

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## ENHERTU (TRASTUZUMAB DERUXTECANO)

*Em monoterapia, no tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2 que incluiu trastuzumab para a doença avançada.*

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

04/04/2024

Enerthu (Trastuzumab deruxtecano)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 01/04/2024

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

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

**Nome do medicamento:** Enhertu

**Apresentação(ões):**

*Enhertu - 1 Unidade, Pó para concentrado para solução para perfusão, 100 mg, nº registo 5813076*

**Titular da AIM:** Daiichi-Sankyo Europe GmbH

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Em monoterapia, no tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2 que incluiu trastuzumab para a doença avançada.

### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Enhertu (Trastuzumab deruxtecano) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2 que incluiu trastuzumab para a doença avançada.

Face ao comparador trastuzumab emtansina, foi concluído que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de trastuzumab deruxtecano no tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2, que incluiu trastuzumab para a doença avançada (2ª linha metastática).

**RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:** Não foram submetidos dados que permitam avaliar a subpopulação de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2 que incluiu trastuzumab emtansina para a doença avançada (2ª linha metastática). Note-se que estes doentes foram excluídos do estudo submetido para avaliação.

Enerthu (Trastuzumab deruxtecano)

Assim, este medicamento não foi financiado na população cujo um regime anterior anti-HER2 incluiu trastuzumab emtansina para a doença avançada (2ª linha metastática).

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

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

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

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

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

Em Portugal, o cancro da mama é o cancro mais frequentemente diagnosticado em mulheres e a quinta causa de morte por doença oncológica. Em 2020, foram diagnosticados 7041 novos casos e morreram 1864 doentes com cancro da mama em Portugal.

O cancro da mama HER2 positivo constitui 15-20% de todos os cancros da mama e a sobre-expressão do recetor transmembranar HER2 (human growth factor receptor 2) está independentemente associada a pior sobrevivência, comparando com tumores HER2 negativos. A expressão de HER2 está também associada a risco mais elevado de desenvolvimento de metástases cerebrais, o que acontece em cerca de metade destes doentes.

O desenvolvimento de novas terapêuticas dirigidas anti-HER2 veio melhorar significativamente o prognóstico dos doentes com cancro da mama HER2 positivo, com uma sobrevivência mediana que ultrapassa atualmente os 50 meses. No entanto, o prognóstico é pior para doentes com metástases

cerebrais, sendo a sobrevivência destes doentes de cerca de 1 ano. Não existem terapêuticas sistémicas aprovadas especificamente no contexto de metastização cerebral de cancro da mama HER2 positivo.

Em Portugal, o tratamento de primeira e segunda linha de doentes com carcinoma da mama HER2-positivo, localmente avançado (irressecável) ou metastático encontra-se bem estabelecido. Em primeira linha, os doentes são tratados com pertuzumab + trastuzumab + taxano (paclitaxel ou docetaxel), de acordo com os resultados de sobrevivência do ensaio de fase 3 CLEOPATRA. Em segunda linha, são tratados habitualmente com trastuzumab emtansina (T-DM1), de acordo com os resultados dos ensaios EMILIA e TH3RESA, apesar destes ensaios não terem incluído doentes previamente expostos a pertuzumab. O T-DM1 está também aprovado em doentes que desenvolveram doença recorrente durante ou no prazo de seis meses após conclusão da terapêutica adjuvante. A partir da terceira linha de tratamento, não existe um standard of care. Os doentes são incluídos em ensaio clínico ou tratados com trastuzumab ou lapatinib em combinação com diferentes opções de quimioterapia (por exemplo, lapatinib + capecitabina, trastuzumab + capecitabina, trastuzumab + vinorelbina, etc), que não se traduzem em melhorias clinicamente significativas da sobrevivência livre de progressão ou da sobrevivência global.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Trastuzumab deruxtecano, é um anticorpo-fármaco conjugado direcionado para HER2. O anticorpo é uma IgG1 humanizada anti-HER2 unida ao deruxtecano, um inibidor da topoisomerase I (DXd), através de uma ligação por um ligante clivável baseado num tetrapéptido. O anticorpo-fármaco conjugado é estável no plasma. A função da porção do anticorpo é a de se ligar ao HER2 expresso na superfície de certas células tumorais. Após a ligação, o complexo de trastuzumab deruxtecano é sujeito a internalização e a clivagem intracelular do ligante através de enzimas lisosomais que estão reguladas positivamente nas células tumorais. Após a libertação, o DXd com permeabilidade membranar causa lesão do ADN e morte celular por apoptose. O DXd, um derivado do exatecano, é aproximadamente 10 vezes mais potente do que o SN-38, o metabolito ativo do irinotecano. A dose recomendada de trastuzumab deruxtecano é de 5,4 mg/kg administrada por perfusão intravenosa uma vez, em intervalos de 3 semanas (ciclo de 21 dias), até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Enerthu (Trastuzumab deruxtecano)

Em primeira linha os doentes são tratados com uma combinação de trastuzumab, pertuzumab e taxano (paclitaxel ou docetaxel).

Em segunda linha, os doentes são tratados habitualmente com trastuzumab emtansina (T-DM1), estando este medicamento também aprovado em doentes que desenvolveram doença recorrente durante ou no prazo de seis meses após conclusão da terapêutica adjuvante.

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

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

**Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados**

	Subpopulação	Medicamento em avaliação	Comparador
1	Adultos com cancro da mama HER2-positivo, irrissecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2 que incluiu trastuzumab para a doença avançada (2ª linha metastática).	Trastuzumab deruxtecano	Trastuzumab emtansina
2	Adultos com cancro da mama HER2-positivo, irrissecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2 com trastuzumab emtansina para a doença avançada (2ª linha metastática)	Trastuzumab deruxtecano	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lapatinib + capecitabina</li><li>• Trastuzumab + QT (capecitabina, vinorelbina, gemcitabina)</li></ul>

#### Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><b><u>Trastuzumab deruxtecano</u></b></p> <p>Dose: 5,4 mg/kg administrada por perfusão intravenosa uma vez, em intervalos de 3 semanas (ciclo de 21 dias).</p> <p>Duração: até progressão da doença ou toxicidade inaceitável</p>
	Medicamento comparador	<p><b><u>Trastuzumab emtansina</u></b></p> <p>Dose: 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada como uma perfusão intravenosa, de 3 em 3 semanas (ciclo de 21 dias).</p> <p><b><u>Trastuzumab</u></b></p> <p>Dose: 8 mg/kg (dose inicial) e 6 mg/kg (doses subsequentes) por via intravenosa ou 600 mg por via subcutânea, dia 1 + quimioterapia (de acordo com indicação do RCM).</p> <p><b><u>Lapatinib</u></b></p> <p>Dose: 1250 mg uma vez por dia de forma contínua</p> <p><b><u>Capecitabina</u></b></p> <p>Dose: 2000 mg/m<sup>2</sup> /dia tomada em 2 doses com intervalo de 12 horas nos dias 1-14 em ciclos de 21 dias.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Necessita de administração em hospital de dia
	Medicamento comparador	Alguns medicamentos necessitam de administração em hospital de dia

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

Tabela 3 – *Medidas de Avaliação*

Medida de avaliação	Classificação da Medida	Importância Relativa
<b>Medidas de eficácia</b>		
<b>Sobrevivência Global</b>	9	Crítico
<b>Qualidade de Vida</b>	9	Crítico
<b>Sobrevivência Livre de Progressão</b>	6	Importante
<b>Taxa de Resposta</b>	6	Importante
<b>Duração da Resposta</b>	6	Importante
<b>Medidas de Segurança</b>		
<b>Mortalidade relacionada com o tratamento</b>	9	Crítica
<b>Eventos adversos de especial interesse (pneumonite/ILD e DVE disfunção ventricular esquerda)</b>	9	Crítica
<b>Abandono por eventos adversos</b>	8	Crítica
<b>Eventos adversos graves</b>	7	Crítica
<b>Eventos adversos</b>	6	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

Estudo DESTINY-Breast03 (NCT03529110).

### Lista de estudos excluídos da avaliação:

Não foram excluídos estudos da avaliação.

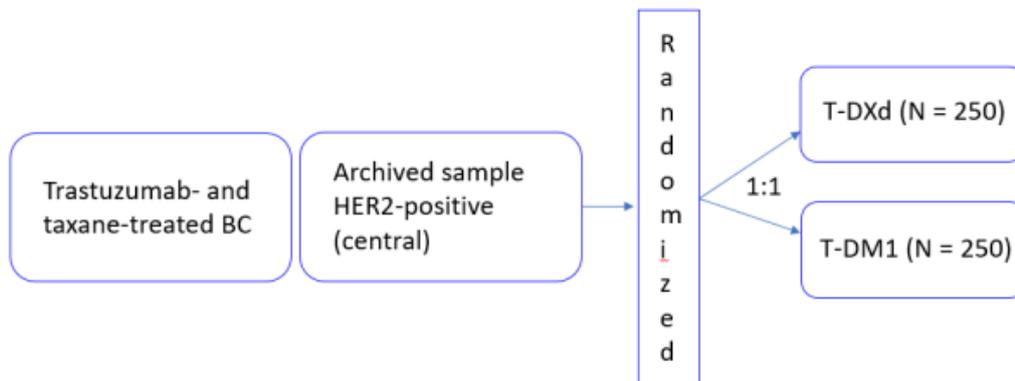
### Estudos incluídos na análise

#### Estudo DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

O ensaio DESTINY-Breast03 (NCT03529110) é um ensaio de Fase III, aleatorizado, de dois braços, multicêntrico, aberto, controlado com fármaco ativo, desenhado para comparar a eficácia e segurança de T-DXd *versus* T-DM1 em doentes com cancro da mama HER2+, irressecável e/ou metastizado tratados anteriormente com trastuzumab e taxano.

#### *Desenho do Estudo*

A Figura 1 mostra o desenho do estudo.



BC = breast cancer; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; T-DM1 = trastuzumab emtansine; T-DXd = trastuzumab deruxtecane

Figura 1 - *Desenho do estudo*

#### *Critérios de inclusão e exclusão*

Os principais critérios de inclusão do estudo são os seguintes:

- Adultos com idade igual ou superior a 18 anos;

- Cancro da mama patologicamente documentado – irressecável ou metastático, com expressão HER2 positivo conforme as orientações ASCO–CAP com avaliação num laboratório central – tratados anteriormente com trastuzumab e taxano em contexto avançado/metastático;
- Cancro da mama com progressão nos 6 meses após tratamento neoadjuvante ou adjuvante envolvendo um regime incluindo trastuzumab e taxano, progressão radiológica documentada (durante ou após o tratamento mais recente ou até 6 meses após terminar terapêutica adjuvante), HER2 positivo, confirmado por laboratório central na amostra de tecido tumoral mais recente disponível;
- Presença de pelo menos uma lesão mensurável segundo RECIST Versão 1.1;
- ECOG PS 0 ou 1;
- Função da medula óssea adequada, no prazo de 14 dias antes da aleatorização, definida como:
  - contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  (não permitida administração de fator de estimulação de colónias de granulócitos 1 semana antes da avaliação do recrutamento) – contagem de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$  (não permitida transfusão de plaquetas 1 semanas antes da avaliação de recrutamento) – nível de hemoglobina  $\geq 9,0$  g/dl (não permitida transfusão de glóbulos vermelhos 1 semana antes da avaliação de recrutamento);
- Função renal adequada nos 14 dias antes da aleatorização, definida como depuração da creatinina  $\geq 30$  ml/min, calculada usando a equação de Cockcroft-Gault  $[(140 - \text{idade em anos}) \times (\text{peso real em kg})]$  dividido por  $[(72 \times \text{creatinina sérica em mg/dl})]$  multiplicado por 0,85 se mulher];
- Função hepática adequada nos 14 dias antes da aleatorização, definida como bilirrubina total  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  ou  $< 3 \times \text{ULN}$  na presença de Síndrome de Gilbert documentado ou metástases no fígado na *baseline*; AST/ALT  $\leq 5 \times \text{ULN}$ , função de coagulação do sangue adequada nos 14 dias antes da aleatorização, definida como razão internacional normalizada/tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ .

Os principais critérios de exclusão do estudo são:

- Tratamento anterior com ADC anti-HER2;
- Doença cardiovascular não controlada ou significativa, incluindo qualquer dos seguintes – história de enfarte do miocárdio nos 6 meses anteriores à aleatorização – história de CHF

sintomática (New York Heart Association Classe II–IV) – níveis de troponina consistentes com enfarte do miocárdio, definidos segundo o fabricante nos 28 dias antes da aleatorização – prolongamento do intervalo QTc para > 470 ms (mulheres) ou > 450 ms (homens), com base na média do triplo ECG de 12 derivações realizado no recrutamento – FEVE < 50% nos 28 dias antes da aleatorização;

- História de ILD/pneumonite (não infecciosa) com necessidade de esteroides, ILD/pneumonite atual, ou quando não pode excluída suspeita de ILD/pneumonite por imagiologia no recrutamento;
- Compressão da medula espinal ou metástases no sistema nervoso central clinicamente ativas, definidas como não tratadas e sintomáticas, ou a necessitar de terapêutica com corticosteroides ou anticonvulsivantes para controlar os sintomas associados – doentes com metástases no cerebrais clinicamente inativas podem ser incluídos no estudo – doentes com metástases cerebrais tratadas, que já não estão sintomáticos e que não necessitam de tratamento com corticosteroides ou anticonvulsivantes podem ser incluídos no estudo, se recuperaram dos efeitos tóxicos agudos da radioterapia. Devem ter passado 2 semanas no mínimo entre o final da radioterapia holocraniana (WBRT) e a inclusão no estudo;
- História de reações de hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer outro dos ingredientes do medicamento;
- História de reações de hipersensibilidade grave a outros mAbs;
- Abuso de substâncias;
- Quadros clínicos como doenças cardíacas ou pulmonares clinicamente significativas ou perturbações psicológicas que poderiam, na opinião do investigador, aumentar o risco de segurança para o doente ou interferir com a participação do doente no ensaio clínico ou na avaliação dos resultados do ensaio;
- Infecção não controlada a necessitar de antibióticos, antivirais ou antifúngicos IV, infecção por VIH conhecida, ou hepatite B ou C ativa;
- Múltiplas neoplasias primárias nos últimos 3 anos, exceto cancro da pele não melanoma adequadamente ressecado, doença in situ tratada curativamente, outros tumores sólidos tratados curativamente ou cancro da mama contralateral;
- Toxicidades não resolvidas de terapêutica oncológica anterior, definidas como toxicidades (exceto alopecia) não resolvidas para Grau  $\leq 1$  ou baseline. Doentes com toxicidades crónicas de

Grau 2 podem ser elegíveis segundo o critério do investigador, após consulta com o Monitor Médico do Promotor ou representante (e.g. neuropatia de Grau 2 induzida por quimioterapia);

- Radioterapia ou cirurgia major nas 4 semanas antes do início do tratamento do estudo, ou radioterapia estereotáxica paliativa no prazo de 2 semanas antes do início do tratamento do estudo;
- Tratamento sistémicos com antineoplásicos, terapia com base em anticorpos, terapia retinóide ou terapia hormonal até 3 semanas antes do tratamento do estudo;
- Tratamento com nitrosureias ou tratamento com terapêuticas-alvo no prazo de 2 semanas ou 5 semividas do tratamento do estudo, conforme o período mais longo, tratamento atual com inibidores fortes do citocromo P450 (CYP3A4) e inibidores OATP e tratamento com qualquer mAb (necessário período inicial de washout  $\geq 3$  semividas de eliminação do inibidor/anticorpo);
- Participação em ensaio clínico intervencional nas 3 semanas anteriores ao tratamento do estudo (para agentes dirigidos de pequenas moléculas, este período sem participação é de 2 semanas ou 5 semividas, conforme o mais longo), ou participação atual noutros procedimentos de investigação;
- Gravidez, amamentação ou a planear engravidar.

### **Fluxo de doentes no estudo**

Foram recrutados 699 doentes no total e 524 foram aleatorizados em 118 centros de 14 países. A data-limite para inclusão de dados foi 21 de maio de 2021.

As razões principais para descontinuação incluíram progressão da doença segundo critérios RECIST, Versão 1.1 (25,7% com T-DXd, 60,5% com T-DM1) e eventos adversos (13,6% com T-DXd, 6,5% com T-DM1). A duração global mediana (intervalo) do estudo foi de 15,9 meses (intervalo: 0,0 a 32,7): 16,2 (intervalo: 0,0 a 32,7) meses no braço T-DXd e de 15,3 (intervalo: 0,0 a 31,3) meses no braço T-DM1.

A tabela 4 e a figura 2 mostram a disposição dos doentes no estudo.

#### **Tabela 4 - *Disposição dos doentes no estudo***

<b>Parameter</b>	<b>T-DXd (N = 261)</b>	<b>T-DM1 (N = 263)</b>
Subjects randomized	261	263
Randomized but not treated	4 (1.5)	2 (0.8)
Study duration (months) <sup>a</sup>		
n	261	263
Mean (std dev)	16.3 (5.65)	14.9 (6.12)
Median	16.2	15.3
Minimum, Maximum	0.0, 32.7	0.0, 31.3
Treatment status <sup>b</sup>		
Ongoing on study drug	132 (51.4)	47 (18.0)
Discontinued study drug	125 (48.6)	214 (82.0)
Primary reason for discontinuation of study drug		
Progressive disease per mRECIST v1.1	66 (25.7)	158 (60.5)
Adverse event	35 (13.6)	17 (6.5)
Withdrawal by subject	13 (5.1)	11 (4.2)
Clinical progression per investigator	4 (1.6)	12 (4.6)
Death	3 (1.2)	3 (1.1)
Physician's decision	2 (0.8)	8 (3.1)
Other	2 (0.8) <sup>c</sup>	5 (1.9) <sup>d</sup>

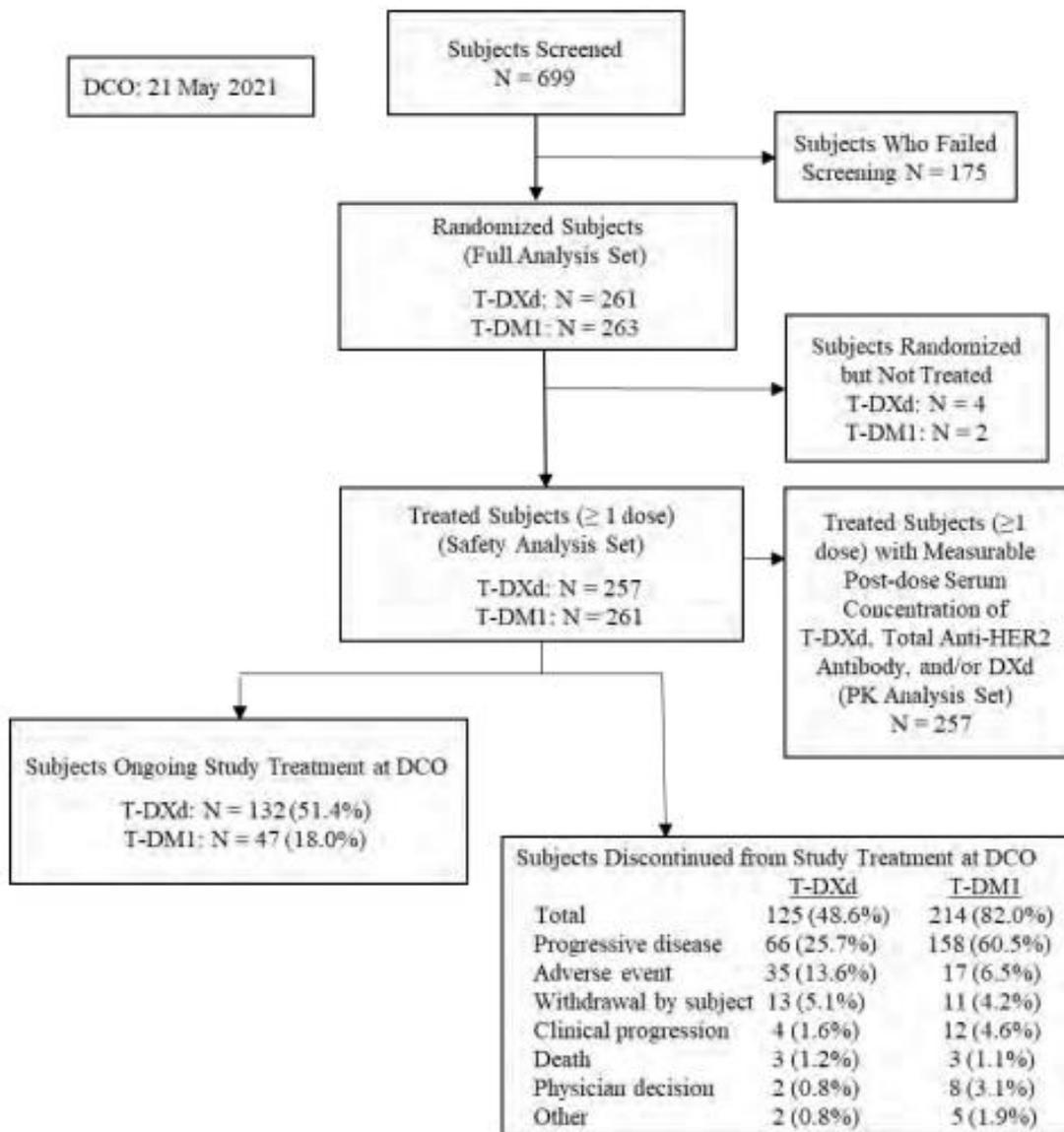


Figura 2 – Fluxo dos doentes no estudo.

### Características basais dos doentes no estudo

As características demográficas foram semelhantes nos 2 braços de tratamento, com exceção de uma maior proporção de doentes ex-fumadores no braço T-DXd fumadores (50 [19,2%] vs. 20 [7,6%]). A mediana de idades dos doentes foi de 54,3 anos no braço T-DXd e de 54,2 no braço T-DM1. Apenas foram incluídos 2 doentes do sexo masculino (Tabela 5).

Tabela 5 - Características demográficas dos doentes

Parameter	T-DXd (N = 261)	T-DM1 (N = 263)	Total (N = 524)
<b>Age (years) <sup>a</sup></b>			
n	261	263	524
Mean (std dev)	54.5 (11.11)	54.2 (11.84)	54.4 (11.47)
Median	54.3	54.2	54.3
Minimum, Maximum	27.9, 83.1	20.2, 83.0	20.2, 83.1
<b>Age group (years)</b>			
<18	0	0	0
≥18, <40	30 (11.5)	30 (11.4)	60 (11.5)
≥40, <65	182 (69.7)	176 (66.9)	358 (68.3)
≥65, <75	41 (15.7)	49 (18.6)	90 (17.2)
≥75	8 (3.1)	8 (3.0)	16 (3.1)
<65	212 (81.2)	206 (78.3)	418 (79.8)
≥65	49 (18.8)	57 (21.7)	106 (20.2)
<75	253 (96.9)	255 (97.0)	508 (96.9)
≥75	8 (3.1)	8 (3.0)	16 (3.1)
<b>Sex</b>			
Male	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Female	260 (99.6)	262 (99.6)	522 (99.6)
<b>Race</b>			
Asian	152 (58.2)	162 (61.6)	314 (59.9)
White	71 (27.2)	72 (27.4)	143 (27.3)
Black or African American	10 (3.8)	9 (3.4)	19 (3.6)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Multiple	2 (0.8)	0	2 (0.4)
Other	26 (10.0)	20 (7.6)	46 (8.8)

Ethnicity			
Hispanic/Latino	29 (11.1)	29 (11.0)	58 (11.1)
Non-Hispanic/Non-Latino	203 (77.8)	209 (79.5)	412 (78.6)
Unknown	5 (1.9)	6 (2.3)	11 (2.1)
Not applicable	24 (9.2)	19 (7.2)	43 (8.2)
Region			
Asia	149 (57.1)	160 (60.8)	309 (59.0)
Europe	54 (20.7)	50 (19.0)	104 (19.8)
Rest of World	41 (15.7)	36 (13.7)	77 (14.7)
North America	17 (6.5)	17 (6.5)	34 (6.5)
Weight (kg)			
n	257	261	518
Mean (std dev)	62.8 (14.05)	62.0 (12.53)	62.4 (13.30)
Median	59.3	60.7	60.0
Minimum, Maximum	39.7, 120.7	32.1, 103.0	32.1, 120.7
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )			
n	257	258	515
Mean (std dev)	24.9 (5.15)	24.5 (4.65)	24.7 (4.90)
Median	24.0	23.6	23.9
Minimum, Maximum	15.5, 44.3	16.5, 42.9	15.5, 44.3
Smoking status			
Never	191 (73.2)	229 (87.1)	420 (80.2)
Former	50 (19.2)	20 (7.6)	70 (13.4)
Current	18 (6.9)	11 (4.2)	29 (5.5)
Missing	2 (0.8)	3 (1.1)	5 (1.0)

Relativamente à terapêutica anterior, todos os doentes, exceto dois que foram aleatorizados e tratados com outras terapêuticas anti-HER2 ou ADC, tinham feito terapêutica antineoplásica sistémica com trastuzumab (99,6% em cada braço de tratamento). No total, 108 (41,4%) doentes no braço T-DXd e 102 (38,8%) doentes no braço T-DM1 tinham recebido anteriormente 1 linha de terapêutica sistémica em contexto metastático. Foram excluídas terapêuticas hormonais ao contar as linhas de terapêutica sistémica.

As características da doença na baseline foram semelhantes nos 2 braços de tratamento. A maioria dos doentes tinha HER2 IHC 3+: 234 (89,7%) doentes no braço T-DXd e 232 (88,2%) no braço T-DM1. Os fatores de estratificação foram equilibrados entre os dois braços de tratamento com cerca de metade dos doentes (50,6%) a apresentar recetor hormonal positivo, 60,1% dos doentes tinham sido tratados anteriormente com pertuzumab e história de doença visceral frequente (cerca de 70% dos doentes em cada braço de tratamento).

As tabelas 6 e 7 mostram as características clínicas dos doentes incluídos.

Tabela 6 – *Características clínicas dos doentes incluídos no estudo*

Parameter	Number (%) of Subjects		
	T-DXd (N = 261)	T-DM1 (N = 263)	Total (N = 524)
Stratification factor: Hormone receptors by IXRS <sup>a</sup>			
Positive	131 (50.2)	134 (51.0)	265 (50.6)
Negative	130 (49.8)	129 (49.0)	259 (49.4)
Stratification factor: Prior treatment with pertuzumab by IXRS			
Yes	156 (59.8)	158 (60.1)	314 (59.9)
No	105 (40.2)	105 (39.9)	210 (40.1)
Stratification factor: Prior history of visceral disease by IXRS			
Yes	184 (70.5)	185 (70.3)	369 (70.4)
No	77 (29.5)	78 (29.7)	155 (29.6)
Reported history of CNS metastases			
Yes	62 (23.8)	52 (19.8)	114 (21.8)
No	199 (76.2)	211 (80.2)	410 (78.2)
HER2 expression (IHC) - Central			
0	0	0	0
1+	1 (0.4)	0	1 (0.2)
2+	25 (9.6)	30 (11.4)	55 (10.5)
3+	234 (89.7)	232 (88.2)	466 (88.9)
Not evaluable	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Not examined	0	0	0
HER2 gene amplification (ISH) - Central			
Amplified	24 (9.2)	29 (11.0)	53 (10.1)
Non-amplified	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
Missing <sup>b</sup>	235 (90.0)	232 (88.2)	467 (89.1)
Subgroups			
Hormone receptor - Derived <sup>a</sup>			

Positive	133 (51.0)	139 (52.9)	272 (51.9)
Negative	126 (48.3)	122 (46.4)	248 (47.3)
Indeterminate	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Missing	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
<b>Estrogen receptors</b>			
Positive	129 (49.4)	132 (50.2)	261 (49.8)
Negative	130 (49.8)	128 (48.7)	258 (49.2)
Indeterminate	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
Missing	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
<b>Progesterone receptors</b>			
Positive	81 (31.0)	92 (35.0)	173 (33.0)
Negative	177 (67.8)	168 (63.9)	345 (65.8)
Indeterminate	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
Missing	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
<b>Prior pertuzumab - Derived <sup>c</sup></b>			
Yes	162 (62.1)	158 (60.1)	320 (61.1)
No	99 (37.9)	105 (39.9)	204 (38.9)
<b>Lines of prior systemic therapy excluding hormone therapies</b>			
<3	188 (72.0)	191 (72.6)	379 (72.3)
≥3	73 (28.0)	72 (27.4)	145 (27.7)
<b>Lines of therapy prior to pertuzumab</b>			
<3	156 (59.8)	152 (57.8)	308 (58.8)
≥3	6 (2.3)	6 (2.3)	12 (2.3)
<b>Renal function at baseline <sup>d</sup></b>			
Within normal range	134 (51.3)	131 (49.8)	265 (50.6)
Mild impairment	96 (36.8)	105 (39.9)	201 (38.4)
Moderate impairment	27 (10.3)	25 (9.5)	52 (9.9)
Severe renal impairment	0	0	0
End stage renal disease	0	0	0
Missing	4 (1.5)	2 (0.8)	6 (1.1)
<b>Hepatic function at baseline <sup>e</sup></b>			
Within normal range	208 (79.7)	212 (80.6)	420 (80.2)
Mild impairment	49 (18.8)	49 (18.6)	98 (18.7)
Moderate impairment	0	0	0
Severe impairment	0	0	0
Missing	4 (1.5)	2 (0.8)	6 (1.1)
<b>Baseline visceral disease <sup>f</sup></b>			
Yes	195 (74.7)	189 (71.9)	384 (73.3)
No	66 (25.3)	74 (28.1)	140 (26.7)
<b>Baseline CNS metastases</b>			
Yes	43 (16.5)	39 (14.8)	82 (15.6)
No	218 (83.5)	224 (85.2)	442 (84.4)
<b>ECOG Performance Status</b>			
0	154 (59.0)	175 (66.5)	329 (62.8)
1	106 (40.6)	87 (33.1)	193 (36.8)
Missing	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

Tabela 7 – *Características da doença*

Parameter	Number (%) of Subjects		
	T-DXd (N = 261)	T-DM1 (N = 263)	Total (N = 524)
Time from initial histological diagnosis to study treatment (months)			
n	257	261	518
Mean (std dev)	59.5 (56.52)	57.3 (55.79)	58.4 (56.11)
Median	38.8	40.7	39.6
Minimum, Maximum	4, 346	5, 325	4, 346
HER2 expression (IHC) - Local			
0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
1+	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.8)
2+	30 (11.5)	39 (14.8)	69 (13.2)
3+	223 (85.4)	221 (84.0)	444 (84.7)
Not evaluable	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Not examined	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
HER2 gene amplification (ISH) - Local			
Positive	80 (30.7)	79 (30.0)	159 (30.3)
Equivocal	0	3 (1.1)	3 (0.6)
Negative	0	3 (1.1)	3 (0.6)
Examined but not evaluable	1 (0.4)	0	1 (0.2)

**Metodologia de análise estatística**

Os resultados do ensaio DESTINY-Breast03 foram apresentados na população global com intenção de tratar (ITT) e por subgrupos. O conjunto de análise completa foram todos os doentes aleatorizados com intenção de tratar, analisados segundo os tratamentos e os fatores de estratificação para os quais foram distribuídos na aleatorização.

O conjunto de análise de segurança incluiu os doentes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo, T-DXd ou T-DM1 (respetivamente 98,5% e 99,2% dos braços -DXd e T-DM1).

O conjunto de análise segundo o protocolo englobou todos os doentes do conjunto de análise completa que cumpriram suficientemente o protocolo relativamente à exposição ao tratamento do estudo, disponibilidade de avaliações do tumor e ausência de desvios major ao protocolo que poderiam afetar o resultado de eficácia (respetivamente 96,9% e 94,7% dos braços T-DXd e T-DM1).

O conjunto de análise de farmacocinética incluiu todos os doentes que receberam pelo menos 1 dose de T-DXd e apresentaram concentrações plasmáticas pós-administração mensuráveis de T-DXd, anticorpos anti-HER2 totais e/ou DXd (98,5% do braço T-DXd).

O parâmetro primário de avaliação de eficácia do ensaio foi a sobrevivência livre de progressão (SLP) e foi avaliada por revisão central independente com ocultação (BICR) com base em critérios RECIST Versão 1.1. A análise primária de eficácia comparou a distribuição de SLP entre os 2 braços de tratamento usando um teste de log-rank estratificado, sendo os estratos os mesmos dos fatores de estratificação na aleatorização de IXRS, com um nível de significado bilateral global de 0,05. Foram realizadas análises primárias de eficácia juntamente com as análises secundárias de SG e todas as outras análises secundárias de eficácia e exploratórias no conjunto de análise completo.

Se a análise primária de eficácia fosse estatisticamente significativa, o parâmetro primário de avaliação de SLP seria avaliado para vários subgrupos. Para cada subgrupo, são apresentados a SLP mediana e os intervalos de confiança (IC) de 95% bilaterais.

A estimativa de ORR foi avaliada por grupo de tratamento juntamente com o IC de 95% bilateral usando o método Clopper-Pearson. A distribuição de sobrevivência da SLP foi estimada usando o método de Kaplan-Meier para cada grupo de tratamento e os resultados são apresentados graficamente por grupo de tratamento. As análises de segurança foram descritivas, e a incidência de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) resumida por grupo de tratamento, interrupção do tratamento do estudo, redução da dose ou descontinuação do medicamento do estudo. A análise primária ocorreu após serem observados cerca de 250 eventos de SG.

### **Medidas de resultado avaliadas no estudo**

O objetivo primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (SLP) com base na revisão central independente com ocultação (BICR), definida como o tempo desde a data de aleatorização até à primeira data de progressão imagiológica objetiva documentada da doença segundo a Versão 1.1 RECIST ou morte por qualquer causa.

Os objetivos secundários foram a sobrevivência global (SG) definida como o tempo desde a data de aleatorização até data de morte por qualquer causa, taxa de resposta objetiva (ORR) definida como a soma da taxa CR e da taxa PR, duração da resposta (DoR) definida como o tempo desde a data de documentação da primeira resposta objetiva (CR ou PR) até à data da documentação de primeira progressão da doença com base em BICR e na avaliação do investigador. A DOR foi medida apenas para os doentes que apresentam resposta (CR ou PR), taxa de benefício clínico (CBR) definida como a soma

da taxa CR, taxa PR e da taxa de doença estável (SD) superior a 6 meses. A ORR, DoR, CBR foram analisados com base na BICR e avaliação do investigador. A SLP foi também analisada de acordo com a avaliação do investigador, definida como o tempo desde a data da aleatorização até à primeira data de progressão da doença objetiva documentada ou imagiológica por avaliação do investigador com base em RECIST Versão 1.1 ou morte por qualquer causa.

Os objetivos exploratórios foram a duração de SD definida para doentes cuja melhor resposta é doença estável, como o tempo desde a data de aleatorização até à data da primeira documentação de progressão da doença, com base em BICR e na avaliação do investigador, ou morte por qualquer causa, tempo até resposta objetiva, definida como o tempo desde a data de aleatorização até à data da primeira documentação de resposta objetiva (CR ou PR), com base em BICR e na avaliação do investigador. O tempo até resposta será medido apenas para os doentes que apresentam resposta (CR ou PR), melhor alteração percentual na soma do diâmetro de tumores mensuráveis, com base em BICR e na avaliação do investigador, tempo até hospitalização definido como o tempo desde a data de aleatorização até à data da primeira hospitalização durante o ensaio, qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) avaliada com base em EORTC QLQ-C30 (alterações desde a baseline ao longo do tempo avaliadas na escala global HRQoL, em cada uma das escalas de desempenho (físico, função, emocional, cognitivo e social), escalas de sintomas (fadiga, náuseas/vómitos e dor), 6 escalas de item único (dispneia, perturbações do sono, perda de apetite, obstipação, diarreia e impacto financeiro e tempo até deterioração na subescala de sintomas de dor) e EORTC QLQ-BR45 (avaliação das alterações desde a baseline ao longo do tempo em cada uma das subescalas (sintomas na mama, no braço, imagem corporal, desempenho sexual e efeitos secundários de terapêutica sistémica) e usando um questionário de autoavaliação do estudo de saúde EQ-5D-5L.

A segurança foi também um objetivo do estudo, com avaliação de reações adversas a reações adversas graves, relacionadas com o tratamento e globais.

## *Eficácia*

### **Resultados – Sobrevivência Global**

Foi realizada uma análise interina pré-especificada de SG usando os dados da data de cut-off. Foram referidos eventos de SG em 33 (12,6%) doentes no braço T-DXd e 53 (20,2%) doentes no braço T-DM1.

O HR estratificado foi de 0,55 (IC 95%: 0,36 – 0,86), com valor P de 0,007172 que não ultrapassou o limite pré-especificado para a análise interina (valor P 0,000265) calculado com base em 86 eventos observados.

A SG mediana não foi passível de estimativa em nenhum dos braços. Foi observada uma separação precoce das curvas de SG, favorável a T-DXd, suportada pela taxa de sobrevivência a 12 meses estimada em 94,1% (IC 95%: 90,3 – 96,4) no braço T-DXd em comparação com 85,9% (IC 95%: 80,9 – 89,7) no braço T-DM1. A taxa de sobrevivência a 24 meses foi de 80,8% (IC 95%: 73,0 – 86,6) no braço T-DXd versus 73,7% (IC 95%: 66,1 – 79,9) no braço T-DM1.

Após o início do tratamento, a análise de SG no braço T-DXd mostrou que 87,4% dos doentes continuavam vivos e no braço T-DM1 a percentagem de doentes vivos era 79,8%.

A tabela 8 e a figura 3 mostram os resultados da SG do estudo.

**Tabela 8 - Sobrevivência global (com base na revisão central independente)**

<b>Parameter</b>	<b>T-DXd (N = 261)</b>	<b>T-DM1 (N = 263)</b>
Subjects with events (deaths), n (%)	33 (12.6)	53 (20.2)
Subjects without events (censored), n (%)	228 (87.4)	210 (79.8)
Alive	215 (82.4)	192 (73.0)
Lost to follow-up	13 (5.0)	18 (6.8)
Median overall survival, months (95% CI) <sup>a</sup>	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified Cox proportional hazards model hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>	0.5546 (0.3587, 0.8576)	
Stratified log-rank test <i>P</i> -value <sup>b</sup>	0.007172	
Percentage of subjects alive over time <sup>c</sup>		
3 months (95% CI)	99.2 (96.9, 99.8)	96.9 (93.9, 98.4)
6 months (95% CI)	98.4 (95.9, 99.4)	94.5 (90.9, 96.7)
9 months (95% CI)	96.1 (92.8, 97.9)	91.3 (87.1, 94.2)
12 months (95% CI)	94.1 (90.3, 96.4)	85.9 (80.9, 89.7)
18 months (95% CI)	85.7 (79.8, 90.0)	76.5 (69.8, 81.8)
24 months (95% CI)	80.8 (73.0, 86.6)	73.7 (66.1, 79.9)

## Enerthu (Trastuzumab deruxtecano)

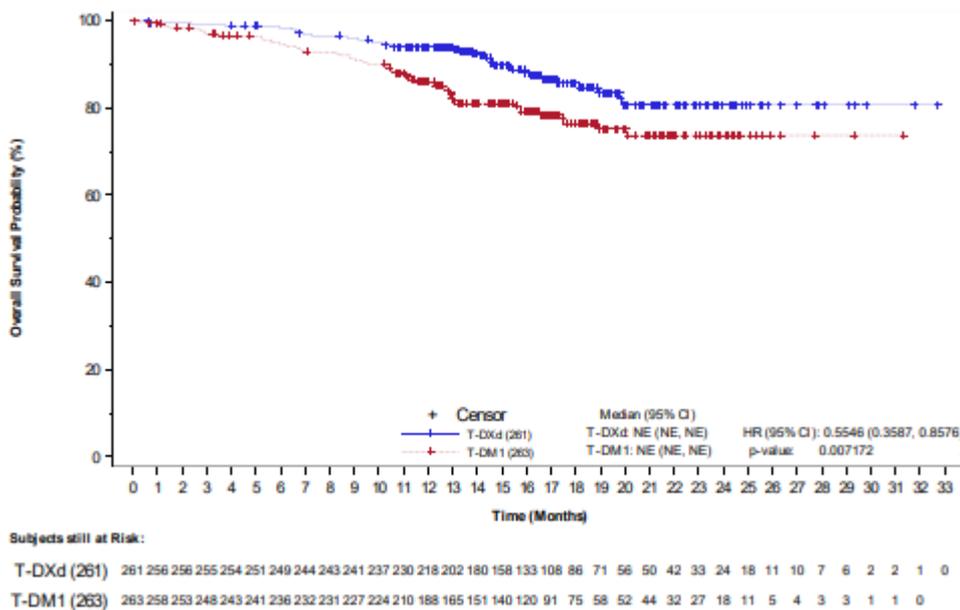


Figura 3 - Gráfico de Kaplan-Meier da SG (full analysis set)

De salientar, a razão de riscos estratificada de 0,55 (IC 95%: 0,36 – 0,86), possui um valor P de 0,007172 que não ultrapassou o limiar pré-especificado para a análise interina.

Na data da segunda análise interina (25 de Julho de 2022), a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida no grupo trastuzumab deruxtecano (IC95% 40,5 a NE), e também não tinha sido atingida no grupo trastuzumab emtansina (IC95% 34,0 a NE), com uma razão de riscos de 0,64 (IC95% 0,47 a 0,87; p nominal= 0,0037).

### Sobrevivência Livre de Progressão (SLP)

O tratamento com T-DXd deu origem a uma melhoria clínica e estatisticamente significativa na SLP avaliada por BICR em comparação com T-DM1, HR estratificado de 0,28 (IC 95%: 0,22 – 0,37), favorável ao braço T-DXd, com um valor P de <0,000001, inferior ao limiar pré-especificado de 0,000204 do limite Haybittle-Peto.

A SLP mediana com base em BICR foi não estimável (NE) (IC 95%: 18,5 - NE) no braço T-DXd vs. 6,8 meses (IC 95%: 5,6 – 8,2) no braço T-DM1, demonstrando uma melhoria clinicamente significativa na SLP face a T-DM1. Verificou-se uma separação das curvas de SLP sustentada ao longo do ensaio até à data de cut-off. A taxa de SLP a 12 meses, com base na avaliação do investigador, foi de 75,8% (IC 95%:

Enerthu (Trastuzumab deruxtecano)

69,8 – 80,7) e de 34,1% (IC 95%: 27,7 – 40,5) nos braços T-DXd e T-DM1, respectivamente (Tabela 9, Figura 4).

Tabela 9 - *Sobrevivência livre de progressão (com base na revisão central independente)*

Progression-free Survival Analyses	T-DXd (N = 261)	T-DM1 (N = 263)
Subjects with events, n (%)	87 (33.3)	158 (60.1)
Progressive disease	80 (30.7)	152 (57.8)
Death	7 (2.7)	6 (2.3)
Subjects without events (censored), n (%)	174 (66.7)	105 (39.9)
Ongoing without event	128 (49.0)	49 (18.6)
Adequate tumor assessment no longer available <sup>a</sup>	27 (10.3)	31 (11.8)
Event after missing 2 consecutive assessments	8 (3.1)	12 (4.6)
Withdrew consent	7 (2.7)	6 (2.3)
No post-baseline tumor assessment	3 (1.1)	7 (2.7)
No baseline evaluable tumor assessment	1 (0.4)	0
Lost to follow-up	0	0
Median PFS, months (95% CI) <sup>b</sup>	NE (18.5, NE)	6.8 (5.6, 8.2)
Stratified Cox hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	0.2840 (0.2165, 0.3727)	
Stratified log-rank <i>P</i> -value <sup>c</sup>	<0.000001 <sup>d</sup>	
Percentage of subjects alive and progression-free over time <sup>e</sup>		
3 months (95% CI)	96.1 (92.8, 97.9)	69.5 (63.3, 74.9)
6 months (95% CI)	88.4 (83.7, 91.8)	51.7 (45.1, 57.9)
9 months (95% CI)	79.9 (74.3, 84.4)	41.4 (34.9, 47.8)
12 months (95% CI)	75.8 (69.8, 80.7)	34.1 (27.7, 40.5)
18 months (95% CI)	60.1 (52.5, 67.0)	27.3 (20.7, 34.2)
24 months (95% CI)	50.5 (39.9, 60.2)	25.3 (18.4, 32.9)

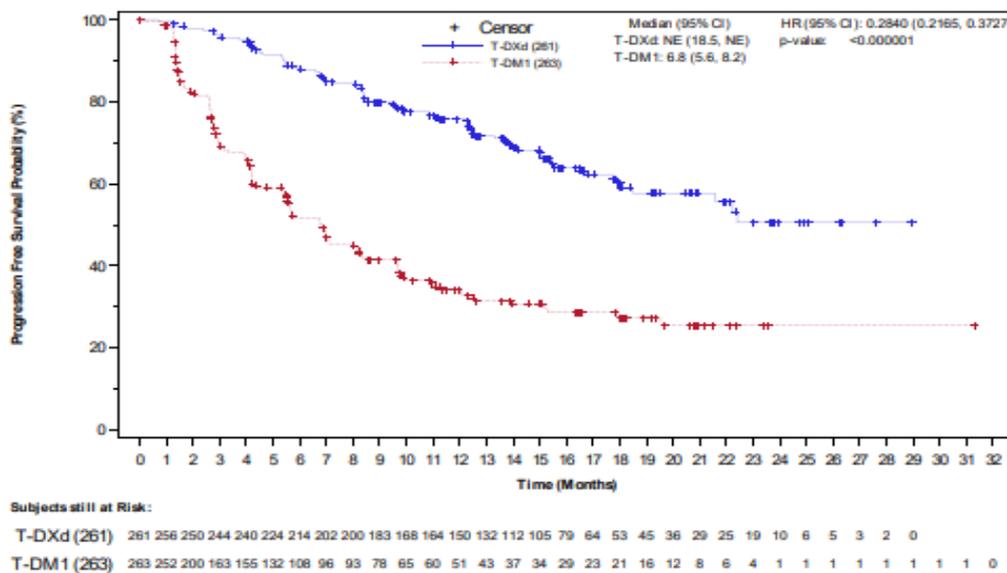


Figura 4 - *Gráfico de Kaplan-Meier da SLP (com base na revisão central independente)*

O benefício de eficácia na SLP avaliada por BICR, para T-DXd face a T-DM1, foi consistentemente observado nos subgrupos principais pré-especificados.

Nos subgrupos pré-especificados, o HR foi de 0,31 (IC 95%: 0,22 – 0,43) para os doentes que receberam anteriormente pertuzumab; 0,32 (IC 95%: 0,22 – 0,46) para os doentes com estado recetor hormonal positivo; e de 0,28 (IC 95%: 0,21 – 0,38) para os doentes com metástases viscerais na baseline, com resultados semelhantes nos doentes que não tinham recebido anteriormente pertuzumab (HR 0,30 [IC 95%: 0,19 – 0,47]), doentes com estado recetor hormonal negativo (HR 0,30 [IC 95%: 0,20 – 0,44]), e doentes sem metástases viscerais na baseline (HR 0,32 [IC 95%: 0,17 – 0,58]).

### **Taxa de resposta objetiva (ORR)**

A ORR mediana confirmada foi de 79,7% (IC 95%: 74,3 – 84,4) no braço T-DXd vs. 34,2% (IC 95%: 28,5 – 40,3) no braço T-DM1 (valor P bilateral <0,0001). A diferença na ORR entre os dois braços de tratamento foi de 45,5% (IC 95%: 37,6 – 53,4). A ORR confirmada foi de 67,4% para T-DXd versus 20,5% para T-DM1 (Tabela 10).

**Tabela 10 - Taxa de resposta objetiva (com base na revisão central independente)**

<b>Parameter</b>	<b>T-DXd (N = 261)</b>	<b>T-DM1 (N = 263)</b>
<b>BOR by BICR</b>		
Complete response, n (%)	42 (16.1)	23 (8.7)
Partial response, n (%)	166 (63.6)	67 (25.5)
Stable disease, n (%)	44 (16.9)	112 (42.6)
Progressive disease, n (%)	3 (1.1)	46 (17.5)
Not evaluable, n (%)	6 (2.3)	15 (5.7)
<b>Confirmed ORR (complete response + partial response) by BICR</b>		
Responders, n (%)	208 (79.7)	90 (34.2)
95% CI <sup>a</sup>	74.3, 84.4	28.5, 40.3
P-value <sup>b</sup>	<0.0001	
Difference in ORR (95% CI) <sup>a</sup>	45.5 (37.6, 53.4)	

**Duração da resposta**

A DoR mediana avaliada por BICR foi Não Estimável (IC 95%: 20,3 - NE) no braço T-DXd e NE (IC 95%: 12,6 - NE) no braço T-DM1 (Tabela 11).

**Tabela 11 - Duração da resposta (com base na revisão central independente)**

<b>Parameter</b>	<b>T-DXd (N = 261)</b>	<b>T-DM1 (N = 263)</b>
Subjects with CR or PR, n	208	90
Subjects with events, <sup>a</sup> n (%)	58 (27.9)	31 (34.4)
Progressive disease	55 (26.4)	31 (34.4)
Death	3 (1.4)	0
Subjects without events (censored) <sup>a</sup> , n (%)	150 (72.1)	59 (65.6)
Event after missing 2 consecutive assessments	6 (2.9)	4 (4.4)
Lost to follow-up	0	0
Withdrew consent	6 (2.9)	2 (2.2)
Ongoing without event	119 (57.2)	39 (43.3)
Adequate tumor assessment no longer available	19 (9.1)	14 (15.6)
Median, months (95% CI) <sup>b</sup>	NE (20.3, NE)	NE (12.6, NE)

**Qualidade de vida**

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada usando os instrumentos EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 e EQ-5D-5L, com base no formulário de recolha de dados relacionados com hospitalização. As taxas de preenchimento após a baseline, do Ciclo 3 até ao Ciclo 33 (n = 20) no braço T-DXd oscilaram entre 82,8% e 100,0% para EORTC QLQ-C30, 83,3% e 100,0% para EORTC QLQ-BR45 e entre 83,3% e 97,6% para EQ-5D-5L. As taxas de resposta entre o Ciclo 3 e o Ciclo 27 (n = 21) no braço T-DM1 oscilaram entre 87,1% e 98,2% para EORTC QLQ-C30, 86,6% e 98,2% para EORTC-QLQ-BR45 e entre 87,1% e 98,2% para EQ-5D-5L.

Os resultados dos doentes com pontuações QLQ-C30, QLQ-BR45 e EQ-5D-5L após a baseline demonstraram que a QoL dos doentes se manteve ao longo do tratamento nos doentes do braço T-DXd.

Foram observados resultados significativos (P <0,05) nas escalas QLQ-C30 nos desempenhos emocional e sintomas de dor. O tempo mediano até deterioração definitiva foi significativamente mais prolongado no braço T-DXd que no braço T-DM1 para a escala de sintomas e a escala EQ-5D VAS. No entanto este outcome era exploratório (Tabela 12).

Tabela 12 - *Tempo para a deterioração definitiva na escala visual analógica EQ-5D-5L*

Parameter	T-DXd (N = 261)	T-DM1 (N = 263)
n	138	140
Median (months) (95% CI) <sup>a</sup>	13.2 (10.1, 15.3)	8.5 (7.3, 10.4)
Minimum, Maximum	0.0, 27.7	0.0, 23.5
Stratified log-rank <i>P</i> -value <sup>b</sup>	0.0354	
HR (95% CI) (relative to T-DM1)	0.77 (0.61, 0.98)	

### Segurança

Foi usado o conjunto de análise de segurança para as análises de segurança. Os perfis de segurança de T-DXd e T-DM1 na população alvo do ensaio foram geralmente controláveis e toleráveis. O tempo mediano até descontinuação de tratamento foi de 6,2 no braço T-DM1 e 18,0 meses no braço T-DXd.

A tabela 13 mostra o resumo dos eventos adversos por tipologia.

Tabela 13 – *Resumo dos eventos adversos por tipologia.*

Parameter	Number (%) of Subjects	
	T-DXd (N = 257)	T-DM1 (N = 261)
Any TEAE	256 (99.6)	249 (95.4)
EAIR per patient-year	0.87	1.43
TEAE with CTCAE $\geq$ Grade 3	134 (52.1)	126 (48.3)
EAIR per patient-year	0.46	0.72
Serious TEAE	49 (19.1)	47 (18.0)
EAIR per patient-year	0.17	0.27
TEAE associated with study drug discontinuation	35 (13.6)	19 (7.3)
TEAE associated with study drug interruption	113 (44.0)	61 (23.4)
TEAE associated with dose reduction	55 (21.4)	33 (12.6)
TEAE associated with an outcome of death	5 (1.9)	5 (1.9)
Any drug-related TEAE	252 (98.1)	226 (86.6)
Drug-related TEAE with worst CTCAE $\geq$ Grade 3	116 (45.1)	104 (39.8)
Drug-related serious TEAEs	28 (10.9)	16 (6.1)
Drug-related TEAEs associated with study drug discontinuation	33 (12.8)	13 (5.0)
Drug-related TEAEs associated with study drug interruption	91 (35.4)	34 (13.0)
Drug-related TEAEs associated with study drug reduction	55 (21.4)	33 (12.6)
Drug-related TEAEs associated with an outcome of death	0	0

### **Taxa de eventos adversos**

Globalmente, foram notificados EA em 256 (99,6%) doentes no braço T-DXd e 249 (95,4%) doentes no braço T-DM1. Foram notificados EA relacionados com o medicamento em 252 (98,1%) e 226 (86,6%) doentes, respetivamente nos braços T-DXd e T-DM1.

Em comparação com os doentes no braço T-DM1, uma proporção numericamente superior ( $\geq 10\%$ ) de doentes no braço T-DXd, apresentaram EA relacionados com o tratamento associados com suspensão do medicamento do estudo, principalmente hematológicas. Não foram observadas diferenças relevantes entre os 2 braços de tratamento nos outros parâmetros.

Os EA relacionados com o tratamento mais frequentes no braço T-DXd, foram de natureza gastrointestinal ou hematológica, e foram controladas com alteração da dose e cuidados clínicos de rotina.

Os TEAEs GI mais frequentes (i.e.,  $\geq 20\%$  dos doentes) no braço T-DXd foram náuseas, vômitos, obstipação, diarreia e dor abdominal (termo agrupado). Estas RAM foram geralmente de Grau 1 ou Grau 2, ocorreram com maior frequência no Ciclo 1 e foram controladas com cuidados clínicos de rotina. Um doente no braço T-DXd descontinuou o medicamento do estudo devido a vômitos de Grau 2.

As TEAEs hematológicas mais frequentes (i.e., notificados em  $\geq 20\%$  dos doentes) no braço T-DXd foram neutropenia (termo agrupado), anemia (termo agrupado), leucopenia (termo agrupado). A maioria dos eventos foram de Grau 1 ou de Grau 2. Estes eventos foram tipicamente controlados com cuidados clínicos de rotina e não obrigaram a descontinuação do medicamento do estudo na maioria dos casos (117). Em comparação com os doentes que receberam T-DM1, o braço T-DXd apresentou uma incidência  $\geq 10\%$  superior dos seguintes TEAEs: náuseas, fadiga, vômitos, neutropenia (termo agrupado), alopecia, obstipação, anemia (termo agrupado), leucopenia, diminuição do apetite, diarreia, dor abdominal (termo agrupado), estomatite (termo agrupado) e diminuição de peso.

### **Eventos adversos graves G3-4**

Foram repostados EA relacionados com o tratamento de Grau 3 ou superior em 134 (52,1%) doentes no braço T-DXd e em 126 (48,3%) doentes no braço T-DM1. Em comparação com os doentes que receberam T-DM1, o braço T-DXd apresentou uma incidência  $\geq 10\%$  superior de neutropenia. O braço

T-DM1 apresentou uma incidência  $\geq 10\%$  superior de incidência de trombocitopenia do que no braço T-DXd.

### **Eventos adversos de especial interesse (pneumonite/ILD e DVE disfunção ventricular esquerda)**

No total 27 (10,5%) doentes no braço T-DXd e 5 (1,9%) doentes no braço T-DM1 tiveram eventos de doença pulmonar intersticial relacionados com o medicamento, nenhum de Grau 4 ou Grau 5. A maioria dos eventos nos dois braços de tratamento foram resolvidos, com um caso fatal notificado no braço T-DM1.

Treze (13) doentes foram considerados relevantes e incluídos na definição de caso de disfunção ventricular esquerda (VE). Destes apenas os doentes com a redução da fração de ejeção e a disfunção ventricular esquerda foram referidos neste estudo. Verificou-se uma redução da fração de ejeção em 6 (2,3%) doentes no braço T-DXd e 1 (0,4%) doente no braço T-DM1 (à exceção de 1 doente no braço T-DXd cujo evento foi resolvido, todos de Grau 2 sem ação necessária).

Trinta e quatro (34) (13,5%) doentes no braço T-DXd e 24 (10,1%) doentes no braço T-DM1 que apresentaram um valor de FEVE após baseline cumpriam os critérios para redução de Grau 2 na FEVE, e 1 (0,4%) doente em cada braço cumpriu os critérios para redução de Grau 3. Nenhum doente apresentou FEVE em repouso após a baseline.

### **Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade**

35 (13,6%) doentes no braço T-DXd e 19 (7,3%) doentes no braço T-DM1 tiveram EA que levaram à descontinuação do tratamento. O EA mais comum associado a descontinuação do tratamento foi a doença pulmonar intersticial (21 [8,2%] doentes no braço T-DXd e em 3 [1,1%] doentes no braço T-DM1).

### **Mortalidade relacionada com o medicamento**

Foram reportados EA que resultaram em morte em 2 (0,8%) doentes no braço T-DXd e em 4 (1,5%) doentes do braço T-DM1.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### Sobrevivência global (Crítico, pontuação 9)

Foram referidos eventos de OS em 33 (12,6%) doentes no braço T-DXd e 53 (20,2%) doentes no braço T-DM1. O HR estratificado foi de 0,55 (IC 95%: 0,36 – 0,86), com valor P de 0,007172 que não ultrapassou o limite pré-especificado para a análise interina (valor P 0,000265) calculado com base em 86 eventos observados.

É necessário considerar que o HR estratificado de 0,55 (IC 95%: 0,36 – 0,86), possui um valor P de 0,007172 que não ultrapassou o limite pré-especificado para a análise interina, e os dados de OS (34%) nesta análise interina são imaturos.

Na data da segunda análise interina (25 de Julho de 2022), a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida no grupo trastuzumab deruxtecano (IC95% 40,5 a NE), e também ainda não tinha sido atingida no grupo trastuzumab emtansina (IC95% 34,0 a NE), com uma razão de riscos de 0,64 (IC95% 0,47 a 0,87; p nominal= 0,0037). De salientar, que o relatório publicado (Lancet) do estudo DESTINY-Breast03 refere que, em termos de sobrevivência global, se trata de um valor de p nominal, ou seja, trata-se de um resultado exploratório, não controlado para multiplicidade, pelo que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento.

Assim, embora exista sugestão de benefício adicional em termos de sobrevivência global, não foi demonstrado benefício adicional do trastuzumab deruxtecano em comparação com trastuzumab emtansina em relação a sobrevivência global.

### Qualidade de vida (Crítico, pontuação 9)

Os resultados dos doentes com pontuações QLQ-C30, QLQ-BR45 e EQ-5D-5L após a baseline demonstraram que a QoL dos doentes se manteve ao longo do tratamento nos doentes do braço T-DXd. Foram observados resultados significativos (P <0,05) nas escalas QLQ-C30 nos desempenhos emocional e sintomas de dor. O tempo mediano até deterioração definitiva foi significativamente mais prolongado no braço T-DXd que no braço T-DM1 para a escala de sintomas e a escala EQ-5D VAS. No entanto este outcome era exploratório.

Enerthu (Trastuzumab deruxtecano)

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional do trastuzumab deruxtecano em comparação com trastuzumab emtansina em relação a qualidade de vida.

### **Sobrevivência Livre de Progressão (Importante, pontuação 6)**

O tratamento com T-DXd deu origem a uma melhoria clínica e estatisticamente significativa na SLP avaliada por BICR em comparação com T-DM1, HR estratificado de 0,28 (IC 95%: 0,22 – 0,37), favorável ao braço T-DXd, com um valor P de <0,000001, inferior ao limiar pré-especificado de 0,000204 do limite Haybittle-Peto.

A SLP mediana com base em BICR foi não estimável (NE) (IC 95%: 18,5 - NE) no braço T-DXd vs. 6,8 meses (IC 95%: 5,6 – 8,2) no braço T-DM1, demonstrando uma melhoria clinicamente significativa na SLP face a T-DM1.

Consequentemente, foi demonstrado benefício adicional do trastuzumab deruxtecano em comparação com trastuzumab emtansina em relação a sobrevivência livre de doença invasiva.

### **Taxa de Resposta (Importante, pontuação 6)**

A ORR mediana confirmada foi de 79,7% (IC 95%: 74,3 – 84,4) no braço T-DXd vs. 34,2% (IC 95%: 28,5 – 40,3) no braço T-DM1 (valor P bilateral <0,0001). A diferença na ORR entre os dois braços de tratamento foi de 45,5% (IC 95%: 37,6 – 53,4). A ORR confirmada foi de 67,4% para T-DXd versus 20,5% para T-DM1.

Assim, foi demonstrado benefício adicional do trastuzumab deruxtecano em comparação com trastuzumab emtansina em relação a taxa de resposta.

### **Duração da Resposta (Importante, pontuação 6)**

A DoR mediana avaliada por BICR foi Não Estimável (IC 95%: 20,3 - NE) no braço T-DXd e NE (IC 95%: 12,6 - NE) no braço T-DM1. Os resultados da análise interina, pela sua imaturidade, não permitem concluir sobre este outcome.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional do trastuzumab deruxtecano em comparação com trastuzumab emtansina em relação a duração da resposta.

### **Mortalidade relacionada com o tratamento (*Outcome* crítico, pontuação 9)**

Foram reportados EA que resultaram em morte em 2 (0,8%) doentes no braço T-DXd e em 4 (1,5%) doentes do braço T-DM1.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional do trastuzumab deruxtecano em comparação com trastuzumab emtansina em relação a mortalidade relacionada com o tratamento.

### **Eventos adversos de especial interesse (pneumonite/ILD e DVE disfunção ventricular esquerda) (*Outcome* crítico, pontuação 9)**

No total 27 (10,5%) doentes no braço T-DXd e 5 (1,9%) doentes no braço T-DM1 tiveram eventos de doença pulmonar intersticial relacionados com o medicamento, nenhum de Grau 4 ou Grau 5. A maioria dos eventos nos dois braços de tratamento foram resolvidos, com um caso fatal notificado no braço T-DM1.

Verificou-se uma redução da fração de ejeção em 6 (2,3%) doentes no braço T-DXd e 1 (0,4%) doente no braço T-DM1 (à exceção de 1 doente no braço T-DXd cujo evento foi resolvido, todos de Grau 2 sem ação necessária).

Assim, existe evidência de dano adicional do trastuzumab deruxtecano no *outcome* eventos adversos de especial interesse.

### **Descontinuação do tratamento por eventos adversos (*Outcome* crítico, pontuação 8)**

35 (13,6%) doentes no braço T-DXd e 19 (7,3%) doentes no braço T-DM1 tiveram EA que levaram à descontinuação do tratamento. O EA mais comum associado a descontinuação do tratamento foi a doença pulmonar intersticial (21 [8,2%] doentes no braço T-DXd e em 3 [1,1%] doentes no braço T-DM1).

Assim, existe evidência de dano adicional do trastuzumab deruxtecano no *outcome* descontinuação do tratamento por eventos adversos.

### **Eventos adversos de grau 3 ou 4 (*Outcome* crítico, pontuação 7)**

Foram repostados EA relacionados com o tratamento de Grau 3 ou superior em 134 (52,1%) doentes no braço T-DXd e em 126 (48,3%) doentes no braço T-DM1.

Assim, não existe evidência de dano adicional do trastuzumab deruxtecano no outcome eventos adversos de grau 3 ou 4.

### **Eventos adversos (*Outcome* Importante, pontuação 6)**

Foram notificados EA em 256 (99,6%) doentes no braço T-DXd e 249 (95,4%) doentes no braço T-DM1. Foram notificados EA relacionados com o medicamento em 252 (98,1%) e 226 (86,6%) doentes, respetivamente nos braços T-DXd e T-DM1.

Assim, existe evidência de dano adicional do trastuzumab deruxtecano no outcome eventos adversos.

## **7. Qualidade da evidência submetida**

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

A certeza da evidência foi classificada como alta para as medidas de resultado ‘sobrevivência livre de progressão’ e ‘taxa de resposta’, como baixa para ‘qualidade de vida’ e como moderada para todas as outras medidas de resultado. (Tabela 14).

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Isto significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

**Tabela 14 – Avaliação da certeza de resultados**

	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de resultado incompletos	Reporte seletivo de resultados	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência Global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Moderada	
Qualidade de Vida	Sim	Sim	Não***	Não $\beta$	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Baixa	
Sobrevivência Livre de Progressão	Sim	Sim	Sim*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	
Taxa de Resposta	Sim	Sim	Sim*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	
Duração da Resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Moderada	
Mortalidade associada à terapêutica	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	
Eventos adversos de especial interesse	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	
Abandono da terapêutica por eventos adversos	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	
Reações adversas grau 3 e 4	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	
Eventos adversos	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

\* Estudo com desenho aberto. Risco de viés mitigado por revisão centralizada com ocultação de braços de tratamento\*\* Resultado exploratório que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento; \*\*\* Estudo com desenho aberto;  $\beta$  Percentagem de questionários preenchidos ~80%

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de trastuzumab deruxtecano “em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2”.

Na matriz de avaliação definida inicialmente foram definidos 2 subgrupos de doentes, nomeadamente: Subgrupo 1 - Adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2 que incluiu trastuzumab para a doença avançada (2ª linha metastática); Subgrupo 2 - Adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2 que incluiu trastuzumab emtansina para a doença avançada (2ª linha metastática). Os comparadores definidos foram para o Subgrupo 1 a terapêutica com trastuzumab emtansina, para o Subgrupo 2 a terapêutica com lapatinib + capecitabina ou trastuzumab + QT (capecitabina, vinorelbina, gemcitabina).

O TAIM submeteu para a presente avaliação o estudo DESTINY-Breast03 (NCT03529110), ensaio de Fase III, aleatorizado, de dois braços, multicêntrico, aberto, controlado com fármaco ativo, desenhado para comparar a eficácia e segurança de T-DXd versus T-DM1 em doentes com cancro da mama HER2+, irressecável e/ou metastizado tratados anteriormente com trastuzumab e taxano. No estudo DESTINY-Breast03 foram excluídos os doentes correspondentes à subpopulação 2, não tendo o TAIM submetido outra evidência para essa subpopulação.

No estudo DESTINY-Breast03 o tratamento com T-DXd deu origem a uma melhoria clínica e estatisticamente significativa na SLP avaliada por BICR em comparação com T-DM1 (razão de riscos estratificada de 0,28; IC 95%: 0,22 – 0,37; valor P de <0,000001), favorável ao braço T-DXd. O valor de p é inferior ao limiar pré-especificado de 0,000204 do limite Haybittle-Peto. A SLP mediana com base em BICR foi não estimável (NE) (IC 95%: 18,5 - NE) no braço T-DXd vs. 6,8 meses (IC 95%: 5,6 – 8,2) no braço T-DM1, demonstrando uma melhoria clinicamente significativa na SLP face a T-DM1.

Na data da primeira análise interina, no estudo DESTINY-Breast03 foram referidos eventos de sobrevivência global em 33 (12,6%) doentes no braço T-DXd e 53 (20,2%) doentes no braço T-DM1. O HR estratificado foi de 0,55 (IC 95%: 0,36 – 0,86), com valor P de 0,007172 que não ultrapassou o limiar pré-especificado para a análise interina (valor P 0,000265). Na data da segunda análise interina (25 de

Julho de 2022), a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida no grupo trastuzumab deruxtecano (IC95% 40,5 a NE), e também ainda não tinha sido atingida no grupo trastuzumab emtansina (IC95% 34,0 a NE), com uma razão de riscos de 0,64 (IC95% 0,47 a 0,87; p nominal= 0,0037). De salientar, que o relatório publicado (Lancet) do estudo DESTINY-Breast03 refere que, em termos de sobrevivência global, se trata de um valor de p nominal, ou seja, trata-se de um resultado exploratório, não controlado para multiplicidade, pelo que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento.

No estudo DESTINY-Breast03 observou-se ainda melhoria da taxa de resposta com o trastuzumab deruxtecano em relação a trastuzumab emtansina, não sendo possível avaliar ou não existindo diferença clinicamente significativa na qualidade de vida e na duração da resposta.

Trastuzumab deruxtecano apesar de se associar a um aumento de eventos adversos de especial interesse e de interrupção por eventos adversos ou eventos adversos, não se associou a um aumento de mortalidade por eventos adversos ou de eventos adversos grau 3 ou 4, sugerindo desta forma que não foi evidenciado um incremento significativo de problemas de segurança que não sejam manuseáveis do ponto de vista clínico, comparativamente ao trastuzumab emtansina.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o valor terapêutico acrescentado de trastuzumab deruxtecano “*em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2*”.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de trastuzumab deruxtecano em relação a trastuzumab emtansina no tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2, que incluiu trastuzumab para a doença avançada (2ª linha metastática).

Esta conclusão é baseada no seguinte:

Um estudo (DESTINY-Breast03 [NCT03529110]), de Fase III, aleatorizado, de dois braços, multicêntrico, aberto, controlado com fármaco ativo, desenhado para comparar a eficácia e segurança de T-DXd *versus* T-DM1 em doentes com cancro da mama HER2+, irressecável e/ou metastizado tratados anteriormente com trastuzumab e taxano mostrou:

- O tratamento com T-DXd deu origem a uma melhoria clínica e estatisticamente significativa na SLP avaliada por BICR em comparação com T-DM1, HR estratificado de 0,28 (IC 95%: 0,22 – 0,37), favorável ao braço T-DXd, com um valor P de <0,000001, inferior ao limiar pré-especificado de 0,000204 do limite Haybittle-Peto. A SLP mediana com base em BICR foi não estimável (NE) (IC 95%: 18,5 - NE) no braço T-DXd vs. 6,8 meses (IC 95%: 5,6 – 8,2) no braço T-DM1, demonstrando uma melhoria clinicamente significativa na SLP face a T-DM1;
- Na data da segunda análise interina (25 de Julho de 2022), a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida no grupo trastuzumab deruxtecano (IC95% 40,5 a NE), e também ainda não tinha sido atingida no grupo trastuzumab emtansina (IC95% 34,0 a NE), com uma razão de riscos de 0,64 (IC95% 0,47 a 0,87; p nominal= 0,0037).
- Observou-se uma melhoria da taxa de resposta com o trastuzumab deruxtecano em relação a trastuzumab emtansina, não sendo possível avaliar ou não existindo diferença significativa na qualidade de vida e na duração da resposta;
- Trastuzumab deruxtecano apesar de se associar a um aumento de eventos adversos de especial interesse e de interrupção por eventos adversos ou eventos adversos, não se associou a um aumento de mortalidade por eventos adversos ou de eventos adversos grau 3 ou 4, sugerindo desta forma que não foi evidenciado um incremento significativo de problemas de segurança que não sejam manuseáveis do ponto de vista clínico, comparativamente ao trastuzumab emtansina;

Não foram submetidos dados que permitam avaliar a subpopulação de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2 que incluiu trastuzumab emtansina para a doença avançada (2ª linha metastática). Note-se que estes doentes foram excluídos do estudo submetido para avaliação.

Foi recomendado que trastuzumab deruxtecano não seja financiado na população cujo regime anterior anti-HER2 inclua o trastuzumab emtansina para a doença avançada, dada a inexistência de dados nesta subpopulação.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento trastuzumab deruxtecano (T-DXd) na indicação em monoterapia para o tratamento de adultos com cancro da mama HER2-positivo avançado, irressecável ou metastizado, que receberam um regime anterior anti-HER2. De notar que a avaliação farmacoterapêutica abrangia duas subpopulações: (1) regime anterior anti-HER2 com trastuzumab para a doença avançada; e (2) regime anterior anti-HER2 com trastuzumab emtansina para a doença avançada. As conclusões da avaliação farmacoterapêutica cingiram-se à subpopulação 1, a única para qual foi submetida evidência pelo TAIM.

O comparador foi trastuzumab emtansina (T-DM1), de acordo com a recomendação farmacoterapêutica da CE-CATS.

Foi desenvolvido um modelo com 3 estádios de saúde: sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência pós-progressão (PPS) e estágio absorvente morte. Todos os doentes iniciam o modelo no estado PFS, depois podem transitar para o estado PPS e posteriormente para o estado morte, ou diretamente do estado PFS para o estado morte. Os doentes não regressam ao estado PFS depois de apresentarem progressão. A sobrevivência global (OS) e a sobrevivência livre de progressão foram usadas para desenvolver o modelo de sobrevivência particionado. Os dados de tempo até descontinuação do tratamento (TTD) são usados para dividir os doentes livres de progressão em doentes em tratamento e doentes sem tratamento. Foi selecionada a duração do ciclo de 3 semanas para refletir o período de tratamento com T-DXd.

O horizonte temporal considerado pelo modelo económico no caso base foi aproximadamente de 37 anos, com a premissa de que após este tempo a proporção de doentes vivos é negligenciável em ambos os ramos de tratamento.

Foram utilizados dados do ensaio clínico DESTINY-Breast03 ao nível do indivíduo (ensaio de fase 3, corte de dados de julho de 2022), para estimar as curvas de sobrevivência. As curvas de PFS, OS e TTD do ensaio DESTINY-Breast03 foram extrapoladas com modelos paramétricos, com seleção das distribuições de acordo com os métodos habituais.

Os dados de PFS e OS dos doentes nos braços T-DM1 e T-DXd foram extrapolados independentemente, dado que o pressuposto de proportional hazards (PH) foi rejeitado. Para TTD o pressuposto de PH foi

dado como sustentável pelo que a modelação de T-DXd e T-DM1 foi feita conjuntamente. O risco de PFS extrapolado foi limitado de forma a não exceder a extrapolação da OS no modelo. Foi assumido que a eficácia dos tratamentos subsequentes seria implicitamente capturada na extrapolação da OS. De notar que os resultados da extrapolação da OS foram validados com dados de ensaios anteriores, mas apenas para resultados até aos 36 meses, e não a longo prazo.

Foram considerados eventos adversos (EA) com gravidade de grau 3 ou superior que ocorreram em 5% ou mais dos doentes em qualquer um dos braços de tratamento no ensaio DESTINY-Breast03. Os custos com EA foram aplicados no primeiro ciclo do modelo, concomitantemente com o início do tratamento.

Para a qualidade de vida em saúde em cada estádio, foram utilizados os dados obtidos através do EQ-5D-5L dos doentes no ensaio DESTINY-Breast03. Os valores de EQ-5D-5L provenientes do ensaio DESTINY-Breast03 foram valorizados pelas preferências da população portuguesa.

A partir de dados do ensaio DESTINY-Breast03, as pontuações de utilidade com base nos estádios de saúde PFS e PPS foram obtidas usando regressões de Equações de Estimativa Generalizada (GEE). Foram incluídas na GEE as pontuações de utilidade EQ-5D-5L de todos os momentos de avaliação disponíveis, incluindo a baseline, como variáveis dependentes e os estádios e o braço de tratamento como variáveis independentes.

A análise incluiu os seguintes tipos de custos:

- a) aquisição e administração de medicamentos;
- b) utilização de recursos e custos;
- c) relacionados com terapêutica subsequente;
- d) gestão de EAs;
- e) relacionados com o fim de vida.

Os custos associados com T-DM1 incluídos no modelo foram:

Para determinar o calendário de acompanhamento dos doentes no modelo e estimar os custos com o consumo de recursos associado à gestão da doença foram utilizados dados de um painel de peritos.

Os custos associados com cuidados em fim de vida foram capturados no modelo como um custo único aplicado após a entrada no estágio “morte”, dependendo do local de prestação de cuidados. O modelo usou um pressuposto de 7 dias de cuidados, com as percentagens de doentes por local a ser calculada a partir de dados da DGS.

Os custos com tratamento subsequente incluíram custos com medicamentos e administração, que foram calculados por ciclo, com base no esquema posológico e via de administração. Consideraram-se as opções de tratamento subsequente utilizadas no ensaio DESTINY-Breast03. Para cada tipo de tratamento foi selecionado um fármaco de referência, usado no modelo para considerar custos, esquema posológico e via de administração.

No caso base, a opção T-DXd: teve mais custos, maioritariamente devido aos custos de tratamento, e mais benefícios de saúde que o comparador. O ganho em saúde foi obtido maioritariamente no estágio PFS.

A análise de cenários gerou RCEI entre 21.011€ e 91.515€ para T-DXd vs. T-DM1. Os parâmetros de maior impacto no RCEI, foram relacionados com a utilização de distribuições alternativas para extrapolação da PFS, para ambos os braços, e dados de utilidade nos estádios PFS e PPS. Um estudo específico para Portugal forneceu um cenário alternativo para a estimação de valores de utilidade de doentes com cancro de mama em Portugal pré-progressão.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão. A CE-CATS considera que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, além dos resultados económicos serem incertos por causa da imaturidade dos dados clínicos. Assim, o financiamento do medicamento deve ser condicional a uma redução substancial do seu preço.

## 11. Conclusões

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

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.