

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BAVENCIO (AVELUMAB)

Tratamento de manutenção em primeira linha de doentes adultos com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado ou metastático, que se encontram livres de progressão após quimioterapia à base de platina

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

02/11/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/10/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Avelumab

Nome do medicamento: Bavencio

Apresentação(ões): Concentrado para solução para perfusão, 20 mg/ml, 1 frasco para injetáveis de 10ml, nº registo 5728308

Titular da AIM: Merck Europe B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Bavencio é indicado como monoterapia para o tratamento de manutenção em primeira linha de doentes adultos com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado ou metastático, que se encontram livres de progressão após quimioterapia à base de platina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Bavencio (Avelumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público *como monoterapia para o tratamento de manutenção em primeira linha de doentes adultos com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado ou metastático, que se encontram livres de progressão após quimioterapia à base de platina.*

Face ao comparador melhores cuidados de suporte o medicamento apresentou resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado moderado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

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

Bavencio (Avelumab)

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

O carcinoma urotelial (CU) é descrito como uma doença maligna do foro imunológico, suscetível à resposta imunitária do organismo, associada a presença de células imunitárias que infiltram o tumor e várias mutações genéticas, com impacto no prognóstico da doença. Ao ligar-se aos recetores PD-1, a proteína transmembranar PD-L1 expressa por células tumorais, parece desempenhar uma função importante no mecanismo patológico da doença. O CU pode originar-se em todas as células uroteliais do trato génito-urinário, desde os túbulos renais até à uretra: pélvis renal 8%, ureter e uretra 2% e bexiga 90%. O cancro da bexiga representa a segunda neoplasia mais frequente do trato génito-urinário, sendo que 60% dos casos ocorrem nos países desenvolvidos.

Em 2012, o cancro da bexiga era um dos 10 cancros mais frequentes no mundo (3% de todos os cancros), sendo responsável por cerca de 165.000 mortes por ano (2% das mortes por cancro). Na Europa era o 5º cancro mais diagnosticado, tendo sido diagnosticados no mesmo ano 151.297 novos casos. As taxas de incidência eram mais elevadas na Bélgica e as mais baixas na Finlândia (Globocan, 2012).

Em Portugal, de acordo com o Registo Oncológico Nacional de 2010, o cancro da bexiga representou o 8º cancro mais frequente (6º no sexo masculino), tendo sido registados 1829 novos casos, correspondendo a uma taxa de incidência de 17,3/100.000 habitantes (11,3/100.000, quando padronizada para a população europeia). Os dados da Globocan referem que no ano de 2012, ocorreram em Portugal 2876 novos casos de cancro da bexiga, com uma taxa de mortalidade de 2,7 por 100.000 habitantes. A taxa de incidência nos homens foi cerca de 4 vezes a observada nas mulheres (27,9 vs. 7,6/100.000 habitantes).

As taxas de incidência têm diminuído em diversos países, embora pareça estar a aumentar nas mulheres; os países do Sul da Europa apresentam também um aumento de novos diagnósticos. A mortalidade tem também diminuído na maioria dos países desenvolvidos (Antoni 2017, Wong 2018). No entanto, quando se avalia a tendência temporal das taxas de mortalidade no sexo masculino de 1980 a 2012 em Portugal, constata-se um aumento desta taxa nos últimos anos, ao contrário do que sucede na Europa.

Os principais fatores de risco conhecidos incluem o tabagismo, a infecção por *Shistosoma haematobium*, a exposição ocupacional a aminas aromáticas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, a poluição e a predisposição genética.

A apresentação clínica do carcinoma urotelial inicial inclui um conjunto de sinais e sintomas não específicos, como hematúria indolor, mudança nos hábitos urinários e sintomas irritativos.

O diagnóstico histológico deve ser efetuado de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde. O carcinoma urotelial é o subtipo histológico mais frequente, observando-se em mais de 90% dos casos nos países industrializados. Os outros tipos de carcinomas vesicais são relativamente raros, incluindo o carcinoma pavimento-celular, adenocarcinoma, carcinoma de pequenas células e neuroendócrino entre outros. A doença não invasiva é classificada como estadio I, estando os estadios II a IV estão associados a formas invasivas. Os estadios III a IV incluem doença localmente avançada e metastática. Na doença avançada os doentes podem apresentar outros sintomas como lombalgia, perda de apetite e de peso, edema dos membros inferiores e dores ósseas. Os fatores de prognóstico para sobrevivência do doente com doença metastática incluem estadio da doença à data de diagnóstico inicial, *performance status* (Índice de Karnofsky - IK) e a existência de metástases viscerais (pulmão e fígado). O IK < 80% e a presença de metástases viscerais são fatores independentes de mau prognóstico. A presença destes fatores de mau prognóstico está associada a uma mediana de sobrevivência global (SG) de 4 meses, comparada com os 18 meses na ausência destes fatores.

Antes do desenvolvimento de quimioterapia eficaz, os doentes com CUM raramente tinham sobrevivências superiores a 3-6 meses, por tratar-se de um carcinoma altamente letal. O tratamento com monoterapia confere taxas de resposta muito baixas, com medianas de SG de 6-9 meses, pelo que a quimioterapia combinada, baseada em platina permanece o tratamento paliativo *standard* aprovado em 1ª linha. Os esquemas M-VAC (metotrexato, vinblastina, adriamicina e cisplatina) e CG (cisplatina em combinação com gemcitabina), demonstraram prolongar a sobrevivência para 14,8 e 13,8 meses, respetivamente e com taxas de resposta de 46% e 49% respetivamente para o M-VAC e CG. Na prática clínica o duplete de cisplatina e gemcitabina é o mais utilizado. A QT com alta intensidade de dose (HD-MVAC) com suporte de G-CSF demonstrou ser menos tóxica e mais eficaz que o MVAC *standard* em termos de densidade de dose, resposta completa e taxa de sobrevivência aos 2 anos. Contudo não parece haver diferenças estatisticamente significativas nas medianas de SG.

O regime específico de quimioterapia (QT) depende da presença ou ausência de comorbilidades, sendo a *performance status* um fator crucial na seleção do regime e estima-se que 50% dos doentes com doença metastizada não reúnem condições para tratamento com cisplatina. Na inelegibilidade para cisplatina, é considerado esquema de QT com carboplatina, apesar de não ser equivalente às combinações com cisplatina, pelo que não deve ser considerada *standard*, resultando em baixas taxas de resposta e sobrevivências mais curtas.

Dado ser uma doença altamente letal, associada a muitos sintomas com grave compromisso da qualidade de vida, o peso social é muito grande havendo um elevado consumo de recursos em saúde, nomeadamente medicamentos e cuidados dos profissionais de saúde. O impacto social do cancro da bexiga está relacionado com a sua prevalência crescente, sintomatologia, os custos associados ao tratamento e as suas complicações.

O carcinoma urotelial avançado ou metastático está associado a sintomas bastante debilitantes, tendo um impacto substancial na HRQoL dos doentes, principalmente ao nível do bem-estar físico e emocional. A fadiga é o sintoma mais frequentemente reportado, em cerca de 50% dos doentes. Outros sintomas incluem dor, preocupação, náuseas/vómitos, dificuldades na atividade quotidiana, disfunção sexual, incontinência urinária, dificuldade ou incapacidade no controlo de movimentos intestinais, dificuldade em dormir e desgaste emocional, sintomas geralmente exacerbados durante o tratamento com quimioterapia, pela toxicidade associada. A presença de metástases, nomeadamente, cerebrais e ósseas acentua o impacto negativo da doença na HRQoL dos doentes, nas suas diversas vertentes (Smith 2018).

Os avanços tecnológicos no diagnóstico e tratamento acarretam custos elevados, para além dos custos indiretos, associados à diminuição da produtividade e mortalidade prematura. Por outro lado, a elevada taxa de recorrência da doença obriga a diversos tratamentos ao longo da vida do doente, contribuindo para o aumento dos custos relacionados com a doença, incluindo as complicações da doença e iatrogenia.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Avelumab é um anticorpo monoclonal imunoglobulina G1 (IgG1) humano, dirigido contra o ligando 1 de morte celular programada (PD-L1). Avelumab liga-se ao PD-L1 e bloqueia a interação entre o PD-L1 e os recetores de morte celular programada 1 (PD-1) e B7.1, o que remove os efeitos supressores de PD-L1 sobre as células T CD8+ citotóxicas, restabelecendo as respostas antitumorais das células T. Também se demonstrou que avelumab induz a lise direta das células tumorais mediada pelas células *natural killer* (NK), através de citotoxicidade mediada por células, dependente de anticorpos (ADCC).

As alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento de cancro do urotélio metastático são escassas e baseiam-se em quimioterapia.

A ESMO preconiza para o tratamento de 1ª linha a quimioterapia com cisplatina. As abordagens terapêuticas mais frequentemente utilizadas na prática clínica (recomendadas pela NCCN entre outras) consistem em esquemas contendo metotrexato/vimblastina/doxorubicina/cisplatina (MVAC), gemcitabina/cisplatina ou gemcitabina/cisplatina/paclitaxel. O MVAC pode ser substituído por MVAC de alta intensidade. Os doentes não elegíveis para cisplatina são geralmente tratados com regimes contendo carboplatina.

Atualmente não há qualquer tratamento de manutenção considerado após quimioterapia de primeira linha com esquemas contendo cisplatina.

Adequação das apresentações à posologia¹

As apresentações submetidas cumprem a posologia estipulada no RCM, não se prevendo desperdício.

Horizonte temporal¹

O período de tempo mínimo para a avaliação das consequências do tratamento deverá ser de 12 meses, com uma análise de sensibilidade aos 2 anos e aos 5 anos.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Em Portugal, de acordo com o Registo Oncológico Nacional de 2010, o cancro da bexiga representou o 8º cancro mais frequente (6º no sexo masculino), tendo sido registados 1829 novos casos, correspondendo a uma taxa de incidência de 17,3/100.000 habitantes (11,3/100.000, quando padronizada para a população europeia).

Os dados da Globocan referem que no ano de 2012, ocorreram em Portugal 2876 novos casos de cancro da bexiga, com uma taxa de mortalidade de 2,7 por 100.000 habitantes.

De acordo com os dados mais recentes do Globocan, estima-se que em 2018 tenham sido diagnosticados em Portugal 2.340 novos casos de cancro da bexiga. Nesse ano, esta neoplasia maligna foi a sétima mais incidente no nosso país, representando 4% dos novos casos de cancro. A mesma base de dados estima que o número de novos casos de cancro da bexiga em Portugal em 2020 seja de 2.408, correspondendo a um aumento de 2,9% face a 2018.

Com base nos dados atrás referidos, a empresa considera que existirão 470 doentes potencialmente elegíveis para o tratamento com avelumab (210 doentes com carcinoma urotelial localmente avançado e 260 doentes com carcinoma urotelial metastático). O número de doentes elegíveis para tratamento independentemente de serem PD-L1 positivo ou negativo é adequado.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação de avelumab no “tratamento de manutenção em primeira linha de doentes adultos com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado ou metastático, que se encontram livres de progressão após quimioterapia à base de platina”.

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com carcinoma urotelial metastizado ou localmente avançado irressecável submetidos a QT 1ª linha com platina (cisplatina ou carboplatina) e sem progressão de doença após 4 a 6 ciclos de tratamento.	Avelumab + Melhores cuidados de suporte	Melhores cuidados de suporte

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<u>Avelumab</u> <i>Dose:</i> 800 mg administrada por via intravenosa durante 60 minutos, em intervalos de 2 semanas. <i>Duração:</i> Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
	Medicamento comparador	Melhores cuidados de suporte.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	<i>Pré-medicação:</i> Os doentes têm de ser pré-medicados com um anti-histamínico e com paracetamol, antes das primeiras 4 perfusões de avelumab. Se a quarta perfusão terminar sem uma reação relacionada com a perfusão, a pré-medicação em perfusões subsequentes deverá ser administrada de acordo com o critério do médico. <i>Sessões de Hospital de Dia:</i> A administração requer uma sessão de hospital de dia a cada 2 semanas.
	Medicamento comparador	NA.

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
Medidas de Eficácia		
Sobrevida global	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Sobrevida até à progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
Medidas de Segurança		
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica
Descontinuação por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos grau 3 ou 4	7	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

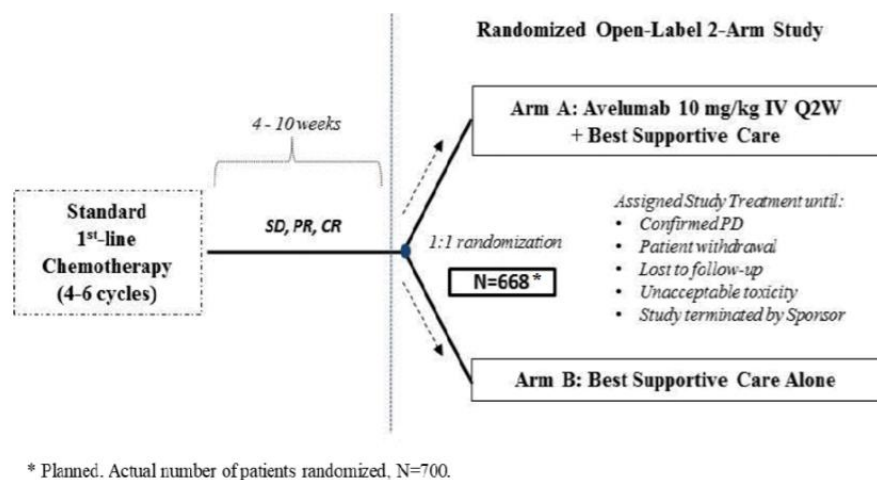
5. Descrição dos estudos avaliados

ESTUDO JAVELIN Bladder 100²

Desenho de estudo

Estudo prospetivo, multicêntrico, aberto, de fase 3, aleatorizado 1:1 para terapêutica de manutenção com avelumab com melhores cuidados de suporte (MCS) vs. melhores cuidados de suporte.

Foi realizada estratificação de acordo com melhor resposta à quimioterapia de primeira linha (resposta completa vs. resposta parcial) e local de metastização à data de início de quimioterapia de primeira linha (visceral vs. não visceral). O subgrupo de doentes com doença não visceral também incluiu doentes com doença localmente avançada irrissecável.



CR: complete response, resposta completa; IV: intravenous, intravenoso; PR: partial response, resposta parcial; Q2W: every 2 weeks, a cada 2 semanas; SD: stable disease, doença estável
 Fonte: Interim Clinical Study Report do Estudo JAVELIN Bladder 100, Pfizer data on file, 2020. (42)

Figura 1. Desenho do estudo Javelin Bladder 100.

No braço de intervenção foi administrado avelumab na dose de 10 mg/kg de peso corporal, por via IV durante 1 hora, a cada 2 semanas. De forma a minimizar as reações relacionadas com a perfusão, foi administrada pré-medicação com um anti-histamínico sistémico e paracetamol 30 a 60 minutos antes das primeiras 4 perfusões de avelumab.

Foram considerados como melhores cuidados de suporte de acordo com prática clínica local e estado geral do doente, como antibioterapia, suporte nutricional, hidratação e controlo da dor. Foi permitida radioterapia paliativa local para lesões isoladas, mas não terapêutica ativa antitumoral.

Foi mantido tratamento até progressão de doença, efeitos tóxicos adversos. Não foi permitida redução de dose de avelumab, mas permitidas omissões se efeitos adversos persistentes.

Critérios de inclusão e exclusão

Os participantes incluídos cumpriam os seguintes critérios:

- Indivíduos adultos (idade ≥ 18 anos);
- Carcinoma urotelial confirmado histologicamente;
- Doença localmente avançada irresssecável ou metastática com doença mensurável de acordo com critérios RECIST 1.1. previamente à administração de quimioterapia de 1^a linha;

- Sem progressão de doença (resposta completa, resposta parcial, doença estável) após terapêutica prévia com regime baseado em 4 a 6 ciclos de gemcitabina associado a cisplatina/ carboplatina; considerado intervalo livre de doença de 4 a 10 semanas após última dose de quimioterapia;
- ECOG *Performance Status* (KPS) ≤ 1 ;
- Funções hematológica, renal e hepática adequadas;
- Poderiam ser incluídos doentes que tivessem recebido terapêutica neoadjuvante ou adjuvante há > 12 meses.
- Foram excluídos doentes que fizeram imunoterapia prévia.

Aleatorização e ocultação

Estudo aberto.

Medidas de resultado

O objetivo primário do ensaio foi avaliar o benefício de manutenção com terapêutica com avelumab no prolongamento de sobrevivência global (SG) no grupo de doentes randomizados (população *intention to treat*, ITT) e no subgrupo de doentes com doença PD-L1 positiva.

A SG foi definida como o tempo desde a aleatorização até à data de morte por qualquer causa.

A expressão de PD-L1 foi analisada em amostras de tumor através do ensaio *Ventana PD-L1 Assay*. Os doentes foram classificados como tendo tumores PD-L1 positivos se, pelo menos, um dos seguintes critérios fosse cumprido:

- Mínimo de 25% de células do tumor com coloração para PD-L1;
- Mínimo de 25% das células imunitárias com coloração para PD-L1 se mais de 1% da área do tumor contivesse células imunitárias;
- 100% das células imunitárias com coloração para PD-L1 caso não mais de 1% da área do tumor contivesse células imunitárias.

Os objetivos secundários incluíram:

- Sobrevivência livre de progressão (SLP);
- Taxa de resposta objetiva (resposta completa ou resposta parcial, de acordo com critérios RECIST versão 1.1);

- Tempo até resposta;
- Duração de resposta;
- Controlo da doença (definida como resposta completa, resposta parcial, doença não progressiva ou doença estável por ≥ 6 semanas, de acordo com critérios RECIST versão 1.1),
- Segurança.

Análise estatística

Foi calculado que seria necessário randomizar 668 doentes, mantendo-se um erro de tipo I de 0,025 (0,015 para a população total e 0,01 para a população PD-L1 positiva).

Foi assumido que pelo menos 50% da população seria PD-L1 positiva. Foi assumido que para a população total o HR esperado era de 0,7 e para a população PD-L1 positiva era de 0,65. A taxa de abandono expectável foi de 5%.

Para a população global seriam necessárias 425 mortes para se obter um poder de 93% para detetar um HR de 0,7, com um nível de significância de 0,015.

Para a população PD-L1 positiva seriam necessárias 219 mortes para se obter um poder de 80% para detetar um HR de 0,65, com um nível de significância de 0,01.

Foi determinada a realização de uma análise interina após a randomização de todos os doentes e após pelo menos 315 mortes (74% do alvo para a população global) e pelo menos 146 mortos na população PD-L1 positiva (66,7% do previsto).

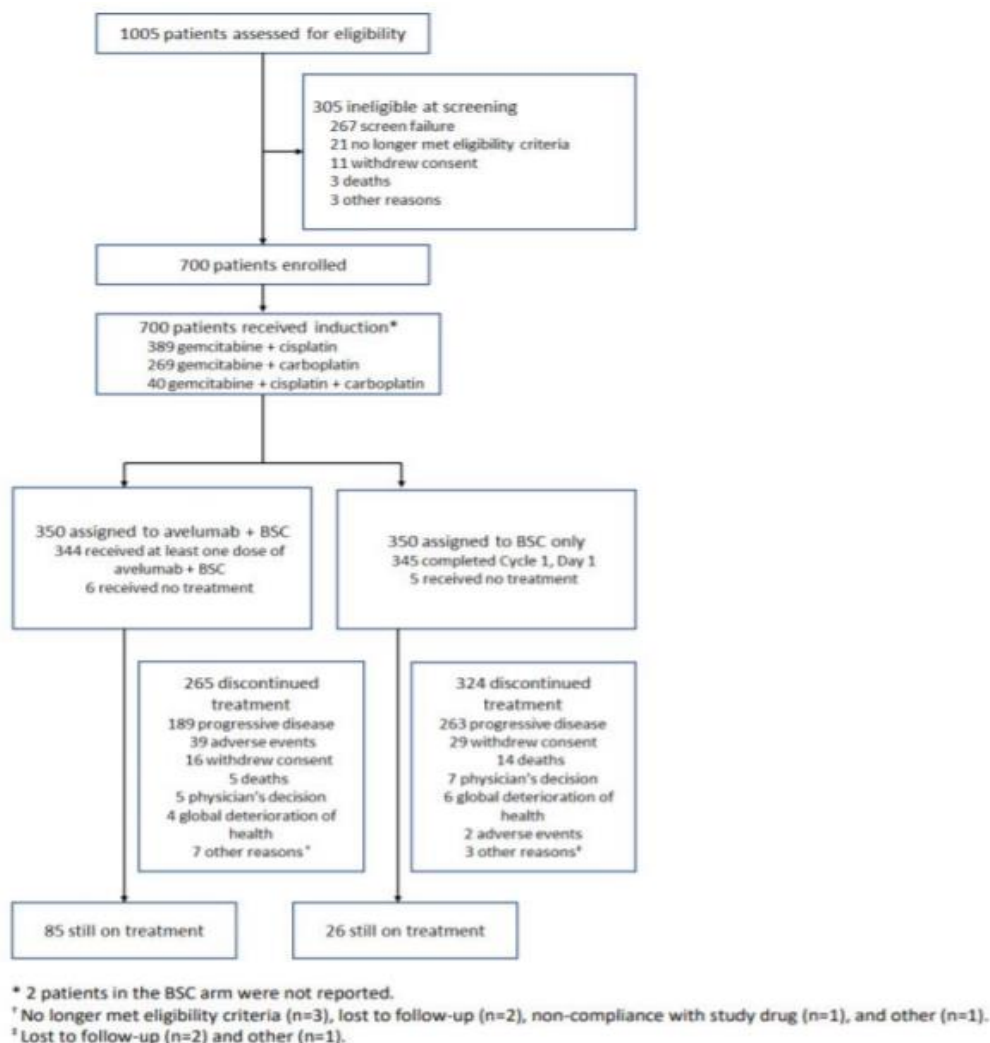
A análise final foi planeada após ocorrerem 425 mortes na população global e 219 mortes na população PD-L1 positiva e após o último doente randomizado ser seguido durante pelo menos 12 meses.

Resultados

Fluxo de doentes

Entre 11 de maio de 2016 e 4 de junho de 2019 foram aleatorizados um total de 700 (350 doentes para cada grupo de tratamento), sendo que 358 doentes apresentavam tumores PD-L1 positivos. Dos doentes com tumores PD-L1 positivos, 189 (57,6% dos 328 doentes avaliáveis quanto ao estado deste

biomarcador) integraram o grupo de avelumab + MCS e os restantes 169 (56,3% dos 300 doentes avaliáveis quanto ao estado de PD-L1) foram alocados ao grupo de MCS.



BSC: *best supportive care*, melhores cuidados de suporte

Figura 2. Distribuição dos doentes no estudo JAVELIN Bladder 100

À data de *cut-off* 21 de outubro de 2019, 85 doentes (24.3%) do grupo de doentes tratados com avelumab e 26 doentes (7.4%) do grupo controlo ainda recebiam medicação do ensaio.

O motivo principal para descontinuação permanente de medicação do ensaio foi: progressão de doença em 50.4% vs. 75.1%; eventos adversos 11% vs. 0.6%; retirada de consentimento 4.6% vs. 8.3% e morte em 1.4% vs. 4.0%, nos grupos de intervenção vs. grupo controlo, respetivamente.

Na população global, foi administrada um fármaco anti-neoplásico subsequente em 42.3% no grupo de doentes tratados com avelumab e em 61.7% no grupo controlo, que incluiu um anti-PD1 ou anti-PDL1 em 6.3% dos doentes previamente expostos a avelumab e em 43.7% no grupo controlo.

O tempo mediano de *follow-up* para SG foi mais de 19 meses em cada grupo terapêutico.

Características basais dos doentes

As características clínico-demográficas dos participantes eram, no geral, equilibradas entre os dois braços de tratamento e entre a população ITT e a população de doentes com tumores PD-L1 positivos.

A tabela 3 mostra as características demográficas e da doença da população incluída no estudo.

Tabela 3 - Características basais da população.

	All Subjects			Subjects with PD-L1-Positive Tumors		
	Avelumab+BSC (N=350)	BSC (N=350)	Total (N=700)	Avelumab+BSC (N=189)	BSC (N=169)	Total (N=358)
Age (years), n (%)						
<65 years	129 (36.9)	107 (30.6)	236 (33.7)	62 (32.8)	49 (29.0)	111 (31.0)
≥65 years	221 (63.1)	243 (69.4)	464 (66.3)	127 (67.2)	120 (71.0)	247 (69.0)
65-<75 years	136 (38.9)	163 (46.6)	299 (42.7)	72 (38.1)	73 (43.2)	145 (40.5)
75-<85 years	80 (22.9)	78 (22.3)	158 (22.6)	51 (27.0)	47 (27.8)	98 (27.4)
≥85 years	5 (1.4)	2 (0.6)	7 (1.0)	4 (2.1)	0	4 (1.1)
n [1]	350	350	700	189	169	358
Mean (SD)	67.2 (9.52)	67.7 (9.20)	67.5 (9.36)	68.2 (9.87)	68.0 (9.71)	68.1 (9.78)
Q1	61.00	62.00	62.00	62.00	62.00	62.00
Median	68.00	69.00	69.00	70.00	70.00	70.00
Q3	74.00	74.00	74.00	75.00	75.00	75.00
Range (min, max)	(37.0, 90.0)	(32.0, 89.0)	(32.0, 90.0)	(37.0, 90.0)	(32.0, 84.0)	(32.0, 90.0)
Race, n (%)						
Black or African American	2 (0.6)	0	2 (0.3)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Asian	75 (21.4)	81 (23.1)	156 (22.3)	42 (22.2)	33 (19.5)	75 (20.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	232 (66.3)	238 (68.0)	470 (67.1)	121 (64.0)	119 (70.4)	240 (67.0)
Other	21 (6.0)	15 (4.3)	36 (5.1)	12 (6.3)	7 (4.1)	19 (5.3)
Unknown	20 (5.7)	16 (4.6)	36 (5.1)	13 (6.9)	10 (5.9)	23 (6.4)

Bavencio (Avelumab)

Gender, n (%)						
Male	266 (76.0)	275 (78.6)	541 (77.3)	145 (76.7)	129 (76.3)	274 (76.5)
Female	84 (24.0)	75 (21.4)	159 (22.7)	44 (23.3)	40 (23.7)	84 (23.5)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	18 (5.1)	12 (3.4)	30 (4.3)	9 (4.8)	3 (1.8)	12 (3.4)
Not Hispanic or Latino	286 (81.7)	298 (85.1)	584 (83.4)	152 (80.4)	146 (86.4)	298 (83.2)
Not reported	42 (12.0)	36 (10.3)	78 (11.1)	24 (12.7)	18 (10.7)	42 (11.7)
Unknown	4 (1.1)	4 (1.1)	8 (1.1)	4 (2.1)	2 (1.2)	6 (1.7)
Pooled Geographic Region, n (%)						
North America	12 (3.4)	22 (6.3)	34 (4.9)	8 (4.2)	8 (4.7)	16 (4.5)
Europe	214 (61.1)	203 (58.0)	417 (59.6)	110 (58.2)	102 (60.4)	212 (59.2)
Asia	73 (20.9)	74 (21.1)	147 (21.0)	40 (21.2)	31 (18.3)	71 (19.8)
Australasia	34 (9.7)	37 (10.6)	71 (10.1)	20 (10.6)	24 (14.2)	44 (12.3)
Rest of the World	17 (4.9)	14 (4.0)	31 (4.4)	11 (5.8)	4 (2.4)	15 (4.2)
Best response to first-line chemotherapy (IRT)						
CR or PR	253 (72.3)	252 (72.0)	505 (72.1)	139 (73.5)	128 (75.7)	267 (74.6)
SD	97 (27.7)	98 (28.0)	195 (27.9)	50 (26.5)	41 (24.3)	91 (25.4)
Site of metastasis (IRT)						
Visceral	191 (54.6)	191 (54.6)	382 (54.6)	88 (46.6)	79 (46.7)	167 (46.6)
Non-Visceral	159 (45.4)	159 (45.4)	318 (45.4)	101 (53.4)	90 (53.3)	191 (53.4)
Histopathological classification						
Carcinoma	306 (87.4)	292 (83.4)	598 (85.4)	163 (86.2)	137 (81.1)	300 (83.8)

	All Subjects			Subjects with PD-L1-Positive Tumors		
	Avelumab+BSC (N=350)	BSC (N=350)	Total (N=700)	Avelumab+BSC (N=189)	BSC (N=169)	Total (N=358)
Carcinoma with Squamous	16 (4.6)	26 (7.4)	42 (6.0)	8 (4.2)	13 (7.7)	21 (5.9)
Carcinoma with Glandular	6 (1.7)	9 (2.6)	15 (2.1)	3 (1.6)	6 (3.6)	9 (2.5)
Carcinoma with Variant	22 (6.3)	22 (6.3)	44 (6.3)	15 (7.9)	13 (7.7)	28 (7.8)
Other	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
ECOG performance status						
0	213 (60.9)	211 (60.3)	424 (60.6)	114 (60.3)	107 (63.3)	221 (61.7)
1	136 (38.9)	136 (38.9)	272 (38.9)	74 (39.2)	61 (36.1)	135 (37.7)
2	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
3	0	3 (0.9)	3 (0.4)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
4	0	0	0	0	0	0
Not reported	0	0	0	0	0	0
PD-L1 Status						
Positive	189 (54.0)	169 (48.3)	358 (51.1)	189 (100.0)	169 (100.0)	358 (100.0)
Negative	139 (39.7)	132 (37.7)	271 (38.7)	0	0	0
Unknown	22 (6.3)	49 (14.0)	71 (10.1)	0	0	0

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.

Baseline is defined as the last assessment on or prior to randomization for subjects randomized but not dosed, and the last assessment on or prior to first dose of study treatment for subjects randomized and dosed.

[1] n is the number of subjects with non-missing age. Age at Screening (years) = (date of given informed consent - date of birth + 1)/365.25.

Eficácia

Sobrevida Global

Na população global, a SG foi significativamente superior no grupo de doentes tratados com avelumab comparativamente ao grupo controlo: SG mediana foi de 21.4 meses (IC 95%, 18.9- 26.1) e 14.3 meses (IC 95%, 12.9- 17.9), respetivamente, com redução de risco de mortalidade 31% (HR: 0.69, IC 95% 0.56- 0.86, p=0.001).

Overall Population

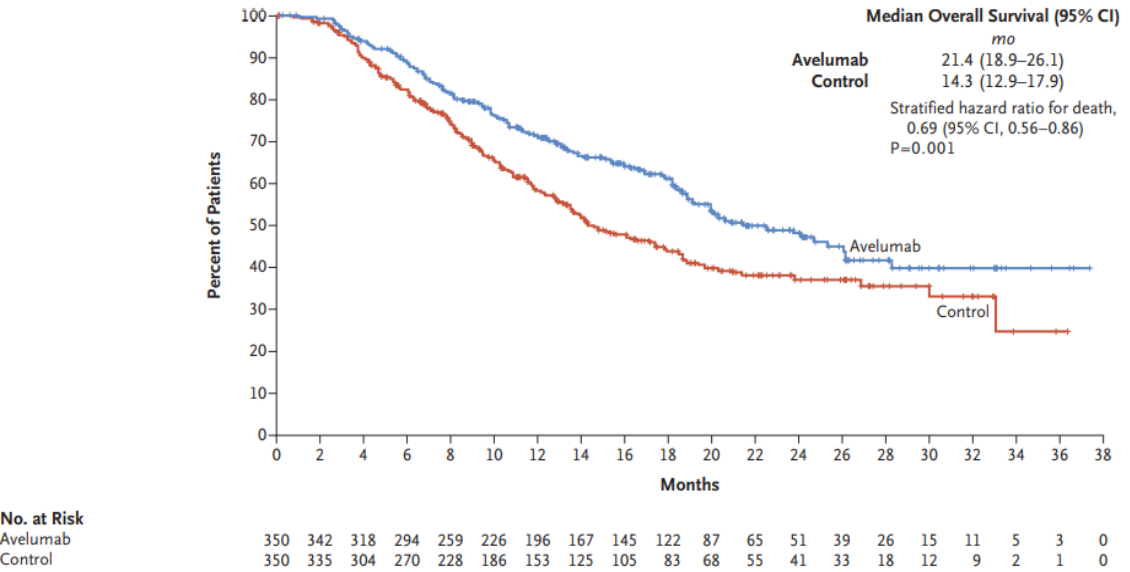


Figura 3. SG da população global.

Considerando o subgrupo de doentes com doença PDL1 positiva, SG foi superior no grupo de intervenção comparativamente ao grupo controlo. Sendo a Sobrevida mediana ainda não determinada no grupo do avelumab e 17,1 meses no grupo controlo, com um HR de 0,56 (IC 95% 0,40 a 0,79), $p<0,001$. A SG ao 1 ano foi 79.1% (IC 95%, 72.1- 84.5) no grupo avelumab comparativamente a 60.4% (IC 95%, 52.0-67.7) do grupo controlo.

PD-L1–Positive Population

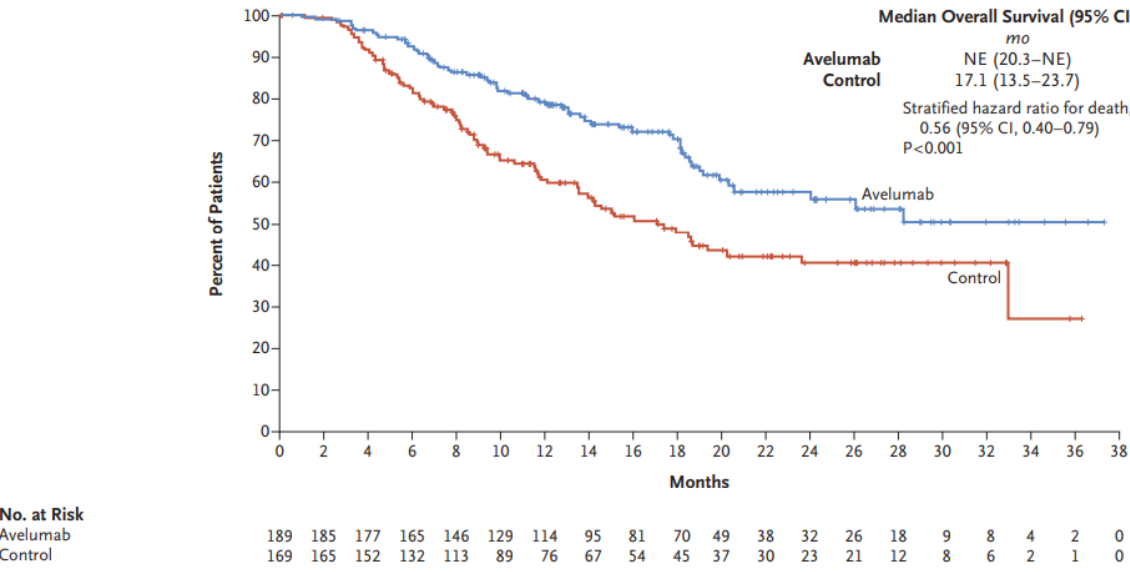
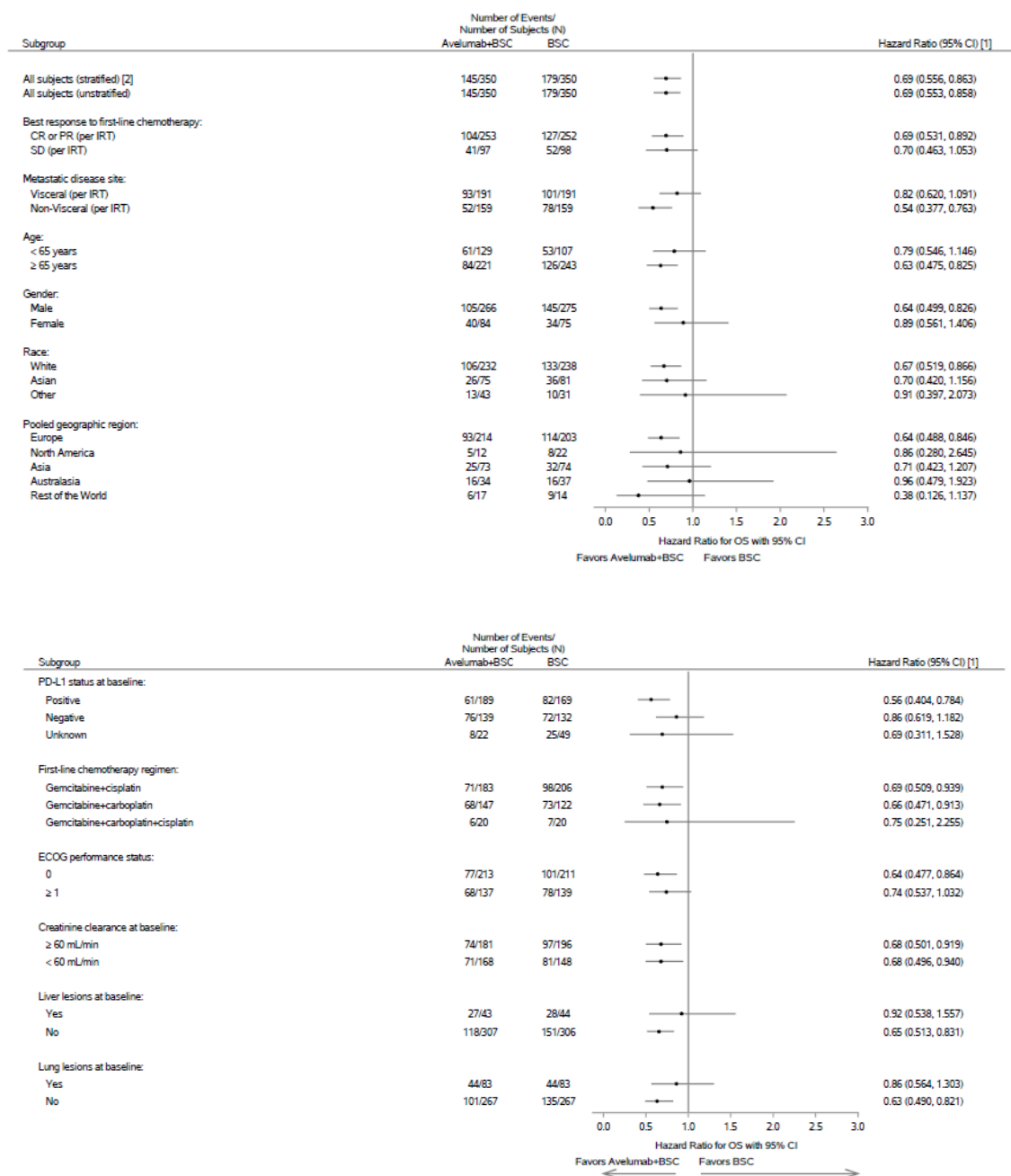


Figura 4. SG da população PDL1 positiva.

Na população PDL1 negativa, a SG mediana foi de 18.8 meses (IC 95%, 13.3- 22.5) no grupo de intervenção vs. 13.7 meses (IC 95%, 10.8-17.8) no grupo controlo (HR: 0.85; IC 95%: 0.62-1.18).

A figura 5 mostra o gráfico da sobrevida global na análise de subpopulações.



N is the number of subjects in the full analysis set within each subgroup and treatment group.

[1] Hazard ratios and associated CIs are calculated using Cox proportional hazard model.

[2] Stratified by best response to first-line chemotherapy (CR or PR vs. SD), metastatic disease site (visceral vs. non-visceral), IRT stratification values used.

Other than the primary analysis presented which takes into account stratification factors, all other analyses are unstratified.

Subgroups with <5% of the patient population were pooled (Race: Black/African American and Other) or not presented (Ethnicity since only two subgroups and Hispanic/Latino is <5% of the patient population).

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22NOV2019 (07:14) Output File: /B9991001/B9991001_CSR/adtte_os_f003 Date of Generation: 14JAN2020 (13:45) Cutoff date:21OCT2019 Snapshot Date:21NOV2019

Figura 5 – Gráfico *Forest Plot* da análise de subgrupos da sobrevida global.

Sobrevida Livre de Progressão

Na população global, a SLP mediana foi 3.7 meses (IC 95%, 3.5-5.5) no grupo avelumab e 2.0 meses (IC 95%, 1.9-2.7) no grupo de controlo, com redução de risco de progressão ou mortalidade de 38% (HR 0.62; IC 95%, 0.52-0.75).

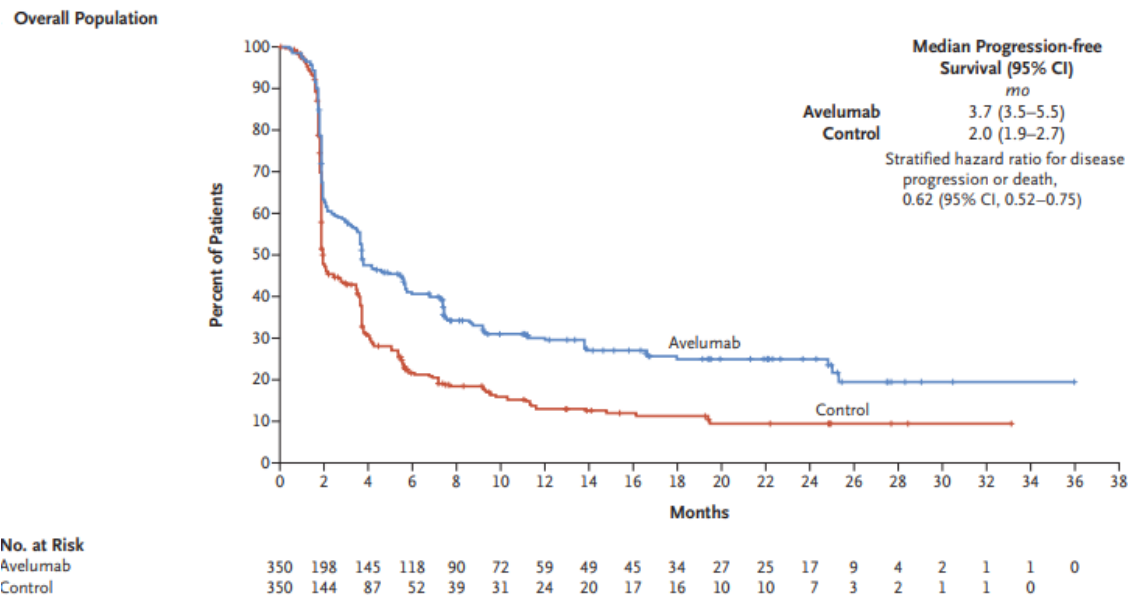


Figura 6 - SLP da população global.

Na população PDL1 positiva, a SLP mediana foi 5.7 meses (IC 95%, 3.7-7.4) no grupo de avelumab e 2.1 meses no grupo controlo (IC 95%, 1.9-2.7), com redução de risco de progressão ou mortalidade de 44% (HR 0.56; IC 95%, 0.43-0.73).

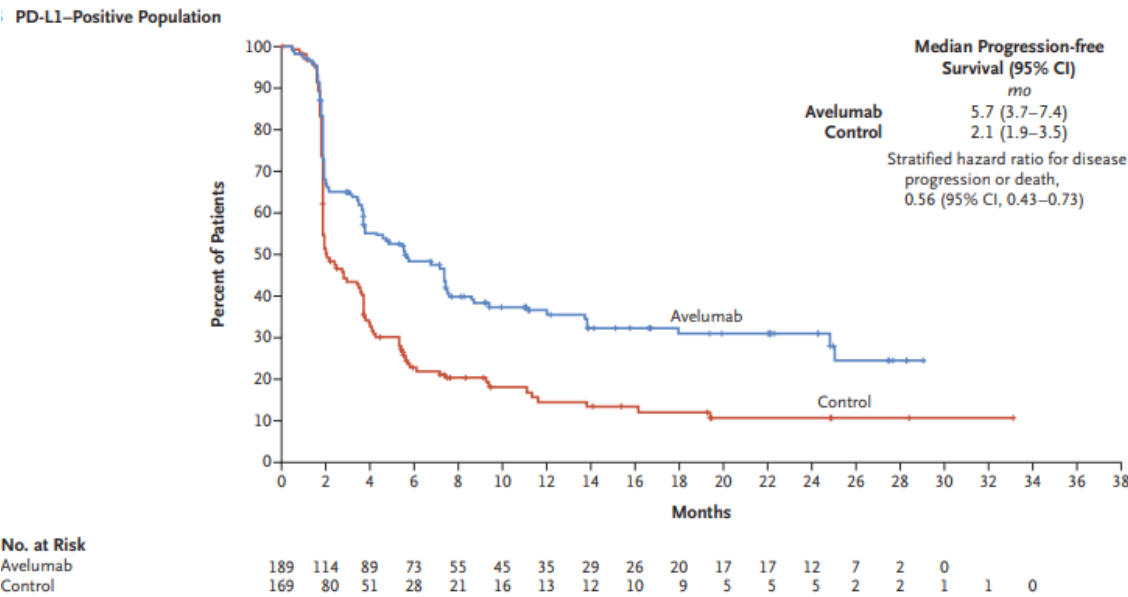
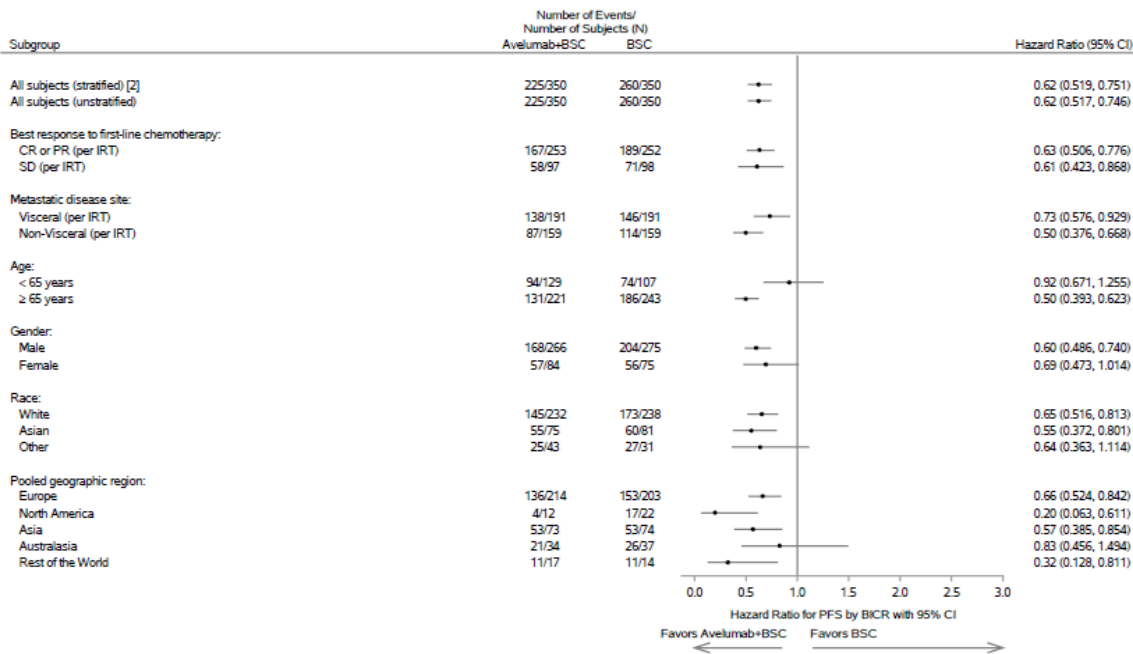
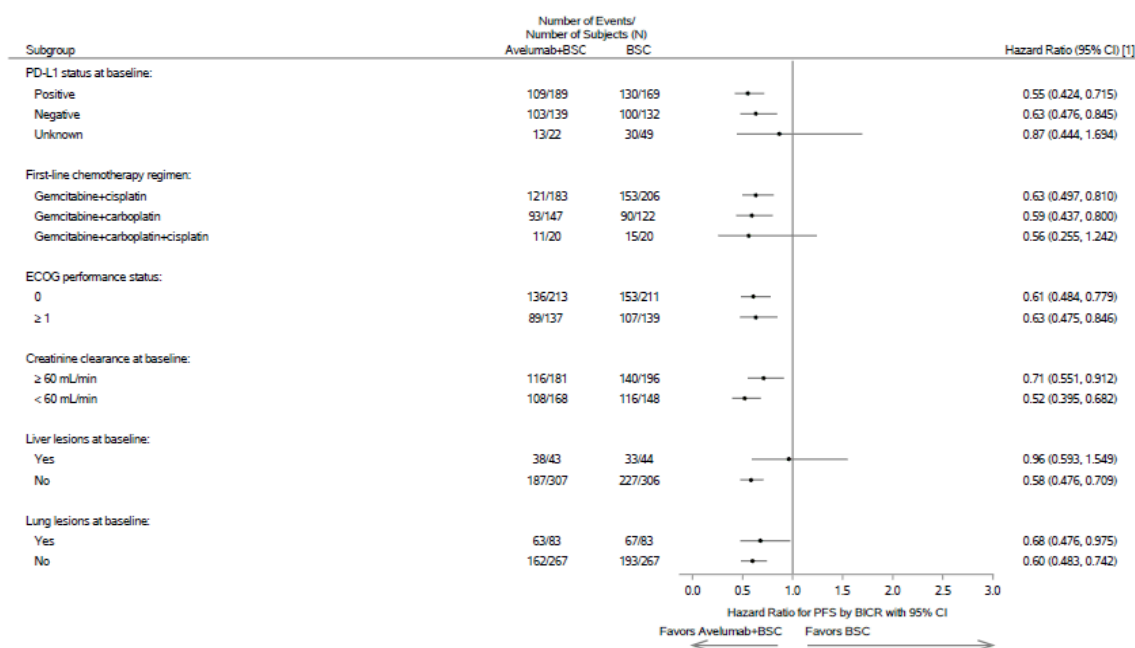


Figura 7 - SLP da população PD-L1 positiva.

No subgrupo de doentes com tumores PDL1 negativos, a SLP mediana foi 3.0 meses (IC 95%, 2.0-3.7) no braço avelumab + MCS vs. 1.9 meses (IC 95%, 1.9-2.1) no braço MCS. A PFS no subgrupo de doentes PD-L1 negativos apresentou um HR de 0,63 (IC 95% de 0,48 a 0,85) (Figura 8).





N is the number of subjects in the full analysis set within each subgroup and treatment group.

[1] Hazard ratios and associated CIs are calculated using Cox proportional hazard model.

[2] Stratified by best response to first-line chemotherapy (CR or PR vs. SD), metastatic disease site (visceral vs. non-visceral). IRT stratification values used.

Other than the analysis for all subjects which takes into account stratification factors, all other analyses are unstratified.

Subgroups with <5% of the patient population were pooled (Race: Black/African American and Other) or not presented (Ethnicity since only two subgroups and Hispanic/Latino is <5% of the patient population).

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22NOV2019 (07:14) Output File: /B9991001/B9991001_CSR/adttab_pfs_f003 Date of Generation: 14JAN2020 (15:56) Cutoff date: 21OCT2019 Snapshot Date: 21NOV2019

Figura 8 - Gráfico *Forest Plot* da análise de subgrupos da sobrevida livre de progressão.

Taxa de Resposta

Na população ITT, esta taxa foi de 9,7% (IC 95%: 6,8 a 13,3; 21 doentes com resposta completa e 13 com parcial) no grupo de avelumab + MCS vs. 1,4% (IC 95%: 0,5 a 3,3; 3 doentes com resposta completa e 2 com parcial) no grupo de MCS. A possibilidade de alcançar uma resposta objetiva é cerca de 7 vezes maior nos doentes tratados com avelumab + MCS comparativamente aos doentes tratados com MCS.

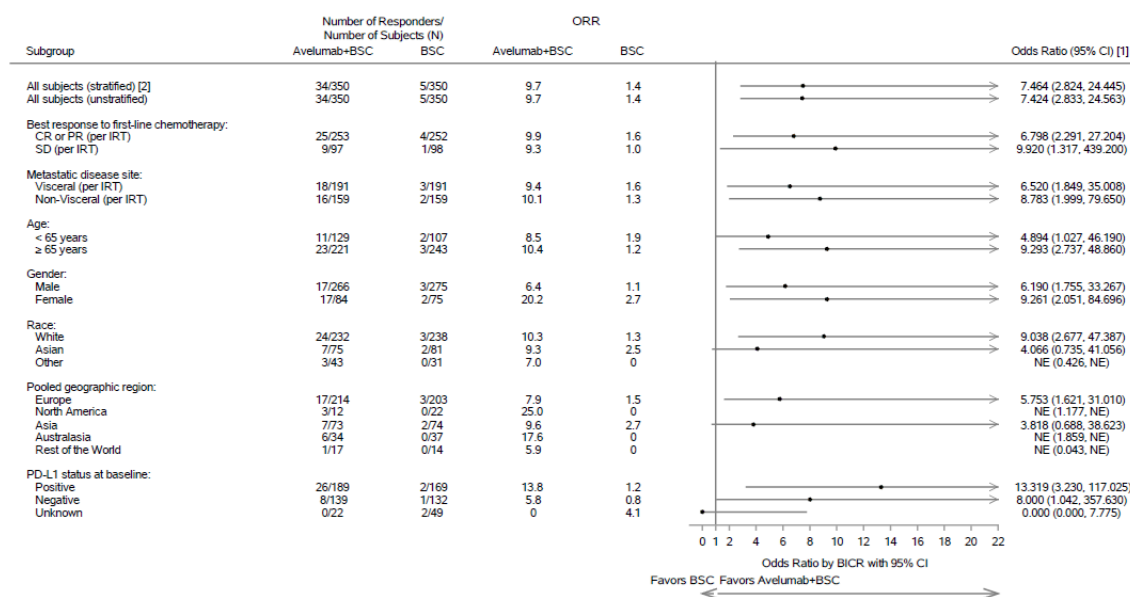
Relativamente à subpopulação com tumores PD-L1 positivos, verificou-se que a taxa de resposta objetiva foi de 13,8% (IC 95%: 9,2 a 19,5; 18 doentes com resposta completa e 8 com parcial) no braço avelumab + MCS vs. 1,2% (IC 95%: 0,1 a 4,2; 1 doente com resposta completa e outro com parcial) no braço de MCS.

A tabela 4 mostra a taxa de resposta na população global e na população PDL1 positiva.

Tabela 4 - Taxa de resposta objetiva na população global e na população PDL1 positiva.

Variable	Overall Population			PD-L1-Positive Population		
	Avelumab Group (N=350)	Control Group (N=350)	Stratified Odds Ratio (95% CI)	Avelumab Group (N=189)	Control Group (N=169)	Stratified Odds Ratio (95% CI)
Confirmed objective response (95% CI) — %	9.7 (6.8–13.3)	1.4 (0.5–3.3)	7.46 (2.82–24.45)	13.8 (9.2–19.5)	1.2 (0.1–4.2)	12.70 (3.16–114.12)
Confirmed best overall response — no. (%)						
Complete response	21 (6.0)	3 (0.9)		18 (9.5)	1 (0.6)	
Partial response	13 (3.7)	2 (0.6)		8 (4.2)	1 (0.6)	
Stable disease	44 (12.6)	46 (13.1)		19 (10.1)	23 (13.6)	
Non-complete response or non-progressive disease†	66 (18.9)	45 (12.9)		38 (20.1)	22 (13.0)	
Progressive disease	130 (37.1)	169 (48.3)		59 (31.2)	82 (48.5)	
Could not be evaluated	76 (21.7)‡	85 (24.3)§		47 (24.9)¶	40 (23.7)	
Disease control — no. (%)**	144 (41.1)	96 (27.4)		83 (43.9)	47 (27.8)	
Median time to objective response (range) — mo	2.0 (1.7–16.4)	2.0 (1.8–7.0)		2.0 (1.7–16.4)	2.8 (1.8–3.8)	

Na subpopulação PD-L1 negativa a resposta objetiva ocorreu em 8 doentes no grupo de tratamento e 1 doentes no grupo controlo, sendo a OR de 8,0 (IC 95% 1,0 a 357,6) (Figura 9).



N is the number of subjects in the full analysis set within each subgroup and treatment group.

[1] Odds ratio is estimated using Mantel-Haenszel method. Exact CI is calculated.

[2] Stratified by best response to first-line chemotherapy (CR or PR vs. SD), metastatic disease site (visceral vs. non-visceral). IRT stratification values used.

Other than the primary analysis presented which takes into account stratification factors, all other analyses are unstratified.

Subgroups with <5% of the patient population were pooled (Race: Black/African American and Other) or not presented (Ethnicity since only two subgroups and Hispanic/Latino is <5% of the patient population).

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22NOV2019 (07:14) Source Data: ADRSB Output File: /B9991001/B9991001_CSR/adsrb_orc_f001 Date of Generation: 14JAN2020 (11:40) Cutoff date: 21OCT2019 Snapshot Date: 21NOV2019

Figura 9 - Gráfico *Forest Plot* da análise de subgrupos da taxa de resposta objetiva.

Qualidade de Vida

A avaliação de qualidade de vida foi realizada na população ITT e na subpopulação com tumores PD-L1 positivos através das ferramentas *National Comprehensive Cancer Network – Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Cancer Symptom Index-18* (NCCN-FACT FBISI-18) e *EuroQoL 5 Dimensions 5 Level* (EQ-5D-5L). Ambos os questionários foram realizados no dia 1 de cada ciclo, no fim da visita de tratamento/descontinuação e nas visitas de follow-up dos dias 30, 60 e 90.

As alterações médias desde a *baseline* na pontuação total e de cada uma das subescalas quer do *FBISI-18* quer do *EQ-5D-5L* foram semelhantes entre os dois braços de tratamento.

O tempo até deterioração dos sintomas (*time to symptom deterioration*, TTD) foi definido como o intervalo de tempo entre a aleatorização e o primeiro momento em que o doente apresentou uma diminuição maior ou igual a 3 pontos face à *baseline* no *NCCN FACT Bladder Symptom Index Disease Related Symptoms-Physical* (FBISI-DRS-P) em duas avaliações consecutivas. O *FBISI-DRS-P* é uma subescala do NCCN FACT-FBISI-18 que avalia um subconjunto de sintomas considerados específicos do carcinoma urotelial.

Na população ITT, o HR para o TTD foi de 1,26 (IC 95%: 0,901 a 1,768). A mediana do TTD não foi alcançada, quer no braço de avelumab + MCS (IC 95%: 13,9 meses a não estimável), quer no braço de MCS (IC 95%: 12,9 meses a não estimável).

Segurança

Foram reportados eventos adversos (EA) de qualquer grau em 337 de 344 doentes (98%) no grupo de intervenção e em 268 dos 345 doentes (77.7%) no grupo controlo.

Foram reportados EA grau ≥ 3 em 168 doentes (47.4%) e em 87 doentes (25.2%) respetivamente. Os EA de grau ≥ 3 reportados mais frequentemente foram a infeção do trato urinário (4,4% vs. 2,6% nos braços de avelumab + MCS e MCS, respetivamente), e a anemia (3,8% vs. 2,9%, respetivamente). Em 57 doentes no braço de avelumab + MCS (16,6% do total dos doentes neste braço), os EA de grau ≥ 3 foram considerados relacionados com o tratamento. Não ocorreram EAs relacionados com o tratamento de grau ≥ 3 no braço de MCS.

No braço de avelumab + MCS, 101 doentes (29,4%) sofreram um EA imunomediado, incluindo 24 doentes (7,0%) com eventos de grau 3, vs. 5 doentes (1,4%) no braço de MCS. Os distúrbios da tiroide representaram a categoria mais frequente de EA imunomediados (observados em 42 doentes [12,2%]). Não foram reportados EA imunomediados de grau 4 ou fatais.

No subgrupo de doentes submetidos a avelumab + MCS, EA levaram à descontinuação do tratamento em 41 doentes (11,9%) e em nenhum doente do braço MCS. Destes EAs, os mais frequentemente reportados consistiram na ocorrência de reação relacionada com a perfusão (em 4 doentes [1,2%]), aumento da lipase sérica e aumento da troponina-T (em 3 doentes cada [0,9%]). Em 33 doentes (9,6%) no braço de avelumab + MCS, o EA que levou ao abandono do tratamento do estudo foi classificado como relacionado com o tratamento.

No que diz respeito a EA fatais considerados relacionados com o tratamento, estes verificaram-se em apenas 1 doente (0,3%) no braço de avelumab + MCS e em nenhum dos doentes no braço controlo.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida Global (crítico, 9)

Na população global, a SG foi significativamente superior no grupo de doentes tratados com avelumab comparativamente ao grupo controlo: SG mediana foi de 21.4 meses (IC 95%, 18.9- 26.1) e 14.3 meses (IC 95%, 12.9- 17.9), respetivamente, com redução de risco de mortalidade 31% (HR: 0.69, IC 95% 0.56- 0.86, $p=0.001$).

Considerando o subgrupo de doentes com doença PDL1 positiva, SG foi superior no grupo de intervenção comparativamente ao grupo controlo. Sendo a Sobrevida mediana ainda não determinada no grupo do avelumab e 17,1 meses no grupo controlo, com um HR de 0,56 (IC 95% 0,40 a 0,79), $p<0,001$. A SG ao 1 ano foi 79.1% (IC 95%, 72.1- 84.5) no grupo avelumab comparativamente a 60.4% (IC 95%, 52.0-67.7) do grupo controlo.

Na população PDL1 negativa, a SG mediana foi de 18.8 meses (IC 95%, 13.3- 22.5) no grupo de intervenção vs 13.7 meses (IC 95%, 10.8-17.8) no grupo controlo (HR: 0.85; IC 95%: 0.62-1.18).

Assim, no *outcome* sobrevida global o avelumab apresenta indicação de valor terapêutico acrescentado relativamente aos melhores cuidados de suporte na população global do estudo e na subpopulação de PD-L1 positivo, não apresentado evidência de valor terapêutico acrescentado na subpopulação de PD-L1 negativo.

Qualidade de Vida (crítico, 9)

As alterações médias desde a *baseline* na pontuação total e de cada uma das subescalas quer do *FBISI-18* quer do *EQ-5D-5L* foram semelhantes entre os dois braços de tratamento.

Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do avelumab no *outcome* qualidade de vida.

Sobrevida Livre de Progressão (importante, 6)

Na população global, a SLP mediana foi 3.7 meses (IC 95%, 3.5-5.5) no grupo avelumab e 2.0 meses (IC 95%, 1.9-2.7) no grupo de controlo, com redução de risco de progressão ou mortalidade de 38% (HR 0.62; IC 95%, 0.52-0.75).

Na população PD-L1 positiva, a SLP mediana foi 5.7 meses (IC 95%, 3.7-7.4) no grupo de avelumab e 2.1 meses no grupo controlo (IC 95%, 1.9-2.7), com redução de risco de progressão ou mortalidade de 44% (HR 0.56; IC 95%, 0.43-0.73).

No subgrupo de doentes com tumores PD-L1 negativos, a SLP mediana foi 3.0 meses (IC 95%, 2.0-3.7) no braço avelumab + MCS vs 1.9 meses (IC 95%, 1.9-2.1) no braço MCS. A PFS no subgrupo de doentes PD-L1 negativos apresentou um HR de 0,63 (IC 95% de 0,48 a 0,85).

Assim, no *outcome* sobrevida livre de progressão o avelumab apresenta indicação de valor terapêutico acrescentado relativamente aos melhores cuidados de suporte na população global do estudo, na subpopulação de PD-L1 positivo e na subpopulação de PD-L1 negativo.

Taxa de Resposta Objetiva (importante, 6)

Na população ITT, esta taxa foi de 9,7% (IC 95%: 6,8 a 13,3; 21 doentes com resposta completa e 13 com parcial) no grupo de avelumab + MCS vs. 1,4% (IC 95%: 0,5 a 3,3; 3 doentes com resposta completa e 2 com parcial) no grupo de MCS. A possibilidade de alcançar uma resposta objetiva é cerca de 7 vezes maior nos doentes tratados com avelumab + MCS comparativamente aos doentes tratados com MCS.

Relativamente à subpopulação com tumores PD-L1 positivos, verificou-se que a taxa de resposta objetiva foi de 13,8% (IC 95%: 9,2 a 19,5; 18 doentes com resposta completa e 8 com parcial) no braço avelumab + MCS vs. 1,2% (IC 95%: 0,1 a 4,2; 1 doente com resposta completa e outro com parcial) no braço de MCS.

Na subpopulação PD-L1 negativa a resposta objetiva ocorreu em 8 doentes no grupo de tratamento e 1 doentes no grupo controlo, sendo a OR de 8,0 (IC 95% 1,0 a 357,6).

Assim, no *outcome* taxa de resposta objetiva o avelumab apresenta indicação de valor terapêutico acrescentado relativamente aos melhores cuidados de suporte na população global do estudo, na subpopulação de PD-L1 positivo e na subpopulação de PD-L1 negativo.

Eventos adversos (Importante, 6)

Foram reportados eventos adversos (EA) de qualquer grau em 337 de 344 doentes (98%) no grupo de intervenção e em 268 dos 345 doentes (77.7%) no grupo controlo.

Assim, existe evidência de dano adicional do avelumab no *outcome* eventos adversos.

Eventos adversos grau 3 ou 4 (crítico, 7)

Foram reportados EA grau ≥ 3 em 168 doentes (47.4%) e em 87 doentes (25.2%) respetivamente. Em 57 doentes no braço de avelumab + MCS (16,6% do total dos doentes neste braço), os EA de grau ≥ 3 foram considerados relacionados com o tratamento. Não ocorreram EAs relacionados com o tratamento de grau ≥ 3 no braço de MCS.

Assim, existe evidência de dano adicional associado ao avelumab no *outcome* eventos adversos grau 3 ou 4.

Descontinuação por eventos adversos (crítico, 8)

No subgrupo de doentes submetidos a avelumab + MCS, EA levaram à descontinuação do tratamento em 41 doentes (11.9%) e em nenhum doente do braço MCS. Em 33 doentes (9,6%) no braço de avelumab + MCS, o EA que levou ao abandono do tratamento do estudo foi classificado como relacionado com o tratamento.

Assim, existe evidência de dano adicional associado ao avelumab no *outcome* descontinuação por eventos adversos.

Mortalidade por eventos adversos (crítico, 9)

No que diz respeito a EA fatais considerados relacionados com o tratamento, estes verificaram-se em apenas 1 doente (0,3%) no braço de avelumab + MCS e em nenhum dos doentes no braço controlo.

Assim, não existe evidência de dano adicional associado ao avelumab no *outcome* mortalidade por eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência é moderada, para os *outcomes* sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e para os *outcomes* de segurança, uma vez que estamos perante um estudo aberto.

No *outcome* sobrevida global a qualidade da evidência é moderada dado serem realizados vários tratamentos posteriormente à progressão da doença que influenciam o resultado.

A qualidade da evidência do *outcome* qualidade de vida é baixo dada a influência de um estudo sem ocultação neste *outcome* e da percentagem de dados obtidos.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de avelumab no *“tratamento de manutenção em primeira linha de doentes adultos com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado ou metastático, que se encontram livres de progressão após quimioterapia à base de platina”*.

Salienta-se que a empresa apresentou como evidência o JAVELIN 100, prospetivo, multicêntrico, aberto, de fase 3, aleatorizado 1:1 para terapêutica de manutenção com avelumab com melhores cuidados de suporte (MCS) vs. melhores cuidados de suporte.

Salienta-se ainda que a qualidade da evidência é moderada para a sobrevida global, uma vez que foi administrado um fármaco anti-neoplásico subsequente em 42.3% no grupo de doentes tratados com avelumab e em 61.7% no grupo controlo, que incluiu um anti-PD1 ou anti-PDL1 em 6.3% dos doentes previamente expostos a avelumab e em 43.7% no grupo controlo. As diferenças na terapêutica subsequente nos grupos de tratamento poderão influenciar de forma significativa os resultados da sobrevida global.

Na população global do estudo, a SG foi significativamente superior no grupo de doentes tratados com avelumab comparativamente ao grupo controlo: SG mediana foi de 21.4 meses (IC 95%, 18.9- 26.1) e 14.3 meses (IC 95%, 12.9- 17.9), respetivamente, com redução de risco de mortalidade 31% (HR: 0.69, IC 95% 0.56-0.86, $p=0.001$).

Constatou-se que considerando o subgrupo, pré-definido no estudo, de doentes com doença PD-L1 positiva, SG foi superior no grupo de intervenção comparativamente ao grupo controlo. Sendo a Sobrevida mediana ainda não determinada no grupo do avelumab e 17,1 meses no grupo controlo, com um HR de 0,56 (IC 95% 0,40 a 0,79), $p<0,001$. A SG ao 1 ano foi 79.1% (IC 95%, 72.1- 84.5) no grupo avelumab comparativamente a 60.4% (IC 95%, 52.0-67.7) do grupo controlo.

Constatou-se ainda que na população PD-L1 negativa, a SG mediana foi de 18.8 meses (IC 95%, 13.3- 22.5) no grupo de intervenção vs. 13.7 meses (IC 95%, 10.8-17.8) no grupo controlo (HR: 0.85; IC 95%: 0.62-1.18).

Notou-se que no *outcome* qualidade de vida não existiram diferenças significativas entre o grupo de tratamento com avelumab e o grupo controlo; contudo, este resultado deve ser interpretado com

precaução, uma vez que o risco de enviesamento é elevado, dado tratar-se de um estudo aberto e dado o reporte incompleto de resultados.

Observou-se que nos *outcomes* sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva o avelumab apresentou resultados superiores ao grupo controlo quer na população global quer nas subpopulações PD-L1 positiva e negativa.

Observou-se ainda que o avelumab se associou a um incremento de eventos adversos, eventos adversos grau 3 ou 4 e interrupção do tratamento por eventos adversos.

Considera-se que, analisando os dados globalmente, o avelumab apresenta uma relação risco benefício favorável à sua utilização.

Analisou-se os dados do subgrupo de doentes PD-L1 negativo e considerou-se que, apesar de não existir diferença significativa na sobrevida global, o sentido do HR é o mesmo da população global e existe diferença significativa na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta objetiva. Considerou-se que não existe motivo para restringir a utilização do avelumab nesta população.

Concluiu-se que o avelumab apresentou dados indicativos de valor terapêutico acrescentado moderado relativamente aos melhores cuidados de suporte.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de avelumab no *“tratamento de manutenção em primeira linha de doentes adultos com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado ou metastático, que se encontram livres de progressão após quimioterapia à base de platina”*.

Concluiu-se que o avelumab apresentou dados indicativos de valor terapêutico acrescentado moderado relativamente aos melhores cuidados de suporte na indicação em avaliação.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Estudo JAVELIN 100, prospetivo, multicêntrico, aberto, de fase 3, aleatorizado 1:1 para terapêutica de manutenção com avelumab com melhores cuidados de suporte (MCS) vs. melhores cuidados de suporte.

- Na população global do estudo, a SG foi significativamente superior no grupo de doentes tratados com avelumab comparativamente ao grupo controlo: SG mediana foi de 21.4 meses (IC 95%, 18.9- 26.1) e 14.3 meses (IC 95%, 12.9- 17.9), respetivamente, com redução de risco de mortalidade 31% (HR: 0.69, IC 95% 0.56-0.86, $p=0.001$). O subgrupo, pré-definido no estudo, de doentes com doença PDL1 positiva, SG foi superior no grupo de intervenção comparativamente ao grupo controlo. Sendo a Sobrevida mediana ainda não determinada no grupo do avelumab e 17,1 meses no grupo controlo, com um HR de 0,56 (IC 95% 0,40 a 0,79), $p<0,001$. A SG ao 1 ano foi 79.1% (IC 95%, 72.1- 84.5) no grupo avelumab comparativamente a 60.4% (IC 95%, 52.0- 67.7) do grupo controlo. Na população PDL1 negativa, a SG mediana foi de 18.8 meses (IC 95%, 13.3- 22.5) no grupo de intervenção vs. 13.7 meses (IC 95%, 10.8-17.8) no grupo controlo (HR: 0.85; IC 95%: 0.62-1.18).
- No *outcome* qualidade de vida não existiram diferenças significativas entre o grupo de tratamento com avelumab e o grupo controlo; contudo, este resultado deve ser interpretado com precaução, uma vez que o risco de enviesamento é elevado, dado tratar-se de um estudo aberto e dado o reporte incompleto de resultados.
- Nos *outcomes* sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva o avelumab apresentou resultados superiores ao grupo controlo quer na população global quer nas subpopulações PD-L1 positiva e negativa.
- Considerando que, apesar de não existir diferença significativa na sobrevida global, o sentido do HR é o mesmo da população global e existe diferença significativa na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta objetiva, considerou-se que não existe motivo para restringir a utilização do avelumab nesta população.
- O avelumab associou-se a um incremento de eventos adversos, eventos adversos grau 3 ou 4 e interrupção do tratamento por eventos adversos. Não ocorreu aumento de mortalidade associado a eventos adversos.
- Analisando os dados globalmente, o avelumab apresenta uma relação risco benefício favorável à sua utilização.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento avelumab em monoterapia no tratamento de manutenção em primeira linha de doentes adultos com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado ou metastático, que se encontram livres de progressão após quimioterapia à base de platina.

O comparador foram os melhores cuidados de suporte (MCS), de acordo com a CE-CATS.

O modelo assumiu a existência de 3 estados de saúde relevantes: sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência pós-progressão (PPS) e estado absorvente morte. A sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão observadas no ensaio clínico JAVELIN Bladder 100 (*cut off* de outubro de 2019) foram utilizadas para informar a proporção de doentes vivos e/ou sem progressão com a intervenção e comparadores.

O horizonte temporal considerado no caso base foi de 20 anos, com a premissa de que após 20 anos a proporção de doentes vivos é negligenciável em ambos os ramos de tratamento.

A empresa procedeu ao *fitting* de modelos paramétricos, de acordo com as técnicas habituais. No modelo económico, o tratamento com avelumab + MCS aumenta a sobrevivência global vs MCS, tal como observado no ensaio clínico JAVELIN Bladder 100 (o ensaio utilizado para informar a recomendação farmacoterapêutica da CE-CATS). Este aumento verificou-se estatisticamente significativo para a população global do estudo e para o subgrupo PD-L1 positiva, sendo não estatisticamente significativo para o subgrupo PD-L1 negativa. Nos *outcomes* sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva o avelumab apresentou resultados superiores ao grupo controlo quer na população global, quer nas subpopulações PD-L1 positiva e negativa.

Os efeitos adversos grau 3 ou superior nos quais se registou uma incidência superior a 5% foram tidos em conta na análise. Os dados de efeitos adversos foram obtidos através do ensaio clínico JAVELIN Bladder 100.

Para a qualidade de vida em saúde, a avaliação económica utilizou os dados obtidos com EQ-5D-5L dos doentes no ensaio JAVELIN Bladder 100, mapeados para utilidades usando as tarifas portuguesas.

A análise incluiu os seguintes tipos de custos: a) aquisição e administração de medicamentos (em tratamento de primeira linha e terapias subsequentes); b) utilização de recursos associada com gestão

da doença por tratamento e/ou estágio da doença e estado de saúde; c) gestão de reações adversas; e d) cuidados de fim de vida. A quantificação de recursos consumidos foi estimada com recurso a um painel de peritos.

A outra área de incerteza é a qualidade de vida em saúde (ou utilidade) dos doentes pré e pós-progressão.

A CE-CATS considera que o estudo é válido para a tomada de decisão. A CE-CATS considera que o avelumab não é custo-efetivo no contexto português, havendo uma forte incerteza quanto ao seu valor económico, devendo o seu financiamento ser condicional a uma redução substancial do seu preço.

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

11. Conclusões

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado de avelumab relativamente a melhores cuidados de suporte no *tratamento de manutenção em primeira linha de doentes adultos com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado ou metastático, que se encontram livres de progressão após quimioterapia à base de platina*.

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

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Bavencio). INFARMED IP. 21 de março de 2021
2. Titular de AIM. Dossier de Valor Terapêutico.
3. Clinical Study Report do estudo JAVELIN 100.