

Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica de Mato Grosso

Parecer Técnico nº 05/2017

Título: Pertuzumabe no tratamento do câncer de mama metastático Her2+

Demandante: Roche

Dezembro, 2017

Parecer de resposta rápida para fins de incorporação no SUS estadual.

Sumário

1.Introdução	Erro! Indicador não definido.
2.Da tecnologia, registro e preço	Erro! Indicador não definido.
3.Questão de pesquisa	Erro! Indicador não definido.
4.Métodos	5
4.1.Critérios de inclusão e de seleção	5
4.2.Definição da estratégia e realização da busca.....	5
4.3.Seleção das evidências.....	7
4.4.Avaliação da qualidade das evidências.....	7
5.Evidências.....	8
6.Síntese dos resultados.....	15
7.Considerações da equipe técnica	
8.Conclusão	15
9.Referências	16
10.Identificação dos responsáveis pela elaboração	18
11.Declaração de potenciais conflitos de interesses dos responsáveis pela elaboração .	18

1. Introdução

Câncer de Mama

A neoplasia maligna mamária é um agravo que acomete homens e mulheres. No entanto, a partir dos 50 anos a maior incidência da doença é para o sexo feminino.¹ Conforme o Instituto Nacional do Câncer, a incidência de Câncer de mama para 2016 foi de 57.900 novos casos, sendo 710 para Mato Grosso e 220 para Capital (Cuiabá).²

O câncer mamário pode evoluir rapidamente ou não. Para um bom prognóstico é necessário um diagnóstico precoce e tratamento eficaz. A escolha do tratamento é dependente de diversos fatores, mas principalmente do estadiamento da doença e condição clínica do paciente.³

Os indivíduos acometidos de câncer que procuram o SUS são tratados integralmente através dos hospitais e clínicas credenciadas. Tais estabelecimentos devem oferecer suporte ao usuário que vai desde o diagnóstico, tratamento, a cuidados paliativos consoantes aos protocolos clínicos estabelecidos.³

Para o câncer de mama, novas drogas têm surgido no mercado farmacêutico como expectativa para o aumento de sobrevida e ou melhora da qualidade de vida. O medicamento pertuzumabe está inserido neste contexto e tem sido solicitado no SUS por seus pacientes.

Pertuzumab é utilizado em associação com trastuzumab ou trastuzumab + docetaxel e se destina a portadores de câncer de mama HER2 que é um tipo de neoplasia mais agressiva e menos responsiva a tratamentos convencionais.⁴

Para a elaboração deste parecer, buscas em importantes bases de dados em saúde foram realizadas para recuperação de evidências que avaliam a segurança e eficácia do pertuzumabe como *add-on* no tratamento de câncer de mama metastático HER2.

Ressaltamos que apesar de pertuzumabe ser utilizado em associação a trastuzumab e terapia convencional, esta equipe avaliou isoladamente o medicamento pertuzumabe, uma vez que o trastuzumabe é uma droga já incorporada na rede SUS e que deve estar disponível a seus pacientes.

2. Da tecnologia, registro⁴ e preço.⁵

O pertuzumabe é um agente antineoplásico registrado no Brasil desde o ano de 2013. Está indicado, em associação com trastuzumabe e docetaxel nos casos de câncer de mama HER2-positivo metastático, que não tenham recebido tratamento anterior com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença avançada. É indicado ainda para tratamento neoadjuvante do câncer de mama.

A posologia indicada é de: 1 frasco-ampola a cada 3 semanas.

O pertuzumabe sem associações é registrado na ANVISA da seguinte forma:

Nome da Empresa: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A

Nome comercial: Perjeta

Princípio ativo: Pertuzumab - **Registro:** 101000657

Apresentações: 420 mg solução para infusão intravenosa. Frasco-ampola x 14 ml; solução injetável.

Vencimento do registro: 05/2018

De acordo com a tabela de Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) o pertuzumab é comercializado sem associações com o seguinte preço para Mato Grosso (a um ICMS 17%):

- 420 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML; SOL. INJT. – R\$ 8.279,05

3. Questão de Avaliação

A questão da avaliação foi elaborada utilizando a estratégia PICOS com a seguinte estrutura:

P	Pacientes com câncer de mama metastático HER2+.
I	Pertuzumab
C	Trastuzumab em monoterapia ou trastuzumab + docetaxel
O	Mortalidade, sobrevida global e sobrevida livre de progressão.
S	Revisões sistemáticas com e sem metanálises.

4. Métodos

4.1. Critérios de inclusão e de seleção

Foram consideradas elegíveis para inclusão, revisões sistemáticas com meta-análise, cujo delineamento da avaliação, inclua pacientes com câncer de mama metastático HER2 positivo. Para os estudos considerados nenhuma restrição em relação a língua, país ou data de publicação foi imposta. A seleção da evidência priorizou os estudos mais recentes e com qualidade metodológica de maior score de acordo com o AMSTAR.

4.2. Definição da estratégia e realização da busca

A busca na literatura foi realizada nas bases de dados, MEDLINE (via Pubmed), The Cochrane Library e Lilacs, conforme estratégia baseada nos termos do acrônimo PICOS e apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas.

Base	Estratégia	Identificados	Selecionados
Pubmed (busca 1)	((("pertuzumab"[Supplementary Concept] and trastuzumab OR perjeta her)) AND ("Breast Neoplasms"[Mesh] ortumor , breast OR breast tumors OR breast tumor OR tumor, breast OR neoplasms, breast OR breast neoplasm OR neoplasm, breast OR breast cancer OR cancer, breast OR cancer of the breast OR mammary cancer OR cancer, mammary OR cancers, mammary OR mammary cancers OR malignant neoplasm of breast OR breast malignant neoplasm OR breast malignant neoplasms OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor OR breast malignant tumors OR cancer of breast OR breast carcinoma OR breast carcinomas OR carcinoma, breast OR carcinomas, breast OR mammary carcinoma, human OR carcinoma, human mammary OR	5	2

	carcinomas, human mammary OR human mammary carcinomas OR mammary carcinomas, human OR human mammary carcinoma OR mammary neoplasms, human OR human mammary neoplasms OR human mammary neoplasms OR neoplasm, human mammary OR neoplasms, human mammary OR mammary neoplasm, human)) AND metastasis		
Pubmed (busca 2)	((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR tumors, breast OR breast tumors OR breast tumor OR tumor, breast OR neoplasms, breast OR breast neoplasm OR neoplasm, breast OR breast cancer OR cancer, breast OR cancer of the breast OR mammary cancer OR cancer, mammary OR cancers, mammary OR mammary cancers OR malignant neoplasm of breast OR breast malignant neoplasm OR breast malignant neoplasms OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor OR breast malignant tumors OR cancer of breast OR breast carcinoma OR breast carcinomas OR carcinoma, breast OR carcinomas, breast OR mammary carcinoma, human OR carcinoma, human mammary OR carcinomas, human mammary OR human mammary carcinomas OR mammary carcinomas, human OR human mammary carcinoma OR mammary neoplasms, human OR human mammary mammary neoplasms OR human mammary neoplasms OR neoplasm, human mammary OR neoplasms, human mammary OR mammary neoplasm, human) AND systematic[sb])) AND (("pertuzumab"[Supplementary Concept] OR perjeta) AND systematic[sb])) AND ("Trastuzumab"[Mesh] OR herceptin AND systematic[sb]))	44	3
Cochrane Library	Tumors, Breast or Breast Tumors or Breast Tumor or Tumor, Breast or Neoplasms, Breast or Breast Neoplasm or	1	0

	Neoplasm, Breast or Breast Cancer or Cancer, Breast or Cancer of the Breast or Malignant Neoplasm of Breast or Breast Malignant Neoplasm or Breast Malignant Neoplasms or Malignant Tumor of Breast or Breast Malignant Tumor or Breast Malignant Tumors or Cancer of Breast or Breast Carcinoma or Breast Carcinomas or Carcinoma, Breast or Carcinomas, Breast or Mammary Neoplasms, Human or Human Mammary Neoplasm or Human Mammary Neoplasms or Neoplasm, Human Mammary or neoplasms, Human Mammary or Mammary Neoplasm, Human or Estratégia de busca da Cochrane: ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees #2 trastuzumab and pertuzumab or perpecta #3 #1 and #2		
Lilacs	pertuzumab AND trastuzumab AND breast neoplasm AND (collection:("06-national/BR" OR "05-specialized") OR db:("LILACS" OR "MEDLINE"))	2	0
TOTAL		52	5

4.3. Seleção das evidências

A busca de evidências realizada em 07/11/2017, inicialmente recuperou 52 estudos. Após fazer uma seleção com base na leitura dos títulos e resumos, 47 artigos foram excluídos por não serem relevantes ou não se adequarem ao objetivo proposto. Seis revisões sistemáticas foram selecionadas para compor esta revisão para uma resposta rápida, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança da pertuzumabe *add-on* no tratamento de câncer de mama metastático HER2.

4.4. Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) e estão apresentadas na Tabela 2.

5. Evidências^{6,7,8,9,10,11}

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2.

Estudo	Objetivo	Desfecho/Comparador	Resultados	Conclusão	Observações
Zhang X, Zhang XJ, Zhang TY, Yu FF, Wei X, Li YS, He J. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. BMC Cancer. 2014 Aug 28;14:625. doi: 10.1186/1471-407-14-625. Review. PubMed PMID: 25164542; PubMed Central PMCID: PMC4161893.	Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança da terapia dual anti-HER2 em comparação com a monoterapia. Desenho do estudo: Revisão sistemática. Amostra(n)= sete ensaios que recrutaram 2.609 pacientes.	Desfechos: resposta completa patológica (PCR), sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS) e eventos adversos. Comparadores: Estudos que considerou metástase: ertuzumab + trastuzumab + docetaxel (grupo de terapia dupla anti-HER2) ou trastuzumab + docetaxel + placebo (grupo controle) Ou trastuzumab + lapatinib vs trastuzumab	Resposta patológica completa (PCR) na terapia neoadjuvante: A taxa de pCR combinada foi de 54,8% (278 dos 508 pacientes, IC 95%, 0,46-0,63) no grupo de terapia dupla em comparação com 35,6% (442 dos 995 pacientes, IC 95%, 0,24-0,50) no grupo de monoterapia. Sobrevida livre de progressão (PSF) em câncer de mama metastático: O PFS médio foi de 18,7 meses no grupo de terapia anti-HER2 e 12,4 meses no grupo controle. A diferença na PFS foi significativa (HR, 0,69; IC 95%, 0,58-0,81; P <0,001). Sobrevida global (SO) em pacientes com câncer de mama metastático: benefício significativo no SO também foi observado em pacientes alocados ao grupo de tratamento de terapia anti-HER2 em comparação com indivíduos atribuídos ao grupo controle (HR, 0,66; IC 95% 0,52 - 0,84; p <0,001). Foram também observados benefícios semelhantes em PFS (HR, 0,69; IC 95%, 0,58-0,81) e OS (HR, 0,66; IC 95%, 0,52-0,84) com a terapia anti HER2 de trastuzumab + pertuzumab. Eventos adversos: O uso da terapia dupla anti-HER2 foi associado a um aumento nos AEs graves (RR, 1,22; IC 95%, 1,03-1,46; p = 0,024). Além disso, a terapia dupla anti-HER2 aumentou o risco de diarreia de grau 3-4 (RR, 1,64; IC 95%, 1,26-2,13; p <0,001), todos os graus de toxicidade dermatológica (RR, 1,41; IC 95%, 1,19 -1,68; p <0,001) e neutropenia febril (RR, 1,55; IC 95%; 1,08-2,23; p = 0,143). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois braços para neutropenia (RR, 0,99; IC 95%, 0,88-1,10; p = 0,645), toxicidade hepática (RR, 1,01; IC 95%; 0,66-1,55; p = 0,818); toxicidade dermatológica grau 3-4 (RR, 1,28; IC 95%, 0,73-2,23; p = 0,378), náuseas (RR, 1,04; IC	Esta revisão sistemática confirma o benefício de uma terapia direta controlada por HER2 em relação à monoterapia para o câncer de mama positivo a HER2. Na configuração metastática, a terapia dupla anti-HER2, em comparação com a monoterapia, demonstrou benefícios significativos para sobrevida global e sobrevida livre de progressão.	AMSTAR: score 8/11; 8/11 (não apresentou projeto a priori; lista de excluídos e conflito de interesse dos estudos incluídos).

			95%, 0,90-1,20; p = 0,597), ou fadiga (RR, 1,01; IC 95%, 0,86-1,19; p = 0,879). Toxicidade cardíaca: não houve diferença estatisticamente significativa no risco de insuficiência cardíaca entre a terapia dual anti-HER2 e a monoterapia (RR, 0,79; IC 95%, 0,23-2,68; p = 0,708)		
Koleva-Kolarova RG, Oktora MP, Robijn AL, Greuter MJW, Reyners AKL, Buskens E, de Bock GH. Increased life expectancy as a result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2017 Apr;55:16-25. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.001. Epub 2017 Feb 20. Review. PubMed PMID: 28288388.	Objetivo: avaliar a eficácia clínica de terapias específicas não hormonais (TTs)* em termos de aumento da sobrevida livre de progressão mediana (PFS) e sobrevida global (OS) em pacientes com câncer de mama metastático positivo ao receptor (MBC). * (trastuzumab, trastuzumab 20 emtansina, lapatinib, pertuzumab, bevacizumab, everolimus, palbociclib)	Desfechos: sobrevida global(SO); sobrevida livre de progressão(PSF). Tipo de estudo: revisão sistemática. Amostra: 9 estudos com n = 17,192 pacientes.	Sobrevivência livre de progressão - O índice de risco combinado foi de 0,74 (IC 95%: 0,71-0,77), indicando que os TTs melhoraram significativamente a PFS mediana em pacientes com MBC positivo ao receptor. O PFS médio para todos os estudos em pacientes com MBC positivo ao receptor foi de 9,0 meses para os braços TT e 5,7 meses para os braços do comparador. No geral, a aplicação de TT em pacientes com MBC positivo ao receptor adicionou 3,3 meses ao PFS mediana desses pacientes. Sobrevida global - O índice de risco combinado foi de 0,90, IC 95% (0,82-0,98), indicando que os TTs melhoraram significativamente o sistema operacional médio em pacientes com MBC positivo ao receptor. TT aumentou o sistema operacional médio com 12%. Em geral, os braços do estudo de investigação incluindo TTs mostraram sistema operacional médio mais longo do que as estratégias de comparação. O sistema operacional médio de todos os estudos em receptores-pacientes com MBC positivo foram 28,6 meses para os braços TT e 25,1 meses para os braços de comparação. A aplicação de TT em pacientes com MBC positivo ao receptor adicionou 3,5 meses à sua sobrevivência. A análise para o subgrupo de pacientes com doença de status HR de HER2-positiva e mista	As Hazard Ratio (HRs) estimadas mostram melhor eficácia de TTs em termos de PFS e SO melhorados em comparação com outras abordagens terapêuticas e, embora o ganho na PFS e no sistema operacional médio seja estatisticamente significativo, os números absolutos são pequenos (3,3 meses e 3,5 meses).	AMSTAR: 5/11; 6/11 (não apresentou um projeto a priori; a busca não foi abrangente; a literatura cinzenta não foi utilizada; não foi fornecida uma lista de excluídos; não foi avaliado o viés de publicação; nem o conflito de interesse dos estudos incluídos). Limitação: esse estudo usou dados publicados dos ECRs para reunir HRs e estimar a mediana e a gama de PFS e OS que poderia resultar em uma superestimação dos resultados como estudos com

			demonstraram que o uso de TTs adicionou 7.2 meses ao sistema operacional médio desses pacientes (HRs 0,89, IC 95% 0,77-1,02).		resultados desfavoráveis são menos frequentemente publicados.
Leung HWC, Leung JH, Chan ALF. Efficacy and safety of a combination of HER2-targeted agents as first-line treatment for metastatic HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2017 Nov 6;1-7. doi: 10.1080/14740338.2018.1394454. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29108432.	Objetivo: identificar quais regimes de combinação envolvendo agentes específicos de HER2 como terapia de primeira linha para câncer de mama metastático são mais eficazes e seguros. Desenho do estudo: metanálise de rede Amostra: N= 8 estudos (3976 pacientes), sendo 7 de fase III e 01 de fase I	Desfechos: -Desfecho primário: sobrevida global (SO); -Desfecho secundário: sobrevida livre de progressão (PFS) e eventos adversos. Para avaliações de segurança, foi utilizado a ameaça à vida $\geq$ Grade 3 eventos adversos graves, como neutropenia e diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Comparadores: nove regimes com HER2 com 9 comparações diretas e 28 comparações indiretas. Os estudos incluídos deveriam ter ao menos os seguinte regimes: T-DM1, LC (lapatinib), T (trastuzumab), Pe(pertuzumab), L (lapatinib), TDPe (pertuzumab plus trastuzumab e docetaxel), lapatinib + taxano, MTP(doxorubicina	Eficácia: metanálise de rede mostrou que apenas o trastuzumab e docetaxel plus pertuzumab (TDP) resultou em uma melhora estatisticamente significativa na SO e PFS em comparação com outros regimes de agente alvo. TDM-1 e TDM-1 mais pertuzumab mostrou eficácia insignificante para OS ou PFS. Sobrevida global: 0.1337; IC 95%: 0,0406-0,403; PFS foi 0,1226; IC 95%: 0,03906-0,4002). Segurança geral: demonstrou que TDP, TDM-1(T-DM1: trastuzumab emtansine) e TDM-1 plus pertuzumab apresentou menor risco de eventos adversos de grau 3 a 4 em comparação com outros regimes. Na análise de estratificação do sistema direto e comparação de rede indireta, TDM-1 e TDM-1 plus pertuzumab apresentou menos neutropenia de grau 3 a 4 em comparação com outros regimes de agentes alvo. Para a redução de cardiotoxicidade da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, TDM-1 e lapatinib plus taxane demonstrou significativamente menos risco quando comparado a outros agentes alvo. Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA): em termos de OS e PFS e descobriu que o TDP foi o melhor regime (SUCRA 0,9985) e que o paclitaxel foi o pior (SUCRA 0,0214) como uma primeira linha para câncer de mama metastático. SUCRA-TDP 0,9985; SUCRA TDM-1 0,6408	Com base nos resultados da meta-análise regimes de agentes como primeira linha para câncer de mama metastático (mBC) TDP (pertuzumab em combinação com trastuzumab e docetaxel) foi estatisticamente mais eficaz e associado a menos eventos adversos graves que outros regimes. TDM-1 e TDM-1 plus com pertuzumab mostrou eficácia insignificante em SO ou PFS	AMSTAR: 6/11; 6/11 (não incluiu projeto a priori, literatura cinzenta; não foi pesquisado viés de publicação; não foi fornecido lista de excluídos; não foi fornecido conflito de interesse dos estudos incluídos). Limitações: algumas evidências são indiretas; não foi fornecido o gráfico de metanálise com o número de eventos, o Odds ratio(OR). Entretanto foi fornecido o Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA)

		lipossomal plus trastuzumab e paclitaxel), T + V (trastuzumab plus vinorelbine), TPa (trastuzumab plus paclitaxel), ou TPaCa (trastuzumab e paclitaxel com carboplatina).			
Hao S, Tian W, Gao B, Jiang Y, Zhang X, Zhang S, Guo L, Zhao J, Zhang G, Hu C, Yan J, Luo D. Does dual HER-2 blockade treatment increase the risk of severe toxicities of special interests in breast cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget. 2017 Mar 21;8(12):19923-19933. doi: 10.18632/oncotarget.15252. PubMed PMID: 28199966; PubMed Central PMCID: PMC5386734.	Objetivo: investigar se aumenta o risco de toxicidades graves de interesses especiais em pacientes com câncer de mama. N=Um total de 11.941 pacientes com câncer de mama de 9 ensaios foram incluídos para análise. Desenho do estudo: revisão sistemática com metanálise.	Desfechos considerados: - eventos adversos totais; -insuficiência cardíaca congestiva; -fração de ejeção do ventrículo esquerdo. -diarreia. -erupções cutâneas; -toxicidade hepática.	A metanálise mostrou que o tratamento duplo de bloqueio HER2 aumentou significativamente o risco de diarreia grave (OR 2,52, p <0,001) e descontinuação do tratamento (OR 1,52, p= 0,014), mas não para erupções cutâneas graves (OR 1,06, p = 0,81), toxicidades hepáticas (OR 1,16, p = 0,28), insuficiência cardíaca congestiva-CHF (OR 1,46, p = 0,09), diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo-FEVE (OR 1,09, p = 0,40) e eventos adversos fatais-FAEs (OR 0,97, p = 0,91). Resultados semelhantes foram observados na análise de subgrupos de acordo com regimes anti-HER2 em termos de diarreia grave e descontinuação do tratamento. Além disso, o trastuzumab plus lapatinib aumentou significativamente o risco de declínio da FEVE em comparação com o lapatinib sozinho (OR 1,48, p= 0,002) Diarreia: Um total de 988 diarreias graves foram relatados nos ensaios; 557 em dupla anti-HER2 agente braços e 431 nos braços de controle, obtendo-se um OR de diarreia grave de (95% CI: 2,20-2,89, 2,52 P<0,001). A análise do subgrupo também constatou que o trastuzumab combinado com lapatinib aumentou significativamente o risco de diarreia severa em comparação com trastuzumab (OR 6,42, IC 95%: 5,29-7,79, p <0,001) ou lapatinib sozinho (OR 1,33, IC 95%: 1,14 -1,55, p <0,001, respectivamente), e pertuzumab combinado com	Nossa análise indicou que o tratamento duplo de bloqueio anti-HER2 aumentou significativamente o risco de desenvolver diarreia grave e descontinuação do tratamento em comparação com a monoterapia anti-HER2. Não foram evidências de um risco aumentado de eventos adversos fatais com o tratamento com duplo bloqueio HER2.	AMSTAR: 7/11;8/11 (não foi fornecido um projeto a priori, nem lista de estudos excluídos; a literatura cinzenta não foi utilizada; não foi apresentado o conflito de interesse dos estudos incluídos).

			trastuzumab também foi associado com um aumento significativo do risco de diarreia severa em comparação com trastuzumab sozinho (OR 2,03, IC de 95%: 1,50-3,15, p <0,001		
Yu Q, Zhu Z, Liu Y, Zhang J, Li K. Efficacy and Safety of HER2-Targeted Agents for Breast Cancer with HER2-Overexpression: A Network Meta-Analysis. PLoS One. 2015 May 20;10(5):e0127404. doi: 10.1371/journal.pone.0127404. eCollection 2015. PubMed PMID: 25993646; PubMed Central PMCID: PMC4439018.	Objetivo: avaliar o efeito da adição de agentes específicos de HER2 ao tratamento padrão e examina os efeitos colaterais. Amostra: N=21 ensaios, com dados para 11.276 participantes. Desenho do estudo: revisão sistemática com metanálise(comparações diretas e em rede)	Tratamentos comparados: T-DM1, LC (lapatinib), HC (trastuzumab), PEC (pertuzumab), LHC (lapatinib e trastuzumab) e PEHC (pertuzumab e trastuzumab). Desfechos: OSR (taxa de sobrevivência global) e ORR (taxa de resposta global); efeitos colaterais da erupção cutânea, FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo), fadiga e distúrbios gastrointestinais.	Em comparações cabeça a cabeça, para OSR, o regime de T-DM1 foi mais eficaz do que LC (OR 0,60 [IC 95% 0,39, 0,94]). Para ORR, o regime de T-DM1 foi mais efetivo do que LC (OR 0,59 [0,40, 0,85]) e PEC (OR 0,45 [0,18, 0,91]) e o regime de PEHC foi mais eficaz do que LC (OR 2,06 [1,29, 3,16]), HC (OR 1.85 [1.23, 2.67]), ou PEC (OR 3.04 [1.48, 5.60]).	O tratamento com T-DM1 ou pertuzumab em combinação com trastuzumab e docetaxel, superou outros regimes de tratamento e os efeitos do tratamento eram indistinguíveis em magnitude. Não encontramos diferença nos resultados entre os regimes LC, HC e LHC para o tratamento do câncer de mama HER2 +. Em termos de efeitos colaterais, a erupção cutânea foi mais associada ao regime de LHC do que os esquemas de PEHC, HC e T-DM1 e menos associada ao regime de PEHC do que o LC. Em nossa análise de rede, encontramos que os regimes de T-DM1 e PEHC eram potencialmente e igualmente como regimes de tratamento	AMSTAR: 7/11; 7/11(não forneceu lista de excluídos, nem um projeto a priori e nem tampouco o conflito de interesse dos estudos excluídos. Não foi usado literatura cinzenta)

				ideais de HER2 para tratamento de câncer de mama HER2 +.	
--	--	--	--	--	--

6. Síntese dos resultados

Os estudos incluídos apontam:

- ✓ O duplo bloqueio anti-HER2 aumentou significativamente o risco de desenvolver diarreia grave e descontinuação do tratamento em comparação com a monoterapia anti-HER2.
- ✓ Para terapia de duplo bloqueio anti-HER 2 a melhor combinação seria trastuzumab+ docetaxel + pertuzumab.
- ✓ A terapia dupla anti-HER2, em comparação com a monoterapia, demonstrou benefícios significativos para sobrevida global e sobrevida livre de progressão.
- ✓ Não foram identificadas evidências de um risco aumentado de eventos adversos fatais com o tratamento com duplo bloqueio HER2.

7. Considerações da equipe técnica

- Os estudos incluídos apresentaram resultados favoráveis para a intervenção nos quesitos de segurança e eficácia.
- O custo da intervenção e seu tratamento são altos.
- A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) já emitiu parecer técnico¹² com deliberação final favorável à incorporação da droga no SUS mediante a negociação de preço e em consonância com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas estabelecido pelo Ministério da Saúde.

8. Conclusão

Esta comissão NÃO recomenda a incorporação de pertuzumabe a nível estadual, uma vez que a deliberação final da CONITEC alcança o estado de Mato Grosso.

9. Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/INCA. Informações rápidas. [Internet]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama++
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/INCA. Incidência de câncer no Brasil. Estimativa 2016. Tabelas Mato Grosso e Cuiabá. [Internet]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=MT>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2013. 124 p.: il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 13). Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/cab13.pdf>
4. Bula do medicamento registrada na Anvisa [Internet]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24297822016&pIdAnexo=3978965. Acesso em: 13/12/2017.
5. Câmara de regulação - CMED secretaria executiva preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/lista_conformidade_gov_2017-11-21.pdf/6e53dc1e-fad9-4322-b80a-492db60fb5d8.
6. Zhang X, Zhang XJ, Zhang TY, Yu FF, Wei X, Li YS, He J. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. BMC Cancer. 2014 Aug 28;14:625. doi:10.1186/1471-4071-14-625. Review. PubMed PMID: 25164542; PubMed Central PMCID: PMC4161893.
7. Koleva-Kolarova RG, Oktora MP, Robijn AL, Greuter MJW, Reyners AKL, Buskens E, de Bock GH. Increased life expectancy as a result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2017 Apr;55:16-25. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.001. Epub 2017 Feb 20. Review. PubMed PMID: 28288388.
8. Leung HWC, Leung JH, Chan ALF. Efficacy and safety of a combination of HER2-targeted agents as first-line treatment for metastatic HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2017 Nov 6;1-7. doi: 10.1080/14740338.2018.1394454. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29108432.
9. Tian T, Ye J, Zhou S. Efeito do pertuzumab, trastuzumab e docetaxel em HER2-positivo cancro da mama metastático: uma meta-análise. Int J Clin Pharmacol Ther. 2017 Set; 55 (9): 720-727. doi: 10.5414 / CP202921. PubMed PMID: 28737130.

10. Hao S, Tian W, Gao B, Jiang Y, Zhang X, Zhang S, Guo L, Zhao J, Zhang G, Hu C, Yan J, Luo D. Does dual HER-2 blockade treatment increase the risk of severe toxicities of special interests in breast cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017 Mar 21;8(12):19923-19933. doi: 10.18632/oncotarget.15252. PubMed PMID: 28199966; PubMed Central PMCID: PMC5386734.
11. Yu Q, Zhu Z, Liu Y, Zhang J, Li K. Efficacy and Safety of HER2-Targeted Agents for Breast Cancer with HER2-Overexpression: A Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 May 20;10(5):e0127404. doi: 10.1371/journal.pone.0127404. eCollection 2015. PubMed PMID: 25993646; PubMed Central PMCID: PMC4439018.
- 12 .Relatório de incorporação da CONITEC. [Internet]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_Pertuzumabe_CA_Mama_Recomendacao.pdf

10. Identificação dos responsáveis pela elaboração

Condução do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e terapêutica

Elaboração e Revisão Técnica: Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Luisa Daige Marques e Maria do Carmo Souza.

11. Declaração de potenciais conflitos de interesses dos responsáveis pela elaboração

Declaramos não receber quaisquer tipos de benefícios ou vantagens (de ordem financeira ou não) de agentes econômicos interessados ou participantes da produção ou comercialização de produto farmacêutico, nem de Sociedades de Especialidades nem de Associações de Pacientes.