

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TRODELVY (SACITUZUMAB GOVITECANO)

Tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo negativo irresssecável ou metastático que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma terapêutica para doença avançada

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

14/09/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 29/08/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Sacituzumab govitecano

Nome do medicamento: Trodelvy

Apresentação(ões): Embalagem com 1 Frasco para injetáveis contendo Pó para concentrado para solução para perfusão a 200 mg de sacituzumab govitecano, nº registo 5824859

Titular da AIM: Gilead Sciences Ireland UC

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Trodelvy em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo irressecável ou metastático (CMTNm) que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma delas para doença avançada

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Trodelvy (Sacituzumab govitecano) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo negativo irressecável ou metastático que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma terapêutica para doença avançada.

Face ao comparador quimioterapia (capecitabina, gemcitabina ou vinorelbina), o medicamento apresentou valor terapêutico acrescentado substancial.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Trodelvy (Sacituzumab govitecano), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. EPIDEMIOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA

Em 2020, foram diagnosticados em Portugal 7041 novos casos de cancro da mama, constituindo o tipo mais frequente de cancro diagnosticado em mulheres (26,4% de todos os novos cancros diagnosticados no sexo feminino). A prevalência a 5 anos de cancro da mama em Portugal é de 503 casos por 100 000 habitantes, sendo a quinta causa de morte por neoplasia (1854 mortes em 2020).

O cancro da mama triplo negativo é definido por ausência de expressão de recetores de estrogénio, progesterona e HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) nas células tumorais, representando 15 a 20% de todos os tipos de cancro da mama.

O prognóstico dos doentes diagnosticados com cancro da mama triplo metastático é limitado. O tratamento standard para a maioria dos cancros triplo negativos é a quimioterapia e a sobrevivência média destes doentes é de cerca de 18 meses. O regime de quimioterapia escolhido depende dos tratamentos anteriores no contexto (neo) adjuvante, do intervalo livre de doença e da apresentação da doença. Os regimes escolhidos em primeira linha metastática incluem antraciclina, taxanos (opção mais frequente) ou platinas, sendo a monoterapia preferida à combinação de quimioterapias, exceto se risco iminente de falência de órgão. Outras opções de quimioterapia usadas em Portugal são capecitabina, vinorelbina e gemcitabina (eribulina não se encontra financiada). Apenas 50% dos doentes com cancro da mama triplo negativo chegam à terceira linha de tratamento sistémico para doença metastática, sendo que o tempo médio com que são tratados com cada regime diminui rapidamente, de cerca de 12 semanas para a primeira linha metastática para 4 semanas na terceira linha. Para além dos vários regimes de quimioterapia disponíveis resultarem numa sobrevida livre de progressão curta,

a taxa de resposta ao tratamento também é baixa (25-45% em primeira linha, diminuindo para 0 a 20% na terceira linha metastática).

Mais recentemente, a imunoterapia (atezolizumab ou pembrolizumab, opções não financiadas em Portugal) em adição à quimioterapia, passou a ser uma opção terapêutica para o tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama triplo negativo metastático que expressa PDL1 (programmed cell death ligand-1). No caso de doentes com cancro da mama triplo negativo metastático e mutações germinativas dos genes BRCA 1 ou 2, previamente tratados com quimioterapia, o tratamento com os inibidores PARP olaparib ou talazoparib pode substituir a quimioterapia.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O medicamento em avaliação é um conjugado anticorpo-fármaco de propriedades citotóxicas. Cada unidade deste conjugado é constituída por um anticorpo IgG1 direcionado ao antígeno Trop-2 – altamente expresso em diversos tipos de tumor, incluindo em mais de 90% dos cancros da mama – e que se encontra acoplado a SN-38, um citotóxico inibidor da topoisomerase I e que é o metabolito ativo do medicamento irinotecano. Após a administração de sacituzumab govitecan, o anticorpo liga-se ao Trop-2 expresso à superfície das células tumorais, ocorrendo a internalização do conjugado e hidrólise da ligação ao SN-38, expondo seletivamente as células tumorais ao agente citotóxico. Uma vez que as membranas celulares são permeáveis ao SN-38, presume-se também a existência de um mecanismo acessório de toxicidade sobre as células adjacentes (bystander effect).

A nível farmacológico, e como já foi anteriormente debatido, apesar dos resultados promissores da Imunoterapia com inibidores de checkpoints imunitários quando utilizada em primeira linha, as linhas subsequentes de tratamento do cancro da mama triplo negativo metastático são parcas em opções terapêuticas verdadeiramente efetivas. Com efeito, para a maioria dos doentes, a utilização de quimioterapia convencional em monoterapia ou eventualmente duplete continua a ser a opção preferencial, apesar de proporcionar outcomes de resposta tumoral e de sobrevida consideravelmente modestos. Diferentes estratégias e sequências terapêuticas podem ser utilizadas, sendo que em primeira linha de doença metastática se recorre sobretudo a taxanos, antraciclinas e platinas, enquanto para as linhas subsequentes se encontram principalmente reservados medicamentos como capecitabina, eribulina, vinorelbina ou gemcitabina. De referir ainda que doentes portadores de mutações germinativas BRCA1 ou 2 (aproximadamente 30% dos casos de cancro da mama triplo

negativo) beneficiam de uma opção terapêutica adicional no contexto de primeira ou segunda linha metastática, que consiste na administração de inibidores orais da PARP (polimerase da poli(ADP-ribose)), estratégia que aparenta ser superior em relação à quimioterapia clássica.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

A data da análise primária decorreu após um tempo de seguimento mediano de 17,7 meses, este deverá ser considerado o horizonte temporal mínimo para a aplicação das consequências do medicamento, com uma análise posterior aos 2 e 5 anos.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Em 2020, foram diagnosticados em Portugal 7041 novos casos de cancro da mama. Considerando que cerca de 15% são triplo negativos, teremos 1056 novos casos por ano. Se considerarmos que cerca de 50% destes apresentam ou vão apresentar doença metastática e que cerca de 50% dos doentes com cancro da mama triplo negativo chegam à terceira linha de tratamento sistémico para doença avançada, teremos cerca de 264 doentes tratados no primeiro ano, número semelhante ao apresentado pela empresa. Se considerarmos que no estudo ASCENT, com um tempo mediano de seguimento de 18 meses, 6% dos doentes continuavam em tratamento com sacituzumab govitecano, teremos um número de doentes no segundo ano de 280 doentes (uma estimativa mais baixa que a apresentada pela empresa).

De referir que o n.º de doente é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica. Este valor não é vinculativo para etapas posteriores do processo.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de sacituzumab na indicação *“tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo negativo irresssecável ou metastático que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma terapêutica para doença avançada”*.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de sacituzumab.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes com cancro da mama triplo negativo irressecável ou metastático que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores (incluindo pelo menos uma para doença avançada)	Sacituzumab	▪ Capecitabina ▪ Vinorelbina ▪ Gemcitabina

Termos de comparação¹

Tabela 2: Termos de comparação¹

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de sacituzumab govitecano é de 10 mg/kg de peso corporal administrada por perfusão intravenosa, uma vez por semana, no Dia 1 e no Dia 8 de ciclos de tratamento de 21 dias. O tratamento deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
	Medicamento comparador	Capecitabina administrada por via oral, na dose de 1000 a 1250 mg/m² por cada ciclo de 21 dias, administrada duas vezes por dia durante duas semanas, seguidas de uma semana de descanso. Gemcitabina administrada por via endovenosa, na dose de 1250 mg/m² ao longo de 30 minutos, nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo de 28 dias. Vinorelbina administrada semanalmente, por via endovenosa, ao longo de 6 a 10 minutos, na dose máxima de 30 mg/m²
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado por grau de importância foram classificadas em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevida Global	9	Crítico
Sobrevida Livre de Progressão	6	Importante
Qualidade de Vida	9	Crítico
Taxa de Resposta	6	Importante
Eventos adversos globais	6	Importante
Eventos adversos de grau superior 3 ou 4	8	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu um estudo de fase 3 (IMMU-132-05 - ASCENT), multicêntrico, aleatorizado, aberto, que comparou administração intravenosa de sacituzumab 10 mg/Kg nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias com administração intravenosa de eribulina, capecitabina, gemcitabina, ou vinorelbina, em doentes com cancro da mama triplo negativo, refratário ou recidivante, e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

Foi estabelecido que o único estudo submetido (IMMU-132-05) era relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos avaliados

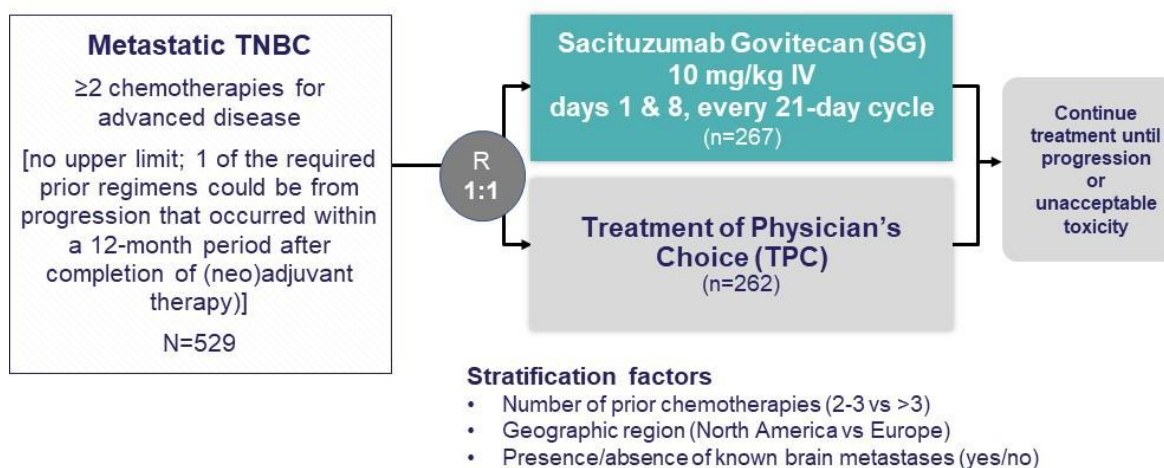
Estudo IMMU-132-05 (ASCENT)²

Desenho de estudo

O estudo IMMU-132-05 (ASCENT)² foi um estudo multicêntrico (88 centros de 7 países), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 529 doentes adultos, com cancro da mama triplo negativo, refratários ou em recidiva após pelo menos 2 regimes anteriores de quimioterapia, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem sacituzumab (n= 267) ou quimioterapia à escolha do investigador [eribulina, vinorelbina, capecitabina, ou gemcitabina] (n= 262), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo IMMU-132-05*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com cancro da mama triplo negativo, com doença metastática documentada por TAC ou RMN, com doença mensurável (TAC ou RMN) pelo RECIST 1.1 (doentes exclusivamente com metástases ósseas foram excluídos), refratários ou em recidiva após pelo menos 2 regimes anteriores de quimioterapia para cancro da mama metastático ou localmente avançado. No caso dos doentes com mutação BRCA1/BRCA2 que receberam um inibidor PARP, este inibidor podia ser usado para cumprir o critério de um dos dois regimes padrão de quimioterapia.

Para serem incluídos todos os doentes tinham de ter recebido tratamento prévio com um taxano, independentemente do estadió da doença na altura em que recebeu essa terapêutica (adjuvante, neoadjuvante, ou avançada). Os doentes tinham de ser elegíveis para uma das opções de tratamento à escolha do investigador (eribulina, capecitabina, gemcitabina, ou vinorelbina), e apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1.

Foram excluídos os doentes com HIV, infeção por hepatite B ou C, história conhecida de angina instável, enfarte do miocárdio, ou insuficiência cardíaca nos 6 meses anteriores. Foram também excluídos doentes com história de doença pulmonar obstrutiva crónica clinicamente significativa, doença inflamatória intestinal ativa, e doentes com história de oclusão intestinal.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na relação de 1:1, para receberem sacituzumab ou terapêutica à escolha do investigador, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada por número de tratamentos prévios (2 ou 3 vs >3), presença de metástases cerebrais (sim vs não), e localização geográfica (EUA vs resto do mundo).

O estudo teve um desenho aberto. A progressão da doença foi avaliada por comissão de revisão independente, que desconheciam os braços a que os doentes estavam alocados.

Procedimentos

Antes da administração de sacituzumab e da quimioterapia à escolha do investigador, os doentes receberam um regime de combinação de 2 ou 3 fármacos, que incluíam dexametasona, antagonistas dos recetores 5-HT3 ou antagonista dos recetores NK1, como forma de prevenção e tratamento das náuseas e vómitos associados à quimioterapia.

Os doentes receberam, por infusão endovenosa lenta, sacituzumab na dose de 10 mg/Kg nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. O tratamento foi continuado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A eribulina foi administrada por via endovenosa, ao longo de 2 a 5 minutos, na dose de 1,23 mg/m² nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias.

A capecitabina foi administrada por via oral, na dose de 1000 a 1250 mg/m² por cada ciclo de 21 dias, administrada duas vezes por dia durante duas semanas, seguidas de uma semana de descanso.

A gemcitabina foi administrada por via endovenosa, ao longo de 30 minutos, nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo de 28 dias.

A vinorelbina foi administrada semanalmente, por via endovenosa, ao longo de 6 a 10 minutos, na dose de 25 mg/m².

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão, avaliada por comissão de revisão independente, na população sem metástases cerebrais. A sobrevivência livre de progressão foi definida pelo tempo desde a aleatorização até à progressão objetiva do tumor pelo RECIST v1.1 ou até à morte, contando o que ocorresse primeiro.

As medidas de resultado secundárias foram a sobrevivência global na população sem metástases cerebrais, a sobrevivência livre de progressão na população intenção de tratar (ITT), e a sobrevivência global na população ITT.

Análise estatística

As análises de eficácia (efeito do tratamento na medida de resultado primária e na principal medida de resultado secundária) incluíram a população sem metástases cerebrais.

O estudo foi desenhado para mostrar superioridade em relação ao efeito do tratamento na medida de resultado primária.

Estimou-se que seria necessário incluir 488 doentes, para detetar razão de riscos de 0,667 na sobrevivência livre de progressão, com um poder de 95%, a um nível de significância de 0,05 (bilateral). A proporção de doentes com metástases cerebrais foi limitada a 15% (n= 74). Previa-se fazer a análise

primária quando tivessem ocorrido 425 eventos PFS avaliados pelo investigador (correspondendo a 315 eventos PFS avaliados por comissão de revisão independente).

A sobrevivência global foi analisada na mesma altura que a PFS, e quando tivessem ocorrido 330 mortes na população sem metástases cerebrais. Na altura da análise de PFS, o estudo tinha um poder de 89,5% para detetar uma diferença na sobrevivência global na população sem metástases cerebrais, a um nível de alfa de 5% (bilateral), assumindo que 72% das mortes planeadas tinham já ocorrido (ou seja, 238 mortes), e que a razão de riscos para a sobrevivência global era de 0,70. A análise final de sobrevivência global, previa-se que pudesse ocorrer após um tempo mínimo de seguimento de 17 meses (ou seja, 13 meses após a análise primária PFS).

Para controlar o erro de tipo I em 5%, foi usada uma estratégia de testes hierarquizada que seguiu a seguinte sequência: se a análise do efeito do tratamento na medida de resultado primário tivesse significado estatístico a um nível de alfa de 0,05, seria testado o efeito do tratamento na sobrevivência global na população sem metástases cerebrais, a um nível de alfa de 0,05. Posteriormente, seriam testados sequencialmente a um nível de alfa de 0,05 a sobrevivência livre de progressão na população ITT, e a sobrevivência global na população ITT.

Resultados

O estudo teve início a 7 de novembro de 2017, sendo a data de corte de 11 de março de 2020.

Oitenta e oito centros de 7 países (EUA, Alemanha, Bélgica, Reino Unido, França, Espanha, e Canadá, Portugal não participou) participaram no estudo.

Fluxo de doentes

O estudo ASCENT incluiu 529 doentes, dos quais 267 alocados a sacituzumab, e 262 alocados a terapêutica à escolha do investigador. Do total, 213/267 doentes (90,6%) no grupo sacituzumab, e 201/262 doentes (86,3%) no grupo de terapêutica à escolha do investigador interromperam precocemente o tratamento, a maioria por progressão da doença.

Na data de corte (11 de março de 2020), o tempo mediano de seguimento era de 10,6 meses no grupo sacituzumab, e de 6,3 meses no grupo controlo. Um maior número de doentes no grupo controlo foram

aleatorizados, mas não receberam tratamento (14,5% vs 3,4%). Um maior número de doentes no grupo controlo descontinuaram tratamento por retirada do consentimento (7,3% vs 1,7%). Este facto, num estudo com desenho aberto, pode ter influência nos resultados de eficácia e enviesar os resultados a favor do grupo comparador.

Estes dados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Fluxo de doentes

	SG n (%)	TPC n (%)	Total n (%)
Treatment Status			
Continuing in Treatment	15 (6.4)	0	15 (3.2)
Discontinued from Study Treatment	213 (90.6)	201 (86.3)	414 (88.5)
Primary Reason for Discontinuing Treatment			
Progressive Disease	199 (84.7)	166 (71.2)	365 (78.0)
Clinical Disease Progression	24 (10.2)	26 (11.2)	50 (10.7)
Radiological Progression	175 (74.5)	140 (60.1)	315 (67.3)
Death	1 (0.4)	4 (1.7)	5 (1.1)
Treatment Delay > 3 Weeks	0	2 (0.9)	2 (0.4)
Withdrawal of Consent	4 (1.7)	17 (7.3)	21 (4.5)
Treatment Only [a]	4 (1.7)	11 (4.7)	15 (3.2)
No Survival Follow-Up	0	6 (2.6)	6 (1.3)
Adverse Event	6 (2.6)	7 (3.0)	13 (2.8)
Physician Decision	3 (1.3)	4 (1.7)	7 (1.5)
Pregnancy	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Unacceptable Toxicity	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Number of Patients who Discontinued from Study	161 (68.5)	203 (87.1)	364 (77.8)
Primary Reason for End of Study			
Death	151 (64.3)	177 (76.0)	328 (70.1)
Withdrawal of Consent	7 (3.0)	23 (9.9)	30 (6.4)
Lost to Follow-Up	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (1.3)
Survival Status			
Dead	155 (66.0)	185 (79.4)	340 (72.6)
Alive, Continuing in Treatment	15 (6.4)	0	15 (3.2)
Alive, Continuing in Follow-Up	54 (23.0)	33 (14.2)	87 (18.6)
Unknown/Lost to Follow-Up	11 (4.7)	15 (6.4)	26 (5.6)

Note: The denominator for percentages is the number of patients in the Brain Metastasis Negative Population for each treatment group.

[a] Continued in the study for survival follow-up. SG=sacituzumab govitecan; TPC=treatment of physician's choice

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 54,1 anos, 99,6% eram do sexo feminino, 88,8% de raça branca, com um IMC médio de 26,8 Kg/m², sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Tinham recebido previamente 2 a 3 linhas de quimioterapia 70,5% dos doentes, e 29,5% tinham recebido mais de 3 linhas prévias. O tempo médio desde o diagnóstico era de 21,4 meses. Apresentavam mutação BRCA 1/2 7,3% dos doentes. Apresentavam um ECOG de 1 56,0% dos doentes. Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento nas características basais da doença.

As características basais da doença encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Características clínicas da doença no basal

	SG (N = 235) n (%)	TPC (N = 233) n (%)	Total (N = 468) n (%)
Number of Prior Chemotherapies for Randomization Stratification, n (%) ^[a]			
2-3	166 (70.6)	164 (70.4)	330 (70.5)
>3	69 (29.4)	69 (29.6)	138 (29.5)
Region for Randomization Stratification, n(%) ^[a]			
North America	149 (63.4)	149 (63.9)	298 (63.7)
Rest of World	86 (36.6)	84 (36.1)	170 (36.3)
Original Diagnosis Triple Negative Breast Cancer, n (%)			
Yes	165 (70.2)	157 (67.4)	322 (68.8)
No	70 (29.8)	76 (32.6)	146 (31.2)
Time from Diagnosis of Stage 4 to Study Entry (months) ^[b]			
n	235	233	468
Mean (SD)	21.53 (22.025)	21.35 (19.793)	21.44 (20.921)
Median	15.80	15.15	15.29
Minimum	0.1	-0.4	-0.4
Maximum	202.9	140.1	202.9
UGT1A1 Genotype (SG only), n (%)			
*1/*1	99 (42.1)	-	-
*1/*28	84 (35.7)	-	-
*28/*28	30 (12.8)	-	-
Other	7 (3.0)	-	-
Missing	15 (6.4)	-	-
BRCA 1/BRCA 2 Mutational Status, n (%) ^[c]			
Negative	133 (56.6)	125 (53.6)	258 (55.1)
Positive	16 (6.8)	18 (7.7)	34 (7.3)
Screening ECOG PS, n (%)			
0: Normal Activity	108 (46.0)	98 (42.1)	206 (44.0)
1: Symptoms but Ambulatory	127 (54.0)	135 (57.9)	262 (56.0)

Eficácia

Sobrevivência livre de progressão na população sem metástases cerebrais

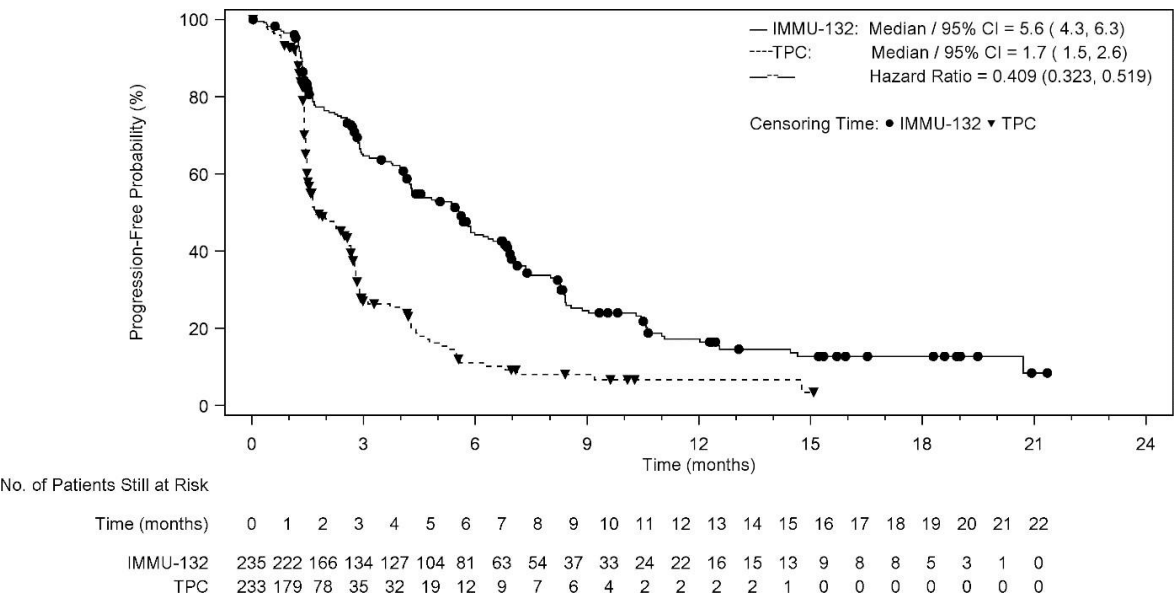
Na população sem metástases cerebrais, 166 doentes no grupo sacituzumab, e 150 doentes no grupo controlo apresentaram progressão da doença ou morreram.

O tempo mediano até à progressão da doença ou morte foi de 5,6 meses (IC95% 4,3 a 6,3) no grupo sacituzumab, e 1,7 meses (1,5 a 2,6) no grupo controlo (razão de riscos 0,409; IC95% 0,323 a 0,519; $p<0,0001$).

A sobrevivência livre de progressão aos 12 meses era de 17,2% (IC95% 11,8 a 23,5) no grupo sacituzumab, e de 6,7% (IC95% 3,0 a 12,5) no grupo controlo.

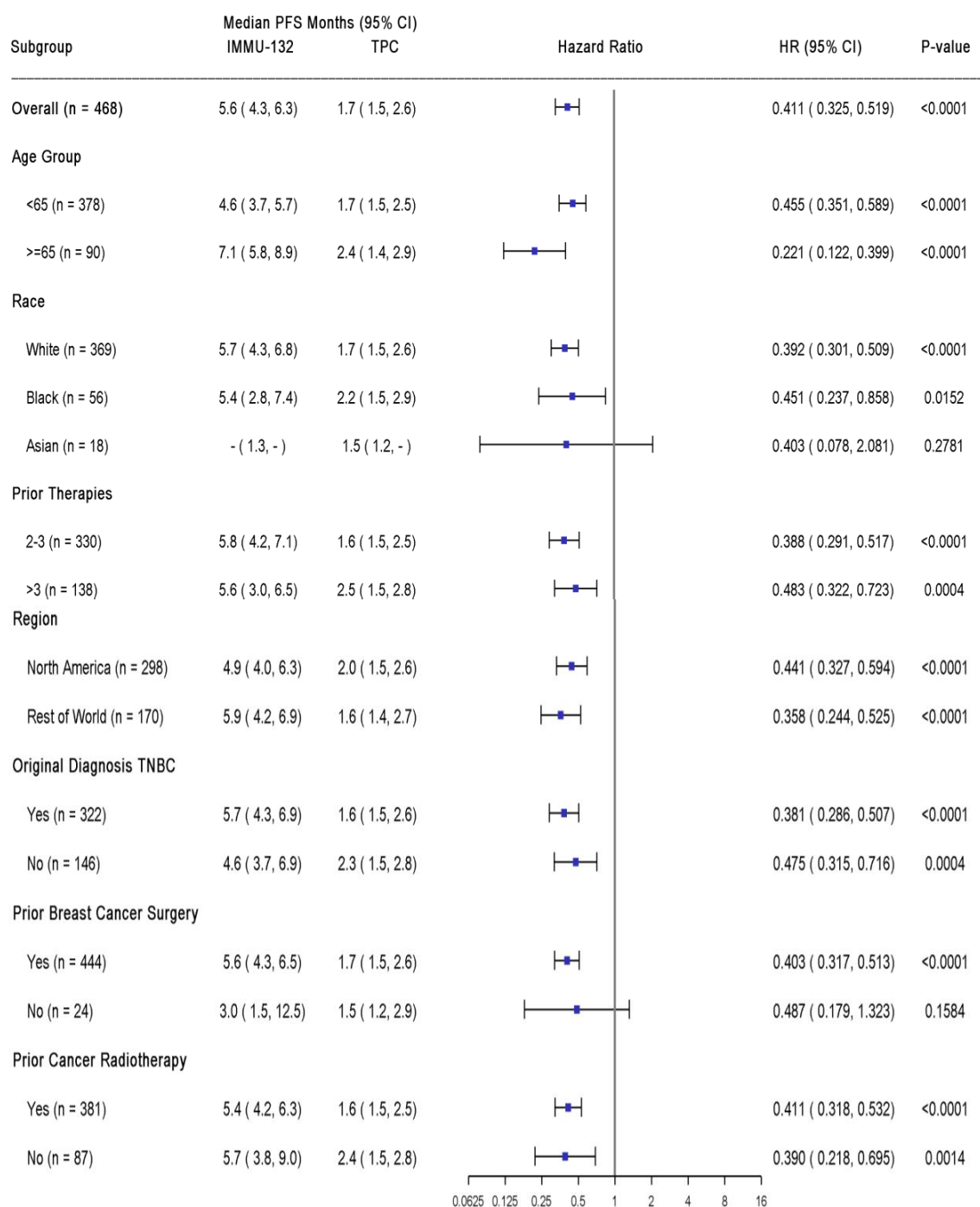
As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão encontram-se na Figura 2.

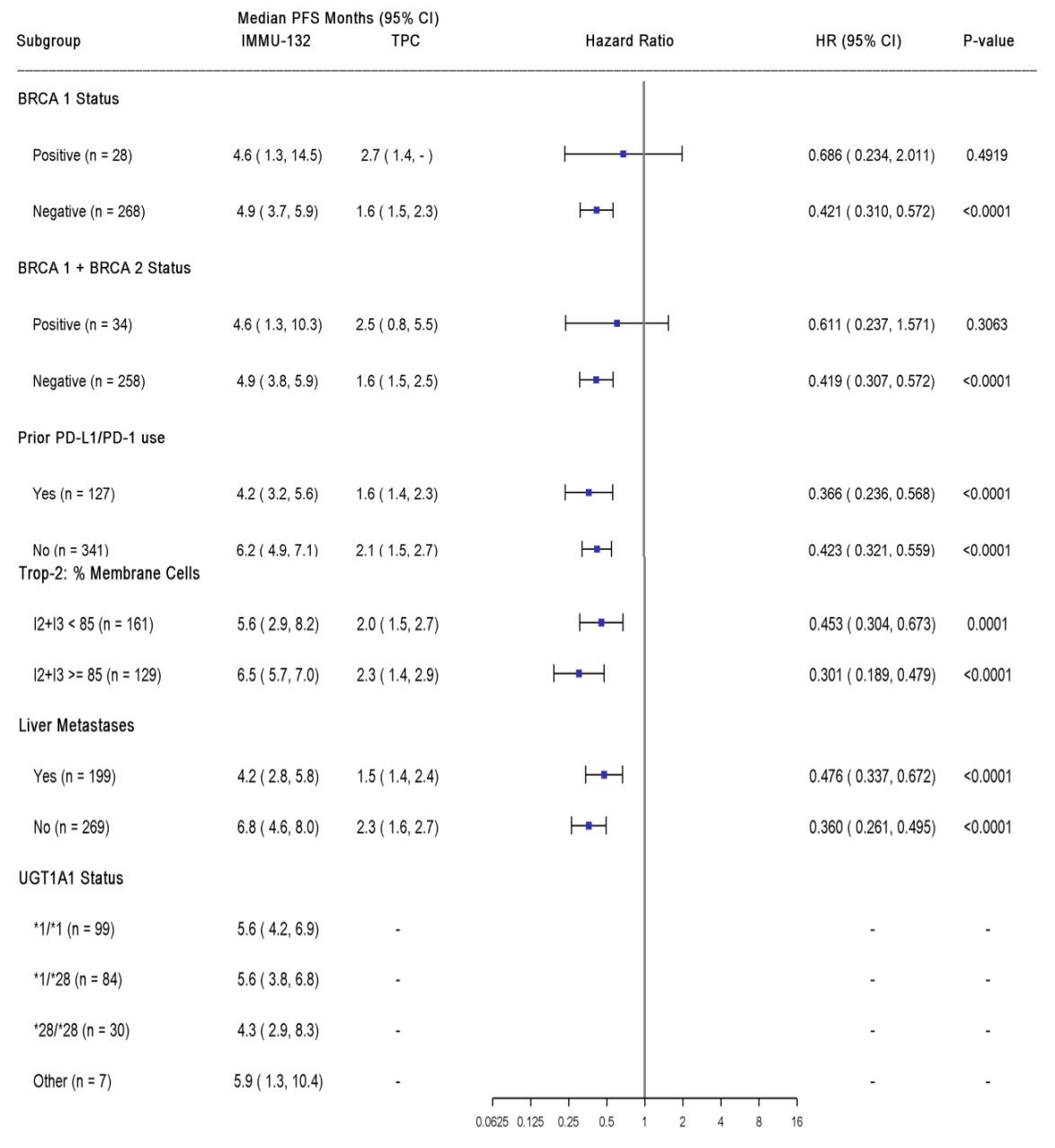
Figura 2: sobrevivência livre de progressão na população sem metástases cerebrais



Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento em subgrupos pré-especificados favoreceu de forma consistente o grupo sacituzumab. Estes dados podem ser observados na Figura 3.

Figura 3: Sobrevida livre de progressão em subgrupos pré-especificados



Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência global na população sem metástases cerebrais

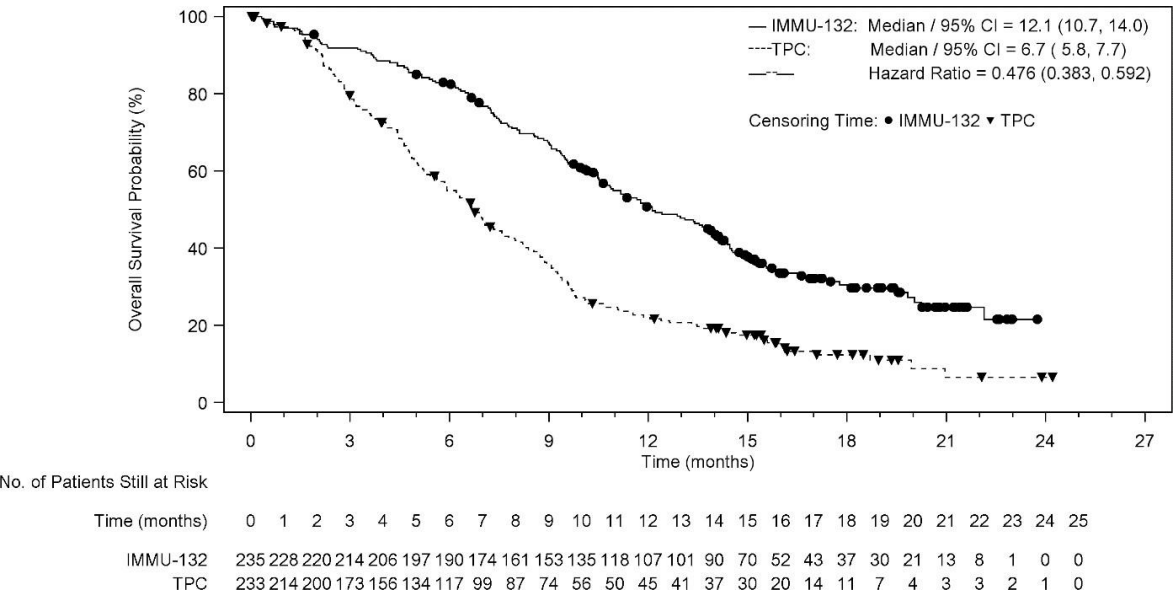
Na população sem metástases cerebrais, 155 doentes no grupo sacituzumab, e 185 doentes no grupo controlo apresentaram morreram.

O tempo mediano até à morte foi de 12,1 meses (IC95% 10,7 a 14,0) no grupo sacituzumab, e 6,7 meses (5,8 a 7,7) no grupo controlo (razão de riscos 0,476; IC95% 0,383 a 0,592; p<0,0001).

A sobrevivência global aos 9 meses era de 30,5% (IC95% 24,1 a 37,1) no grupo sacituzumab, e de 12,3% (IC95% 7,9 a 17,7) no grupo controle.

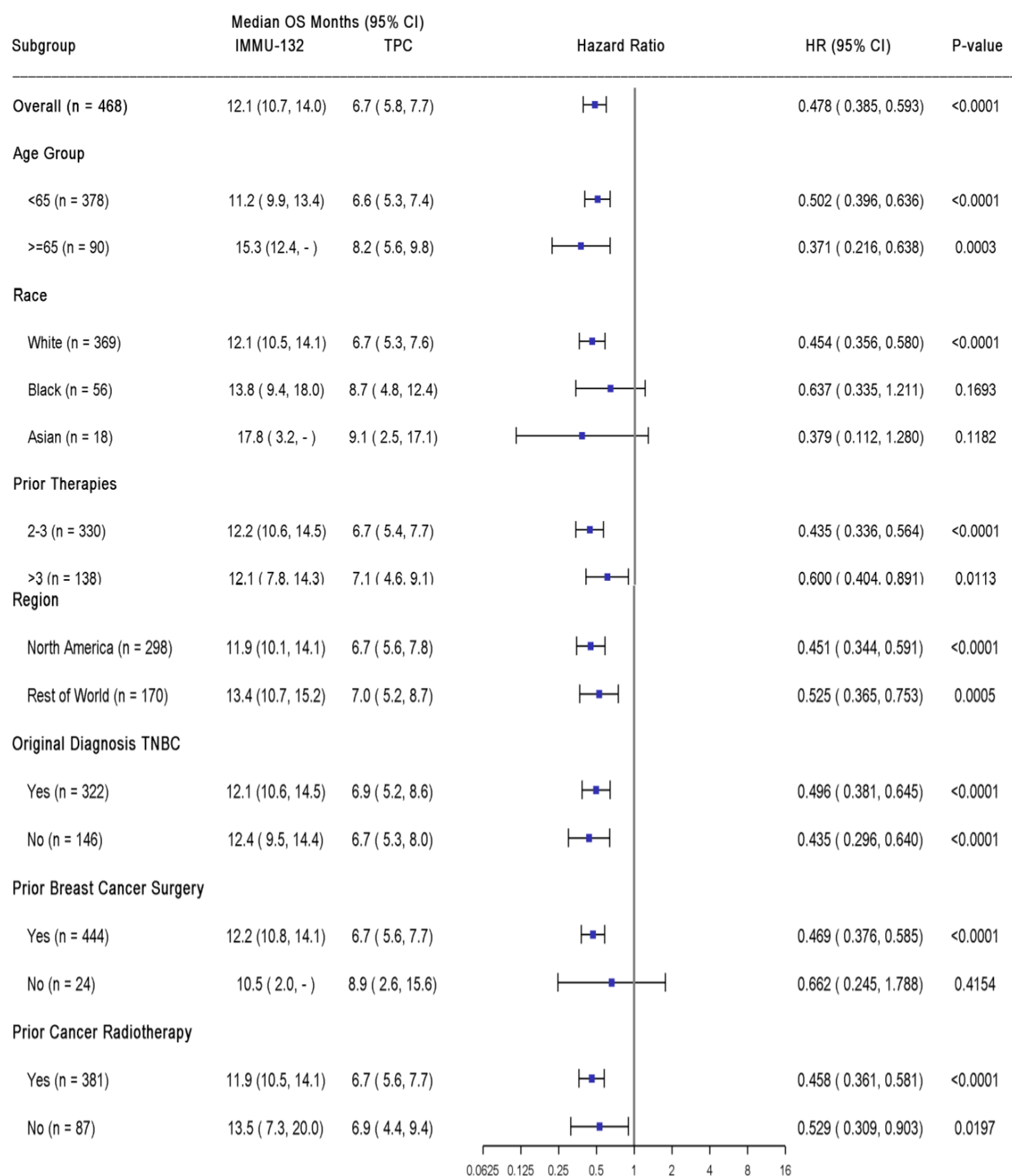
As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão encontram-se na Figura 4.

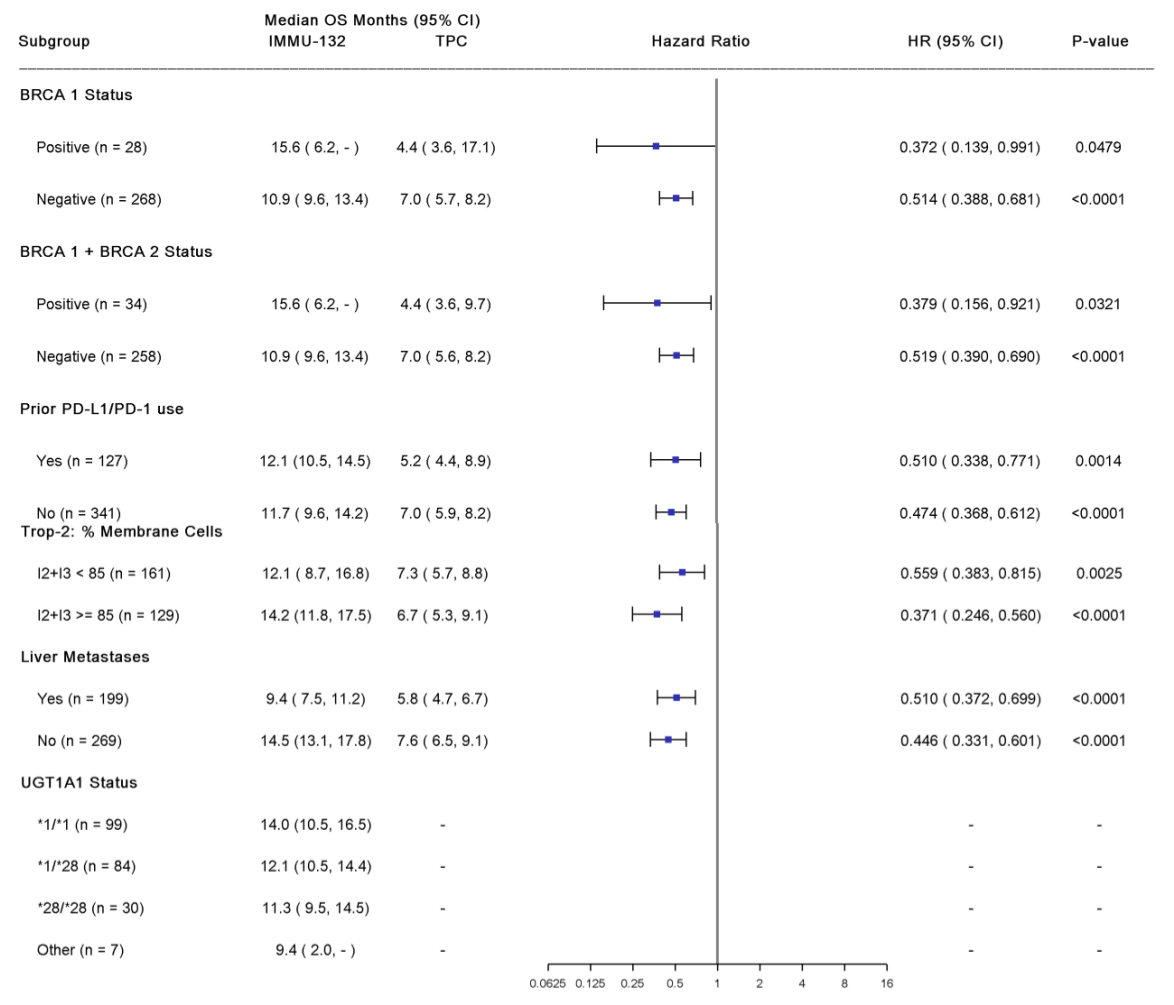
Figura 4: sobrevivência global na população sem metástases cerebrais



Fonte: Extraído de referência 2

Em termos de sobrevivência global, o efeito do tratamento em subgrupos pré-especificados favoreceu de forma consistente o grupo sacituzumab. Estes dados podem ser observados na Figura 5.

Figura 5: *sobrevivência global na população sem metástases cerebrais por subgrupos*



Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência livre de progressão na população intenção-de-tratar (ITT)

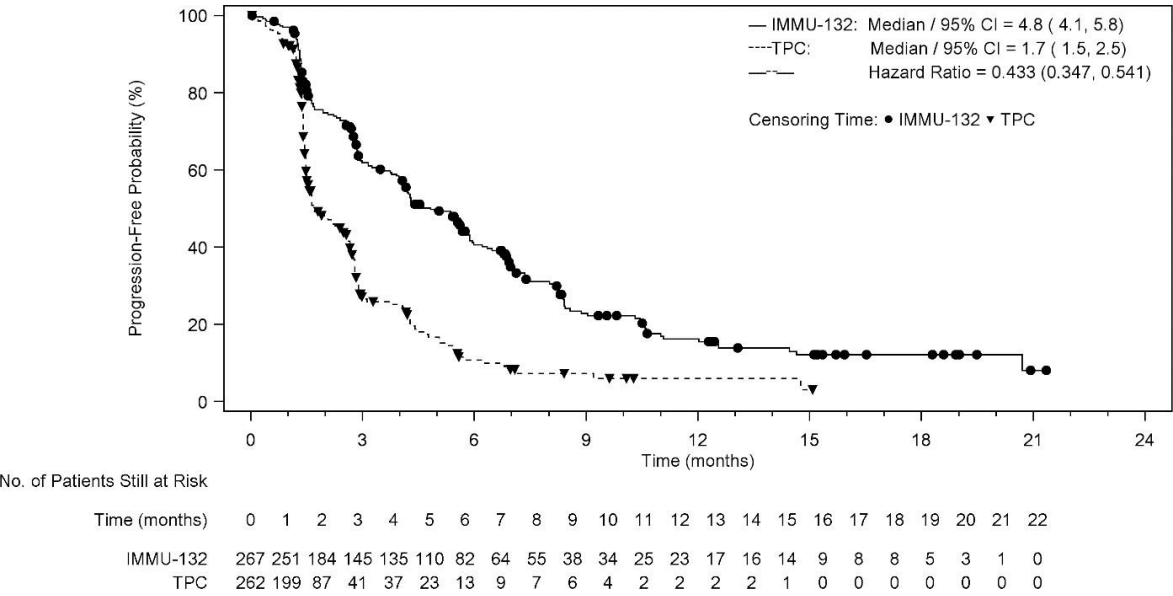
Na população ITT, 190 doentes no grupo sacituzumab, e 171 doentes no grupo controlo apresentaram progressão da doença ou morreram.

O tempo mediano até à progressão da doença ou morte foi de 4,8 meses (IC95% 4,1 a 5,8) no grupo sacituzumab, e 1,7 meses (1,5 a 2,5) no grupo controlo (razão de riscos 0,433; IC95% 0,347 a 0,541; p<0,0001).

A sobrevivência livre de progressão aos 12 meses era de 16,2% (IC95% 11,2 a 22,0) no grupo sacituzumab, e de 6,0% (IC95% 2,7 a 11,2) no grupo controlo.

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão encontram-se na Figura 6.

Figura 6: *sobrevivência livre de progressão na população ITT*



Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência global na população ITT

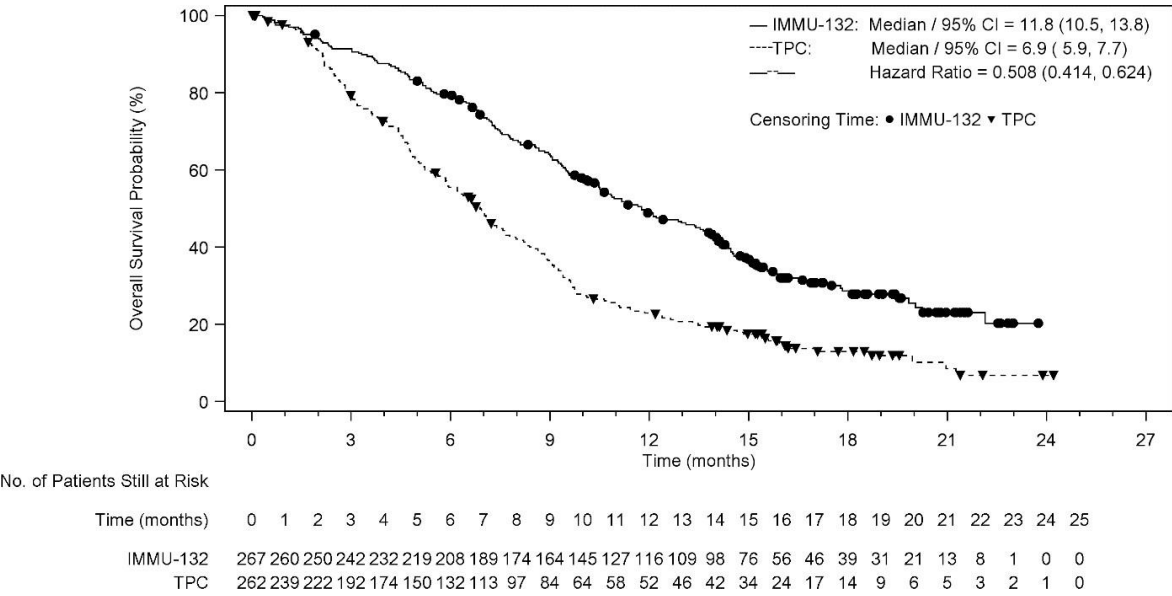
Na população ITT, 179 doentes no grupo sacituzumab, e 206 doentes no grupo controlo apresentaram progressão da doença ou morreram.

O tempo mediano até à morte foi de 11,8 meses (IC95% 10,5 a 13,8) no grupo sacituzumab, e 6,9 meses (5,9 a 7,7) no grupo controlo (razão de riscos 0,508; IC95% 0,414 a 0,624; $p < 0,0001$).

A sobrevivência global aos 9 meses era de 28,6% (IC95% 22,6 a 34,8) no grupo sacituzumab, e de 12,9% (IC95% 8,7 a 18,0) no grupo controlo.

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global encontram-se na Figura 7.

Figura 7: sobrevivência global na população sem metástases cerebrais



Fonte: Extraído de referência 2

Taxa de resposta objetiva na população sem metástases cerebrais

Na população sem metástases cerebrais, a taxa de resposta objetiva foi de 34,9% (IC95% 28.8 a 41,4) no grupo sacituzumab, e de 4,7% (IC95% 2,4 a 8,3) no grupo controlo (razão de chances 10,859; IC95% 5,590 a 21,095; $p<0,0001$).

Qualidade de vida

A avaliação do impacto do tratamento na qualidade de vida foi efetuada através do questionário EORTC QLQ-C30. Foram analisados dados referentes a 79,2% dos doentes da população ITT (236 no braço SG e 183 no braço TPC), com taxas de resposta $\geq 90\%$ até ao 6º ciclo de tratamento. À data da avaliação basal, as pontuações médias da maior parte dos domínios eram semelhantes entre braços de tratamento, com exceção da escala global de saúde, onde a pontuação no braço sacituzumab era superior à do braço comparador (63,2 pontos vs. 58,1 pontos). Após 6 ciclos de tratamento, verificou-se que a pontuação média no grupo sacituzumab foi superior em 4,08 pontos ($p<0,05$) face ao braço comparador na escala global de saúde, excedendo a diferença minimamente importante. Contudo, devido à diferença basal entre grupos de tratamento esta diferença não é interpretável.

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que apenas foi reportada sob a forma de cartaz (Poster) apresentado no European Society for Medical Oncology Virtual Congress. Esta informação é insuficiente e foi considerada não informativa para a tomada de decisão.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 257/258 doentes (99,6%) no grupo sacituzumab, e em 219/224 doentes (97,8%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graves em 69/258 doentes (26,7%) no grupo sacituzumab, e em 63/224 doentes (28,1%) no grupo controlo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 12/258 doentes (4,7%) no grupo sacituzumab, e em 12/224 doentes (5,4%) no grupo controlo.

Eventos adversos mais frequentes no grupo sacituzumab foram, entre outros, diarreia (65,1% vs 17,0%), náuseas (62,4% vs 30,4%), fadiga (51,6% vs 39,7%), alopecia (46,9% vs 16,1%), e neutropenia (42,6% vs 25,4%). Eventos de grau 3 ou 4 mais frequentes no grupo sacituzumab foram diarreia e neutropenia.

Do total, 1 doente no grupo sacituzumab e 3 doentes no grupo controlo, tiveram um evento adverso fatal, no prazo de 30 dias após a última dose do fármaco de estudo.

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: *Eventos adversos mais frequentes*

	SG			TPC		
	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4
Patients with Any TEAEs	257 (99.6)	132 (51.2)	52 (20.2)	219 (97.8)	100 (44.6)	43 (19.2)
Diarrhoea	168 (65.1)	29 (11.2)	0	38 (17.0)	2 (0.9)	0
Nausea	161 (62.4)	7 (2.7)	1 (0.4)	68 (30.4)	1 (0.4)	0
Fatigue	133 (51.6)	11 (4.3)	0	89 (39.7)	19 (8.5)	0
Alopecia	121 (46.9)	0	0	36 (16.1)	0	0
Neutropenia	110 (42.6)	65 (25.2)	24 (9.3)	57 (25.4)	25 (11.2)	20 (8.9)
Anaemia	101 (39.1)	24 (9.3)	0	61 (27.2)	13 (5.8)	0
Constipation	96 (37.2)	1 (0.4)	0	52 (23.2)	0	0
Vomiting	86 (33.3)	3 (1.2)	1 (0.4)	36 (16.1)	3 (1.3)	0
Decreased appetite	71 (27.5)	4 (1.6)	0	46 (20.5)	2 (0.9)	0
Neutrophil count decreased	71 (27.5)	32 (12.4)	22 (8.5)	46 (20.5)	24 (10.7)	10 (4.5)
Cough	61 (23.6)	0	0	40 (17.9)	1 (0.4)	0
Abdominal pain	55 (21.3)	7 (2.7)	0	18 (8.0)	3 (1.3)	0
Headache	46 (17.8)	2 (0.8)	0	28 (12.5)	1 (0.4)	0
Dyspnoea	43 (16.7)	9 (3.5)	1 (0.4)	47 (21.0)	11 (4.9)	1 (0.4)
Back pain	42 (16.3)	3 (1.2)	0	31 (13.8)	4 (1.8)	0
Hypokalaemia	41 (15.9)	7 (2.7)	0	29 (12.9)	1 (0.4)	0
Asthenia	40 (15.5)	4 (1.6)	0	29 (12.9)	3 (1.3)	0
Pyrexia	38 (14.7)	1 (0.4)	0	32 (14.3)	5 (2.2)	0
Urinary tract infection	33 (12.8)	1 (0.4)	0	18 (8.0)	1 (0.4)	0
White blood cell count decreased	33 (12.8)	18 (7.0)	2 (0.8)	23 (10.3)	9 (4.0)	2 (0.9)
Arthralgia	32 (12.4)	1 (0.4)	0	16 (7.1)	0	0
Hypomagnesaemia	32 (12.4)	0	0	13 (5.8)	0	0
Rash	32 (12.4)	1 (0.4)	0	12 (5.4)	1 (0.4)	0
Upper respiratory tract infection	31 (12.0)	0	0	7 (3.1)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	29 (11.2)	7 (2.7)	0	27 (12.1)	6 (2.7)	0
Insomnia	29 (11.2)	0	0	11 (4.9)	0	0
ALT increased	27 (10.5)	3 (1.2)	0	22 (9.8)	2 (0.9)	1 (0.4)
Dizziness	26 (10.1)	0	0	16 (7.1)	0	0
Pruritus	26 (10.1)	0	0	7 (3.1)	0	0
Stomatitis	26 (10.1)	2 (0.8)	0	14 (6.3)	0	0
Oedema peripheral	24 (9.3)	0	0	24 (10.7)	2 (0.9)	0
Neuropathy peripheral	9 (3.5)	0	0	24 (10.7)	3 (1.3)	0

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de sacituzumab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, sacituzumab mostrou benefício adicional em relação ao comparador em termos de sobrevivência global, sobrevida livre de progressão, e taxa de resposta, não tendo sido submetidos dados de qualidade de vida. O tempo mediano até à progressão da doença ou morte foi de 4,8 meses (IC95% 4,1 a 5,8) no grupo sacituzumab, e 1,7 meses (1,5 a 2,5) no grupo controlo (razão de riscos 0,433; IC95% 0,347 a 0,541; $p < 0,0001$). O tempo mediano até à morte foi de 11,8 meses (IC95% 10,5 a 13,8) no grupo sacituzumab, e 6,9 meses (5,9 a 7,7) no grupo controlo (razão de riscos 0,508; IC95% 0,414 a 0,624; $p < 0,0001$). Na população sem metástases cerebrais, a taxa de resposta objetiva foi de 34,9% (IC95% 28,8 a 41,4) no grupo sacituzumab, e de 4,7% (IC95% 2,4 a 8,3) no grupo controlo (razão de chances 10,859; IC95% 5,590 a 21,095; $p < 0,0001$).

Em termos de segurança, não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento. Observaram-se eventos adversos em 257/258 doentes (99,6%) no grupo sacituzumab, e em 219/224 doentes (97,8%) no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos graves em 69/258 doentes (26,7%) no grupo sacituzumab, e em 63/224 doentes (28,1%) no grupo controlo. Eventos de grau 3 ou 4 mais frequentes no grupo sacituzumab foram diarreia e neutropenia, aparentemente manejáveis. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 12/258 doentes (4,7%) no grupo sacituzumab, e em 12/224 doentes (5,4%) no grupo controlo.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

Assim, foi avaliado o risco de viés desse estudo que se encontra na Tabela 7. O estudo teve um desenho aberto. Contudo, em termos de eficácia comparativa, o TAIM implementou medidas de mitigação do risco de viés (progressão da doença avaliada por comissão de revisão independente) que parecem adequadas. Contudo, em termos de segurança, o desenho aberto representa um risco de viés elevado.

Tabela 7: Risco de viés a nível dos estudos individuais

	Risco de viés					
Medidas	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
Eficácia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Segurança	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim

Nota: ‘sim’ significa baixo risco de viés; Para justificação do ‘não’ ver Tabela 8

A certeza da evidência foi classificada como moderada para todas as medidas de resultado (Tabela 8). A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Isto significa que que 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.

Tabela 8 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevida Global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Sobrevida Livre de Progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Qualidade de Vida	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	NA	moderada	1
Taxa de Resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA		0
Eventos adversos	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Eventos adversos grau 3 ou 4	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Descontinuação de tratamento por toxicidade	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Mortalidade associada ao fármaco	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* Estudo interrompido precocemente por benefício; desequilíbrio entre grupos de tratamento nos doentes tratados com a medicação de estudo, num estudo com desenho aberto. Estes factos podem ter sobrestimado os resultados (cfr parágrafo 9.8.).

** Estudo com desenho aberto

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de sacituzumab na indicação “para tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo negativo irressecável ou metastático que receberam duas ou mais terapêuticas sistêmicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma terapêutica para doença avançada”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de sacituzumab numa única população (doentes com cancro da mama triplo negativo irressecável ou metastático que receberam duas ou mais terapêuticas sistêmicas anteriores (incluindo pelo menos uma para doença avançada), em que a intervenção era sacituzumab, e os comparadores eram capecitabina, vinorelbina, e gemcitabina.

Foi considerado que o único estudo submetido (IMMU-132-05 (ASCENT)2) era relevante para a presente avaliação, uma vez que permitia comparar a intervenção de interesse com os comparadores definidos.

O estudo IMMU-132-05 (ASCENT)2 foi um estudo multicêntrico (88 centros de 7 países), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 529 doentes adultos, com cancro da mama triplo negativo, refratários ou em recidiva após pelo menos 2 regimes anteriores de quimioterapia, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem sacituzumab (n= 267) ou quimioterapia à escolha do investigador [eribulina, vinorelbina, capecitabina, ou gemcitabina] (n= 262), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com cancro da mama triplo negativo, com doença metastática documentada por TAC ou RMN, com doença mensurável (TAC ou RMN) pelo RECIST 1.1 (doentes exclusivamente com metástases ósseas foram excluídos), refratários ou em recidiva após pelo menos 2 regimes anteriores de quimioterapia para cancro da mama metastático ou localmente avançado. No caso dos doentes com mutação BRCA1/BRCA2 que receberam um inibidor PARP, este inibidor podia ser usado para cumprir o critério de um dos dois regimes padrão de quimioterapia. Para serem incluídos todos os doentes tinham de ter recebido tratamento prévio com um taxano, independentemente do estadio da doença na altura em que recebeu essa terapêutica (adjuvante, neoadjuvante, ou avançada). Os doentes tinham de ser elegíveis para uma das opções de tratamento à

escolha do investigador (eribulina, capecitabina, gemcitabina, ou vinorelbina), e apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1.

O estudo mostrou que sacituzumab apresenta benefício adicional em relação a quimioterapia (eribulina, capecitabina, gemcitabina, ou vinorelbina), em termos de sobrevivência global, sobrevida livre de progressão, e taxa de resposta, não tendo sido submetidos dados de qualidade de vida. O tempo mediano até à progressão da doença ou morte foi de 4,8 meses (IC95% 4,1 a 5,8) no grupo sacituzumab, e 1,7 meses (1,5 a 2,5) no grupo controlo (razão de riscos 0,433; IC95% 0,347 a 0,541; $p < 0,0001$). O tempo mediano até à morte foi de 11,8 meses (IC95% 10,5 a 13,8) no grupo sacituzumab, e 6,9 meses (5,9 a 7,7) no grupo controlo (razão de riscos 0,508; IC95% 0,414 a 0,624; $p < 0,0001$). Na população sem metástases cerebrais, a taxa de resposta objetiva foi de 34,9% (IC95% 28,8 a 41,4) no grupo sacituzumab, e de 4,7% (IC95% 2,4 a 8,3) no grupo controlo (razão de chances 10,859; IC95% 5,590 a 21,095; $p < 0,0001$).

O estudo foi interrompido precocemente por benefício, podendo por esse facto os resultados estarem sobrestimados.

O estudo teve um desenho aberto. Contudo, em termos de eficácia comparativa, o TAIM implementou medidas de mitigação do risco de viés (progressão da doença avaliada por comissão de revisão independente) que em geral parecem adequadas. Porém, em termos de segurança, o desenho aberto representa um risco de viés elevado. Adicionalmente, na data de corte (11 de março de 2020), o tempo mediano de seguimento era de 10,6 meses no grupo sacituzumab, e de 6,3 meses no grupo controlo. Um maior número de doentes no grupo controlo foram aleatorizados, mas não receberam tratamento (14,5% vs 3,4%). Simultaneamente, um maior número de doentes no grupo controlo descontinuaram tratamento por retirada do consentimento (7,3% vs 1,7%). Este facto, num estudo com desenho aberto, pode ter influência nos resultados de eficácia e enviesar os resultados a favor do grupo comparador.

O estudo incluiu doentes com e sem metástases cerebrais. O protocolo foi mudado (emenda 4, maio de 2018), para incluir na análise primária apenas os doentes sem metástases cerebrais (anteriormente a análise era na população ITT). Os doentes com metástases cerebrais representavam 12% no grupo sacituzumab, e 11,1% no grupo controlo. Embora os resultados na população intenção-de-tratar fossem sobreponíveis aos observados na população sem metástases cerebrais, o benefício adicional na

população com metástases cerebrais está associado a elevado grau de incerteza devido ao pequeno número de doentes incluídos.

Concluiu-se que, na população com doentes com cancro da mama triplo negativo irressecável ou metastático, que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas, sacituzumab demonstrou benefício adicional em relação a quimioterapia (capecitabina, gemcitabina, ou vinorelbina).

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de sacituzumab na indicação *“para tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo negativo irressecável ou metastático que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma terapêutica para doença avançada”*.

Foi constatado que na população com doentes com cancro da mama triplo negativo irressecável ou metastático que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas, existe indicação de que sacituzumab apresentou benefício adicional substancial (maior) em relação a quimioterapia (capecitabina, gemcitabina, ou vinorelbina). De salientar, que a magnitude do efeito do tratamento pode estar sobrestimada, por o estudo ter sido interrompido precocemente por benefício, e pelo desequilíbrio entre grupos de tratamento nos doentes tratados com a medicação de estudo.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo multicêntrico (88 centros de 7 países), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 529 doentes adultos, com cancro da mama triplo negativo, refratários ou em recidiva após pelo menos 2 regimes anteriores de quimioterapia, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem sacituzumab (n= 267) ou quimioterapia à escolha do investigador [eribulina, vinorelbina, capecitabina, ou gemcitabina] (n= 262), mostrou benefício adicional em relação ao comparador em termos de sobrevivência global. O tempo mediano até à morte foi de 11,8 meses (IC95% 10,5 a 13,8) no grupo sacituzumab, e 6,9 meses (5,9 a 7,7) no grupo controlo (razão de riscos 0,508; IC95% 0,414 a 0,624; $p<0,0001$).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de sacituzumab na indicação “*para tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo negativo irressecável ou metastático que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma terapêutica para doença avançada*”.

Foi constatado que na população com doentes com cancro da mama triplo negativo irressecável ou metastático que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas, existe indicação de que sacituzumab apresenta valor terapêutico acrescentado substancial (maior) em relação a quimioterapia (capecitabina, gemcitabina, ou vinorelbina). De salientar, que a magnitude do efeito do tratamento pode estar sobrestimada, por o estudo ter sido interrompido precocemente por benefício, e pelo desequilíbrio observado entre grupos de tratamento nos doentes tratados com a medicação de estudo.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo multicêntrico (88 centros de 7 países), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 529 doentes adultos, com cancro da mama triplo negativo, refratários ou em recidiva após pelo menos 2 regimes anteriores de quimioterapia, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem sacituzumab (n= 267) ou quimioterapia à escolha do investigador [eribulina, vinorelbina, capecitabina, ou gemcitabina] (n= 262), mostrou benefício adicional em relação ao comparador em termos de sobrevivência global. O tempo mediano até à morte foi de 11,8 meses (IC95% 10,5 a 13,8) no grupo sacituzumab, e 6,9 meses (5,9 a 7,7) no grupo controlo (razão de riscos 0,508; IC95% 0,414 a 0,624; $p<0,0001$).

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do sacituzumab govitecano na indicação de tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo irressecável ou metastático (CMTNm) que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma delas para doença avançada.

Os comparadores foram os seguintes medicamentos: vinorelbina, gemcitabina e capecitabina.

O horizonte temporal considerado no caso de referência foi de 15 anos, o que corresponde tempo de vida restante dos doentes, de acordo com os resultados de extrapolação da sobrevivência no modelo.

Foi desenhado um modelo de sobrevivência fracionada com três estádios de saúde:

- Sobrevivência Livre de Progressão (PFS);
- Sobrevivência após progressão (PPS);
- Estádio absorvente “Morte” desenvolvido,

em formato Microsoft Excel®.

Os doentes tratados entram no modelo no estágio PFS e recebem sacituzumab ou tratamento de quimioterapia. A cada ciclo podem permanecer no estágio, transitar para PPS ou para Morte. Com a progressão da doença, os doentes transitam PPS, podendo receber terapêuticas subsequentes (3L e 4L para doença metastática) ou melhores cuidados de suporte (MCS).

Os dados de entrada do modelo, no braço de intervenção relativamente à efetividade e segurança, baseiam-se no observado na população ITT do ensaio clínico ASCENT (avaliado pela CE-CATS). Dada a limitação do período de follow-up, as curvas da OS e a PFS, foram extrapoladas, usando métodos de análise de sobrevivência.

O modelo considera os eventos adversos (EA) de grau 3 e 4 relacionados com o tratamento com uma incidência superior ou igual a 3% em pelo menos um dos braços.

Foram utilizados, para as utilidades, valores retirados da literatura, para PFS e PPS.

Foram considerados os custos diretos relacionados com: Custo com a terapêutica, Custo de seguimento de doentes em tratamento; Custos de eventos adversos; Custos de fim de vida. No caso de referência todos os custos são imputados ao SNS. Foi realizado um painel nacional de peritos. Os hospitais participantes neste painel representam 45% dos doentes com cancro da mama assistidos nos hospitais do SNS em 2018. Os 5 elementos do painel são especialistas em Oncologia Médica.

A dose recomendada de sacituzumab govitecano é de 10 mg/kg de peso corporal administrada por perfusão intravenosa, uma vez por semana, no Dia 1 e no Dia 8 de ciclos de tratamento de 21 dias. O tratamento deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, 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

1. Torres S, Marques R. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (sacituzumab). INFARMED IP. 7 de fevereiro de 2022
2. Clinical Study Report (IMMU-132-05) – An international, multi-center, open-label, randomized, phase 3 trial of sacituzumab govitecan versus treatment of physician choice in patients with metastatic triple-negative breast cancer who received at least two prior treatments. 26 October 2020.
3. Loibl et al. Health-related quality of life (HRQoL) in ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Poster 257P. 2021 European Society for Medical Oncology Virtual Congress, September 16-21, 2021