

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

DECAPEPTYL (TRIPTORRELINA)

Tratamento adjuvante do cancro da mama em estadio inicial com resposta endócrina em mulheres com elevado risco de recorrência e confirmadas como pré-menopáusicas após conclusão da quimioterapia, em associação a tamoxifeno ou a um inibidor da aromatase.

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

< 23/09/2024 >

Decapeptyl (Triptorrelina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 06/09/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Triptorrelina

Nome do medicamento: Decapeptyl

Apresentação: *Frasco para injetáveis – 1 unidade, Pó e veículo para suspensão injetável, 3.75 mg/2 ml, n.º registo 20472801*

Titular da AIM: Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos, S.A.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento adjuvante do cancro da mama em estadio inicial com resposta endócrina em mulheres com elevado risco de recorrência e confirmadas como pré-menopáusicas após conclusão da quimioterapia, em associação a tamoxifeno ou a um inibidor da aromatase.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Decapeptyl (Triptorrelina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento adjuvante do cancro da mama em estadio inicial com resposta endócrina em mulheres com elevado risco de recorrência e confirmadas como pré-menopáusicas após conclusão da quimioterapia, em associação a tamoxifeno ou a um inibidor da aromatase.

Face ao comparador Goserrelina o efeito global de tratamento mostra que o tratamento em avaliação não é superior ao comparador, mas é reconhecido o efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Decapeptyl (Triptorrelina), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Cancro da mama (CM) é a neoplasia mais frequente nas mulheres e a segunda maior causa de morte por cancro nos países desenvolvidos. Segundo dados do GLOBOCAN, em 2020, houve 1864 mortes por cancro da mama, tendo este sido a 5ª causa de morte por cancro em Portugal. O cancro da mama foi o tumor mais diagnosticado em 2020, com uma incidência de aproximadamente 7000 casos (taxa ajustada por idade de 70/100.000) (1).

Aproximadamente 2/3 dos cancros da mama são diagnosticados em estadio local precoce (estadio I-II) e cerca de 25% em estadio loco-regional (estadio III) (2).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Os avanços científicos na genética bem como na imunologia oferecem novas possibilidades de prevenção, diagnóstico e tratamento, no entanto verificou-se nos últimos anos um aumento exponencial desta doença oncológica. Este facto pode ser justificado pela interação de múltiplos fatores de risco entre os quais os maus hábitos alimentares, o envelhecimento populacional e também da promoção do autoexame assim como aumento das pessoas submetidas a rastreio. Com base na múltipla diversidade dos estadios da neoplasia da mama feminina, os tratamentos têm-se revelado complexos.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Para a população de mulheres pré-menopáusicas com tumores com resposta hormonal e elevado risco de recorrência, a utilização de QT seguida de terapêutica endócrina (TE), composta por tamoxifeno ou um inibidor da aromatase (IA) e associados à supressão da função ovárica (OFS) é considerada como tratamento padrão na maioria destas mulheres. A OFS pode ser alcançada, de modo irreversível, através de ooforectomia ou irradiação bilateral ovárica, ou, de modo reversível, através da utilização de agonistas da hormona libertadora de gonadotrofina (aGnRH). Atualmente, a goserrelina consiste no único aGnRH financiado em Portugal para o tratamento do CM.

Tratamento adjuvante com uma ou mais das seguintes intervenções farmacológicas:

- Tamoxifeno; Anastrozol; Letrozol; Exemestano; Goserrelina
- Outras estratégias para obter a OFS são a ooforectomia bilateral ou irradiação bilateral ovárica, não usadas como comparadores por serem irreversíveis.

Indicação	Comparador
Tratamento adjuvante do cancro da mama em estadio inicial com resposta endócrina em mulheres com elevado risco de recorrência e confirmadas como pré-menopáusicas após conclusão da quimioterapia, em associação a tamoxifeno ou a um inibidor da aromatase	Goserrelina + tamoxifeno Goserrelina + inibidor da aromatase

Os comparadores foram selecionados porque são utilizados habitualmente na prática clínica e para a indicação e população definida.

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Triptorrelina 3,75 mg deve ser administrada por via intramuscular a cada 28 dias.</p> <p>A triptorrelina deve ser iniciada após a conclusão da QT, uma vez confirmado o estado pré-menopáusico.</p> <p>O tratamento com triptorrelina deve ser iniciado pelo menos entre 6 a 8 semanas antes do início do tratamento com um IA. Deve administrar-se um mínimo de duas injeções de triptorrelina (com um intervalo de 4 semanas entre as injeções) antes do início do tratamento com um IA.</p> <p>A duração recomendada para o tratamento adjuvante em associação a outras hormonoterapias é de até 5 anos.</p> <p>Os termos aplicáveis para tamoxifeno inibidores da aromatase são semelhantes.</p>
	Medicamento comparador	<p>Goserrelina: um implante de 3,6 mg injetado por via subcutânea na parede abdominal anterior, de 28 em 28 dias.</p> <p>Tamoxifeno: 20 mg administradas em toma única diária ou duas vezes por dia, via oral.</p> <p>Letrozol: 2,5 mg em toma única diária, via oral.</p> <p>Anastrozol: 1 mg em toma única diária, via oral</p> <p>Exemestano: um comprimido de 25 mg, uma vez por dia, de preferência após uma refeição.</p>

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

Medidas de avaliação	Pontuação das medidas	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
Sobrevida global (OS)	9	Crítico
Sobrevida livre de doença (DFS)	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Medidas de Segurança		
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos de grau superior ou igual a 3	7	Crítico
Interrupção de tratamento por eventos adversos	8	Crítico

Identificação das subpopulações

Não aplicável; a população proposta é a da indicação terapêutica (“Tratamento adjuvante do cancro da mama em estadio inicial com resposta endócrina em mulheres com elevado risco de recorrência e confirmadas como pré-menopáusicas após conclusão da quimioterapia, em associação a tamoxifeno”).

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos a avaliação:

- Estudo *Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT)*:
- Estudo *Tamoxifen and Exemestane Trial (TEXT)*:
- Meta-análise em rede (NMA): comparação indireta de tratamentos (ITC) para os regimes goserrelina + tamoxifeno e goserrelina + IA como termos de comparação a adotar e face à ausência de evidência direta com as associações de triptorrelina + tamoxifeno ou IA: dezembro 2019

- Atualização da Revisão Sistemática da Literatura - outubro 2022

Estudos excluídos na avaliação e justificação:

Os estudos *SOFT* e *TEXT* são ensaios de fase III, multicêntricos, sem ocultação, desenhados com o objetivo de determinar o valor da combinação da OFS com tamoxifeno e determinar o papel da terapêutica adjuvante com o IA, exemestano, em combinação com a OFS, em mulheres pré-menopáusicas. Estes estudos não permitem a comparação com os comparadores de interesse para a avaliação e foram considerados não relevantes para a mesma.

Estudos incluídos na avaliação:

- Meta-análise em rede (NMA): comparação indireta de tratamentos (ITC) para os regimes goserrelina + tamoxifeno e goserrelina + IA como termos de comparação a adotar e face à ausência de evidência direta com as associações de triptorrelina + tamoxifeno ou IA: dezembro 2019
- Atualização da Revisão Sistemática da Literatura - outubro 2022

Descrição dos estudos disponíveis:

Revisão sistemática da literatura e comparação indireta entre Decapeptyl® (triptorrelina) e goserrelina, em associação a tamoxifeno ou inibidor da aromatase, no tratamento adjuvante do cancro da mama em estadio inicial com resposta endócrina em mulheres pré-menopáusicas – out 2019, Ipsen

Comparação indireta de tratamentos (ITC), por meio de uma meta-análise em rede (NMA), baseada nos resultados de uma revisão sistemática da literatura (RSL) para os regimes goserrelina + tamoxifeno e goserrelina + IA como termos de comparação a adotar e face à ausência de evidência direta com as associações de triptorrelina + tamoxifeno ou IA.

Esta NMA baseou-se nos resultados de numa RSL (revisão sistemática da literatura), cujo objetivo foi identificar todas as publicações que reportassem EC controlados e aleatorizados incluindo intervenções farmacológicas para o tratamento adjuvante com base na supressão ovárica e/ou terapêutica hormonal para a população em questão.

O facto de a população alvo desta análise (com QT prévia) ser muito específica dificultou notoriamente a seleção de estudos, obrigando a uma exclusão por excesso.

A rede de evidência incluiu apenas 4 estudos com um total de 2.024 doentes e relacionou 5 tratamentos distintos. Esta rede acabou por não permitir a comparação com um dos comparadores definidos no PICO (goserrelina + IA).

Tabela 1. Sumário dos critérios PICOS para a seleção dos estudos.

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão									
População*	Mulheres adultas (idade igual ou superior a 18 anos) com diagnóstico de cancro da mama: <ul style="list-style-type: none"> em estadio inicial; RH positivos; pré-menopáusicas. independentemente do tratamento prévio com QT. 	<ul style="list-style-type: none"> Cancro mama inoperável e/ou localmente avançado ou metastático, incluindo: <ul style="list-style-type: none"> cancro da mama inflamatório; com envolvimento do nódulo supraclavicular; estadio IIIb ou superior. Estudos focados em tumores da mama não invasivos (LCIS ou DCIS) e estadio 0; Estudos focados no tratamento da recidiva do cancro da mama; 									
Intervenção	Tratamento adjuvante com triptorrelina em combinação com tamoxifeno ou um IA.	<i>Não aplicável</i>									
Comparador	Tratamento adjuvante com uma ou mais das seguintes intervenções farmacológicas: <ul style="list-style-type: none"> Tamoxifeno; Anastrozol; Letrozol; Exemestano; Goserrelina; Leuprorrelina. 	Estudos que não incluam nenhuma das intervenções farmacológicas identificadas ou estudos realizados no <i>setting</i> neo-adjuvante.									
Medidas de avaliação	<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">Eficácia</td> <td>Sobrevivência global (OS)</td> <td rowspan="6">Estudos que não reportem qualquer uma das medidas de avaliação</td> </tr> <tr> <td>Sobrevivência livre de doença (DFS)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Segurança</td> <td>Qualidade de vida</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos de grau superior ou igual a 3</td> </tr> <tr> <td>Interrupção de tratamento por eventos adversos</td> </tr> </table>	Eficácia	Sobrevivência global (OS)	Estudos que não reportem qualquer uma das medidas de avaliação	Sobrevivência livre de doença (DFS)	Segurança	Qualidade de vida	Eventos adversos	Eventos adversos de grau superior ou igual a 3	Interrupção de tratamento por eventos adversos	
Eficácia	Sobrevivência global (OS)		Estudos que não reportem qualquer uma das medidas de avaliação								
	Sobrevivência livre de doença (DFS)										
Segurança	Qualidade de vida										
	Eventos adversos										
	Eventos adversos de grau superior ou igual a 3										
	Interrupção de tratamento por eventos adversos										
Desenho do estudo	Ensaio clínico controlado e aleatorizado, com ou sem ocultação.	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio clínico não aleatorizado; Estudo não experimental (observacional ou de avaliação económica); Estudo quasi-experimental; Estudo farmacocinético; Estudo pré-clínico (animais/<i>in vitro</i>); Case reports; Artigos de revisão e RSL[†]; Orientações terapêuticas; Livros de resumos, editoriais ou cartas ao editor. 									

Extraído da Ref^a 34

O estadio pré-menopáusico foi definido como a presença de pelo menos um dos seguintes critérios: idade inferior a 55 anos; fluxo menstrual regular ou uma menstruação dentro dos últimos 12 meses; níveis de estradiol e/ou hormona folículo-estimulante (FSH) dentro dos limites normais [15-17]; sem realização de ooforectomia bilateral.

Foram considerados como estando em estadio inicial, tumores da mama operáveis, confinados ao tecido mamário e axila ipsilateral, e aos nódulos axilares sem a deteção de metástases noutras lugares, estadio I, II e IIIa pela *classificação tumour-node-metastases* (TNM), de acordo com as orientações da *European Society for Medical Oncology* (ESMO).

Foram excluídos na análise qualitativa os estudos nos quais a definição de pré-menopausa não coincidissem com um dos critérios considerados. Estudos englobando a população de interesse e sem uma definição de pré-menopausa explícita, foram incluídos na análise qualitativa e avaliado o potencial viés associado.

Foram incluídas as intervenções farmacológicas consideradas como comparadores, utilizadas individualmente ou em combinação, podendo ser comparadas entre si ou com QT ou placebo.

Nos estudos em que a OFS foi alcançada através de diferentes métodos (cirúrgico, irradiação e/ou farmacológico) e os resultados foram reportados de forma agregada, foi considerada a intervenção farmacológica principal utilizada quando não existiam diferenças significativas nos resultados entre os diferentes métodos de OFS. Caso existissem diferenças, o braço de tratamento era categorizado com a totalidade das intervenções utilizadas e designado por OFS. Na utilização de mais que um aGnRH para alcançar a OFS sem o reporte de resultados estratificados, o braço de tratamento foi classificado como OFS.

A pesquisa eletrónica foi conduzida a 8 de maio de 2019 nas bases de dados científicas MEDLINE (1946 ao presente), através da interface Pubmed, *Web of Science* (1945 ao presente) e *Cochrane Library* (número presente), através da *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

A pesquisa da literatura cinzenta foi restringida aos resumos disponíveis eletronicamente das principais conferências da área (*ASCO Annual Meeting*, *San Antonio Breast Cancer Symposium*, ESMO meetings).

A pesquisa não teve qualquer restrição ao nível da data ou indicador específico.

O processo de seleção envolveu a revisão dos títulos das referências, por dois revisores independentes. Para a análise quantitativa foram considerados apenas estudos com contribuição para a rede de evidência que permitissem a comparação indireta das associações de triptorrelina com tamoxifeno ou um IA em pelo menos uma das medidas de avaliação e estudos que incluíssem a subpopulação definida.

Para cada uma das referências incluídas na análise quantitativa foi recolhida informação relativa à identificação do estudo, tipo de tratamento, características da subpopulação, intervenção, número de doentes e resultados relativos às medidas de avaliação de interesse.

Na análise quantitativa, foram consultadas outras publicações referentes ao mesmo estudo, caso se verificasse a necessidade de confirmação de detalhes do estudo, nomeadamente critérios de inclusão/exclusão, características da população, definição dos indicadores de eficácia, número de doentes incluídos, entre outros.

A extração de dados dos estudos incluídos para a análise quantitativa foi realizada por dois investigadores. De forma a assegurar a robustez do processo de extração, todos os dados extraídos foram revistos independentemente por dois outros investigadores.

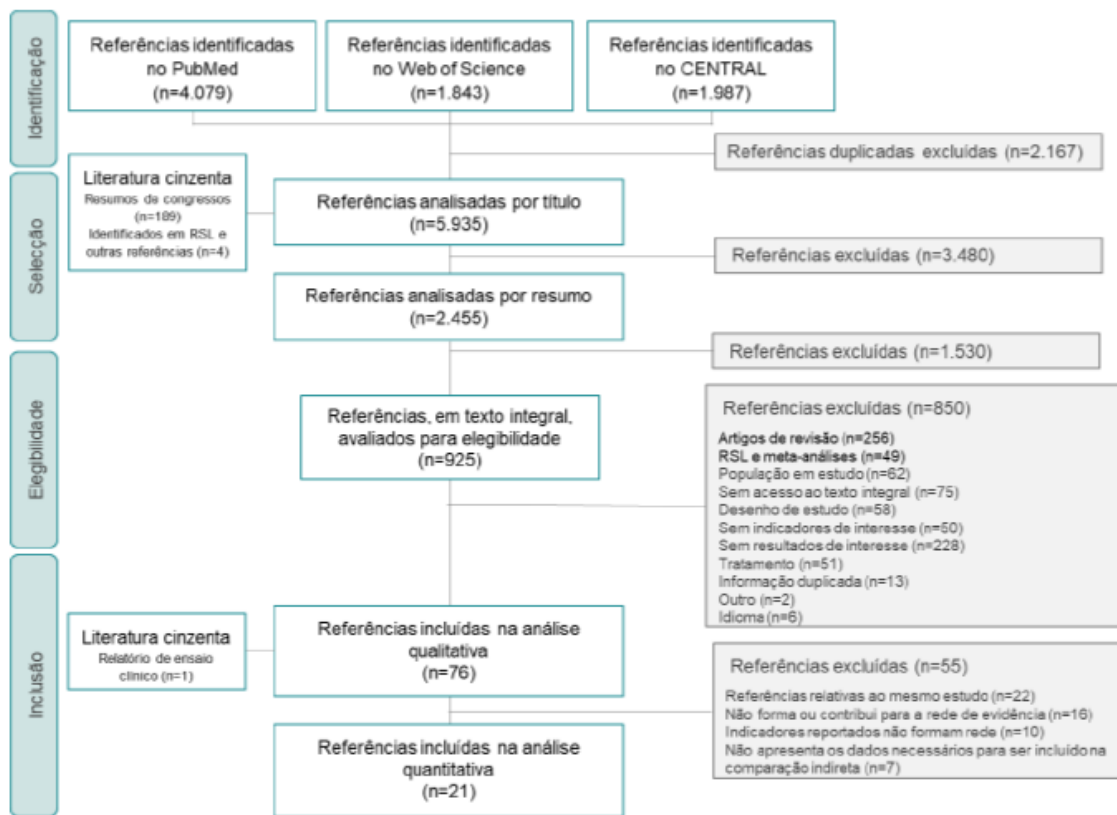
A pesquisa nas bases de dados e literatura cinzenta resultou na identificação de 5.935 referências após exclusão de duplicados.

A qualidade dos estudos selecionados foi avaliada pelos critérios de avaliação dos ensaios clínicos aleatorizados da *Cochrane*.

Através da leitura de títulos foram selecionadas 2.455 referências, das quais, após leitura dos resumos, foram eleitas 925 referências para leitura integral. Destas, 850 foram excluídas pelo não cumprimento dos critérios de seleção, sendo o principal motivo de exclusão o tipo de publicação apresentado, como cartas ao editor, editoriais, *case reports*, orientações terapêuticas, notícias, artigos de revisão não sistemática. No total de referências incluídas para análise qualitativa encontra-se também incluída uma referência selecionada através da pesquisa de informação adicional (literatura cinzenta) relativa aos estudos incluídos, nomeadamente um relatório de ensaio clínico. 76 referências cumpriram os critérios de seleção relativos à análise qualitativa e, destas, 55 foram excluídas da análise quantitativa.

Foram selecionadas 21 referências, tendo em conta a seleção independentemente de ter sido realizada quimioterapia prévia às doentes.

Figura 1. Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos na NMA original



Extraído da Refª 36

Tabela 2. Análise da qualidade metodológica e risco de viés dos 21 estudos incluídas na análise quantitativa e meta-análise em rede, de acordo com os critérios desenvolvidos pela *Cochrane*

Estudos Referência	Generação de sequências aleatórias Viés de seleção	Sigilo da alocação de doentes Viés de seleção	Ocultação de participantes e investigadores Viés de performance	Ocultação da terminação de variáveis Viés de deteção	Reporte incompleto dos resultados Viés de atrito	Reporte seletivo dos resultados Viés de reporte	Outros viés
ABC (OAS) Bliss, 2007 [25]	+	+	+	+	+	+	+
ABCSG-12 Gnant, 2015 [26]	+	+	+	+	?	+	+
ASTRRA Noh, 2018 [22]	+	+	+	+	?	?	?
B14 Fisher, 2004 [27]	+	+	+	+	+	+	- (x)
B20 Fisher, 2004 [27]	+	+	+	+	+	+	- (x)
CABG trial IV-A-93 von Minckwitz, 2008 [28]	+	+	+	+	+	+	+
E-3193 INT 0142 Tevaarwerk, 2014 [29]	+	?	+	+	+	+	- (p)
EBCTCG Love, 2002 [30]	-	?	+	+	-	+	- (c)
FASG 06 Roche, 2006 [31]	+	+	+	+	+	+	- (d)
GROCTA 01 Boccardo, 2011 [32]	+	+	+	+	+	+	+
GROCTA 02 Boccardo, 2003 [33]	+	+	+	+	?	?	?
IBCSG 13-93 Colleoni, 2008 [23]	+	+	+	+	?	+	- (w)
IBCSG VIII Karlsson, 2011 [34]	+	+	+	+	?	+	+
Ingle, 1989 [35]	+	?	+	+	+	+	- (f)
Nomura, 1998 [36]	+	?	+	+	+	+	- (g)
Ryden_EJC_2005	?	?	+	+	?	+	- (p)
SOFT Francis, 2018 [13]	+	+	+	+	+	+	+
TEXT Relatório do ensaio clínico [38]	+	+	+	+	?	+	?
Yoshida, 1997 [39]	+	?	+	+	+	+	- (q)
ZEBRA Kaufmann, 2003 [40]	+	+	+	+	?	+	+
ZIPP Baum, 2006 [41]	+	?	+	+	?	+	- (d)
ZIPP Hackshaw, 2009 [24]	+	?	+	+	+	+	- (d)

Extraído da Refª 36

A indicação em avaliação inclui apenas as doentes com realização prévia de quimioterapia. Tendo em conta a indicação em análise, não foi possível encontrar estudos que permitam a comparação da intervenção com o comparador goserrelina + inibidor da aromatase. Apenas existem estudos disponíveis com goserrelina + tamoxifeno.

Tabela 3. Estudos selecionados para a população com realização de quimioterapia prévia

Estudo	Referência	Intervenção	N	Indicadores extraídos					
				OS	DFS	QV*	EA*	EA 3-4*	Interr. EA*
ASTRRA	Noh, 2018 [22]	TAM	655	+	+	-	-	-	-
		TAM + GOS	634						
IBCSG 13-93	Colleoni, 2006 [23]	PLA	370	+	+	-	-	-	-
		TAM	365						
SOFT	Francis, 2018 [13]	TAM	545	+	+	+	-	-	-
		TAM + TRI	549						
		EXE + TRI	549						
ZIPP	Hackshaw, 2009 [24]	TAM	173	+	+	-	-	-	-
		TAM + GOS	165						

Extraído da Refª 36

Análise estatística

Foi definido um modelo com base numa análise de dados de sobrevivência (HR) para a população de doentes submetidos a quimioterapia prévia.

Para cada uma das medidas de avaliação de eficácia para as quais foi possível definir uma rede de evidência, nomeadamente OS e DFS, foi adotada uma abordagem que se baseia na estrutura de um modelo linear generalizado hierárquico Bayesiano. Em toda a análise estatística foi considerado um nível de significância estatístico de 5%. A avaliação da heterogeneidade foi feita pela estatística I^2 de Higgins definida pela percentagem de variância atribuída à heterogeneidade. A avaliação da heterogeneidade para a globalidade da evidência (considerando todas as comparações) foi realizada com base na estimativa a posteriori do desvio-padrão entre estudos dos modelos de efeitos aleatórios.

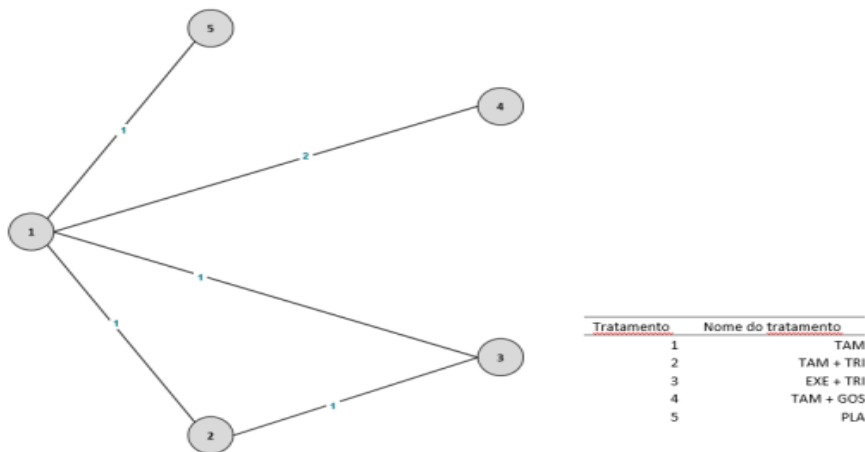
Resultados de eficácia comparada

Na população tratada com quimioterapia prévia só foi possível formar uma rede para a sobrevida global (OS) e para a sobrevida livre de doença (DFS). A qualidade de vida só foi avaliada num estudo e os resultados de segurança não estavam disponíveis nos estudos incluídos.

Decapeptyl (Triptorrelina)

A rede de evidência para a OS e DFS incluiu 5 tratamentos e 4 estudos. No que diz respeito às intervenções e comparadores de interesse, foi possível fazer comparações entre as intervenções com tamoxifeno + triptorrelina e exemestano + triptorrelina contra o comparador tamoxifeno + goserrelina.

Figura 2. Rede de evidência na NMA para a OS e DFS na população com QT prévia



Extraído da Refª 36

A rede estabelecida possui a ligação entre a triptorrelina + tamoxifeno e triptorrelina + exemestano com a goserrelina + tamoxifeno, através do tamoxifeno.

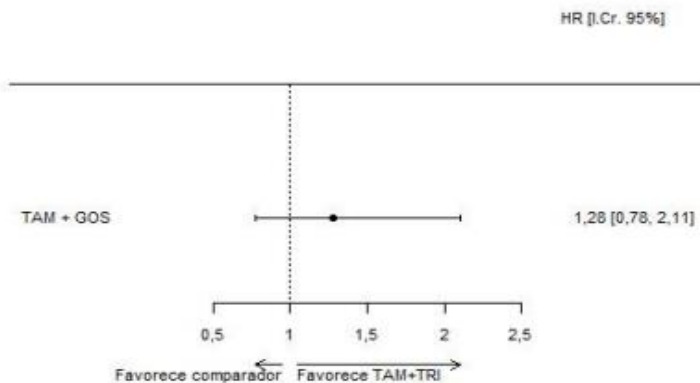
A rede é estabelecida por apenas um estudo, com exceção da ligação da goserrelina + tamoxifeno com o tamoxifeno, que possui 2 estudos. Este facto limita a confiança obtida pela evidência obtida através da meta-análise em rede.

População com QT prévia (comparação vs. goserrelina + tamoxifeno)

Sobrevivência Global (OS) crítica 9

Na meta-análise em rede realizada na comparação de goserrelina + tamoxifeno com triptorrelina + tamoxifeno foi obtido um HR de 1,28 (IC 95% 0,78 a 2,11), sem significado estatístico.

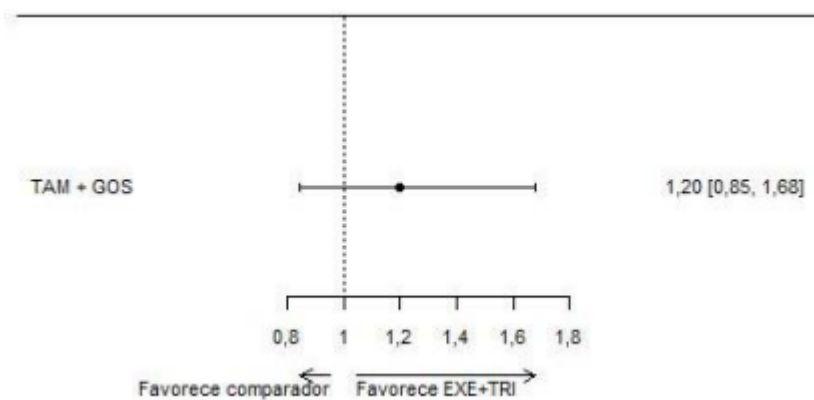
Figura 3. *Forest plot* dos resultados da NMA para a OS na população com QT prévia, goserrelina + tamoxifeno *versus* triptorrelina + tamoxifeno.



Extraído da Ref^a 36

Na comparação de goserrelina + tamoxifeno com triptorrelina + exemestano foi obtido um HR de 0,97 (IC 95% 0,60 a 1,57), sem significado estatístico.

Figura 4. *Forest plot* dos resultados da NMA para a OS na população com QT prévia, goserrelina + tamoxifeno *versus* triptorrelina + exemestano.

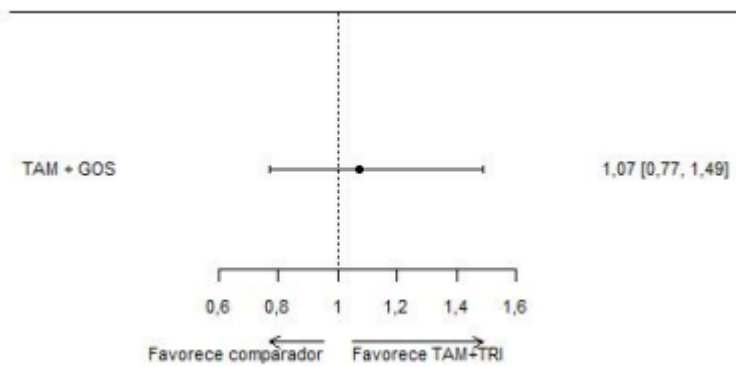


Extraído da Ref^a 36

Sobrevida livre de doença (DFS) importante 6

Na meta-análise em rede realizada na comparação de goserrelina + tamoxifeno com triptorrelina + tamoxifeno foi obtido um HR de 1,07 (IC 95% 0,77-1,49), sem significado estatístico.

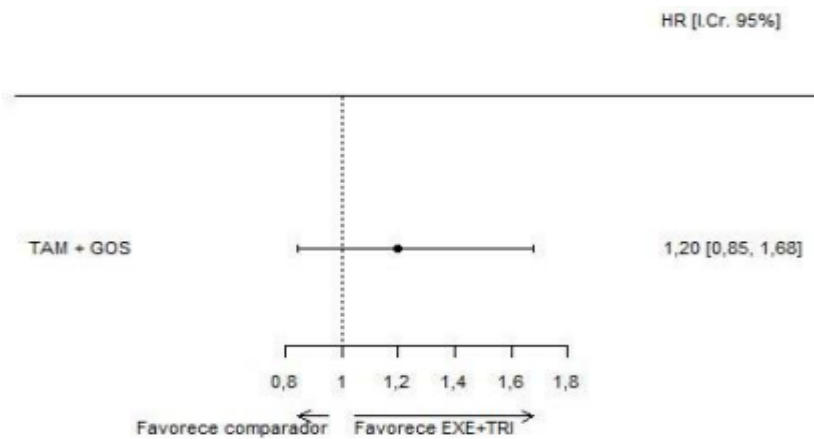
Figura 5. *Forest plot* dos resultados da NMA para a DFS na população com QT prévia, goserrelina+tamoxifeno versus triptorrelina + tamoxifeno.



Extraído da Refª 36

Na meta-análise em rede realizada na comparação de goserrelina + tamoxifeno com triptorrelina + exemestano foi obtido um HR de 1,20 (IC 95% 0,85-1,68), sem significado estatístico.

Figura 6. *Forest plot* dos resultados da NMA para a DFS na população com QT prévia, goserrelina + tamoxifeno versus triptorrelina + exemestano.



Extraído da Refª 36

Para a população previamente tratada com QT, as associações de triptorrelina a tamoxifeno ou a um IA (exemestano) não evidenciam diferença significativa entre a associação de goserrelina a tamoxifeno tanto para OS como para DFS.

Decapeptyl (Triptorrelina)

Qualidade de Vida - crítica 9

Não existem dados disponíveis para este *outcome*.

Resultados de segurança comparada

Eventos adversos - importante 6

Não existem dados disponíveis para este *outcome*.

Eventos adversos grau 3 ou superior - crítico 7

Não existem dados disponíveis para este *outcome*.

Interrupção do tratamento por eventos adversos - crítico 8

Não existem dados disponíveis para este *outcome*.

Atualização da Revisão Sistemática da Literatura (RSL)

A empresa apresentou uma atualização da RSL na tentativa de identificar e sintetizar evidência adicional publicada após 8 de maio de 2019 e selecionar ensaios clínicos controlados e aleatorizados incluindo intervenções farmacológicas para o tratamento adjuvante com base na supressão ovárica e/ou terapêutica hormonal do cancro da mama em estadio inicial com resposta endócrina em mulheres pré-menopáusicas e, avaliar a adequabilidade da evidência adicional publicada numa atualização das comparações indiretas através de uma meta-análise em rede.

Os métodos da revisão tiveram como base a metodologia definida na revisão original, refletindo os critérios de seleção e a estratégia de pesquisa previamente definidas.

Os critérios aplicados na seleção da população foram os mesmos da RSL original e o estadio pré-menopáusico definido da mesma forma. Foram selecionados como intervenções farmacológicas o tamoxifeno, bem como as intervenções pertencentes à classe dos IA de terceira geração, nomeadamente anastrozol, letrozol e exemestano e como aGnRH a goserrelina e leuprorelina.

A pesquisa da literatura foi conduzida nas seguintes bases de dados científicas no dia 10 de agosto de 2022: MEDLINE e *In-Process Citations*, através da interface PubMed.com; *Cochrane Library*, através do *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) e *Web of Science*.

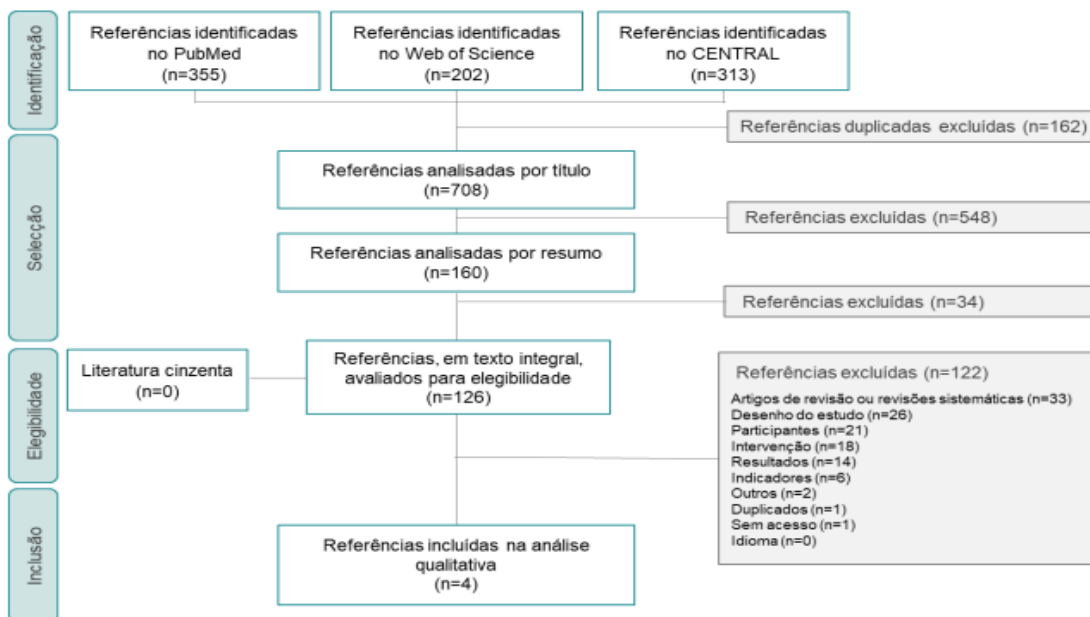
O processo de seleção envolveu a remoção das referências duplicadas resultantes da combinação dos resultados da pesquisa eletrónica das diferentes bases de dados. O processo de seleção de estudos foi realizado de forma independente por uma equipa composta por dois revisores. As etapas de seleção foram sujeitas a validação por amostragem. Em caso de ausência de consenso, foi solicitada a avaliação do caso por um terceiro revisor e a sua decisão considerada final.

A avaliação da adequabilidade para inclusão na atualização da síntese quantitativa original, foi realizada de forma independente por dois avaliadores, com registo dos motivos de exclusão dos estudos. Em caso de ausência de consenso, foi solicitada a avaliação do caso por um terceiro revisor.

A pesquisa nas bases de dados identificou um total de 870 referências, das quais 162 eram duplicadas, e foram excluídas. Das 708 referências resultantes, foram removidas 548 e 34 referências nas etapas de leitura de títulos e de resumos, respetivamente.

Das, 126 referências, 122 foram excluídas por não cumprirem os critérios de seleção, sendo os principais motivos de exclusão o tipo de estudo (artigo de revisão ou RSL), o desenho do estudo e a população interveniente. Com base nos mesmos critérios de seleção da RSL original, apenas 4 referências foram identificadas desde 8 de maio de 2022.

Figura 7. Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos para a NMA atualizada



Extraído da Refª 35

Tabela 5. Estudos selecionados para a população com realização de quimioterapia prévia

Estudo	Referência	Tipo de estudo	População	Intervenção	N	Indicadores
SBII:2pre (atualização)	Ekholm <i>et al.</i> (2019) [22]	Aleatorizado	1% recebeu QT adjuvante e/ou GOS	TAM	277	BCFI, DRFI
				PLA	287	
	Hong <i>et al.</i> (2020) [23]	Aleatorizado	100% recebeu QT adjuvante	TAM	52	QV (EORTC-QLQ-C30)
				TOR	52	
ASTRRA	Kim <i>et al.</i> (2020) [24]	Aleatorizado	100% recebeu QT adjuvante	TAM	654	OS, DFS
				TAM + OFS	639	
TEXT e SOFT (atualização)	Regan <i>et al.</i> (2022) [25]	Aleatorizados	QT opcional	TAM + OFS*	2660†	DFS, BCFI, DRFI, OS
				EXE + OFS*		
				TAM + OFS†	3047†	
				EXE + OFS†		

Extraído da Ref^a 35

Foram excluídos os estudos Ekholm *et al.* (2019) e Kim *et al.* por terem sido considerados na RSL original. A referência Kim *et al.* (2020) é uma publicação *peer-reviewed* do estudo ASTRRA, estudo que foi considerado na RSL original onde foram incluídos os resultados de OS e DFS. A publicação *peer-reviewed*, não apresenta resultados adicionais e os resultados de OS e DFS são iguais aos considerados na RSL original. O estudo de Hong *et al.* (2020) [23] é um estudo adicional à RSL original que incluiu doentes pré-menopausa, RH+, com CM em estadió inicial, as quais foram aleatorizadas para o tratamento com toremifeno (TOR) ou tamoxifeno (TAM), não contribui para a rede de evidência apresentada na NMA e os únicos indicadores de interesse avaliados são de qualidade de vida, indicadores para os quais não foi possível fazer comparação indireta. A referência de Regan *et al.* (2020) também não foi considerada para inclusão por se tratar de um resumo dos resultados de maior seguimento (12 anos) dos estudos TEXT e SOFT, estudos que foram incluídos na RSL original e não apresenta HR, para os indicadores OS e DFS, desagregada por estudo.

Esta atualização não apresenta nenhuma conclusão que permita alterar as conclusões da NMA de 2019.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Medidas de avaliação	Pontuação das medidas	Classificação da importância das medidas	Resultados
Medidas de eficácia			
Sobrevida global (OS)	9	Crítico	Sem diferenças significativas
Sobrevida livre de doença (DFS)	6	Importante	Sem Diferenças significativas
Qualidade de vida	9	Crítico	Sem dados comparativos
Medidas de Segurança			
Eventos adversos	6	Importante	Sem dados comparativos
Eventos adversos de grau superior ou igual a 3	7	Crítico	Sem dados comparativos
Interrupção de tratamento por eventos adversos	8	Crítico	Sem dados comparativos

7. Qualidade da evidência submetida e Avaliação e comentários à evidência submetida

A NMA que conduz à ITC não apresenta deficiências metodológicas evidentes. A RSL que a suporta é de 2019. Uma atualização da RSL a 2022 não identificou nova evidência relevante.

Devido á indicação terapêutica restrita em contexto adjuvante após quimioterapia, a rede de evidência foi limitada pela ausência de estudos do comparador goserrelina associada a exemestano especificamente neste contexto.

Também não foi viável a comparação de dados de qualidade de vida ou de segurança.

Estas limitações reduzem significativamente a confiança nos resultados da comparação indireta.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional de Decapeptyl (triptorrelina) na indicação “Tratamento adjuvante do cancro da mama em estadio inicial com resposta endócrina em mulheres com elevado risco de

recorrência e confirmadas como pré-menopáusicas após conclusão da quimioterapia, em associação a tamoxifeno ou a um inibidor da aromatase”.

Verifica-se que, para as comparações disponíveis, o efeito global de tratamento mostra que o tratamento em avaliação não é superior ao comparador, mas é reconhecido o efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento.

Esta conclusão é suportada pelos seguintes factos:

- Na comparação indireta por meta-análise em rede, na comparação de goserrelina + tamoxifeno com triptorrelina + tamoxifeno:
 - para a medida de eficácia sobrevivência global (OS) foi obtido um HR de 1,28 (IC 95% 0,78 a 2,11), e na comparação de goserrelina + tamoxifeno com a triptorrelina + exemestano foi obtido um HR de 0,97 (IC 95% 0,60 a 1,57), sem significado estatístico.
 - para a medida de eficácia sobrevida livre de doença (DFS) na comparação de goserrelina + tamoxifeno com triptorrelina + tamoxifeno, HR de 1,07 (IC 95% 0,77-1,49), e na comparação de goserrelina + tamoxifeno com triptorrelina + exemestano HR de 1,20 (IC 95% 0,85-1,68).
 - Não foi possível efetuar uma comparação adequada com a goserrelina + inibidor da aromatase, nem avaliar a qualidade de vida ou *outcomes* de segurança.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Decapeptyl (Triptorrelina) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

11. Conclusões

O efeito global de tratamento mostra que o tratamento em avaliação não é superior ao comparador disponível, contudo, é reconhecido o efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento.

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. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338
2. SEER*Stat Databases: NAACCR Incidence Data - CiNA Analytic File, 1995-2016, for NHIAV2 Origin and for Expanded Races, Custom File With County, ACS Facts and Figures projection Project (which includes data from CDC's National Program of Cancer Registries (NPCR), CCCR's Provincial and Territorial Registries, and the NCI's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Registries), certified by the North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) as meeting high-quality incidence data standards for the specified time periods, submitted December 2018.

3. http://www.ncin.org.uk/cancer_type_and_topic_specific_work/cancer_type_specific_work/breast_cancer/, acessado a 13 de janeiro
4. http://www.ncin.org.uk/publications/routes_to_diagnosis, acessado a 13 de janeiro 25
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer, *Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence*, in [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)
6. Hazel B. Nichols *et al.*, *The Premenopausal Breast Cancer Collaboration: A Pooling Project of Studies Participating in the National Cancer Institute Cohort Consortium*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 26(9); 1360–9. ©2017 AACR
7. Inwald E. C., *et al.*, *Adjuvant endocrine therapy in pre- versus postmenopausal patients with steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from a large population-based cohort of a cancer registry*
8. Dossier de avaliação do valor terapêutico de Decapeptyl® (triptorrelina) – set 2019, apresentado pela empresa.
9. Revisão sistemática da literatura e comparação indireta entre Decapeptyl® (triptorrelina) e goserrelina, em associação a tamoxifeno ou inibidor da aromatase, no tratamento adjuvante do cancro da mama em estadio inicial com resposta endócrina em mulheres pré-menopáusicas – out 2019, Ipsen
10. Revisão sistemática da literatura e comparação indireta entre Decapeptyl® (triptorrelina) e goserrelina, em associação a tamoxifeno ou inibidor da aromatase, no tratamento adjuvante do cancro da mama em estadio inicial com resposta endócrina em mulheres pré-menopáusicas, Atualização da Revisão Sistemática da Literatura Outubro 2022 TRI-PT-000481, Ipsen
11. Document Name: textsoft-csr-report-body; Claire Huntley 11-Mar-2016 13:46:24 GMT+0000
12. RCM da triptorrelina; goserrelina; tamoxifeno; letrozol; anastrozol; exemestano