

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KADCYLA (TRASTUZUMAB EMTASINA)

Em monoterapia, está indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce, com doença invasiva residual, na mama e/ou gânglios linfáticos, após terapêutica neoadjuvante dirigida ao HER2 e à base de taxano.

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

02/07/2021

Kadcyla (trastuzumab emtasina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 23/06/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): trastuzumab emtasina

Nome do medicamento: Kadcyla

Apresentações: 1 unidade 5 ml, pó para concentrado para solução para perfusão, 100 mg, registo n.º 5586151; 1 unidade 8 ml, pó para concentrado para solução para perfusão, 160 mg, registo n.º 5586169.

Titular da AIM: Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Kadcyla, em monoterapia, está indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce, com doença invasiva residual, na mama e/ou gânglios linfáticos, após terapêutica neoadjuvante dirigida ao HER2 e à base de taxano.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kadcyla (trastuzumab emtasina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Em monoterapia, está indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce, com doença invasiva residual, na mama e/ou gânglios linfáticos, após terapêutica neoadjuvante dirigida ao HER2 e à base de taxano.*

Face aos comparadores trastuzumab e trastuzumab + terapêutica endócrina, o medicamento apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável, sendo o balanço benefício risco favorável à utilização do trastuzumab emtasina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento trastuzumab emtasina 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

Em Portugal, em 2018, de acordo com o relatório da International Agency for Research on Cancer (IARC), com base nas estimativas Globocan 2018, estimam-se 6974 casos de cancro da mama em mulheres, correspondendo a cerca de 12% de todos os cancros em ambos os sexos, mantendo-se o cancro mais frequente, no nosso país.

O prognóstico de doentes com CM não é uniforme e a doença é, ela própria, heterogénea. A sua classificação inclui, entre outros, o tipo histológico e a imunohistoquímica. Estas análises, que têm impacto prognóstico e permitem também a caracterização quanto à expressão de 3 recetores celulares principais - recetores de estrogénio (RE), recetores de progesterona (RP) e recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) – podendo ser complementada a informação por classificação molecular.

Existem muitos outros fatores relevantes para sistematização da doença. Um deles é o tamanho do tumor (T), a disseminação ganglionar (N) e a metastização à distância (M), presentes no sistema *Tumor-Node-Metastasis* (TNM – UICC, AJC), sendo esta classificação fundamental para a definição da estratégia de tratamento.

Ainda que a taxa de sobrevivência relativa a 5, 10 e 15 anos para o CM seja de 89%, 83% e 78% em todos os estadios, a sobrevivência diminui drasticamente nos estadios tardios, num contexto de doença avançada.

Acresce ainda que, apesar de ser pouco frequente o diagnóstico inaugural de cancro da mama em estadio IV, cerca de 30% das doentes em estadios precoces, vão ter progressão ou recidiva, com metástases, da sua doença.

O CM em estadio precoce corresponde a 90% de todos os casos diagnosticados de cancro da mama invasivo, na Europa. 15 a 25% de todos os casos de CM são HER2+.

O diagnóstico e tratamento do CM em estadio inicial está associado com uma diminuição do risco de progressão da doença, maior sobrevida e melhor qualidade de vida. No entanto, o risco de progressão após tratamento por CM em estadio precoce é ainda relativamente elevado. Mais de 1:4 mulheres com CM HER2+, em estadio inicial experimentarão progressão de doença, apesar dos avanços terapêuticos que se têm vindo a registar.

As terapêuticas mais comumente prescritas neste estadio de doença são a quimioterapia (nomeadamente associações de antraciclinas e taxanos), a cirurgia e a radioterapia. De acordo com a expressão de recetores hormonais e sobre expressão HER2 adicionam-se a este tratamento dirigido com hormonoterapia e/ou trastuzumab, respetivamente.

Apesar dos custos diretos relacionados com as terapêuticas para este estadio de doença HER2+, medicamentos como o trastuzumab afetaram de forma radical a biologia do cancro da mama HER2, com benefícios na sobrevivência global e na sobrevivência sem recidiva.

Para além desses fatores, deverão ainda ser considerados os benefícios futuros, dos tratamentos precoces, e as potenciais poupanças decorrentes dessas estratégias de terapêuticas precoces, por exemplo na evicção da baixa de produtividade e regresso ao trabalho e na prevenção da progressão para doença avançada.

São fatores não clínicos impactantes no tratamento do cancro da mama a qualidade de vida, o bem-estar físico e emocional e a produção laboral.

Sabe-se que a qualidade de vida nas mulheres com cancro da mama, ainda que em estadio precoce, se encontra comprometida, com queixas que incluem fadiga, disfunção sexual, infertilidade, ansiedade e perturbações psíquicas.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Kadcyla, trastuzumab emtasina, é um conjugado anticorpo-fármaco dirigido ao HER2 que contém a IgG1 anti-HER2 humanizada, trastuzumab, ligada covalentemente ao inibidor dos microtúbulos DM1 (um derivado da maitansina) através de ligando tio-éter estável de MCC (4-[N-maleimidometil]ciclohexano-1-carboxilato). Emtansina refere-se ao complexo MCC-DM1. Cada molécula de trastuzumab está conjugada com 3,5 moléculas (em média) de DM1. A conjugação do DM1 ao trastuzumab confere seletividade ao agente citotóxico para células tumorais com sobre expressão de HER2, aumentando desta forma a disponibilidade intracelular de DM1 diretamente para as células neoplásicas. Após ligação ao HER2, o trastuzumab emtasina sofre internalização mediada pelo recetor e subsequente degradação lisossomal, resultando na libertação de catabolitos citotóxicos contendo DM1 (essencialmente lisina-MCC-DM1).

Trastuzumab emtasina tem os mecanismos de ação do trastuzumab e do DM1:

- Trastuzumab emtasina, tal como trastuzumab, liga-se ao domínio IV do domínio extracelular (DEC) do HER2, bem como aos recetores Fcγ e ao complemento C1q. Além disso, o trastuzumab emtasina, como o trastuzumab, inibe a perda do DEC do HER2, inibe a sinalização através da via fosfatidilinositol 3-cinase (PI3-K), e medeia a citotoxicidade mediada pela célula dependente do anticorpo (CCDA) em células humanas de cancro da mama que sobre expressam HER2.
- DM1, o componente citotóxico de trastuzumab emtasina, liga-se à tubulina. Ao inibir a polimerização da tubulina, quer o DM1 quer o trastuzumab emtasina provocam a paragem das células na fase G2/M do ciclo celular, o que leva à morte celular por apoptose. 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 ligando MCC destina-se a limitar a libertação sistémica e aumentar a libertação de DM1 no alvo, tal como demonstrado pela deteção de níveis muito baixos de DM1 livre no plasma.

As opções terapêuticas atuais para a doença incluem tratamento sistémico com trastuzumab. Além da cirurgia a radioterapia pode ter indicação num subgrupo de doentes e após conclusão do tratamento sistémico com quimioterapia as doentes com RH+ são também tratadas com hormonoterapia (tamoxifeno ou inibidores da aromatase).

Existe evidência de tratamento adjuvante que não inclua antraciclinas, embora a prática clínica nacional e a evidência favoreça a inclusão de antraciclinas e taxanos no tratamento.

A duração ideal do tratamento com trastuzumab é de 12 meses. Existem estudos, nomeadamente o Short-HER que testaram 9 semanas versus um ano de trastuzumab. O estudo não atingiu a não inferioridade em relação à duração de um ano, embora a sobrevivência livre de doença aos 5 anos tenha sugerido que nos estadios I e II a menor duração poderia não ser inferior. Dada a importância e impacto do trastuzumab, a duração inferior a 1 ano nunca foi consensual mesmo nestes estádios.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	<i>Doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estadio precoce, com doença invasiva residual, na mama e/ou gânglios linfáticos, após tratamento neoadjuvante dirigida ao HER2 com base em taxanos - RH negativos.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab emtasina 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab
2	<i>Doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estadio precoce, com doença invasiva residual, na mama e/ou gânglios linfáticos, após tratamento neoadjuvante dirigida ao HER2 com base em taxanos - RH positivos.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab emtasina 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab + Tx endócrina

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><u>Trastuzumab emtasina</u></p> <p>Dose: 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada como uma perfusão intravenosa, de 3 em 3 semanas (ciclo de 21 dias). A dose inicial deve ser administrada em perfusão intravenosa durante 90 minutos. Os doentes devem ser observados durante a perfusão e durante pelo menos 90 minutos após a perfusão inicial quanto ao aparecimento de febre, calafrios ou outras reações relacionadas com a perfusão. O local da perfusão deve ser cuidadosamente monitorizado quanto a uma eventual infiltração subcutânea durante a administração. Se a perfusão anterior tiver sido bem tolerada, as doses subsequentes de trastuzumab emtasina podem ser administradas através de perfusões de 30 minutos. Os doentes devem ser observados durante a perfusão e durante pelo menos 30 minutos após a perfusão.</p> <p>Duração: Os doentes devem receber tratamento durante um total de 14 ciclos, exceto se houver recorrência da doença ou toxicidade não controlável.</p>
	Medicamento comparador	<p><u>Trastuzumab</u></p> <p>Dose: Regime de 3 em 3 semanas e semanal</p> <p>No regime de 3 em 3 semanas, a dose de carga inicial recomendada é de 8 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção recomendada, com intervalos de 3 semanas, é de 6 mg/kg de peso corporal, iniciando-se 3 semanas após a dose de carga. No regime semanal (dose de carga inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg a cada semana) concomitantemente com paclitaxel, na sequência de quimioterapia com doxorrubicina e ciclofosfamida.</p> <p><u>Tratamento endócrino</u></p> <p>Tratamento endócrino com tamoxifeno (na pré ou pós-menopausa) ou com um inibidor da aromatase como o letrozol, anastrozol e exemestano (na pós-menopausa, para mulheres com menos de 60 anos ou com risco embólico) é uma estratégia para diminuir o risco de recorrência ipsilateral em mulheres com tumor RE positivo e que se submeteram a cirurgia conservadora da mama, de acordo com as posologias do RCM.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	<p>Exige administração em Hospital de Dia</p> <p>Pré-medicação: paracetamol 1g oral antes da administração</p>
	Medicamento comparador	<p>Exige administração em Hospital de Dia</p> <p>Pré-medicação: paracetamol 1g oral antes da administração</p>

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

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
Sobrevida global	9	Crítico
Sobrevivência livre de doença metastática	8	Crítico
Sobrevivência livre de doença invasiva	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Medidas de Segurança		
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos incluídos na análise

- **Estudo KATHERINE** ⁽¹⁾

O estudo KATHERINE foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, aberto, para avaliar a eficácia e a segurança do trastuzumab emtasina vs trastuzumab na terapêutica adjuvante de doentes com cancro da mama primário HER2+ com tumor residual presente patologicamente na mama ou axila.

Critérios de Inclusão

Os principais critérios de inclusão para participação no estudo foram:

Kadcyla (trastuzumab emtasina)

- doentes com cancro da mama primário HER2+ com tumor residual presente patologicamente na mama ou gânglios axilares após completar a terapêutica pré-operatória;
- tratamento sistémico pré-operatório completo, constituído por pelo menos 6 ciclos com a duração total de pelo menos 16 semanas, incluindo pelo menos 9 semanas de trastuzumab e pelo menos 9 semanas de quimioterapia baseada em taxano.

Desenho do estudo

O desenho do estudo está representado na Figura 1, sendo composto por várias fases.

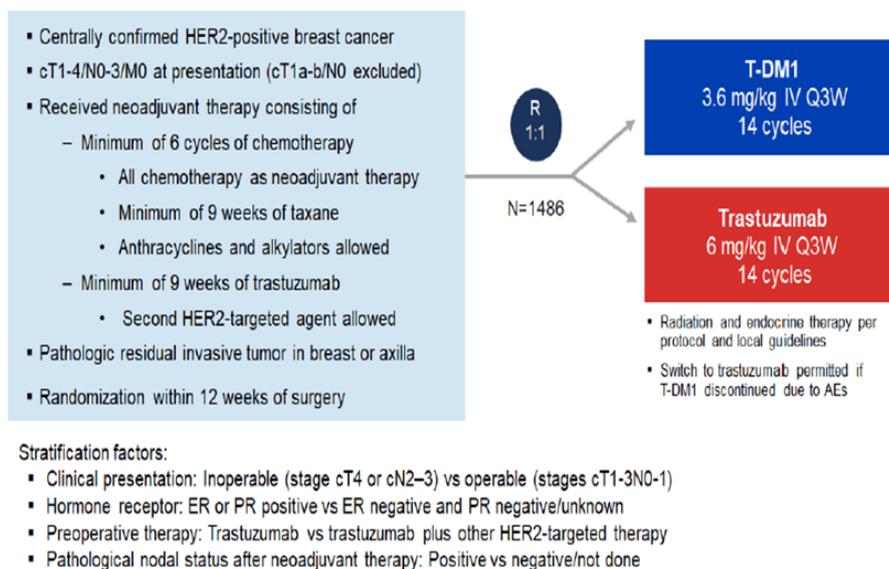


Figura 1 – Desenho do estudo.

Outcomes do estudo

O objetivo primário do estudo é a comparação da sobrevida livre de doença invasiva (IDFS).

Variáveis de eficácia secundárias:

1. Comparação da sobrevida livre de doença invasiva incluindo segundas neoplasias sem localização na mama;
2. Sobrevida livre de doença;
3. Sobrevida global;
4. Intervalo livre de recorrência à distância;
5. Qualidade de vida;
6. Farmacocinética;

7. Avaliação da segurança.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi determinado para detetar um HR de 0,75 na IDFS (cerca de 6,5% de melhoria na IDFS de 70% do braço controlo para 76,5% no braço do trastuzumab emtasina). Para tal seriam necessários 384 eventos de IDFS para atingir um poder de 80% com um nível de significância bidirecional de 5%. O número de doentes planeados serão 1484.

Foi definida uma avaliação interina do IDFS após 257 eventos.

Foi definido que a avaliação final do IDFS seria após 384 eventos ocorrerem.

Fluxo de doentes no estudo

A figura 2 mostra o fluxo dos doentes no estudo.

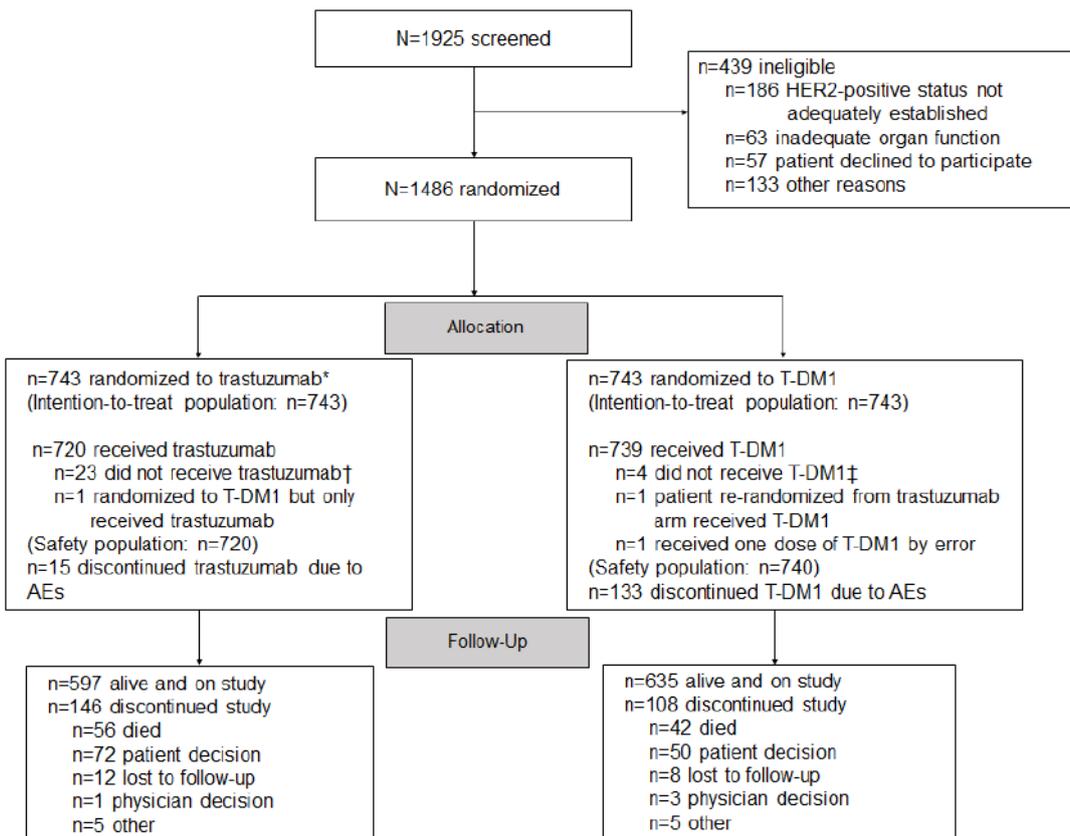


Figura 2 – Fluxo dos doentes no estudo.

O seguimento médio foi de 40,9 meses no grupo do trastuzumab e 41,4 meses no grupo do transtuzumab emtasina, sem diferença significativa entre os grupos.

Características basais dos doentes do estudo

Na Tabela 4 estão presentes as características demográficas e basais dos doentes incluídos.

As características estão bem equilibradas entre os grupos.

Tabela 4 – Características basais dos doentes do estudo

	Trastuzumab (N=743)	Trastuzumab Emtansine (N=743)
Age (yr)		
n	743	743
Mean (SD)	49.2 (10.9)	49.0 (10.4)
Median	49.0	49.0
Range	23 - 80	24 - 79
Age (yr)		
n	743	743
<40	153 (20.6%)	143 (19.2%)
40-64	522 (70.3%)	542 (72.9%)
65-74	61 (8.2%)	56 (7.5%)
>=75	7 (0.9%)	2 (0.3%)
Sex		
n	743	743
Male	3 (0.4%)	2 (0.3%)
Female	740 (99.6%)	741 (99.7%)
Ethnicity		
n	743	743
Hispanic or Latino	107 (14.4%)	91 (12.2%)
Not Hispanic or Latino	543 (73.1%)	579 (77.9%)
Not Stated	49 (6.6%)	35 (4.7%)
Unknown	44 (5.9%)	38 (5.1%)
Race		
n	743	743
American Indian or Alaska Native	50 (6.7%)	36 (4.8%)
Asian	64 (8.6%)	65 (8.7%)
Black or African American	19 (2.6%)	21 (2.8%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.1%)	0
White	531 (71.5%)	551 (74.2%)
Multiple	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Unknown	77 (10.4%)	69 (9.3%)
Region		
n	743	743
North America	164 (22.1%)	170 (22.9%)
Western Europe	403 (54.2%)	403 (54.2%)
Rest of the World	176 (23.7%)	170 (22.9%)
Weight (kg) at baseline		
n	732	738
Mean (SD)	71.19 (15.67)	70.64 (14.64)
Median	68.95	68.45
Range	43.0 - 145.5	40.0 - 169.0
Height (cm) at baseline		
n	732	738
Mean (SD)	163.02 (7.25)	163.17 (7.10)
Median	163.00	163.00
Range	142.0 - 188.0	137.0 - 186.0
EMI (WHO Classification)		
n	743	743
Underweight	17 (2.3%)	21 (2.8%)
Normal	306 (41.2%)	306 (41.2%)
Overweight	225 (30.3%)	245 (33.0%)
Obese	184 (24.8%)	166 (22.3%)
Unknown	11 (1.5%)	5 (0.7%)

	Trastuzumab (N=743)	Trastuzumab Emtansine (N=743)
Hormone receptor status (IxRS)		
n	743	743
Negative (ER negative and PgR negative/unknown)	210 (28.3%)	213 (28.7%)
Positive (ER and/or PgR positive)	533 (71.7%)	530 (71.3%)
Hormone receptor status (eCRF)		
n	743	743
Negative (ER negative and PgR negative/unknown)	203 (27.3%)	209 (28.1%)
Positive (ER and/or PgR positive)	540 (72.7%)	534 (71.9%)
Preoperative HER2-directed therapy (IxRS)		
n	743	743
Trastuzumab only	600 (80.8%)	601 (80.9%)
Trastuzumab plus additional HER2	143 (19.2%)	142 (19.1%)
Preoperative HER2-directed therapy (eCRF)		
n	743	743
Trastuzumab only	596 (80.2%)	600 (80.8%)
Trastuzumab plus additional HER2	147 (19.8%)	143 (19.2%)
Preoperative Pertuzumab (eCRF)		
n	743	743
Received pertuzumab	139 (18.7%)	133 (17.9%)
Did not receive pertuzumab	604 (81.3%)	610 (82.1%)
Prior Anthracycline received		
n	743	743
Received prior anthracycline	564 (75.9%)	579 (77.9%)
Did not receive prior anthracycline	179 (24.1%)	164 (22.1%)
Menopausal Status at screening		
n	743	743
Pre menopausal	413 (55.6%)	399 (53.7%)
Post menopausal	330 (44.4%)	344 (46.3%)
ECOG Performance Status		
n	743	743
0	613 (82.5%)	597 (80.3%)
1	130 (17.5%)	146 (19.7%)
LVEF pre-chemotherapy		
n	573	597
Mean (SD)	64.31 (6.22)	63.93 (6.19)
Median	65.00	64.00
Quartiles	60.00 - 69.00	60.00 - 67.60
Range	46.0 - 85.0	46.0 - 86.0
LVEF at screening		
n	743	743
Mean (SD)	62.66 (6.02)	62.66 (5.85)
Median	62.00	62.00
Quartiles	59.00 - 66.57	59.00 - 66.00
Range	50.0 - 90.0	50.0 - 80.0
ECG at screening		
n	739	741
Normal	633 (85.7%)	619 (83.5%)
Abnormal, not clinically significant	105 (14.2%)	122 (16.5%)
Abnormal, clinically significant	1 (0.1%)	0

A tabela 5 mostra as características das neoplasias da mama.

Tabela 5 – Características das neoplasias da mama

	Trastuzumab (N=743)	Trastuzumab Emansine (N=743)
Site of Primary Tumor		
n	743	743
left	388 (52.2%)	371 (49.9%)
right	352 (47.4%)	366 (49.3%)
bilateral	3 (0.4%)	6 (0.8%)
Time since initial diagnosis (in months from randomization)		
n	731	734
Mean (SD)	8.34 (1.79)	8.42 (1.73)
Median	8.25	8.25
Range	0.5 - 20.6	0.0 - 22.1
Histological subtype		
n	743	743
Ductal	679 (91.4%)	688 (92.6%)
Lobular	38 (5.1%)	21 (2.8%)
NOS	17 (2.3%)	16 (2.2%)
Other	9 (1.2%)	18 (2.4%)
Histological grade		
n	743	743
Well-differentiated	56 (7.5%)	57 (7.7%)
Moderately differentiated	263 (35.4%)	276 (37.1%)
Poorly differentiated	283 (38.1%)	282 (38.0%)
Unknown	141 (19.0%)	128 (17.2%)
Primary Tumor Estrogen Receptor (ER) status (local)		
n	743	743
Negative	219 (29.5%)	223 (30.0%)
Positive	524 (70.5%)	520 (70.0%)
Primary Tumor Progesterone Receptor (PR) status (local)		
n	743	743
Negative	316 (42.5%)	322 (43.3%)
Positive	416 (56.0%)	410 (55.2%)
Unknown	11 (1.5%)	11 (1.5%)
Primary Tumor ER/PR status (local)		
n	743	743
Negative/Unknown	203 (27.3%)	209 (28.1%)
Positive	540 (72.7%)	534 (71.9%)
Primary Tumour Stage (at initial diagnosis)		
n	743	743
cT1	81 (10.9%)	99 (13.3%)
cT2	389 (52.4%)	365 (49.1%)
cT3	185 (24.9%)	177 (23.8%)
cT4, cT4a, cT4b, cT4c	54 (7.3%)	59 (7.9%)
cT4d	34 (4.6%)	43 (5.8%)
cTX	0	0

Regional Lymph Node Stage (at initial diagnosis)		
n	743	743
cN0	239 (32.2%)	237 (31.9%)
cN1	370 (49.8%)	385 (51.8%)
cN2	99 (13.3%)	75 (10.1%)
cN3	33 (4.4%)	43 (5.8%)
cNX	2 (0.3%)	3 (0.4%)
Were Lymph Nodes pathologically assessed at initial diagnosis (prior to Neoadjuvant Chemotherapy)?		
n	743	743
Yes	319 (42.9%)	309 (41.6%)
No	424 (57.1%)	434 (58.4%)
Number of Positive Lymph Nodes (at initial diagnosis)		
n	319	309
Mean (SD)	1.07 (2.78)	1.07 (1.87)
Median	1.00	1.00
Interquartile Range	0.00 - 1.00	0.00 - 1.00
Range	0.0 - 45.0	0.0 - 25.0
Primary Tumour Stage (at definitive surgery)		
n	743	743
ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis	306 (41.2%)	331 (44.5%)
ypT1, ypT1c	184 (24.8%)	175 (23.6%)
ypT2	185 (24.9%)	174 (23.4%)
ypT3	57 (7.7%)	51 (6.9%)
ypT4, ypT4a, ypT4b, ypT4c	9 (1.2%)	7 (0.9%)
ypT4d	1 (0.1%)	5 (0.7%)
ypTX	1 (0.1%)	0
Regional Lymph Node Stage (at definitive surgery)		
n	743	743
ypN0	335 (45.1%)	344 (46.3%)
ypN1	213 (28.7%)	220 (29.6%)
ypN2	103 (13.9%)	86 (11.6%)
ypN3	30 (4.0%)	37 (5.0%)
ypNX	62 (8.3%)	56 (7.5%)
Were Lymph Nodes pathologically assessed at definitive surgery following Neoadjuvant Therapy?		
n	743	743
Yes	676 (91.0%)	679 (91.4%)
No	67 (9.0%)	64 (8.6%)
Number of Positive Lymph Nodes (at definitive surgery)		
n	676	679
Mean (SD)	1.99 (3.37)	1.83 (3.22)
Median	1.00	1.00
Interquartile Range	0.00 - 3.00	0.00 - 2.00
Range	0.0 - 22.0	0.0 - 23.0

Note: Staging at initial diagnosis refers to clinical staging, staging at definitive surgery refers to pathologic staging.

A tabela 6 mostra as terapêuticas prévias para a neoplasia.

Tabela 6 – Terapêuticas antineoplásica prévia

	Trastuzumab (N=743)	Trastuzumab Emtansine (N=743)
Cumulative Dose of Prior Anthracyclines [mg/m2] (for Patients with known dose)		
n	522	525
Mean (SD)	268.7 (98.03)	263.9 (100.77)
Median	282.0	295.0
Min - Max	9 - 600	2 - 488
Prior Therapy Type		
Chemo (Anthracycline)	564 (75.9%)	579 (77.9%)
Chemo (Non-Anthracycline)	743 (100.0%)	743 (100.0%)
Hormonal	524 (70.5%)	528 (71.1%)
Trastuzumab	743 (100.0%)	743 (100.0%)
HER2-directed therapy other than trastuzumab	147 (19.8%)	143 (19.2%)
Other	1 (0.1%)	2 (0.3%)
Overall Clinical Response after Neoadjuvant Therapy		
Complete response	82 (11.0%)	74 (10.0%)
Partial response	501 (67.4%)	499 (67.2%)
Stable disease	72 (9.7%)	59 (7.9%)
Unknown but no progression	86 (11.6%)	110 (14.8%)
Not applicable	2 (0.3%)	1 (0.1%)
Prior Therapy Administered		
Trastuzumab		
n	743	743
Trastuzumab overall	743 (100.0%)	743 (100.0%)
Other HER2-targeted agents		
n	147	143
Afatinib	2 (0.3%)	4 (0.5%)
Lapatinib	5 (0.7%)	6 (0.8%)
Neratinib	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Pertuzumab	139 (18.7%)	133 (17.9%)
Taxanes overall		
n	743	743
Docetaxel	424 (57.1%)	407 (54.8%)
Nanoparticle Paclitaxel	6 (0.8%)	6 (0.8%)
Paclitaxel	331 (44.5%)	350 (47.1%)
Other agents		
*cisplatin/*cyclophosphamide/*epirubicin/*etoposide/ Fluorouracil		
Bevacizumab	0	3 (0.4%)
Bkm120	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Blinded Bkm120	0	1 (0.1%)
Capecitabine	1 (0.1%)	0
Carboplatin	147 (19.8%)	138 (18.6%)
Cisplatin	6 (0.8%)	4 (0.5%)
Cyclophosphamide	426 (57.3%)	440 (59.2%)
Cyclophosphamide/Fluorouracil	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Cyclophosphamide/Fluorouracil/Methotrexate	1 (0.1%)	0
Doxorubicin	199 (26.8%)	194 (26.1%)
Epirubicin	366 (49.3%)	389 (52.4%)
Fluorouracil	140 (18.8%)	142 (19.1%)
Methotrexate	4 (0.5%)	3 (0.4%)
Pirarubicin	2 (0.3%)	0
Tegafur	1 (0.1%)	0
Vinorelbine	1 (0.1%)	0

Mesmo nas terapêuticas prévias não se verificam desequilíbrios entre os grupos do estudo.

A tabela 7 por sua vez mostra as terapêuticas concomitantes nomeadamente as terapêutica anti estrogénicas e os inibidores da aromatase nos doentes RH +.

Tabela 7 – Terapêuticas concomitantes

Summary of Anti-Estrogens and Aromatase Inhibitors Therapy By Treatment Regimen:, Safety
 Evaluable Patients
 Protocol: BO27938 Status: FINAL
 Snapshot Date: 12SEP2018 Clinical Cut-Off Date: 25JUL2018

	Trastuzumab (N=720)	Trastuzumab Emtansine (N=740)
Total number of patients with at least one treatment	512 (71.1%)	525 (70.9%)
Overall total number of treatments	652	633
ANTI-ESTROGENS		
Total number of patients with at least one treatment	322 (44.7%)	347 (46.9%)
Total number of treatments	348	361
TAMOXIFEN	321 (44.6%)	345 (46.6%)
FULVESTRANT	4 (0.6%)	2 (0.3%)
TOREMIFENE CITRATE	1 (0.1%)	1 (0.1%)
AROMATASE INHIBITORS		
Total number of patients with at least one treatment	261 (36.3%)	235 (31.8%)
Total number of treatments	304	272
LETROZOLE	158 (21.9%)	125 (16.9%)
ANASTROZOLE	100 (13.9%)	95 (12.8%)
EXEMESTANE	41 (5.7%)	42 (5.7%)

Resultados de eficácia

O endpoint primário demonstrou uma vantagem clínica e estatisticamente significativa na IDFS com o trastuzumab emtasina comparado com o trastuzumab com um HR de 0,50 (IC 95% 0,39 a 0,64), p<0,0011 (Tabela 8 e figura 3).

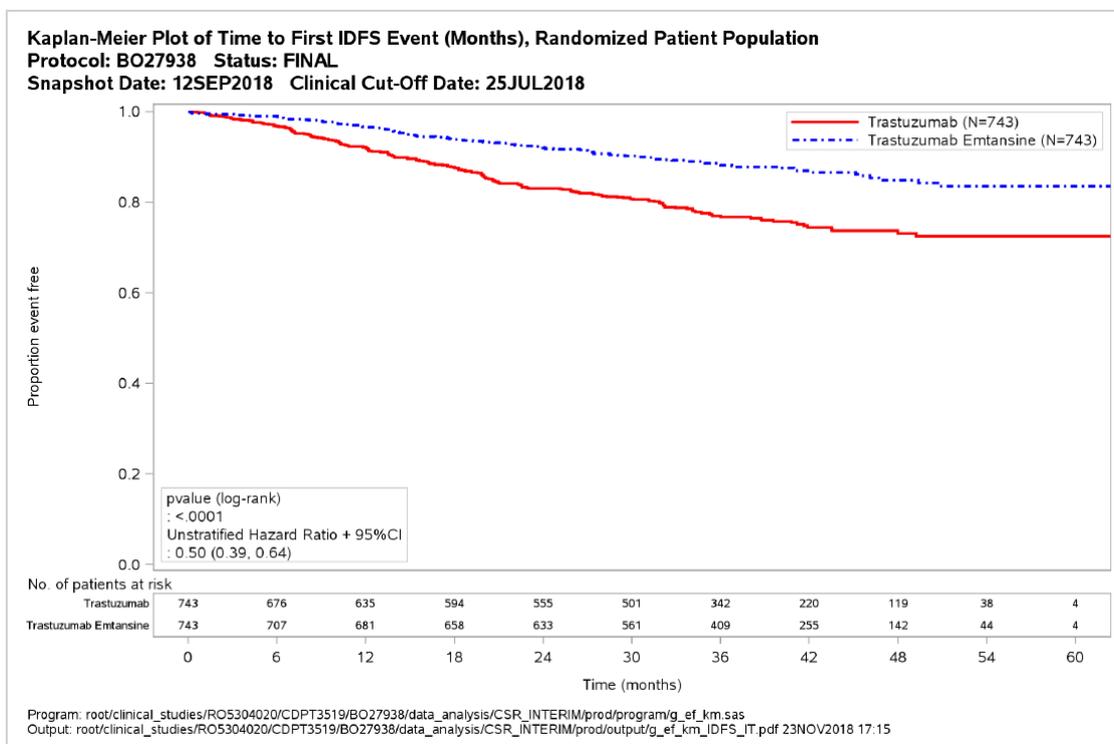


Figura 3 – Tempo até ao primeiro IDFS no estudo

A taxa livre de IDFS aos 3 anos é de 77% (IC 95% 73,8 a 80,3%) no grupo do trastuzumab e de 88% (IC 95% 85,8 a 90,7%).

Tabela 8 - Resultados de eficácia do estudo

	Trastuzumab (N=743)		Trastuzumab Emtansine (N=743)
Primary Efficacy Parameter			
IDFS			
Patients with event (%)	165 (22.2%)		91 (12.2%)
3-year event-free rate* [95% CI]	77.02 (73.78, 80.26)		88.27 (85.81, 90.72)
Hazard Ratio**		0.50	
95% CI		(0.39, 0.64)	
p-value (log-rank)		<.0001	
Secondary Efficacy Parameters			
IDFS Including second primary non-breast cancer			
Patients with event (%)	167 (22.5%)		95 (12.8%)
3-year event-free rate* [95% CI]	76.89 (73.65, 80.14)		87.68 (85.18, 90.18)
Hazard Ratio**		0.51	
95% CI		(0.40, 0.66)	
p-value (log-rank)		<.0001	
DFS			
Patients with event (%)	167 (22.5%)		98 (13.2%)
3-year event-free rate* [95% CI]	76.89 (73.65, 80.14)		87.41 (84.88, 89.93)
Hazard Ratio**		0.53	
95% CI		(0.41, 0.68)	
p-value (log-rank)		<.0001	
Overall Survival			
Patients with event (%)	56 (7.5%)		42 (5.7%)
5-year survival rate* [95% CI]	86.79 (80.95, 92.63)		92.09 (89.44, 94.74)
Hazard Ratio**		0.70	
95% CI		(0.47, 1.05)	
p-value (log-rank)		0.0848	
DRFI			
Patients with event (%)	121 (16.3%)		78 (10.5%)
3-year event-free rate* [95% CI]	83.01 (80.10, 85.92)		89.69 (87.37, 92.01)
Hazard Ratio**		0.60	
95% CI		(0.45, 0.79)	
p-value (log-rank)		0.0003	

* 3-year and 5-year rates derived from Kaplan-Meier estimates

** Estimated by Cox-regression. Due to stratum with <5 patients, table presents unstratified analyses for all endpoints.

No *outcome* IDFS incluindo outra neoplasia secundária que não o cancro da mama primário o trastuzumab emtansina também apresentou vantagens. Ocorreu um evento em 22,5% dos doentes no

grupo do transtuzumab e 12,8% no grupo do trastuzumab emtasina HR 0,51 (IC 95% 0,40 a 0,66), $p < 0,0001$.

Na DFS ocorreu um evento em 22,5% dos doentes do grupo do trastuzumab e 13,2% no grupo do trastuzumab emtasina (HR 0,53 (IC 95% 0,41 a 0,68). Com uma estimativa a 3 anos de DFS de 77% (IC 95% 73,65 a 80,14) no grupo do trastuzumab e 87% (IC 95% 84.88 a 89.93) no grupo do trastuzumab emtasina (Figura 4).

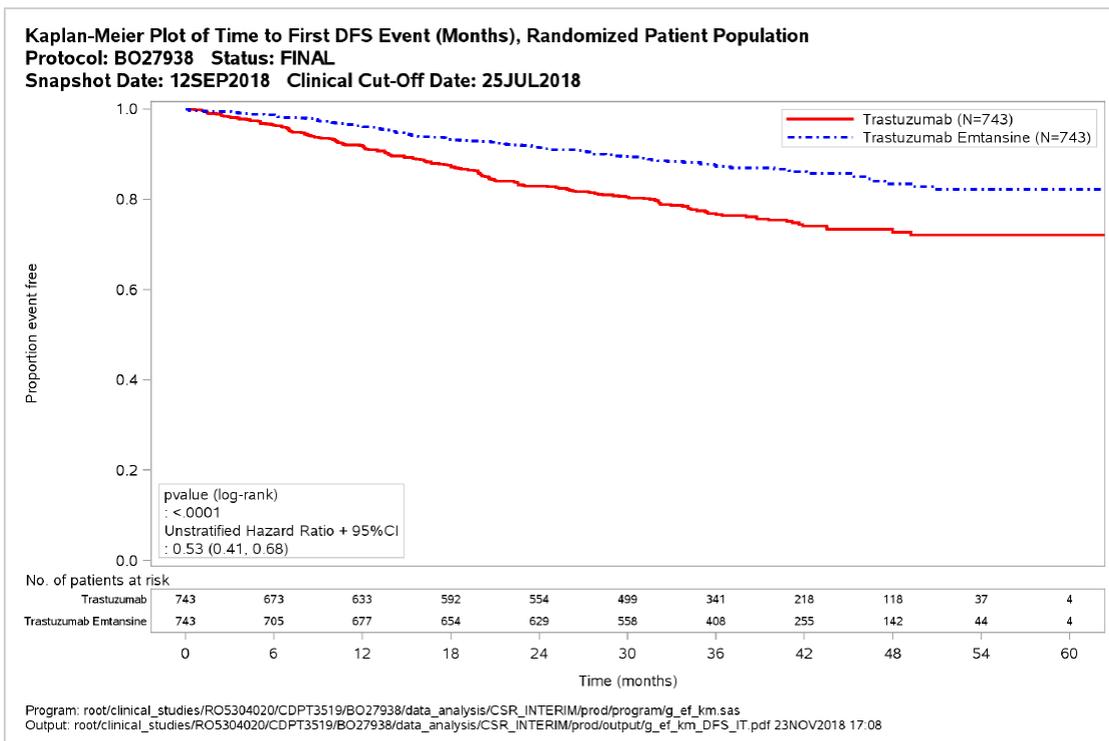


Figura 4 – Tempo até ao primeiro evento de DFS

A sobrevida global (OS) apresenta dados ainda imaturos, com ocorrência apenas de 56 mortes no grupo do trastuzumab e 42 no grupo do trastuzumab emtasina com um HR de 0,70 (IC 95% 0,47 a 1,05), $p = 0,08$ (Figura 5).

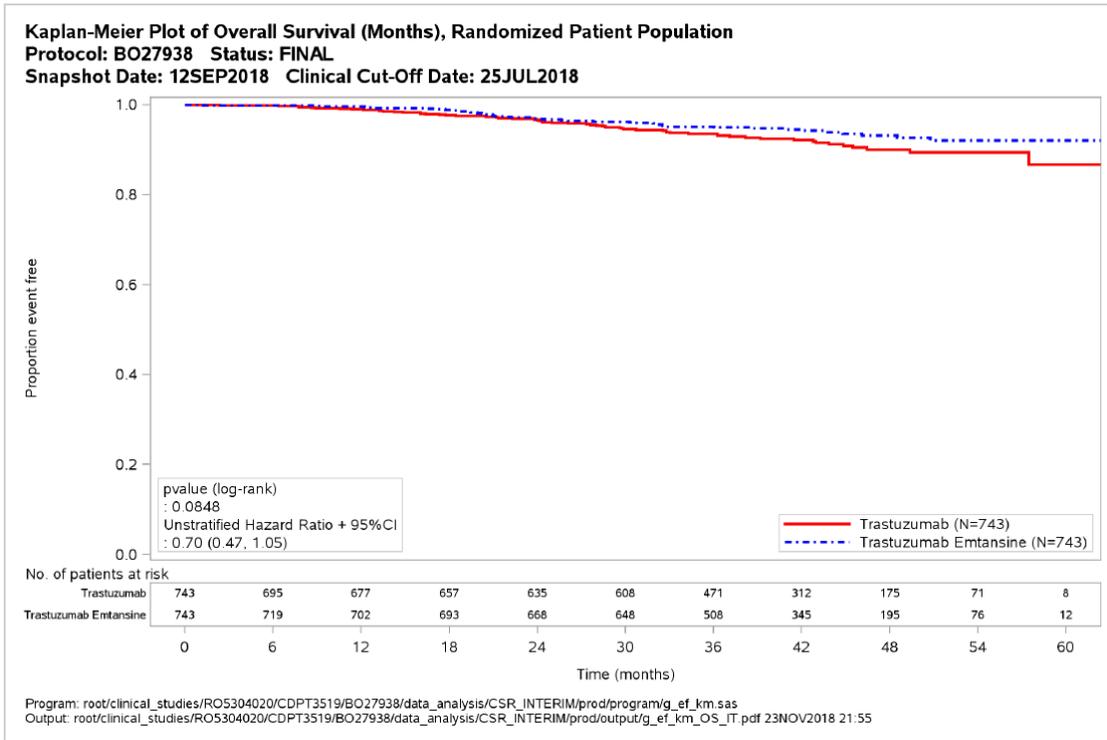


Figura 5 – Sobrevida global

Ocorreu uma recorrência à distância em 121 doentes do grupo do trastuzumab (16,3%) e 78 doentes (10,5%) no grupo do trastuzumab emtansina, HR 0,60 (IC 95% 0,45 a 0,79), p=0,0003 (Figura 6).

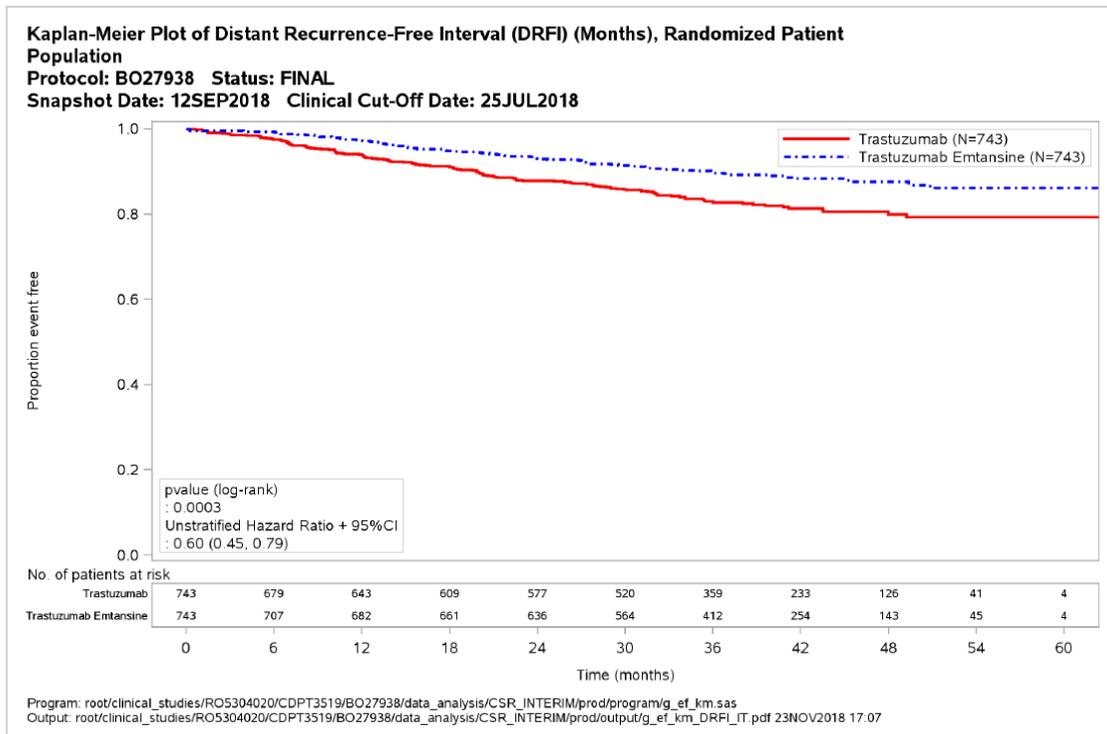


Figura 6 – Tempo até à primeira recorrência à distância

Na análise de subgrupos no IDFS, o trastuzumab emtasina apresentou superioridade relativamente ao trastuzumab no grupo dos doentes HR- com um HR de 0,50 (IC 95% 0,33 a 0,80) e no grupo de doentes HR+ com um HR de 0,48 (IC 95% 0,35 a 0,67) (Figura 7).

IDFS Forest Plot by Subgroups, Randomized Patient Population
Protocol: BO27938 Status: FINAL
Snapshot Date: 12SEP2018 Clinical Cut-Off Date: 25JUL2018

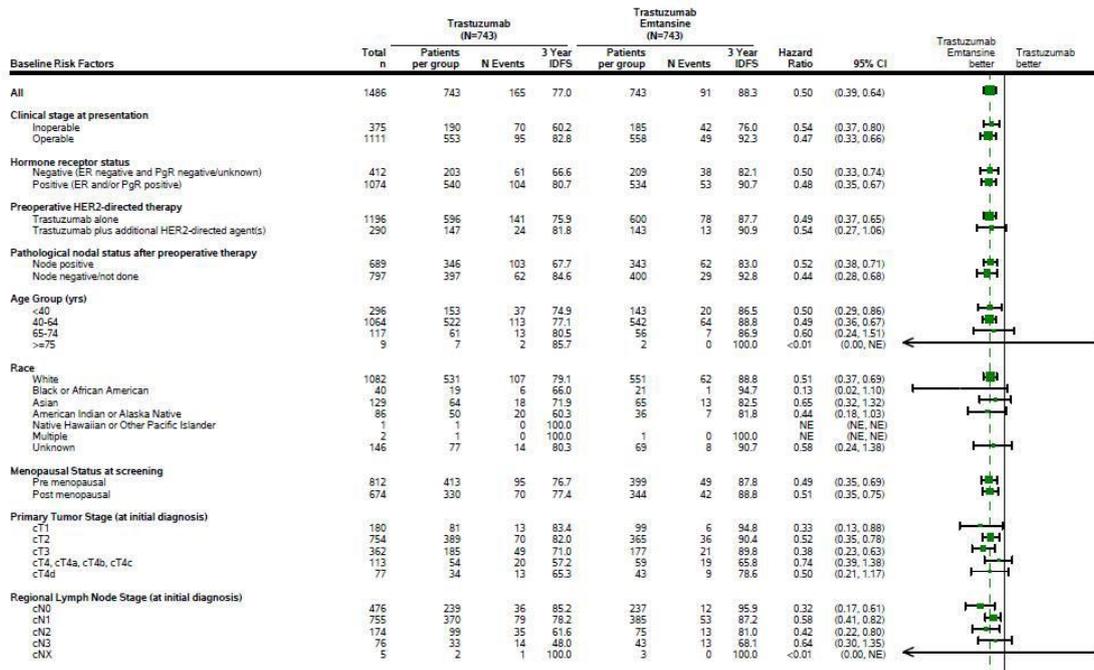


Figura 7 – Análise de subgrupos do IDFS

Na análise de subgrupos da sobrevivência livre de doença metastática, o trastuzumab emtasina também demonstrou superioridade em ambos os grupos, HR- com um HR de 0,61 (IC 95% 0,39 a 0,94), p=0,0248 e HR+ com um HR de 0,57 (IC 95% 0,39 a 0,82), p=0,0025.

A qualidade de vida foi avaliada em cerca de 70% dos doentes do estudo, em ambos os braços.

A qualidade de vida global foi ligeiramente pior no grupo do trastuzumab emtasina que no grupo do trastuzumab (45,3% vs 41,7% de doentes com deterioração clinicamente significativa, p=0,193), sem atingir significado estatístico. Verificou-se que na subescala tarefas, perda de apetite, obstipação, fadiga, náuseas ou vômitos, o trastuzumab emtasina apresenta piores índices que o trastuzumab (Tabela 9).

Tabela 9 – Avaliação da escala de qualidade de vida e dos sintomas.

	Trastuzumab (N = 743)	Trastuzumab Emtansine (N = 743)	p-value (Chi-square) ^d
Patients with a valid baseline and valid post baseline assessment	612	640	
EORTC QLQ-C30	No. patients with a clinically meaningful deterioration (%) ^c		
Global health status/QoL	255 (41.7%)	290 (45.3%)	0.1934
Function subscales			
Cognitive	346 (56.5%)	386 (60.3%)	0.1753
Physical	206 (33.7%)	247 (38.6%)	0.0694
Role	253 (41.3%)	315 (49.2%)	0.0051
EORTC QLQ-C30	No. patients with a clinically meaningful increase (%) ^c		
Symptom subscales			
Appetite loss	169 (27.6%)	244 (38.1%)	<0.0001
Constipation	233 (38.1%)	300 (46.9%)	0.0016
Diarrhea	166 (27.1%)	139 (21.7%)	0.0259
Dyspnea	249 (40.7%)	286 (44.7%)	0.1525
Fatigue	370 (60.5%)	423 (66.1%)	0.0386
Nausea/Vomiting	181 (29.6%)	247 (38.6%)	0.0008
Insomnia	297 (48.5%)	313 (48.9%)	0.8939
Pain	327 (53.4%)	372 (58.1%)	0.0946
EORTC QLQ-BR23	No. patients with a clinically meaningful increase (%) ^c		
Symptom subscales			
Any hair loss ^a	15 (34.1%)	12 (27.9%)	0.5331
Systemic therapy side effects ^b	217 (35.6%)	310 (48.6%)	<0.0001

Avaliação de segurança

A tabela 10 mostra o resumo dos eventos adversos do estudo.

Tabela 10 – Resumo dos eventos adversos no estudo

	Trastuzumab (N=720)	Trastuzumab Emtansine (N=740)
Total number of patients with at least one adverse event	672 (93.3%)	731 (98.8%)
Total number of adverse events	5317	8429
Total number of patients with at least one AE with fatal outcome	0	1 (0.1%)
Serious AE	58 (8.1%)	94 (12.7%)
Serious Related AE	8 (1.1%)	39 (5.3%)
Grade \geq 3 AEs	111 (15.4%)	190 (25.7%)
AE leading to withdrawal from Trastuzumab/Trastuzumab Emtansine excluding switched treatment*	15 (2.1%)	133 (18.0%)
AE leading to dose reduction of Trastuzumab Emtansine	0	90 (12.2%)
AE leading to dose interruption of Trastuzumab/Trastuzumab Emtansine excluding switched treatment*	37 (5.1%)	106 (14.3%)
AE related to Trastuzumab/Trastuzumab Emtansine*	326 (45.3%)	641 (86.6%)
Selected AEs for trastuzumab emtansine: patients with		
Hepatotoxicity (all grades)	76 (10.6%)	276 (37.3%)
NCI-CTCAE Grade \geq 3	3 (0.4%)	12 (1.6%)
Cardiac dysfunction	40 (5.6%)	23 (3.1%)
NCI-CTCAE Grade \geq 3	9 (1.3%)	4 (0.5%)
Thrombocytopenia	17 (2.4%)	211 (28.5%)
NCI-CTCAE Grade \geq 3	2 (0.3%)	42 (5.7%)
Peripheral Neuropathy	122 (16.9%)	239 (32.3%)
NCI-CTCAE Grade \geq 3	1 (0.1%)	12 (1.6%)
Hemorrhage	69 (9.6%)	216 (29.2%)
NCI-CTCAE Grade \geq 3	2 (0.3%)	3 (0.4%)
IRR/hypersensitivity (type 1)	19 (2.6%)	57 (7.7%)
NCI-CTCAE Grade \geq 3	0	1 (0.1%)
IRR/hypersensitivity symptoms	9 (1.3%)	42 (5.7%)
NCI-CTCAE Grade \geq 3	0	0
Pulmonary toxicity	6 (0.8%)	21 (2.8%)
NCI-CTCAE Grade \geq 3	0	3 (0.4%)

A taxa de eventos adversos foi de 98,8% no grupo do trastuzumab emtansina e 93,3% no grupo do trastuzumab.

A taxa de eventos adversos grau \geq 3 foi de 25,7% no grupo do trastuzumab emtansina e 15,4% no grupo do trastuzumab.

A taxa de eventos adversos que levou à interrupção da terapêutica foi de 18% no grupo do trastuzumab emtansina e de 2,1% no grupo do trastuzumab. Essas RA foram trombocitopenia (4,2%), aumento da bilirrubina (2,6%), aumento das transaminases (1,6%) neuropatia periférica (1,5%) e diminuição da fração de ejeção (1,2%).

Não ocorreram mortes relacionadas com o tratamento no grupo do trastuzumab e ocorreu 1 morte no grupo do trastuzumab emtansina após uma queda no contexto de trombocitopenia de G2.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

- **Sobrevida Global (Crítico 9)**

No estudo KATHERINE a sobrevida global apresenta dados ainda imaturos, com ocorrência apenas de 56 mortes no grupo do trastuzumab e 42 no grupo do trastuzumab emtasina com um HR de 0,70 (IC 95% 0,47 a 1,05), $p=0,08$.

Assim, não existem dados adequados para avaliar o *outcome* sobrevida global.

- **Sobrevivência Livre de Doença Metastática (Crítico 8)**

No estudo KATHERINE ocorreu uma recorrência à distância em 121 doentes do grupo do trastuzumab (16,3%) e 78 doentes (10,5%) no grupo do trastuzumab emtasina, HR 0,60 (IC 95% 0,45 a 0,79), $p=0,0003$.

Na análise de subgrupos da sobrevivência livre de doença metastática, o trastuzumab emtasina também demonstrou superioridade em ambos os grupos, HR- com um HR de 0,61 (IC 95% 0,39 a 0,94), $p=0,0248$ e HR+ com um HR de 0,57 (IC 95% 0,39 a 0,82), $p=0,0025$.

Assim, existe evidencia de valor terapêutico acrescentado do trastuzumab emtasina no *outcome* sobrevivência livre de doença metastática.

- **Sobrevivência Livre de Doença Invasiva (Importante 6)**

No estudo KATHERINE o endpoint primário demonstrou uma vantagem clínica e estatisticamente significativa na IDFS com o trastuzumab emtasina comparado com o trastuzumab com um HR de 0,50 (IC 95% 0,39 a 0,64), $p<0,0011$. A taxa livre de IDFS aos 3 anos é de 77% (IC 95% 73,8 a 80,3%) no grupo do trastuzumab e de 88% (IC 95% 85,8 a 90,7%).

Na análise de subgrupos no IDFS, o trastuzumab emtasina apresentou superioridade relativamente ao trastuzumab no grupo dos doentes HR- com um HR de 0,50 (IC 95% 0,33 a 0,80) e no grupo de doentes HR+ com um HR de 0,48 (IC 95% 0,35 a 0,67).

Assim, existe evidencia de valor terapêutico acrescentado do trastuzumab emtasina no *outcome* sobrevivência livre de doença invasiva.

- **Qualidade de Vida (Crítica 9)**

No estudo KATHERINE, A qualidade de vida global foi ligeiramente pior no grupo do trastuzumab emtasina que no grupo do trastuzumab (45,3% vs 41,7% de doentes com deterioração clinicamente significativa, $p=0,193$), sem atingir significado estatístico. Verificou-se que na subescala tarefas, perda de apetite, obstipação, fadiga, náuseas ou vômitos, o trastuzumab emtasina apresenta piores índices que o trastuzumab.

Assim, não existe evidencia de valor terapêutico acrescentado do trastuzumab emtasina no *outcome* qualidade de vida.

- **Taxa de Eventos Adversos (Importante 6)**

A taxa de eventos adversos foi de 98,8% no grupo do trastuzumab emtasina e 93,3% no grupo do trastuzumab.

Assim, não existe evidência de dano adicional do trastuzumab emtasina na taxa de eventos adversos.

- **Taxa de Eventos Adversos de grau 3-4 (Crítico 7)**

A taxa de eventos adversos grau ≥ 3 foi de 25,7% no grupo do trastuzumab emtasina e 15,4% no grupo do trastuzumab.

Assim, existe evidência de dano adicional do trastuzumab emtasina no *outcome* taxa de eventos adversos grau 3 ou 4.

- **Taxa de Abandono da Terapêutica por Toxicidade (Crítica 8)**

A taxa de eventos adversos que levou à interrupção da terapêutica foi de 18% no grupo do trastuzumab emtasina e de 2,1% no grupo do trastuzumab. Essas RA foram trombocitopenia (4,2%), aumento da bilirrubina (2,6%), aumento das transaminases (1,6%) neuropatia periférica (1,5%) e diminuição da fração de ejeção (1,2%).

Assim, existe evidência de dano adicional do trastuzumab emtasina no *outcome* taxa de abandono da terapêutica por toxicidade.

- **Mortalidade Relacionada com o Tratamento**

Não ocorreram mortes relacionadas com o tratamento no grupo do trastuzumab e ocorreu 1 morte no grupo do trastuzumab emtasina após uma queda no contexto de trombocitopenia de G2.

Assim, não existe evidência de dano adicional do trastuzumab emtasina no *outcome* mortalidade relacionada com o tratamento.

7. Qualidade da evidência submetida

O estudo KATHERINE apresenta uma qualidade de evidência moderada para todas as variáveis, dado trata-se de um estudo aberto, o que reduz a confiança nos resultados do mesmo.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do trastuzumab emtasina na indicação “em monoterapia, está indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce, com doença invasiva residual, na mama e/ou gânglios linfáticos, após terapêutica neoadjuvante dirigida ao HER2 e à base de taxano”.

Foi definida a necessidade de avaliação de 2 subpopulações de doentes, consoante a presença ou ausência de recetores hormonais (RH+ e RH-).

Verificou-se que a empresa submeteu o estudo KATHERINE, que foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, aberto, para avaliar a eficácia e a segurança do trastuzumab emtasina vs trastuzumab na terapêutica adjuvante de doentes com cancro da mama primário HER2+ com tumor residual presente patologicamente na mama ou axila.

Verificou-se que no estudo KATHERINE ocorreu uma recorrência à distância em 121 doentes do grupo do trastuzumab (16,3%) e 78 doentes (10,5%) no grupo do trastuzumab emtasina, HR 0,60 (IC 95% 0,45 a 0,79), $p=0,0003$. No endpoint primário demonstrou uma vantagem clínica e estatisticamente significativa na IDFS com o trastuzumab emtasina comparado com o trastuzumab com um HR de 0,50 (IC 95% 0,39 a 0,64), $p<0,0011$. A taxa livre de IDFS aos 3 anos é de 77% (IC 95% 73,8 a 80,3%) no grupo do trastuzumab e de 88% (IC 95% 85,8 a 90,7%).

Verificou-se que no estudo KATHERINE o trastuzumab emtasina apresentou evidência de valor terapêutico acrescentado nos *outcomes* de eficácia sobrevivência livre de doença metastática e

sobrevivência livre de doença invasiva. Não existe evidencia de valor terapêutico acrescentado ou não existem dados relativos à sobrevida global e qualidade de vida.

Verificou-se que o resultado, de eficácia, se mantém nos 2 subgrupos definidos, quer nos doentes RH+ quer nos doentes RH-.

Verificou-se ainda que existe um incremento dos eventos adversos grau 3 ou 4 e abandono da terapêutica por toxicidade. Não existe evidencia de dano adicional nos *outcomes* eventos adversos e mortalidade relacionada com os eventos adversos.

Considera-se que o balanço benefício risco é favorável à utilização do trastuzumab emtasina.

Concluiu-se que o trastuzumab emtasina, *em monoterapia, está indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce, com doença invasiva residual, na mama e/ou gânglios linfáticos, após terapêutica neoadjuvante dirigida ao HER2 e à base de taxano*, apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação aos comparadores definidos na matriz de avaliação inicial.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo KATHERINE que foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, aberto, para avaliar a eficácia e a segurança do trastuzumab emtasina vs trastuzumab na terapêutica adjuvante de doentes com cancro da mama primário HER2+ com tumor residual presente patologicamente na mama ou axila.
- No estudo KATHERINE ocorreu uma recorrência à distância em 121 doentes do grupo do trastuzumab (16,3%) e 78 doentes (10,5%) no grupo do trastuzumab emtasina, HR 0,60 (IC 95% 0,45 a 0,79), $p=0,0003$. No endpoint primário demonstrou uma vantagem clínica e estatisticamente significativa na IDFS com o trastuzumab emtasina comparado com o trastuzumab com um HR de 0,50 (IC 95% 0,39 a 0,64), $p<0,0011$.
- No estudo KATHERINE o trastuzumab emtasina apresentou evidencia de valor terapêutico acrescentado nos *outcomes* de eficácia sobrevivência livre de doença metastática e sobrevivência livre de doença invasiva. Não existe evidencia de valor terapêutico acrescentado ou não existem dados relativos à sobrevida global e qualidade de vida. O resultado, de eficácia, se mantém nos 2 subgrupos definidos, quer nos doentes RH+ quer nos doentes RH-

- Existe um incremento dos eventos adversos grau 3 ou 4 e abandono da terapêutica por toxicidade. Não existe evidencia de dano adicional nos *outcomes* eventos adversos e mortalidade relacionada com os eventos adversos.
- O balanço benefício risco é favorável à utilização do trastuzumab emtasina.

9. Valor terapêutico acrescentado

O trastuzumab emtasina, *em monoterapia, indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce, com doença invasiva residual, na mama e/ou gânglios linfáticos, após terapêutica neoadjuvante dirigida ao HER2 e à base de taxano*, apresentou resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação aos comparadores definidos na matriz de avaliação inicial.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do trastuzumab emtasina, em monoterapia, no tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce, com doença invasiva residual, na mama e/ou gânglios linfáticos, após terapêutica neoadjuvante dirigida ao HER2 e à base de taxano. Os custos e benefícios clínicos foram avaliados por comparação com trastuzumab subcutâneo e intravenoso, na perspetiva da Sociedade.

Foi desenvolvido um modelo de tipo Markov com 6 estádios: livre de recorrência, simulando a transição entre estádios num horizonte temporal de 51 anos.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Foram avaliados os recursos com base num painel de peritos, e valorizados com base em fontes oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do trastuzumab emtasina em comparação com o trastuzumab.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Concluiu-se que o trastuzumab emtasina, em monoterapia, indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce, com doença invasiva residual, na mama e/ou gânglios linfáticos, após terapêutica neoadjuvante dirigida ao HER2 e à base de taxano, apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação aos comparadores definidos na matriz de avaliação inicial.

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.

12. Referências bibliográficas

1. CSR do estudo KATHERINE.