

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

PERJETA (PERTUZUMAB)

Perjeta é indicado para utilização, em associação com trastuzumab e quimioterapia no tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce com elevado risco de recidiva – sub-população de doentes com gânglios linfáticos positivos (em associação com trastuzumab e quimioterapia)

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

30/06/2021

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 15/06/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pertuzumab

Nome do medicamento: Perjeta

Apresentação: 1 frasco para injetáveis – 14 ml, Concentrado para solução para perfusão, 420 mg/14 ml, n.º registo 5553854

Titular da AIM: Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Perjeta (Pertuzumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Perjeta é indicado para utilização, em associação com trastuzumab e quimioterapia no tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce com elevado risco de recidiva, na sub-população de doentes com gânglios linfáticos positivos.*

Face ao comparador Quimioterapia + trastuzumab/ Quimioterapia seguida de terapêutica endócrina + trastuzumab o medicamento não demonstrou Valor Terapêutico Acrescentado (VTA).

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Estimativas para 2018 colocam o Cancro da Mama (CM) no segundo lugar do conjunto dos cancros mais frequentes (2.09 Milhões de casos), a nível mundial, imediatamente a seguir ao cancro do pulmão (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>). Segundo a mesma referência, é o quinto cancro mais mortal, com 627.000 mortes estimadas.

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. Prevê-se, segundo a mesma fonte, um aumento de novos casos, de mais 1% (7045 casos) em 2020 e de mais 2,8 % (7166 casos), em 2025.

A crescente incidência, nesta patologia poderá ser explicada, pela tendência a uma exposição mais frequente a fatores de risco do cancro da mama, como a baixa paridade, o uso de terapia pós-menopáusica, a obesidade e o sedentarismo.

O prognóstico de doentes com CM não é uniforme e a doença é, ela própria, heterogénea.

Para além da classificação TNM (*Tumor-Node-Metastasis*, UICC, AJC) fundamental para a definição da estratégia de tratamento e para o estabelecimento do prognóstico, o tipo histológico e a imunohistoquímica, dão informações atualmente indispensáveis. Estas análises, que têm impacto prognóstico, 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). Dos cancros da mama diagnosticados 15-20% são HER2+, o que corresponde a um fenótipo de maior agressividade e, portanto, de pior prognóstico.

A aprovação em 1998 do trastuzumab para tratamento do cancro da mama metastático HER2-positivo, representou um grande avanço para a sobrevivência das doentes. Só 8 anos mais tarde recebeu a aprovação da FDA para terapêutica adjuvante. Desde então, foram conduzidos ensaios para identificar a duração apropriada da terapêutica em

combinação com a quimioterapia. Mais recentemente, foram publicados ensaios que incorporam novas terapêuticas direcionadas para HER2, administradas como duplo bloqueio ou sequencialmente após terapêutica adjuvante-padrão com trastuzumab.

O sucesso da terapêutica neoadjuvante em que o pertuzumab surge associado com o trastuzumab foi comprovado, com maiores taxas de resposta patológica completa.

O prognóstico da doença HER2 positiva melhorou claramente com taxas de sobrevivência de quase 5 anos e 75% de doentes com respostas patológicas completas.

Apesar dos avanços no diagnóstico precoce e nas terapêuticas adjuvantes, cerca de 25% das doentes com cancro da mama, vêm a desenvolver metástases e a falecer como consequência da doença. Sessenta a 80% das recidivas ocorrem nos primeiros 3 anos, após o tratamento, com uma frequência decrescente com o tempo e o número de mortes relacionadas com cancro da mama HER2 positivo, permanece elevado, mantendo o foco na investigação e em novas combinações.

A necessidade de tratar a doença em estadio localmente avançado é da maior relevância, uma vez que a progressão de doença, para estadio avançado reduzida probabilidade de cura.

O cancro da mama, incluindo em estadio precoce, tem repercussões a vários níveis: físico, psicológico, familiar e social. Existe assim, em doentes com cancro da mama, maior probabilidade de fadiga, disfunção sexual, infertilidade, stress e perturbações de carácter psíquico.

A imagem corporal surge afetada em 30% das doentes que são submetidas a cirurgia e radioterapia e as preocupações com a qualidade de vida, particularmente em doentes sobreviventes, “são uma preocupação crítica”.

No que diz respeito ao impacto do cancro da mama para a sociedade, o estudo realizado pelo CEMBE/CEA e incorporado no Relatório técnico científico do pertuzumab na indicação presente, estima que em 2014, foram perdidos 9667 anos de vida por incapacidade. Ainda nesse documento é referido que “apesar da doença metastática ser a principal responsável pelo total de anos perdidos, a carga da doença nos estádios I a III correspondeu a um terço do valor global (7694 anos perdidos).

Ainda sobre o custo associado à doença em Portugal, também para 2014, estimaram-se como custos diretos cerca de 146 milhões de euros, dos quais 72% deveram-se à doença em estádios I a III.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O pertuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que tem como alvo específico o domínio de dimerização extracelular (sub-domínio II) da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e, desse modo, bloqueia a heterodimerização dependente de ligando do HER2 com os outros membros da família HER, incluindo EGFR, HER3 e HER4. Como resultado, inibe a sinalização intracelular iniciada pelo ligando através de duas vias de sinalização principais, a proteína cinase ativada pelo mitogénio (MAP) e o fosfoinositídeo 3-cinase (PI3K). A inibição destas vias de sinalização pode levar ao impedimento do crescimento celular e à apoptose, respetivamente. Adicionalmente, Perjeta medeia a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). Enquanto que Perjeta isoladamente inibiu a proliferação de células tumorais humanas, a associação de Perjeta com trastuzumab aumentou significativamente a atividade antitumoral em modelos de xenoenxertos com sobre-expressão HER2. Isoladamente o pertuzumab não tem nenhuma indicação aprovada, todas as indicações aprovadas são em combinação com o trastuzumab. A dose de carga inicial recomendada de pertuzumab é de 840 mg, seguida posteriormente pela dose de manutenção de 420 mg, administrada de 3 em 3 semanas.

As opções terapêuticas atuais para a doença em causa (no tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estadio precoce com elevado risco de recidiva) incluem tratamento sistémico com quimioterapia (antraciclinas/taxanos) e trastuzumab, ambos com Indicação aprovada para o tratamento de doentes com cancro da mama metastático HER2 positivo). Estes tratamentos são administrados em contexto adjuvante após cirurgia. 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).

O anti-HER2 atual neste contexto é administrado em concomitância com a quimioterapia adjuvante e o tratamento dura 12 meses. Existem duas formulações de trastuzumab: para administração IV e para administração subcutânea.

Existe evidência de tratamento adjuvante que não incluía antraciclinas com associação ao trastuzumab, embora a prática clínica nacional e a evidência favoreça a inclusão de antraciclinas e taxanos no tratamento. Combinações alternativas estudadas em doentes HER2 são a combinação de docetaxel e carboplatina e trastuzumab (TCH) ou docetaxel e ciclofosfamida e trastuzumab. Idealmente o tratamento com trastuzumab é administrado concomitantemente e não sequencialmente com os citotóxicos.

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 estadios.

Tumores pequenos - num estudo de um único braço, que incluiu doentes com tumores de tamanho inferior a 3 cm (mais de 70% tinham até 2 cm) e gânglios negativos, foi observada uma sobrevivência livre de doença de 93.3% aos 7 anos (mais de 60% das doentes tinha RH positivos pelo que podem ocorrer ainda recidivas tardias). Em termos da atividade clínica de rotina no país, as doentes com tumores inferiores a 10 mm poderão não fazer trastuzumab adjuvante a não ser que ocorra um dos seguintes fatores: RH negativos, gânglios positivos, indiferenciação.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional do pertuzumab “em associação com trastuzumab e quimioterapia para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce com elevado risco de recidiva – sub-população de doentes com gânglios linfáticos positivos”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação do pertuzumab.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultas com cancro da mama HER2 positivo em estadio precoce com elevado risco de recidiva, com gânglios positivos e recetores hormonais (RH) negativos (sub-população 1)	Pertuzumab + Quimioterapia + Trastuzumab	Quimioterapia + Trastuzumab
Doentes adultas com cancro da mama HER2 positivo em estadio precoce com elevado risco de recidiva, com gânglios positivos e recetores hormonais (RH) positivos (sub-população 2)	Pertuzumab + Quimioterapia + Hormonoterapia (tamoxifeno ou IA) + Trastuzumab	Quimioterapia baseada em + Hormonoterapia (tamoxifeno ou IA) + Trastuzumab

Termos de comparação¹Tabela 2: *Termos de comparação*¹

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	
		A dose de carga inicial recomendada de pertuzumab é de 840 mg, administrada como uma perfusão intravenosa de 60 minutos, seguida posteriormente pela dose de manutenção de 420 mg, administrada de 3 em 3 semanas durante um período de 30 a 60 minutos. Recomenda-se um período de observação de 30-60 minutos após a finalização de cada perfusão. Pertuzumab e trastuzumab devem ser administrados sequencialmente e não podem ser misturados no mesmo saco de perfusão. Pertuzumab e trastuzumab podem ser administrados por qualquer ordem. Quando administrado com pertuzumab, recomenda-se seguir um regime de 3 em 3 semanas para o trastuzumab, administrado : · como uma perfusão IV com uma dose de carga inicial de trastuzumab de 8 mg/kg de peso corporal, seguida posteriormente pela dose de manutenção de 6 mg/kg de peso corporal de 3 em 3 semanas ou · como uma dose subcutânea fixa de trastuzumab por injeção (600 mg) de 3 em 3 semanas, independentemente do peso corporal do doente. Em doentes a receber um taxano, pertuzumab e trastuzumab devem ser administrados antes do taxano. Quando administrado com pertuzumab no contexto adjuvante, a dose recomendada de paclitaxel é de 80 mg/m², uma vez por semana, durante 12 ciclos semanais Em doentes a receber um regime com base em antraciclinas, pertuzumab e trastuzumab devem ser administrados após a finalização do regime completo da antraciclina.

	Medicamento comparador	Regimes de quimioterapia (neo)adjuvante mais usados: - FEC-D: epirrubicina 100 mg/m² + 5-FU 500 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m² administrados a cada 3 semanas durante 3 ciclos, seguidos de docetaxel 100 mg/m² administrados a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Trastuzumab é administrado concomitantemente com o docetaxel a cada 3 semanas, de acordo com as doses referidas acima e prolongado durante 1 ano (18 ciclos). Profilaxia da neutropenia febril com fatores de crescimento é aconselhável pelo menos durante os ciclos de docetaxel. - AC-P: doxorubicina 60 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m² administrados a cada 2 ou 3 semanas durante quatro ciclos seguido de paclitaxel 80mg/m² administrados semanalmente durante 12 semanas. Trastuzumab é administrado concomitantemente com o paclitaxel a cada 3 semanas, de acordo com as doses referidas acima e prolongado durante 1 ano (18 ciclos). Quando os ciclos de AC são administrados a cada duas semanas, requerem profilaxia de neutropenia febril com fatores de crescimento. - DC: docetaxel 75 mg/m² + Carboplatina AUC 6 administrados a cada 3 semanas durante 6 ciclos. Trastuzumab é administrado concomitantemente com a quimioterapia. 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 ou na pré-menopausa para mulheres que façam supressão ovárica concomitante) 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.
--	--------------------------------------	---

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Pré-medicação - Prednisolona 40 mg (ou Metilprednisolona 32 mg) oral na noite da véspera do tratamento. Ranitidina 50 mg IV em bolus, 30 minutos antes do paclitaxel Clemastina 2 mg IV em bolus, 30 minutos antes do paclitaxel Ciclos com Doxorrubicina Fosaprepitant 115 mg IV 30 minutos antes da quimioterapia (ou aprepitant 125 mg oral 60 minutos antes da Quimioterapia) 100 ml de soro fisiológico + 1 ampola de inibidor de 5HT3, IV a correr em 15 minutos Medicação pós ciclo Metilprednisolona 40 mg oral (ou prednisolona 50 mg oral) na noite do dia anterior ao tratamento e no dia de tratamento, na manhã e à noite do dia seguinte ao tratamento Aprepitant 80 mg oral no dia 2 e 3 Metoclopramida 10 mg oral em SOS (15 minutos antes das refeições) Caso seja necessário consultar o valor de GDH: Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07 Aprova o Regulamento e as Tabelas de Preços das Instituições e Serviços Integrados no Serviço Nacional de Saúde
--	---------------------------------	---

Medicamento comparador	Pré-medicação - Prednisolona 40 mg (ou Metilprednisolona 32 mg) oral na noite da véspera do tratamento. Ranitidina 50 mg IV em bolus, 30 minutos antes do Paclitaxel Clemastina 2 mg IV em bolus, 30 minutos antes do Paclitaxel Ciclos com Doxorrubicina Fosaprepitant 115 mg IV 30 minutos antes da quimioterapia (ou aprepitant 125 mg oral 60 minutos antes da Quimioterapia) 100 ml de soro fisiológico + 1 ampola de inibidor de 5HT3, IV a correr em 15 minutos Medicação pós ciclo Metilprednisolona 40 mg oral (ou prednisolona 50 mg oral) na noite do dia anterior ao tratamento e no dia de tratamento, na manhã e à noite do dia seguinte ao tratamento Aprepitant 80 mg oral no dia 2 e 3 Metoclopramida 10 mg oral em SOS (15 minutos antes das refeições) * Hidratação oral é fortemente encorajada com a ciclofosfamida. Os doentes devem fazer uma hidratação oral e IV de 2-3 litros no dia da quimioterapia Caso seja necessário consultar o valor de GDH: Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07 Aprova o Regulamento e as Tabelas de Preços das Instituições e Serviços Integrados no Serviço Nacional de Saúde
--------------------------------------	--

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. Classificaram-se estas *medidas de resultado* por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	8	crítico
Sobrevivência livre de doença (livre de qualquer evidência da doença)	5	Importante
Sobrevivência livre de doença invasiva	6	Importante
Qualidade de vida	9	crítico
Eventos adversos	6	importante
Eventos adversos grau 3 e 4	8	crítico
Descontinuação de tratamento por toxicidade	8	crítico
Eventos adversos de especial interesse (por exemplo, neutropenia febril, disfunção ventricular esquerda)	9	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Foi submetido para avaliação um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu doentes com cancro da mama HER2-positivo, não metastático, adequadamente excisado, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pertuzumab ou placebo, adicionalmente a quimioterapia e trastuzumab, e avaliou a sobrevivência livre de doença invasiva (estudo APHINITY²⁻³).

Considerou-se o estudo APHINITY²⁻³ relevante para a presente avaliação. Não foram submetidos outros estudos, nem foi excluído qualquer estudo da presente avaliação.

Trata-se de uma ressubmissão de um anterior pedido de financiamento alvo de decisão de indeferimento. O Titular de AIM solicita uma restrição à indicação aprovada, “*para a sub-população de doentes com gânglios linfáticos positivos*”, submetendo adicionalmente resultados de uma segunda análise interina (19 de junho de 2019). Por este motivo, atualizou-se o anterior relatório.

Estudo APHINITY²⁻³

Desenho de estudo

O estudo APHINITY²⁻³ foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 4.805 doentes, com cancro da mama HER2-positivo, não metastático, adequadamente excisado, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pertuzumab (n= 2.400), ou placebo (n=2.405), adicionalmente a quimioterapia e trastuzumab, e avaliou a sobrevivência livre de doença invasiva.

A hipótese primária era que o pertuzumab era superior ao placebo em termos de sobrevivência livre de doença invasiva. O desenho do estudo está representado nas Figuras 1 (regime à base de antraciclina) e 2 (regime não à base de antraciclina).

Figura 1: *Desenho do estudo na população que recebeu quimioterapia à base de antraciclina*

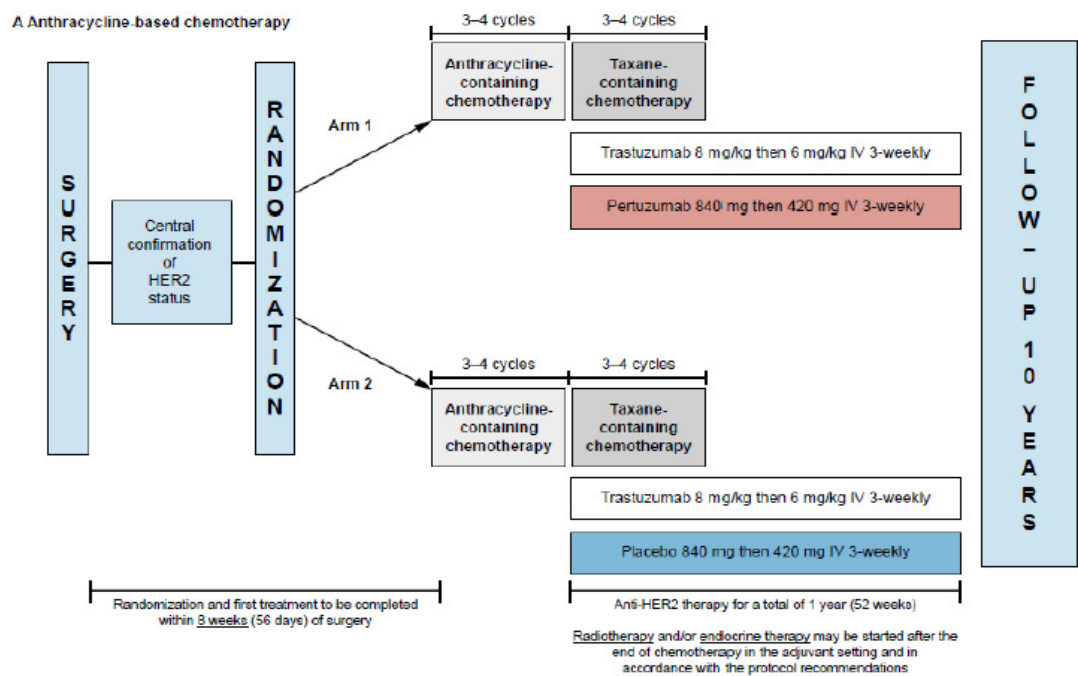
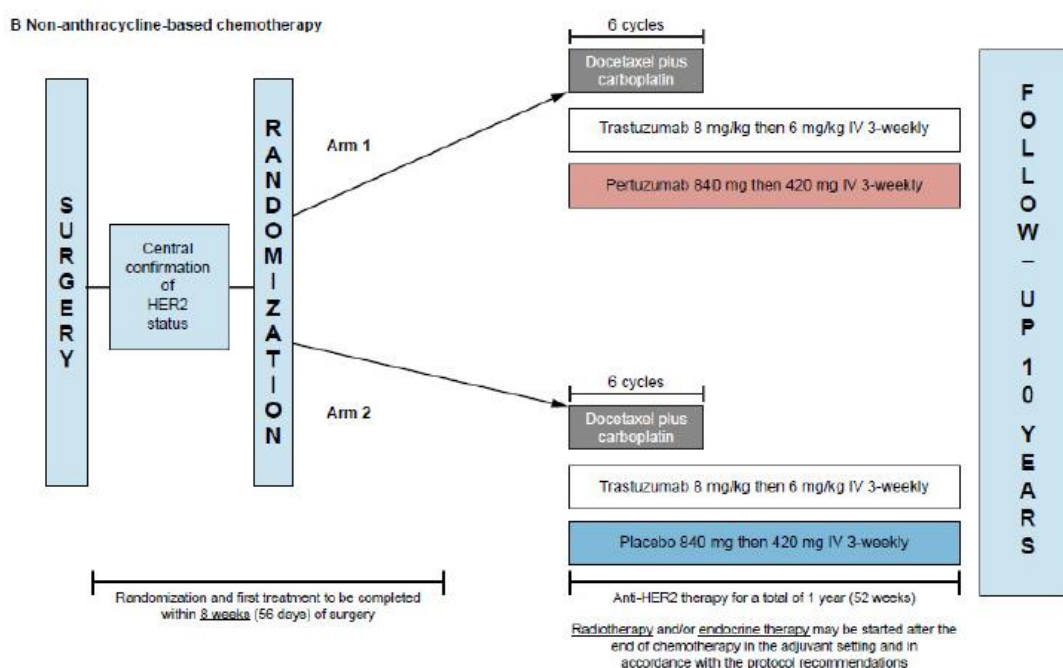


Figura 2: *Desenho do estudo na população que recebeu quimioterapia não à base de antraciclina*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos, com idades igual ou superior a 18 anos, com o diagnóstico histologicamente confirmado de carcinoma da mama invasivo HER2-positivo, não metastático, adequadamente excisado, submetidas a mastectomia total ou cirurgia conservadora da mama, com um estado de performance *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1.

A positividade HER2 tinha de ser confirmada centralmente e foi definida como uma pontuação imunohistoquímica de 3+ (pontuações variando entre 0 e 3+, com pontuações mais altas indicando coloração de maior intensidade), em mais de 10% das células imunorreativas ou amplificação de ERBB2 (o gene codificando o HER2) por hibridização

in situ. As doentes com doença invasiva bilateral simultânea eram elegíveis se ambas as lesões fossem HER2-positivas.

Para serem elegíveis as doentes tinham de apresentar doença ganglionar positiva ou doença ganglionar negativa com um diâmetro tumoral superior a 1 cm. As doentes com gânglios negativos com tumores com diâmetro entre 0,5 e 1,0 cm, eram elegíveis se apresentassem pelo menos um fator de alto risco: grau histológico ou nuclear 3, negatividade para os recetores dos estrogénios ou progesterona, ou idade inferior a 35 anos. Uma emenda ao protocolo, realizada quando estavam incluídas 3.655 doentes, excluiu doentes com gânglio negativo.

A primeira quimioterapia tinha de ser administrada no prazo de 8 semanas após a cirurgia. Para serem elegíveis, a fração de ejeção ventricular esquerda basal tinha de ser não inferior a 55%.

Foram excluídos os doentes com uma neoplasia da mama invasiva prévia, com outros cancros nos últimos 5 anos (com exceção de carcinoma *in situ* do cólo do útero ou do cólon, melanoma *in situ*, basalioma ou carcinoma de células escamosas da pele), submetidos a quimioterapia ou radioterapia prévia, doentes submetidas a terapia anti-HER2 ou a imunoterapia ou terapia biológicas anti-cancro prévias, e com doenças graves interferindo com o tratamento, especialmente doença cardíaca ou cardiovascular grave ou doenças pulmonares graves.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na relação de 1:1, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da primeira aleatorização.

A lista de aleatorização foi gerada com o uso de um desenho de blocos permutados dentro de cada estrato, e estratificada pelo estado ganglionar, regime de quimioterapia adjuvante, estado dos recetores hormonais, região geográfica e versão do protocolo.

O estudo teve um desenho em dupla ocultação.

Procedimentos

Os doentes receberam pertuzumab (dose de carga, 840 mg endovenoso, seguido de 420 mg endovenoso cada 3 semanas) e trastuzumab (dose de carga, 8 mg/Kg de peso endovenoso, seguido de 6 mg/Kg endovenoso cada 3 semanas), ambos iniciando-se no primeiro ciclo de terapia com taxano e continuando por um máximo de 18 ciclos no prazo de 1 ano.

O tratamento anti-HER2 era dado em combinação com quimioterapia de acordo com um dos seguintes esquemas: 3 ou 4 ciclos (cada 3 semanas) de 5-fluorouracilo mais epirrubicina ou doxorrubicina mais ciclofosfamida, seguido de 3 ou 4 ciclos (cada 3 semanas) de docetaxel ou ciclo de 12 semanas de paclitaxel; 4 ciclos (cada 3 semanas ou cada 2 semanas) de ciclofosfamida mais doxorrubicina ou epirrubicina, seguidos de 3 ou 4 ciclos (cada 3 semanas) de docetaxel ou ciclos de 12 semanas de paclitaxel; ou 6 ciclos (cada 3 semanas) de docetaxel mais carboplatina. Os doentes com tumores positivos para recetores hormonais receberam terapia endócrina padrão no fim da quimioterapia. A terapia endócrina estava planeada durar pelo menos 5 anos. Era dada radioterapia se indicado no final da quimioterapia e concomitantemente com a terapia anti-HER2.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos ao longo do estudo

Non-mandatory assessments are shown in parentheses []	Screening	Anthracyclines Treatment Period*	Targeted Treatment Period Within 3 days prior to Day 1 of Cycle Number X												Safety follow-up at the end of treatment 28 days from the last dose of targeted therapy (a)
Cycle		1-3 or 1-4	1	2	3	4	5	6	7	8	9	13	18		
Beginning of Week		1, 4, 7 or 1, 4, 7, 10	1	4	7	10	13	16	19	22	25	37	52		
Informed Consent (b)	X														
HER2 Determination (Figure 3) (c)	X														
Tumor tissue sample (Mandatory) (d)	X														
Whole blood, serum, and plasma sample (biomarker analysis, mandatory) (e)	X	X (end of treat.)				X (s)	X (s)		X (s)		X	X	X	[X] (f)	
Full blood sample for PGx analysis (subject to additional consent) (f)	[X]														
Demographic, Medical History	X														
Radiologic Examinations (g): - Mammogram or breast MRI - Chest X-ray - Bone scan (h) - Liver imaging	X (within 6 months) X (within 6 months) [X] [X]										[X] [X] [X] [X]		X [X] [X] [X]		
Pregnancy Test (i)	X (within 7 days)		Continuously (Every 9 weeks/3 cycles)												[X] (i)
Physical Examination (j) ECOG status (j)	X X	X (cycle 1) X (cycle 1)	X X				X X				X X	X X	X X	X X	
Cardiac Monitoring: - ECG (k) - LVEF (l) - Signs/symptoms	X X (within 14 days) X	[X] X (m) X (m)					[X] X X				[X] X X	[X] X X	X X X		
Quality of Life Assessment (n)	X	X (end of treat.)					X				X			X	
Hematology & Biochemistry (o) Liver function test (p)	X (within 7 days) X (within 7 days)	X X	X X	X X	X X	X X	X X	X X	X X	X X	X X	X X	X X	X X	
Adverse Events (q)	X (if applicable)	Continuously													
Serious Adverse Events (q)	X (if applicable)	Continuously													
Concomitant medications (r)	X	Continuously													

Assessments shown in parentheses to be performed as clinically indicated []	Follow-up Every three months (± 28 days)				Follow-up Every six months (± 28 days)						Follow-up Every 12 months (± 42 days)
	Month 15	Month 18	Month 21	Month 24	Month 30	Month 36	Month 42	Month 48	Month 54	Month 60	Year 6 until Year 10 *
Radiologic Examinations: - Chest X-ray - Bone scan (a) - Liver imaging - Mammogram		[X] [X] [X]		[X] [X] [X] X	[X] [X] [X]	[X] [X] [X] X		[X] [X] [X] X		[X] [X] [X] X	[X] [X] [X] X
Physical Examination	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum sample (biomarker analysis)						[X]				[X]	[X] (g)
Pregnancy Test (urine)	X	X									
Quality of Life Assessment (b)		X		X		X					
Cardiac Monitoring: - ECG - LVEF - Signs/symptoms		[X] X X		[X] X X	[X] X X	[X] X X		[X] X X		[X] X X	[X] X X
Hematology and Biochemistry (c) - Liver function tests (d)		X X		X X	X X	X X	X X	X X	X X	X X	X X
SAEs (e)	Continuously										
Concomitant medications	Continuously										
Record post recurrence anticancer related therapies	Continuously post recurrence (f)										
Survival	Yearly										

DISEASE RECURRENCE: Patients with local, regional, distant recurrence or contralateral breast cancer should be assessed according to the procedures outlined in Section 5.5.1. Where possible, tumor tissue and serum samples should be collected (see Section 5.5.2). Thereafter the patient should be followed once a year until Year 10 as described in Section 5.4.1.

*All patients irrespective of treatment allocation should be followed for survival yearly from completion/ discontinuation of treatment period (28 days following the last dose of study medication) until 10 years after the original randomization of the last patient. For this reason patients recruited early in the study may be followed for more than 10 years. For these patients annual follow-up should continue beyond 10 years, as per the assessment schedule specified in this table for 'Years 6 until Year 10'.

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi sobrevivência livre de doença invasiva, definida como o tempo desde a aleatorização até à data da primeira ocorrência de um dos seguintes eventos: recorrência de tumor da mama invasivo ipsilateral, recorrência de doença invasiva loco-regional ipsilateral, recorrência de doença à distância, cancro da mama invasivo contralateral, ou morte de qualquer causa (evento SLDI).

O estudo incluiu seis *medidas de resultados* secundários de eficácia: sobrevivência global, sobrevivência livre de doença (incluindo cancro da mama não invasivo), sobrevivência livre de doença invasiva (incluindo segundo cancro primário não da mama), intervalo livre de recidiva, intervalo livre de recidiva à distância, qualidade de vida, e segurança. Em relação à segurança, o estudo incluía uma *medida de resultado* cardíaco primário que era a presença de insuficiência cardíaca classes III ou IV NYHA e uma redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo de pelo menos 10% em relação ao basal para abaixo dos 50%.

Sobrevivência global foi definida como o tempo desde a aleatorização até à morte por qualquer causa. Os doentes vivos na data da análise foram censurados na última data em que se sabia estarem vivos. Sobrevivência livre de doença foi definida como o tempo entre a aleatorização e a data da primeira ocorrência de um evento sobrevivência livre de doença incluindo segundo cancro primário não mamário. Sobrevivência livre de doença invasiva foi definida do mesmo modo que a *medida de resultado* primário mas incluindo segundo cancro primário não mamário. Intervalo livre de recidiva foi definido como o tempo entre a aleatorização e a data de recorrência de cancro da mama local, regional, ou à distância; os doentes livres de recorrência na data da análise foram censurados na última data em que se sabia estarem vivos. O intervalo livre de recorrência à distância foi definido como o tempo entre a aleatorização e a data da recorrência de cancro da mama à distância.

Perjeta (Pertuzumab)

A qualidade de vida foi avaliada pelos seguintes questionários: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30, o módulo de sintomas da mama do QLQ-BR23, e o EQ-5D.

A recorrência de tumor da mama invasivo ipsilateral foi definida como cancro da mama invasivo envolvendo o mesmo parênquima mamário que a lesão primária original. Recorrência de cancro da mama invasivo loco-regional ipsilateral foi definida como cancro da mama invasivo na axila, gânglios linfáticos regionais, parede e/ou pele torácica ipsilateral. Recorrência à distância foi definida como evidência de cancro da mama em qualquer local anatómico que não os anteriormente descritos.

Análise estatística

O estudo foi conduzido em dupla ocultação, e tinha como objetivo primário demonstrar que a adição de pertuzumab à terapêutica adjuvante aumentava a sobrevivência livre de doença invasiva.

A análise primária de eficácia foi baseada na população *intenção de tratar* (ITT). Foi usado o teste *log-rank* estratificado para comparar a sobrevivência livre de doença invasiva entre os braços de tratamento. Os estratos utilizados encontram-se na Tabela 5. As análises secundárias utilizaram a mesma metodologia que a análise primária.

Tabela 5: Fatores de estratificação

Nodal Status:	0 positive nodes and tumor $\leq$ 1 cm 0 positive nodes and tumor $>$ 1 cm 1-3 positive nodes $\geq$ 4 positive nodes
Adjuvant chemotherapy regimen:	Anthracycline containing regimen Non-anthracycline containing regimen
Hormone receptor status ^a :	ER and PgR negative ER and/or PgR positive ^b
Geographical Region:	USA Canada/Western Europe/Australia-New Zealand/South Africa Eastern Europe Asia-pacific Latin America

^a Hormone receptor status must be known for each patient and will be confirmed by the central laboratory. Hormone receptor status ('negative' or 'positive') will follow the definition of the central laboratory.

^b ER or PgR positive is defined as $>$ 1% immunoreactive cells.

Fonte: Extraído de referência 2

O teste *log-rank* não estratificado foi também aplicado como uma análise de sensibilidade. Foi usada a análise de *Kaplan-Meier* para estimar as taxas de sobrevivência livre de doença invasiva aos 3 anos. Foi usada análise de regressão de *Cox* para estimar a razão de riscos entre os dois braços de tratamento e respetivo intervalo de confiança 95%.

Foi utilizada análise de regressão de *Cox* de forma exploratória, para avaliar se o ajustamento para co-variáveis adicionais modificaria as conclusões da análise primária.

O estudo foi desenhado para ter um poder de 80% para testar a hipótese nula de ausência de diferença no risco de um evento SLDI (*razão de riscos* [HR] 1) *versus* a hipótese alternativa de uma diferença na razão de riscos (HR 0,75) com um nível de significância de 5% (bilateral). Estimou-se que a diminuição anual nas estimativas de *Kaplan-Meier* da sobrevivência livre de doença invasiva no grupo controlo (independentemente do regime de quimioterapia) seria de 2% durante o primeiro ano após a aleatorização, 5% durante os anos 2 e 3, e 2% no ano 4 e seguintes. Assim, estimou-se que seriam necessários 3.806 doentes e 379 eventos SLDI, partindo do

Perjeta (Pertuzumab)

pressuposto que a SLDI aos 3 anos seria, no grupo controlo, de 88%, e no grupo pertuzumab de 90.9%. Estimou-se que estes números ocorreriam aos 55 meses, com um tempo mediano de *seguimento* de 34,5 meses.

Estimou-se que seriam necessárias 640 mortes (tendo-se estimado que isto ocorreria 9,5 anos após o último doente randomizado), para o estudo ter um poder de 80% para detetar uma *razão de riscos* de 0,8, a um nível de significância de 5% (bilateral). A primeira análise interina foi realizada quando tinham ocorrido 379 eventos SLDI, tendo sido realizadas duas análises interinas adicionais 2,5 e 5 anos mais tarde.

O protocolo de estudo informa que para efeitos regulatórios o nível de alfa será controlado em 5%. O nível de significância global (bilateral) para as medidas de resultado secundárias foi controlado, na primeira análise interina, ao nível de 5% por um procedimento hierarquizado de testes. Se a medida de resultado primária atingisse significância estatística, as medidas de eficácia secundárias seriam testadas pela seguinte ordem: sobrevivência livre de doença invasiva incluindo cancro não mamário – sobrevivência livre de doença – sobrevivência global – intervalo livre de recorrência – intervalo livre de recorrência à distância. O estudo teve duas análises interinas. Contudo, como o plano estatístico consumiu os 5% de alfa na primeira análise interina, a segunda análise interina e a análise final devem ser consideradas exploratórias. Este procedimento sobrevaloriza o significado estatístico das diferenças observadas na primeira análise interina o que não é razoável.

Resultados

Fluxo de doentes

O estudo APHINITY incluiu 4.805 doentes, dos quais 2.400 alocados ao grupo pertuzumab, e 2.404 alocados ao grupo controlo. Foi completado 1 ano de tratamento em 84,5% no grupo pertuzumab e em 87,4% no grupo controlo. O tratamento foi descontinuado por razões de segurança em 7,8% no grupo pertuzumab e em 6,4% no grupo controlo.

À data da segunda análise interina, no grupo pertuzumab, 493 doentes tinham descontinuado seguimento e nenhum doente tinha completado o período de

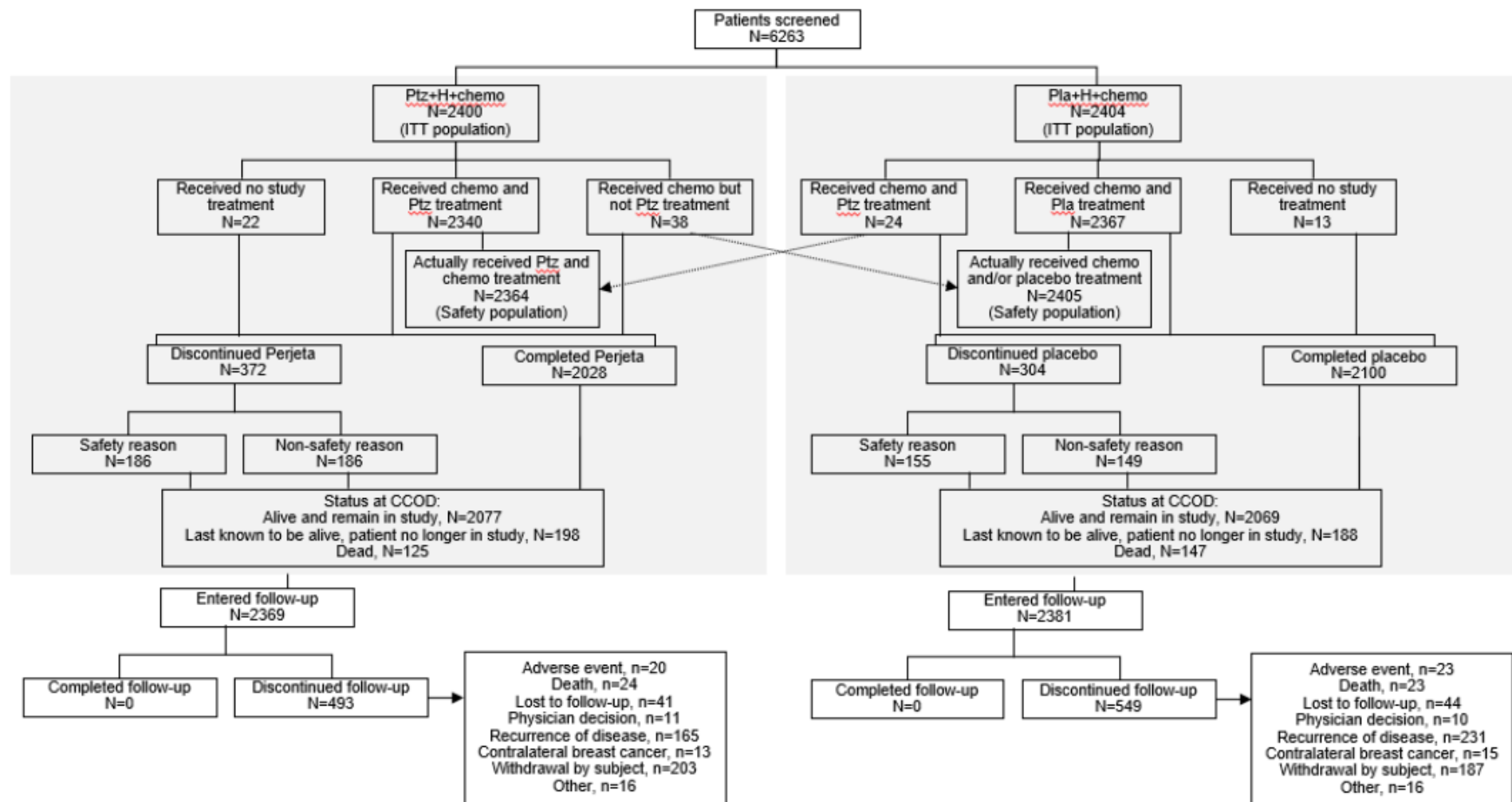
Perjeta (Pertuzumab)

seguimento. No grupo placebo, 549 doentes tinham descontinuado seguimento e nenhum doente tinha completado o período de seguimento.

Os motivos mais frequentes para a descontinuação de seguimento foram recorrência da doença (pertuzumab: $165/2369 = 7,0\%$; placebo: $231/2381 = 9,7\%$) e decisão do doente (pertuzumab: $203/2369 = 8,6\%$; placebo: $187/2381 = 7,9\%$).

O fluxo de doentes é apresentado na Figura 3.

Figura 3: *Fluxo de doentes*



Fonte: Extraído de referência 3

Características basais dos doentes

Do total, 64% apresentavam recetores hormonais positivos e 36% recetores hormonais negativos, e cerca de 63% apresentavam gânglios positivos.

As características basais das populações incluídas no estudo APHINITY por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: Características basais das populações

		Ptz + H + Chemo N = 2400	Pla + H + Chemo N = 2404
Demo- graphics	Age, median, range (yrs)	51.0 (22 – 86)	51.0 (18 – 85)
	< 65 years	2085 (86.9%)	2111 (87.8%)
	≥ 65 years	315 (13.1%)	293 (12.2%)
	Weight, median, range (kg)	65 (37–154)	65 (37–162)
Baseline Breast Cancer Characteristics	Sex, female/male	99.9/ 0.1%	99.7/ 0.3%
	Race, White/ Asian/ Other	71.2/ 24.7/ 4.1%	70.5/ 24.9/ 4.6%
	Histologic Grade of Primary Tumor^a		
	Grade 1	53 (2.2%)	42 (1.7%)
Randomization Stratification Factors	Grade 2	770 (32.0%)	764 (31.7%)
	Grade 3	1493 (62.1%)	1506 (62.5%)
	Unevaluable	87 (3.6%)	94 (3.9%)
	Unknown	0	2 (<0.1%)
Randomization Stratification Factors	HER2 status by Central lab (IHC Result)^{a, b}		
	0	6 (0.3%)	2 (<0.1%)
	1+	16 (0.7%)	9 (0.4%)
	2+	193 (8.0%)	200 (8.3%)
Randomization Stratification Factors	3+	2184 (91.0%)	2190 (91.2%)
	Type of Primary Surgery^c		
	Mastectomy	1280 (53.3%)	1327 (55.2%)
	Breast Conserving Surgery	1118 (46.7%)	1076 (44.8%)
Randomization Stratification Factors	Nodal Status		
	0 positive nodes and tumor ≤ 1 cm ^d	90 (3.8%)	84 (3.5%)
	0 positive nodes and tumor > 1 cm ^d	807 (33.6%)	818 (34.0%)
	1-3 positive nodes	907 (37.8%)	900 (37.4%)
Randomization Stratification Factors	≥ 4 positive nodes	596 (24.8%)	602 (25.0%)
	Standard Adjuvant Chemotherapy Regimen (randomized)		
	Anthracycline containing regimen	1865 (77.7%)	1877 (78.1%)
	Non- Anthracycline containing regimen	535 (22.3%)	527 (21.9%)
Randomization Stratification Factors	Hormone receptor status (central)		
	Negative (ER and PgR negative)	864 (36.0%)	858 (35.7%)
	Positive (ER and/or PgR positive)	1536 (64.0%)	1546 (64.3%)
Randomization Stratification Factors	Geographic Region		
	USA	296 (12.3%)	294 (12.2%)
	Canada/Western Europe/Australia- New Zealand/South Africa	1294 (53.9%)	1289 (53.6%)
	Eastern Europe	200 (8.3%)	200 (8.3%)
Randomization Stratification Factors	Asia-Pacific	550 (22.9%)	557 (23.2%)
	Latin America	60 (2.5%)	64 (2.7%)
	Protocol Version		
	Protocol A	1828 (76.2%)	1827 (76.0%)
	Protocol Amendment B	572 (23.8%)	577 (24.0%)

^a For patients with bilateral tumors, the grade and HER2 status for each tumor was counted separately.

^b For cases that were anything other than IHC3+, patients needed to be positive according to FISH.

^c Mastectomy included radical mastectomy, modified radical mastectomy and simple mastectomy. Breast conserving surgery included partial mastectomy and breast lumpectomy and others that did not meet the criteria for mastectomy. Information on type of surgery is not available for 3 patients (2 in Ptz+H+Chemo arm and 1 in Pla+H+Chemo arm).

^d Randomized under Protocol Version A only.

Fonte: Extraído de referência 2

Os resultados de eficácia da segunda análise interina (de 19 de junho de 2019) são meramente exploratórios, uma vez que a análise estatística não foi ajustada para multiplicidade.

Eficácia

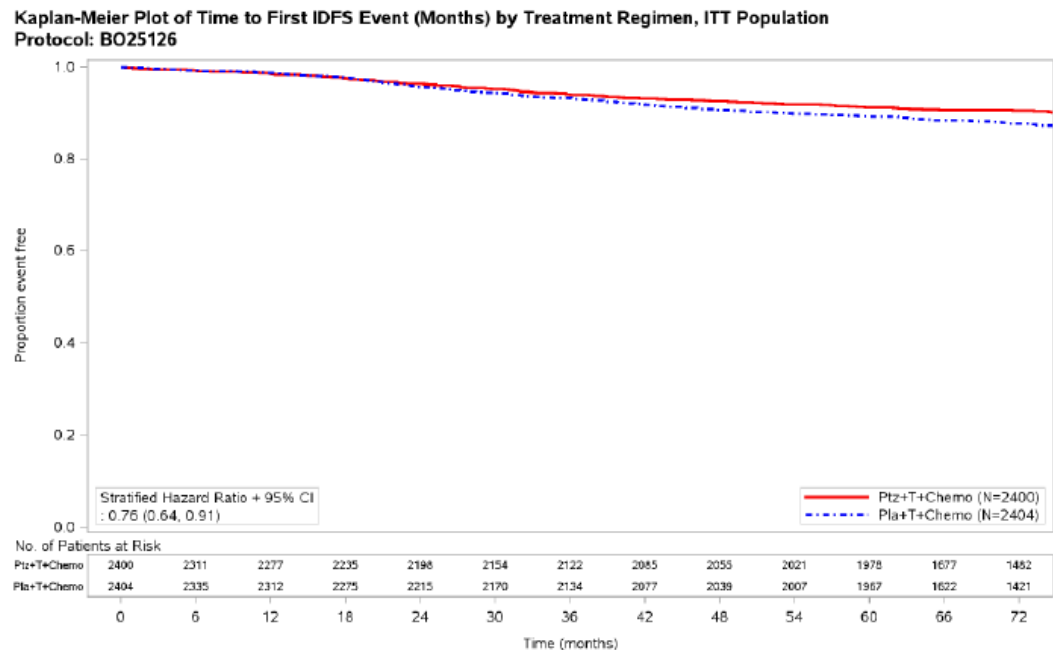
Sobrevivência livre de doença invasiva

Na análise primária, a mediana da sobrevivência livre de doença invasiva não foi fornecida. À data de *corte*, tinham ocorrido eventos SLDI em 171 doentes (7,1%) no grupo pertuzumab, e em 210 doentes (8,7%) no grupo controlo. A taxa de sobrevivência livre de doença invasiva aos 3 anos foi de 94,1% no grupo pertuzumab e de 93,2% no grupo controlo (*razão de riscos* foi de 0,81; IC95% 0,66 a 1,00; p= 0,045). Embora o número de eventos SLDI observados (n= 381) fosse superior ao estimado como necessário (n= 379), a diferença observada entre grupos na SLDI (0,9%) foi inferior à estimada (2,9%)

À data da segunda análise interina, tinham ocorrido 508 eventos SLDI. A taxa de sobrevivência livre de doença invasiva aos 6 anos foi de 90,6% no grupo pertuzumab e de 87,8% no grupo controlo (*razão de riscos* foi de 0,76; IC95% 0,64 a 0,91). Na população com gânglios positivos, a taxa de sobrevivência livre de doença invasiva aos 6 anos foi de 87,9% no grupo pertuzumab e de 83,4% no grupo controlo (*razão de riscos* foi de 0,72; IC95% 0,59 a 0,87).

Estes dados são apresentados na Figura 4.

Figura 4: Sobrevivência livre de doença invasiva (2ª análise interina)



Fonte: Extraído de referência 3

À data da primeira análise interina, o primeiro evento de doença invasiva foi recorrência à distância em 112 doentes (4,7%) no grupo pertuzumab, e em 139 doentes (5,8%) no grupo controlo, enquanto o número de doentes com recorrência de doença loco-regional foi de 26 (1,1%) no grupo pertuzumab, e foi de 34 (1,4%) no grupo controlo.

À data da segunda análise interina, o primeiro evento de doença invasiva foi recorrência à distância em 221 doentes (9,2%) no grupo pertuzumab, e em 287 doentes (11,9%) no grupo controlo, enquanto o número de doentes com recorrência de doença loco-regional foi de 28 (1,2%) no grupo pertuzumab, e foi de 49 (2,0%) no grupo controlo. Estes dados podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7: Local do primeiro evento de doença invasiva (2ª análise interina)

	Pertuzumab (n= 2400)	Placebo (n= 2404)
Total de doentes com eventos SLDI, n (%)	221 (9,2)	287 (11,9)
Local do evento SLDI, n (%)		
Recorrência à distância, n (%)	141 (5,9)	184 (7,7)
Metástases SNS, n (%)	49 (2,0)	49 (2,0)
Recorrência loco-regional, n (%)	28 (1,2)	49 (2)
Cancro mamário contra-lateral, n (%)	13 (0,5)	15 (0,6)
Morte sem evento prévio, n (%)	39 (1,6)	39 (1,6)

Fonte: Extraído de referência 3

À data da primeira análise interina, a razão de riscos não estratificado da comparação entre o grupo pertuzumab e o grupo controlo, em relação à sobrevivência livre de doença invasiva, na população gânglio negativa foi de 1,13 (IC95% 0,68 a 1,86; p= 0,64), e na população gânglio positiva foi de 0,77 (IC95% 0,62 a 0,96; p= 0,02). Estes dados encontram-se na Figura 5.

À data da segunda análise interina, a razão de riscos não estratificado da comparação entre o grupo pertuzumab e o grupo controlo, em relação à sobrevivência livre de doença invasiva, foi de 0,77 (IC95% 0,65 a 0,92). Na população com um a três gânglios positivos a razão de riscos da SLDI a razão de riscos foi de 0,64 (IC95% 0,48 a 0,87). Na população com quatro ou mais gânglios positivos a razão de riscos foi de 0,78 (IC95% 0,60 a 1,0).

Em relação à sobrevivência livre de doença invasiva, os testes de interação do efeito do tratamento foram não significativos para todos os sub-grupos de doentes considerados, incluindo os baseados no estado ganglionar, e no estado dos recetores hormonais.

Os resultados SLDI por estado ganglionar são apresentados na Tabela 8.

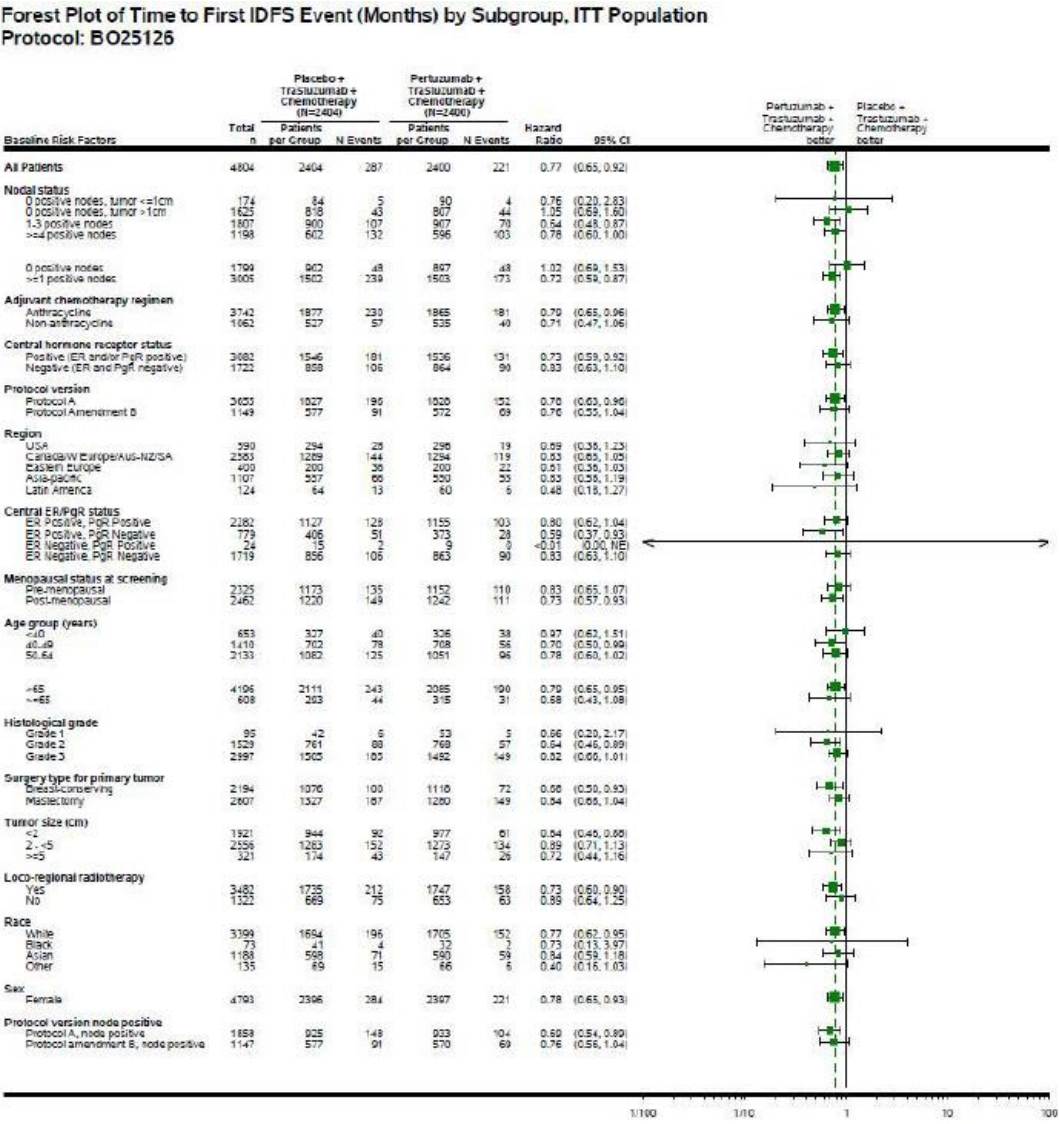
Tabela 8: Tempo até ao primeiro evento (sobrevivência livre de doença invasiva) na segunda análise interina

		Pertuzumab (n= 2400)		Placebo (n= 2404)			
		Nº doentes	Nº eventos	Nº doentes	Nº eventos	Razão de riscos	IC95%
Estado Ganglionar							
	0 positivo, tumor ≤ 1 cm	90	4	84	5	0,76	0,20 a 2,83
	0 positivo, tumor > 1 cm	807	44	818	43	1,05	0,69 a 1,60
	1-3 positivos	907	70	900	107	0,64	0,48 a 0,87
	≥ 4 positivos	596	103	602	132	0,78	0,60 a 1,00

Fonte: Extraído de referência 3

Os resultados do efeito do tratamento na SLDI, para todos os sub-grupos considerados, é apresentado na Figura 5 (gráfico de floresta).

Figura 5: Efeito do tratamento na SLDI por sub-grupos (2ª análise interina)



Fonte: Extraído de referência 3

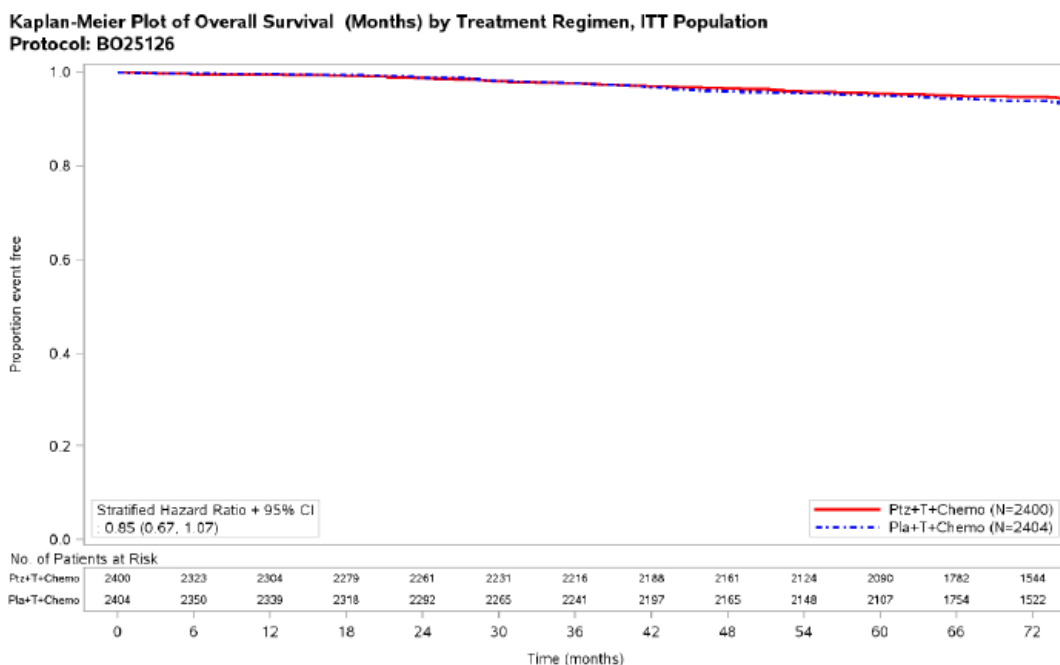
Sobrevivência global

Na data da primeira análise interina, quando tinham ocorrido 169 mortes, das 640 mortes estimadas como necessárias (43%), tinham morrido 80 doentes (3,3%) no grupo placebo, e 89 doentes (3,7%) no grupo controlo (razão de riscos 0,89; IC95% 0,66 a 1,21; p= 0,47).

Na data da segunda análise interina, quando tinham ocorrido 272 mortes, das 640 mortes estimadas como necessárias, tinham morrido 147 doentes (6,1%) no grupo placebo, e 125 doentes (5,2%) no grupo controlo (*razão de riscos* 0,85; IC95% 0,67 a 1,07). Na população com gânglios positivos, tinham ocorrido 222 mortes: tinham morrido 123 doentes (8,2%) no braço placebo e 99 doentes (6,6%) no braço pertuzumab (*razão de riscos* 0,81; IC95% 0,62 a 1,05).

Estes dados são apresentados na Figura 6.

Figura 6: *Sobrevivência global (2ª análise interina)*



Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência livre de doença invasiva (definição STEEP)

À data da primeira análise interina, em relação à medida de resultado secundário sobrevivência livre de doença invasiva (definição STEEP), o número de doentes com um evento SLDI foi de 189 (7,9%) no grupo pertuzumab, e de 230 (9,6%) no grupo controlo (*razão de riscos* 0,82; IC95% 0,68 a 0,99; $p=0,04$). Não são fornecidas as medianas do tempo desde a aleatorização até ao primeiro evento SLDI (definição STEEP).

Sobrevivência livre de doença

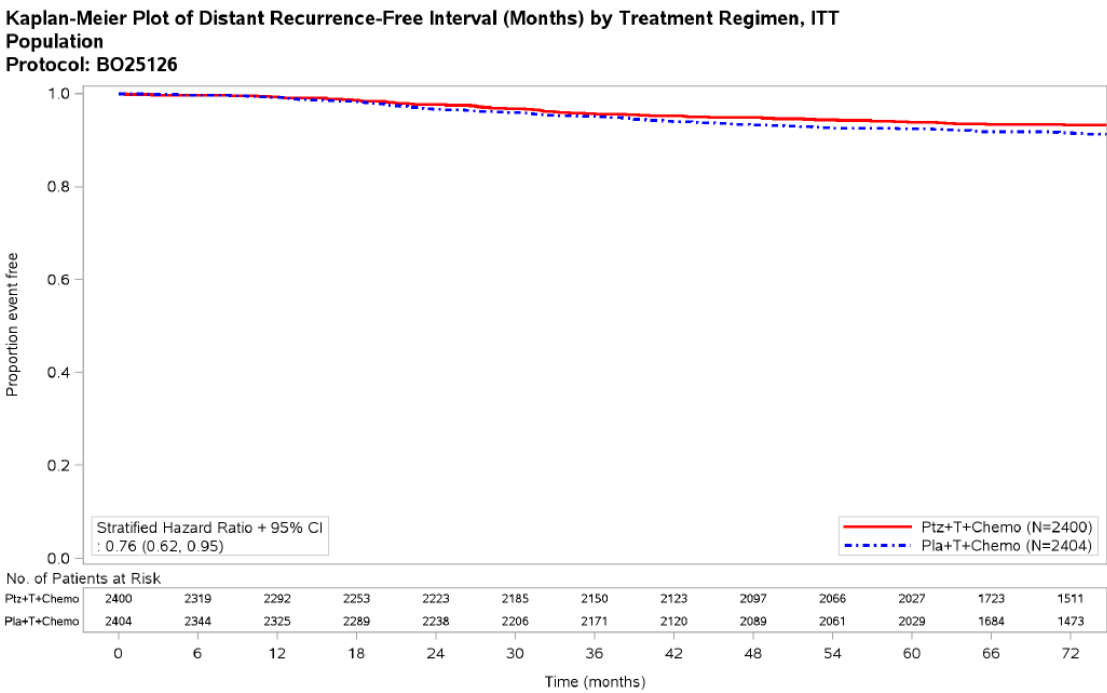
À data da primeira análise interina, em relação à medida de resultado secundário sobrevivência livre de doença (SLD), o número de doentes com um evento SLD foi de 192 (8,0%) no grupo pertuzumab, e de 236 (9,8%) no grupo controlo (*razão de riscos* 0,81; IC95% 0,67 a 0,98; $p=0,033$).

Intervalo livre de recorrência à distância

À data da primeira análise interina, em relação à medida de resultado secundário intervalo livre de recorrência à distância (ILRD), o número de doentes com um evento ILRD foi de 119 (5,0%) no grupo pertuzumab, e de 145 (6,0%) no grupo controlo (*razão de riscos* 0,82; IC95% 0,64 a 1,04; $p=0,101$). De salientar que, de acordo com o plano estatístico, para que o nível de significância global (bilateral) para as medidas de resultado secundárias fosse controlado ao nível de 5%, foi usado um procedimento hierarquizado de testes, sendo que o efeito do tratamento no intervalo livre de recorrência à distância já não deveria ter sido testado.

À data da segunda análise interina, tinham ocorrido 149 eventos (6,2%) ILRD no grupo pertuzumab e 194 eventos ILRD no grupo placebo (*razão de riscos* 0,76; IC95% 0,62 a 0,95, sendo a estimativa das taxas de doentes livres de recorrência à distância aos 6 anos de 93,4% e 91,6%, respetivamente (Figura 7). Os locais mais frequentes de recorrência à distância foram viscerais (SNS, pulmão e fígado) nos dois braços de tratamento. Tiveram metástases à distância no SNS, 2,1% dos doentes nos dois grupos de tratamento, e tiveram metástases à distância no pulmão ou fígado, 2,6% dos doentes no grupo pertuzumab e 3,8% dos doentes no grupo placebo.

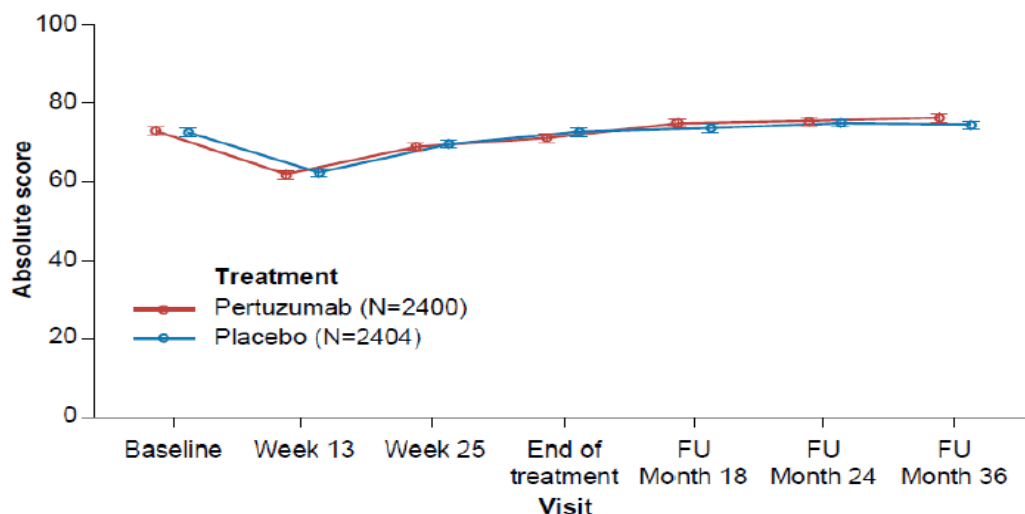
Figura 7: Intervalo livre de recorrência à distância (2ª análise interina)



Qualidade de vida por escala validada

À data da primeira análise interina, em relação à medida de resultado qualidade de vida, avaliado pelo questionário EORTC QLQ-30, não parecem existir diferenças significativas entre grupos (Figura 8). Também não se observaram diferenças significativas (≥ 5 pontos) entre braços de tratamento nos cinco domínios do EQ-5D.

Figura 8: *Qualidade de vida avaliada pelo questionário EORTC QLQ-30*



Fonte: Extraído de referência 2

Segurança

As populações de segurança incluíram 2.364 doentes no grupo pertuzumab, e 2.405 doentes no grupo controlo. À data da primeira análise interina, observaram-se eventos adversos em 2361 doentes (99,9%) no grupo pertuzumab e em 2393 doentes (99,5%) no grupo placebo. Observara-se eventos adversos graves em 692 doentes (29,3%) no grupo pertuzumab e em 585 doentes (24,3%) no grupo placebo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 309 doentes (13,1%) no grupo pertuzumab e 277 doentes (11,5%) no grupo placebo.

Embora ocorrendo raramente, insuficiência cardíaca classe III ou IV ocorreu com uma frequência três vezes superior no grupo pertuzumab. Outros eventos adversos mais frequentes com pertuzumab foram diarreia (71,3% vs 45,2%), *rash* (51,9% vs 41,7%), e mucosite (57% vs 49%). Os eventos adversos mais frequentes estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9: *Eventos adversos (1ª análise interina)*

	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapy (N=2364)	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapy (N=2405)
Total number of patients with at least one event (AE/death) *	2361 (99.9%)	2393 (99.5%)
Total number of events (AE/death) *	49988	45998
Total number of deaths	73 (3.1%)	95 (4.0%)
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	10 (0.4%)	14 (0.6%)
Serious AE	692 (29.3%)	585 (24.3%)
AE leading to withdrawal from pertuzumab/placebo treatment	166 (7.0%)	139 (5.8%)
AE leading to withdrawal from any treatment	309 (13.1%)	277 (11.5%)
AE leading to dose modification/interruption of pertuzumab/ placebo	723 (30.6%)	632 (26.3%)
AE leading to dose modification/interruption of any study treatment	1217 (51.5%)	1064 (44.2%)
Related (HER2-targeted) AE	1538 (65.1%)	1369 (56.9%)
NCI-CTCAE Grade ≥3 AE	1518 (64.2%)	1379 (57.3%)
AE during pertuzumab/placebo infusion	240 (10.2%)	181 (7.5%)
Cardiac Safety		
Symptomatic Cardiac Dysfunction (Primary Cardiac Event)	17 (0.7%)	8 (0.3%)
Heart failure (NYHA III or IV) and significant LVEF decline	15 (0.6%)	6 (0.2%)
Cardiac death (definite or probable)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Secondary cardiac endpoint	64 (2.7%)	67 (2.8%)
Medical concepts: patients with		
Diarrhoea	1685 (71.3%)	1086 (45.2%)
NCI-CTCAE Grade ≥3	233 (9.9%)	90 (3.7%)
Rash	1226 (51.9%)	1002 (41.7%)
NCI-CTCAE Grade ≥3	59 (2.5%)	36 (1.5%)
Leukopenia	1178 (49.8%)	1158 (48.1%)
NCI-CTCAE Grade ≥3	881 (37.3%)	841 (35.0%)
Febrile neutropenia	287 (12.1%)	266 (11.1%)
NCI-CTCAE Grade ≥3	287 (12.1%)	266 (11.1%)
Anaphylaxis and hypersensitivity	116 (4.9%)	86 (3.6%)
NCI-CTCAE Grade ≥3	18 (0.8%)	17 (0.7%)
Mucositis	1348 (57.0%)	1180 (49.1%)
NCI-CTCAE Grade ≥3	115 (4.9%)	55 (2.3%)
Interstitial lung disease	19 (0.8%)	22 (0.9%)
NCI-CTCAE Grade ≥3	5 (0.2%)	4 (0.2%)

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

A evidência submetida incluiu um único estudo (APHINITY). Este estudo incluiu uma população gânglios positiva e uma população gânglios negativa. O estudo não tinha poder estatístico para avaliar estas populações separadamente e a análise submetida pelo Titular de AIM não foi ajustada para múltiplos testes. Assim, avaliou-se o efeito comparativo do tratamento na população ITT, por se considerar que a evidência submetida não era apropriada para avaliar o efeito do tratamento na população gânglio-positiva separadamente. Nos casos em que os resultados na população ITT foram significativos, analisou-se também, de forma exploratória, os resultados na população gânglio-positiva. Contudo, não foi utilizada esta análise para inferir o efeito comparativo do tratamento.

Tendo em conta o referido no anterior parágrafo, e uma vez que os testes de interação com o efeito do tratamento foram não significativos para todos os sub-grupos de doentes considerados, incluindo os baseados no estado dos recetores hormonais, considerou-se mais adequado que as sub-populações 1 e 2 fossem analisadas conjuntamente.

O benefício adicional do pertuzumab foi depois analisado para cada medida de resultado. De salientar, que, uma vez que as análises de eficácia não foram ajustadas para multiplicidade, as análises efetuadas à data da segunda análise interina devem ser consideradas meramente exploratórias, não podendo ser usadas para inferir o efeito do tratamento. Assim, os resultados incluídos no CSR (*Clinical Study Report*) referente à data de corte de 19 de Junho de 2019, não aportam informação de novo relevante em relação à contida no anterior Relatório Público de Avaliação.

Sobrevivência global

Não se observaram diferenças na sobrevivência global entre grupos de tratamento, tanto à data da primeira análise interina, como à data da segunda análise interina (cerca de 6 anos de seguimento).

À data da primeira análise primária, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos, em relação à sobrevivência global: globalmente, tinham ocorrido 169 mortes, das 640 mortes estimadas como necessárias, e tinham morrido 80 doentes (3,3%) no grupo placebo, e 89 doentes (3,7%) no grupo controlo (*razão de riscos* 0,89; IC95% 0,66 a 1,21; $p = 0,47$).

À data da segunda análise interina, quando tinham ocorrido 272 mortes, das 640 mortes estimadas como necessárias (42,5%), tinham morrido 147 doentes (6,1%) no grupo placebo, e 125 doentes (5,2%) no grupo controlo (*razão de riscos* 0,85; IC95% 0,67 a 1,07). Na população com gânglios positivos, tinham ocorrido 222 mortes: tinham morrido 123 doentes (8,2%) no braço placebo e 99 doentes (6,6%) no braço pertuzumab (*razão de riscos* 0,81; IC95% 0,62 a 1,05).

Sobrevivência livre de doença

À data da primeira análise interina, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo pertuzumab e o grupo placebo, favorecendo pertuzumab.

O pertuzumab esteve associado a maior sobrevivência livre de doença do que o grupo controlo. Em relação à medida de resultado sobrevivência livre de doença (SLD), o número de doentes com um evento SLD foi de 192 (8,0%) no grupo pertuzumab, e de 236 (9,8%) no grupo controlo (*razão de riscos* 0,81; IC95% 0,67 a 0,98; $p=0,033$).

Sobrevivência livre de doença invasiva

Em relação à sobrevivência livre de doença invasiva, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo pertuzumab e o grupo placebo, favorecendo pertuzumab.

Na análise primária, a mediana da sobrevivência livre de doença invasiva não foi fornecida. À data da primeira análise interina, tinham ocorrido eventos SLDI em 171 doentes (7,1%) no grupo pertuzumab, e em 210 doentes (8,7%) no grupo controlo. A taxa de sobrevivência livre de doença invasiva aos 3 anos foi de 94,1% no grupo pertuzumab e de 93,2% no grupo controlo (*razão de riscos* foi de 0,81; IC95% 0,66 a 1,00; $p=0,045$).

À data da segunda análise interina, tinham ocorrido 508 eventos SLDI. A taxa de sobrevivência livre de doença invasiva aos 6 anos foi de 90,6% no grupo pertuzumab e de 87,8% no grupo controlo (*razão de riscos* foi de 0,76; IC95% 0,64 a 0,91). Na população com gânglios positivos, a taxa de sobrevivência livre de doença invasiva aos 6 anos foi de 87,9% no grupo pertuzumab e de 83,4% no grupo controlo (*razão de riscos* foi de 0,72; IC95% 0,59 a 0,87).

Qualidade de vida por escala validada

Não se observaram diferenças significativas entre grupos na qualidade de vida, avaliada pelo questionário EORTC QLQ-30. Também não se observaram diferenças significativas (≥ 5 pontos) entre braços de tratamento nos cinco domínios do EQ-5D.

Eventos adversos

À data da primeira análise interina, observaram-se eventos adversos em 2361 doentes (99,9%) no grupo pertuzumab e em 2393 doentes (99,5%) no grupo placebo.

Eventos adversos de grau 3 ou 4

O pertuzumab esteve associado a um maior número de eventos adversos de grau 3 ou 4, do que o grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 1518/2.364 doentes (64,2%) no grupo pertuzumab, e em 1.379/2.405 doentes (57,3%) no grupo controlo (*risco relativo* 1,12; IC95% 1,07 a 1,17; $p < 0,0001$).

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 309/2.364 doentes (13,1%) no grupo pertuzumab, e em 277/2.405 doentes (11,5%) no grupo controlo.

Eventos adversos de especial interesse (por exemplo, neutropenia febril, disfunção ventricular esquerda)

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos em relação à incidência de neutropenia febril ou de insuficiência cardíaca classe III ou IV NYHA.

7. Qualidade da evidência submetida

Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para as *medidas de resultado* sobrevivência livre de doença e qualidade de vida, como moderada para as *medidas de resultado* sobrevivência global e descontinuação de tratamento por toxicidade, e como alta para as *medidas de resultado* eventos adversos grau 3 ou 4 e eventos adversos de especial interesse (Tabela 10). A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 10: Tabela perfil de evidência por *medida de resultado*

	Risco de viés										
<i>Medida de resultados</i>	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo medida de resultados	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação <i>medida de resultados</i>	Nº estudos
Sobrevivência global	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Não	Sim	NA	Moderada	crítico	1
Sobrevivência livre de doença (livre de qualquer evidência da doença)	Sim	Sim	Não	Não	Sim**	Não	Sim	NA	Baixa	importante	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Não claro	Não claro	Não	Não	Não claro	NA	Baixa	crítico	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	NA	Alta	importante	1
Eventos adversos grau 3 e 4	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	NA	Alta	crítico	1
Descontinuação de tratamento por toxicidade	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	NA	Moderada	crítico	1
Eventos adversos de especial interesse (por exemplo, neutropenia febril, disfunção ventricular esquerda)	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	NA	Alta	crítico	1

* os dados submetidos apresentam grande imaturidade tendo sido analisados quando tinham ocorrido apenas 272 mortes das 640 mortes estimadas como necessárias; ** Análises estatísticas não ajustadas para multiplicidade

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional do pertuzumab *“em associação com trastuzumab e quimioterapia para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce com elevado risco de recidiva – sub-população com gânglios linfáticos positivos”*.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional do pertuzumab em 2 sub-populações: Doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estadio precoce com elevado risco de recidiva, com gânglios positivos e recetores hormonais (RH) negativos (sub-população 1), em que a intervenção era pertuzumab mais quimioterapia mais trastuzumab, e o comparador era quimioterapia mais trastuzumab; e doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estadio precoce com elevado risco de recidiva, com gânglios positivos e recetores hormonais (RH) positivos (sub-população 2), em que a intervenção era pertuzumab mais quimioterapia mais hormonoterapia (tamoxifeno ou IA) mais trastuzumab, e o comparador era quimioterapia mais hormonoterapia (tamoxifeno ou IA) mais trastuzumab.

Foi avaliada a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do pertuzumab na indicação de interesse submetida pelo Titular de AIM e considerou-se que o estudo relevante era o estudo APHINITY. Este estudo não foi desenhado para detetar uma diferença no efeito do tratamento em sub-grupos (o estudo incluiu doentes com alto risco [68%] e sem alto risco [32%]), não tendo poder estatístico para detetar uma diferença na população de alto risco de recidiva com gânglios linfáticos positivos, e não tendo estas análises (de subgrupos) sido ajustadas para multiplicidade, inflacionando assim o risco de um erro de tipo I. Assim, na população gânglio-positiva, não é possível utilizar os resultados do estudo APHINITY para inferir o efeito do tratamento com pertuzumab nesta sub-população.

Consequentemente, na sua análise principal, avaliou-se o efeito comparativo do tratamento na população ITT, por se considerar que a evidência submetida não era apropriada para avaliar o efeito do tratamento na população de alto risco de recidiva gânglio-positiva separadamente. Nos casos em que os resultados do efeito comparativo do tratamento na população ITT foram estatisticamente significativos, analisou-se também, de forma exploratória, os resultados na população gânglio-positiva. Contudo, não foi utilizada esta análise para inferir o efeito comparativo do tratamento.

O estudo teve duas análises interinas. Contudo, como o plano estatístico consumiu os 5% de alfa na primeira análise interina, a segunda análise interina e a análise final devem ser consideradas

exploratórias. Este procedimento inflaciona o significado estatístico das diferenças observadas na primeira análise interina o que não é razoável, pelo seguinte: em primeiro lugar, a diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de doença invasiva, observada à data da primeira análise interina, provavelmente não teria significado estatístico se todo o estudo fosse controlado para um risco de um erro de tipo I a nível de 5%; em segundo lugar, este procedimento transforma os dados observados na segunda análise interina e no final do estudo em resultados meramente exploratórios, em vez de resultados confirmatórios.

Assim, pelo facto de não terem sido ajustados para multiplicidade, os resultados incluídos no *Clinical Study Report* com a segunda análise interina (19 de Junho de 2019) devem ser considerados meramente exploratórios, não devendo ser usados para inferir o efeito comparativo do tratamento.

Tendo em conta o referido nos anteriores parágrafos, e uma vez que os testes de interação com o efeito do tratamento foram não significativos para todos os sub-grupos de doentes considerados, incluindo os baseados no estado dos recetores hormonais, considerou-se mais adequado que as sub-populações 1 e 2 fossem analisadas conjuntamente.

Notou-se que o pertuzumab pareceu estar associado a maior sobrevivência livre de doença invasiva, sem diferenças entre grupos na sobrevivência global e na qualidade de vida, e apresentando um perfil desfavorável de toxicidade. No entanto, a evidência submetida apresenta limitações importantes.

Assim, no que diz respeito à sobrevivência livre de doença invasiva, tomou-se nota de que se observou uma diferença estatisticamente significativa (razão de riscos estratificada) entre grupos ($p=0,045$), mas o seu significado é incerto. Adicionalmente, notou-se que a razão de riscos não estratificado do efeito do tratamento na sobrevivência livre de doença invasiva não teve significado estatístico (*razão de riscos* 0,82; $p=0.0549$), criando incerteza adicional sobre o significado da diferença. De salientar, que a medida de resultado primária do estudo APHINITY (sobrevivência livre de doença invasiva), foi definida como o tempo desde a aleatorização até à data da primeira ocorrência de um dos seguintes eventos: recorrência de tumor da mama invasivo ipsilateral, recorrência de doença invasiva loco-regional ipsilateral, recorrência de doença à distância, cancro da mama invasivo contralateral, ou morte de qualquer causa. Contudo, a importância clínica e o tratamento dos diferentes eventos incluídos na medida de resultado primária divergem substancialmente, nomeadamente entre a recorrência de doença à distância e o tumor invasivo local. Numa análise exploratória, não se observaram diferenças significativas na recorrência à distância entre grupos de tratamento na primeira análise interina, tendo-

se observado uma diferença à data da segunda análise interina (à data da segunda análise interina, tinham ocorrido 149 eventos [6,2%] ILRD no grupo pertuzumab e 194 eventos ILRD no grupo placebo [razão de riscos 0,76; IC95% 0,62 a 0,95], sendo a estimativa das taxas de doentes livres de recorrência à distância aos 6 anos de 93,4% e 91,6%, respetivamente). De notar, uma vez mais, que se trata de uma análise meramente exploratória, sendo de realçar que este facto não teria ocorrido se todo o estudo tivesse sido controlado para um risco de um erro de tipo I a nível de 5%.

Do conjunto da evidência disponível, concluiu-se que o efeito do pertuzumab na sobrevivência livre de doença invasiva (SLDI), a existir, parece marginal. De notar, a sobrevivência livre de doença invasiva é uma *medida de resultado* sub-rogado de sobrevivência global não validada, pelo que o efeito do tratamento nesta *medida de resultado* (SLDI) não é, por si só, evidência suficiente para demonstrar o benefício adicional do pertuzumab na indicação de interesse.

Em relação à sobrevivência global, os dados submetidos da segunda análise interina apresentam grande imaturidade tendo sido analisados quando tinham ocorrido apenas 272 mortes, das 640 mortes estimadas como necessárias (42,5%). Nesta data tinham morrido 147 doentes (6,1%) no grupo placebo, e 125 doentes (5,2%) no grupo controlo (*razão de riscos* 0,85; IC95% 0,67 a 1,07). Na população com gânglios positivos, tinham ocorrido 222 mortes: tinham morrido 123 doentes (8,2%) no braço placebo e 99 doentes (6,6%) no braço pertuzumab (*razão de riscos* 0,81; IC95% 0,62 a 1,05).

Notou-se que o estudo avaliou a qualidade de vida utilizando o *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30, o módulo de sintomas da mama do QLQ-BR23, e o EQ-5D. Em relação ao questionário EORTC QLQ-C30 não parecem ter-se observado diferenças significativas entre os grupos em comparação. Também não se observaram diferenças significativas (≥ 5 pontos) entre braços de tratamento nos cinco domínios do EQ-5D.

O regime com pertuzumab esteve associado a um maior número de eventos adversos de grau 3 e 4, sobretudo diarreia, apresentando um perfil de toxicidade desfavorável em relação ao regime comparador.

Considerou-se que existe um elevado grau de incerteza sobre se o pertuzumab responde à necessidade de terapêuticas mais eficazes em doentes com cancro da mama HER2 positivo em estadio precoce com elevado risco de recidiva e gânglio-positivo. Assim, no seu balanço global, considera-se que, em relação ao regime comparador, não foi demonstrado o benefício adicional de pertuzumab *em associação com trastuzumab e quimioterapia para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama*

Perjeta (Pertuzumab)

HER2 positivo em estágio precoce com elevado risco de recidiva – sub-população de doentes com gânglios linfáticos positivos.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional do pertuzumab *“em associação com trastuzumab e quimioterapia para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce com elevado risco de recidiva— sub-população de doentes com gânglios linfáticos positivos”*.

Considerou-se que existe um elevado grau de incerteza sobre se o pertuzumab responde à necessidade de terapêuticas mais eficazes em doentes com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce com elevado risco de recidiva. Concluiu-se que não foi demonstrado o benefício adicional de pertuzumab.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 4.805 doentes, com cancro da mama HER2-positivo, não metastático, adequadamente excisado, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pertuzumab (n= 2.400), ou placebo (n=2.405), adicionalmente a quimioterapia e trastuzumab, mostrou que o pertuzumab esteve associado a maior sobrevivência livre de doença invasiva, sem diferença entre grupos em relação à sobrevivência livre de doença invasiva à distância. A taxa de sobrevivência livre de doença invasiva aos 3 anos foi de 94,1% no grupo pertuzumab e de 93,2% no grupo controlo (razão de riscos foi de 0,81; IC95% 0,66 a 1,00; p= 0,045).

- O efeito do pertuzumab na sobrevivência livre de doença invasiva (SLDI) parece marginal, sendo a SLDI uma medida de resultado sub-rogado de sobrevivência global que nunca foi validada, pelo que a relevância clínica desta diferença é incerta.
- Não se observou diferença no efeito entre braços de tratamento na sobrevivência global, mas este efeito não é confiável por imaturidade dos dados.

O regime com pertuzumab parece apresentar um perfil de toxicidade desfavorável em relação ao regime comparador.

10. Conclusões

O medicamento Perjeta, na Indicação terapêutica *Perjeta é indicado para utilização, em associação com trastuzumab e quimioterapia para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce com elevado risco de recidiva na sub-população de doentes com gânglios linfáticos positivos*, não demonstrou Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) face ao comparador Quimioterapia + trastuzumab/ Quimioterapia seguida de terapêutica endócrina + trastuzumab.

11. Referências bibliográficas

1. Primary Clinical Study Report – BIG 4-11 / BO25126 / TOC4939g – A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. Report No. 1075429. Updated December 2017 / Minckwitz G et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2017; 377: 122-131
2. Clinical Study Report – Update CSR Study BO25126, (APHINITY). A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. Report No. 1097835. February 2020