

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB)

*Tecentriq (atezolizumab), em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, no tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) não escamoso metastático e com mutações do EGFR ou ALK-positivo, após a falha de terapêuticas-alvo adequadas.*

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

14/05/2021

Tecentriq (atezolizumab)

**DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO:** 03/05/2021

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** atezolizumab

**Nome do medicamento:** Tecentriq

**Apresentações:** concentrado para solução para perfusão doseado a 1200 mg/20 ml, frasco para injetáveis, nº registo 5728217;

**Titular da AIM:** Roche Registration GmbH

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tecentriq (atezolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica:

*Tecentriq (atezolizumab), em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, no tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) não escamoso metastático e com mutações do EGFR ou ALK-positivo, após a falha de terapêuticas-alvo adequadas.*

A evidência submetida pela empresa foi considerada não informativa para a tomada de decisão, considerando essencialmente os seguintes factos:

- No ensaio IMPower150, os critérios de inclusão foram: doentes com CPNPC em estadio IV na linha de base, ausência de quimioterapia prévia, doença mensurável na linha de base de acordo com os critérios RECIST v1.1, ECOG de 0 ou 1 e tecido tumoral disponível para teste de biomarcadores. Os doentes com mutações sensitising do EGFR (deleção do exão 19 e mutações Leu858Arg) ou com translocações ALK (testadas local ou centralmente, ou ambas) deviam ter progressão da doença ou intolerância ao tratamento com uma ou mais terapêuticas.
- No entanto, dos participantes do ensaio, apenas 10,0% (n=80) de doentes apresentava mutações EGFR, sendo que apenas 50 foram tratados previamente com TKI e apenas 4,3%

## Tecentriq (atezolizumab)

(n=34) dos doentes apresentava mutações do ALK, dos quais apenas 7 foram tratados previamente com TKI.

- Assim, o ensaio IMPower150 foi considerado não representativo da população terapêutica em avaliação.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA: não aplicável

---

## 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.

A OMS (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>) estima que em Portugal serão diagnosticados em 2018, 5284 casos de cancro do pulmão, representado a terceira neoplasia mais frequente no País (quarta nas mulheres). O cancro do pulmão é em Portugal a principal causa de morte por doença oncológica, estimando-se 4 671 mortes pela doença em 2018 (17% de todas as mortes por doença oncológica). A prevalência estimada da doença num período de 5 anos é de 5 304 casos. Globalmente, apenas 18% dos doentes estão vivos  $\geq 5$  anos após o diagnóstico da doença. A maioria dos doentes são diagnosticados em estadios avançados (não curáveis), pelo que os números de incidência e mortalidade são muito semelhantes.

O cancro do pulmão é diagnosticado sobretudo após os 65 anos de idade, sendo a idade mediana de diagnóstico próxima dos 70 anos (1). O tabaco é ainda o principal fator de risco, causando 85 a 90% dos casos de cancro do pulmão (2). 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 plateau nas mulheres (3,4). Em Portugal assiste-se ainda ao aumento do número de novos casos no sexo feminino (5). Um

## Tecentriq (atezolizumab)

estudo, realizado no Norte do País revelou que a maioria dos casos de cancro do pulmão em Portugal são diagnosticados em estádios avançados (25,2% dos doentes foram diagnosticados no estádio 3B e 48,6% no estádio IV) e que 22,9% dos doentes não tinham performance status para qualquer tratamento na altura do diagnóstico (5).

Devido ao elevado número doentes com apresentação em estádios avançados e à má resposta à quimioterapia desta doença a sobrevivência do cancro do pulmão é de 17% aos 5 anos.

Os carcinomas de células não pequenas (CPCNP) representam 85 a 90% dos carcinomas do pulmão sendo dois os subtipos principais: adenocarcinoma, o mais comum e carcinoma escamoso (ou epidermóide) (25-30%) (6-8). Aproximadamente 57% dos doentes com CPCNP apresentam doença metastática no diagnóstico inicial, consistindo em a terapêutica sistémica a base do tratamento.

Destes, 75% serão adenocarcinomas e 16% têm mutação EGFR sensibilizadora aos TKI e 4% a translocação ALK. Cerca de 65% dos doentes apresenta-se em estado avançado.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O fármaco 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.

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

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/ subpopulação	Comparador	Justificação da seleção
1	Tecentriq (atezolizumab), em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, no tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) não escamoso metastático e com mutações do EGFR, que progrediram sob inibidores da tirosina cinase.	Quimioterapia com duplete de platina mais pemetrexedo	Prática clínica nacional
2	Tecentriq (atezolizumab), em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, no tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) não escamoso metastático e ALK-positivo que progrediram após terapêuticas-alvo adequadas	Quimioterapia com duplete de platina mais pemetrexedo	Prática clínica nacional

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

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de eficácia	Pontuação	Classificação
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	8	Crítico
Qualidade de vida	8	Crítico
Duração da resposta	5	Importante
Taxa de resposta objetiva	5	Importante
Medidas de segurança		
Interrupção do tratamento por eventos adversos	7	Crítico
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	8	Crítico
N.º de eventos adversos	6	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### *Revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM (9, 10)*

A revisão sistemática e meta-análise em rede submetida é uma adaptação de uma revisão sistemática da literatura realizada pelo York Health Economics Consortium (última atualização do relatório em fevereiro 2019), realizada pelo titular de AIM, que incluiu uma avaliação da exequibilidade e adequabilidade de realizar uma network meta-analysis (NMA) considerando várias populações de doentes com CPNPC e diferentes comparadores. Este trabalho pretendeu caracterizar todos os cenários possíveis em termos de populações e comparadores, por forma a dar resposta a diferentes requisitos das Autoridades de vários países.

No caso nacional, a CATS especificou duas subpopulações de interesse nas quais o atelizumab deve ser comparado com quimioterapia com duplete de platino mais pemetrexedo. Neste contexto, o TAIM apresentou uma adaptação do relatório da revisão sistemática por forma a este se focar no PICO definido pela CATS.

## Tecentriq (atezolizumab)

A RS e meta-análise são reportadas de acordo com o statement Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

A pesquisa sistemática foi conduzida na base de dados MEDLINE, através da interface OvidSP, utilizando uma combinação de termos relacionados com “NSCLC” e o filtro de ensaios clínicos validado pela Cochrane para maximização de sensibilidade. Foram ainda pesquisadas as seguintes bases de dados:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)
- Embase
- Health Technology Assessment database (HTA)
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)
- Drugs@FDA database
- European Public Assessment Report database (European Medicines Agency)
- NICE website
- CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review PCODR website
- IQWiG website

Adicionalmente foram também realizadas pesquisas em bases de dados de conferências e bases de dados de registos de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Platform, EU Clinical Trials Registry).

A pesquisa foi realizada de forma independente por dois investigadores, sendo as discrepâncias resolvidas por um terceiro.

Não é referido se foram pesquisadas as listas de referências dos artigos incluídos.

Não é referido se foram contactados os autores dos artigos.

Os estudos incluídos respeitavam os seguintes critérios de inclusão descritos na tabela seguinte.

Tabela 3 - Critérios de inclusão e exclusão na RS (fonte: referência 10)

Description	Inclusion criteria	Exclusion criteria
<p><b>Population</b></p>	<p>Adult patients aged over 18 years with any Stage IV non-squamous NSCLC who have not received prior CT treatment for Stage IV NSCLC.</p> <p>Studies of mixed populations (e.g. different cancer stages, types of carcinoma) were only eligible if outcomes were reported separately for the population of interest or at least 90% of patients within the study population cohort have Stage IV non-squamous NSCLC.</p> <p>Subgroups of interest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gender</li> <li>• Age (65 and older, younger than 65)</li> <li>• Ethnicity</li> <li>• Smoking status</li> <li>• ECOG performance status (disease severity)</li> <li>• Liver metastases</li> <li>• EGFR mutation</li> <li>• ALK rearrangement</li> <li>• KRAS mutation</li> <li>• PD-L1 expression</li> <li>• PD-L1 TC0 or IC0</li> <li>• PD-L1 TC2/3 OR IC2/3</li> <li>• PD-L1 TC1/2/3 OR IC1/2/3</li> <li>• PD-L1 ≥50</li> <li>• PD-L1 ≥50, PD-L1 TC3 or IC3</li> </ul> <p>TK-1 pre-treated</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with other stages of NSCLC</li> <li>• Studies of mixed populations with ≤90% stage IV patients</li> <li>• Children (aged under 18 years)</li> </ul>



<b>Intervention</b>	<p><i>In order to facilitate links to the comparators of interest to the global network, the eligibility criteria were relaxed to include trials with at least ≥80% of patients within the study population cohort having Stage IV non-squamous NSCLC.</i></p>	
	<p><b>INTERVENTIONS RELEVANT TO THE NETWORK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel</li> <li>• Atezolizumab + carboplatin + paclitaxel</li> <li>• Atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed</li> <li>• Atezolizumab + carboplatin + nabpaclitaxel</li> <li>• Pemetrexed + carboplatin +/- maintenance</li> <li>• Pemetrexed + cisplatin +/- maintenance</li> <li>• Pembrolizumab monotherapy</li> <li>• Paclitaxel + carboplatin + bevacizumab</li> </ul>	
	<p>I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel</li> <li>• Atezolizumab + carboplatin + paclitaxel</li> <li>• Chemotherapy                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• carboplatin</li> <li>• cisplatin</li> <li>• docetaxel</li> <li>• etoposide</li> <li>• gemcitabine</li> <li>• nab-paclitaxel</li> <li>• paclitaxel</li> <li>• pemetrexed (only at induction vs. induction &amp; maintenance)</li> <li>• vinorelbine</li> </ul> </li> <li>• Targeted treatments                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• bevacizumab</li> <li>• durvalumab</li> <li>• ipilimumab</li> <li>• tremelimumab</li> </ul> </li> <li>• Immunotherapy                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab monotherapy</li> <li>• nivolumab</li> </ul> </li> </ul>	<p>Non-pharmacological therapies</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Any combinations of the interventions above</li> </ul>	
<b>Comparators</b>	Any pharmacological treatment or placebo	
<b>Outcomes</b>	<p>OUTCOMES TO CONSIDER IN THE NMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival</li> <li>Progression free survival</li> <li>Overall response rate</li> <li>Duration of response</li> <li>Time to treatment discontinuation</li> <li>All Grade III and over adverse effects</li> <li>Treatment-related adverse effects</li> <li>Treatment-related adverse effects leading to discontinuation</li> <li>Health-related QoL outcomes:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13</li> <li>Symptoms in Lung Cancer Scale Score</li> <li>Lung Cancer Symptom Scale</li> <li>EQ-5D (5L, VAS)</li> </ul> </li> </ul> <p>ADDITIONAL OUTCOMES (NON-NMA)</p> <p>Efficacy outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Complete or partial response rate</li> <li>Stable disease</li> <li>Progressive disease</li> <li>Unknown response</li> <li>Time to progression</li> </ul> <p>Safety outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Treatment-related grade 3 or higher adverse event</li> <li>All withdrawals</li> <li>Withdrawals from treatment due to adverse events (AEs) or lack of efficacy</li> <li>Loss to follow-up</li> <li>Mortality</li> </ul>	N/A

<b>Study design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospective randomised phase II – IV controlled clinical trials</li> <li>• Systematic reviews (for reference checking) published in the last 5 years</li> <li>• Conference abstracts that provide additional relevant data that are associated with a primary full-text publication</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase I clinical trials</li> <li>• Retrospective studies</li> <li>• Observational studies</li> <li>• Case reports</li> <li>• Non-systematic reviews</li> </ul>
<b>Limits</b>	Conference abstracts published in the last five years (i.e. 2012 onwards)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conference abstracts published pre-2012</li> <li>• Studies reported in Chinese without a detailed English abstract</li> </ul>

Foi avaliado o risco de viés dos estudos incluídos através da ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane.

### *Análise estatística*

Todas as análises foram realizadas utilizando um modelo de efeitos fixos (FE, Fixed effects) e de efeitos aleatórios (RE, Random effects). Os dados de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) mostraram que o pressuposto de proporcionalidade de riscos não era válido nas comparações entre imunoterapia e quimioterapia. Os regimes de quimioterapia e imunoterapia não apresentam a mesma cinética em termos de resultados de sobrevivência, uma vez que os doentes tratados com quimioterapia mostram efeitos antitumorais precoces, enquanto que com a imunoterapia o benefício clínico ocorre mais tarde, conforme observado em vários ensaios com imunoterapia. Assim, as curvas de sobrevivência com estes dois tipos de regimes poderiam cruzar-se no início da análise e separar-se posteriormente. Neste contexto, foi considerado inadequado assumir uma proporcionalidade de riscos para a SG e SLP, tendo-se utilizado regressões polinomiais com fracionamento (PF, fractional polynomial framework) para modelar os Hazards dos diferentes tratamentos.

## Tecentriq (atezolizumab)

Foram considerados dois modelos numa estrutura Bayesiana: um modelo exponencial com um hazard constante para cada tratamento, o que implica o pressuposto de proporcionalidade de riscos, e um modelo first order FPs with exponent  $P1=0$  (equivalente a um modelo de Weibull). As estimativas de OS e PFS foram determinadas pela área sob a curva de sobrevivência, estimada em intervalos de 60 e 30 meses, respetivamente.

### **Resultados**

A pesquisa sistemática identificou 40.548 artigos e outros 7 artigos foram identificados a partir de outras fontes. Após revisão dos duplicados, 36.356 registros foram selecionados com base no título e no resumo. Um total de 1.004 artigos foram avaliados na íntegra e 58 artigos relativos a 13 ensaios foram selecionados para inclusão. Destes 13 ensaios, apenas cinco são relevantes para o problema de decisão definido pela CATS (IMpower 150, ERACLE, NAVotrial, PARAMOUNT, PRONOUNCE).

Atendendo ao facto do ensaio IMpower150 apenas ter incluído sete doentes com CPNPC não escamoso metastático com mutações ALK-positivo, que progrediram após terapêuticas alvo adequadas (sub-população 2), a análise comparativa dos dados clínicos vs o comparador proposto não é exequível. O reduzido tamanho amostral comprometeria a robustez de qualquer análise e, conseqüentemente, a interpretação dos resultados. Assim, a comparação indireta que a empresa apresentou referiu-se apenas à sub-população 2 – doentes adultos com CPCNP não escamoso metastático com mutações activadoras do EFGR que progrediram sob inibidores da tirosina cinase.

Relativamente aos *outcomes* sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o atezolizumab em combinação com bevacizumab e carboplatina com o comparador pemetrexedo em associação com cisplatina ou carboplatina.

Não foi possível construir nenhuma rede de evidência para os *outcomes* qualidade de vida, duração da resposta, taxa de reações adversas de grau 3 e 4 e n.º de reações adversas.

A probabilidade de interrupção do tratamento por eventos adversos foi maior na associação de atezolizumab com bevacizumab e carboplatina comparativamente a pemetrexedo em associação com cisplatina ou carboplatina.

## Tecentriq (atezolizumab)

A taxa de resposta objetiva pareceu ser maior com atezolizumab em combinação com bevacizumab e carboplatina comparativamente a pemetrexedo em associação com cisplatina ou carboplatina.

Uma vez que no ensaio IMpower150 apenas se considerou a subpopulação de doentes com mutações EGFR sensitising previamente expostos a TKI, o número de doentes que informa a rede no que respeita a este estudo é bastante inferior ao número de doentes incluído nos outros estudos.

### *Ensaio IMPower 150 (11)*

Ensaio clínico de fase III, multicêntrico, internacional, aleatorizado e sem ocultação que avaliou a eficácia e a segurança de atezolizumab em combinação com paclitaxel e carboplatina, com ou sem bevacizumab, comparativamente a bevacizumab, carboplatina e paclitaxel, no tratamento de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) não escamoso metastático sem tratamento prévio com quimioterapia.

Apesar dos comparadores do estudo IMPower150 não serem os mesmos que os escolhidos na proposta de PICO da CATS, descrevem-se os critérios de inclusão e exclusão do estudo e características basais dos participantes para aferir a representatividade da população incluída na indicação.

#### Critérios de inclusão e exclusão

Os doentes foram considerados elegíveis se tivessem CPCNP em estadio IV na linha de base, não tivessem recebido quimioterapia prévia, tivessem doença mensurável na linha de base de acordo com os critérios RECIST v1.1, ECOG de 0 ou 1 e tecido tumoral disponível para teste de biomarcadores. Os doentes podiam ter qualquer nível de PD-L1 medido por imuno-histoquímica (IHC) e tinham de ser elegíveis para receber tratamento com bevacizumab. Os doentes com mutações sensitising do EGFR (deleção do exão 19 e mutações Leu858Arg) ou com translocações ALK (testadas local ou centralmente, ou ambas) deviam ter progressão da doença ou intolerância ao tratamento com uma ou mais terapêuticas TKI. No entanto, 13 (14%) dos 91 doentes com mutações sensitising de EGFR não receberam terapêutica TKI antes da randomização.

## Tecentriq (atezolizumab)

Os doentes foram estratificados de acordo com o sexo, presença de metástases hepáticas na linha de base e expressão de PD-L1. A presença de metástases hepáticas basais foi verificada por tomografia com contraste ou ressonância magnética.

### Características basais

As características basais dos participantes encontram-se na tabela 7. Cerca de 87% dos doentes não possuíam mutações do EGFR, sendo que apenas 10% dos doentes incluídos possuíam estas mutações. A presença de mutação EGFR ou ALK não parece ser um modificador de efeito do tratamento, pois o endpoint primário é semelhante nos doentes WT e mutados, mas não foi testada a interação.

Tabela 4 - Características basais dos participantes (fonte: referência 11).

Characteristic	ABCP Group (N = 400)	BCP Group (N = 400)
Median age (range) — yr	63 (31–89)	63 (31–90)
Age group — no. (%)		
<65 yr	215 (53.8)	226 (56.5)
65–74 yr	149 (37.2)	132 (33.0)
75–84 yr	33 (8.2)	39 (9.8)
≥85 yr	3 (0.8)	3 (0.8)
Male sex — no. (%)	240 (60.0)	239 (59.8)
Liver metastases absent at enrollment — no. (%)	347 (86.8)	343 (85.8)
Race or ethnic group — no. (%) †		
White	322 (80.5)	335 (83.8)
Asian	56 (14.0)	46 (11.5)
Black	3 (0.8)	12 (3.0)
American Indian or Alaska Native	3 (0.8)	1 (0.2)
Multiple	3 (0.8)	0
Unknown	13 (3.2)	6 (1.5)
ECOG performance-status score — no./total no. (%) ‡		
0	159/397 (40.1)	179/397 (45.1)
1	238/397 (59.9)	218/397 (54.9)
History of tobacco use — no. (%)		
Never	82 (20.5)	77 (19.2)
Current	90 (22.5)	92 (23.0)
Previous	228 (57.0)	231 (57.8)
Nonsquamous histologic subtype — no. (%)		
Adenocarcinoma	378 (94.5)	377 (94.2)
Other §	19 (4.8)	17 (4.2)
Unknown or not assessed	3 (0.8)	6 (1.5)
EGFR mutation status — no. (%) ¶		
Positive	35 (8.8)	45 (11.3)
Negative	352 (88.0)	345 (86.3)
EML4-ALK rearrangement status — no. (%)		
Positive	13 (3.2)	21 (5.2)
Negative	383 (95.8)	375 (93.8)
KRAS mutation status — no. (%) **		
Positive	47 (11.8)	38 (9.5)
Negative	59 (14.8)	77 (19.2)

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

- **Sobrevivência global (crítico, 9)**
  - Relativamente à SG, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o atezolizumab e a QT com PEM + CIS/CARB.
- **Sobrevivência livre de progressão (crítico, 8)**
  - As reduções do risco de progressão ou morte estimadas não foram estatisticamente significativas.
- **Qualidade de vida (crítico, 8)**
  - Não foram submetidos dados comparativos para este *outcome*.
- **Taxa de resposta objetiva (importante, 5)**
  - Verificou-se superioridade estatística do atezolizumab em combinação com bevacizumab e carboplatina neste *outcome*.
- **Duração da resposta (importante, 5)**
  - Não foram submetidos dados comparativos para este *outcome*.
- **Interrupção do tratamento por eventos adversos (crítico, 7)**
  - A probabilidade de interrupção do tratamento por eventos adversos foi maior na associação de atezolizumab com bevacizumab e carboplatina comparativamente a pemetrexedo em associação com cisplatina ou carboplatina
- **Taxa de reações adversas de grau 3 e 4 (crítico, 8)**
  - Não foram submetidos dados comparativos para este *outcome*.
- **N.º eventos adversos (importante, 6)**
  - Não foram submetidos dados comparativos para este *outcome*.



## 7. Qualidade da evidência submetida

Foi classificado o risco de viés dos ensaios incluídos na meta-análise em rede.

Tabela 5 - Avaliação do risco de viés dos ensaios incluídos na RS.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
IMPower 150	Sim	Não claro	Não	Sim	Sim	Sim
ERACLE	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim
NA Votrial 01	Sim	Não claro	Não	Não	Sim	Sim
PARAMOUT	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
PRONOUNCE	Não claro	Não claro	Não	Não	Sim	Sim

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A evidência considerada relevante para a avaliação comparativa é a revisão sistemática e meta-análise submetida pelo titular de AIM (9,10).

No entanto, o único ensaio que incluiu atezolizumab como intervenção incluído na rede é o ensaio IMPower150 (11), que não foi considerado representativo da população da indicação terapêutica em avaliação (doentes adultos com CPNPC não escamoso metastático e com mutações do EGFR ou ALK-positivo).

Como tal, a evidência submetida foi considerada não informativa para a tomada de decisão.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No ensaio IMPower150, os critérios de inclusão foram: CPCNP em estadio IV na linha de base, ausência de quimioterapia prévia, doença mensurável na linha de base de acordo com os critérios RECIST v1.1, ECOG de 0 ou 1 e tecido tumoral disponível para teste de biomarcadores. Os doentes com mutações sensitising do EGFR (deleção do exão 19 e mutações Leu858Arg) ou com translocações ALK (testadas local ou centralmente, ou ambas) deviam ter progressão da doença ou intolerância ao tratamento com uma ou mais terapêuticas.
- No entanto, dos participantes do ensaio, apenas 10,0% (n=80) de doentes apresentava mutações EGFR, sendo que apenas 50 foram tratados previamente com TKI e apenas 4,3% (n=34) dos doentes apresentava mutações do ALK, dos quais apenas 7 foram tratados previamente com TKI.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

A evidência considerada relevante para a avaliação comparativa é a revisão sistemática e meta-análise submetida pelo titular de AIM (9,10).

No entanto, o único ensaio que incluiu atezolizumab como intervenção incluído na rede é o ensaio IMPower150 (11), que não foi considerado representativo da população da indicação terapêutica em avaliação (doentes adultos com CPNPC não escamoso metastático e com mutações do EGFR ou ALK-positivo).

Como tal, a evidência submetida foi considerada não informativa para a tomada de decisão.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No ensaio IMPower150, os critérios de inclusão foram: CPCNP em estadio IV na linha de base, ausência de quimioterapia prévia, doença mensurável na linha de base de acordo com os critérios RECIST v1.1, ECOG de 0 ou 1 e tecido tumoral disponível para teste de biomarcadores. Os doentes com mutações sensitising do EGFR (deleção do exão 19 e mutações Leu858Arg) ou com translocações ALK (testadas local ou centralmente, ou ambas) deviam ter progressão da doença ou intolerância ao tratamento com uma ou mais terapêuticas.

## Tecentriq (atezolizumab)

- No entanto, dos participantes do ensaio, apenas 10,0% (n=80) de doentes apresentava mutações EGFR, sendo que apenas 50 foram tratados previamente com TKI e apenas 4,3% (n=34) dos doentes apresentava mutações do ALK, dos quais apenas 7 foram tratados previamente com TKI.

## 10. Avaliação económica

Não aplicável.

## 11. Conclusões

O medicamento Tecentriq (atezolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica:

*Tecentriq (atezolizumab), em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, no tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) não escamoso metastático e com mutações do EGFR ou ALK-positivo, após a falha de terapêuticas-alvo adequadas.*

A evidência submetida pela empresa foi considerada não informativa para a tomada de decisão, considerando essencialmente os seguintes factos:

- No ensaio IMPower150, os critérios de inclusão foram: doentes com CPNPC em estadio IV na linha de base, ausência de quimioterapia prévia, doença mensurável na linha de base de acordo com os critérios RECIST v1.1, ECOG de 0 ou 1 e tecido tumoral disponível para teste de biomarcadores. Os doentes com mutações sensitising do EGFR (deleção do exão 19 e mutações Leu858Arg) ou com translocações ALK (testadas local ou centralmente, ou ambas) deviam ter progressão da doença ou intolerância ao tratamento com uma ou mais terapêuticas.
- No entanto, dos participantes do ensaio, apenas 10,0% (n=80) de doentes apresentava mutações EGFR, sendo que apenas 50 foram tratados previamente com TKI e apenas 4,3% (n=34) dos doentes apresentava mutações do ALK, dos quais apenas 7 foram tratados previamente com TKI.
- Assim, o ensaio IMPower150 foi considerado não representativo da população terapêutica em avaliação.

## 12. Referências bibliográficas

1. Howlader NNA, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2013. <http://seer.cancer.gov/>
2. The Health Consequences of Smoking: a report of the surgeon general. (ed 2010/07/30). Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004
3. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol* 2015; 26: 779–786.
4. Jemal A, Ma J, Rosenberg PS et al. Increasing lung cancer death rates among young women in southern and midwestern states. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2739–2744. / International Agency for Research on Cancer (IARC). <http://www.iarc.fr/> (13 Jan 2016, date last accessed)
5. Hespanhol V, Parente B, Araújo A, Cunha J, Fernandes A., Figueiredo MM, Nevada R, Soares M, João F, Queiroga H. Lung Cancer in Northern Portugal: A hospital-based study. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, Volume 19, Issue 6, November–December 2013, Pages 245-251
6. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2017. <http://seer.cancer.gov/>
8. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011;32:605-44.
9. NMA, Quantics, Adaptado pelo Centro de Medicina Baseada na Evidência (CEMBE), 07 abril 2020.
10. SLR, York Health Economics Consortium, Adaptado pelo Centro de Medicina Baseada na Evidência (CEMEB), 07 de abril 2020.
11. Reck M, Mok TS, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(5):387-401.