

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA EM MEIO HOSPITALAR

DCI – atezolizumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5728217	Tecentriq	Frasco para injetáveis, concentrado para solução para perfusão, 60 mg/ml	Roche Registration GmbH

Data de autorização: 20/05/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto>

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 Imunomoduladores

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP), localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia. Doentes com mutações ativadoras do EGFR ou mutações tumorais positivas para a ALK devem também ter recebido terapêutica-alvo antes de receber tratamento com Tecentriq.

Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado ou metastático:

- após quimioterapia prévia contendo platina, ou
- considerados não elegíveis para tratamento com cisplatina, e cujos tumores tenham expressão de PD-L1 \geq 5% (ver secção 5.1).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP), localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia. Doentes com mutações ativadoras do EGFR ou mutações tumorais positivas para a ALK devem também ter recebido terapêutica-alvo antes de receber tratamento com Tecentriq.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP), localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia. Doentes com mutações ativadoras do EGFR ou mutações tumorais positivas para a ALK devem também ter recebido terapêutica-alvo antes de receber tratamento com Tecentriq;

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#). Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica concluiu que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado do atezolizumab em relação ao docetaxel, na população PD-L1 negativa, e sugestão de comparabilidade entre o atezolizumab e o pembrolizumab na população PD-L1 positiva.

Relativamente à avaliação económica, na população PD-L1 negativa, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento atezolizumab 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. Na população PD-L1 positiva, foi efetuada uma análise de minimização de custos, sendo o custo da terapêutica com atezolizumab inferior ao custo da terapêutica com pembrolizumab.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O ligando de morte celular programada 1 (PD-L1) pode expressar-se em células tumorais e/ou células imunitárias que infiltram o tumor, e pode contribuir para a inibição da resposta imunitária antitumoral no microambiente do tumor. A ligação do PD-L1 aos recetores PD-1 e B7.1 encontrada nas células T e células apresentadoras de antígenos suprime a atividade citotóxica das células T, a proliferação de células T e a produção de citocinas.</p> <p>Atezolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da imunoglobulina G1(Ig G1), com alteração na região Fc, que se liga diretamente ao PD-L1 e fornece um duplo bloqueio dos recetores PD-1 e B7.1, desencadeando uma resposta imunitária mediada pela inibição PD-1/PD-L1, incluindo a reativação da resposta imunitária antitumoral sem induzir a citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Atezolizumab poupa a interação PD-1/PD-L2 permitindo a continuação do sinal inibitório mediado pelo PD-1/PD-L2.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	<p>Docetaxel, na sub-população PD-L1 negativa; Pembrolizumab, na sub-população PD-L1 positiva.</p> <p>Nos doentes com estado geral funcional compatível com tratamento oncológico activo (ECOG 0-2), as opções terapêuticas após tratamento com pelo menos uma linha de quimioterapia (e de terapêuticas alvo no caso de tumores EGFR ou ALK mutados), assentam principalmente na imunoterapia. Assim, nos tumores com expressão de PD-L1 (PD-L1 $\geq 1\%$), a utilização de Pembrolizumab 2mg/Kg q21d é considerada opção terapêutica <i>standard</i> em Portugal, estando a sua utilização aprovada e comparticipada.</p> <p>Nos tumores que não expressem PD-L1 (PD-L1 $< 1\%$), poderá ser considerada a utilização de Nivolumab 3mg/kg q14d, atendendo a que o seu benefício foi demonstrado independentemente da expressão de PD-L1. À data da presente</p>

	<p>avaliação, a sua utilização estava dependente de AUE (autorização de utilização excecional).</p> <p>Nos doentes com contra-indicação para imunoterapia, nomeadamente aqueles com patologia autoimune, sob terapêutica imunossupressora crónica ou que já tenham realizado previamente imunoterapia, não serão candidatos ao fármaco em análises, nem às opções terapêuticas referidas como <i>standard</i>. Nestes doentes, deverá ser considerada a quimioterapia, em esquema de monoterapia. O fármaco mais habitualmente utilizado é o Docetaxel 75mg/m², q21d</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>Foi submetido o Estudo OAK (1), estudo de fase 3, randomizado, aberto, multicêntrico, com comparação da terapêutica com atezolizumab e docetaxel em doentes previamente tratados com carcinoma do pulmão de não pequenas células.</p> <p>Os doentes incluídos tinham carcinoma do pulmão de não pequenas células, escamoso ou não escamoso, idade ≥ 18 anos, doença mensurável pelo RECIST e um ECOG 0 ou 1. Os doentes tinham recebido 1 ou 2 tratamentos prévios de quimioterapia (≥ 1 terapêutica baseada em platina) para o carcinoma do pulmão de não pequenas células no estadio IIIB ou IV. Os doentes com mutações EGFR ou ALK tinham recebido terapêutica prévia com inibidores da cinase da tirosina. Os doentes com metástases do SNC assintomáticas previamente tratadas foram elegíveis.</p> <p>Foram excluídos os doentes com história de doenças autoimunes, os que receberam tratamento prévio com docetaxel, agonistas CD137, anti-CTLA4 ou terapêuticas dirigidas ao PD-L1 ou à via do PD-L1.</p> <p>Os doentes foram estratificados de acordo com a expressão do PD-L1, número de regimes de quimioterapia prévios e histologia (não escamosa ou escamosa). O atezolizumab foi administrado numa dose de 1200 mg a cada 3 semanas. O docetaxel foi administrado na dose de 75 mg/m² a cada 3 semanas. O tratamento foi administrado até à ocorrência de toxicidade inaceitável ou progressão da doença. O atezolizumab podia ser mantido após a progressão da doença se o investigador considerasse benéfico para o doente. Não foi permitido crossover para o atezolizumab.</p> <p>O endpoint primário foi a sobrevivência global comparada entre os grupos na</p>

população ITT e nas populações com expressão de PD-L1 \geq 1%. Os endpoints secundários foram a PFS determinada pelo investigador, a proporção de doentes com uma resposta objetiva, a duração da resposta e a segurança.

Comparação direta entre atezolizumab e docetaxel na população com CPNPC PD-L1 negativa

Sobrevivência global

O tratamento com atezolizumab esteve associado a maior sobrevivência global. Na análise primária, o tempo mediano de follow up foi de 21 meses. À data de cut-off (7 de Julho de 2016), tinham morrido 569 doentes (271 no grupo atezolizumab e 298 no grupo docetaxel). Na população ITT, a mediana de sobrevivência global foi de 13,8 meses (IC95% 11,8 a 15,7) no grupo atezolizumab, e de 9,6 meses (8,6 a 11,2) no grupo docetaxel (hazard ratio 0,73 (IC95% 0,62 a 0,87; $p=0,0003$), uma diferença de 4,2 meses. Na população TC0 ou IC0, a mediana de sobrevivência global foi de 12,6 meses (IC95% 9,6 a 15,2) no grupo atezolizumab, e de 8,9 meses (IC95% 7,7 a 11,5) no grupo docetaxel (hazard ratio 0,75; IC95% 0,59 a 0,96; $p=0,0215$).

Sobrevivência livre de progressão

O docetaxel esteve associado a maior sobrevivência livre de progressão, embora a diferença não atingisse o significado estatístico. Na população ITT, a sobrevivência livre de progressão foi de 2,8 meses (IC95% 2,6 a 3,0) no grupo atezolizumab, e de 4,0 meses (IC 95% 3,3 a 4,2) no grupo docetaxel (hazard ratio 0,95; IC95% 0,82 a 1,10). Na população TC0 ou IC0, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 2,6 meses (IC95% 1,7 a 2,9) no grupo atezolizumab, e de 4,0 meses (IC95% 3,1 a 4,2) no grupo docetaxel (hazard ratio 1,0; IC95% 0,80 a 1,25; $p=0,9924$).

Taxa de resposta objetiva

Não se observaram diferenças na taxa de resposta objetiva entre o grupo atezolizumab e o grupo docetaxel. Observou-se uma resposta objetiva na população ITT em 58/425 doentes (14%) no grupo atezolizumab, e em 57/425 doentes no grupo docetaxel (13%). Na população ITT, a duração mediana da resposta foi de 16,3 meses (IC95% 10,0 a NA) no grupo atezolizumab, e de 6,2 meses (IC95% 4,9 a 7,6) no grupo docetaxel (hazard ratio 0,34; IC95% 0,21 a 0,55; $p<0,0001$). Na população TC0 ou IC0, observou-se uma resposta objetiva em 14/180 doentes (7,8%) no grupo atezolizumab, e em 21/199 doentes (10,8%) no

grupo docetaxel (risco relativo 1,031; IC95% 0,967 a 1,099; $p= 0,348$).

Qualidade de vida por escala validada

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome qualidade de vida.

Eventos adversos

Não se observaram diferenças significativas no número de eventos adversos entre o grupo atezolizumab, e o grupo docetaxel. Foram observados eventos adversos em 573/609 doentes (94%) no grupo atezolizumab, e em 555/578 doentes (96%) no grupo docetaxel.

Eventos adversos graves

Não se observaram diferenças significativas entre grupos em relação à incidência de eventos adversos graves. O atezolizumab esteve associado a menor incidência de eventos adversos de grau 3 ou 4. Eventos adversos graves ocorreram em 194/609 doentes (32%) no grupo atezolizumab, e em 181/578 doentes (31%) no grupo docetaxel. Eventos adversos grau 3/4 ocorreram em 227/609 doentes (37%) no grupo atezolizumab, e em 310/578 doentes (54%) no grupo docetaxel (risco relativo 0,695; IC95% 0,612 a 0,790; $p> 0,0001$; NNT 6,1).

Interrupção do tratamento por eventos adversos

O atezolizumab esteve associado a menor número de interrupções do tratamento por eventos adversos. Eventos adversos conduzindo a interrupção do tratamento ocorreram em 46/609 doentes (8%) no grupo atezolizumab, e em 108/578 doentes (19%) no grupo docetaxel (risco relativo 0,404; IC95% 0,292 a 0,560; $p< 0,0001$; NNT 8,98).

Mortalidade relacionada com o fármaco de estudo

Ocorreram mortes em 10/609 doentes (2%) no grupo atezolizumab, e em 14/578 doentes (2%) no grupo docetaxel. No grupo do atezolizumab nenhuma morte foi atribuída ao tratamento, no grupo do docetaxel uma morte foi atribuída ao tratamento.

Doentes adultos com CPCNP, com expressão PD-L1, localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia

A empresa submeteu uma revisão sistemática que teve por objetivo identificar estudos sobre tratamentos de segunda linha e posteriores usados no tratamento farmacológico do cancro do pulmão e não pequenas células localmente avançado ou metastático. A pesquisa incluiu a Medline, Embase, CENTRAL, e a Cochrane Database of Systematic Reviews. Esta análise teve por objetivo comparar de forma indireta (meta-análise em rede) o atezolizumab com pembrolizumab na sub-população de interesse (doentes adultos com CPCNP, com expressão PD-L1, localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia). Foram identificados 25.115 estudos, dos quais 1.538 foram avaliados os textos completos dos estudos. Apenas 3 estudos foram incluídos na análise: estudos KEYNOTE 0105, POPLAR IPD3, e OAK IPD2.

Os outcomes selecionados foram sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, eventos adversos, e eventos adversos graves.

Sobrevivência global

Existe sugestão de comparabilidade entre o atezolizumab 1.200 mg e o pembrolizumab 2 mg (diferença na sobrevivência em meses -0,18; IC95% -6,36 a 5,22), em relação ao *outcome* sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Em relação ao *outcome* sobrevivência livre de progressão, existe sugestão de comparabilidade entre o atezolizumab 1.200 mg e o pembrolizumab 2 mg (diferença na sobrevivência em meses -0,21; IC95% -2,34 a 1,76).

Eventos adversos

Em relação ao *outcome* eventos adversos, existe sugestão de comparabilidade entre o atezolizumab 1.200 mg e o pembrolizumab 2 mg (odds ratio 0,79; IC95% 0,23 a 2,53).

Eventos adversos graves

Existe sugestão de comparabilidade entre o atezolizumab 1.200 mg e o pembrolizumab 2 mg (odds ratio 0,88; IC95% 0,25 a 3,21), em relação ao *outcome* eventos adversos graves.

Assim, a avaliação farmacoterapêutica concluiu que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado do atezolizumab em relação ao docetaxel, na população PD-L1 negativa, e sugestão de comparabilidade entre o atezolizumab e o pembrolizumab na população PD-L1 positiva.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, randomizado, aberto, que comparou atezolizumab com docetaxel, em 1.225 doentes com cancro do pulmão de células não-pequenas, que incluía 45% de doentes PD-L1 negativo, que tinham recebido previamente um ou dois regimes de quimioterapia à base de platina para cancro do pulmão de células não-pequenas estadio IIIB ou IV, mostrou que, na população PD-L1 negativa, o atezolizumab é superior ao docetaxel, em relação ao outcome sobrevivência global.
- Na população PD-L1 negativa, e por outcome, o atezolizumab foi superior ao docetaxel, no que diz respeito a sobrevivência global, não mostrou diferenças em relação a sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta objetiva, não foi possível comparar em termos de qualidade de vida, e pareceu estar associado a menor toxicidade e, nomeadamente, menor incidência de eventos adversos de grau 3 ou 4, e menor número de descontinuações de tratamento por eventos adversos. A menor toxicidade do atezolizumab na população PL-L1 negativa está associada a elevado grau de incerteza por não ter sido avaliada nesta população isoladamente.
- Uma meta-análise em rede, comparando atezolizumab com pembrolizumab na população com CPNPC PD-L1 positiva, sugeriu a existência de comparabilidade entre o atezolizumab e o pembrolizumab.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	<ul style="list-style-type: none"> ▪ População PD-L1 negativa: atezolizumab vs docetaxel ▪ População PD-L1 positiva: atezolizumab vs pembrolizumab
Tipo de análise	<ul style="list-style-type: none"> ▪ População PD-L1 negativa: análise de custo-efetividade e custo-utilidade ▪ População PD-L1 positiva: análise de minimização de custos
Vantagem económica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Na população PD-L1 negativa, de acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, os resultados de custo efetividade

incremental e de 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.

- Na população PD-L1 positiva, foi efetuada uma análise de minimização de custos, sendo o custo da terapêutica com atezolizumab inferior ao custo da terapêutica com pembrolizumab.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar 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.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21; 389(10066):255-265.
2. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol*. 2008 27:591-598.
3. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol*. 2000 18:2354-2362.
4. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v1–v27, 2016
5. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50
6. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35
7. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 2015; 373:1627-39.