

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## KADCYLA (TRASTUZUMAB EMTANSINA)

“Tratamento em monoterapia, no tratamento em 3ª linha ou posteriores de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado irresssecável 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.”

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

15/07/2020

---

Kadcyla (Trastuzumab emtansina)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 15/07/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Trastuzumab emtansina

**Nome do medicamento:** Kadcyla

**Apresentações:**

1 frasco contendo 100 mg de pó para concentrado para solução para perfusão – n.º de registo 5586151

1 frasco contendo 160 mg de pó para concentrado para solução para perfusão – n.º de registo 5586169

**Titular da AIM:** Roche Registration, Ltd.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kadcyla (Trastuzumab emtansina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento em monoterapia, em 3ª linha ou posteriores, de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado irressecável 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.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado do trastuzumab emtansina, quando utilizado em 3ª linha ou posteriores, nos doentes com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado irressecável ou metastizado, previamente submetido a tratamento com trastuzumab e um taxano, isoladamente ou em associação, quando comparado com tratamento à escolha do investigador em contexto de 3ª linha ou posteriores.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Kadcyla no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, 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.

---

### 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro da mama é o tumor mais frequente nas mulheres e, é o segundo com maior mortalidade, após o cancro de pulmão, correspondendo a cerca de 14% das mortes por cancro. Na União Europeia, o cancro da mama é uma causa importante de morbilidade e mortalidade. De acordo com as estimativas do IARC-WHO, verificaram-se na UE em 2012, 458 337 novos casos e 131 259 mortes por cancro da mama, que correspondem a uma taxa de 92,8 e 23,1 por 100 000 habitantes, respetivamente. As taxas de incidência e mortalidade deste cancro variam muito na UE. Em Portugal, verificou-se na população feminina uma taxa de incidência de 85,6 por 100 000 habitantes em 2012 (6088 novos casos), uma taxa de mortalidade de 18,4 (1570 mortes) e taxa de prevalência de um ano (one-year prevalence) de 114,8 (5440 casos).

O cancro da mama invasivo é classificado de acordo com a sua extensão (estadio) em cancro da mama em estadio precoce, localmente avançado ou metastático. O cancro da mama em estadio precoce é aquele que está confinado à mama e gânglios linfáticos da axila. Uma pequena proporção dos casos de cancro da mama é diagnosticada em estádios avançados, quando o tumor possui grandes dimensões na mama ou, mesmo, se pequeno, ultrapassou os limites do próprio órgão para estruturas anatómicas vizinhas, mas sem disseminação à distância. Assume a designação de cancro da mama metastizado quando a doença progride para órgãos distantes, sendo os locais mais comuns de metastização os pulmões, fígado, cérebro ou ossos.

Aproximadamente 18 a 20% dos cancros da mama apresentam uma amplificação do gene do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico (HER2 – tirosina cinase transmembranar), que está associado a um aumento da proliferação celular, invasão tumoral, progressão regional e à distância do tumor, e consequentemente, a um fenótipo mais agressivo e com pior prognóstico. O tratamento com o anticorpo monoclonal IgG1 anti-HER2 (trastuzumab) em combinação com a quimioterapia de primeira linha aumenta de forma significativa a sobrevivência livre de progressão e sobrevivência em doentes com cancro de mama avançado e com amplificação do gene HER2. No entanto, aproximadamente 50% dos doentes com cancro da mama metastático HER2 positivo apresentam progressão da doença nos

## Kadcyla (Trastuzumab emtansina)

primeiros 12 meses de tratamento e, aproximadamente, 50% não vivem além de 3 anos. A adição de lapatinib, um agente anti-HER oral à capecitabina demonstrou aumentar o tempo até à progressão em doentes previamente tratados com trastuzumab, antraciclinas e taxanos num ensaio de fase III, tornando-se uma estratégia standard no tratamento deste grupo de doentes. Contudo, este regime não é isento de toxicidade e neste ensaio não foi demonstrado o aumento da sobrevivência global.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O trastuzumab emtansina (T-DM1) é um fármaco conjugado que incorpora as propriedades anti tumorais do trastuzumab, enquanto agente anti-HER2, com a atividade citotóxica do agente anti microtúbulos DM1 através de um ligando estável. Esta conjugação permite que o T-DM1 seja “entregue” especificamente nas células que sobre expressam HER2, aumentando assim o índice terapêutico e minimizando a exposição do tecido normal.

O mecanismo de ação do T-DM1 resulta de ambos os princípios ativos que o constituem, trastuzumab e DM1.1 O trastuzumab liga-se ao subdomínio IV do domínio extracelular do HER2, assim como aos recetores Fcγ e ao complemento C1q. Adicionalmente, inibe a clivagem proteolítica do domínio extracelular do recetor HER2, inibe a sinalização intracelular, resultando na apoptose, e é um mediador da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC) no cancro da mama que sobre expressa o HER2. O DM1, o componente citotóxico do T-DM1, liga-se à tubulina, inibindo a sua polimerização e provocando a paragem do ciclo de divisão celular na fase G2/M, levando ulteriormente à apoptose celular. Os resultados dos doseamentos in vitro da citotoxicidade mostram que DM1 é 20-200 vezes mais potente do que os taxanos e os alcaloides da vinca.

O medicamento em avaliação vem preencher uma lacuna terapêutica. Atualmente, a monoterapia com trastuzumab é o único regime terapêutico aprovado em terceira e posteriores linhas de tratamento do cancro da mama HER2-positivo loco regionalmente avançado irressecável ou metastizado. Não existe, assim, um padrão para seleccionar terapias para terceiras e posteriores linhas de tratamento.

A dose recomendada de trastuzumab emtansina é de 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada como uma perfusão intravenosa, de 3 em 3 semanas (ciclos de 21 dias). Os doentes devem ser tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 - População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
1. Doentes com cancro da mama avançado (localmente avançado irrissecável e/ou metastizado) Her2 positivo, previamente submetidos a tratamento com trastuzumab e um taxano, que tenham recebido terapêutica anterior para a doença localmente avançada ou metastática: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tratamento com pelo menos 2 regimes anti HER2 e taxano</li> <li>– Tratamento incluindo trastuzumab (<math>\pm</math> pertuzumab) e taxano</li> </ul>	Trastuzumab emtansina	1. Terapêutica anti Her2 com quimioterapia TZ + QT (vinorelbina; capecitabina)  2. Terapêutica anti Her2 com hormonoterapia TZ + HT (tamoxifeno, inibidor da aromatase $\pm$ agonistas LHRH)  3. Quimioterapia isolada Vinorelbina, gemcitabina, capecitabina, antraciclina
2. Doentes com cancro da mama avançado (localmente avançado irrissecável e/ou metastizado) Her2 positivo, previamente submetidos a tratamento com trastuzumab e um taxano, que tenham recebido terapêutica anterior para a doença localmente avançada ou metastática: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tratamento com pelo menos 2 regimes anti HER2 e taxano</li> <li>– Tratamento incluindo trastuzumab, lapatinib e taxano</li> </ul>	Trastuzumab emtansina	1. Terapêutica anti Her2 com quimioterapia TZ + QT (vinorelbina; capecitabina)  2. Terapêutica anti Her2 com hormonoterapia TZ + HT (tamoxifeno, inibidor da aromatase $\pm$ agonistas LHRH)  3. Quimioterapia isolada Vinorelbina, gemcitabina, capecitabina, antraciclina

### 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 2 - *Outcomes* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
<b>Medidas de Eficácia</b>	
Sobrevida global	crítico
Sobrevida livre de progressão	importante
Qualidade de vida	crítico
<b>Medidas de Segurança</b>	
Taxa de eventos adversos	importante
Taxa de eventos adversos graves	crítico
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	crítico
Taxa de abandono por toxicidade	crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudos incluído na análise

Estudo TH3RESA -3

Estudo de fase 3, sem ocultação, multicêntrico e randomizado, que avaliou a eficácia e a segurança do trastuzumab emtansina (T-DM1), quando comparado com tratamento à escolha do investigador.

### Critérios de inclusão e exclusão

Neste ensaio os doentes foram aleatorizados num ratio de 2:1 para receber tratamento com T-DM1 (3,6 mg/Kg) ou tratamento à escolha do investigador. Foi realizado em 602 doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo avançado, tratados previamente com 2 ou mais linhas com terapias anti-Her2 (tratamento com trastuzumab e lapatinib por doença avançada e um taxano em qualquer contexto) e com progressão da doença. Os fatores de estratificação foram a região de mundo do centro de ensaio (Estados Unidos, Europa Ocidental e outros), o número de esquemas quimioterapêuticos prévios (2 a 3 *versus* superior a 3), e envolvimento da doença (*visceral versus* não visceral).

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 (3ª linha e posteriores). A progressão da doença tinha de ocorrer durante regimes contendo lapatinib e trastuzumab, com pelo menos 6 semanas de tratamento com cada um dos agentes, exceto nos casos em que existiu intolerância ao lapatinib. A progressão da doença tinha de ocorrer 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 estadió precoce.

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.

## Kadcyla (Trastuzumab emtansina)

Os doentes receberam trastuzumab emtansina na dose de 3,6 mg/kg por via intravenosa cada 21 dias, ou uma terapêutica sistémica à escolha do investigador de acordo com as necessidades de cada doente e com a prática local. Não foi permitido no grupo de doentes com terapêutica à escolha do investigador *best supportive care* isoladamente, incluindo radioterapia paliativa na ausência de terapêutica sistémica. Aumentos no intervalo de administração, reduções da dose ou suspensão do tratamento com trastuzumab emtansina por toxicidade estavam previstas por protocolo. O tratamento continuou até que se observasse progressão da doença ou se verificasse um nível inaceitável de efeitos tóxicos. A partir de setembro de 2012, foi permitido o *cross over* para tratamento com trastuzumab emtansina aos doentes que apresentassem doença progressiva que estavam no grupo com terapêutica à escolha do investigador.

Os *end points* primários foram a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliadas pelos investigadores na população *intention-to-treat* (todos os doentes randomizados independentemente de terem ou não recebido tratamento). PFS foi definida como o tempo desde a randomização até à progressão ou à morte de qualquer causa. A progressão foi avaliada de acordo com o RECIST versão 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). A sobrevivência global foi avaliada como o tempo desde a data da randomização até à morte.

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 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

O estudo estimou necessitar incluir 600 doentes para ter um poder de 80% para detetar um *hazard ratio* para PFS 0,65 com T-DM1 em relação ao comparador, com um alfa (*two-sided*) de 0,005, e um *hazard ratio* para morte de 0,76 com T-DM1 em comparação com o comparador, com um alfa (*two-sided*) de 0,045.

No caso do PFS, estava previsto realizar a análise primária quando todos os doentes estivessem incluídos e após 324 eventos avaliados pelo investigador. No caso da mortalidade global, estava previsto fazer uma primeira análise na mesma altura da análise primária do PFS e quando 330 mortes fossem atingidas, e uma análise final quando se atingissem 492 mortes. As análises foram corrigidas para a multiplicidade.

## Kadcyla (Trastuzumab emtansina)

Foram randomizados 602 doentes, dos quais 404 doentes foram tratados com T-DM1 e 198 doentes receberam tratamento à escolha do investigador. Na altura da análise final encontravam-se ainda em tratamento 17 doentes no grupo do T-DM1 e 1 no grupo do tratamento à escolha do investigador (Figura 1)

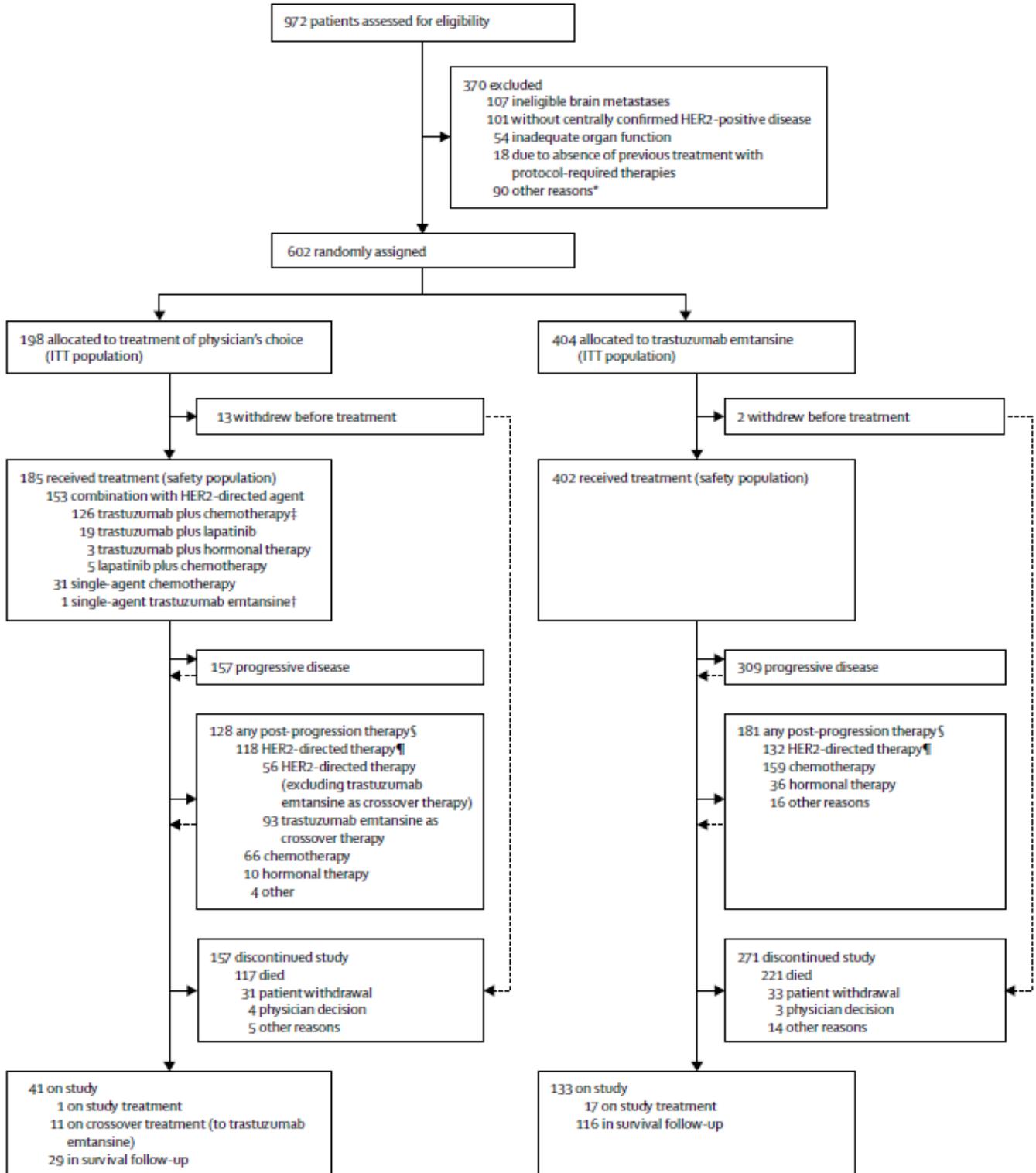


Figura 1 – Estudo TH3RESA

## Kadcyla (Trastuzumab emtansina)

As características basais foram bem equilibradas entre ambos os grupos (Tabela 3).

	Physician's choice (n=198)	Trastuzumab emtansine (n=404)
Age (years)	54 (28-85)	53 (27-89)
Age group		
<65 years	164 (83%)	345 (85%)
65-74 years	28 (14%)	46 (11%)
≥75 years	6 (3%)	13 (3%)
World region		
USA	48 (24%)	99 (25%)
Western Europe	85 (43%)	171 (42%)
Other	65 (33%)	134 (33%)
Race		
White	161 (81%)	325 (80%)
Asian	24 (12%)	57 (14%)
Other*	13 (7%)	22 (5%)
ECOG performance status†		
0	82 (41%)	180 (45%)
1	101 (51%)	200 (50%)
2	15 (8%)	22 (5%)
ER or PR positive or both	103 (52%)	208 (51%)
Visceral disease involvement	150 (76%)	302 (75%)
Disease extent at study entry		
Metastatic	187 (94%)	391 (97%)
Unresectable locally advanced or recurrent	11 (6%)	13 (3%)
Number of previous regimens (excluding hormonal) for advanced breast cancer‡		
Median (range)	4 (1-19)	4 (1-14)
≤3	78 (39%)	131 (33%)
4-5	65 (33%)	149 (37%)
>5	55 (28%)	122 (30%)
Previously treated asymptomatic brain metastasis	27 (14%)	40 (10%)

Tabela 3 – Características basais dos doentes no estudo TH3RESA

A tabela 4 apresenta as terapêuticas à escolha do investigador realizadas.

	Physician's choice (n=185)
<b>Treatment category</b>	
Single-agent trastuzumab emtansine	1 (<1%)*
Combination with HER2-directed agent	153 (83%)
Trastuzumab plus chemotherapy	126 (68%)
Trastuzumab plus lapatinib	19 (10%)
Trastuzumab plus hormonal therapy	3 (2%)
Lapatinib plus chemotherapy	5 (3%)
Single-agent chemotherapy	31 (17%)
<b>Chemotherapy agents†</b>	
Vinorelbine	59 (32%)
Gemcitabine	29 (16%)
Eribulin	16 (9%)
Paclitaxel	16 (9%)
Docetaxel	10 (5%)
Other	32 (17%)

Tabela 4 – Terapêuticas à escolha do investigador do estudo TH3RESA

## Kadcyla (Trastuzumab emtansina)

Na altura da análise final da sobrevida global tinham efetuado crossover 93 (47%) dos doentes do tratamento à escolha do investigador para o grupo do trastuzumab emtansina.

A sobrevida global foi avaliada na altura da primeira análise interina, quando se verificavam 105 mortes (61 no grupo T-DM1 e 44 no grupo controlo) das 492 mortes previstas, e mostrou uma melhoria sem significado estatístico com o T-DM1 em relação ao comparador (*hazard ratio* para morte 0,552; IC95% 0,369 a 0,826;  $p=0,0034$  [sem significado estatístico quando ajustado para multiplicidade]).

Na segunda análise interina, efetuada quando se verificavam 338 mortes (221 no grupo T-DM1 e 117 no grupo controlo) o T-DM1 aumentou significativamente a SG mediana (22,7 meses [95% CI 19,4–27,5] versus 15,8 meses [13,5–18,7] no grupo controlo; HR 0,68 (95% CI 0,54–0,85;  $p=0,0007$ ) (Figura 2).

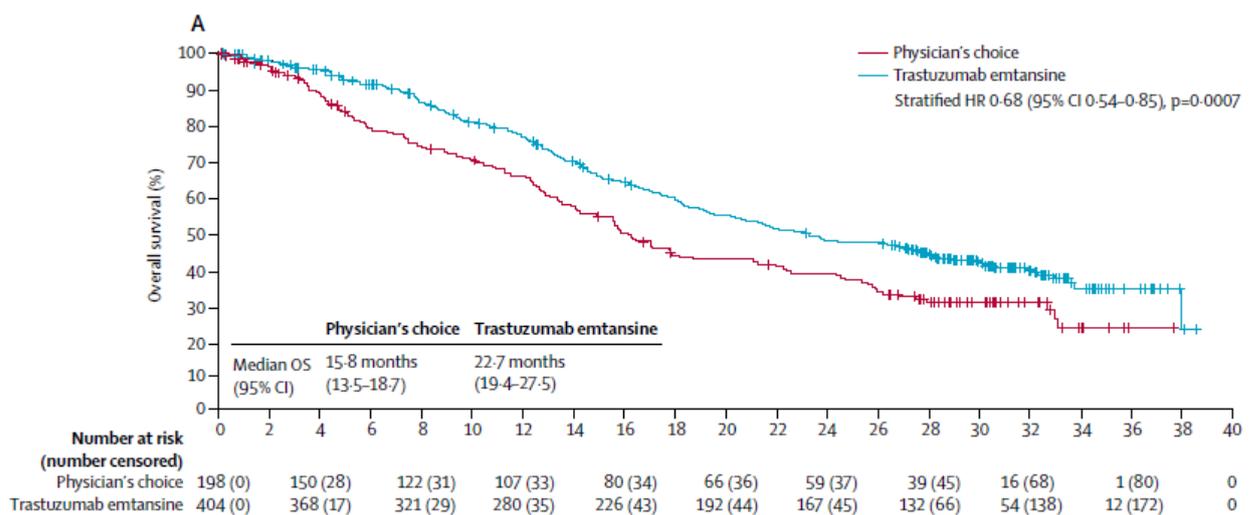


Figura 2 – Sobrevida global da população ITT do estudo TH3RESA

Foi efetuada uma análise de sensibilidade *post-hoc* na qual os doentes eram censurados na altura de *crossover* do tratamento à escolha do investigador para o grupo do trastuzumab emtansina que mostrou resultados consistentes com os anteriores (Figura 3).

# Kadcyla (Trastuzumab emtansina)

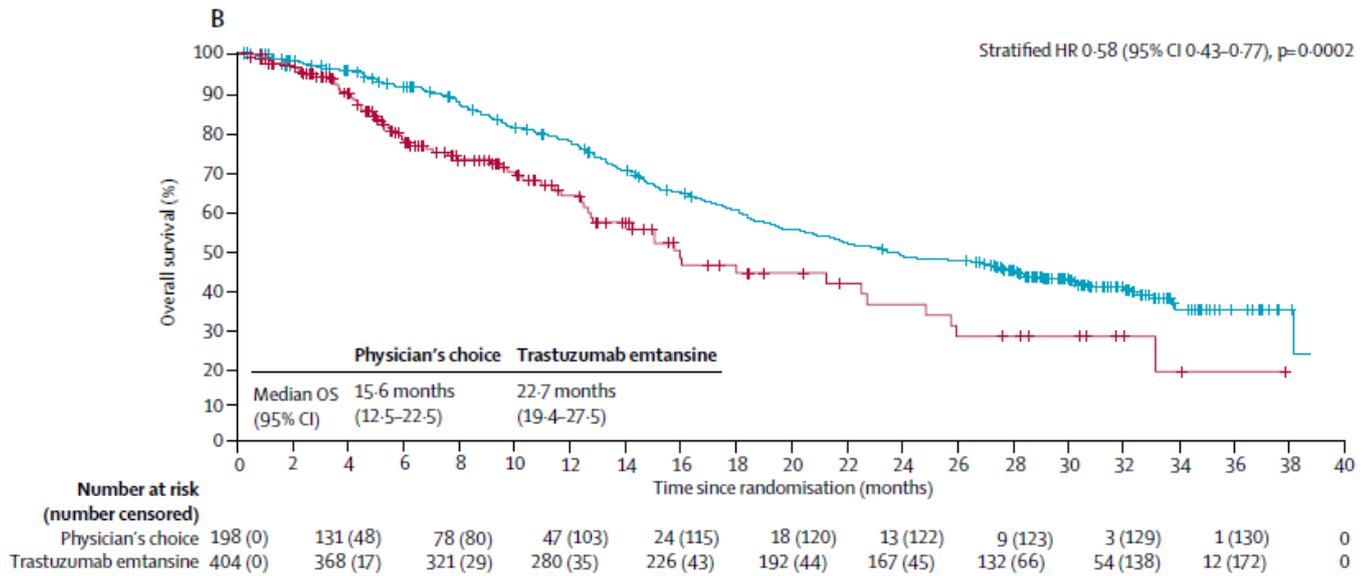


Figura 3 – Análise de sensibilidade da sobrevida global na qual os doentes eram censurados na altura de *crossover* do tratamento à escolha do investigador para o grupo do trastuzumab emtansina do estudo TH3RESA

Foi efetuada também uma análise da sobrevida global por subgrupos (Figura 4).

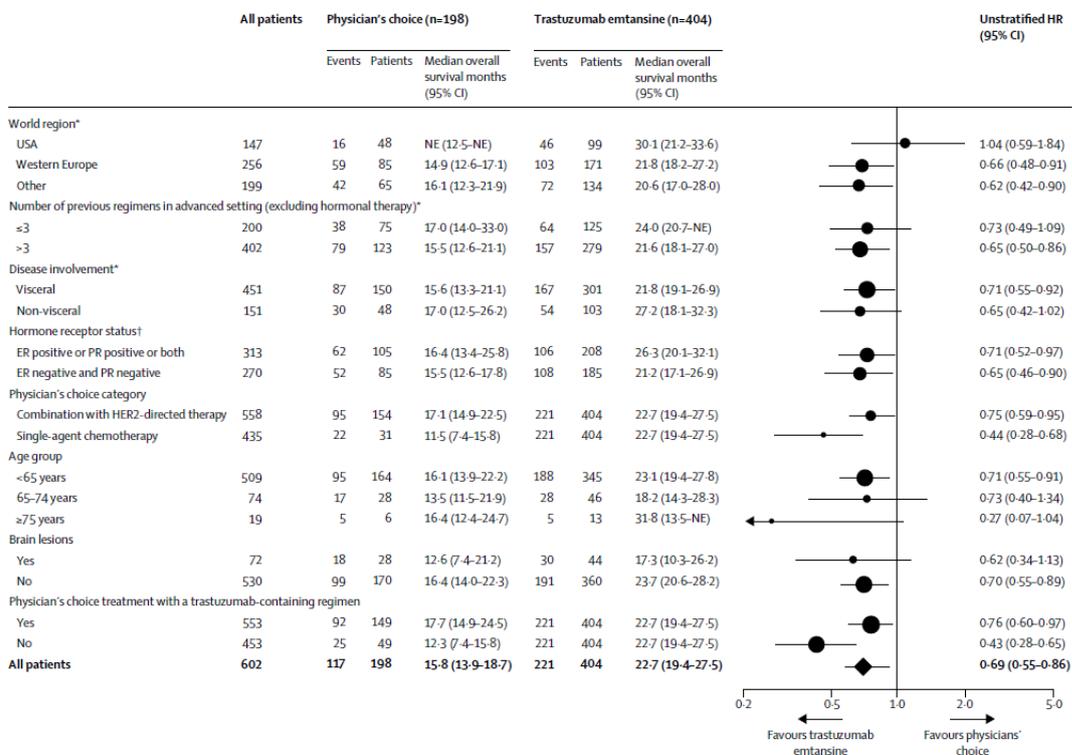


Figura 4- Sobrevida global de acordo com os vários subgrupos no estudo TH3RESA

## Kadcyla (Trastuzumab emtansina)

A sobrevida livre de progressão 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;  $p < 0,0001$ ) (Figura 5).

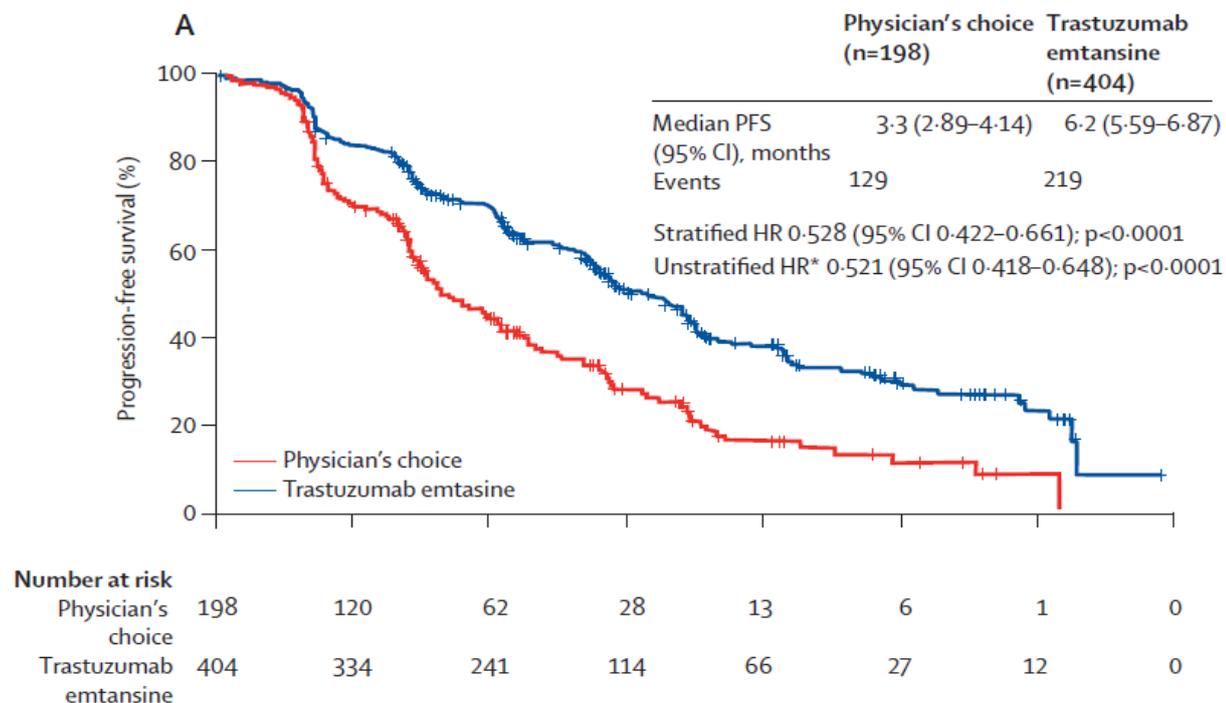


Figura 5 – PFS determinada do estudo TH3RESA

Basalmente tinham doença mensurável 508 de 602 doentes (84,4%): 345 doentes (85%) no grupo T-DM1 e 163 doentes (82%) no grupo controlo. Na altura da primeira análise interina 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.

A taxa de eventos adversos de qualquer grau foi de 94% no grupo T-DM1 e 89% no grupo do tratamento à escolha do investigador.

Ocorreram eventos adversos de grau 3 ou maior relacionados com o tratamento ocorreram em 161 (40%) de 403 doentes tratados com T-DM1 e em 87 (47%) de 184 no grupo controlo. Os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais comuns no grupo tratado com T-DM1 foram a trombocitopenia (24 [6%]) e hemorragia de qualquer tipo (17 [4%]). A diarreia e a neutropenia (afetando 8 [4%] e 29 [16%] dos

## Kadcyla (Trastuzumab emtansina)

doentes, respetivamente) e a neutropenia febril (7 [4%]) foram os eventos adversos graves mais comuns no grupo controlo.

Os eventos adversos graves ocorreram em 102 (25%) de 403 doentes tratados com T-DM1 e em 41 (22%) de 184 doentes no grupo controlo.

Eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento ocorreram em 59 (15%) de 403 doentes no grupo T-DM1 e em 20 (11%) de 184 doentes no grupo controlo. Por outro lado, um menor numero de doentes no grupo de T-DM1 necessitaram uma redução da dose do tratamento por reações adversas (54 [13%] doentes) versus 38 [21%]).

Doze casos de morte foram atribuídos a reações adversas: 3 (2%) eventos no grupo controlo e 9 (2%) evento no grupo do T-DM1. Um caso de morte causado por edema pulmonar não cardiogénico foi relacionado ao tratamento com gemcitabina no grupo controlo. Três casos foram relacionados ao tratamento com T-DM1 e foram causados por encefalopatia hepática, hemorragia subaracnoídea e pneumonite.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do trastuzumab emtansina foi analisado para cada *outcome*. A qualidade da evidência por *outcome* é apresentada nas tabelas em anexo.

### Sobrevida global

No estudo TH3RESA na segunda análise interina, efetuada quando se verificavam 338 mortes (221 no grupo T-DM1 e 117 no grupo controlo) o T-DM1 aumentou significativamente a SG mediana (22,7 meses [95% CI 19,4–27,5] versus 15,8 meses [13,5–18,7] no grupo controlo; HR 0,68 (95% CI 0,54–0,85;  $p=0,0007$ ). Assim, existe demonstração de benefício adicional do trastuzumab emtansina em relação ao *outcome* sobrevida global.

### Sobrevida livre de progressão

No estudo TH3RESA, a sobrevida livre de progressão 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

## Kadcyla (Trastuzumab emtansina)

à escolha do investigador 3,3 meses (IC95% 2,89 a 4,14); HR 0,528; IC95% 0,422 a 0,661;  $p < 0,0001$ ). Assim, existe demonstração de benefício adicional do trastuzumab emtansina em relação ao *outcome* sobrevida livre de progressão.

### Qualidade de vida

Não existem dados que permitam avaliar este *outcome*.

### Taxa de eventos adversos

No estudo TH3RESA, a taxa de eventos adversos de qualquer grau foi de 94% no grupo T-DM1 e 89% no grupo do tratamento à escolha do investigador. Assim, não existe evidência de dano do trastuzumab emtansina em relação ao *outcome* incidência de eventos adversos.

### Taxa de eventos adversos graves

No estudo TH3RESA, os eventos adversos graves ocorreram em 102 (25%) de 403 doentes tratados com T-DM1 e em 41 (22%) de 184 doentes no grupo controlo. Assim, não existe evidência de dano do trastuzumab emtansina em relação ao *outcome* incidência de eventos adversos graves.

### Taxa de reações adversas grau 3 e 4

No estudo TH3RESA, ocorreram eventos adversos de grau 3 ou maior relacionados com o tratamento ocorreram em 161 (40%) de 403 doentes tratados com T-DM1 e em 87 (47%) de 184 no grupo controlo. Assim, não existe evidência de dano do trastuzumab emtansina em relação ao *outcome* taxa de reações adversas grau 3 e 4.

### Mortalidade relacionada com o tratamento

No estudo TH3RESA, doze casos de morte foram atribuídos a reações adversas: 3 (2%) eventos no grupo controlo e 9 (2%) evento no grupo do T-DM1. Um caso de morte causado por edema pulmonar não cardiogénico foi relacionado ao tratamento com gemcitabina no grupo controlo. Três casos foram relacionados ao tratamento com T-DM1 e foram causados por encefalopatia hepática, hemorragia subaracnoídea e pneumonite. O número de eventos é baixo e não permite retirar conclusões adequadas. Assim, não existe evidência de dano do trastuzumab emtansina em relação ao *outcome* mortalidade relacionada com o tratamento.

### Taxa de abandonos por toxicidade

No estudo TH3RESA, a taxa de eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento ocorreu em 59 (15%) de 403 doentes no grupo T-DM1 e em 20 (11%) de 184 doentes no grupo controlo. Assim, não existe evidência de dano do trastuzumab emtansina em relação ao *outcome* taxa de abandonos por toxicidade.

## 7. Qualidade da evidência submetida

O estudo TH3RESA apresentou apenas os resultados finais da sobrevida global quando se verificavam 338 mortes das 492 mortes previstas. No estudo TH3RESA ocorreu existiu uma elevada percentagem de doentes a realizar *crossover* entre os 2 braços do estudo, o que afeta os resultados da sobrevida global, por outro lado tratando-se e um estudo com a PFS determinada pelo investigador este *outcome* também tem um elevado risco de enviesamento.

A qualidade global do estudo TH3RESA foi classificada como moderada devido ao *crossover* de doentes que afeta a sobrevivência global. Por *outcome*, classificou a qualidade da evidência como moderada para a sobrevivência global e, como baixa para todos os outros *outcomes*.

Esta classificação significa moderada certeza de resultados. Estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Considerou-se que o estudo TH3RESA seria adequado para a análise comparativa em 3ª linha ou posteriores do trastuzumab emtansina com o melhor tratamento à escolha do investigador.

O estudo TH3RESA apresenta a limitação de uma elevada taxa de *crossover* do grupo de doentes a realizar o melhor tratamento à escolha do investigador para o grupo do trastuzumab emtansina, o que pode introduzir um enviesamento dos resultados da sobrevida global. Considera-se, contudo, que os dados agora apresentados após a ocorrência de 338 mortes apresentam uma robustez adequada para serem considerados.

## Kadcyla (Trastuzumab emtansina)

Trastuzumab emtansina, no estudo TH3RESA, mostrou apresentar valor terapêutico acrescentado nas medidas de eficácia sobrevida global e sobrevida livre de progressão, não existindo dados sobre a avaliação da qualidade de vida. O trastuzumab emtansina não apresentou maior dano que o comparador na taxa de eventos adversos, taxas de eventos adversos graves, taxa de reações adversas grau 3 ou 4, mortalidade relacionada com o tratamento ou taxa de abandono por toxicidade.

No estudo TH3RESA o T-DM1 aumentou significativamente a SG mediana (22,7 meses [95% CI 19,4–27,5] versus 15,8 meses [13,5–18,7] no grupo controlo; HR 0,68 (95% CI 0,54–0,85; p=0,0007).

No estudo TH3RESA verifica-se uma vantagem de 6,9 meses na SG, sobre o regime comparador, sem agravamento da segurança, o que é relevante em contexto de 3ª linha ou posteriores. Assim, a Comissão considerou a evidência clínica da eficácia do trastuzumab emtansina como terapêutica de 3ª linha ou posteriores.

A magnitude do VTA do trastuzumab emtansina na 3ª linha e posteriores, baseada no outcome crítico, sobrevida global, é moderada.

### Conclusões

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado do trastuzumab emtansina, quando utilizado em 3ª linha ou posteriores, nos 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.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Estudo TH3RESA de fase 3, sem ocultação, multicêntrico e randomizado, que avaliou a eficácia e a segurança do trastuzumab emtansina (T-DM1), quando comparado com tratamento à escolha do investigador em contexto de 3ª linha ou posteriores. A Comissão notou que no estudo TH3RESA se verifica uma vantagem de 6,9 meses na SG, sobre o regime comparador, sem agravamento da segurança, o que é relevante em contexto de 3ª linha ou posteriores. Foi considerado que, apesar da ocorrência de um *crossover* de doentes entre os grupos reduzir a qualidade da evidência, os dados são indicativos de eficácia do trastuzumab emtansina em 3ª linha ou posteriores.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado do trastuzumab emtansina, quando utilizado em 3ª linha ou posteriores, nos doentes com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado irressecável ou metastizado, previamente submetido a tratamento com trastuzumab e um taxano, isoladamente ou em associação.

## 10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo para avaliar os custos e benefícios clínicos da utilização do trastuzumab emtansina (t-dm1) no tratamento em 3ª linha ou posteriores do cancro da mama her2+ localmente avançado e irressecável ou metastizado, em doentes adultos que tenham feito tratamento prévio com trastuzumab e um taxano — isolados ou em associação — e que tenham recebido terapêutica anterior para a doença localmente avançada ou metastizada ou desenvolvido doença recorrente durante o tratamento adjuvante ou no prazo de seis meses após conclusão desta. Foi adotada a perspetiva do SNS.

Foi desenvolvido um modelo para estimar os resultados em saúde a longo prazo entre o trastuzumab emtansina e os seus comparadores, com um horizonte temporal de 13 anos. O impacto dos tratamentos estudados foi modelado através de três modelos de sobrevivência fracionada — um para o tratamento em análise e um para cada comparador — nos quais os doentes transitam entre três estados: sobrevivência livre de progressão (SLP), sobrevivência pós-progressão e morte.

Foram considerados os custos diretos relacionados com o custo dos tratamentos; custos de suporte associados ao tratamento e custos associados ao tratamento dos eventos adversos. Esses custos foram estimados com recurso aos resultados do painel de peritos. Os recursos foram valorizados através de fontes oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do trastuzumab emtansina em comparação com as alternativas comparadoras, nomeadamente o tratamento com trastuzumab em combinação com quimioterapia (T+QT) e o tratamento com QT (quimioterapia).

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

Existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado do trastuzumab emtansina, quando utilizado em 3ª linha ou posteriores, nos doentes com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado irressecável ou metastizado, previamente submetido a tratamento com trastuzumab e um taxano, isoladamente ou em associação.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que 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, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

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, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19):1783-91.

Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, 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.

Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6):743-754. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3. Epub 2017 May 16.