

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

IMFINZI (DURVALUMAB)

Tratamento, em monoterapia, do cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) irressecável, localmente avançado em adultos cujos tumores expressam PD-L1 em $\geq 1\%$ das células do tumor e cuja doença não progrediu após quimiorradioterapia baseada em platina.

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

03 DE OUTUBRO DE 2019

Imfinzi (durvalumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 27/09/2019

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): durvalumab

Nome do medicamento: Imfinzi

Apresentações: *Frasco para injetáveis de 10 ml, concentrado para solução para perfusão, doseado a 50 mg/ml, nº registo 5759675; Frasco para injetáveis de 2,4 ml, concentrado para solução para perfusão, doseado a 50 mg/ml, nº registo 5759709*

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Imfinzi (durvalumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público no tratamento, em monoterapia, do cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) irressecável, localmente avançado em adultos cujos tumores expressam PD-L1 em $\geq 1\%$ das células do tumor e cuja doença não progrediu após quimiorradioterapia baseada em platina.

Face ao comparador melhores tratamentos de suporte o medicamento Imfinzi (durvalumab) apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado *major*;

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Imfinzi no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do pulmão é a doença oncológica mais diagnosticada em todo o mundo (excluindo as neoplasias cutâneas não-melanocíticas) e a principal causa de morte por doença oncológica.

É diagnosticado sobretudo após os 65 anos de idade, sendo a idade mediana de diagnóstico próxima dos 70 anos. O tabaco é ainda o principal fator de risco, causando 85 a 90% dos casos de cancro do pulmão. Em países que implementaram medidas antitabágicas eficazes, a incidência de novos casos de cancro do pulmão está a diminuir sobretudo no sexo masculino (assistindo-se a uma diminuição da incidência do carcinoma de tipo escamoso) e atingiu um planalto nas mulheres. Em Portugal assiste-se ainda ao aumento do número de novos casos no sexo feminino. Um estudo, realizado no Norte do País revelou que a maioria dos casos de cancro do pulmão em Portugal são diagnosticados em estadios avançados (25,2% dos doentes foram diagnosticados no estadio 3B e 48,6% no estadio IV) e que 22,9% dos doentes não tinham performance status para qualquer tratamento na altura do diagnóstico.

Doentes com CPCNP irressecável, localmente avançado (estadio III) e bom *performance status*, são habitualmente tratados com quimiorradioterapia baseada em platina. No entanto, a maioria dos doentes progride após este tratamento. A sobrevivência global aos 5 anos é estimada em 15 a 30%, o que corresponde a uma sobrevivência média de 28 meses. Até agora, nenhum tratamento sistémico de consolidação demonstrou ser eficaz no controlo da progressão da doença após quimiorradioterapia definitiva baseada em platina, em doentes com doença estável após este tratamento.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O durvalumab é um anticorpo monoclonal kapa (IgG1) da imunoglobulina G1, totalmente humano, que bloqueia seletivamente a interação de PD-L1 com PD-1 e CD80 (B7.1). O bloqueio seletivo das interações PD- L1 / PD-1 e PD-L1 / CD80 aumenta as respostas imunes anti-tumorais¹.

Não há nenhum medicamento aprovado para uso em doentes com CPNPC cujo tumor não progrediu após quimiorradioterapia baseada em platina.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: População e comparadores selecionados

Subpopulação	Intervenção	Comparador
CPCNP irressecável, localmente avançado em adultos cujos tumores expressam PD-L1 em $\geq 1\%$ das células do tumor e cuja doença não progrediu após quimiorradioterapia baseada em platina	Durvalumab	Melhores tratamentos de suporte

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

Tabela 2: *Outcomes* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de Eficácia	
Sobrevivência global	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	importante
Taxa de resposta	Importante
Qualidade de vida	Crítico
Sintomas relacionados com a doença	Crítico
Medidas de Segurança	
Eventos adversos graves	Crítico
Eventos adversos	Importante
Abandono do estudo por toxicidade	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O estudo PACIFIC é um ensaio clínico de fase III multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação e controlado por placebo e que comparou durvalumab em terapêutica de manutenção em comparação com placebo em doentes com CPCNP irressecável, localmente avançado e cuja doença não progrediu após quimiorradioterapia baseada em platina.

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com idade ≥ 18 anos, com CPCNP irressecável, localmente avançado e cuja doença não progrediu após quimiorradioterapia baseada em platina.

Foram excluídos doentes com exposição previa a anti-PD-L1, participação num ensaio clínico recebendo o fármaco investigado nas últimas 4 semanas, antecedentes pessoais de imunodeficiência ou de doença auto-imune, infeção não controlada, toxicidade grau 2 ou mais, pneumonite por QT previa.

Desenho do estudo

Os doentes foram aleatorizados numa razão 2:1 para tratamento com durvalumab como terapia de consolidação na dose de 10 mg por quilograma de peso a cada 2 semanas até 12 meses ou placebo. A aleatorização foi estratificada (idade \geq vs. $<$ 65anos, sexo, fumador atual ou ex-fumador vs. nunca fumador).

Imfinzi (durvalumab)

Outcomes

Outcome primário: Sobrevida livre de progressão (SLP) e Sobrevida global.

Outcomes secundários: SLP 12 e 18 meses, taxa de resposta objetiva, qualidade de vida relacionada com a saúde, tempo até à morte ou metástases distantes (TTDM), sobrevivência global 24 (OS24, Avaliação de sintomas e da qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS) em doentes tratados com durvalumab face a placebo, através de questionários preenchidos pelos doentes, Ocorrência de EA, reações adversas graves.

Análise estatística

Foram planeadas 2 análises do estudo: *cutoff* para a primeira análise aproximadamente 36 meses após aleatorização, quando são esperados 458 eventos de SLP; Segundo *cutoff* aproximadamente aos 62 meses após aleatorização, quando são esperados 491 eventos de SG.

Foram também planeadas duas análises interinas adicionais quando tivessem ocorrido aproximadamente 285 e 393 mortes que serão avaliadas por um Comité Independente de Monitorização de Dados.

Fluxo dos doentes no estudo

Foram incluídos 713 doentes no estudo. No total dos 713 doentes aleatorizados, 476 doentes do braço de tratamento com durvalumab e 237 doentes do braço controlo. As perdas para follow-up não foram significativas pelo número de doentes incluídos nas análises.

Características basais

A tabela 3 mostra que as características basais dos doentes do estudo. Existe um equilíbrio relativamente aos determinantes de prognóstico dos grupos.

Imfinzi (durvalumab)

Tabela 3 – Características basais dos doentes do estudo.

Characteristic	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)	Total (N=713)
Age — yr			
Median	64	64	64
Range	31–84	23–90	23–90
Sex — no. (%)			
Male	334 (70.2)	166 (70.0)	500 (70.1)
Female	142 (29.8)	71 (30.0)	213 (29.9)
Race — no. (%)†			
White	337 (70.8)	157 (66.2)	494 (69.3)
Black	12 (2.5)	2 (0.8)	14 (2.0)
Asian	120 (25.2)	72 (30.4)	192 (26.9)
Disease stage — no. (%)			
IIIA	252 (52.9)	125 (52.7)	377 (52.9)
IIIB	212 (44.5)	107 (45.1)	319 (44.7)
Other‡	12 (2.5)	5 (2.1)	17 (2.4)
WHO performance-status score — no. (%)§			
0	234 (49.2)	114 (48.1)	348 (48.8)
1	240 (50.4)	122 (51.5)	362 (50.8)
Tumor histologic type — no. (%)			
Squamous	224 (47.1)	102 (43.0)	326 (45.7)
Nonsquamous	252 (52.9)	135 (57.0)	387 (54.3)
Smoking status — no. (%)			
Current smoker	79 (16.6)	38 (16.0)	117 (16.4)
Former smoker	354 (74.4)	178 (75.1)	532 (74.6)
Never smoked	43 (9.0)	21 (8.9)	64 (9.0)
Previous radiotherapy — no. (%)¶			
<54 Gy	3 (0.6)	0	3 (0.4)
≥54 to ≤66 Gy	442 (92.9)	217 (91.6)	659 (92.4)
>66 to ≤74 Gy	30 (6.3)	19 (8.0)	49 (6.9)
Previous chemotherapy — no. (%)			
Induction	123 (25.8)	68 (28.7)	191 (26.8)
Concurrent with radiation therapy	475 (99.8)	236 (99.6)	711 (99.7)
Best response to previous chemoradiotherapy — no. (%)			
Complete response	9 (1.9)	7 (3.0)	16 (2.2)
Partial response	232 (48.7)	111 (46.8)	343 (48.1)
Stable disease	222 (46.6)	114 (48.1)	336 (47.1)

Resultados

A tabela 4 mostra os resultados do estudo de que foram publicados como resultado das análises interinas.

Tabela 4 – Resultados da análise dos *outcomes* do estudo PACIFIC.

Outcomes	Nível	Antónia, 2017	Antónia, 2018
Sobrevida Global	Crítico	-	12M - D - 83.1% (79.4 - 86.2) P - 75.3% (69.2 - 80.4) 24M - D - 66.3% (61.7 - 70.4) P - 55.6% (48.9 - 61.8) Strat. HR - 0.68 (99.73% CI,

Imfinzi (durvalumab)

<i>Outcomes</i>	Nível	Antónia, 2017	Antónia, 2018
			0.47 - 0.997; P = 0.0025)
Sintomas relacionados com doença	Crítico	-	-
Qualidade de vida	Crítico	-	-
Sobrevida livre de progressão	Importante	D - 16.8 M (13.0 - 18.1) P - 5.6 M (4.6 - 7.8) Strat. HR - 0.52 (0.42 - 0.65)	D - 17.2 M (13.1 - 23.9) P - 5.6 M (4.6 - 7.7) Strat. HR - 0.51 (0.41 - 0.63)
Taxa de resposta	Importante	D - 28.4% P - 16.0%	D 30.0% (25.8 - 34.5) P 17.8% (13.0 - 23.6)
Taxa de eventos adversos graves	Crítico	D -29.9% P - 26.1% Pneumonia - D 4.4% P - 3.8%	D -30,5% P - 26,1% Pneumonia D - 4.4% P - 3.8% Morte por EA D - 4.4% P - 6.4%,
Taxa de eventos adversos	Importante	D - 96,8% P - 94,9% EA relevantes com necessidade de tratamento D - 42.1% P - 17.1% EA imuno-mediados D - 24.2% P -8.1%	D - 96,8% P - 94,9%
Taxa de interrupção do estudo por eventos adversos	Crítico	D - 15.4% P - 9,8%	D -15.4% P - 9,8%, pneumonia D - 1,1% P - 1,3% pneumonite rádica D - 1,3% P - 1,3% pneumonite - D - 4,8% P - 2,6%

Nas análises publicadas não existe uma análise à evolução da qualidade de vida. No dossier de valor terapêutico acrescentado enviado pela empresa existe uma análise desta variável tendo a adesão ao preenchimento dos questionários sido muito elevada e semelhante entre os grupos de tratamento (aproximadamente 83% para doentes a receber durvalumab e 85% para doentes a receber placebo) até à semana 48 (a partir da semana 60 a taxa de adesão caiu para <65%). Não foram observadas diferenças nas pontuações da qualidade de vida entre os grupos de tratamento durvalumab e placebo na linha de base.

O estudo foi interrompido precocemente na segunda análise interina.

Imfinzi (durvalumab)

Análise do subgrupo de doentes com PD-L1 $\geq 1\%$

Uma vez que esta população não correspondia completamente à população para a qual a empresa fez o pedido de aprovação de uso do medicamento (apenas doentes cujo tumor expressasse PD-L1 $>1\%$ das células), foi necessário um pedido de elementos adicionais para que os resultados se cingissem apenas a este subgrupo.

No âmbito do processo de registo da EMA, foi realizada uma análise de subgrupos *post hoc* exploratória para avaliar a eficácia do tratamento com durvalumab nos doentes com PD-L1 $<1\%$. Com base nesta análise, durvalumab foi apenas aprovado para tratamento de doentes com expressão de PD-L1 tumoral $\geq 1\%$.

Uma vez que a colheita de tecido e a determinação da expressão de PD-L1 não era obrigatória para inclusão dos doentes no estudo PACIFIC, a determinação retrospectiva da expressão tumoral de PD-L1 só foi possível em 451 (63%) doentes dos 713 incluídos no estudo. Desses, 303 (42%) apresentavam expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ e 148 (21%) apresentavam expressão de PD-L1 $<1\%$. Não foi possível determinar a expressão tumoral de PD-L1 em 37% dos doentes incluídos no estudo.

No braço tratado com durvalumab (n=476), 44.6% dos doentes apresentavam expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ e 18.8% apresentavam expressão de PD-L1 $< 1\%$. No braço tratado com placebo (n=237), 38.4% dos doentes apresentavam expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ e 24.5% apresentavam expressão de PD-L1 $< 1\%$. A expressão de PD-L1 não foi um fator de estratificação na randomização, por isso as características dos doentes poderão não ser equilibradas nos diversos grupos de expressão de PD-L1, nos dois braços do estudo. Para além disso, o número de doentes e eventos em cada subgrupo é limitado e a análise estatística não foi planeada.

Medidas de eficácia

No PD-L1 $\geq 1\%$, a OS mediana não foi alcançada (NR) para durvalumab comparado com 29,1 meses para placebo + MTS (HR=0,53, IC 95%: 0,36, 0,77). O tratamento com durvalumab no subgrupo de doentes com expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ não revelou diferenças significativas na saúde global/funcionamento físico comparado com placebo.

Em doentes com PD-L1 $\geq 1\%$, a PFS mediana foi de 17,8 para durvalumab comparado com 5,6 meses para placebo + MTS (HR=0,46, IC 95%: 0,33, 0,64). No subgrupo com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$, a taxa de resposta apresentou ORR foi 32,5% (95% CI 26,00, 39, 51) para durvalumab e 16,5% (95% CI 9,31, 26, 09) para placebo.

Medidas de segurança

No geral, o perfil de segurança de durvalumab no subgrupo PD-L1 $\geq 1\%$ foi coerente com a população ITT. Foram notificadas reações adversas graves (RAG) em 30,0% dos doentes (7,5% relacionados com o tratamento) no braço tratado com durvalumab e em 20,0% dos doentes (1,1% relacionados com o tratamento) no braço tratado com placebo. Foi notificada pelo menos uma reação adversa (RA) de grau 3 ou 4 em 33,8% dos doentes (12,2% relacionados com o tratamento) no braço tratado com durvalumab e em 23,3% dos doentes (4,4% relacionados com o tratamento) no braço tratado com placebo.

Foram notificadas 2 mortes relacionadas com o tratamento no braço tratado com durvalumab e 1 morte com o tratamento no braço tratado com placebo.

Imfinzi (durvalumab)

Foram relatados EA em 96,2% dos doentes (67,6% relacionados com o tratamento) no braço de tratamento com durvalumab e em 92,2% dos doentes (53,3% relacionados com o tratamento) no braço tratado com placebo.

No subgrupo de doentes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ a taxa de interrupção do estudo por eventos adversos foi de 16,9% (11,3% relacionados com o tratamento) para o braço de tratamento com durvalumab e 20,0% (1,1% relacionados com o tratamento) no braço tratado com placebo.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global

No PD-L1 $\geq 1\%$, a OS mediana não foi alcançada (NR) para durvalumab comparado com 29,1 meses para placebo + MTS (HR=0,53, IC 95%: 0,36, 0,77).

Assim, existe evidência de benefício adicional do durvalumab relativamente ao *outcome* sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Em doentes com PD-L1 $\geq 1\%$, a PFS mediana foi de 17,8 para durvalumab comparado com 5,6 meses para placebo + MTS (HR=0,46, IC 95%: 0,33, 0,64).

Assim, existe evidência de benefício adicional do durvalumab relativamente ao *outcome* sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

No subgrupo com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$, a taxa de resposta apresentou ORR foi 32,5% (95% CI 26,00, 39, 51) para durvalumab e 16,5% (95% CI 9,31, 26, 09) para placebo.

Assim, existe evidência de benefício adicional do durvalumab relativamente ao *outcome* taxa de resposta.

Qualidade de vida

O tratamento com durvalumab no subgrupo de doentes com expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ não revelou diferenças significativas na saúde global/funcionamento físico comparado com placebo.

Assim, não existe evidência de benefício adicional do durvalumab relativamente ao *outcome* qualidade de vida.

Sintomas relacionados com a doença

Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*.

Imfinzi (durvalumab)

Eventos adversos graves

Foram notificadas reações adversas graves (RAG) em 30,0% dos doentes (7,5% relacionados com o tratamento) no braço tratado com durvalumab e em 20,0% dos doentes (1,1% relacionados com o tratamento) no braço tratado com placebo.

Assim, não existe evidência de dado adicional significativo do durvalumab quanto ao *outcome* eventos adversos graves.

Eventos adversos

Foram relatados EA em 96,2% dos doentes (67,6% relacionados com o tratamento) no braço de tratamento com durvalumab e em 92,2% dos doentes (53,3% relacionados com o tratamento) no braço tratado com placebo.

Assim, não existe evidência de dado adicional do durvalumab quanto ao *outcome* eventos adversos.

Interrupção do tratamento por toxicidade

No subgrupo de doentes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ a taxa de interrupção do estudo por eventos adversos foi de 16,9% (11,3% relacionados com o tratamento) para o braço de tratamento com durvalumab e 20,0% (1,1% relacionados com o tratamento) no braço tratado com placebo.

Assim, existe evidência de dado adicional do durvalumab quanto ao *outcome* interrupção do tratamento por toxicidade.

7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se que a evidência submetida para avaliação foi de qualidade baixa para todos os *outcomes* avaliados. Tal significa que estamos pouco confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito poderá ser significativamente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi considerada a evidência submetida pela empresa, sendo considerado um estudo relevante para a avaliação, o estudo PACIFIC. O estudo PACIFIC é um ensaio clínico de fase III multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação e controlado por placebo e que comparou durvalumab em terapêutica de manutenção em comparação com placebo em doentes com CPCNP irressecável, localmente avançado e cuja doença não progrediu após quimiorradioterapia baseada em platina.

Foram considerados os dados da sub-análise *post hoc* submetida pela empresa para os doentes com PD-L1 $\geq 1\%$.

Na sub-análise do estudo PACIFIC para os doentes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ o durvalumab associou-se a uma maior sobrevida global com um HR=0,53, IC 95%: 0,36, 0,77. Existiu ainda uma melhoria da sobrevida livre de progressão e da taxa de resposta. Não existiu benefício ou dados de qualidade de vida

Imfinzi (durvalumab)

e dos sintomas relacionados com a doença. Não foram identificados problemas significativos de segurança do durvalumab.

9. Valor terapêutico acrescentado

Assim, concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado *major* do durvalumab no tratamento do CPCNP irressecável, localmente avançado em adultos cujos tumores expressam PD-L1 em $\geq 1\%$ das células do tumor e cuja doença não progrediu após quimiorradioterapia baseada em platina.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Sub-análise do estudo PACIFIC para os doentes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ o durvalumab associou-se a uma maior sobrevida global com um HR=0,53, IC 95%: 0,36, 0,77. Existiu ainda uma melhoria da sobrevida livre de progressão e da taxa de resposta. Não existiu benefício ou dados de qualidade de vida e dos sintomas relacionados com a doença.
- Não foram identificados problemas significativos de segurança do durvalumab.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do durvalumab no tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP), irressecável, localmente avançado em adultos cujos tumores expressam PD-L1 em $\geq 1\%$ das células do tumor e cuja doença não progrediu após quimiorradioterapia baseada em platina *versus* terapêutica padrão (SoC), na perspetiva do SNS. O comparador usado foi a “Melhor terapêutica de suporte” (SoC).

O estudo de avaliação económica simula os custos e os benefícios em saúde, em termos de anos de vida (AVs) e anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), de utilizar durvalumab ou SoC.

Os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Imfinzi (durvalumab) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

11. Conclusões

Existe sugestão de valor terapêutico acrescentado *major* do durvalumab face aos melhores cuidados de suporte, no tratamento, em monoterapia, do CPCNP irressecável, localmente avançado em adultos cujos tumores expressam PD-L1 em $\geq 1\%$ das células do tumor e cuja doença não progrediu após quimiorradioterapia baseada em platina.

Adicionalmente, foi ponderada a sua vantagem económica.

12. Referências bibliográficas

- 12.1. Grupo de Avaliação de Evidência. Relatório Farmacoterapêutico Imfinzi (durvalumab). INFARMED IP. 19 fevereiro de 2019. [não publicado]
- 12.2. Relatório Farmacoterapêutico – Durvalumab, novembro de 2018. AstraZeneca [não publicado]
- 12.3. Antonia S.J. et al, A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC) NEJM 2018