



Três anos de acompanhamento de um estudo de fase III comparando a eficácia e a segurança do trastuzumabe Herceptin e trastuzumabe Herzuma como adjuvante e neoadjuvante no câncer de mama inicial HER2+

Resumo elaborado com base na publicação:

Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. 3-year follow-up of a phase III trial comparing the efficacy and safety of neoadjuvant and adjuvant trastuzumab and its biosimilar CT-P6 in HER2 positive early breast cancer (EBC). European Society for Medical Oncology (ESMO) - September 27 - October 1, 2019: 190P.

Para informações completas, favor consultar o artigo na íntegra.

Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.



Três anos de acompanhamento de um estudo de fase III comparando a eficácia e a segurança do trastuzumabe Herceptin e trastuzumabe Herzuma como adjuvante e neoadjuvante no câncer de mama inicial HER2+

Resumo elaborado com base na publicação:

Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. 3-year follow-up of a phase III trial comparing the efficacy and safety of neoadjuvant and adjuvant trastuzumab and its biosimilar CT-P6 in HER2 positive early breast cancer (EBC). European Society for Medical Oncology (ESMO) – September 27 – October 1, 2019: 190P.

INTRODUÇÃO

Herzuma[®] (trastuzumabe) é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que tem como alvo a proteína HER2 (do inglês, *human epidermal growth factor receptor 2*).¹

Herzuma[®] possui uma sequência de aminoácidos idêntica e propriedades funcionais físico-químicas e *in vitro* altamente semelhantes ao trastuzumabe comparador.¹

O desfecho primário deste estudo de fase 3 (NCT02162667),² com a taxa de resposta patológica completa (pCR, do inglês *pathological complete response*), estava totalmente dentro da margem de equivalência predefinida.³

Segurança e eficácia no período de 1 ano,⁴ toxicidade cardíaca em uma média de 19 meses⁵ e eficácia e segurança no período de dois anos⁶ foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento.

Foram investigados os desfechos de eficácia a longo prazo (sobrevida livre de doença [SLD], sobrevivida global [SG]) e cardiotoxicidade) com um acompanhamento médio de três anos.¹

Herzuma[®] foi aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*), EMA (*European Medicines Agency*) e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) como um biossimilar ao medicamento de referência.

OBJETIVOS

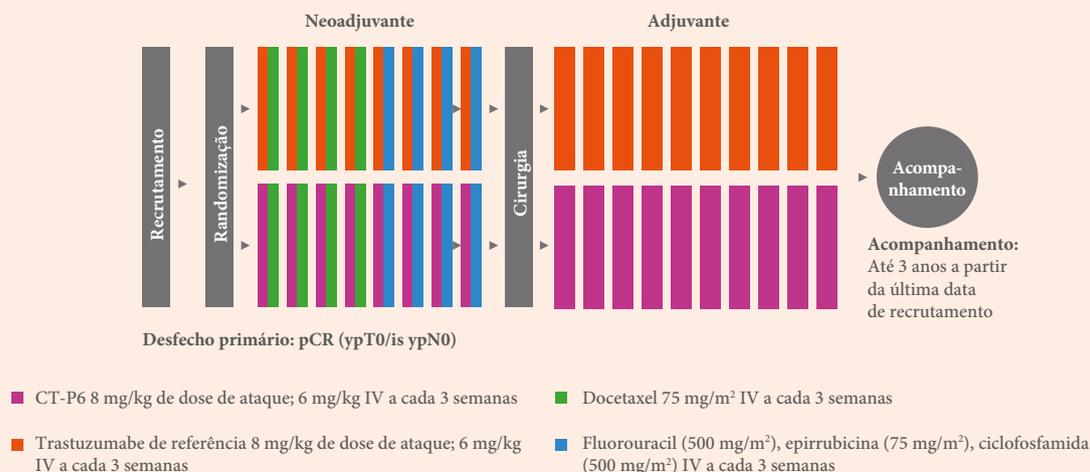
Além do desfecho primário de demonstração da equivalência terapêutica entre CT-P6 e RTZ determinada pela pCR (ypT0/is ypN0), o tempo até o evento foi analisado como desfecho secundário de eficácia e segurança cardíaca.¹

MATERIAIS E MÉTODOS

- Pacientes do sexo feminino com câncer de mama precoce HER2-positivo com:¹
 - Idade ≥ 18 anos;
 - Estágio clínico I-IIIa;⁷
 - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 55\%$;
 - Nenhuma doença cardíaca grave [Classe NYHA (*New York Heart Association*) ≤ 1 , sem histórico de insuficiência cardíaca congestiva];

- Receberam 8 ciclos de tratamento neoadjuvante em estudo com docetaxel e FEC (fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida) e até 1 ano (ou 10 ciclos) de monoterapia como tratamento adjuvante, com acompanhamento por até três anos a partir da última data de recrutamento.¹ **(Figura 1)**
- Os dados são apresentados a partir da data de corte, em 23 de outubro de 2018 (acompanhamento médio de 39 meses).¹

FIGURA 1. Desenho do estudo



pCR: *pathological complete response*, IV: intravenosa.

Adaptada de: Stebbing J, et al. *European Society for Medical Oncology (ESMO) – September 27 – October 1, 2019: 190P*¹

RESULTADOS

Disposição dos pacientes e características demográficas:¹

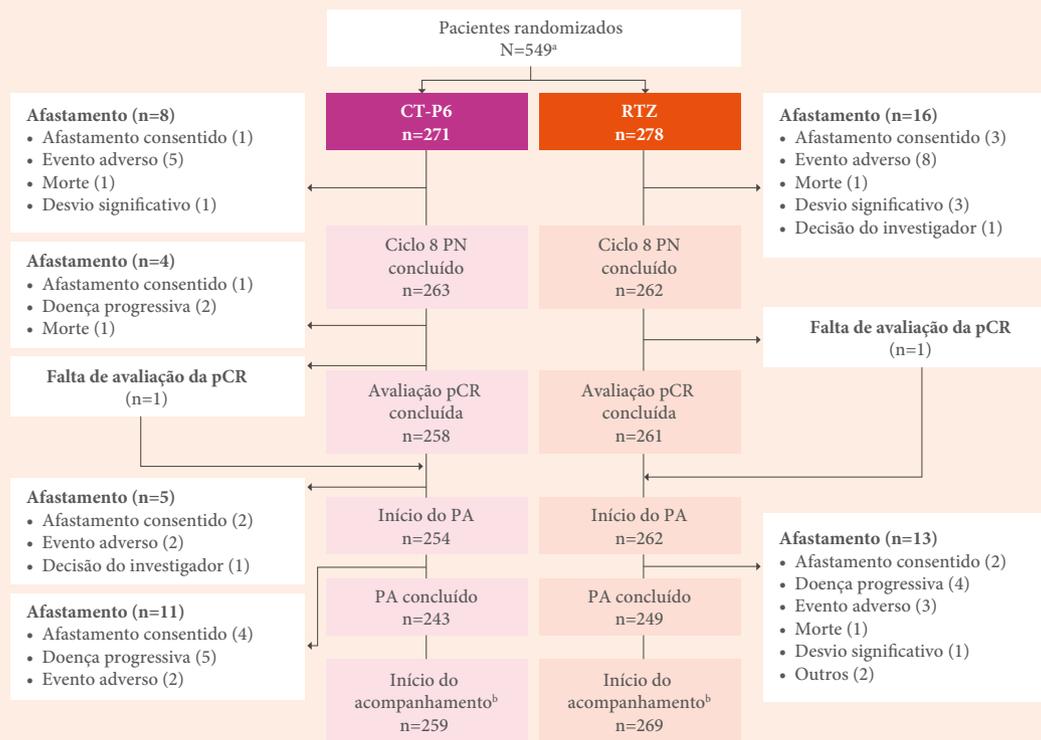
- Um total de 549 pacientes foi randomizado em 112 centros de 22 países (CT-P6=271; RTZ=278) e 492 pacientes completaram 1 ano de tratamento.
- Um total de 519 pacientes (CT-P6=258; RTZ=261) concluiu a avaliação de pCR.
- Um total de 528 pacientes (CT-P6=259; RTZ=269) iniciou o período de acompanhamento, independentemente da conclusão do tratamento. **(Figura 2)**
- As características dos pacientes foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. **(Tabela 1)**

EFICÁCIA

- O período médio de acompanhamento foi de 39,1 meses (CT-P6: 38,7 meses; RTZ: 39,6 meses).¹
- O tempo médio de SLD e SG ainda não foi atingido, no entanto, as curvas de Kaplan-Meier da SLD e da SG foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento.¹ **(Figura 3)**
- A proporção de eventos SLD e eventos SG foi comparável no conjunto PPS (do inglês, *per-protocol set*) e ITT (intenção de tratar).¹ **(Tabela 2)**

SLD: *Sobrevida Livre de Doença*/ SG: *Sobrevida Global*/ CT-P6: *trastuzumabe bioequivalente*/ RTZ: *trastuzumabe comparador*

FIGURA 2. Disposição dos pacientes



*Treze pacientes de um dos centros foram excluídos devido ao não cumprimento das boas práticas clínicas. ^bOs pacientes foram incluídos no período de acompanhamento pós-tratamento, independentemente da conclusão do tratamento, se não tivessem afastamento consentido. pCR: *pathological complete response*, RTZ: referência trastuzumabe; PN: período neoadjuvante; PA: período adjuvante.

Adaptada de: Stebbing J, et al. *European Society for Medical Oncology (ESMO) – September 27 – October 1, 2019: 190P*¹

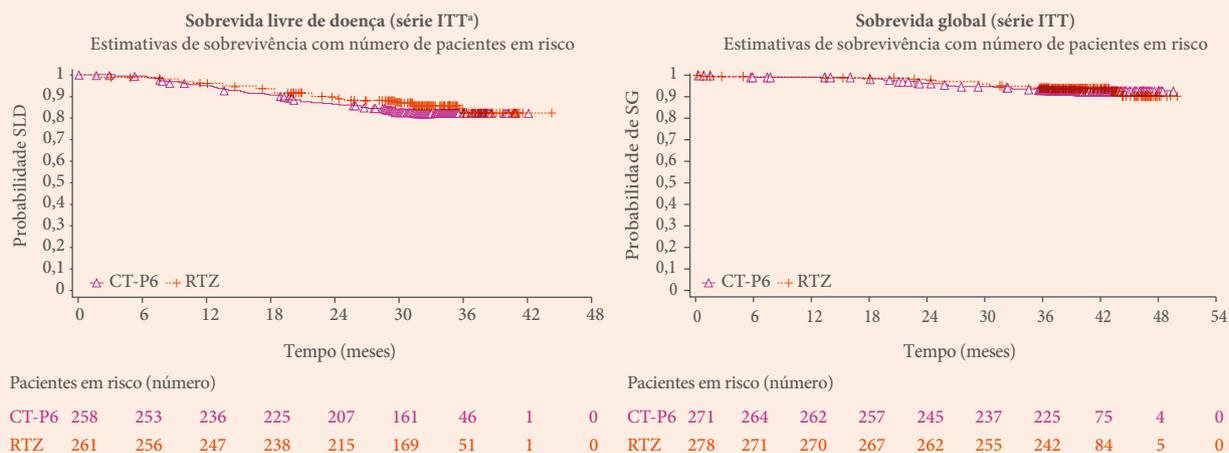
TABELA 1. Características dos pacientes

	Características, n (%)	CT-P6 (N=271)	RTZ (N=278)
Idade	Mediana (intervalo)	53,0 (24 - 78)	53,0 (22 - 74)
ECOG PS	0	239 (88,2)	250 (89,9)
	1	32 (11,8)	28 (10,1)
Estágio da doença	I	23 (8,5)	31 (11,2)
	IIa	75 (27,7)	86 (30,9)
	IIb	105 (38,7)	98 (35,3)
	IIIa	64 (23,6)	61 (21,9)
	IIIb ^a	1 (0,4)	0
	IIIc ^a	3 (1,1)	1 (0,4)
Nível hormonal	IV ^a	0	1 (0,4)
	Positivo ^b	160 (59,0)	162 (58,3)
	Negativo	111 (41,0)	116 (41,7)

^aDevido à inelegibilidade, 6 pacientes foram excluídos do protocolo. ^bSe o nível de estrogênio e/ou progesterona for positivo, o nível hormonal será positivo. RTZ: referência trastuzumabe; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*.

Adaptada de: Stebbing J, et al. *European Society for Medical Oncology (ESMO) – September 27 – October 1, 2019: 190P*¹

FIGURA 3. Gráfico de Kaplan-Meier de eficácia a longo prazo



*Apenas os pacientes submetidos à cirurgia estão inclusos na análise. SLD: sobrevida livre de doença; SG: sobrevida global; RTZ: referência trastuzumabe.

Adaptada de: Stebbing J, et al. *European Society for Medical Oncology (ESMO) – September 27 – October 1, 2019: 190P*¹

TABELA 2. Resumo dos desfechos de eficácia a longo prazo

	Série ITT*		PPS	
	CT-P6 (N=258)	RTZ (N=261)	CT-P6 (N=248)	RTZ (N=256)
Taxa SLD				
1 ano (IC de 95%)	0,95 (0,91 - 0,97)	0,96 (0,93 - 0,98)	0,95 (0,91 - 0,97)	0,96 (0,93 - 0,98)
2 anos (IC de 95%)	0,87 (0,82 - 0,90)	0,89 (0,85 - 0,93)	0,87 (0,81 - 0,90)	0,89 (0,85 - 0,92)
3 anos (IC de 95%)	0,83 (0,77 - 0,87)	0,83 (0,76 - 0,88)	0,82 (0,77 - 0,87)	0,82 (0,75 - 0,88)
Taxa de risco (IC de 95%)	1,23 (0,78 - 1,93)		1,23 (0,78 - 1,94)	
Valor de p	0,3807		0,3808	
Taxa SG				
1 ano (IC de 95%)	0,99 (0,97 - 1,00)	0,99 (0,97 - 1,00)	1,00 (1,00 - 1,00)	1,00 (0,97 - 1,00)
2 anos (IC de 95%)	0,97 (0,93 - 0,98)	0,98 (0,96 - 0,99)	0,98 (0,95 - 0,99)	0,98 (0,96 - 0,99)
3 anos (IC de 95%)	0,93 (0,90 - 0,96)	0,94 (0,90 - 0,96)	0,95 (0,91 - 0,97)	0,94 (0,90 - 0,96)
Taxa de risco (IC de 95%)	1,10 (0,57, 2,13)		0,87 (0,42 - 1,82)	
Valor de p	0,7710		0,7181	

*Apenas os pacientes submetidos à cirurgia estão inclusos na análise. PPS: *per-protocol set*; ITT: *intent-to-treat*; SLD: sobrevida livre de doença; RTZ: referência trastuzumabe; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global.

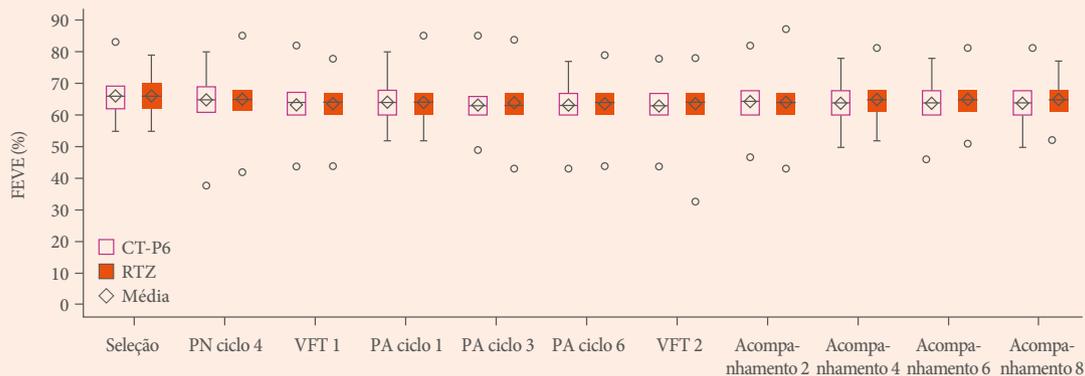
Adaptada de: Stebbing J, et al. *European Society for Medical Oncology (ESMO) – September 27 – October 1, 2019: 190P*¹

CARDIOTOXICIDADE

- O valor médio da FEVE foi mantido acima de 60% durante 1 ano de tratamento e período de acompanhamento.¹ **(Figura 4)**
- Sobre o pior valor global da FEVE, a maioria dos pacientes apresentou aumento, nenhuma alteração ou diminuição <10 pontos da linha de base.¹
- A diminuição significativa da FEVE foi semelhante entre os dois grupos de tratamento [9 (3,3%) pacientes no grupo de tratamento CT-P6 e 7 (2,5%) pacientes no grupo RTZ].¹
- Com exceção de 1 paciente que foi afastado devido a cardiomiopatia congestiva, todos os 15 pacientes não apresentaram sinais e sintomas.¹ **(Tabela 3)**

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FIGURA 4. Gráfico de caixa da fração média de ejeção do ventrículo esquerdo ao longo do tempo



FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PN: período neoadjuvante; VFT 1: primeira visita ao final do tratamento; PA: período adjuvante; VFT 2: segunda visita ao final do tratamento.

Adaptada de: Stebbing J, et al. *European Society for Medical Oncology (ESMO) – September 27 – October 1, 2019: 190P*.¹

TABELA 3. Resumo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, pior valor global

Visita Resultados	CT-P6 (N=271)	RTZ (N=278)
Linha de base		
Mediana	66,00	66,00
Variação	55,0 – 83,0	55,0 – 79,0
Global (pior valor pós-linha de base)		
Mediana	60,00	60,00
Variação	38,0 - 70,0	30,0 - 76,0
Aumento, nenhuma alteração, ou diminuição de <10 pontos da linha de base	184 (67,9%)	199 (71,6%)
Diminuição de ≥10 pontos	83 (30,6%)	73 (26,3%)
FEVE <50 e diminuição de ≥10 pontos	9 (3,3%)	7 (2,5%)

RTZ: referência trastuzumabe; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Adaptada de: Stebbing J, et al. *European Society for Medical Oncology (ESMO) – September 27 – October 1, 2019: 190P*.¹

SEGURANÇA CARDÍACA

- Os eventos adversos emergentes do tratamento de doenças cardíacas foram relatados como sendo semelhantes entre os dois grupos de tratamento.¹ (Tabela 4)

- Após a conclusão do tratamento de 1 ano, a segurança cardíaca foi tolerável. Durante o período de acompanhamento, foi relatado que <2% dos pacientes tiveram um evento adverso cardíaco (3 [1,1%] no grupo CT-P6 e 3 [1,1%] no grupo RTZ).¹

TABELA 4. Resumo dos eventos adversos cardíacos ao longo de 1 ano de tratamento e período de acompanhamento

Classe de órgão do sistema Termo preferido	CT-P6 (N=271)	RTZ (N=278)
Desordens cardíacas	32 (11,8%)	39 (14,0)
Relacionado	22 (8,1%)	24 (8,6%)
Grau 1	19 (7,0%)	16 (5,8%)
Grau 2	2 (0,7%)	7 (2,5%)
Grau 3	1 (0,4%)	0
Grau 5 ^a	0	1 (0,4%)
Não relacionado	14 (5,2%)	20 (7,2%)
Grau 1	9 (3,3%)	16 (5,8%)
Grau 2	5 (1,8%)	3 (1,1%)
Grau 4	0	1 (0,4%)
Cardiopatas relacionadas ≥1%		
Cardiomiopatia	1 (0,4%)	5 (1,8%)
Insuficiência da valva mitral	3 (1,1%)	4 (1,4%)
Palpitações	10 (3,7%)	8 (2,9%)
Taquicardia sinusal	2 (0,7%)	3 (1,1%)
Taquicardia	6 (2,2%)	5 (1,8%)

^aInfarto agudo do miocárdio. RTZ: referência trastuzumabe.

Adaptada de: Stebbing J, et al. *European Society for Medical Oncology (ESMO) – September 27 – October 1, 2019: 190P*.¹

CONCLUSÕES

- A eficácia a longo prazo em termos de SLD e SG foi comparável entre CT-P6 e RTZ.¹
- Além da equivalência de pCR, os resultados deste estudo apoiaram ainda mais a semelhança entre CT-P6 e RTZ por meio da SLD e SG.¹
- A CT-P6 foi consistentemente bem tolerada com um perfil de cardiotoxicidade semelhante ao da RTZ por longo período (mais de três anos) de acompanhamento.¹

Referências bibliográficas:

1. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. 3-year follow-up of a phase III trial comparing the efficacy and safety of neoadjuvant and adjuvant trastuzumab and its biosimilar CT-P6 in HER2 positive early breast cancer (EBC). European Society for Medical Oncology (ESMO) – September 27 – October 1, 2019. 190P.
2. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety Evaluating Study of CT-P6 in Her2 Positive Early Breast Cancer. Identifier: NCT02162667. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02162667>. Acesso em: 26 dez. 2019.
3. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):917-28.
4. Esteva FJ, Baranau Y, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. *Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl_5): v43-v67. 10.1093/annonc/mdx362. ESMO 2017: Abstract 152PD.
5. Esteva FJ, Chung HC, Royce ME, Lee SY, Lee SJ, Stebbing J. Cardiotoxicity in 1 year of treatment with reference trastuzumab and its biosimilar candidate CT-P6 in HER2 positive early stage breast cancer (EBC) patients. SABCS 2017: Abstract P5-20-14.
6. Esteva FJ, Lee S, Yu S, Kim M, Kim N, Stebbing J. 24 months results from a double-blind, randomized phase III trial comparing the efficacy and safety of neoadjuvant then adjuvant trastuzumab and its biosimilar candidate CT-P6 in HER2 positive early breast cancer (EBC). SABCS 2018: Abstract P6-17-03.
7. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. Seventh Edition, 2010. American Joint Committee on Cancer. Springer New York Dordrecht Heidelberg London.

Material elaborado e produzido pela Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

© EUROPA PRESS
Produção editorial: Europa Press
Tiragem: 0.000 exemplares
12500_BIO_BRA_GAB_v3


europa press
Jornalista responsável: Pedro S. Erramouspe

COPYRIGHT 2020
Desenho: Europa Press
Empresa responsável:
Europa Press Comunicação

HERZUMA® (trastuzumabe). INDICAÇÕES: HERZUMA® é indicado para tratamento de câncer de mama metastático, câncer de mama inicial e câncer gástrico avançado. **CONTRAINDICAÇÕES:** HERZUMA® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** o perfil de segurança do HERZUMA® foi semelhante ao do produto de referência. Reações graves relacionadas à infusão de trastuzumabe incluem: dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária. Foram relatados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrado pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória. Pacientes tratados com Herzuma® apresentam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção cardíaca assintomática. Esses eventos foram observados em pacientes que receberam trastuzumabe em monoterapia ou em combinação com taxano após regimes quimioterápicos com antraciclina. Se as antraciclinas forem utilizadas, a função cardíaca do paciente deve ser monitorada cuidadosamente. HERZUMA® e antraciclina não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento do câncer de mama metastático ou para o tratamento adjuvante. Foi observado em pacientes com câncer de mama inicial, aumento na incidência de eventos cardíacos sintomáticos e assintomáticos, quando trastuzumabe foi administrado após quimioterapia com antraciclina. Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com HERZUMA® concomitantemente com antraciclina deve ser usada com cautela e somente em pacientes que nunca receberam quimioterapia. Ao administrar HERZUMA® a um paciente com hipersensibilidade conhecida ao álcool benzílico mesmo deve ser reconstituído com água para injeção, e somente uma dose por frasco-ampola de HERZUMA® deve ser usada. **Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.** Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. A lactação deve ser evitada durante a terapia com HERZUMA®. Nos estudos clínicos, pacientes idosos não receberam doses reduzidas de HERZUMA®. A segurança e a eficácia de HERZUMA® em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas. A insuficiência renal não afeta a biodisponibilidade de trastuzumabe e não foram realizados estudos específicos em populações de pacientes com insuficiência hepática. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com HERZUMA® em humanos. Não foram observadas interações clinicamente significativas entre HERZUMA® e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos. As concentrações de paclitaxel e doxorrubicina (e os seus principais metabólitos 6- α hidroxipaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não foram alteradas na presença de trastuzumabe. Não foram observadas alterações nas concentrações de trastuzumabe na presença de paclitaxel e doxorrubicina. **REAÇÕES ADVERSAS:** nasofaringite, faringite, sinusite, rinite, infecção urinária, anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia, neutropenia, alteração do peso, perda do apetite, insônia, tontura, cefaleia, parestesia, hipoestesia, disgeusia, lacrimejamento, conjuntivite, diminuição da fração de ejeção cardíaca, linfedema, dispneia, epistaxe, tosse, náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, dispepsia, constipação, estomatite, eritema, rash, alopecia, síndrome da disestesia palmo plantar, artralgia, mialgia, astenia, fadiga, pirexia, toxicidade ungueal, entre outros. As reações relacionadas à infusão, tais como calafrios e/ou febre, dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória, foram observadas em todos os estudos clínicos com trastuzumabe. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** É obrigatório avaliar o status HER2 antes de iniciar a terapia com HERZUMA®. **Câncer de mama:** uso semanal: dose de ataque inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corpóreo, administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos. A dose semanal de manutenção recomendada de HERZUMA® é de 2 mg/kg de peso corpóreo. Uso a cada três semanas: dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Nos estudos clínicos o paclitaxel ou o docetaxel foi administrado no dia seguinte à primeira administração de trastuzumabe e imediatamente após as doses subsequentes. **Câncer gástrico:** Uso a cada três semanas: dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Duração do tratamento: pacientes com câncer de mama metastático e pacientes com câncer gástrico avançado devem ser tratados com HERZUMA® até progressão da doença. Pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados por um ano ou até a recidiva da doença. Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de reconstituído, deve ser diluído com soro fisiológico para infusão intravenosa. Antes de aberto, HERZUMA® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C). O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação. A solução reconstituída com a água bacteriostática para injeção fornecida é estável durante 28 dias, quando conservada sob refrigeração entre 2 e 8°C. Se for utilizada água estéril para injeção para reconstituir o conteúdo do frasco-ampola de 440 mg, a solução deve ser utilizada imediatamente e qualquer porção não utilizada descartada. A solução reconstituída não deve ser congelada. **APRESENTAÇÕES:** HERZUMA® 440 mg: um frasco-ampola multidose com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão via intravenosa, acompanhado de um frasco com 20 mL de solução para reconstituição (água bacteriostática para injeção). 150 mg: um frasco-ampola de dose única com 150 mg de pó liofilizado para solução injetável para infusão via intravenosa. **USO ADULTO. INFUSÃO VIA INTRAVENOSA. USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS: 1.9216.0002. Farm. Resp. Kyung Hee Chang - CRF-SP nº91750. Data de revisão: 24/06/2019. "Para maiores informações, consulte a bula completa do produto." SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. VPS00**

HERZUMA® É CONTRAINDICADO A PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA AO TRASTUZUMABE OU A QUALQUER OUTRO EXCIPIENTE DA FÓRMULA. NÃO FORAM OBSERVADAS INTERAÇÕES CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE HERZUMA® E A MEDICAÇÃO UTILIZADA CONCOMITANTEMENTE NOS ESTUDOS CLÍNICOS. TRASTUZUMABE PODE AUMENTAR A EXPOSIÇÃO GLOBAL DE UM METABÓLITO DA DOXORRUBICINA, A D7D; ENTRETANTO, A BIOATIVIDADE DO D7D E O IMPACTO CLÍNICO DO AUMENTO DESSE METABÓLITO NÃO SÃO CLAROS.



SERVIÇO DE INFORMAÇÕES BIOMM
0800-0572466
WWW.BIOMM.COM

