

# 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 dois ou mais regimes anteriores anti-HER2*

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

04/04/2024

---

Enhertu (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):** 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 dois ou mais regimes anteriores anti-HER2.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Enhertu (Trastuzumab deruxtecano) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam dois ou mais regimes anteriores anti-HER2 (3ª linha metastática, e linhas posteriores).

Face aos comparadores (trastuzumab + capecitabina) e (lapatinib + capecitabina) foi concluído que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

### 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 (Globocan 2020). 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 (*Pondé N et al*). No entanto, o prognóstico é pior para doentes com metástases cerebrais, sendo a sobrevivência destes doentes de cerca de 1 ano (*Brufsky AM et al*). 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

O 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 lisossomais 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.

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.

A partir da terceira linha de tratamento, apesar de existirem medicamentos aprovados para estes doentes em Portugal, não existe *standard of care*. Os doentes são incluídos em ensaios clínicos ou tratados com trastuzumab ou lapatinib em combinação com diferentes opções de quimioterapia (por exemplo, lapatinib + capecitabina, trastuzumab + capecitabina, trastuzumab + vinorelbina, etc).

### **Adequação das apresentações à posologia<sup>1</sup>**

O pedido de avaliação prévia diz respeito a um medicamento, na dosagem de 100mg, que se apresenta em frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão. Após a reconstituição, um frasco para injetáveis de 5 ml de solução contém 20 mg/ml de trastuzumab deruxtecano. O medicamento Enhertu® cumpre com o dimensionamento de embalagem adequado para a situação em avaliação.

### **Horizonte temporal<sup>1</sup>**

A data da análise primária decorreu após um tempo de seguimento mediano de 14,0 meses, este deverá ser considerado o horizonte temporal mínimo para a aplicação das consequências do medicamento e realização de análise de sensibilidade aos 2 e 5 anos.

### **Identificação da população e critérios de utilização do medicamento<sup>1</sup>**

O número de doentes a considerar tem por base os últimos dados conhecidos de incidência de cancro da mama que estimam que em 2020, em Portugal, seriam diagnosticados cerca de 7041 novos casos. Destes 20% serão CM HER2+, e 10% dos CM HER2+ serão diagnosticados no estadio metastático. Dos restantes 90% que são diagnosticados em estadios mais precoces, 30% irá recidivar para contexto metastático. Teremos então, como número de doentes elegíveis para tratamento em 1L metastático, 521 doentes. Destes 521, 76% serão tratados em 2ª linha, 59% dos doentes de 2ª linha serão tratados com uma 3L e 36% dos doentes de 3L serão tratados em 4L.

Assim, se considerarmos a indicação em avaliação, serão elegíveis para tratamento com trastuzumab deruxtecano 318 novos doentes/ano.

Na contabilização do número de doentes no 2º ano, terá que ser considerado o número de novos casos nesse ano mais os doentes que transitam do primeiro ano. Esta dinâmica manter-se-á para o futuro, com a co-habitação de doentes novos e em tratamento.

No segundo ano serão previsíveis 554 (com base na taxa de mortalidade de 26% calculada a partir do número de novos diagnósticos 7041 e mortes 1864, cálculo do GAE).

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

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

Foi avaliado o benefício adicional de trastuzumab deruxtecano “em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam dois ou mais regimes anteriores anti-HER2”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação da trastuzumab deruxtecano.

**Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados**

População	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam dois ou mais regimes anteriores anti-HER2.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ trastuzumab deruxtecano</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• lapatinib + capecitabina</li><li>• trastuzumab + capecitabina</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><i>Dose:</i> 5,4 mg/kg administrada por perfusão intravenosa uma vez, em intervalos de 3 semanas (ciclo de 21 dias).</p> <p><i>Duração:</i> Até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p>
	Medicamento comparador	<p><b><u>Lapatinib + capecitabina</u></b></p> <p><i>Dose:</i> A dose recomendada de lapatinib é 1250 mg (i.e. cinco comprimidos) uma vez por dia de forma contínua. A dose recomendada de capecitabina é 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> <p><i>Duração:</i> Até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p> <p><b><u>Trastuzumab + capecitabina</u></b></p> <p><i>Dose:</i> Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> por via oral, 2 vezes por dia, nos dias 1 a 14. Trastuzumab: 8 mg/kg (dose inicial) e 6 mg/kg (doses subsequentes) por via intravenosa ou 600 mg por via subcutânea, dia 1.</p> <p><i>Duração:</i> Até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	<p>Alguns dos componentes do tratamento são administrados em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar.</p>
	Medicamento comparador	<p>Alguns dos componentes do tratamento são administrados em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e com administração de pré-medicação.</p>

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

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

Tabela 3: *Medida de resultados* e classificação da sua importância

Medidas de Resultado	Pontuação	Classificação da importância
<b>Medidas de Eficácia</b>		
Mortalidade	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Sobrevida livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
Duração da resposta	6	Importante
<b>Medidas de Segurança</b>		
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica
Eventos adversos de especial interesse (neutropenia febril e DVE disfunção ventricular esquerda)	9	Crítico
Descontinuação por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos grau 3-4	7	Crítica
Eventos adversos	6	Importante



## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudo DESTINY-Breast01 - DS8201-A-U201(NCT03248492)<sup>2</sup>

#### *Desenho de estudo*

Estudo aberto e multicêntrico de Fase II, de braço único, que avaliou o tratamento com T-DXd em doentes com CM HER2+ irrissecável e/ou metastático, previamente tratados com trastuzumab emtansina (T-DM1). O objetivo principal do estudo consistiu na determinação da taxa de resposta objetiva (ORR) por avaliação central independente.

O estudo de Fase II DESTINY-Breast01 foi composto por 2 partes.

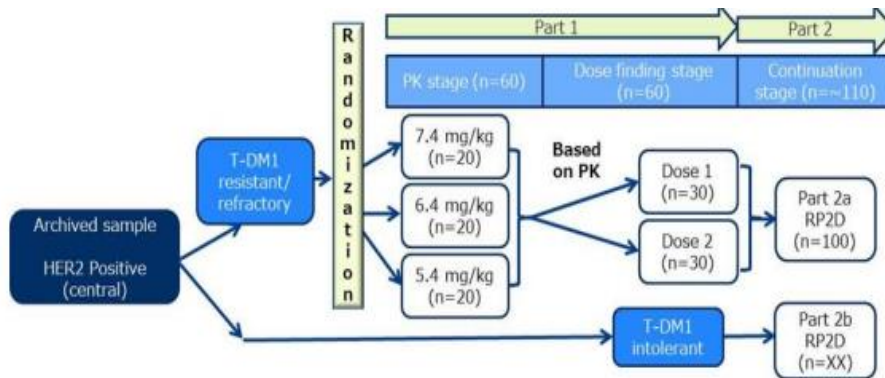
A Parte 1 incluiu 119 doentes num desenho de duas fases: Fase PK e Fase de determinação da dose: Foram distribuídos aleatoriamente no total 54 doentes numa razão de 1:1 para receber 5,4 mg/kg (28 doentes) e 6,4 mg/kg (26 doentes) de T-DXd.

A Parte 2 do ensaio avaliou a segurança e eficácia em doentes tratados com a dose RP2D (5,4 mg/kg). Em conformidade com a Parte 1, a Parte 2a incluiu doentes com mBC que apresentavam progressão com ou após T-DM1. Na data limite para inclusão de dados (data cut-off) de 1 de agosto de 2019, a Parte 2a tinham incluído 130 doentes com a dose RP2D.

A Parte 2b irá incluir um número indeterminado de doentes que receberam T-DM1, mas não são elegíveis para a análise primária. Deste modo, os doentes devem ter descontinuado o tratamento com T-DM1 por outras razões, além de doença resistente ou refratária. Na data limite, para inclusão de dados de 1 de agosto de 2019, a Parte 2b tinha incluído quatro doentes.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo



HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; PK = pharmacokinetic; RP2D = recommended Phase 2 dose; T-DM1 = trastuzumab emtansine

Fonte: Extraído de referência 2

### Critérios de inclusão e exclusão

A tabela 4 mostra os critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Tabela 4 – Critérios de inclusão e exclusão do estudo

Critérios de inclusão: Os doentes que cumpriam todos os critérios eram elegíveis para inclusão no ensaio	Critérios de exclusão: Os doentes que apresentavam algum dos seguintes critérios foram excluídos do ensaio
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homens ou mulheres com idade <math>\geq 20</math> anos no Japão e na Coreia do Sul e <math>\geq 18</math> anos nos outros países</li> <li>• Cancro da mama patologicamente documentado que                         <ul style="list-style-type: none"> <li>– não é ressecável ou está metastizado</li> <li>– apresenta expressão HER+ confirmada (doentes com expressão do recetor de estrogénio/progesterona podem ser incluídos se apresentam igualmente HER2+) segundo as orientações ASCO-CAP<sup>93</sup> avaliados em laboratório central</li> </ul> </li> <li>• Os doentes devem apresentar cancro da mama resistente ou refratário a T-DM1 com progressão clínica ou radiográfica da doença durante ou após o tratamento com T-DM1</li> <li>• Para a Parte 2b, os doentes devem ter descontinuado o tratamento com T-DM1 por outros motivos além de doença resistente ou refractária                         <ul style="list-style-type: none"> <li>– Presença de pelo menos uma lesão mensurável segundo os critérios RECIST Versão 1.1</li> </ul> </li> <li>• LVEF <math>\geq 50\%</math></li> <li>• ECOG PS 0 ou 1</li> <li>• Função adequada da medula óssea, definida como ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, contagem de plaquetas <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> e nível de hemoglobina <math>\geq 9,0</math> g/dl</li> <li>• Função renal adequada, definida como depuração da creatinina <math>\geq 30</math> ml/min</li> <li>• Função hepática adequada, incluindo insuficiência hepática ligeira – moderada, definida como bilirrubina total <math>\leq 3 \times</math> ULN (incluindo doentes com Síndrome de Gilbert documentado ou metástases no fígado ou outras etiologias) e AST/ALT <math>\leq 5 \times</math> ULN</li> <li>• Função de coagulação adequada, definida como rácio normalizado internacional e tempo de tromboplastina parcial ativada <math>\leq 1,5 \times</math> ULN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História médica de enfarte do miocárdio nos 6 meses anteriores ao recrutamento, CHF sintomática (Classe II– IV da New York Heart Association), angina instável ou arritmia cardíaca grave, a requerer tratamento</li> <li>• Prolongamento do intervalo QTc para <math>&gt; 470</math> msec (mulheres) ou <math>&gt; 450</math> msec (homens) com base na média do ECG de 12 derivações tripla realizado no recrutamento</li> <li>• História de doença pulmonar intersticial não infecciosa ou pneumonite requerendo tratamento com glucocorticosteróides, ou doença pulmonar intersticial ou pneumonite ativa/suspeita</li> <li>• Metástases cerebrais não tratadas, sintomáticas, ou a requerer terapêutica para controlo de sintomas</li> <li>• Doença da córnea clinicamente significativa na opinião do investigador</li> <li>• Tratamento anterior com um ADC que incluía um derivado de exatecano que seja inibidor da topoisomerase I</li> <li>• Toxicidades não resolvidas de terapêutica antineoplásica anterior</li> <li>• Tratamento atual com inibidores fortes do CYP3A4 (é necessário período de washout para eliminação equivalente a <math>\geq 3</math> semividas do inibidor)</li> </ul>
<p><b>Legenda:</b> ADC, conjugado anticorpo-medicação; ALT, alanina aminotransferase; ANC, contagem absoluta de neutrófilos; ASCO-CAP, American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists; AST, aspartato aminotransferase; CHF, insuficiência cardíaca congestiva; ECOG PS, Estado de Desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; HER2, recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2; LVEF, fração de ejeção ventricular esquerda; RECIST, Critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos; T-DM1, trastuzumab emtansina; QTc, intervalo QT corrigido; ULN, limite superior do normal.</p> <p><b>Fonte:</b> Modi et al., 2020<sup>72</sup>; Daiichi-Sankyo, Inc., 2017.<sup>92</sup>; Daiichi Sankyo, 2019.<sup>90</sup></p>	

### ***Medidas de resultado***

O objetivo principal do ensaio é determinar a ORR de T-DXd em doentes com cancro da mama HER2+ irressecável e/ou metastático, refratário ou resistente a T-DM1, definida como a soma da taxa CR e da taxa PR com base em avaliação por comité de imagiologia central independente, segundo os critérios RECIST Versão 1.1.

Os objetivos secundários são avaliar a duração da resposta (DoR) com base em avaliação do investigador segundo os critérios RECIST Versão 1.1, progressão livre de doença (PFS) com base na revisão da clínica de imagiologia independente segundo os critérios RECIST Versão 1.1, sobrevivência global (OS), a melhor alteração de percentagem na soma dos diâmetros mais longos (SLD) de tumores mensuráveis, a taxa de resposta de acordo com a avaliação do investigador, a taxa de controlo da doença (DCR) com base em avaliação do investigador segundo os critérios RECIST Versão 1.1, ORR definida como a soma da taxa CR e da taxa PR, com base em avaliação do investigador segundo os critérios RECIST Versão 1.1., e a taxa de benefício clínico (CBR) com base em avaliação do investigador segundo os critérios RECIST Versão 1.1; avaliar a segurança e PK de T-DXd; determinar a PK de T-DXd e determinar a RP2D de T-DXd.

Avaliar a duração da doença estável e o tempo até resposta (TTR), potenciais biomarcadores de resposta (e.g. domínio extracelular HER2 [ECD] sérico); as relações exposição – resposta para os parâmetros de avaliação de eficácia e segurança, eram os objetivos exploratórios.

### ***Análise estatística***

A estimativa de ORR (com confirmação de resposta completa [CR] mais resposta parcial [PR]) foi calculada com o intervalo de confiança (IC) exato de 95% bilateral usando o método *Clopper-Pearson*. O parâmetro primário de avaliação do ensaio, ORR em doentes a receber RP2D, foi avaliado por revisão central independente (ICR) com base em RECIST Versão 1.1. Foram realizadas análises primárias de eficácia na população com resposta avaliável, juntamente com a análise secundária de ORR por grupo de dose individual. Todas as outras análises secundárias de eficácia, de segurança e exploratórias foram realizadas com a população de análise completa/de segurança.

DoR, PFS e OS foram calculadas usando o método de *Kaplan–Meier* e resumidas com quartis de tempos de eventos e os respetivos IC de 95% bilaterais.

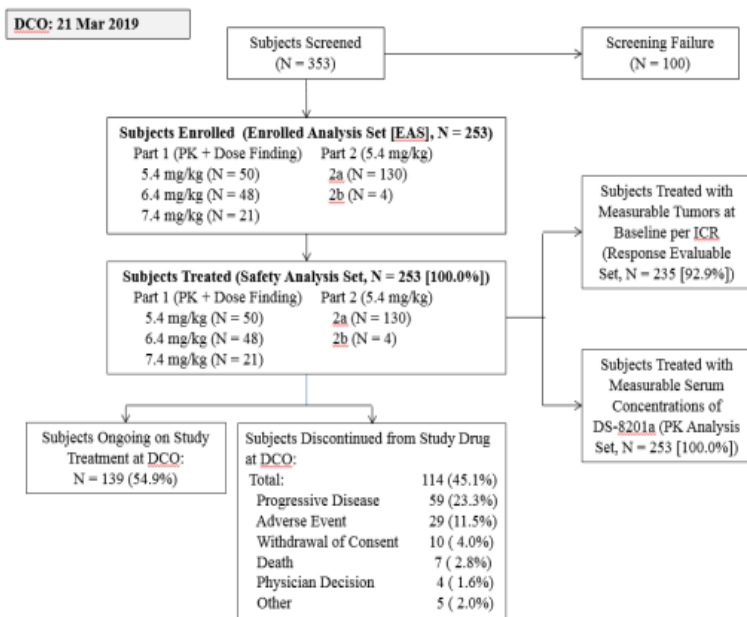
## Resultados

### Fluxo de doentes

O DESTINY-Breast01 teve três datas de leitura de dados (cut-off), a 1 de agosto de 2019, 8 de junho de 2020 e em setembro de 2021. À data do primeiro cut-off (1 de agosto de 2019), dos 253 doentes inscritos no estudo, 184 tinham recebido a dose recomendada de 5,4 mg/kg.

Destes, 79 (42,9%) continuaram a receber T-DXd, enquanto 105 doentes (57,1%) descontinuaram o tratamento. Os principais motivos para a descontinuação incluíram doença progressiva de acordo com os critérios RECIST, versão 1.1 (28,8%) e EA (15,2%). A duração mediana do tratamento foi de 10,0 meses (intervalo de 0,7 a 20,5 meses) e a duração mediana do seguimento foi de 11,1 meses (intervalo de 0,7 a 19,9). (Figura 2).

Figura 2: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

*Características basais dos doentes*

As principais características demográficas e da doença na *baseline* do ensaio DESTINY-Breast01 estão representadas na tabela 5

Tabela 5: *Características basais das populações*

Demographic Characteristics	Part 1 (PK + Dose Finding Stages)		Part 1 + Part 2a	Part 1 + Parts 2a and 2b	Overall
	6.4 mg/kg N = 48	7.4 mg/kg N = 21	5.4 mg/kg N = 180	5.4 mg/kg N = 184	All Doses N = 253
Age at informed consent, <sup>a</sup> years					
Mean (Std Dev)	55.8 (12.98)	54.4 (10.47)	56.1 (11.75)	56.0 (11.72)	55.8 (11.83)
Median	57.0	54.0	55.5	55.0	56.0
Range	29-79	32-69	28-96	28-96	28-96
Age group, n (%)					
<65 years	33 (68.8)	16 (76.2)	136 (75.6)	140 (76.1)	189 (74.7)
≥65 years	15 (31.3)	5 (23.8)	44 (24.4)	44 (23.9)	64 (25.3)
<75 years	45 (93.8)	21 (100.0)	171 (95.0)	175 (95.1)	241 (95.3)
≥75 years	3 (6.3)	0	9 (5.0)	9 (4.9)	12 (4.7)
Sex, n (%)					
Female	48 (100.0)	21 (100.0)	180 (100.0)	184 (100.0)	253 (100.0)
Race, n (%)					
Asian	22 (45.8)	12 (57.1)	69 (38.3)	70 (38.0)	104 (41.1)
White	23 (47.9)	8 (38.1)	100 (55.6)	101 (54.9)	132 (52.2)
Black or African American	0	1 (4.8)	3 (1.7)	4 (2.2)	5 (2.0)
American Indian or Alaskan Native	1 (2.1)	0	0	1 (0.5)	2 (0.8)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.4)
Other	1 (2.1)	0	3 (1.7)	3 (1.6)	4 (1.6)
Missing	1 (2.1)	0	4 (2.2)	4 (2.2)	5 (2.0)

Baseline Disease Characteristics	Part 1 (PK + Dose Finding Stages)		Part 1 + Part 2a	Part 1 + Parts 2a and 2b	Overall
	6.4 mg/kg N = 48	7.4 mg/kg N = 21	5.4 mg/kg N = 180	5.4 mg/kg N = 184	All Doses N = 253
ECOG performance status, n (%) <sup>a</sup>					
0	30 (62.5)	14 (66.7)	101 (56.1)	102 (55.4)	146 (57.7)
1	18 (37.5)	7 (33.3)	78 (43.3)	81 (44.0)	106 (41.9)
2	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.4)
Weight, kg					
Mean (Std Dev)	59.75 (13.324)	54.58 (10.686)	62.49 (13.998)	62.47 (14.040)	61.30 (13.803)
Median	57.05	54.90	61.10	60.55	59.40
Range	37.9-90.7	38.5-77.8	35.6-121.0	35.6-121.0	35.6-121.0
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>					
n	48	21	177	181	250
Mean (Std Dev)	23.82 (5.028)	21.76 (3.957)	24.33 (4.951)	24.31 (4.961)	24.01 (4.932)
Median	22.95	20.20	23.20	23.20	23.05
Range	14.6-37.9	16.7-31.2	15.2-44.4	15.2-44.4	14.6-44.4
Estrogen receptor status, n (%)					
Positive	21 (43.8)	8 (38.1)	91 (50.6)	93 (50.5)	122 (48.2)
Negative	27 (56.3)	13 (61.9)	87 (48.3)	88 (47.8)	128 (50.6)
Not available, not done or unknown	0	0	2 (1.1)	3 (1.6)	3 (1.2)
Progesterone receptor status, n (%)					
Positive	13 (27.1)	4 (19.0)	50 (27.8)	51 (27.7)	68 (26.9)
Negative	35 (72.9)	17 (81.0)	123 (68.3)	125 (67.9)	177 (70.0)
Not available, not done or unknown	0	0	7 (3.9)	8 (4.3)	8 (3.2)
Hormone receptor status, n (%)					
Positive	22 (45.8)	8 (38.1)	94 (52.2)	97 (52.7)	127 (50.2)
Negative	26 (54.2)	13 (61.9)	83 (46.1)	83 (45.1)	122 (48.2)
Unknown	0	0	3 (1.7)	4 (2.2)	4 (1.6)

Baseline Disease Characteristics	Part 1 (PK + Dose Finding Stages)		Part 1 + Part 2a	Part 1 + Parts 2a and 2b	Overall
	6.4 mg/kg N = 48	7.4 mg/kg N = 21	5.4 mg/kg N = 180	5.4 mg/kg N = 184	All Doses N = 253
HER2 expression (IHC) by central laboratory, n (%)					
1+	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.8)
ISH positive	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.8)
2+	7 (14.6)	3 (14.3)	28 (15.6)	28 (15.2)	38 (15.0)
ISH positive	7 (14.6)	3 (14.3)	26 (14.4)	26 (14.1)	36 (14.2)
ISH equivocal	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.4)
ISH examined but not evaluable	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.4)
3+	41 (85.4)	18 (85.7)	150 (83.3)	154 (83.7)	213 (84.2)
Presence of metastases, n (%) <sup>b</sup>					
Yes	46 (95.8)	19 (90.5)	168 (93.3)	172 (93.5)	237 (93.7)
Brain metastases	12 (25.0)	2 (9.5)	24 (13.3)	24 (13.0)	38 (15.0)
Bone metastases	19 (39.6)	4 (19.0)	51 (28.3)	53 (28.8)	76 (30.0)
Lung metastases	24 (50.0)	8 (38.1)	103 (57.2)	105 (57.1)	137 (54.2)
Liver metastases	13 (27.1)	5 (23.8)	55 (30.6)	56 (30.4)	74 (29.2)
Visceral disease <sup>c</sup>	44 (91.7)	17 (81.0)	165 (91.7)	169 (91.8)	230 (90.9)
Sum of diameters of target lesions, cm					
n	44	21	167	170	235
Mean (Std Dev)	7.10 (4.097)	6.37 (5.627)	6.68 (4.530)	6.67 (4.524)	6.72 (4.540)
Median	6.15	4.50	5.40	5.40	5.40
Range	1.5-17.4	1.1-23.8	1.2-24.5	1.2-24.5	1.1-24.5
Renal function at baseline, <sup>d</sup> n (%)					
Normal	23 (47.9)	9 (42.9)	90 (50.0)	90 (48.9)	122 (48.2)
Mild impairment	15 (31.3)	11 (52.4)	66 (36.7)	69 (37.5)	95 (37.5)
Moderate impairment	9 (18.8)	1 (4.8)	24 (13.3)	25 (13.6)	35 (13.8)
Missing	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.4)
Hepatic function at baseline, <sup>e</sup> n (%)					
Normal	25 (52.1)	14 (66.7)	102 (56.7)	105 (57.1)	144 (56.9)

Baseline Disease Characteristics	Part 1 (PK + Dose Finding Stages)		Part 1 + Part 2a	Part 1 + Parts 2a and 2b	Overall
	6.4 mg/kg N = 48	7.4 mg/kg N = 21	5.4 mg/kg N = 180	5.4 mg/kg N = 184	All Doses N = 253
Mild impairment	22 (45.8)	7 (33.3)	75 (41.7)	76 (41.3)	105 (41.5)
Moderate impairment	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.4)
Missing	1 (2.1)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.2)
Time from initial diagnosis to study treatment, months					
n	48	21	180	184	253
Mean (Std Dev)	93.87 (61.864)	80.21 (82.046)	88.89 (66.479)	88.70 (65.900)	88.97 (66.429)
Median	75.68	49.87	74.17	74.17	73.79
Range	17.2-279.3	10.3-288.5	1.6-431.4	1.6-431.4	1.6-431.4

Fonte: Extraído de referência 2

O número mediano de linhas anteriores de terapêutica foi 6 (intervalo: 2–27); 27,7% dos doentes tinham recebido anteriormente pertuzumab; e de acordo com os critérios de inclusão, todos os doentes tinham recebido anteriormente T-DM1. A melhor resposta a T-DM1 anterior (CR ou PR) foi de 21,7%, e 35,9% dos doentes apresentavam progressão da doença, nos doentes a receber a dose de 5,4 mg/kg. As características demográficas e na baseline dos doentes a receber a dose de 5,4 mg/kg foram semelhantes às da população global do ensaio. À data do 2º cut-off, junho de 2020, com 9,4 meses adicionais de *follow-up* (mediana de 20,5 meses), 37 dos 184 doentes (20,1%) mantinham-se no estudo e 147 (79,9%) doentes tinham descontinuado o tratamento, especialmente por progressão de doença (44%) (Tabela 6).

Tabela 6: *Terapêutica prévia*

Prior Cancer Therapy	Part 1 (PK + Dose Finding Stages)		Part 1 + Part 2a	Part 1 + Parts 2a and 2b	Overall
	6.4 mg/kg N = 48	7.4 mg/kg N = 21	5.4 mg/kg N = 180	5.4 mg/kg N = 184	All Doses N = 253
Lines of prior systemic therapy not including hormone therapy, n (%)					
<3	1 (2.1)	4 (19.0)	17 (9.4)	17 (9.2)	22 (8.7)
≥3	47 (97.9)	17 (81.0)	163 (90.6)	167 (90.8)	231 (91.3)
Prior pertuzumab, n (%)					
Yes	34 (70.8)	20 (95.2)	118 (65.6)	121 (65.8)	175 (69.2)
No	14 (29.2)	1 (4.8)	62 (34.4)	63 (34.2)	78 (30.8)
Prior pertuzumab in first or second line in advanced/metastatic BC, n (%)					
Yes	15 (31.3)	9 (42.9)	50 (27.8)	51 (27.7)	75 (29.6)
No	33 (68.8)	12 (57.1)	130 (72.2)	133 (72.3)	178 (70.4)
Prior cancer systemic therapy, n (%)					
Yes	48 (100.0)	21 (100.0)	180 (100.0)	184 (100.0)	253 (100.0)
Trastuzumab	48 (100.0)	21 (100.0)	180 (100.0)	184 (100.0)	253 (100.0)
T-DM1	48 (100.0)	21 (100.0)	180 (100.0)	184 (100.0)	253 (100.0)
Pertuzumab	34 (70.8)	20 (95.2)	118 (65.6)	121 (65.8)	175 (69.2)
Other anti-HER2	26 (54.2)	3 (14.3)	97 (53.9)	100 (54.3)	129 (51.0)
Hormone therapy	22 (45.8)	7 (33.3)	87 (48.3)	90 (48.9)	119 (47.0)
Other systemic therapy	48 (100.0)	21 (100.0)	179 (99.4)	183 (99.5)	252 (99.6)
Best response to T-DM1 therapy, <sup>a</sup> n (%)					
CR/PR	15 (31.3)	2 (9.5)	39 (21.7)	40 (21.7)	57 (22.5)
SD	9 (18.8)	5 (23.8)	38 (21.1)	39 (21.2)	53 (20.9)
Not evaluable	3 (6.3)	2 (9.5)	38 (21.1)	39 (21.2)	44 (17.4)
PD	21 (43.8)	12 (57.1)	65 (36.1)	66 (35.9)	99 (39.1)



Prior Cancer Therapy	Part 1 (PK + Dose Finding Stages)		Part 1 + Part 2a	Part 1 + Parts 2a and 2b	Overall
	6.4 mg/kg N = 48	7.4 mg/kg N = 21	5.4 mg/kg N = 180	5.4 mg/kg N = 184	All Doses N = 253
Number of regimens of prior cancer systemic therapy including hormone therapy, n (%)					
1	0	0	0	0	0
2	0	3 (14.3)	15 (8.3)	15 (8.2)	18 (7.1)
3	8 (16.7)	1 (4.8)	16 (8.9)	16 (8.7)	25 (9.9)
4	6 (12.5)	4 (19.0)	21 (11.7)	22 (12.0)	32 (12.6)
5	6 (12.5)	4 (19.0)	16 (8.9)	16 (8.7)	26 (10.3)
>5	28 (58.3)	9 (42.9)	112 (62.2)	115 (62.5)	152 (60.1)
Mean (Std Dev)	6.8 (3.23)	6.5 (4.24)	6.6 (3.49)	6.6 (3.46)	6.7 (3.48)
Median	6.0	5.0	6.0	6.0	6.0
Range	3-16	2-19	2-27	2-27	2-27
Number of regimens of prior cancer systemic therapy excluding hormone therapy, n (%)					
2	1 (2.1)	4 (19.0)	17 (9.4)	17 (9.2)	22 (8.7)
3	8 (16.7)	1 (4.8)	17 (9.4)	17 (9.2)	26 (10.3)
4	6 (12.5)	3 (14.3)	27 (15.0)	28 (15.2)	37 (14.6)
5	8 (16.7)	4 (19.0)	23 (12.8)	23 (12.5)	35 (13.8)
>5	25 (52.1)	9 (42.9)	96 (53.3)	99 (53.8)	133 (52.6)
Mean (Std Dev)	6.1 (2.65)	6.0 (3.96)	6.1 (3.16)	6.1 (3.14)	6.1 (3.11)
Median	6.0	5.0	6.0	6.0	6.0
Range	2-13	2-19	2-24	2-24	2-24

BC = breast cancer; CR = complete response; HER2 = epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; ISH = in situ hybridization; PD = progressive disease; PK = pharmacokinetics; PR = partial response; SD = stable disease; Std Dev = standard deviation

\* The eCRF entry did not specify whether the response to T-DM1 was confirmed or not.

DCO = 21 Mar 2019

## Eficácia

### 1ª Cut-off

Estes resultados sobre a eficácia referem-se aos doentes que receberam a dose de 5,4 mg/kg (n=184), na 1ª data de cut-off (1 de agosto de 2019), correspondendo a >10 meses de seguimento após a data de inscrição do último doente.

### Sobrevida Global

Não estimada à data do 1º cut-off.

### Taxa de Resposta Objetiva

No caso dos doentes que receberam a dose de 5,4 mg/kg (n=184), a ORR com base no ICR foi de 60,9% (IC 95%: 53,4, 68,0).

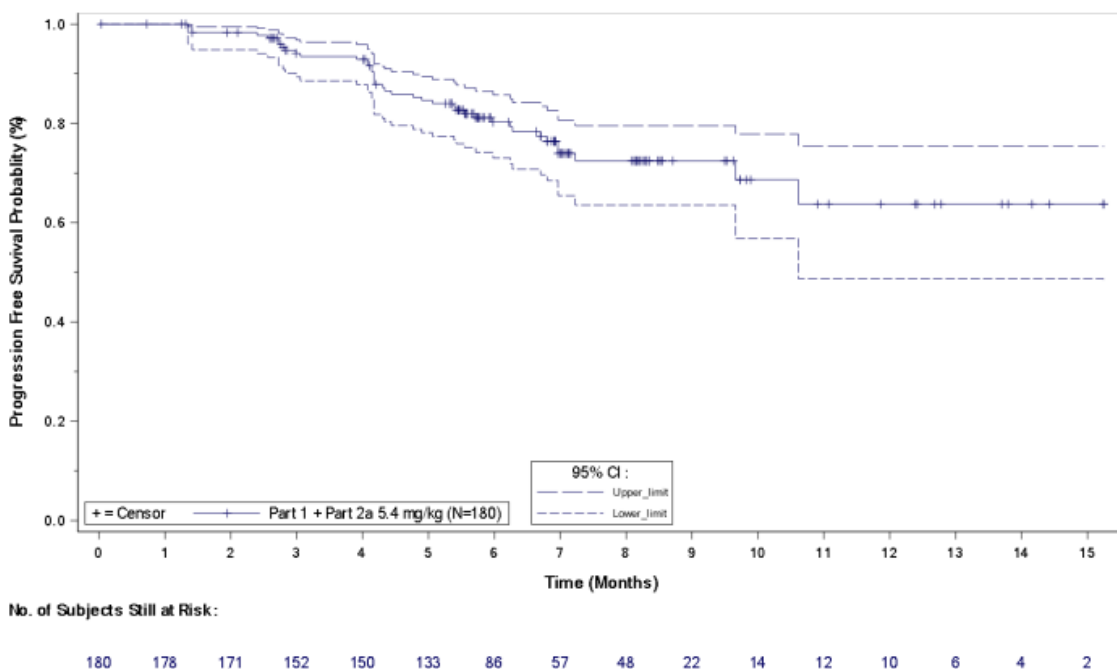
Nas análises de subgrupo, a ORR foi consistente entre os subgrupos demográficos e de prognóstico, incluindo terapêutica prévia com pertuzumab (64,5% [78/121]) e o estado do recetor hormonal (positivo, 57,7% [56/97]; negativo, 66,3% [55/83]).

Além disso, a maioria dos doentes que receberam a dose de 5,4 mg/kg apresentou uma redução do tamanho do tumor durante o tratamento, conforme medido pela melhor alteração de percentagem na soma de diâmetros mais longos (SLD).

### Sobrevida Livre de Progressão

Dos 184 doentes que receberam a dose de 5,4 mg/kg na Parte 1, Parte 2a e Parte 2b, verificaram-se 58 eventos SLP, com uma SLP média destes doentes de 16,4 meses (IC 95%: 12,7, NE) (Figura 3).

Figura 3 – Sobrevida Livre de Progressão



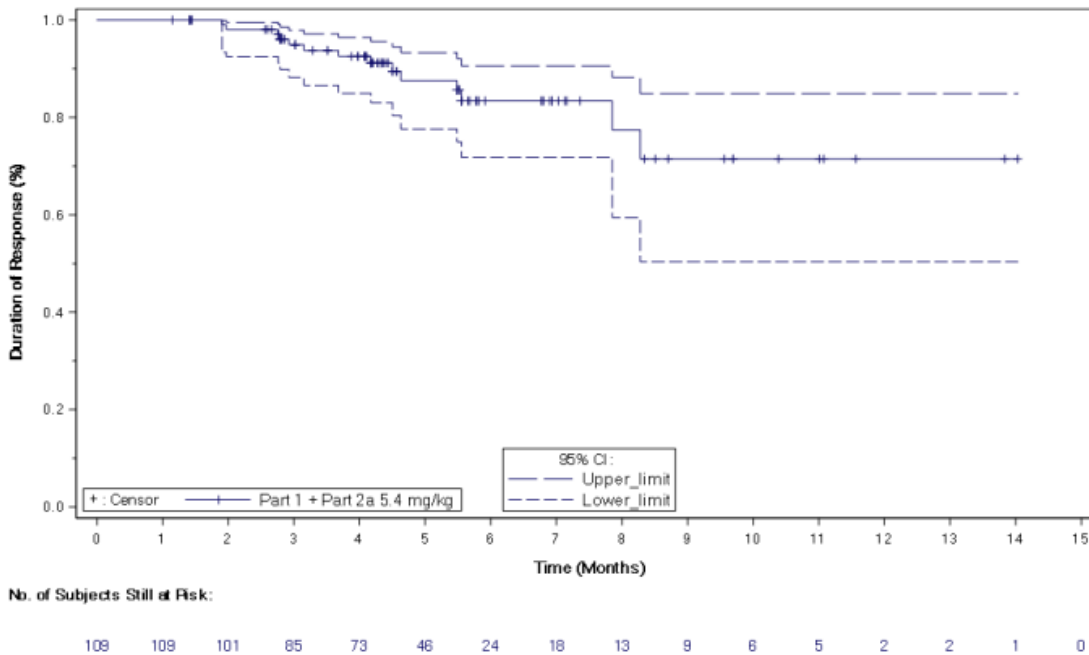
Enhertu (Trastuzumab deruxtecano)

Nos 24 doentes com metástases cerebrais, a SLP foi aumentada para 18,1 meses (IC 95%, 6,7-18,1 meses).

### ***Duração da Resposta Objetiva***

A Duração da Resposta Objetiva (DoR) mediana nos doentes da coorte de 5,4 mg/kg foi de 14,8 meses (IC 95%: 13,8, 16,9) (Figura 4).

**Figura 4 – Duração da Resposta Objetiva**



### ***2º Cut-off – junho 2020***

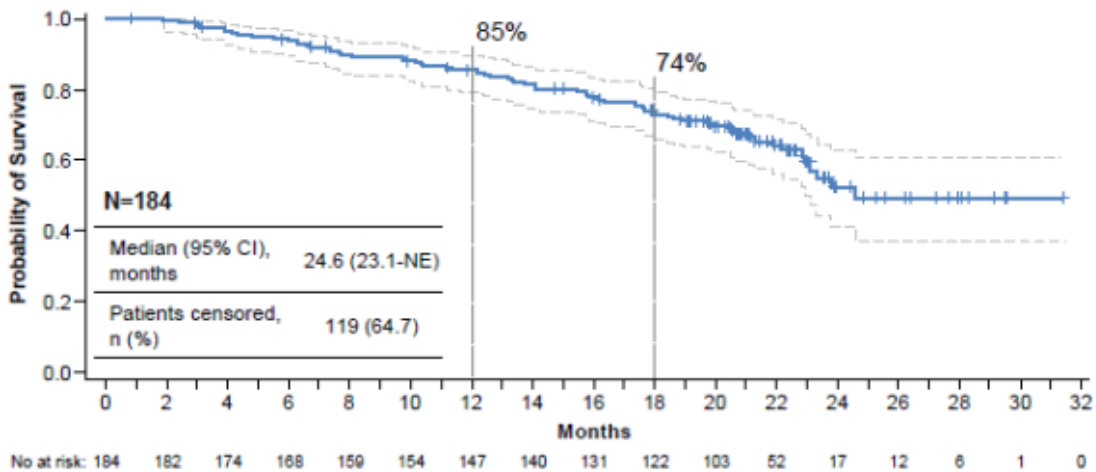
À data do 2º Cut-off em junho de 2020, nos dados de eficácia atualizados com 9,4 meses adicionais de follow-up (mediana de 20,5 meses), 20,1% dos doentes mantinham-se em tratamento, com 80 doentes (43,4%) em tratamento por > de 12 meses e 11 (6,0%) por > de 24 meses.

### ***Sobrevida Global***

A percentagem de doentes vivos aos 12 e 18 meses foi 85% (95% IC, 79%-90%) e de 74% (95% IC, 67%-80%), respetivamente.

Os dados preliminares de SG são de 24,6 meses (95% IC, 23,1 meses – NE); A mediana de SG foi estimada com uma maturidade de dados de 35%, com 119 doentes censurados e apenas 17 doentes em risco aos 24 meses, no entanto dados ainda imaturos (Figura 5).

**Figura 5 – Sobrevida Global**



**Taxa de Resposta Objetiva**

A taxa de resposta objetiva de 61,4% (95% IC, 54,0%- 68,5%) (Tabela 7).

**Tabela 7 – Resposta Objetiva e Duração da Resposta**

Intent-to-treat analysis	August 2019 data cutoff T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	June 2020 data cutoff T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)
Duration of follow-up, median (range)	11.1 months (0.7-19.9 months)	20.5 months (0.7-31.4 months)
Patients remaining on treatment	42.9% (n=79)	20.1% (n=37)
<b>Confirmed ORR by ICR</b>	<b>60.9% (n=112)</b> (95% CI, 53.4%-68.0%)	<b>61.4% (n=113)<sup>a</sup></b> (95% CI, 54.0%-68.5%)
CR	6.0% (n=11)	6.5% (n=12)
PR	54.9% (n=101)	54.9% (n=101)
SD	36.4% (n=67)	35.9% (n=66)
PD	1.6% (n=3)	1.6% (n=3)
Not evaluable	1.1% (n=2)	1.1% (n=2)
<b>Duration of response, median</b>	<b>14.8 months</b> (95% CI, 13.8-16.9 months)	<b>20.8 months</b> (95% CI, 15.0 months-NE)
Time to response, median	1.6 months (95% CI, 1.4-2.6 months)	
PFS, median	16.4 months (95% CI, 12.7 months-NE)	19.4 months (95% CI, 14.1 months-NE)

Enhertu (Trastuzumab deruxtecano)

### ***Sobrevida Livre de Progressão***

A PFS mediana atualizada foi de 19,4 meses (95%IC, 14,1 meses – NE).

### ***Duração da Resposta***

O tempo de duração de resposta aumentou, com uma DOR mediana de 20.8 meses.

### ***3º Cut-off – março 2021***

Os novos dados publicados para o ensaio DESTINY-Breast01 (cut-off março 21) correspondem a um tempo mediano de seguimento de 26,5 meses.

No total, 184 doentes foram tratados neste ensaio com a dose de 5,4 mg/kg, os quais tinham recebido uma mediana de 6 tratamentos prévios. De acordo com os resultados de eficácia para este novo cut-off, nos doentes tratados com a dose de 5,4 mg/kg (n=184).

### ***Sobrevida Global***

A SG mediana foi de 29,1 meses (IC95%: 24,6 meses – 36,14).

### ***Taxa de Resposta Objetiva***

A ORR foi, na análise em intenção de tratar, de 62% (IC95%: 54,5%-69%).

### ***Sobrevida Livre de Progressão***

A SLP mediana (avaliada por Comité de revisão independente com base nos critérios Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST] version 1.1) foi de 19,4 meses (IC95%: 14,1 meses – 25,0).

### ***Duração da Resposta***

A Duração da Resposta (DOR) mediana foi de 18,2 meses.

### **COMPARAÇÃO INDIRETA – MAIC<sup>3</sup>**

O titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) promoveu a realização de uma análise comparativa indireta entre T-DXd vs. vários comparadores (incluindo lapatinib + capecitabina e trastuzumab + capecitabina).

A fonte de evidência relativamente à eficácia de T-DXd provem dos dados individuais dos doentes avaliados no ensaio DESTINY-Breast01, que é um estudo de braço único, e não é possível contruir redes conectadas e realizar técnicas de comparação indireta ajustadas ancoradas (por exemplo, meta-análises em rede). Neste contexto, foram realizadas técnicas de comparação indireta ajustadas não ancoradas, em particular métodos de comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching adjusted indirect comparisons*, MAIC) e métodos de comparações indiretas ajustadas pelo score de propensão (*propensity score matching*).

A análise comparativa foi realizada vs. um conjunto de comparadores, que incluiu: Várias opções terapêuticas (*standard of care*, SOC) - esta comparação foi realizada por *propensity score matching*; Lapatinib + capecitabina, trastuzumab + capecitabina, T-DM1, tucatinib, neratinib e margetuximab - estas comparações foram realizadas por MAIC.

De forma a identificar e recolher evidência clínica que permitisse comparar por MAIC o T-DXd vs. o conjunto de comparadores definidos (lapatinib + capecitabina, trastuzumab + capecitabina), foi realizada uma revisão sistemática da literatura (*systematic literature review*, SLR).

### ***Revisão Sistemática da Literatura***

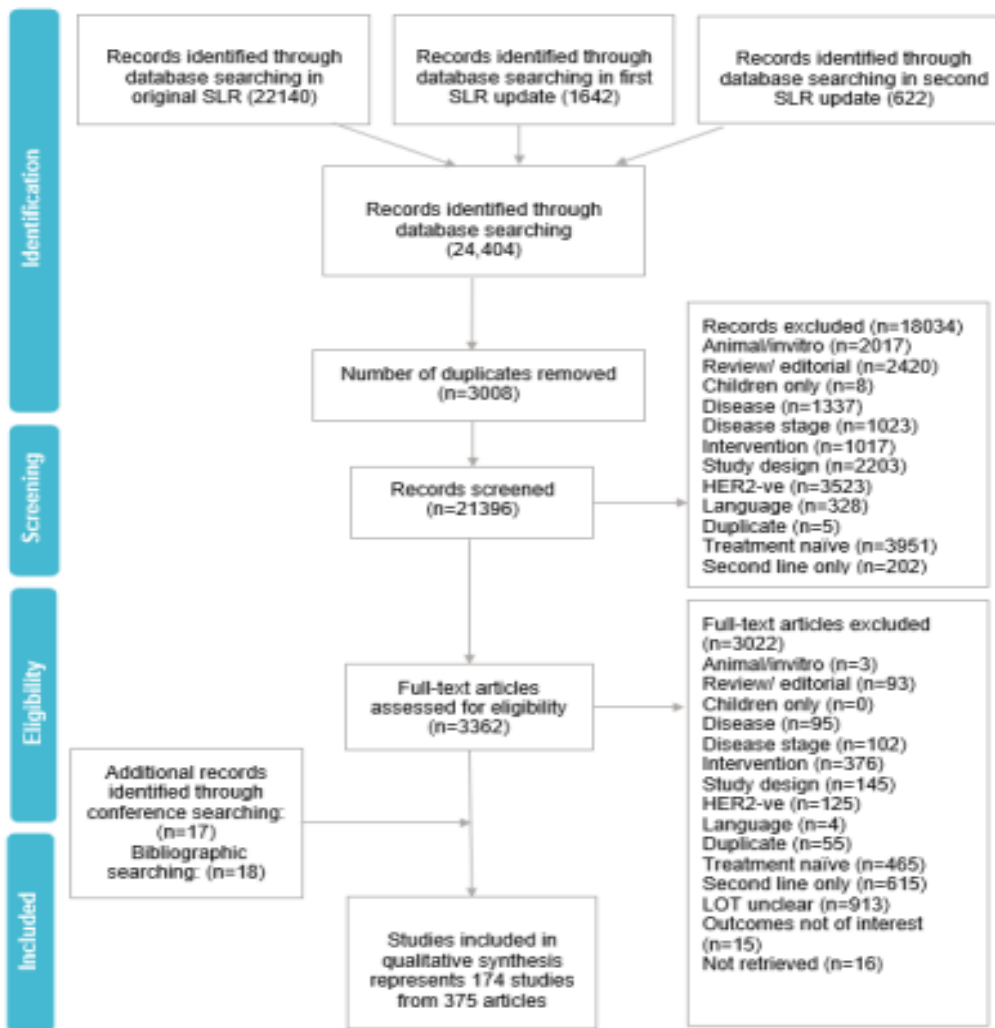
A pesquisa da literatura incluiu as bases de dados Medline, Embase e Cochrane Library (CDSR e CENTRAL), assim como pesquisa manual nos anos mais recentes das principais conferências e congressos da área (American Society of Clinical Oncology, ASCO; European Society for Medical

Enhertu (Trastuzumab deruxtecano)

Oncology, ESMO; European Breast Cancer Conference, EBCC; San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS) e das referências de SLR e meta-análises.

A pesquisa resultou na identificação de 24.404 referências. A SLR foi realizada de acordo com os standards de qualidade exigidos pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

Figura 6 – Fluxograma PRISMA



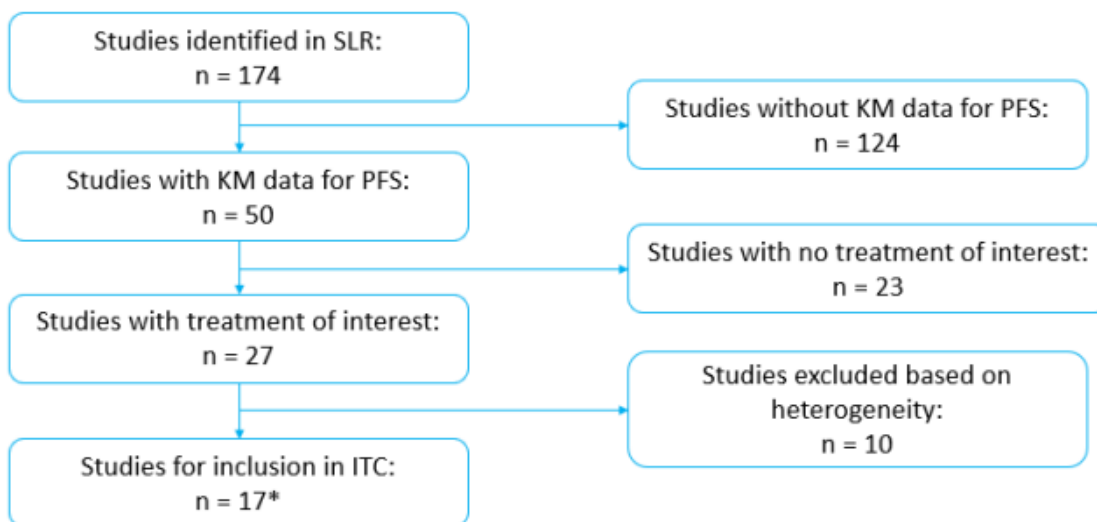
**Key:** PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; RCT, randomized controlled trial; T-DM1, trastuzumab emtansine.

De acordo com os critérios de elegibilidade pré-definidos, foram incluídos na análise qualitativa 174 estudos, dos quais 27 disponibilizavam curvas *Kaplan Meier* (KM) para SLP e correspondiam a estudos que avaliavam os comparadores de interesse na população alvo.

A SLR foi inicialmente realizada em abril 2019, tendo sido atualizada em janeiro de 2020 (primeira atualização), posteriormente em junho de 2020 (segunda atualização) e uma terceira atualização dos resultados da MAIC (versão de 3 de setembro de 2021).

Após avaliação em termos de características clínico-demográficas na *baseline*, desenho do estudo e disponibilidade de resultados, foram selecionados e incluídos 17 estudos na MAIC. Cinco destes ensaios disponibilizaram dados para a comparação vs. lapatinib + capecitabina (*Bian 2014, Cameron 2008/2010, Cetin 2014, Kroep 2010 e Saura 2020*) e dois destes 17 ensaios disponibilizaram dados para a comparação vs. trastuzumab + capecitabina (*Rugo 2019 e Murthy 2020*). No estudo *Rugo 2019*, o braço de tratamento consistiu em trastuzumab + quimioterapia, sendo que a quimioterapia incluiu capecitabina, eribulina, gemcitabina ou vinorelbina.

**Figura 7** – Estudos identificados na RSL



**Key:** ITC, indirect treatment comparison; KM, Kaplan–Meier; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; PFS, progression-free survival; SLR systematic literature review.

**Notes:** \* Includes two studies not from SLR, *Unicancer*<sup>2</sup> and *Saura et al. 2020*.<sup>25</sup>

As MAICs foram realizadas de acordo com as recomendações do NICE *Decision Support Unit Technical Support Document 18*, tendo sido realizadas separadamente para os *outcomes* SLP e SG.

Para serem incluídos na análise, as características clínico-demográficas na baseline dos estudos tinham que ser consideradas suficientemente semelhantes às do ensaio DESTINY-Breast01.



Tabela 8 – Características dos estudos incluídos

Study	Treatment	ITT N	Number of prior lines in advanced/metastatic		Age: median (min, max)	Race: white (%)	ECOG PS = 0 (%)	ECOG PS = 1 (%)	Hormone receptor = positive (%)	Patients with brain metastases (%)	Visceral disease (%)	Patients HER2+ (%)	Prior T-DM1 (%)	Prior pertuzumab (% yes)	MAIC
			Median (min, max)	2/3+ (%)											
<b>T-DXd</b>															
DESTINY-Breast01	T-DXd	184	6 (2, 27)	9.4 / 90.8	55 (28, 96)	55	55	44	53	13	93	100	100	65.8	✓
<b>Capecitabine</b>															
Blum 2001	Capecitabine 1,255 mg/m <sup>2</sup> BID for 14 days in every 21-day cycle	74	NR	33.8 / 66.2	52.5 (SD 11.4)	NR	NR	NR	NR	NR	79.7	NR	NR	NR	✓
Cameron 2008/2010	Capecitabine 2,000 mg/m <sup>2</sup> /day for 14 days in every 21-day cycle	185	NR	18.4 / 81.6	51	NR	58.2	41.8	46.3	NR	78.6	100	100	NR	✓
Fumoleau 2004	Capecitabine 1,250 mg/m <sup>2</sup> BID for 14 days in every 21-day cycle	126	NR	54.8 / 45.2	54	NR	43.7	48.4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	✓
<b>Trastuzumab</b>															
Murthy 2020 <sup>22</sup>	Placebo + trastuzumab 6 mg/kg + capecitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup>	160	3 (1-13)	NR	54	78.1	47.5	52.5	61.9	44.4†	NR	100	100	99.4	✓
Bian 2014 <sup>4</sup>	Trastuzumab 6 mg/kg + chemotherapy	270	NR	67 / 33	56 (NR)	NR	60	40	63	NR	NR	100	92	NR	✓
<b>Lapatinib + capecitabine</b>															
Bian 2014 <sup>4</sup>	Lapatinib 1,250 mg/day + capecitabine 2,000 mg/m <sup>2</sup> /day	56	NR	32 / 48	49 (28, 74)	NR	45	55	45	25	88	100	NR	NR	✓
Cameron 2008/2010 <sup>9, 10</sup>	Lapatinib 1,250 mg/day + capecitabine 2,000 mg/m <sup>2</sup> /day	198 / 207	NR	15 / 85	54 (26, 80)	NR	61	38	49	NR	77	100	NR	NR	✓
Capri 2010 <sup>42</sup>	Lapatinib 1,250 mg/day + capecitabine 2,000 mg/m <sup>2</sup>	4283	NR	NR	52 (21, 86)	82	NR	NR	NR	NR	NR	100	NR	NR	✗
Cetin 2014 <sup>11</sup>	Lapatinib 1,250 mg/day + capecitabine 2,000 mg/m <sup>2</sup> /day	203	NR	27 / 69	48 (25, 82)	NR	31.0	56	58.6	41	NR	100	NR	NR	✓
Crivellari 2012 <sup>43</sup>	Lapatinib 1,250 mg/day + capecitabine 2,000 mg/m <sup>2</sup> /day	68	3 (1, 7)	NR	55 (28, 76)	NR	97	1.5	40	22	81	100	NR	NR	✗
Xie 2020 <sup>36</sup>	Lapatinib 1,250 mg + capecitabine 2,000 mg/m <sup>2</sup>	164	2 (1, 10)	NR	52 (26, 86)	0	NR	NR	52	NR	72	100	NR	NR	✗
Kroep 2010 <sup>16</sup>	Lapatinib 1,250 mg/day + capecitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> BID	83	3 (1, 8)	NR	50 (26, 70)	NR	22	60	51	36	NR	100	NR	NR	✓
Saura 2020 <sup>25</sup>	Lapatinib 1,250 mg OD + capecitabine 2,000 mg/m <sup>2</sup> /day	314	NR	68.5 / 31.5	54 (47-62)	NR	52.2	47.8	59.2	15.9	86.0	100	56.7	NR	✓

Relativamente à avaliação da heterogeneidade entre os estudos quanto ao desenho e disponibilidade de resultados, a maioria são estudos de fase I ou II, existindo 5 ensaios de Fase III. Com exceção de um estudo, todos tiveram um desenho sem ocultação. Relativamente aos dados de SLP, verificou-se que esta foi determinada por um Comité de revisão independente em alguns estudos, enquanto noutros foi determinada de acordo com o investigador. Apenas 11 estudos reportam dados de SG, e apenas 2 estudos reportam dados de TTD.

As covariáveis consideradas no processo de ajustamento compreenderam o número de linhas de tratamento prévio, idade, ECOG PS, status para recetor hormonal, presença de doença visceral e de metástases cerebrais, e tratamento anterior com pertuzumab. A identificação destas covariáveis teve por base os resultados da análise univariada para o *endpoint* e a opinião clínica. Deste conjunto, as variáveis idade, status para o recetor hormonal, número de linhas de tratamento prévio, ECOG PS e metástases viscerais parecem ser prognósticas. Relativamente aos modificadores de efeito de tratamento, esta avaliação não pode ser realizada com base no ensaio DESTINY-Breast01, dado que este é um ensaio de braço único em que todos os doentes foram tratados com T-DXd. Neste contexto, a determinação dos potenciais modificadores de efeito de tratamento foi realizada com base na opinião clínica.

Depois de realizado o procedimento de ajustamento por correspondência e terem sido derivados os pesos, procedeu-se à comparação dos *outcomes* de eficácia entre grupos de tratamento, entretanto balanceados, usando análises que incorporam os pesos derivados. Os dados do comparador foram combinados com os dados ponderados (a cada paciente nos dados dos comparadores foi atribuído um peso de 1), tendo sido estimado um *Hazard Ratio* (HR) a partir destes dados por um modelo de riscos proporcionais de *Cox*, tendo por covariável o tratamento.

Foi avaliada a premissa da proporcionalidade dos HR entre tratamentos em cada ensaio. No caso dos comparadores lapatinib + capecitabina, lapatinib + trastuzumab e T-DM1, foram incluídos mais do que um estudo, pelo que a análise foi realizada vs. cada estudo com estes comparadores e vs. os resultados agregados dos vários estudos (após realização de uma meta-análise ponderada pelo inverso da variância) para cada comparador. Na generalidade, os estudos incluídos nos MAICs foram considerados relativamente semelhantes ao braço T-DXd.

### ***Sobrevida Global***

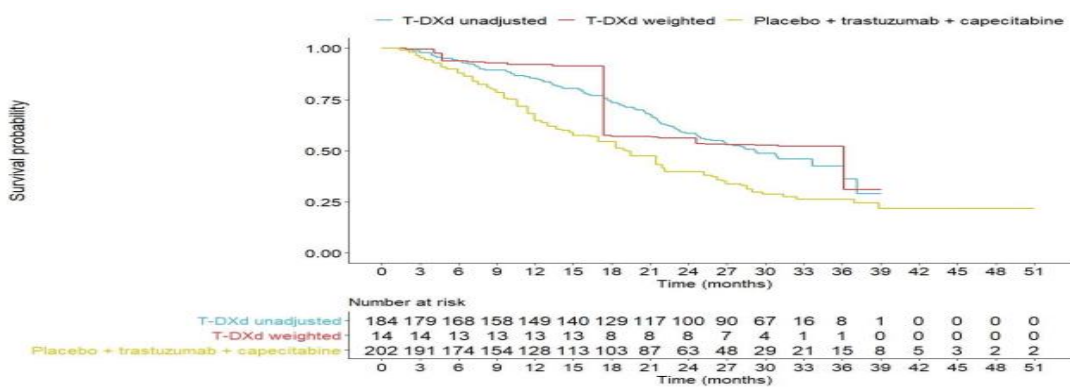
A tabela 9 mostra os resultados comparativos da sobrevida global, mostrando a vantagem do T-DXd.

Tabela 9 – Resultados comparativos para a SG do T-DXd

Comparator	Comparator study	Hazard ratio (95% CI) p-value	
		Unadjusted	Weighted
Trastuzumab + capecitabine	Murthy 2020 (HER2CLIMB) subgroup no BM	NR	NR
	Murthy 2020 (HER2CLIMB) / Curigliano 2021 exc BM covariate	0.58 (0.44, 0.75); < 0.001	0.32 (0.17, 0.59); < 0.001
Lapatinib + capecitabine	Bian 2014	NR	NR
	Cameron 2010	0.48 (0.37, 0.62); < 0.001	0.45 (0.34, 0.59); < 0.001
	Cetin 2014	0.45 (0.35, 0.59); < 0.001	0.37 (0.20, 0.67); < 0.01
	Kroep 2010	0.19 (0.12, 0.30); < 0.001	0.22 (0.06, 0.74); 0.01
	Saura 2020	0.55 (0.43, 0.70); < 0.001	0.24 (0.12, 0.47); < 0.001
	Meta-analysis	NA	0.37 (0.27, 0.51); < 0.001

A figura 8 mostra os resultados da comparação da T-DXd com o trastuzumab + capecitabina para a SG

Figura 8 - Resultados da comparação da T-DXd com o trastuzumab + capecitabina para a SG.

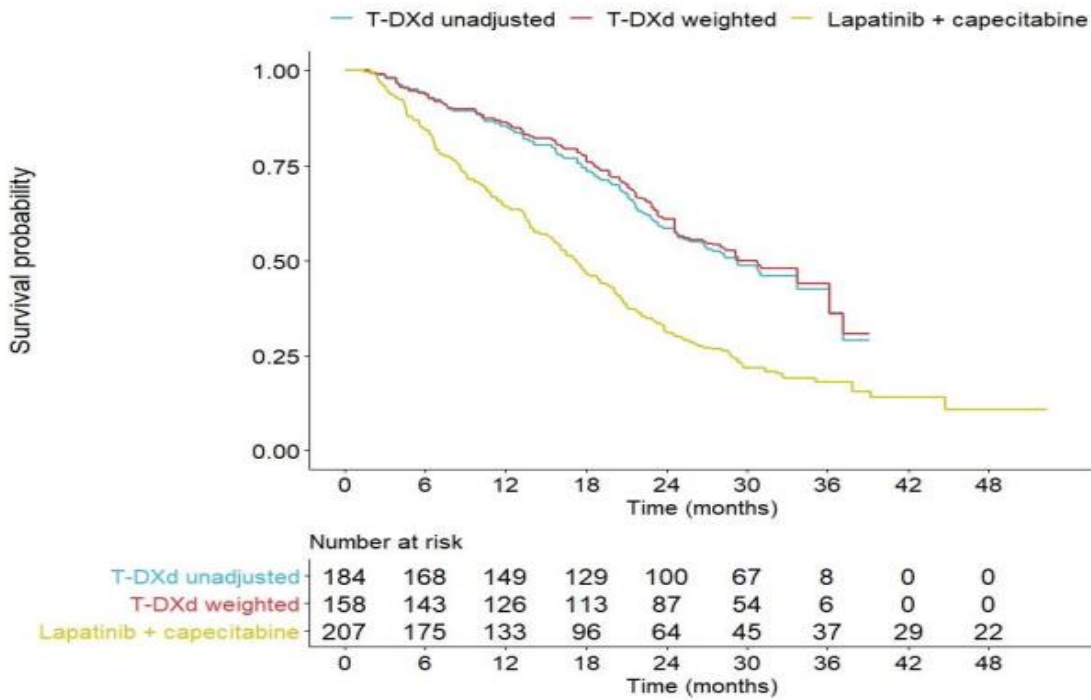


Key: KM, Kaplan–Meier; OS, overall survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecano.

A figura 9 mostra os resultados da comparação da T-DXd com o lapatinib + capecitabina para a SG.

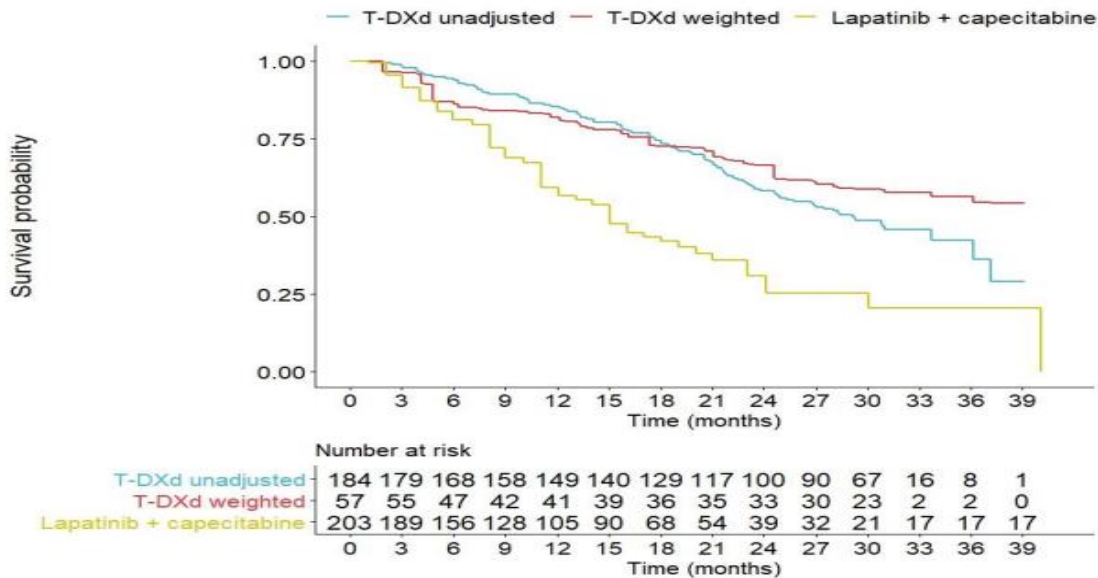
Figura 9 - Resultados da comparação da T-DXd com o lapatinib + capecitabina para a SG.

Figure 55: KM plot of OS – T-DXd (DESTINY-Breast01) vs lapatinib + capecitabine (Cameron 2010)



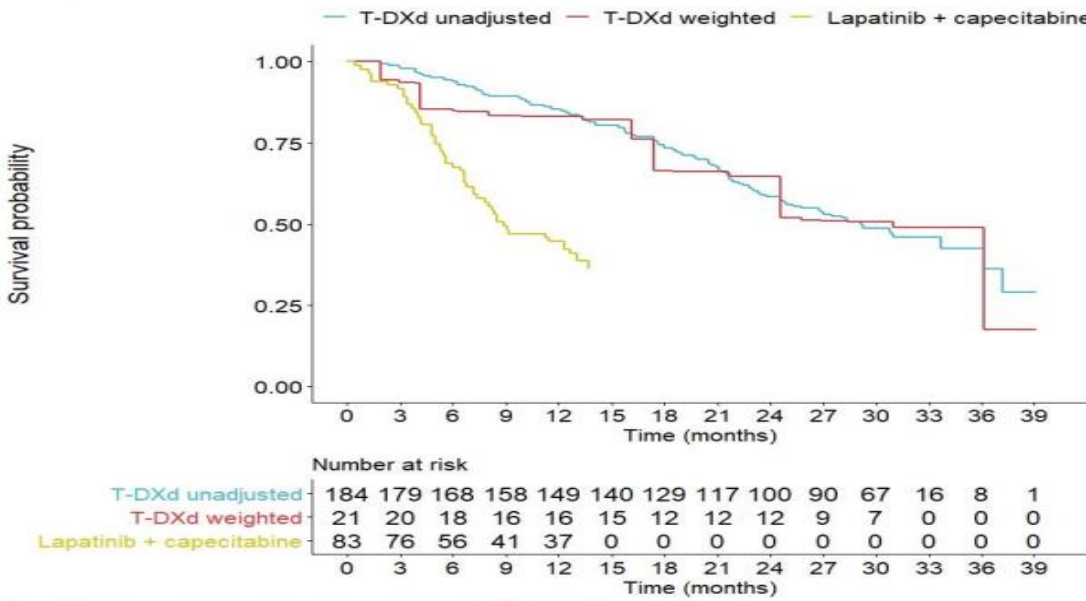
Key: KM, Kaplan–Meier; OS, overall survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecán.

Figure 56: KM plot of OS – T-DXd (DESTINY-Breast01) vs lapatinib + capecitabine (Cetin 2014)



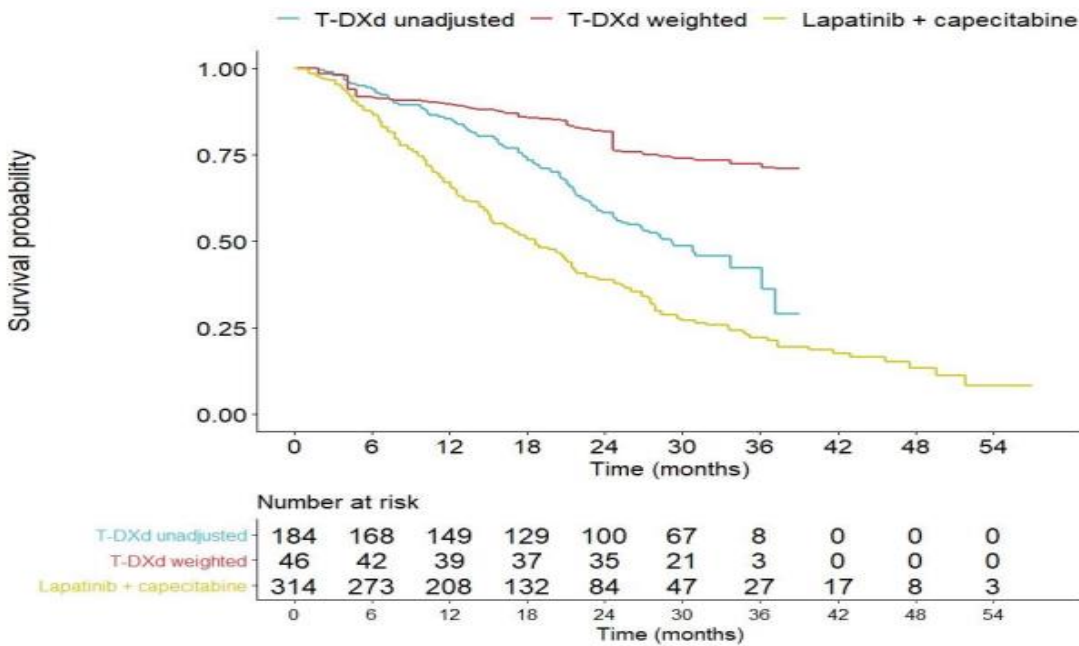
Key: KM, Kaplan–Meier; OS, overall survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecán.

**Figure 57: KM plot of OS – T-DXd (DESTINY-Breast01) vs lapatinib + capecitabine (Kroep 2010)**



**Key:** KM, Kaplan–Meier; OS, overall survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecano.

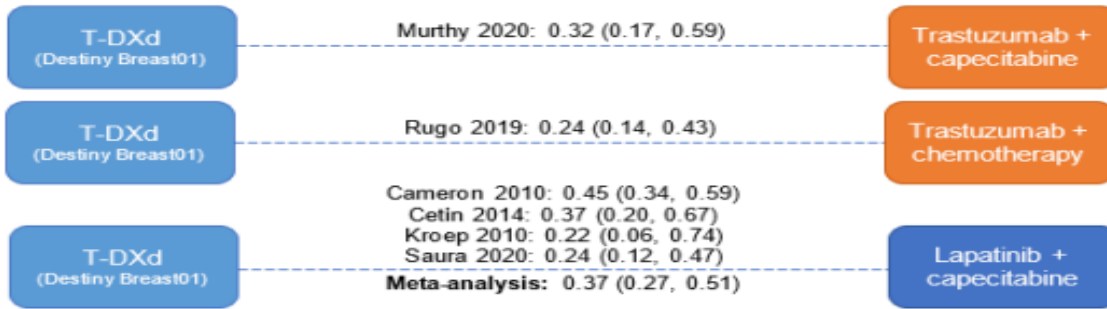
**Figure 58: KM plot of OS – T-DXd (DESTINY-Breast01) vs lapatinib + capecitabine (Saura 2020)**



**Key:** KM, Kaplan–Meier; OS, overall survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecano.

A figura 10 mostra os resultados da análise agrupada comparativa da SG.

Figura 10 - Resultados da análise agrupada comparativa da SG.



Quanto à SG, apenas 4 dos 5 estudos reportaram dados (*Cameron 2010, Cetin 2014, Kroep 2010 e Saura 2020*). Os resultados da análise com ajustamento (tendo como comparador os resultados da meta-análise dos estudos que avaliaram lapatinib + capecitabina) sugerem que T-DXd reduz em cerca de 60% o risco de morte (HR para a OS: 0,37; IC95%: 0,27 a 0,51). Os resultados da análise considerando cada estudo individual que avaliou lapatinib + capecitabina foram consistentes.

Relativamente aos resultados T-DXd vs. trastuzumab + capecitabina, os resultados da análise da SG com ajustamento sugerem que T-DXd reduz em cerca de 70% o risco de morte (HR para a OS: 0,32; IC95%: 0,17 a 0,59).

### ***Sobrevida Livre de Progressão***

A tabela 10 mostra os resultados comparativos da sobrevida livre de progressão, mostrando a vantagem do T-DXd.

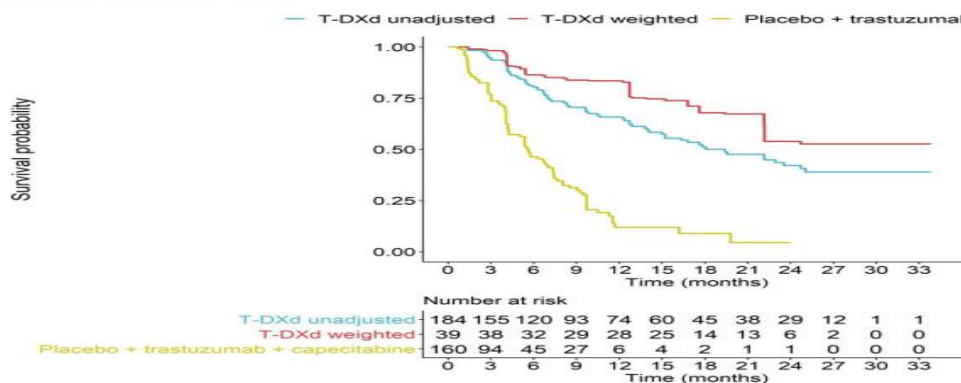
Tabela 10 – Resultados comparativos para a SLP do T-DXd

Comparator	Comparator study	Hazard ratio (95% CI); p-value	
		Unadjusted	Weighted
Trastuzumab + capecitabine	Murthy 2020 (HER2CLIMB) subgroup no BM	0.32 (0.22, 0.46); < 0.001	0.15 (0.08, 0.29); < 0.001
	Murthy 2020 / Curigliano 2021 (HER2CLIMB) exc BM covariate	0.26 (0.19, 0.36); < 0.001	0.18 (0.09, 0.36); < 0.001
Lapaunio + capecitabine	Bian 2014	0.16 (0.13, 0.20); < 0.001	0.16 (0.06, 0.32); < 0.001
	Cameron 2008	PFS: 0.27 (0.21, 0.36); < 0.001 TTP*: 0.29 (0.22, 0.39); < 0.001	PFS: 0.24 (0.17, 0.33); < 0.001 TTP*: 0.26 (0.19, 0.36); < 0.001
	Cetin 2014	0.37 (0.28, 0.48); < 0.001	0.41 (0.23, 0.75); < 0.01
	Kroep 2010	0.17 (0.12, 0.24); < 0.001	0.18 (0.06, 0.56); < 0.01
	Saura 2020	0.23 (0.18, 0.31); < 0.001	0.16 (0.08, 0.29); < 0.001
	Meta-analysis	NA	0.23 (0.16, 0.32); < 0.001

A figura 11 mostra os resultados da comparação da T-DXd com o trastuzumab + capecitabina para a SLP

Figura 11 - Resultados da comparação da T-DXd com o trastuzumab + capecitabina para a SLP.

Figure 30: KM plot of PFS – T-DXd (DESTINY-Breast01) vs placebo + trastuzumab + capecitabine (Murthy 2020)

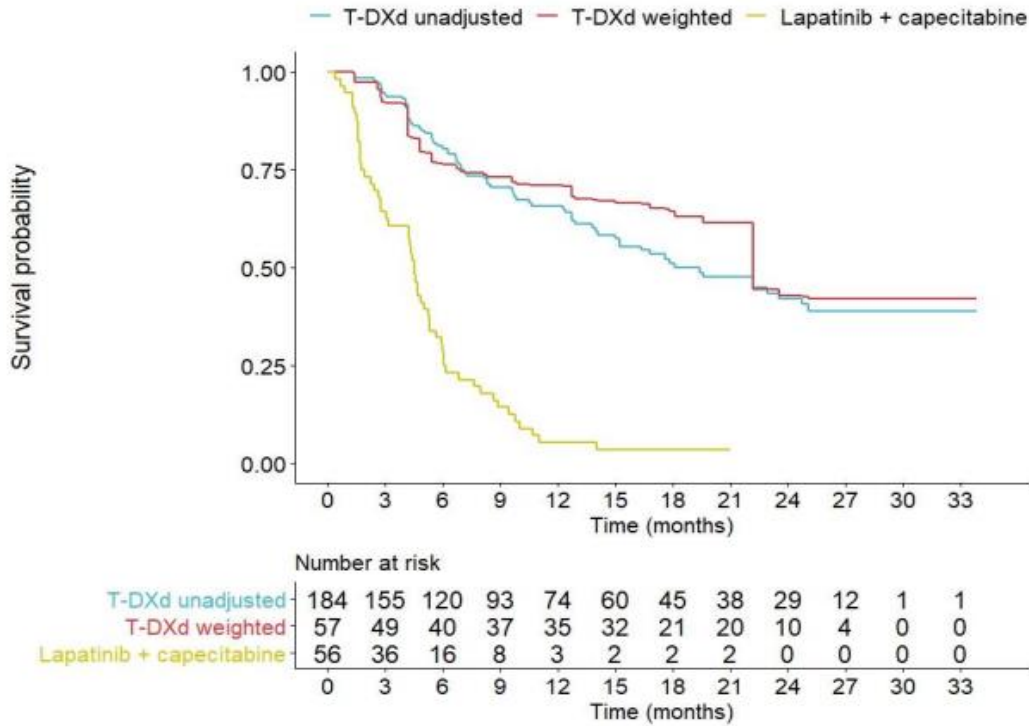


Key: KM, Kaplan–Meier; PFS, progression-free survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecane.

A figura 12 mostra os resultados da comparação da T-DXd com o lapatinib + capecitabina para a SLP.

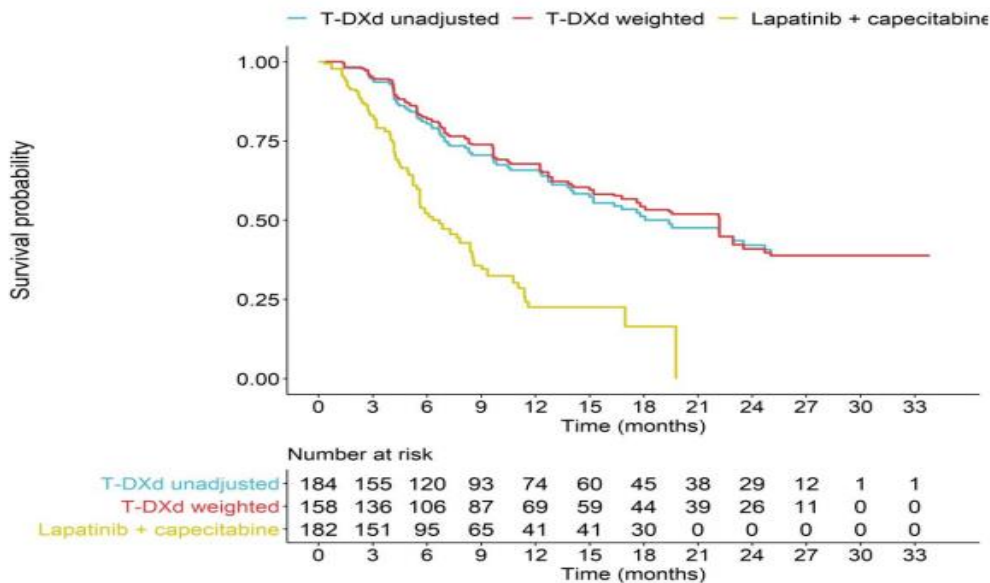
Figura 12 - Resultados da comparação da T-DXd com o lapatinib + capecitabina para a SLP.

**Figure 32: KM plot of PFS – T-DXd (DESTINY-Breast01) vs lapatinib + capecitabine (Bian 2014)**



Key: KM, Kaplan–Meier; PFS, progression-free survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecán.

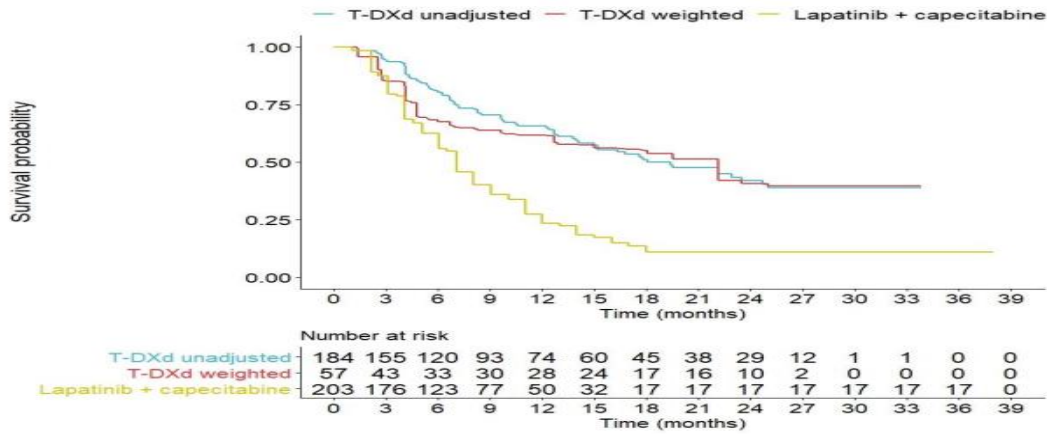
**Figure 33: KM plot of PFS – T-DXd (DESTINY-Breast01) vs lapatinib + capecitabine (Cameron 2008)**



Key: KM, Kaplan–Meier; PFS, progression-free survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecán.

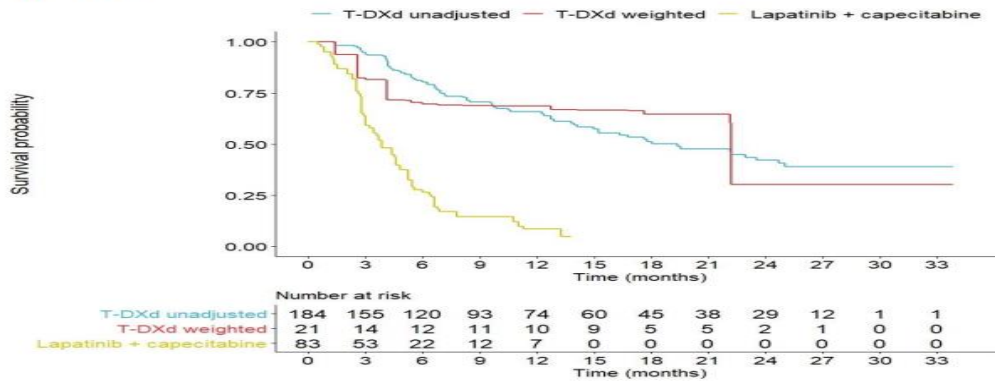


**Figure 35: PFS MAIC results – T-DXd (DESTINY-Breast01) vs lapatinib + capecitabine (Cetin 2014)**



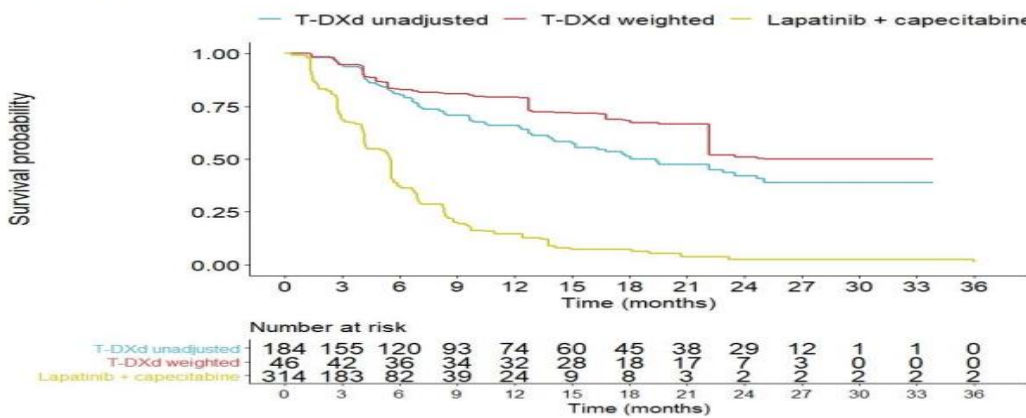
**Key:** KM, Kaplan–Meier; PFS, progression-free survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecano.

**Figure 36: KM plot of PFS – T-DXd (DESTINY-Breast01) vs lapatinib + capecitabine (Kroep 2010)**



**Key:** KM, Kaplan–Meier; PFS, progression-free survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecano.

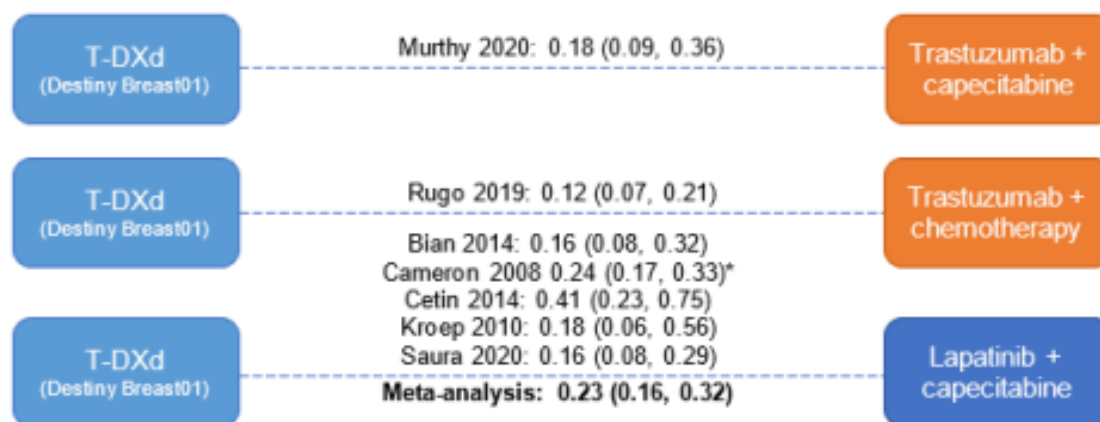
**Figure 37: KM plot of PFS – T-DXd (DESTINY-Breast01) vs lapatinib + capecitabine (Saura 2020)**



**Key:** KM, Kaplan–Meier; PFS, progression-free survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecano.

A figura 13 mostra os resultados da análise agrupada comparativa da SLP.

**Figura 13** - Resultados da análise agrupada comparativa da SLP.



Os resultados da análise com ajustamento (tendo como comparador os resultados da meta-análise dos estudos que avaliaram lapatinib + capecitabina) sugerem que T-DXd reduz em cerca de 80% o risco de progressão (HR para a PFS: 0,23; IC95%: 0,16 a 0,32). Os resultados da análise com ajustamento considerando cada estudo individual que avaliou lapatinib + capecitabina foram consistentes, assim como foram consistentes os resultados das análises com e sem ajustamento.

Quanto a T-DXd vs. trastuzumab + capecitabina, os resultados da análise com ajustamento sugerem que T-DXd reduz em mais de 80% o risco de progressão (HR para a PFS varia entre 0,15 (IC95%: 0,08 a 0,29) e 0,18 (IC95%: 0,09 a 0,36)).

### **Segurança**

As análises de segurança foram descritivas, e a incidência de efeitos adversos (EA) relacionados com o tratamento resumidos por classe de sistema de órgãos, termo preferencial, relação com o tratamento do estudo, e gravidade para cada parte/grupo de dosagem. A análise primária foi realizada quando todos os doentes que receberam T-DXd na dose RP2D nas Partes 1 e 2 tivessem  $\geq 6$  meses de seguimento ou tivessem abandonado o ensaio. Os dados de segurança referem-se ao grupo de 184 doentes que receberam a dose R2PD de 5,4 mg/kg, à 1ª data de cut-off (agosto 2019).

Globalmente, 99,5% dos doentes referiram pelo menos um EA, sendo todos considerados como relacionadas com o tratamento, 57,1% foram de Grau 3 ou superior.

Foram notificados EA graves em 22,8% dos doentes, com EA graves relacionadas com o medicamento em 12,5% dos doentes. Como resultado de um EA, 35,3% e 23,4% dos doentes tiveram suspensão ou redução da dose, respetivamente, e 15,2% descontinuaram o tratamento.

Os EA que levaram a descontinuação em  $\geq 2$  doentes incluíram pneumonite (n = 11) e doença pulmonar intersticial (DPI) (n = 5).

Os EA mais frequentes em doentes a receber 5,4 mg/kg foram: náuseas (77,7%), fadiga (49,5%), alopecia (48,4%), vômitos (45,7%), obstipação (35,9%), diminuição da contagem de neutrófilos (34,8%), diminuição de apetite (31,0%), anemia (29,9%), diarreia (29,3%) e diminuição da contagem de glóbulos brancos (21,2%).

Entre os doentes que receberam a dose RP2D, ocorreram 25 mortes, incluindo sete durante o tratamento como resultado de progressão da doença (n = 3) ou devido a efeitos adversos (choque hemorrágico, deterioração da saúde física geral, pneumonia e falência de órgãos aguda num doente cada). Durante o seguimento de sobrevivência (47 dias depois do final do tratamento), ocorreram 18 das 25 mortes, duas das quais foram causadas por eventos associados com doença pulmonar intersticial que começaram durante o tratamento, enquanto as restantes 16 mortes foram consideradas pelo investigador como não relacionadas com T-DXd.

Os EA de particular interesse incluem uma diminuição na LVEF e DPI. Ocorreu diminuição na LVEF em três doentes (1,6%; dois de Grau 2 e um de Grau 3 [no último doente, a LVEF foi  $> 55\%$  durante o tratamento]); todos os doentes foram assintomáticos e tinham recuperado após suspensão do tratamento do estudo. Não foram notificados eventos de insuficiência cardíaca associados com a diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF), nenhum dos doentes apresentou LVEF inferior a 40% ou uma diminuição desde a linha de base de 20% ou mais em qualquer momento de avaliação, e nenhum dos doentes descontinuou o tratamento devido a uma diminuição na LVEF.

De uma forma geral o perfil de segurança do T-DXd foi consistente com o previamente reportado, continuando a demonstrar um perfil de segurança geralmente tolerável, com poucos doentes a descontinuar tratamento relacionados com efeitos adversos, com um tratamento mais prolongado. No

entanto, a DPI é um importante risco identificado para os doentes tratados com T-DXd, tendo-se observado resultados fatais.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### ***Sobrevida Global***

Os resultados da MAIC com ajustamento (tendo como comparador os resultados da meta-análise dos estudos que avaliaram lapatinib + capecitabina) sugerem que T-DXd reduz em cerca de 60% o risco de morte (HR para a OS: 0,37; IC95%: 0,27 a 0,51). Os resultados da análise considerando cada estudo individual que avaliou lapatinib + capecitabina foram consistentes.

Relativamente aos resultados T-DXd vs. trastuzumab + capecitabina, os resultados da análise da SG com ajustamento sugerem que T-DXd reduz em cerca de 70% o risco de morte (HR para a OS: 0,32; IC95%: 0,17 a 0,59).

Assim, o T-DXd apresentou evidência de valor terapêutico acrescentado relativamente ao trastuzumab + capecitabina e lapatinib + capecitabina no outcome sobrevida global.

### ***Qualidade de Vida***

Não existem dados comparativos disponíveis.

### ***Sobrevida Livre de Progressão***

Os resultados da MAIC com ajustamento (tendo como comparador os resultados da meta-análise dos estudos que avaliaram lapatinib + capecitabina) sugerem que T-DXd reduz em cerca de 80% o risco de progressão (HR para a PFS: 0,23; IC95%: 0,16 a 0,32). Os resultados da análise com ajustamento considerando cada estudo individual que avaliou lapatinib + capecitabina foram consistentes, assim como foram consistentes os resultados das análises com e sem ajustamento.

Quanto a T-DXd vs. trastuzumab + capecitabina, os resultados da análise com ajustamento sugerem que T-DXd reduz em mais de 80% o risco de progressão (HR para a PFS varia entre 0,15 (IC95%: 0,08 a 0,29) e 0,18 (IC95%: 0,09 a 0,36)).

Assim, o T-DXd apresentou evidência de valor terapêutico acrescentado relativamente ao trastuzumab + capecitabina e lapatinib + capecitabina no outcome sobrevida livre de progressão.

Enhertu (Trastuzumab deruxtecano)

### *Taxa de resposta*

Não existem dados comparativos disponíveis.

### *Duração da resposta*

Não existem dados comparativos disponíveis.

### *Resultados de segurança*

Não existem dados comparativos disponíveis.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência é muito baixa, uma vez que se baseia numa análise comparativa de MAIC, não ancorada, dado o medicamento em avaliação apenas possuir um estudo de fase 2 de braço único para a análise comparativa.

Apesar da qualidade muito baixa da evidencia submetida, a mesma é considerada ser aceitável dado tratar-se de uma indicação em que as opções terapêuticas disponíveis possuem resultados limitados.

A qualidade da evidência não permite tirar conclusões da magnitude do efeito conseguido, pelo que se classifica como não quantificável.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de trastuzumab deruxtecano “em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam dois ou mais regimes anteriores anti-HER2”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de trastuzumab deruxtecano em comparação com a utilização de trastuzumab + capecitabina e lapatinib + capecitabina.

Observou-se que a empresa apresentou como evidência o estudo DESTINY-Breast01<sup>2</sup> estudo aberto e multicêntrico de Fase II, de braço único, que avaliou o tratamento com T-DXd em doentes com CM HER2+ irressecável e/ou metastático, previamente tratados com trastuzumab emtansina (T-DM1).

Salienta-se que no estudo DESTINY-Breast01 apresenta dados de braço único, não comparativo, sendo os seus resultados utilizados na MAIC comparativa com trastuzumab + capecitabina e lapatinib + capecitabina.

Na MAIC os resultados da meta-análise dos estudos que avaliaram lapatinib + capecitabina) sugerem que T-DXd reduz em cerca de 60% o risco de morte (HR para a OS: 0,37; IC95%: 0,27 a 0,51) e relativamente aos resultados T-DXd vs. trastuzumab + capecitabina, os resultados da análise da SG com ajustamento sugerem que T-DXd reduz em cerca de 70% o risco de morte (HR para a OS: 0,32; IC95%: 0,17 a 0,59).

Na MAIC o T-DXd apresentou ainda benefício na sobrevida livre de progressão. Não existem dados comparativos de outros outcomes de eficácia ou segurança.

Considerou-se que no estudo DESTINY-Breast01 os problemas de segurança foram considerados aceitáveis.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de trastuzumab deruxtecano “em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam dois ou mais regimes anteriores anti-HER2”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de trastuzumab deruxtecano em comparação com a utilização de trastuzumab + capecitabina e lapatinib + capecitabina.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do trastuzumab deruxtecano em comparação com a utilização de trastuzumab + capecitabina e lapatinib + capecitabina nos doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam dois ou mais regimes anteriores anti-HER2.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- o Na MAIC os resultados da meta-análise dos estudos que avaliaram lapatinib + capecitabina) sugerem que T-DXd reduz em cerca de 60% o risco de morte (HR para a OS: 0,37; IC95%: 0,27 a 0,51) e relativamente aos resultados T-DXd vs. trastuzumab + capecitabina, os resultados da análise da SG com ajustamento sugerem que T-DXd reduz em cerca de 70% o risco de morte (HR para a OS: 0,32; IC95%: 0,17 a 0,59). Na MAIC o T-DXd apresentou ainda benefício na sobrevida livre de progressão. Não existem dados comparativos de outros outcomes de eficácia ou segurança.
- o No estudo DESTINY-Breast01 os problemas de segurança foram considerados aceitáveis.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento trastuzumab deruxtecano (T-DXd) na indicação de tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam dois ou mais regimes anteriores anti-HER2.

Os comparadores considerados foram lapatinib + capecitabina (lap+cap) e trastuzumab + capecitabina (tras+cap), estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS.

A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população do estudo DESTINY-Breast01 e está conforme a população definida pela avaliação farmacoterapêutica.

A perspetiva dos custos adotada no caso de referência é a do Serviço Nacional de Saúde. O horizonte temporal corresponde ao tempo de vida restante dos doentes (30 anos). A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada (partSA), com três estadios de saúde mutuamente exclusivos: sobrevivência Livre de Progressão (PFS), sobrevivência Pósprogressão (PPS) e estágio absorvente “Morte”.

Resultados de MAICs não ancoradas para OS sugeriram que T-DXd aumenta a sobrevivência vs lap+cap (HR ajustado para a OS: 0,37; IC95%: 0,27 a 0,51) e vs tras+cap (HR ajustado para a OS: 0,32; IC95%: 0,17 a 0,59).

Resultados de MAICs não ancoradas para PFS sugeriram que T-DXd apresenta benefícios na sobrevida livre de progressão vs lap+cap (HR ajustado para a PFS: 0,23; IC95%: 0,16 a 0,32) e vs tras+cap (HR ajustado para a PFS varia entre 0,15 (IC95%: 0,08 a 0,29) e 0,18 (IC95%: 0,09 a 0,36)).

A KM para OS de T-DXd foi extrapolada via modelos de sobrevivência paramétricos. A função escolhida para modelar os dados de OS foi a Log-logística, existindo no entanto muita incerteza na extrapolação destas curvas. Estimativas de OS para os comparadores do modelo foram geradas aplicando HRs inversos (provenientes das MAICs) à curva T-DXd.

A KM para PFS de T-DXd foi extrapolada via modelos de sobrevivência paramétricos. A função escolhida para modelar os dados de PFS foi a Log-normal, existindo também muita incerteza na sua extrapolação temporal. Estimativas de PFS para os comparadores do modelo foram geradas aplicando HRs inversos (provenientes das MAICs) à curva T-DXd.

Após modelação via análise de sobrevivência (curva Log-normal) ao data-cut anterior de DESTINYBreast01, o tempo mediano estimado até descontinuação de tratamento foi de 10,35 meses.



O modelo considerou os eventos adversos (EA) de grau 3+ que apresentaram uma incidência superior ou igual a 5%. A incidência no braço T-DXd, bem como a duração média dos EA, foi obtida com base no ensaio DESTINYBreast01 e opinião clínica. Para os comparadores, os EAs de grau 3+ foram retirados de fontes da literatura (Saura et al. (2020) para o braço lap+cap e Murthy et al. (2020) para o braço tras+cap).

O ensaio clínico pivotal DESTINY-Breast01 não recolheu informação sobre a qualidade de vida. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura de estudos (detalhes não facultados) de utilidade em doentes com cancro da mama HER2+ metastizado em 3L ou posterior.

Os dados de qualidade de vida utilizados no modelo foram eliciados numa população que não a população portuguesa, i.e. via estudo Lloyd et al. (2006) de amostra pequena de “público geral” (100 indivíduos) do Reino Unido. Em análise de sensibilidade, consideraram os dados de utilidade de um estudo realizado em Portugal (Dimitrovavá et al. 2022) com doentes com cancro na mama que não corresponde a população de interesse.

O estudo não considera as desutilidades associadas à ocorrência de reações adversas, beneficiando o braço T-DXd.

Foram consideradas as seguintes categorias de custos: custos de tratamento; custo com gestão da doença; custos de fim de vida e relacionados com efeitos adversos.

O consumo de recursos para acompanhamento dos doentes foi baseado nos dados eliciados junto de um painel de peritos, realizado em 2019, no âmbito de outro estudo.

Os custos considerados no modelo são relevantes para a análise e consistentes com perspectiva adotada. A análise de caso base não considera no entanto o desperdício na administração dos medicamentos.

O cálculo dos custos está de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS e os RCMs dos medicamentos (posologias, ciclos de tratamento, duração de tratamento).

Uma análise incremental entre com todos os comparadores não foi apresentada, pelo que os resultados de custo-efetividade são apresentados para cada comparação individualmente.

Os ganhos relativos em saúde concentram-se nos estadios livre de progressão (subestadios “PFS on treatment” e “PFS off treatment”). Os custos com medicamentos representam a maior fatia de custos

em ambas as comparações. As diferenças de custos com tratamento, representam cerca de 95% da diferença de custos entre braços nas duas comparações.

As análises de sensibilidade e de cenário mostraram robustez limitada dos resultados. A análise determinística indica que o OS e os valores de utilidade são as principais fontes de incerteza para ambas as comparações. Os resultados da análise probabilística não diferem consideravelmente dos resultados da análise determinística.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão, concluindo que o tratamento não é custo-efetivo no contexto português. Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos: Os resultados de custo-efetividade apresentam forte incerteza, associada em particular à baixa qualidade dos dados de eficácia (e, conseqüentemente, as extrapolações implementadas) e de qualidade de vida. A qualidade da evidência foi considerada muito baixa pela CE-CATS, pelo facto de se basear numa análise comparativa de MAIC, não ancorada, dado o medicamento em avaliação apenas ter sido avaliado um estudo clínico de fase II de braço único.

## 11. Conclusões

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

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

## 12. Referências bibliográficas

Rocha P, Nunes H. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Enhertu). INFARMED IP. 31 de outubro de 2021.

Clinical Study Report estudo DESTINY-Breast01.

Relatório da MAIC submetida pela empresa.

Dossier de Valor Terapêutico de Enhertu (Trastuzumab Deruxtecano (T-DXd)) no Cancro da Mama Metastizado, AstraZeneca, Junho 2021.