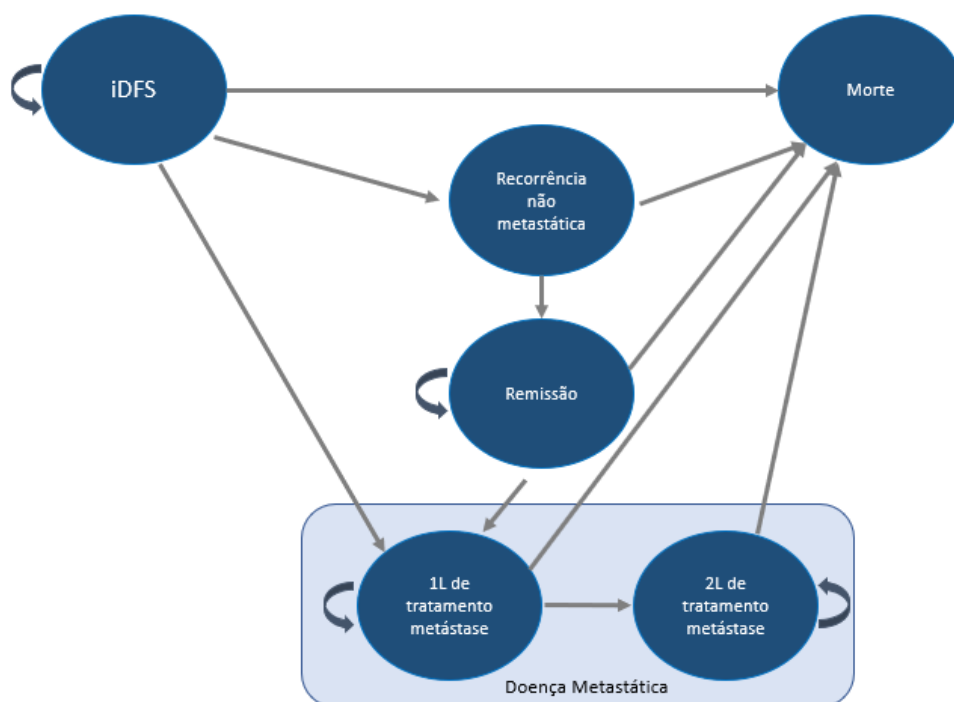
1: PMVG 18%; 2: Considerando 18% de ICMS e lista negativa

Para o custo do comparador, não foi utilizado o valor do medicamento referência, Herceptin IV 150 mg, cujo preço é R\$ 2.635,56 (PMVG 18% Lista positiva). O preço utilizado do trastuzumabe no modelo foi do medicamento biossimilar da Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda, sendo este o menor preço disponível. Foi considerado o valor da última compra até confecção desse dossiê, retirado do portal da transparência, sendo este de R\$ 417,83 para o frasco IV de 150 mg ou R\$2,78 por mg (96).

7.4 Estrutura do Modelo

O curso da doença foi simulado utilizando o modelo de Markov dada a cronicidade da doença. O modelo incluiu seis estados de saúde: SLDi , recorrência não metastática, remissão, metastático 1L, metastático 2L e morte (Figura 11).

Figura 11. Estados de saúde do modelo de Markov.



SLDi (iDFS: *invasive disease-free survival*); 1L: primeira-linha; 2L: segunda-linha.

SLDi

Todos os pacientes começam no estado SLDi. Em cada ciclo os pacientes podem se manter no estado de saúde sobrevida livre da doença (SLD) ou experimentar algum dos três eventos: metástase, recorrência não metastática ou morte.

Recorrência não metastática (locorregional ou contralateral)

Estado de túnel no qual os pacientes residem por um ano, a menos que ocorra morte durante esse período. O período de 12 meses foi escolhido uma vez que é esperado que os pacientes tenham um segundo tratamento adjuvante. Após o período de um ano os pacientes migram automaticamente para o período de remissão.

Remissão:

Nesse estado de saúde os pacientes não estão sob tratamento e se utilizou da premissa que não existem mais sinais da doença. Os pacientes podem ir deste estado de saúde para o estado de morte ou metastático 1L de tratamento.

Metastático 1L de tratamento

O paciente pode migrar desse estado de saúde para progressão na 2L de tratamento da doença metastática ou morte.

Metastático 2L de tratamento

O paciente pode migrar para o estado de saúde morte.

Morte

Estado de absorção, esse estado de saúde foi ajustado de forma que em cada estado de saúde o risco de morte é igual ou maior do que o risco de morte da população geral. O risco de morte se baseou nos dados do IBGE, Tabela de mortalidade do Brasil, 2017 (24).

7.5 Tempo de Horizonte

O tempo horizonte escolhido foi de 51 anos, até o final da vida, para captar todos os desfechos clínicos e de custos relacionados ao CM. Esse tempo foi escolhido uma vez que os pacientes foram diagnosticados em média aos 49 anos e assim completando o acompanhamento até a possibilidade de 85 anos ou mais de vida.

7.6 Ciclo e Correção de Meio Ciclo

O ciclo mensal de 30 dias foi utilizado na análise. O modelo de Markov geralmente assume que as transições ocorrem de um estado de saúde para o outro no início ou meio do ciclo. Na realidade, as transições são processos contínuos que podem ocorrer em qualquer período de tempo. Para ajustar este ponto, a correção de meio ciclo foi aplicada na análise assumindo que as transições ocorrem em média na metade do ciclo.

7.7 Dados Clínicos

7.7.1 Extrapolação da Curva

Os dados de SLDi foram retirados do estudo KATHERINE (24). Os pacientes se mantêm no estado SLDi enquanto estão livres de doença, conforme definição do protocolo do estudo, e vivos. O tempo máximo de acompanhamento do paciente no estudo KATHERINE (24) foi de 62 meses. Os dados foram extrapolados até o horizonte temporal de 51 anos.

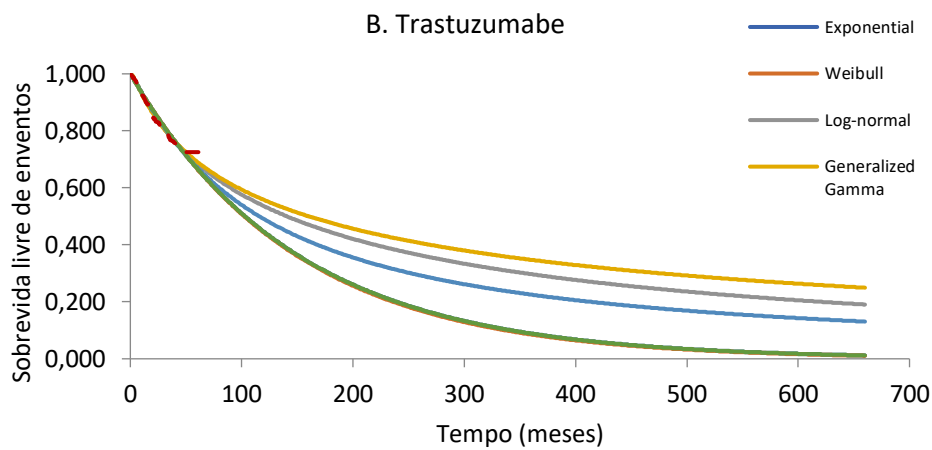
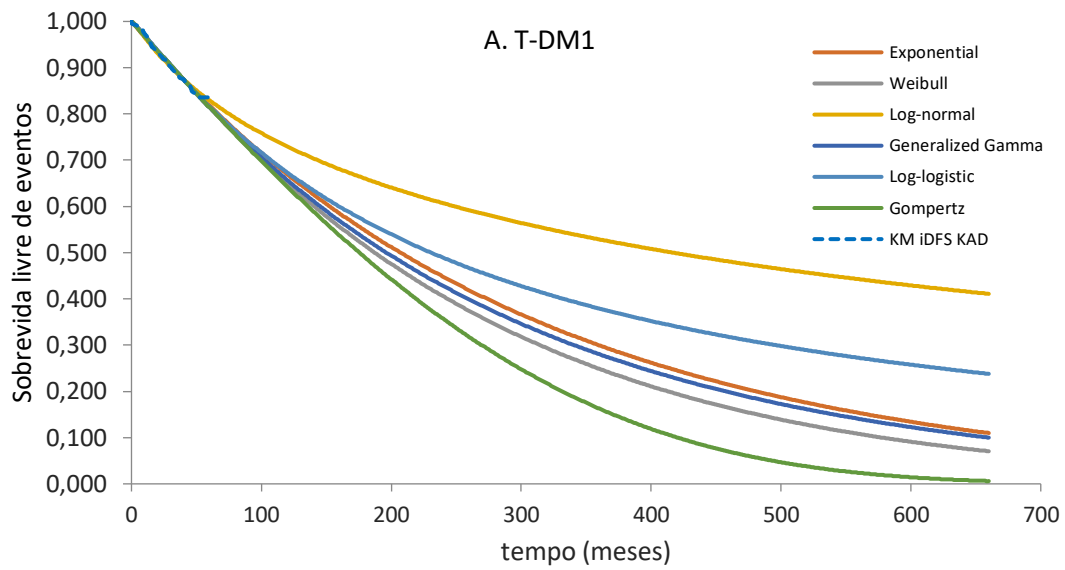
Para avaliar a melhor distribuição, o Critério de Informação de Akaike (AIC) e o Critério Bayesiano de Schwarz (BIC) foram utilizados. O modelo com menor valor de AIC é o de melhor ajuste. Da mesma forma para o BIC o modelo com menor valor é o de melhor ajuste (Quadro 10).

Quadro 10. Valores de AIC e BIC para o estado de saúde sobrevida livre de doença invasiva.

Distribuição paramétrica	AIC		BIC	
	T-DM1	Trastuzumabe	T-DM1	Trastuzumabe
Exponencial	718,91	1105,56	723,52	1110,17
Weibull	720,52	1107,55	729,74	1116,77
Log normal	725,23	1098,36	734,45	1107,58
Gamma	722,49	1099,83	736,33	1113,67
Log logística	720,35	1104,06	729,57	1113,28
Gompertz	720,82	1107,56	730,04	1116,78

A Figura 12 representa as curvas paramétricas estimadas para T-DM1 e trastuzumabe.

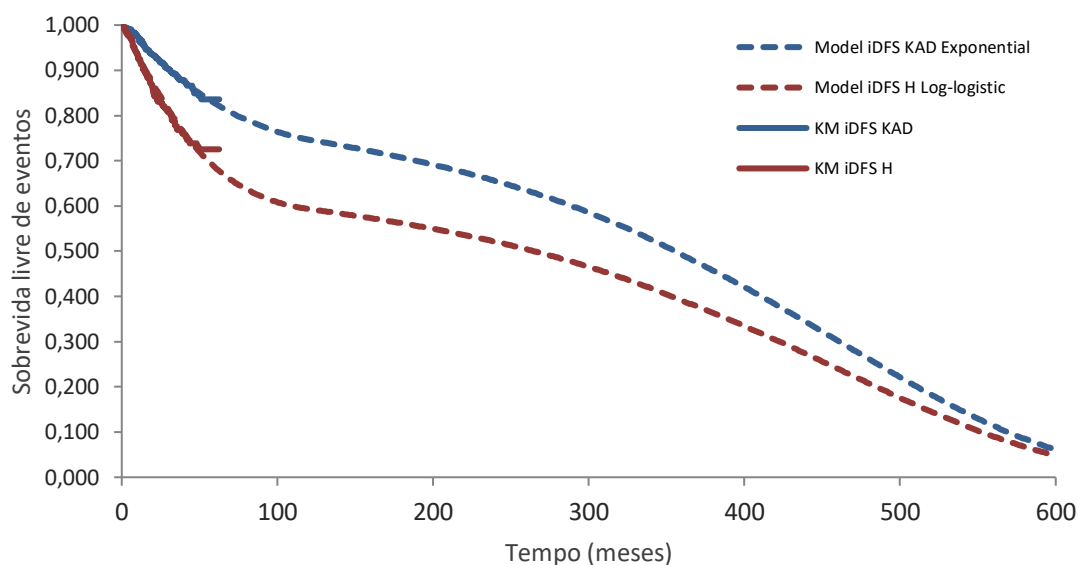
Figura 12 Curvas paramétricas estimadas: A. T-DM1; B: Trastuzumabe.



Legenda: iDFS (SLDi-Sobrevida Livre de Doença Invasiva), KAD (T-DM1), H (trastuzumabe)

A partir dos dados apresentados, a melhor distribuição pode ser a exponencial para T-DM1 e *log-logística* para trastuzumabe pelo critério AIC ou BIC adotado (Figura 13).

Figura 13. Dados do estudo KATHERINE versus extrapolação no modelo de SLDi.



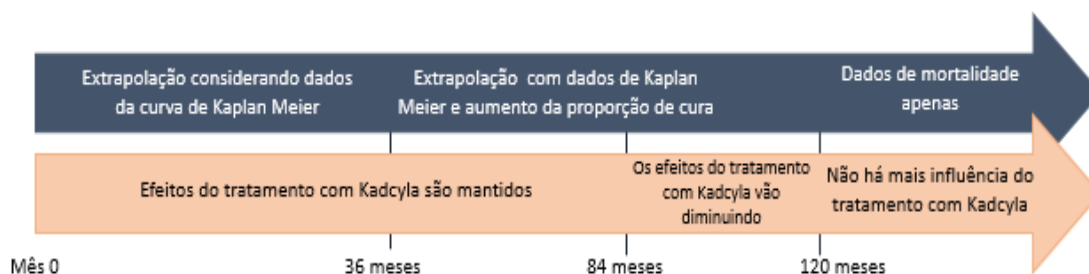
Legenda: iDFS (SLDi-Sobrevida Livre de Doença Invasiva), KAD (T-DM1), H (trastuzumabe)

Para a extrapolação dos dados de SLDi ao longo dos 51 anos do horizonte temporal foram considerados os seguintes dados:

- Desde a randomização por até 3 anos foram utilizados os dados do estudo KATHERINE (24);
- Do ano 3 até o ano 10 a taxa de recorrência foi ajustada com estudos prévios de trastuzumabe (24, 82);
- A partir do ano 10 praticamente não existe o risco de recorrência, logo, foi aplicada apenas a taxa de mortalidade geral com base nos dados do IBGE (83).

A Figura 14 resume o racional de extrapolação dos dados de SLDi.

Figura 14. Resumo do método para extrapolação dos dados de SLDi ao longo do horizonte temporal.



7.7.2 Recorrência não metastática, metastática e mortalidade

A divisão entre a proporção de recorrência metastática e recorrência não metastática foi baseada nos dados do estudo KATHERINE (24). Das 743 pacientes em cada braço, uma maior

porcentagem de pacientes (15,9%) teve recorrência metastática no braço de trastuzumabe em comparação ao braço de T-DM1 (10,5%).

O mesmo é observado em relação à recorrência no geral, o braço de trastuzumabe teve 22,2% dos pacientes com ocorrência de algum tipo de eventos versus 12,2% no braço de T-DM1. O modelo considera essa diferença de proporção entre os braços T-DM1 e trastuzumabe. O quadro 11 mostra os dados de divisão entre a doença metastática e não metastática utilizadas dentro da avaliação econômica.

Quadro 11. Divisão entre o tipo de recorrência dos pacientes livres de doença invasiva.

Tipos de recorrência	T-DM1	Trastuzumabe	Ambos os braços
	n=743	n=743	n=1486
Eventos SLDi	91 (12.2%)	165 (22.2%)	256
Mortes sem evento anterior, n (%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	2
Recorrência distante	78 (10.5%)	118 (15.9%)	196
Recorrência loco-regional	8 (1.1%)	34 (4.6%)	42
Câncer de mama contralateral	3(0.4%)	10 (1.3%)	13

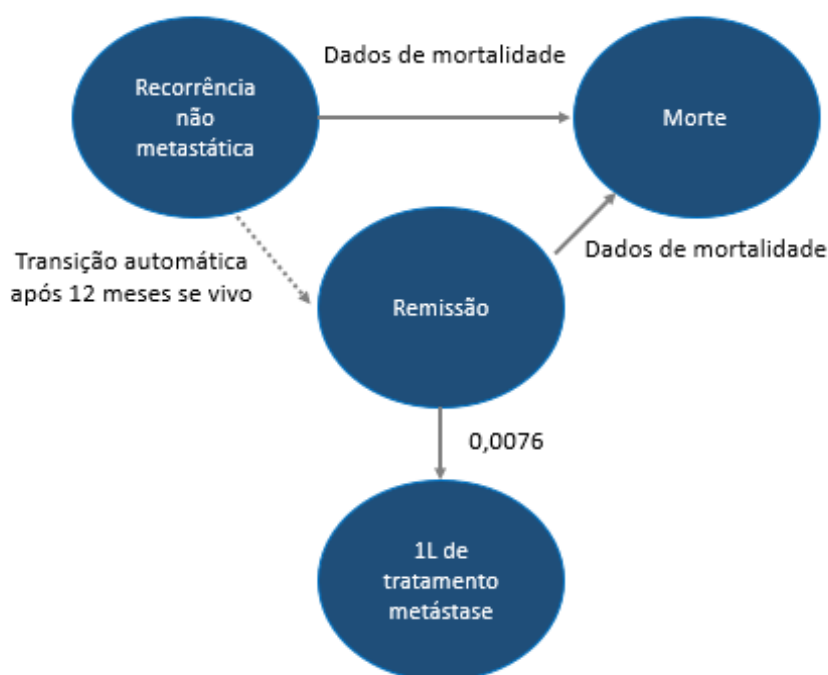
SLDi: Sobrevida livre de doença invasiva. Os resultados apresentados na tabela são em número de pacientes. Os percentuais apresentados em parênteses são em relação ao total de pacientes em cada braço. Fonte: KATHERINE (appendix)

7.7. 3 Dados de recorrência não metastática e remissão

Todos os pacientes que apresentaram evento de recorrência não metastática ficam um ano em tratamento e entram no estado de remissão. Pacientes apresentam o risco de morte, com base nos dados da população brasileira, durante esse um ano. Caso os pacientes apresentem uma nova recorrência será considerada como metastática (o tratamento para o paciente será como uma doença metastática e administrado trastuzumabe e pertuzumabe). O dado do risco de uma segunda metástase se baseou no estudo de Hamilton, 2015 (86). O estudo incluiu uma coorte com 12.836 pacientes com CM inicial e estimou o risco de uma segunda progressão após a terapia adjuvante. O tempo médio até a progressão foi de 7,6 anos (86). Esse valor foi convertido em probabilidade mensal de 0,76%. Uma vez que há diferenças entre a população deste estudo com o KATHERINE (24), este dado foi avaliado na análise de sensibilidade determinística e probabilística.

Enquanto os pacientes estão no estado de saúde SLDi, na remissão e recorrência não metastática foi aplicado o risco de morte da população brasileira (83). Esta premissa foi feita uma vez que se considerou que a doença progrediria e se agravaria antes do paciente morrer por conta da doença. A Figura 15 ilustra as transições entre recorrência não metastática, remissão e 1L de tratamento da doença metastática.

Figura 15. Resumo da probabilidade mensal após a recorrência não metastática.



7.7.4 Dados de sobrevivência após a recorrência metastática

Os resultados de ambos os braços de tratamento foram agrupados (ou seja, analisados como um único grupo de tratamento) para aumentar o número de eventos, gerando assim estimativas de sobrevivência mais robustas (84).

No cenário metastático, o regime de tratamento considerado foi o duplo bloqueio (trastuzumabe e pertuzumabe). A probabilidade de progressão metastática foi, portanto, derivada de evidências disponíveis relacionadas a esse regime de tratamento. Assim, o risco de progressão da doença para quimioterapia foi retirado do estudo M77001 de Marty et al., 2005 (87).

7.8 Utilidade

Dados da QoL foram inseridos na avaliação econômica por meio de utilidades. Os valores variam de 0 representando a morte a 1 como estado de saúde perfeito. Um dado de utilidade foi atribuído a cada um dos seis estados de saúde. Os dados para o estado de saúde SLDi e recorrência não metastática foram retirados do estudo KATHERINE (24), do questionário EQ-5D. Esses dados foram capturados a cada 6 meses e por um ano após a finalização do estudo. Os resultados da utilidade são semelhantes nos dois braços do estudo, portanto, os dados de QoL foram utilizados de forma combinada dentro da avaliação econômica, uma vez que a utilização deles separadamente proporciona uma diferença muito baixa no resultado final.

Os dados de utilidade do paciente com câncer metastático foram retirados de Lloyd et al., 2016 (89). O Quadro 12 mostra os dados de utilidade considerados no modelo. No estado de saúde SLDi os pacientes podem estar em tratamento ou não uma vez que a duração máxima é de 14 ciclos (81), logo essa diferenciação foi feita em termos de qualidade de vida.

Quadro 12. Dados de utilidade utilizados na análise de custo-utilidade.

Estado de saúde	Utilidade	Fonte
SLDi em tratamento	0,775	KATHERINE (24)
SLDi sem tratamento	0,788	KATHERINE (24)
Recorrência não metastática	0,775	KATHERINE (24)
Remissão	0,788	KATHERINE (24)
Recorrência metastática 1L	0,765	Lloyd <i>et al.</i> (89)
Progressão metastática 2L	0,508	Lloyd <i>et al.</i> (89)

7.9 Eventos Adversos

Os EAs de grau 3 ou 4 e que ocorreram em pelo menos 5% da população do estudo foram considerados na avaliação econômica. O único EA que ocorreu em pelo menos 5% da população do estudo foi a diminuição na contagem de plaquetas (Quadro 13).

Quadro 13. Probabilidade de ocorrência do evento adverso de diminuição de contagem de plaquetas grave.

Droga	Conversão no período do ciclo mensal (%)	% ocorrência no estudo KATHERINE (24)
T-DM1	0,54	5,7
Trastuzumabe	0,03	0,3

A probabilidade de ocorrência dos EAs foi retirada do estudo KATHERINE (24). Foi realizada a conversão da probabilidade do evento ocorrer no ciclo mensal por meio da Equação 1.

Equação 1. Conversão da probabilidade no tempo.

$$r = \frac{-[\ln \ln (1 - P)]}{T}$$

$$p = 1 - \exp(-rt)$$

r: taxa; *P*: probabilidade, obtida a partir de KATHERINE; *T*: período de tempo obtido a partir de KATHERINE; *p*: probabilidade; *t*: período de tempo.

7.10 Mensuração de custos

Os custos diretos foram incluídos na avaliação econômica e foram mensurados em cada estado de saúde: livre de progressão, progressão não metastática, remissão e progressão com metástase 1L e 2L. Foi feita a premissa de que não há custos relacionados à morte. Os recursos considerados foram: aquisição das drogas, infusão da droga, exames laboratoriais e de imagem, honorários médicos, hospitalização, procedimentos, entre outros. Os recursos necessários para o tratamento do CM no país foram buscados na literatura e, quando não disponíveis, um médico oncologista foi consultado.

As fontes de custo utilizadas foram o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), DATASUS, Banco de Preços em Saúde ou a lista de preço da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (91-94). Para o cálculo da posologia, o peso médio da população brasileira foi de 65 kg, de acordo com a média da população feminina fornecido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (95).

7.10. 1 Custos de estadiamento

Os dados de estadiamento do CM foram retirados das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (29) com exceção da cintilografia óssea, o qual foi consultado um especialista. As referências dos custos foram retiradas do SIGTAP (92).

Uma vez que o paciente já realizou o tratamento neoadjuvante com trastuzumabe e um taxano e, portanto, já foram realizados exames diagnósticos incluindo de avaliação do *HER2*-positivo, requisito para o uso do trastuzumabe, a avaliação econômica considerou que, pacientes com o CM *HER2*-positivo e doença residual, fariam exames de estadiamento para avaliação da doença. Os recursos considerados estão apresentados no Quadro 14.

Quadro 14. Exames de estadiamento da paciente com CM.

Recurso	Custo Unitário (R\$)
Hemograma completo	4,11
Dosagem de glicose	3,68
Dosagem de ureia	1,85
Dosagem de creatinina	1,85
Dosagem de fosfatase alcalina	2,01
Aminotransferases/transaminases	4,02
Eletrocardiograma	5,15
Tomografia computadorizada de tórax	136,41
Tomografia computadorizada de pelve / bacia / abdômen inferior	138,63
Cintilografia de ossos com ou sem fluxo sanguíneo (corpo inteiro)	190,99
Total	488,70

7.10.2 Custo do tratamento

Para o cálculo da posologia por ciclo (3,6mg/kg), o peso médio da população brasileira foi de 65,2 kg e superfície corpórea de 1,67m², de acordo com a média da população feminina fornecido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (95). Sendo assim, seriam necessários 234,36 mg de T-DM1 por ciclo, para cada paciente. O modelo econômico considera que o T-DM1 será administrado por um total de 14 ciclos a cada 3 semanas, com custo mensal de R\$ 18.058,86 (ICMS 18%, lista negativa) sem compartilhamento de dose (considerando o uso de um frasco de 100 mg e um de 160 mg. Forma que há o menor desperdício possível considerando a posologia). Para fins ilustrativos, também consideramos no modelo econômico um cenário

hipotético de compartilhamento de dose de T-DM1 (onde há zero desperdício de mg), o custo mensal é R\$ 16.277,98. O racional do cálculo do custo de tratamento, está exposto abaixo na Tabela 05.

Tabela 05: Racional do cálculo de custo de tratamento de T-DM1 mensal

	Posologia por ciclo	Total (em mg) por ciclo	Custo total ³ em (R\$) em 14 ciclos (294 dias)	Custo ³ (R\$) proporcional por mês (30 dias)
Sem compartilhamento de dose	3,6 mg/kg ¹	260	176.976,80	R\$ 18.058,86
Com compartilhamento de dose	3,6 mg/kg ¹	234,36	159.524,16	R\$ 16.277,98

¹ Peso médio: 65,2 kg e 1,67 m² de superfície corpórea, ² Considerando ,01 frasco de 160 mg + 01 frasco de 100 mg , ³ Preço por mg: R\$ 48,62 (ICMS 18% e Lista negativa)

Os outros procedimentos como radioterapia, hormonioterapia e Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APACs) para o tratamento do CM metastático foram retirados do SIGTAP (92). O quadro 16 mostra o custo de tratamento por ciclo mensal utilizado no modelo e posologia.

O custo da infusão de T-DM1 ou trastuzumabe foi considerado o valor do procedimento APAC 03.04.05.031-8 “Monoquimioterapia do carcinoma de mama *HER2*-positivo em estadio III (adjuvante)” no valor de R\$ 34,10.

Quadro 16. Tratamentos utilizados na avaliação econômica.

Tratamento	Custo Unitário (R\$)	Posologia	Custo mensal (R\$) Sem compartilhamento	Custo mensal (R\$) Com compartilhamento
T-DM1	48,62 ⁽¹⁾	3,6 mg/kg*	18.058,86	16.277,98
Trastuzumabe (150 mg)	417,83 ⁽²⁾	8 mg/kg dose inicial seguido de 6 mg/kg* a cada 3 semanas (97)	R\$ 3.371,32 dose inicial e R\$2.953,49 doses subsequentes. Custo médio mensal de R\$ 3.924,14	Não se aplica
Radioterapia	5.904,00	01 APAC de radioterapia da mama após cirurgia	5.904,00	Não se aplica
Hormonioterapia	79,75	01 procedimento “Hormonioterapia do carcinoma de mama em estágio III” por mês até completar 05 anos de acordo com recomendação das Diretrizes	Cerca de 64% dos pacientes apresentam receptor hormonal positivo e são elegíveis a hormonioterapia logo o custo mensal é de R\$ 51,04 (R\$ 79,75 * 64% de uso) (22, 98)	Não se aplica
Quimioterapia 1L	1.700,00	01 APAC Poliquimioterapia do carcinoma de mama	1.700,00	

		<i>HER2</i> - positivo - 1L ao mês até progressão para 2L ou morte		Não se aplica
Quimioterapia 2L	2.378,90	01 APAC de “Quimio- terapia do carcinoma de mama avançado - 2L até morte	2.378,90	Não se aplica

7.10.3 Tratamento do paciente por estado de saúde

Os recursos utilizados e a porcentagem de utilização dos recursos foram baseados nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêutica -DDT (29) e validados por opinião de especialista.

Sobrevida livre de evento

Os recursos do manejo da paciente com CM, utilizados por ano, estão descritos no Quadro 17, de tratamento de acordo com as recomendações das DDT de mama, com exceção do tratamento medicamentoso (29).

Quadro 17. Manejo da paciente com CM livre de evento por ano de tratamento.

Ano de tratamento	Recurso	Custo Unitário (R\$)	Porcentagem de uso (%)	Quantidade	Custo total (R\$)
Ano 1 e 2	Mamografia	22,50	100	2	45,00
	Consulta médica em atenção especializada	10,00	100	4	40,00
	Radiografia de tórax (pa e perfil)	9,50	100	2	19,00
	Ultrassonografia de abdômen total	37,95	100	2	75,90
Total					179,90
Ano 3, 4 e 5	Mamografia	22,50	100	2	45,00
	Consulta médica em atenção especializada	10,00	100	2	20,00
	Radiografia de tórax (pa e perfil)	9,50	100	2	19,00
	Ultrassonografia de abdômen total	37,95	100	2	75,90
Total					159,90
Anos subsequentes	Mamografia	22,50	100	1	22,50
	Consulta médica em atenção especializada	10,00	100	1	10,00
	Radiografia de tórax (pa e perfil)	9,50	100	2	19,00
	Ultrassonografia de abdômen total	37,95	100	2	75,90
Total					127,40

Em relação ao tratamento medicamentoso, no estado de saúde SLDi foi considerado 14 ciclos a cada 3 semanas de T-DM1 ou trastuzumabe a não ser que ocorra progressão da doença ou morte.

Para pacientes HER 2 positivo RH+ (hormônio positivo) , o custeio da hormonioterapia foi utilizado o procedimento do SIGTAP: Hormonioterapia do carcinoma de mama em estágio III no valor de R\$ 79, 75 (92). Dados da literatura mostram que cerca de 64% dos pacientes apresentam essa característica (22, 98). Portanto, o custo médio por ciclo mensal foi de R\$ 51,04.

Recorrência não metastática

No caso de recorrência não metastática os pacientes utilizam a quimioterapia por um período de seis meses em combinação com o trastuzumabe e seguem por mais seis meses de monoterapia com trastuzumabe completando um ano de tratamento.

O custo de trastuzumabe foi de R\$ 417,83 o frasco com 150 mg, R\$ 3.371,32 a dose inicial e R\$ 2.953,49 as doses subsequentes (96). Para o custo da quimioterapia assumiu-se o valor da APAC “Quimioterapia do carcinoma de mama avançado -1L” no valor de R\$ 1.700,00. Os valores do tratamento com trastuzumabe foram convertidos para serem utilizados dentro do modelo para o ciclo mensal.

Além da terapia medicamentosa também foram considerados a cirurgia e o custo de um procedimento com radioterapia de mama no valor de R\$ 5.904,00.

Considerou-se que os pacientes que não realizaram a mastectomia anteriormente fariam o procedimento de resgate. Chaudary *et al.* 1998 estimaram que 84% dos pacientes com recorrência locorregional realizam a cirurgia de resgate (99). Uma vez que esta referência é antiga e pode estar desatualizada, o custo de manejo do paciente com recorrência locorregional foi variado na análise de sensibilidade. Além do custo do procedimento de mastectomia também foram utilizados os procedimentos de plástica mamária de ressecção de lesão não palpável e linfadenectomia seletiva guiada (linfonodo sentinela) (92).

Para avaliar a proporção de pacientes que realizam a cirurgia conservadora, foi feito um levantamento de dados no DATASUS entre o número total de procedimentos aprovados de “segmentectomia/quadrantectomia/setorectomia de mama em oncologia” (cirurgia conservadora) em relação ao número total de procedimentos cirúrgicos (mastectomia radical, simples ou segmentectomia), no ano de 2019. O total que realiza a cirurgia conservadora foi de cerca de 46% (Quadro 18).

Quadro 18. Proporção de procedimentos de mastectomia e cirurgia conservadora.

Procedimento	Porcentagem de uso (%)	Número de procedimentos 2019
Mastectomia radical com linfadenectomia axilar em oncologia	44,58	6.553
Mastectomia simples em oncologia	9,16	1.346
Segmentectomia/quadrantectomia/setorectomia de mama em oncologia	46,27	6.801
Total	100	14.700

Assim, uma vez que que 84% dos pacientes que apresentam recorrência não metastática realizam a cirurgia conservadora, a proporção de cirurgia conservadora é de cerca de 39%. Desse total, 20% fariam a plástica mamária reconstrutiva de acordo com dados da Sociedade Brasileira de Mastologia, ou seja 8% (39% x 20%) da população em questão (99).

O manejo do paciente neste estado de saúde levou também em consideração exames de imagem, consultas, exames laboratoriais entre outros. A lista completa de recursos utilizados em um ano pelo paciente com recorrência locorregional é apresentado no Quadro 19.

Quadro 19. Recursos utilizados em um ano pela paciente com recorrência não metastática

Recurso	Custo Unitário (R\$)	Porcentagem de uso (%)	Quantidade ou diárias	Custo total (R\$)
Consulta médica em atenção especializada	10,00	100	4	40,00
Hemograma completo	4,11	100	2	8,22
Dosagem de glicose	3,68	100	2	7,36
Dosagem de ureia	1,85	100	2	3,70
Dosagem de creatinina	1,85	100	2	3,70
Dosagem de fosfatase alcalina	2,01	100	2	4,02
Aminotransferases/transaminases	4,02	100	2	8,04
Eletrocardiograma	5,15	100	2	10,30
Tomografia computadorizada de tórax	136,41	100	2	272,82
Tomografia computadorizada de pelve / bacia / abdômen inferior	138,63	100	2	277,26
Cintilografia de ossos com ou sem fluxo sanguíneo (corpo inteiro)	190,99	100	2	381,98
Plástica mamaria reconstrutiva – pós-mastectomia c/ implante de prótese	315,92	8	1	24,56
Linfadenectomia seletiva guiada (linfonodo sentinela) em oncologia	727,87	38,87	1	282,90
Radioterapia de mama	5.904,00	100	1	5.904,00
Mastectomia radical com linfadenectomia axilar em oncologia	2.462,85	38,87	1	957,23
Ressecção de lesão não palpável de mama com marcação em oncologia (por mama)	1.498,64	38,87	2	1.164,95
Total				9.351,04

Remissão

O custo anual do manejo do paciente em remissão considerou um exame de mamografia, uma consulta na atenção médica especializada, dois exames de radiografia do tórax e duas ultrassonografias de abdômen total com valor total de R\$ 127,40 ao ano.

Metastático não progredido (1L de tratamento)

Para o paciente com doença metastática em 1L foi considerado o esquema terapêutico pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel. Os custos dos tratamentos foram retirados do Banco de Preços em Saúde (BPS). O manejo anual do paciente está descrito no Quadro 20 e o custo da poliquimioterapia está descrito no Quadro 21.

Quadro 20. Manejo do paciente metastático não progredido (1L de tratamento).

Recurso	Custo Unitário (R\$)	Porcentagem de uso (%)	Quantidade e ou diárias	Custo total (R\$)
Tomografia computadorizada de pelve/bacia/abdômen inferior	138,63	50	2	138,63
Ressonância magnética de bacia/pelve/abdômen inferior	268,75	50	2	268,75
Tomografia computadorizada do crânio	97,44	25	1	24,36
Cintilografia de corpo inteiro c/ galio 67 p/ pesquisa de neoplasias	906,80	100	2	1.813,60
Consulta médica em atenção especializada	10,00	100	12	120,00
Atendimento médico em unidade de pronto atendimento	11,00	100	3	33,00
Diária de unidade de terapia intensiva adulto (UTI II)	478,72	25	4	478,72
Tratamento clínico de paciente oncológico - custo médio da internação	1.018,00	40	1	407,20
Hemograma completo	4,11	100	12	49,32
Dosagem de glicose	3,68	100	12	44,16
Dosagem de ureia	1,85	100	12	22,20
Dosagem de creatinina	1,85	100	12	22,20
Dosagem de fosfatase alcalina	2,01	100	12	24,12
Aminotransferases/transaminases	4,02	100	12	48,24
Radioterapia	5.904,00	25	1	1.476,00
Total				4.970,50

Quadro 21. Custo do esquema de tratamento em primeira linha.

Medicamento	Preço de aquisição	Esquema posológico	Custo/ciclo
Pertuzumabe 420 mg	5.462,13 ^a	1 frasco-ampola a cada 3 semanas	R\$ 16.386,39
Trastuzumabe 150 mg	R\$ 417,83	6 mg/kg corpóreo a cada 3 semanas	R\$ 1.253,49
Docetaxel	R\$67,20 ^{b,c}	75 mg/m ² a cada 3 semanas	R\$ 106,26
Total			R\$ 17.746,14

a BPS - Compra por Inexigibilidade de Licitação - Data da compra Junho 19, 2020 pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG); b BPS - docetaxel, concentração:40 mg/ml - Data da compra Outubro 5, 2020 pelo Hospital de Clínicas do Triângulo Mineiro;c Os cálculos de posologia consideraram mulheres com peso corpóreo de 65,1 kg e altura de 1,58 m. Logo, com uma superfície corporal de 1,69 m².

Metastático progredido (2L de tratamento)

Para o paciente com doença metastática 2L foi considerado o tratamento medicamentoso mensal da APAC de “Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2L” no valor de R\$ 2.378,90. Além do custo do medicamento, o manejo anual do paciente está descrito no Quadro 22.

Quadro 22. Manejo da paciente com doença metastática progredido (2L de tratamento).

Recurso	Custo Unitário (R\$)	Porcentagem de uso (%)	Quantidade ou diárias	Custo total (R\$)
Tomografia computadorizada de pelve / bacia / abdômen inferior	138,63	50	2	138,63
Ressonância magnética de bacia / pelve / abdômen inferior	268,75	50	2	268,75
Tomografia computadorizada do crânio	97,44	25	1	24,36
Cintilografia de corpo inteiro c/ galio 67 p/ pesquisa de neoplasias	906,80	100	2	1.813,60
Consulta médica em atenção especializada	10,00	100	12	120,00
Atendimento médico em unidade de pronto atendimento	11,00	100	3	33,00
Diária de unidade de terapia intensiva adulto (UTI II)	478,72	25	4	478,72
Tratamento clínico de paciente oncológico - custo médio da internação	1.018,00	40	1	407,20
Hemograma completo	4,11	100	12	49,32
Dosagem de glicose	3,68	100	12	44,16
Dosagem de ureia	1,85	100	12	22,20
Dosagem de creatinina	1,85	100	12	22,20
Dosagem de fosfatase alcalina	2,01	100	12	24,12
Aminotransferases/transaminases	4,02	100	12	48,24
Radioterapia	5.904,00	40	1	2.361,60
Total				5.856,10

7.10.4 Custos dos Eventos Adversos

Os recursos considerados no manejo desse EA foram: um exame de hemograma completo, consulta em atenção médica especializada, pronto-socorro e internação para tratamento

de doenças do sangue. O Quadro 23 mostra os custos considerados para o tratamento do EA de diminuição de plaquetas.

Quadro 23. Estimativa do custo da diminuição de contagem de plaquetas grave.

Recurso	Porcentagem de uso (%)	Custo unitário (R\$)
Hemograma completo	100	4,11
Consulta médica em atenção especializada	100	10,00
Pronto-socorro	100	11,00
Tratamento de outras doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos	100	724,21
Total		749,32

7.11 Análise de Sensibilidade Determinística

Uma análise de sensibilidade determinística foi desenvolvida para avaliar a incerteza associada ao resultado da análise de custo-utilidade. Os parâmetros variados na análise foram, em geral, de $\pm 20\%$, com exceção da taxa de desconto de custos e efeitos para a qual as Diretrizes sugerem uma variação de 0% a 10% (79). Os Quadros 24 e 25 apresentam os parâmetros avaliados e os valores máximos e mínimos considerados na análise.

Quadro 24. Análise de sensibilidade determinística-parâmetros considerados.

Parâmetro	Mínimo	Caso base	Máximo
Custo do diagnóstico/estadiamento	469,15	586,44	703,73
Custo de administração da droga	27,28	34,10	40,92
Custo do T-DM1	R\$ 16.996,57	R\$ 21.245,71	R\$ 25.494,86
Custo do tratamento trastuzumabe	3.139,32	3.924,14	4.708,97
Custo de manejo paciente SLD	81,54	101,92	122,30
Custo de recorrência locorregional	7.480,83	9.351,04	11.221,24
Custo Do Tratamento metastático 1L	3.976,40	4.970,50	5.964,60
Custo do tratamento metastático 2L	4.684,88	5.856,10	7.027,32

Quadro 25. Análise de sensibilidade determinística-parâmetros considerados.

Parâmetro	Mínimo (%)	Caso base (%)	Máximo (%)
Probabilidade de 1L para 2L	0,06	0,07	0,09
Probabilidade 2L para morte	0,04	0,05	0,06
Risco mensal de metástase em pacientes em remissão	0,01	0,01	0,01
Taxa de desconto – custos	0,00	0,05	0,10
Taxa de desconto – efeitos	0,00	0,05	0,10

7. 12 Limitações e Premissas

Uma vez que a avaliação econômica não pode retratar completamente a realidade, pois traria uma complexidade muito alta ao modelo, algumas premissas foram feitas:

- Assumiu-se que o risco de EAs é constante ao longo do tempo;
- Não há transição entre o estado de recorrência não metastática e tratamento metastático em 1L. Não foram encontrados dados disponíveis referentes ao risco de metástase durante um segundo tratamento adjuvante para o CM;
- Não existiram distinções entre recorrências não metastática (contralateral ou locorregional);

8 RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE

8.1 Cenário: T-DM1 onerado

A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 90.843/ QALY para um cenário sem compartilhamento de frascos, considerando um frasco T-DM1 de 160 mg e um frasco de T-DM1 de 100 mg, em um cenário sem isonomia fiscal e comparado ao medicamento biossimilar, conforme Quadro 26.

Quadro 26. Resultado da avaliação de custo-utilidade sem compartilhamento de dose.

Tratamento	T-DM1 (160 mg ou 100 mg)	Trastuzumabe (150mg)	Incremento	Resultado
Preço por mg proposto/utilizado	48,62 (1)	2,78 (1)	-	-
Custo total (R\$)	232.643	110.488	122.156	-
QALY	10,839	9,495	1,345	90.843/ QALY
Anos de vida	13,649	12,036	1,614	75.703/ ano de vida ganho
Anos de vida livre de doença invasiva	13,165	10,973	2,193	55.714/ ano de vida livre de doença

QALY: anos de vida ajustados pela qualidade. (1) Cenário real até a data de submissão, onde temos T-DM1 100% onerado e trastuzumabe biossimilar desonerado.

Considerando um cenário com compartilhamento de doses, ou seja, a suposição de que as instituições usarão um mesmo frasco para tratar outros pacientes, sem desperdício, a RCUI foi de R\$ 79.833/ QALY (Quadro 27).

Quadro 27. Resultado da avaliação de custo-utilidade com compartilhamento de dose.

Tratamento	T-DM1 (160 mg ou 100 mg)	Trastuzumabe (150 mg)	Incremento	Resultado
Preço proposto/utilizado (R\$)	48,62 (1)	2,78 (1)	-	-
Custo total (R\$) – 1 frasco de 160 mg e 1 de 100 mg	214.744	107.394	107.351	-
QALY	10,839	9,495	1,345	79.833/ QALY
Anos de vida	13,649	12,036	1,614	66.528/ ano de vida ganho
Anos de vida livre de doença invasiva	13,165	10,973	2,193	48.961/ ano de vida livre de doença

QALY: anos de vida ajustados pela qualidade. (1) Cenário real até a data de submissão, onde temos T-DM1 100% onerado e trastuzumabe biossimilar desonerado.

8.2 Cenários hipotéticos: em caso de desoneração futura

Conforme citado previamente, a Roche informa que foi solicitada a desoneração dos impostos ICMS e PIS/COFINS em julho de 2021. Ao considerarmos um cenário futuro com desoneração de impostos do T-DM1, o custo/mg de aquisição do medicamento seria de R\$34,64. Sem compartilhamento de frascos considerando um frasco de T-DM1 de 160 mg® e um frasco de T-DM1 de 100 mg, o RCUI seria de R\$52.866,85/ QALY (Quadro 28). Já com compartilhamento de frascos, a RCUI passaria a ser de R\$ 45.602/ QALY (Quadro 29).

Quadro 28. Resultado da avaliação de custo-utilidade sem compartilhamento de dose

Tratamento	T-DM1	Trastuzumabe	Incremento	Resultado (R\$)
Preço proposto/utilizado (R\$)	34,64 (1)	2,78	---	-
Custo total (R\$) – 1 frasco de 160 mg e 1 de 100 mg	181.577	110.488	71.089	-
QALY	10,839	9,495	1,345	52.866,85/ QALY
Anos de vida	13,649	12,036	1,614	89.398/ ano de vida ganho
Anos de vida livre de doença invasiva	13,165	10,973	2,193	65.793/ ano de vida livre de doença

QALY: anos de vida ajustados pela qualidade. (1) Preço de T-DM1 em caso de desoneração futura

Quadro 29. Resultado da avaliação de custo-utilidade com compartilhamento de dose

Tratamento	T-DM1 (160 mg ou 100 mg)	Trastuzumabe (150 mg)	Incremento	Resultado (R\$)
Preço proposto/utilizado (R\$)	34,64 (1)	2,78		
Custo total (R\$) – frasco 160 e 100 mg	167.634	107.394	60.240	-
QALY	10,839	9,495	1,345	45.602/ QALY
Anos de vida	13,649	12,036	1,614	38.002/ ano de vida ganho
Anos de vida livre de doença invasiva	13,165	10,973	2,193	27.967/ ano de vida livre de doença

QALY: anos de vida ajustados pela qualidade. (1) Preço de T-DM1 em caso de desoneração futura

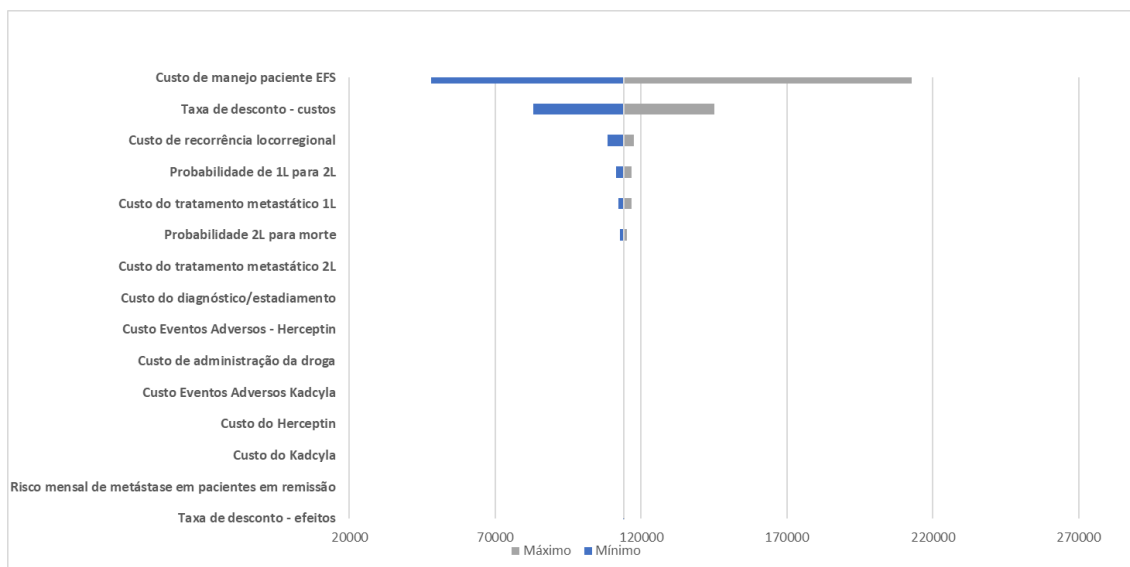
A fim de complementar as informações do modelo econômico, ressalta-se que mediana de sobrevida global e SLDi estimadas, foram respectivamente, em 29,7 e 29,6 anos com uso de T-DM1. Já com uso de trastuzumabe, estes foram estimados em 23,4 e 22,0 anos, respectivamente. Assim, o uso de T-DM1 potencialmente aumenta em 6,3 e 7,6 anos a sobrevida global e SLDi dos pacientes, respectivamente, em relação ao uso de trastuzumabe.

Este resultado é traduzido em um aumento absoluto de 3,7% e 10,5% na sobrevida global e SLDi, respectivamente, em 3 anos.

8.3 Resultado da Análise de Sensibilidade Determinística: Custo-Utilidade

A análise de sensibilidade determinística da avaliação de custo-utilidade mostrou que os parâmetros mais sensíveis custo do manejo dos eventos, taxa de desconto dos efeitos, e grau de recorrência locorregional. A variação máxima dos resultados da análise de custo-utilidade foi de R\$ 212 mil por QALY com a aplicação de 10% de desconto nos efeitos e o valor mínimo de R\$ 48 mil por QALY com a aplicação de 0% de desconto nos efeitos. A Figura 16 ilustra os resultados da análise.

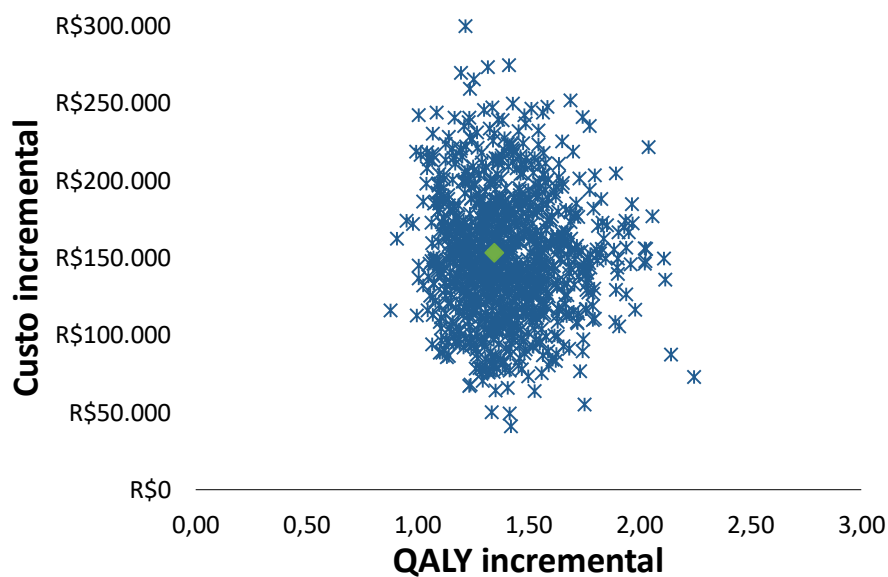
Figura 16. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística



8.4 Resultado da Análise de Sensibilidade Probabilística

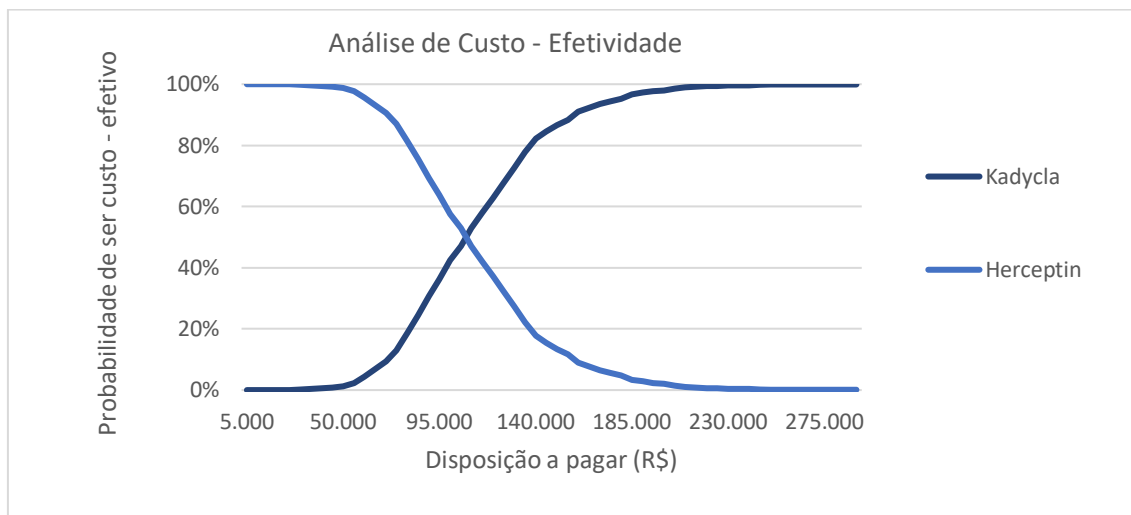
A análise de sensibilidade probabilística mostrou que o T-DM1 apresenta maior efetividade embora tenha maior custo se comparado ao trastuzumabe. A Figura 17 mostra o plano de custo-efetividade incremental, o que pode ser verificado com mais detalhes no modelo econômico do Excel.

Figura 17. Plano de custo-efetividade incremental



A Figura 18 demonstra a curva de aceitabilidade, mostrando que o T-DM1 passa a ser custo-efetivo a partir de R\$ 110.000, sendo 71,5% a probabilidade de ser mais efetivo considerando um limiar de 3PIB per capita.

Figura 18. Curva de aceitabilidade da disposição a pagar.



9 AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para avaliar o impacto econômico da incorporação de T-DM1 no SUS. O horizonte temporal foi de 5 anos e sem aplicação da taxa de desconto de 5%, seguindo as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. O mesmo comparador utilizado na análise econômica foi considerado também no impacto orçamentário: trastuzumabe. Os custos de aquisição da droga, infusão, EA, procedimentos, internações, pronto-socorro entre outros foram considerados os mesmos da análise de custo-utilidade. Na avaliação, a diferença entre os custos do cenário proposto e do cenário referência representam o impacto orçamentário no SUS.

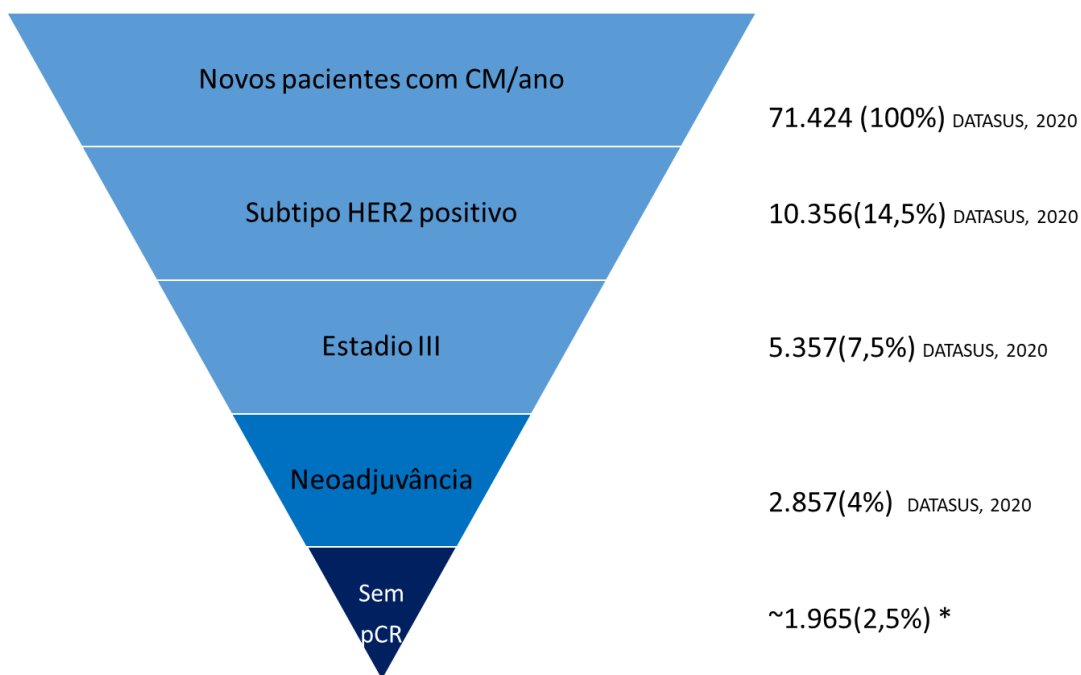
9.1 População Elegível

A população elegível é aquela que tem CM HER2 positivo, fez tratamento neoadjuvante no SUS (estadio III) e não atingiu pCR, ou seja, possui doença residual. A fim de estimar esse número no SUS, foi identificado no DATASUS as pacientes com CM HER2 positivo que utilizaram a APAC 03.04.04.018-5. Apenas para informação, vale ressaltar que não são todas as pacientes em estadio III que fazem tratamento neoadjuvante no SUS, algumas fazem a “cirurgia upfront” (por decisões médicas), sem passarem pelo tratamento neoadjuvante.

A partir dos números extraídos do DATASUS das APAC de neoadjuvância (03.04.04.018-5), foi aplicado a taxa de pacientes que não atingem o pCR pós tratamento neoadjuvante, ou seja, tem doença residual. Foi utilizado a taxa de 68,8% de pacientes que não atingiram pCR, baseado na média dos resultados dos estudos NOAH (38), NeoSphere (100) e HANNAH (103). Estes estudos foram considerados por utilizarem tratamento com trastuzumabe associado a docetaxel na neoadjuvância, semelhante ao padrão de tratamento no SUS.

A Figura 19 apresenta de forma simplificada o racional para a população elegível, partindo do total de pacientes com CM no DATASUS. A figura ilustra que os pacientes com doença residual representam cerca de 2,5% do total de pacientes com CM no DATASUS.

Figura 19: Percentual de pacientes da população elegível em relação ao total de novos pacientes com CM no DATASUS



Fonte: Elaboração própria com base em dados extraídos do DATASUS e literatura (pCR negativo)

A fim de projetar a população elegível em 5 anos, realizou-se uma análise da série histórica das APAC de neoadjuvância entre 2013 e 2020, considerando novos casos (Tabela 06) e então, a partir de uma regressão linear (Figura 20), estimou-se a população elegível para 2023 a 2027 (Tabela 07).

Tabela 06. Pacientes identificados em tratamento de neoadjuvância, com base em série histórica do DATASUS

População	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Pacientes em neoadjuvância	753	1.247	1.628	1.938	2.092	2.564	3.189	3.867
Novos pacientes em neoadjuvância	745	977	1.235	1.432	1.556	1.894	2.418	2.861

Figura 20. Relação linear entre ano e incidência de mulheres em tratamento neoadjuvante.

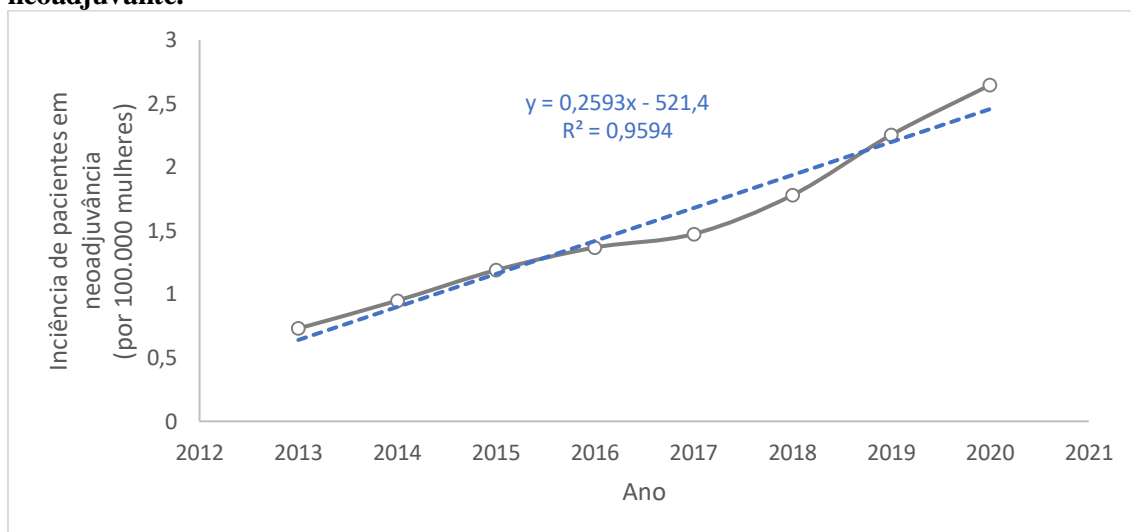


Tabela 07. População elegível ao tratamento adjuvante com T-DM1.

Ano	Número de pacientes elegíveis
2023	2.185
2024	2.240
2025	2.287
2026	2.520
2027	2.563

9.2 Cenários propostos

Três cenários de *market share* foram propostos simulando a entrada de T-DM1 no SUS (Quadro 30). O cenário base considerou *share* do produto no mercado privado, onde o T-DM1 já pode ser usado na doença residual para pacientes em estádios II e III. Com base em pesquisa pela IQVIA realizada em 2021, o *share* atual (2021) é de 63% de T-DM1 para pacientes com doença residual pós neoadjuvância, independente do estágio. Sendo assim, foi considerado base o cenário de 40 a 70% de *share* do produto no SUS, levando em conta o período de uptake do medicamento. O cenário 2 e 3 apresentam *shares* de T-DM1 variando de 55%- 95% e 75% a 100%, respectivamente, para fins comparativos.

Quadro 30. Shares considerados nos cenários de avaliação de impacto orçamentário

Terapia	2022 (%)	2023 (%)	2024 (%)	2025 (%)	2026 (%)
Cenário Atual					
T-DM1	0	0	0	0	0
Trastuzumabe	100	100	100	100	100
Cenário Base					
T-DM1	40	45	50	60	70
Trastuzumabe	60	55	50	40	30
Cenário 2					
T-DM1	55	65	75	85	95
Trastuzumabe	45	35	25	15	5
Cenário 3					
T-DM1	75	80	85	90	100
Trastuzumabe	25	20	15	10	0

9.3 Resultados da Avaliação de Impacto Orçamentário – sem compartilhamento de dose

Os Quadros 31 a 33 mostram os resultados por cenários, sem compartilhamento de dose, entendendo este ser o padrão mais próximo à realidade atual de distribuição de medicamentos oncológicos de compra centralizada do SUS. As análises foram realizadas considerando o tratamento com um frasco de 100 mg de T-DM1 e outro de 160 mg (devido a posologia de 234,36 mg/paciente, considerou-se esta ser a combinação de menor desperdício). As análises de impacto orçamentário consideraram T-DM1 onerado, visto que a desoneração foi pleiteada, porém ainda não aplicada. No entanto, a fim de considerar também um cenário com isonomia tributária, são apresentados os resultados do impacto orçamentário em cenário de eventual desoneração do T-DM1.

Quadro 31. Resultado da análise de impacto orçamentário (Cenário base – 40 a 70%)

Ano	Cenário Atual: sem a incorporação de T-DM1 (R\$)	Cenário Base: com a incorporação de T-DM1 (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$) onerado	Impacto Orçamentário (R\$) desonerado
2023	R\$ 83.855.012,44	R\$ 215.430.359,43	R\$ 131.575.346,98	R\$ 86.949.205,58
2024	R\$ 118.710.969,18	R\$ 264.082.491,62	R\$ 145.371.522,45	R\$ 93.897.055,58
2025	R\$ 153.749.942,31	R\$ 329.966.473,60	R\$ 176.216.531,29	R\$ 111.981.375,93
2026	R\$ 184.893.098,32	R\$ 392.347.957,78	R\$ 207.454.859,46	R\$ 130.180.014,63
2027	R\$ 211.281.805,77	R\$ 432.599.064,08	R\$ 221.317.258,31	R\$ 136.800.395,38
Total	R\$ 752.490.828,03	R\$ 1.634.426.346,51	R\$ 881.935.518,48	R\$ 559.808.047,10

Quadro 32. Resultado da análise de impacto orçamentário (Cenário 2 – 55% a 95%).

Ano	Cenário A: sem a incorporação de T-DM1 (R\$)	Cenário B: com a incorporação de T-DM1 (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$) onerado	Impacto Orçamentário (R\$) desonerado
2023	R\$ 83.855.012,44	R\$ 264.771.114,54	R\$ 180.916.102,10	R\$ 119.555.157,68
2024	R\$ 118.710.969,18	R\$ 329.136.180,13	R\$ 210.425.210,95	R\$ 136.073.203,25
2025	R\$ 153.749.942,31	R\$ 393.383.231,11	R\$ 239.633.288,80	R\$ 152.039.895,13
2026	R\$ 184.893.098,32	R\$ 454.448.635,37	R\$ 269.555.537,05	R\$ 168.503.816,90
2027	R\$ 211.281.805,77	R\$ 511.623.830,31	R\$ 300.342.024,54	R\$ 185.640.567,70
Total	R\$ 752.490.828,03	R\$ 1.953.362.991,47	R\$ 1.200.872.163,45	R\$ 761.812.640,66

Quadro 33. Resultado da análise de impacto orçamentário (Cenário 3 – 75% a 100%).

Ano	Cenário A: sem a incorporação de T-DM1 (R\$)	Cenário B: com a incorporação de T-DM1 (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$) onerado	Impacto Orçamentário (R\$) desonerado
2023	R\$ 83.855.012,44	R\$ 330.558.788,04	R\$ 246.703.775,59	R\$ 163.029.760,47
2024	R\$ 118.710.969,18	R\$ 376.527.459,14	R\$ 257.816.489,96	R\$ 166.306.326,63
2025	R\$ 153.749.942,31	R\$ 422.460.381,69	R\$ 268.710.439,38	R\$ 169.437.926,56
2026	R\$ 184.893.098,32	R\$ 465.827.175,64	R\$ 280.934.077,32	R\$ 173.938.138,33
2027	R\$ 211.281.805,77	R\$ 523.690.591,54	R\$ 312.408.785,76	R\$ 191.670.410,14
Total	R\$ 752.490.828,03	R\$ 2.119.064.396,04	R\$ 1.366.573.568,01	R\$ 864.382.562,13

É importante ressaltar que o preço proposto no cenário desonerado somente será válido para incorporação, se os tributos, no devido tempo e modo, forem desonerados pelos devidos órgãos competentes. Do contrário, o preço proposto permanece R\$48,62 (considerando a incidência de impostos).

9.4 Análise de impacto orçamentário com compartilhamento de dose

Para fins comparativos, considerando um contexto sem desperdício de ampolas por parte das instituições, apresenta-se também os mesmos cenários descritos acima, porém considerando o compartilhamento de dose do T-DM1 nos Quadros 34-36. O compartilhamento de dose é possível do ponto de vista da medicação, desde que seguidas as orientações de armazenamento e manipulação previstas em bula.

Quadro 34. Resultado da análise de impacto orçamentário (Cenário Base – 40% a 70%) com compartilhamento de dose.

Ano	Cenário A: sem a incorporação de T-DM1 (R\$)	Cenário B: com a incorporação de T-DM1 (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$) onerado	Impacto Orçamentário (R\$) desonerado
2023	R\$ 78.593.248,45	R\$ 196.940.086,52	R\$ 118.346.838,07	R\$ 78.121.520,77
2024	R\$ 113.039.371,15	R\$ 243.211.130,40	R\$ 130.171.759,25	R\$ 83.773.466,73
2025	R\$ 147.620.131,30	R\$ 304.937.794,78	R\$ 157.317.663,48	R\$ 99.417.082,68
2026	R\$ 178.358.523,89	R\$ 363.137.875,05	R\$ 184.779.351,16	R\$ 115.124.994,88
2027	R\$ 204.410.642,94	R\$ 400.997.433,84	R\$ 196.586.790,90	R\$ 120.404.590,91
Total	R\$ 722.021.917,73	R\$ 1.509.224.320,59	R\$ 787.202.402,86	R\$ 496.841.655,96

Quadro 35. Resultado da análise de impacto orçamentário (Cenário 2 – 55% a 95%) com compartilhamento de dose.

Ano	Cenário A: sem a incorporação de T-DM1 (R\$)	Cenário B: com a incorporação de T-DM1 (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$) onerado	Impacto Orçamentário (R\$) desonerado
2023	R\$ 78.593.248,45	R\$ 241.320.150,79	R\$ 162.726.902,35	R\$ 107.417.091,06
2024	R\$ 113.039.371,15	R\$ 301.505.285,82	R\$ 188.465.914,66	R\$ 121.446.158,80
2025	R\$ 147.620.131,30	R\$ 361.488.563,47	R\$ 213.868.432,17	R\$ 134.913.094,71
2026	R\$ 178.358.523,89	R\$ 418.282.031,52	R\$ 239.923.507,63	R\$ 148.837.041,72
2027	R\$ 204.410.642,94	R\$ 471.192.427,12	R\$ 266.781.784,18	R\$ 163.391.655,62
Total	R\$ 722.021.917,73	R\$ 1.793.788.458,72	R\$ 1.071.766.540,99	R\$ 676.005.041,91

Quadro 36. Resultado da análise de impacto orçamentário (Cenário 3 – 75% a 100%) com compartilhamento de dose.

Ano	Cenário A: sem a incorporação de T-DM1 (R\$)	Cenário B: com a incorporação de T-DM1 (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$) onerado	Impacto Orçamentário (R\$) desonerado
2023	R\$ 78.593.248,45	R\$ 300.493.569,83	R\$ 221.900.321,38	R\$ 146.477.851,45
2024	R\$ 113.039.371,15	R\$ 343.839.775,77	R\$ 230.800.404,61	R\$ 148.314.551,24
2025	R\$ 147.620.131,30	R\$ 387.163.541,70	R\$ 239.543.410,40	R\$ 150.060.694,61
2026	R\$ 178.358.523,89	R\$ 427.972.798,56	R\$ 249.614.274,66	R\$ 153.169.781,35
2027	R\$ 204.410.642,94	R\$ 481.542.259,12	R\$ 277.131.616,18	R\$ 168.299.901,91
Total	R\$ 722.021.917,73	R\$ 1.941.011.944,97	R\$ 1.218.990.027,24	R\$ 766.322.780,56

10 PERSPECTIVA ORGANIZACIONAL: VIABILIDADE DE IMPLEMENTAÇÃO NO SUS

Considerando a perspectiva organizacional do SUS, a incorporação de T-DM1 implicaria na substituição do trastuzumabe para um grupo específico de pacientes, sendo estes aqueles em estadio III, com doença residual, e que portanto possuem um maior risco de recorrência.

Visto que o fluxo para tratamento deste grupo de pacientes já existe, incluindo a avaliação patológica pós tratamento neoadjuvante, a qual se faz necessária para identificação do perfil de paciente, entende-se que para a incorporação do T-DM1 não seria necessária criação de APAC ou fluxo específico para sua disponibilização. A APAC existente (03.04.05.031-8) atenderia a necessidade de pacientes que utilizariam T-DM1 por eventual compra centralizada, visto que o manejo de infusão desse medicamento seria muito similar ao já estabelecido para trastuzumabe.

11 CONCLUSÃO

O objetivo principal do tratamento na doença inicial busca a erradicação do tumor e evitar o risco de recorrência. Pacientes com CM inicial HER2 positivo com doença residual tem maior risco de recorrência e morte.

Segundo a DDT de Câncer de Mama do Ministério da Saúde, o uso de terapia adjuvante é responsável, pelo menos em parte, pela redução da mortalidade por câncer de mama, vista em quase todos os países ocidentais. Ainda em relação aos tratamentos adjuvantes, as meta-análises mostram que os benefícios relacionados são maiores para sobrevida livre de doença (SLD), em comparação aos dados de mortalidade.

No cenário adjuvante, através do estudo KATHERINE, o T-DM1 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) em comparação ao trastuzumabe, com redução de 50% do risco de recorrência. Apesar de apresentar uma toxicidade superior, os dados de segurança foram consistentes com as toxicidades controláveis e já conhecidas de T-DM1. Além disso, os questionários de qualidade de vida (QoL) demonstraram que não houve declínio na qualidade de vida.

Por fim, apesar da inexistência de um limiar oficial de custo efetividade no Brasil, é importante destacar que o T-DM1 é uma tecnologia que demonstra uma razão de custo efetividade em um patamar abaixo de 3 PIB per capita, mesmo quando comparado a um medicamento biossimilar, em um cenário sem isonomia tributária. Por fim, a terapia foi amplamente reconhecida e recomendada pelas principais agências de referência de ATS.

Assim, os dados do KATHERINE poderão constituir no SUS a base de um novo padrão de tratamento em uma população de maior risco de recorrência e aumentar o uso de terapias em um cenário curativo da doença, aumentando também a equidade no sistema.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Breyer JZ, Wendland EM, Kops NL, Caleffi M, Hammes LS. Assessment of potential risk factors for breast cancer in a population in Southern Brazil. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(1):125-31.
2. Rocha-Brischiliari SC, Oliveira RR, Andrade L, Brischiliari A, Gravena AA, Carvalho MD, et al. The Rise in Mortality from Breast Cancer in Young Women: Trend Analysis in Brazil. *PLoS One.* 2017;12(1):e0168950.
3. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017;50(1):33.
4. Wuerstlein R HN. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2017;12(2):81-92.
5. Coughlin S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance - Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2018;1152.
6. Sheng Z, Wang J, Li M, Luo X, Cai R, Zhang M. An overview protocol of biomarkers for breast cancer detection. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(24):e16024.
7. Wang, Ru et al. "The Clinico pathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer." *BMC cancer* vol. 19,1 1091. 12 Nov. 2019, doi:10.1186/s12885-019-6311-z
8. A A. Breast Cancer Statistics: Recent Trends. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance - Advances in Experimental Medicine and Biology* 2019;1152.
9. Ullah M. Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance - Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2019;1152.
10. Kulkarni A SA, Paddock LE, Hill SM, Plascak JJ, Llanos AAM. . Breast Cancer Incidence and Mortality by Molecular Subtype: Statewide Age and Racial/Ethnic Disparities in New Jersey. . *Cancer Health Disparities.* 2019;3:e1-e17.
11. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1652-4.
12. Waks AG WE. Breast Cancer Treatment - A Review. *JAMA.* 2019;321(3):316.
13. Edge SB BD, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* Springer. 2010:347-76.
14. Goldhirsch A WE, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206–23.
15. National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)—Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq#_27. 2020.
16. Globocan. Breast Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/home>. 2010.
17. Azamjah N S-ZYaZF. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(7):2015–20.
18. World Health Organization. Breast Cancer. <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>. 2020.
19. Tiezzi DG OF, Carrara HHA, Cândido Dos Reis FJ, Andrade JM. Current Breast Cancer Screening Scenario in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(11):633-5.
20. Instituto Nacional de Câncer I. Câncer de mama. <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>. 2020.
21. Sambhi M QB, Harless W, and Szewczuk MR. Therapeutic Options for Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance - Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2019;1152.
22. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast.* 2019;44:113-9.
23. BRASIL MdSSdAàs. PORTARIA N° 73, DE 30 DE JANEIRO DE 2013. 2013.

24. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England journal of medicine*. 2019;380(7):617-28.
25. Figueiredo F, Almeida T, Schoueri JHM, Luisi C, Adami F. Association between primary care coverage and breast cancer mortality in Brazil. *PLoS One*. 2018;13(8):e0200125.
26. Vale DB, Filho CC, Shinzato JY, Spreafico FS, Basu P, Zeferino LC. Downstaging in opportunistic breast cancer screening in Brazil: a temporal trend analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):432.
27. Instituto Nacional de Câncer I. Câncer de mama - versão para Profissionais de Saúde. <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/profissional-de-saude>. 2020.
28. National Comprehensive Cancer Network N. Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Version 4.2020. 2020.
29. Brasil. Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de mama - Portaria conjunta N° 5 de 18 de abril de 2019. http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5pdf. 2019.
30. Mothaffar F, Rimawi RS, and C. Kent Osborne. Targeting HER2 for the Treatment of Breast Cancer *Annual Review of Medicine*. 2015;11(1):111-28.
31. Gonzalez-Angulo AM LJ, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5700-6.
32. Gianni L PT, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25–32.
33. Swain SM BJ, Kim SB, . Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-34.
34. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
35. Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. *AJCC 8th Edition Breast Cancer Staging System*. Chicago, Illinois: The American College of Surgeons; 2018. p. 50.
36. US Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: pathologic complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: use as an endpoint to support accelerated approval. In: Food and Drug Administration, editor. 2014.
37. European Medicines Agency. The role of the pathological complete response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies. In: Committee for Medicinal Products for Human Use, editor. 2014.
38. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):640-7.
39. Caparica R, Lambertini, M., Pondé, N., Fumagalli, D., de Azambuja, E., & Piccart, M. (Post-neoadjuvant treatment and the management of residual disease in breast cancer: state of the art and perspectives. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2019;11.
40. Tolane SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(2):134-41.
41. Genuino AJ CU, The DO, et al. Adjuvant Trastuzumab Regimen for HER2-positive Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(8):815–24.
42. Paracha NRA, Diéras V, et al. . Evaluating the clinical effectiveness and safety of various HER2-targeted regimens after prior taxane/trastuzumab in patients with previously treated,

- unresectable, or metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020;180:597–609.
43. Shen K MX, Zhu C, et al. Safety and Efficacy of Trastuzumab Emtansine in Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: a Meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6: 23262.
44. Sociedade Brasileira Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. MAMA: DOENÇA LOCALIZADA - NEOADJUVÂNCIA. Brasil: SBOC; 2020.
45. Cardoso F KS, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(8).
46. Gradishar W SK. NCCN Guidelines Update: Breast Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016;15(5.5):552-5.
47. NICE NifHaCE. UK NICE recommends trastuzumab emtansine for HER2-positive breast cancer. *PharmacoEcon Outcomes News*. 2020;853(35).
48. NICE NifHaCE. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta458/chapter/1-Recommendations>. 2017.
49. Hamer J MR, Zhang L, et al. Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2017;25(2):409-19.
50. Trentham-Dietz A SB, Klein R, et al. Health-related quality of life before and after a breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(2):379-87.
51. Carrick S PS, Thornton CE, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;15(2):CD003372.
52. Martins L, Ferreira Filho C, Del Giglio A, et al. Desempenho profissional ou doméstico das pacientes em quimioterapia para câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(2):158-62.
53. Souza. VEMRRR. Custo do tratamento de câncer de mama HER-2 positivo no SUS. . In: PRIMEIRO CONGRESSO DA REBRATS , 2019, Brasília Anais eletrônicos 2019.
54. Mata VE RR, Leme-Souza R. Custo do tratamento de câncer HER-2 positivo no SUS. Primeiro Congresso da REBRATS. 2019.
55. Liedke PE FD, Szymonifka J, et al. Outcomes of Breast Cancer in Brazil Related to Health Care Coverage: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(1).
56. ANVISA ANdVS. Kadcyła - Bula do Profissional. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp. 2020.
57. Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials*. 2017;12(2):81-92.
58. Krasniqi E, Barchiesi G, Pizzuti L, Mazzotta M, Venuti A, Maugeri-Saccà M, et al. Immunotherapy in HER2-positive breast cancer: state of the art and future perspectives. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):111.
59. Perez EA, Press MF, Dueck AC, Jenkins RB, Kim C, Chen B, et al. Immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization assessment of HER2 in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer (NCCTG N9831, BCIRG 006, and BCIRG 005). *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(1):99-108.
60. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-52.
61. Au HJ, Eiermann W, Robert NJ, Pienkowski T, Crown J, Martin M, et al. Health-related quality of life with adjuvant docetaxel- and trastuzumab-based regimens in patients with node-positive and high-risk node-negative, HER2-positive early breast cancer: results from the BCIRG 006 Study. *Oncologist*. 2013;18(7):812-8.
62. Brasil MdSdRFd. Portaria Conjunta no. 19 de 13 de julho de 2018. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. In: Saúde SdAà, editor. <http://portal.ms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes> ,2018.

63. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021-8.
64. Saúde Md. Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama avançado. In: Secretaria de Ciência TeE, editor. 2012.
65. Higgins J, Wells G. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.
66. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Departamento de Ciência e Tecnologia. 4 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
67. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
68. Santos CMdC, Pimenta CADM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2007;15:508-11.
69. Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Von Minckwitz G, Huang CS, Untch M, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine (TDM1) vs trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: KATHERINE subgroup analysis. *Cancer Research*. 2020;80(4). Disponível em: https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/4_Supplement/P3-14-01
70. Huang C, Yang Y, Kwong A, Chen SC, Tseng LM, Liu MC, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab (H) in Chinese patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer (BC) in the phase III KATHERINE study. *Annals of Oncology*. 2019;30:ix1.
71. Conte P, Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, von Minckwitz G, Mano MS, et al. Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Cancer*. 2020.
72. Sterne JAC SJ, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
73. Schünemann H BJ, Guyatt G, Oxman A, . *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. Available from: guidelinedevelopment.org/handbook. 2013.
74. (Loibl S, et al. SABCS 2011; Oral presentation [S5-4]. https://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S5-4
75. Baselga J aSS. CLEOPATRA: A Phase III Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Current Trial*. 2010;10(6):489-91.
76. Gherardi A SR, Tehard B , Roze S;. COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF TRASUTUZUMAB EMTANSINE VERSUS TRASTUZUMAB FOR WOMEN WITH HER2+ ADJUVANT BREAST CANCER IN FRANCE. *ISPOR Europe 2019, Copenhagen, Denmark*. 2019.
77. Health CAfDaTi. pCORD Expert Review Committee - Final Recommendation Trastuzumab Emtansine 2020 [Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10182TrastuzumabEmtansineEBC_fnRec_ChairApproved_EarlyConv_22Jan2020_final.pdf.
78. Scheme TPB. TRASTUZUMAB EMTANSINE - Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting 2019 [Available from: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/trastuzumab-emtansine-psd-november-2019.pdf>.
79. Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Tecnologia; DdCe. *Diretrizes Metodológicas - Diretriz de Avaliação Econômica*. 2014;2º edição.

80. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, Jemal A, Siegel RL. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*:2019.
81. S.A.; PRQeF. Kadcyla (trastuzumabe entansina) - Bula do Medicamento 2019 [Available from: [https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/k/kadcyla/Kadcyla_Bula_Profissional%20%20\(1\).pdf](https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/k/kadcyla/Kadcyla_Bula_Profissional%20%20(1).pdf)].
82. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(14):1273-83.
83. Estatística;. IBdGe. Tábua completa de mortalidade para o Brasil - Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil 2017 [Available from: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3097/tcmb_2017.pdf].
84. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10075):1195-205.
85. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):732-42.
86. Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;91(5):977-85.
87. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(19):4265-74.
88. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2007;16(6):1073-81.
89. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British journal of cancer*. 2006;95(6):683-90.
90. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(7):617-28.
91. DATASUS. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS - PROCEDIMENTOS HOSPITALARES DO SUS - POR LOCAL DE INTERNAÇÃO - BRASIL 2020 [Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>].
92. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos MeOdS. Tabela Unificada 2020 [Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>].
93. CMED. Listas de preços de medicamentos 2020 [Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>].
94. Saúde BdPe. RELATÓRIO PÚBLICO (medicamentos, materiais médico-hospitalares e gases medicinais) 2020 [Available from: <https://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>].
95. Estatística; IBGE. Total de pessoas de 18 anos ou mais de idade e percentis das medidas antropométricas, por sexo, segundo grupos de idade. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>
96. União; PdT-CGd. Contrato 2020.
97. S.A.; PRQeF. Herceptin®(trastuzumabe) - Bula do Medicamento 2019 [Available from: <https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/h/herceptin/a/Bula%20Herceptin%20C%20e%20IV%20Profissional.pdf>].
98. al.; MPe. A randomised multi-center, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus

placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 10-14, 2019. 2018.

99. Chaudary MA, Nagadowska M, Smith P, Gregory W, Fentiman IS. Local recurrence after breast conservation treatment: outcome following salvage mastectomy. *The Breast*. 1998;7(1):33-8.

100. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791-800.

101. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(25):3351-7.

102. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, Holmes E, Di Cosimo S, Swaby RF, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *The Lancet Oncology*. 2014;15(10):1137-46.

103. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2018;89:27-35.

104. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, Pienkowski T, Lichinitser M, Semiglazov V, Melichar B, Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Sep;13(9):869-78. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7. Epub 2012 Aug 9.

105. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

106. Filippo Montemurro, Imperia Nuzzolese & Riccardo Ponzzone (2020) Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in early breast cancer?, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21:9, 1071-1082, DOI: 10.1080/14656566.2020.1746273

107. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Apr 28;106(5).

108. Schettini F, Buono G, Cardalesi C, Desideri I, De Placido S, Del Mastro L. Hormone receptor/human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: where we are now and where we are going. *Cancer Treat Rev*. 2016 May;46:20-6.

109. Tripathy D. et al.,. Increasing proportion of de novo compared with recurrent HER2-positive metastatic breast cancer: Early results from the systemic therapies for HER2-positive metastatic breast cancer registry study [abstract]. In: *Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2014 Dec 9-13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res* 2015;75(9 Suppl):Abstract nr P3-07-14. Disponível em: https://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/P3-07-14

110. Slamon, D. J. et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide

followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Res.* 76, abstr. S5–S04 (2015). Disponível em: https://cancerres.aacrjournals.org/content/76/4_Supplement/S5-04

111. Oh S, Heflin L, Meyerowitz BE, Desmond KA, Rowland JH, Ganz PA. Quality of life of breast cancer survivors after a recurrence: a follow-up study. *Breast Cancer Res Treat.* 2004 Sep;87(1):45-57. doi: 10.1023/B:BREA.0000041580.55817.5a. PMID: 15377850

112. Santos S, Alcântara R. 2021. Relatório DATASUS: Jornada da Paciente com Câncer de Mama no SUS. LIT HEALTH (Arquivo interno. Publicação de artigo prevista , Fevereiro 2021)

APÊNDICE I

Tabela 1. Estadiamento do CM de acordo com a *American Joint Committee on Cancer*.

Estadiamento	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
IIA	T0	N1†	M0
	T1*	N1†	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: *AJCC Cancer Staging Manual*.

Tabela 2. Definição de Tumor (T) na classificação TNM da American Joint Committee on Cancer.

Categoria T	Critério T
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	CDIS
Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo NÃO associada a carcinoma invasivo e/ou CDIS no parênquima. Carcinoma no parênquima da mama associado à doença de Paget é categorizado com base no tamanho e características da doença do parênquima, ainda que a presença de doença de Paget deva ser notada
T1	Tumor ≤ 20 mm na maior dimensão
-T1mi	Tumor ≤ 1 mm na maior dimensão
-T1a	Tumor > 1 mm mas ≤ 5 mm na maior dimensão (qualquer medida entre $>1,0 - 1,9$ mm e 2 mm)
-T1b	Tumor > 5 mm mas ≤ 10 mm na maior dimensão
-T1c	Tumor > 10 mm mas ≤ 20 mm na maior dimensão
T2	Tumor > 20 mm mas ≤ 50 mm na maior dimensão
T3	Tumor > 50 mm na maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão em direção ao tórax e/ou pele (ulceração ou nódulos macroscópicos); invasão da derme isolada não qualifica para T4
-T4a	Extensão para a parede torácica; invasão ou aderência para o músculo peitoral na ausência de invasão das estruturas da parede torácica não qualifica para T4
-T4b	Ulceração e/ou nódulo macroscópico ipsilateral e/ou edema (incluindo <i>peau d'orange</i>) da pele que não preenche critério para carcinoma inflamatório
-T4c	Ambos T4a e T4b estão presentes
-T4d	Carcinoma inflamatório

Fonte: AJCC Cancer Staging Manual.

Tabela 3. Definição de Nódulo clínico (cN) na classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer*.

Categoria cN	Critério cN
cNXc	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (ex., previamente removidos)
cN0	Sem metástase em linfonodos (por meio de imagem ou exame clínico)
cN1	Metástase em direção ao Nível I, II de linfonodo axilar ipsilateral
-cN1mid	Micrometástase (aproximadamente 200 células > 0,2 mm, mas ≤ 2,0 mm)
cN2	Metástase ao Nível I, II ipsilateral, linfonodo ipsilateral clinicamente fixados <i>ou</i> em nodos mamários ipsilaterais internos na ausência de metástase de linfonodos
-cN2a	Metástase ao Nível I, II ipsilateral, linfonodos axilares fixados um ao outro ou a outras estruturas
-cN2b	Metástase somente em nodos mamários internos ipsilaterais na ausência de metástase em linfonodo axilar
cN3	Metástase em linfonodo infraclavicular com ou sem envolvimento de linfonodo Nível I, II axilar; <i>ou</i> em linfonodo(s) mamário interno sem metástase em linfonodos axilares Nível I, II; <i>ou</i> metástase em linfonodo supraclavicular com ou sem envolvimento de linfonodo axilar ou mamário interno
-cN3a	Metástase em linfonodo infraclavicular ipsilateral
-cN3b	Metástase em linfonodo mamário interno e linfonodo axilar
-cN3c	Metástase em linfonodo supraclavicular ipsilateral

Fonte: *AJCC Cancer Staging Manual*.

Tabela 4. Definição de Nódulo patológico (pN) na classificação TNM da American Joint Committee on Cancer.

Categoria pN	Critério pN
pNX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (ex., não removido para estudo patológico ou previamente removido)
pN0	Sem metástase de linfonodo identificado ou somente células tumorais isoladas
-pN0(i+)	Somente células tumorais isoladas (clusters de células malignas $\leq 0,2$ mm) em linfonodos regionais
-pN0(mol+)	Achados moleculares positivos por RT-PCR; em células tumorais isoladas
pN1	Micrometástase; ou metástase em 1-3 linfonodos axilares; e/ou nodos mamários internos negativos com micrometástases ou macrometástases por biópsia de linfonodo
-pN1mi	Micrometástase (~ 200 células, $> 0,2$ mm, mas $\leq 2,0$ mm).
-pN1a	Metástase em 1-3 linfonodos axilares, ao menos uma metástase $> 2,0$ mm.
-pN1b	Metástase em nodo mamário interno ipsilateral, excluindo células tumorais isoladas
-pN1c	pN1a e pN1b combinados
pN2	Metástase e 4-9 linfonodos axilares; ou linfonodo mamário ipsilateral positivo por imagem na ausência de metástase de linfonodo axilar
-pN2a	Metástase em 4-9 linfonodos axilares (ao menos 1 tumor $> 2,0$ mm)
-pN2b	Metástase em linfonodos mamários internos detectados com ou sem confirmação microscópica; nodos axilares patologicamente negativos
pN3	Metástase em ≥ 10 linfonodos axilares; ou em linfonodo infraclavicular (Nível axilar III); ou linfonodo mamário interno positivo ipsilateral pela presença de imagem de um ou mais linfonodos axilares positivos Nível I, II; ou em > 3 linfonodos axilares e micrometástase ou macrometástase por biópsia de nodo em linfonodo mamário ipsilateral interno; ou linfonodo supraclavicular ipsilateral
-pN3a	Metástase em ≥ 10 linfonodos axilares (ao menos 1 tumor $> 2,0$ mm); ou metástase em nodo infraclavicular (Nível III axilar)
-pN3b	pN1a ou pN2a na presença de cN2b (nodo mamário interno positivo por imagem); ou pN2a na presença de pN1b
-pN3c	Metástase em linfonodo supraclavicular ipsilateral

Fonte: AJCC Cancer Staging Manual.

Tabela 5. Definição de metástase (M) na classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer*.

Categoria M	Critério M
M0	Sem evidência clínica ou radiológica de metástase distante
cM0(i+)	Sem evidência clínica ou radiológica de metástase distante na presença de células tumorais $\leq 0,2$ mm detectadas microscopicamente ou por técnicas sanguíneas moleculares, de medula óssea ou outro tecido não regional em um paciente sem sintomas ou sinais de metástase
cM1	Metástase distante detectada por meios clínicos ou radiológicos
pM1	Qualquer metástase provada histologicamente em órgãos distantes; ou se em nodos não-regionais, metástase $> 0,2$ mm

Fonte: *AJCC Cancer Staging Manual*.

APÊNDICE II

Tabela 1. Estudos excluídos e motivos para exclusão.

Título	Ano	Autores	Motivo
Phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab as adjuvant therapy in patients with <i>HER2</i> -positive early breast cancer with residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy and <i>HER2</i> -targeted therapy including trastuzumab: Primary results from KATHERINE	2019	Couch FJ, et al.	Tipo de publicação fora do recomendado pela diretriz do rebrats
Overall survival of women with breast cancer treated with newly approved targeted drugs in Manitoba: A population-based study	2019	Devgan S, et al.	Tipo de publicação fora do recomendado pela diretriz do rebrats
Efficacy and cost-effectiveness of <i>HER2</i> + early breast cancer therapies	2019	Filho MFM, et al.	Tipo de publicação fora do recomendado pela diretriz do rebrats
PCN122 COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF TRASTUZUMAB EMTANSINE VERSUS TRASTUZUMAB FOR WOMEN WITH <i>HER2</i> + ADJUVANT BREAST CANCER IN FRANCE	2019	Gherardi A, et al.	Desfecho fora da PICO
Emerging strategies in neoadjuvant treatment of patients with <i>HER2</i> -positive early breast cancer	2019	Harbeck N.	Desenho de estudo fora da PICO
Risk of reduction of left ventricular ejection fraction with trastuzumab emtansine: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	2020	Jahan N, et al.	População fora da PICO
The clinical benefit of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2 targeted agents adding to endocrine therapy in hormone receptor-positive breast cancer	2018	Li H, et al.	Intervenção fora da PICO
Clinical efficacy and safety of T-DM1 for patients with <i>HER2</i> -positive breast cancer	2016	Ma B, et al.	População fora da PICO
Meta-analysis in <i>HER2</i> 1 early breast cancer therapies and costeffectiveness in a Brazilian perspective	2019	Magalhaes M, et al.	Tipo de publicação fora do recomendado pela diretriz do rebrats
KATHERINE: Trastuzumab emtansine vs trastuzumab as adjuvant therapy in patients with <i>HER2</i> -positive early breast cancer	2019	Mamounas EP, et al.	Tipo de publicação fora do recomendado pela diretriz do rebrats
Patient-reported outcomes (PROs) from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for <i>HER2</i> -positive breast cancer	2019	Schneeweiss A, et al.	Tipo de publicação fora do recomendado pela diretriz do rebrats

TBCRC 033: A randomized phase II study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs paclitaxel (T) in combination with trastuzumab (H) for stage I <i>HER2</i> -positive breast cancer (BC) (ATEMPT)	2020	Tolaney SM, et al.	Tipo de publicação fora do recomendado pela diretriz do rebrats
The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: A systematic review and meta-analysis	2018	Yuan M, et al.	População fora da PICO
Impact of hormone receptor status on the efficacy of <i>HER2</i> -targeted treatment	2018	Zhao B, et al.	Intervenção fora da PICO
Abstract P3-14-04: Tailored duration of adjuvant trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer	2020	Yu Ke-D, et al.	Desfecho fora da PICO
Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo)adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer.	2015	Krop IE, et al.	Intervenção fora da PICO
Abstract Book of ESMO Asia Congress	2019	diversos	Tipo de publicação fora do recomendado pela diretriz do rebrats
2019 San Antonio Breast Cancer Symposium	2020	diversos	Tipo de publicação fora do recomendado pela diretriz do rebrats

APÊNDICE III

Mano et al., 2020 (69)

Objetivos do estudo

Reportar os dados dos subgrupos do estudo KATHERINE para trazer mais informações sobre a segurança e eficácia de T-DM1 no tratamento do câncer de mama inicial com base na análise de fatores potencialmente associados com altas taxas de neuropatia periférica e trombocitopenia observadas no braço de T-

DM1; as implicações na eficácia das taxas numericamente mais altas de recorrência no sistema nervoso central como primeiro evento de iSLD na braço de T-DM1; a eficácia em pacientes tratados com terapia neoadjuvante sem antraciclina (AC) versus com AC; pacientes com tumores pequenos (cT1 cN0) que normalmente não recebem tratamento neoadjuvante porém apresentaram doença residual e pacientes com tumores particularmente de alto risco mutuamente exclusivos (tumores inoperáveis independente do status linfonodal e de receptor hormonal, tumores operáveis com linfonodos positivos e receptor hormonal negativo, tumor operável com linfonodos positivos e receptor hormonal positivo e tumores operáveis com linfonodos negativos e receptor hormonal negativo).

Resultados

Na terapia neoadjuvante sem AC vs com AC (n=1.486), as seguintes características não estavam balanceadas entre os pacientes: região (América do Norte; 60,6% vs 11,0%), etnia (asiática; 12,8% vs 7,4%), ECOG PS 1 (28,0% vs 15,7%); terapia-alvo *HER2* neoadjuvante (trastuzumabe + pertuzumabe; 46,6% vs 9,8%) e carboplatina/cisplatina neoadjuvante (78,7 vs 2,3%). Foi observado benefício com T-DM1, independentemente do uso de AC neoadjuvante.

Em pacientes com tumores cT1 N0 (n = 77), as características basais foram bem equilibradas para T-DM1 vs trastuzumabe. A incidência geral de recorrência sistema nervoso central (SNC) foram semelhantes nos braços T-DM1 (6,1%) e trastuzumabe (5,4%). Para recorrências não relacionadas ao SNC o T-DM1 reduziu substancialmente a incidência cumulativa como o primeiro evento IDFS em comparação com o trastuzumabe.

Em subgrupo de pacientes que usam ou não antraciclinas, o benefício para IDFS de T-DM1 em comparação com o trastuzumabe foi semelhante, independentemente do uso. O benefício do IDFS com o T-DM1 foi semelhante, independentemente do status do receptor hormonal.

Houve seis eventos de iSLD no subgrupo trastuzumabe e nenhum no grupo T-DM1. Na análise de tumores de alto risco, todos os subgrupos mostraram benefício com T-DM1.

Dados de segurança

A incidência de EAs de qualquer grau relacionados com T-DM1 foi similar entre os grupos que realizaram terapia neoadjuvante sem AC vs com AC, incluindo hepatotoxicidade, neuropatia periférica, hemorragia, IRR/hipersensibilidade e disfunção cardíaca. Houve um aumento na trombocitopenia (32,5% v 27,4%) e toxicidade pulmonar (6,7% vs 1,7%) no grupo sem AC; assim como na incidência de EAs de grau ≥ 3 (39,9% vs 21,7%) no grupo sem AC vs com AC que receberam T-DM1, o que provavelmente foi causado por um aumento na trombocitopenia (10,4% vs 4,3%) e neuropatia sensorial periférica (4,3% vs 0,5%). A porcentagem de pacientes com EAs que levaram à descontinuação de T-DM1 nos grupos sem AC vs com AC (19,6% v 17,5%) foi semelhante, assim como a porcentagem de pacientes com EAs que levaram à redução da dose de T-DM1 (14,1% v 11,6 %).

O estudo analisou fatores potencialmente associados às taxas mais altas de neuropatia periférica (NP) e trombocitopenia observadas com T-DM1. Os resultados mostraram que pacientes tratados com T-DM1 com NP basal comparados aos que não tem, tiveram um pequeno aumento em NP em todos os graus e as taxas foram semelhantes em pacientes tratados com trastuzumabe com ou sem NP basal (17,5% versus 16,8%). A gravidade da NP pareceu maior em pacientes tratados com T-DM1 com NP basal. Em relação á trombetomia, no braço T-DM1, a platina prévia foi associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 (8,5% com platina prévia, 2,5% sem) e grau 4 (5,0% com platina prévia, 1,3% sem).

Conclusão

Os autores concluíram que o T-DM1 apresentou benefício clínico, independente da terapia neoadjuvante anterior ter sido com base em AC ou não, assim como em subgrupos de pacientes com tumores pequenos ou de alto risco. Houve um aumento da incidência de EAs de grau ≥ 3 com T-DM1 no grupo sem AC versus com AC, entretanto estes não resultaram em aumento da descontinuação do tratamento.

Pacientes com NP basal tratados com T-DM1 tiveram uma incidência maior de graus 2 ou mais. No entanto, independentemente do grupo de tratamento, a NP basal foi associada a uma duração mais longa e taxas de resolução mais baixas, sugerindo que a PN pré-existente é um fator de risco, independentemente do tipo de tratamento direcionado ao HER2.

A incidência de trombocitopenia de todos os graus T-DM1 foi alta em pacientes com terapia prévia com platina (36% versus 27%); no entanto, o tratamento prévio não afetou a duração e a resolução da trombocitopenia de grau 3-4 e não resultou em hemorragias graves.

Huang et al., 2019 (70)

Objetivos do estudo

Descrever os resultados de eficácia e segurança nos pacientes chineses participantes do estudo KATHERINE uma vez que, na doença metastática, T-DM1 resultou em taxas mais altas de trombocitopenia em pacientes asiáticos em comparação a pacientes não asiáticos.

Resultados

Cerca de 6,8% (n=101) da população do estudo KATHERINE era composta por pacientes chineses. A iSLD foi maior no grupo T-DM1 do que no grupo trastuzumabe (HR 0,57; IC 95%: 0,25-1,31), com resultados semelhantes para os desfechos secundários (Tabela 7).

Tabela 7. Resumo dos desfechos secundários de eficácia.

Desfecho	Chineses		População geral	
	Trastuzumabe (n=50)	T-DM1 (n=51)	Trastuzumabe (n=743)	T-DM1 (n=743)
Sobrevida livre de doença invasiva (SPNBC)				
<i>Pacientes com um evento - n (%)</i>	14 (28,0)	9 (17,6)	167 (22,5)	95 (12,8)
<i>Taxa livre de evento em 3 anos - %</i>	70,4	83,8	76,9	87,7
<i>Hazard ratio (IC95%)^a</i>	0,57 (0,25–1,31)		0,51 (0,40–0,66); p < 0,001	
Sobrevida livre da doença b				
<i>Pacientes com um evento - n (%)</i>	14 (28,0)	9 (17,6)	167 (22,5)	98 (13,2)
<i>Taxa livre de evento em 3 anos - %</i>	70,4	83,8	76,9	87,7
<i>Hazard ratio (IC95%)^a</i>	0,57 (0,25–1,31)		0,53 (0,41–0,68)	
Intervalo livre de recorrência à distância				
<i>Pacientes com um evento - n (%)</i>	8 (16,0)	6 (11,8)	121 (16,3)	78 (10,5)
<i>Taxa livre de evento em 3 anos - %</i>	82,3	89,5	83,0	89,7
<i>Hazard ratio (IC95%)^a</i>	0,68 (0,24–1,97)		0,60 (0,45–0,79)	
Sobrevida global				
<i>Pacientes com um evento - n (%)</i>	4 (8,0)	3 (5,9)	56 (7,5)	42 (5,7)

Taxa livre de evento em 5 anos - %	90,2	93,6	86,8	92,1
Hazard ratio (IC95%) ^a	0,68 (0,15-3,04)		0,70 (0,47-1,05)	

* IC: intervalo de confiança, T-DM1: trastuzumabe entansina.

^a Hazard ratio não-estratificado (<5 pacientes).

^b Incluindo câncer de mama não invasivo

‡ O limite para significância estatística nesta análise interina pré-especificada foi $p < 0,000032$, correspondendo a um *hazard ratio* menor que 0,43.

SPNBC: Second primary non-breast cancer;

Dados de segurança

Como na população geral, os pacientes chineses que receberam T-DM1 vs trastuzumabe apresentaram mais EAs de grau 3 (EA; 39,2% vs 4,1%), eventos adversos sérios (EASs; 19,6% vs 2%) e EAs levando à descontinuação do tratamento (27,5% vs 0). O EA de grau 3 mais comum no braço T-DM1 foi trombocitopenia (21,6%), mais frequente do que observado na população geral (5,7%). Hemorragia de grau 3 foi relatada em um paciente que recebeu T-DM1. Todas as trombocitopenias de grau 3 foram resolvidas até a data *cut-off*.

Conclusão

Os autores concluíram que o uso de T-DM1 foi associado a maior eficácia em comparação ao trastuzumabe em pacientes chineses. De forma consistente com os estudos prévios com pacientes asiáticos, T-DM1 foi associado com mais eventos adversos de grau 3 ou maior e eventos adversos que levaram à descontinuação, causados pelo aumento de casos de trombocitopenia.

APÊNDICE IV

Análise de qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da ferramenta *Risk Of Bias* (ROB) 2.0 da Cochrane para ensaios clínicos randomizados (72) e *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (73). A Tabela 9 mostra a avaliação geral do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados e a Tabela 10 mostra a caracterização da avaliação do risco de viés.

ROB 2.0

Os estudos e desfechos considerados foram:

von Minckwitz et al., 2019 (24)

Desfecho primário - Sobrevida livre de doença invasiva (ROB 2.0 avaliado com este desfecho)

Desfecho secundário – Eventos adversos graves

Mano et al., 2020 (69)

Desfecho primário - Sobrevida livre de doença invasiva

Huang et al., 2019 (70)

Desfecho primário - Sobrevida livre de doença invasiva

Evidências adicionais:

Conte et al., 2020 (71)

Desfecho primário - Alterações clinicamente relevantes nas escalas para avaliação da qualidade de vida: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30* (QLQ-C30) e *breast cancer module* (QLQ-BR23).

GRADE

Na avaliação do conjunto de evidências foram incluídos apenas os estudos completos que permitiram a avaliação na íntegra, sendo assim, foram excluídos os resumos de congressos. Também não foram avaliados os estudos das evidências adicionais, por não possuírem os desfechos de interesse. A Tabela 11 mostra a avaliação por meio do sistema GRADE para o estudo incluído na RSL.

von Minckwitz et al., 2019 (24)

Desfechos selecionados:

Sobrevida global;

Sobrevida livre de doença invasiva;

Eventos adversos (Grade ≥ 3).

Tabela 1. Avaliação geral do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (ROB 2.0).

ROB 2.0 Risco de viés de ensaios clínicos randomizados	von Minckwitz et al., 2019	Conte et al., 2020	Mano et al., 2020	Huang et al., 2020
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Domínio 3: Dados omissos (desfecho)	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado reportado	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto	Algumas preocupações
Risco geral de viés	Algumas preocupações	Alto	Alto	Alto

Classificação: ALTO risco de viés, BAIXO risco de viés, ALGUMAS PREOCUPAÇÕES.

Tabela 2. Caracterização da avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (ROB 2.0).

ROB 2.0 Risco de viés de ensaios clínicos randomizados	von Minckwitz et al., 2019 Artigo completo	Conte et al., 2020 Artigo completo	Mano et al., 2020 Resumo	Huang et al., 2020 Resumo
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	O processo de randomização e sequência de alocação estavam claramente descritos e foram adequados “Web-response system” e randomização em blocos. Apesar disso, o estudo não apresentou cegamento de alocação ou mascaramento.	O processo de randomização e sequência de alocação estavam claramente descritos e foram adequados “Web-response system” e randomização em blocos. Apesar disso, o estudo não apresentou cegamento de alocação ou mascaramento.	Processo de randomização considerado adequado pois menciona que se trata de análise interina do estudo fase 3 KATHERINE, previamente avaliado.	Processo de randomização considerado adequado pois menciona que se trata de análise interina do estudo fase 3 KATHERINE, previamente avaliado.
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Estudo de acordo com o protocolo (anexo artigo), apesar de estudo aberto, não parece haver desvio nas intervenções pretendidas. Análise por ITT. Dados avaliados por pesquisadores independentes.	Estudo de acordo com o protocolo (NCT01772472), apesar de estudo aberto, não parece haver desvio nas intervenções pretendidas. Análise com formulários validados para avaliação da qualidade de vida.	Esta análise de subgrupo não estava clara no protocolo. Análise por ITT. Dados avaliados por pesquisadores independentes.	Protocolo (NCT01772472) não menciona especificamente esta sub-análise para população chinesa. Estudo aberto, não parece haver desvio nas intervenções pretendidas.
Domínio 3: Dados omissos (desfecho)	Análise por ITT adequada. As perdas mencionadas parecem não afetar a avaliação final do desfecho primário.	Houve perdas nos diferentes períodos de acompanhamento, porém não parece que tenha desbalanceado os grupos, apesar de não estar claro as características basais no	Como se trata do resumo, não há dados completos de perdas, impedindo a avaliação completa deste domínio.	Como se trata do resumo, não há dados completos de perdas, impedindo a avaliação completa deste domínio.

		momento da avaliação do desfecho.		
Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho	Estudo aberto, não há avaliadores cegos, apesar disso há menção de equipe independente para avaliar os dados.	Desfecho validade para avaliação da qualidade de vida, porém a falta de mascaramento pode afetar o desfecho.	Estudo aberto, não há avaliadores cegos, apesar disso há menção de equipe independente para avaliar os dados (KATHARINE).	Estudo aberto, não há avaliadores cegos, apesar disso há menção de equipe independente para avaliar os dados (KATHARINE).
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado reportado	Apresentação dos resultados de acordo com o protocolo, estudo aberto, desfecho primário inclui múltiplas avaliações, porém conforme padronização aceita na literatura (definição do STEEP).	Apresentação dos resultados de acordo com o protocolo, estudo aberto, desfecho primário avaliado adequadamente.	Estudo aberto, desfecho primário inclui múltiplas avaliações. Resultado reportado parece incompleto considerando o método, se reporta principalmente os desfechos para grupo T-DM1.	Estudo aberto, desfecho primário inclui múltiplas avaliações, porém conforme padronização aceita na literatura (definição do STEEP) (KATHARINE).
Risco geral de viés	Algumas preocupações	Alto	Alto	Alto

Classificação: ALTO risco de viés, BAIXO risco de viés, ALGUMAS PREOCUPAÇÕES

Tabela 3. Avaliação do estudo incluído por meio do sistema GRADE.

Avaliação da certeza da evidência									
Nº Estudos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações *	Tamanho do efeito (IC 95%) Tamanho amostral (n) Trastuzumabe vs T-DM1	Certeza da evidência	Importância desfecho
Sobrevida global									
1**	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ¹	Nenhum	HR: 0.70 (IC95% 0,47 a 1,05 N= 1486	+++o moderado	Crítico
Sobrevida livre de doença invasiva									
1**	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Grave ²	Não grave	Grande magnitude de efeito	HR: 0.50 (IC95% 0,39 a 0,64) N= 1486	++++ alta	Importante
Eventos adversos (Grade ≥ 3)									
1**	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ³	Nenhum	Trastuzumabe vs T-DM1 15,4% vs 25,7% N=1460	+++o moderado	Importante

Legenda: * Outras considerações: Viés de publicação, tamanho do efeito, gradiente dose resposta, efeito residual de confundidores. ** Incluído apenas dados do estudo de von Minckwitz et al., 2019. ¹ intervalo de confiança cruza a nulidade, ²desfecho intermediário, ³ Eventos adversos mais frequentes no grupo T-DM1.

