

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Trastuzumab emtansina

N.º Registo	Nome Comercial	Forma Farmacéutica/Dosagem/ Apresentação/	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5586151	Kadcyla	Pó para concentrado para solução para perfusão, 100 mg Frasco para injetáveis - 1 unidade - 5 ml	*	*	Roche Registration, Ltd

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 22/novembro/2016

Data de autorização de utilização: 28/outubro/2016

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 Imunomoduladores

Código ATC: L01XC Monoclonal antibodies

Indicações Terapêuticas constantes do RCM:

Kadcyla, em monoterapia, está indicado no tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado irrissecável ou metastizado, previamente submetidos a tratamento com trastuzumab e um taxano, isoladamente ou em associação. Os doentes deverão:

- Ter recebido terapêutica anterior para a doença localmente avançada ou metastizada, ou
- Ter desenvolvido doença recorrente durante ou no prazo de seis meses após conclusão da terapêutica adjuvante.”

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas

(vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Não se encontra abrangida a utilização de Kadcyla em 3ª linha e posteriores.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://www.infarmed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O trastuzumab emtansina (T-DM1) demonstrou Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) face à associação de fármacos selecionada como alternativa comparadora: lapatinib com a capecitabina. O fármaco trastuzumab emtansina demonstrou ter VTA em doentes com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado irresssecável ou metastizado, previamente submetido a tratamento com trastuzumab e um taxano, isoladamente ou em associação. Não foi demonstrada evidência robusta que suporte a utilização do trastuzumab emtansina em 3^a linha e posteriores, ficando assim a sua utilização restrita a 2.^a linha.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento, assim como os resultados do impacto orçamental resultantes da introdução deste medicamento no arsenal terapêutico, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O trastuzumab emtansina é um conjugado anticorpo-fármaco que inclui o trastuzumab (T) ligado ao agente citotóxico maitansina (DM1). Uma vez que o anticorpo é dirigido ao recetor HER2 que está sobre-expresso nas células do cancro da mama, o conjugado dirige o citotóxico para as células cancerosas.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	<p>Lapatinib, comprimidos, 250mg + Capecitabina comprimidos 500 mg</p> <p><u>Critérios utilizados na escolha do comparador:</u></p> <p>Em doentes com doença avançada ou metastática em progressão após tratamento prévio nesse contexto com trastuzumab (TZ), um dos tratamentos <i>standard</i> é com lapatinib + capecitabina, com indicação aprovada e avaliada para contexto similar</p> <p>Outras possíveis hipóteses equacionadas:</p> <ul style="list-style-type: none">- TZ + lapatinib: indicação para doentes com recetores hormonais negativos- As associações TZ + capecitabina ou TZ + vinorelbina: têm também utilização na prática clínica. Estas associações não foram consideradas porque ou não têm avaliação prévia (TZ+lapatinib) ou não têm indicação aprovada (TZ + capecitabina e TZ + vinorelbina)
Valor terapêutico acrescentado	<p><u>Estudo EMILIA (T-DM1 em comparação com lapatinib mais capecitabina):</u></p> <p>O estudo EMILIA avaliou o efeito do trastuzumab emtansina em monoterapia em</p>

doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado irrissecável ou metastizado, previamente submetido a tratamento com trastuzumab e um taxano (paclitaxel ou docetaxel), isoladamente ou em associação, e que tivessem um estado de performance, medido pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), de 0 ou 1. Trata-se de um estudo randomizado, sem ocultação. Foram incluídos 991 doentes, que foram aleatoriamente alocados, na relação de 1:1, a 3,6 mg/kg de T-DM1 intravenoso cada 21 dias (495 doentes), ou a 1250 mg por dia oral de lapatinib mais 1000 mg/m² de 12 em 12 horas nos dias 1 a 14 de cada ciclo de tratamento de 21 dias (496 doentes). Os critérios de inclusão foram progressão (durante ou após o tratamento mais recente para doença localmente avançada ou doença metastática ou no prazo de 6 meses após o tratamento para doença em estadio precoce) de cancro da mama HER2 positivo, irrissecável, localmente avançado, ou metastático. Os critérios de exclusão incluíram tratamento prévio com T-DM1, lapatinib ou capecitabina; neuropatia periférica de grau 3 ou maior (de acordo com o National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versão 3.0); metástases sintomáticas no sistema nervoso central ou tratamento para estas metástases nos dois meses anteriores à randomização; e história de insuficiência cardíaca congestiva ou de arritmia grave requerendo tratamento.

Os end points primários foram a sobrevivência global (SG), sobrevivência livre de progressão (SLP), avaliada por revisão independente, e segurança.

Os end points secundários incluíram a SLP (avaliada pelo investigador), taxa de resposta (TR) objetiva, a duração da resposta, e o tempo até à progressão de sintomas. A resposta objetiva foi determinada de acordo com o RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) modificado por uma revisão independente dos doentes que apresentavam doença mensurável basalmente;

As características demográficas e clínicas estavam aparentemente equilibradas entre os dois grupos, sem problemas relevantes de perdas para *follow up* (*attrition*). Trinta e nove por cento (39%) dos doentes (191 doentes) nos 2 grupos tinham feito mais do que um regime quimioterapêutico prévio (terceira linha e posteriores).

A SG, avaliada na segunda análise interina, quando se verificavam 331 mortes (149 no grupo T-DM1 e 182 no grupo lapatinib mais capecitabina) das 632 mortes previstas, mostrou um aumento significativo com o T-DM1 em relação ao comparador (mediana da SG: T-DM1 30,9 meses; lapatinib mais capecitabina 25,1 meses; HR 0,68; IC96% 0,55 a 0,85; p<0,001).

As taxas de sobrevivência estimadas a 1 ano foram de 85,2% (IC95% 82,0 a 88,5)

no grupo T-DM1 e 78,4% (IC95% 74,6 a 82,3) no grupo lapatinib mais capecitabina. As taxas de sobrevivência estimadas a 2 anos foram de 64,7% (IC95% 59,3 a 70,2) no grupo T-DM1 e 51,8% (IC95% 45,9 a 57,7) no grupo lapatinib mais capecitabina.

A SLP avaliada por revisão independente, avaliada na primeira análise interina, quando se verificavam 569 PFS das 508 PFS previstos, foi mais elevada com o T-DM1 do que com o comparador: A mediana da sobrevivência com T-DM1 9,6 meses; com lapatinib mais capecitabina 6,4 meses; (HR 0,65; IC95% 0,55 a 0,77; $p < 0,001$).

Basalmente tinham doença mensurável 786 de 991 doentes (79,3%): 397 doentes (80%) no grupo T-DM1 e 389 doentes (78%) no grupo controlo. O rácio de resposta objetiva foi mais elevado no grupo T-DM1 (43,6%; IC95% 38,6 a 48,6) do que no grupo lapatinib-capecitabina (30,8%; IC95% 26,3 a 35,7; $P < 0,001$) e a mediana de duração a resposta foi mais longa (12,6 vs 6,5 meses). O tempo até uma redução de 5 pontos ou mais no questionário FACT-B TOI foi maior no grupo T-DM1 do que no grupo lapatinib-capecitabina (7,1 vs 4,6 meses; HR 0,80; IC95% 0,67 a 0,95; $P = 0,012$).

Mais doentes no grupo lapatinib-capecitabina do que no grupo T-DM1 necessitaram de uma redução da dose (lapatinib 27,3%; capecitabina 53,4%; T-DM1 16,3%). Na população de segurança, 37 de 488 doentes (7,6%) interromperam tratamento com lapatinib, 46 de 488 doentes (9,4%) interromperam tratamento com capecitabina, e 29 de 490 doentes (5,9%) interromperam tratamento com T-DM1 por eventos adversos. Eventos adversos de grau 3 ou 4 relacionados com o tratamento ocorreram em 57% dos doentes tratados com lapatinib-capecitabina e em 40,8% dos doentes tratados com lapatinib-capecitabina e em 15,5% dos doentes tratados com T-DM1. Cinco mortes foram atribuídas a eventos adversos que ocorreram no período de 30 dias após a última dose da droga de estudo: 4 no grupo lapatinib-capecitabina e 1 no grupo T-DM1.

Estudo TH3RESA (T-DM1 em comparação com tratamento à escolha do médico):

O estudo TH3RESA avaliou o efeito do trastuzumab emtansina em monoterapia em doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado irrissecável ou recorrente ou metastizado, previamente submetido a tratamento com trastuzumab e lapatinib por doença avançada e um taxano (paclitaxel ou docetaxel) em qualquer contexto, e apresentassem progressão da doença documentada pelo investigador após tratamento com 2 ou mais regimes dirigidos

para o HER2 (3^a linha e posteriores). Foram incluídos doentes que tivessem um estado de performance, medido pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), de 0 a 2. Trata-se de um estudo randomizado, sem ocultação. Foram incluídos 602 doentes, que foram aleatoriamente alocados, na relação de 2:1, a 3,6 mg/kg de T-DM1 intravenoso cada 21 dias (404 doentes), ou tratamento à escolha do médico (198 doentes). Os doentes alocados a tratamento à escolha do médico receberam uma terapêutica sistémica aprovada de acordo com a prática local à discrição do investigador e de acordo com as necessidades de cada doente. Não foi permitido neste grupo *best supportive care* isoladamente, incluindo radioterapia paliativa na ausência de terapêutica sistémica.

Os critérios de inclusão foram doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado irressecável ou recorrente ou metastizado, previamente submetido a tratamento com trastuzumab e lapatinib por doença avançada e um taxano (paclitaxel ou docetaxel) em qualquer contexto, e apresentassem progressão da doença documentada pelo investigador após tratamento com 2 ou mais regimes dirigidos para o HER2 (3^a linha e posteriores). Critérios de exclusão incluíram tratamento prévio com T-DM1, lapatinib ou capecitabina; neuropatia periférica de grau 3 ou maior (de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 3.0); metástases sintomáticas no sistema nervoso central ou tratamento para estas metástases nos dois meses anteriores à randomização; e história de insuficiência cardíaca congestiva ou de arritmia grave requerendo tratamento.

Os end points primários foram a SG e a SLP avaliadas pelos investigadores na população *intention-to-treat* (todos os doentes randomizados independentemente de terem ou não recebido tratamento).

Os end points secundários foram avaliados pelo investigador e incluíram a resposta objetiva, a duração da resposta objetiva, a sobrevivência a 6 meses e 1 ano, e segurança. A resposta objetiva foi determinada de acordo com o RECIST.

As características demográficas e clínicas estavam aparentemente equilibradas entre os dois grupos, sem problemas relevantes de perdas para *follow up* (*attrition*). Trinta e nove (39%) por cento dos doentes (78 doentes) no grupo à escolha do investigador e 33% (131 doentes) no grupo T-DM1 tinham feito uma a três linhas de tratamento prévio; trinta e três por cento dos doentes (65 doentes) no grupo à escolha do investigador e 37% (149 doentes) no grupo T-DM1 tinham feito quatro a cinco linhas de tratamento prévio; e 28% por cento dos doentes (55 doentes) no grupo à escolha do investigador e 30% (122 doentes) no grupo T-DM1 tinham feito

mais de cinco linhas de tratamento prévio. Setenta e cinco (75%) por cento no grupo T-DM1 e 76% no grupo controlo apresentam envolvimento de doença visceral. A população de segurança incluiu 403 doentes (dos 404 aleatorizados) no grupo T-DM1 e 184 (dos 198 aleatorizados) no grupo controlo.

As taxas de sobrevivência estimadas a 6 meses foram de 90,9% (IC95% 87,8 a 94,0) no grupo T-DM1 e 78,3% (IC95% 71,5 a 85,2) no grupo controlo. As taxas de sobrevivência estimadas a 1 ano foram de 68,6% (IC95% 59,9 a 77,3) no grupo T-DM1 e 56,9% (IC95% 42,2 a 71,6) no grupo controlo.

A SLP avaliada pelos investigadores, avaliada na primeira análise interina, quando se verificavam 348 PFS, foi mais elevada com o T-DM1 do que com o comparador: mediana da sobrevivência com T-DM1 6,2 meses (IC95% 5,59 a 6,87); com a terapêutica à escolha do investigador 3,3 meses (IC95% 2,89 a 4,14); HR 0,528; IC95% 0,422 a 0,661; $p < 0,0001$).

Basalmente tinham doença mensurável 508 de 602 doentes (84,4%): 345 doentes (85%) no grupo T-DM1 e 163 doentes (82%) no grupo controlo. O rácio de resposta objetiva foi mais elevado no grupo T-DM1 (108/345 doentes; 31%) do que no grupo controlo (14/163; 9%); diferença 22,7% (IC95% 16,2 a 29,2; $p < 0,0001$). A mediana de duração a resposta foi de 9,7 meses (IC95% 6,6 a 10,5) no grupo T-DM1 mas não tinha ainda sido atingida no grupo controlo.

Eventos adversos de grau 3 ou 4 relacionados com o tratamento ocorreram em 130 de 403 doentes (32%) dos doentes tratados com T-DM1 e em 80 de 184 (43%) no grupo controlo. Eventos adversos graves ocorreram em 74 de 403 doentes (18%) no grupo T-DM1 e em 38 de 184 doentes (21%) no grupo controlo. Eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento ocorreram em 27 de 403 doentes (7%) no grupo T-DM1 e em 20 de 184 doentes (11%) no grupo controlo.

Qualidade da evidência submetida

T-DM1 em comparação com lapatinib mais capecitabina (estudo EMILIA):

O estudo EMILIA apresentou apenas os resultados de uma análise interina preliminar, e que a SG foi avaliada quando se verificavam 331 mortes das 632 mortes previstas. Com esta análise precoce, tal como nos casos de interrupção precoce do estudo por benefício, é provável que se traduza num resultado sobrestimado. A qualidade global do estudo foi classificada como moderada devido a tratar-se de uma análise interina realizada quando apenas tinham ocorrido cerca de metade das mortes estimadas inicialmente como necessárias. Por *outcome*, classificou-se a qualidade da evidência como moderada para a SG e SLP, e como

baixa para todos os outros *outcomes*.

TDM1 em comparação com tratamento à escolha do médico (estudo TH3RESA):

O estudo TH3RESA apresentou apenas os resultados de uma análise interina preliminar, e a sobrevida global foi avaliada quando se verificavam apenas 105 mortes das 492 mortes previstas. Com esta análise precoce, tal como nos casos de interrupção precoce do estudo por benefício, é provável que resulte num resultado sobrestimado. A qualidade global do estudo foi classificada como baixa devido a tratar-se de uma análise interina realizada quando apenas tinham ocorrido cerca de 20% das mortes estimadas inicialmente como necessárias. Por *outcome*, classificou-se a qualidade da evidência como baixa para a SG e SLP e eventos adversos grau 3 e 4, e como muito baixa para eventos adversos graves.

Baseado no estudo EMILIA, verifica-se uma vantagem de 5,8 meses na SG, sobre o regime comparador (lapatinib mais capecitabina), sem agravamento da segurança, o que é relevante em contexto de 2ª linha. Considera-se a evidência clínica da eficácia do trastuzumab emtansina como terapêutica de 2ª linha mas em 3ª linha e posteriores a evidência é menos robusta. Considerando que 61% dos doentes no estudo EMILIA receberam tratamento com T-DM1 em 1ª ou 2ª linha, e 36% receberam o tratamento em segunda linha, enquanto no estudo TH3RESA 0% receberam T-DM1 em 2ª linha, considerou-se o estudo EMILIA como o único relevante para a presente avaliação (eficácia e segurança como terapêutica de 2ª linha). No estudo EMILIA nenhum dos doentes apresentava um estado de performance ECOG 2, que, na prática clínica, é provável representem uma percentagem importante.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Trastuzumab emtansina vs lapatinib em associação com capecitabina As medidas de consequências principais foram os anos de vida ganhos e os anos de vida ajustados à qualidade.
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade, custo-utilidade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto

orçamental, que foram considerados aceitáveis tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ESMO guidelines
- Krop IE et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:689-699
- Loff, José Francisco. "Avaliação económica de trastuzumab emtansina no tratamento do cancro da mama HER2 positivo localmente avançado irressecável ou metastizado". phiStat. 22 de dezembro de 2014 [não publicado].
- Resumo das características do medicamento (RCM)
- ROR-SUL, Incidência, Sobrevivência e Mortalidade de todos os tumores na população portuguesa adulta na região sul de Portugal no ano 2007. Edição 2014
- ROR-SUL, Incidência, Sobrevivência e Mortalidade de todos os tumores na população portuguesa adulta na região sul de Portugal no período 2008/2009. Edição 2014
- Swain SM et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer; *N Engl J Med* 2015;372:724-73.
- Verma S et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791