

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## IMFINZI (DURVALUMAB)

*Em associação com etoposido e carboplatina ou cisplatina para o tratamento em primeira linha em adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE).*

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

24/03/2025

Imfinzi (durvalumab)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 10/03/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

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

**Nome do medicamento:** Imfinzi

**Apresentação(ões):**

- 1 Frasco de 2.4ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 50 mg/ml, nº registo 5759709
- 1 Frasco de 10 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 50 mg/ml, nº registo 5759675

**Titular de AIM:** AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Imfinzi (durvalumab) em associação com etoposido e carboplatina ou cisplatina é indicado para o tratamento em primeira linha em adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE).

**RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Imfinzi (durvalumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento, em associação com etoposido e carboplatina ou cisplatina, em primeira linha de adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE).

Face ao comparador etoposido-platina, existe sugestão de que durvalumab mais etoposido-platina apresenta valor terapêutico acrescentado moderado.

Imfinzi (durvalumab)

### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento IMFINZI em associação com etoposido e carboplatina ou cisplatina, procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

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

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

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 foram diagnosticados em 2018, 5 284 novos casos de cancro do pulmão, representado a segunda neoplasia mais frequente no sexo masculino e a quarta mais frequente no sexo feminino. O cancro do pulmão é a terceira causa de morte a nível mundial e em Portugal a principal causa de morte por doença oncológica, estimando-se 4 671 mortes pela doença em 2018 (17.17% de todas as mortes por doença oncológica). A prevalência estimada da doença num período de 5 anos é de 5 304 casos.

Os tumores neuroendócrinos constituem 20% dos cancros do pulmão e a maioria (aproximadamente 14%) são cancro do pulmão de pequenas células (CPPC). Quase todos os casos são atribuíveis ao tabagismo e a cessação tabágica não só reduz o risco de desenvolvimento de CPPC, mas também reduz o risco de morte em doentes com doença localizada em cerca de 50%. Embora a incidência de CPPC esteja a diminuir em todo o mundo, como consequência da diminuição dos hábitos tabágicos, a incidência nas mulheres continua a aumentar e o rácio homem-mulher é agora 1:1.

O CPPC é caracterizado por um rápido crescimento e desenvolvimento precoce de doença metastática. Apesar de ser um tumor bastante sensível à quimioterapia e radioterapia, a maioria dos doentes morre com a recorrência da doença. Apenas um terço dos doentes tem doença localizada (limitada ao hemitórax ipsilateral) na altura do diagnóstico, sendo possível um tratamento curativo. Este consiste na maioria dos casos em quimioterapia e radioterapia torácica, ou em alguns casos cirurgia seguida de terapêutica sistémica, com ou sem radioterapia mediastínica. Em doentes com doença extensa, que consiste em 66% dos casos na altura do diagnóstico, em metástases

Imfinzi (durvalumab)

envolvendo o pulmão contra-lateral, fígado, glândulas supra-renais, sistema nervoso central, osso e/ou medula óssea, a terapêutica sistêmica pode paliar sintomas e prolongar a sobrevivência na maioria dos doentes; no entanto, a sobrevivência a longo prazo é rara.

O CPPC tipicamente apresenta-se na altura do diagnóstico como uma massa hilar e linfadenopatias mediastínicas de grandes dimensões que causam tosse e dispneia. Frequentemente, os doentes apresentam perda de peso, dores ósseas, e sintomas de compromisso neurológico. Vários síndromas para neoplásicos estão associados ao CPPC.

O tratamento standard para CPPC, doença extensa, consiste na combinação de platina (carboplatina ou cisplatina) e etoposido. Apesar de taxas de resposta de 60 a 65% com esta terapêutica, a sobrevivência global é de apenas 10 meses.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A expressão do ligando-1 da proteína de morte celular programada (PD-L1) é uma resposta imune adaptativa que ajuda os tumores a evitar a deteção e a eliminação pelo sistema imunitário. O PD-L1 pode ser induzido por sinais inflamatórios (p.ex. IFN-gamma) e pode ser expresso em células tumorais e em células imunitárias associadas ao tumor no microambiente tumoral. O PD-L1 bloqueia o funcionamento das células-T e a ativação através da interação com PD-1 e CD80. Ao ligar-se aos seus recetores, o PD-L1 reduz a atividade citotóxica da célula-T, a proliferação e a produção de citocina. O durvalumab é um anticorpo monoclonal da imunoglobulina G1 kappa (IgG1κ), totalmente humano, que bloqueia seletivamente a interação do PD-L1 com PD-1 e CD80. O durvalumab não induz anticorpos dependentes de citotoxicidade mediada por células (ADCC). O bloqueio seletivo das interações PD-L1/PD-1 e PD-L1/CD80 aumenta a resposta imunitária anti tumoral e aumenta a ativação das células-T.

Imfinzi (durvalumab)

O tratamento na doença extensa é paliativo e baseia-se em quimioterapia. A combinação de agentes citotóxicos tem sido usada durante cerca de 3 décadas e apesar da taxa de resposta atingir cerca de 70% o valor mediano da PFS é de 5.5 meses e o da OS, inferior a 10 meses.

A carboplatina associada ao etoposido é a combinação de eleição quando comparada com a associação de cisplatina com etoposido, embora não haja diferenças significativas em termos de taxa de resposta, PFS e OS, por apresentar um perfil de toxicidade mais favorável. A carboplatina apresenta sobretudo toxicidade hematológica e a cisplatina neuro toxicidade e toxicidade renal.

Regimes alternativos contendo irinotecano apenas são recomendados quando existir contra-indicação para o etoposido.

O benefício da continuação dos ciclos de quimioterapia para além dos 4-6 ciclos não foi demonstrado e o aumento da toxicidade associado faz com que, em tratamento de 1ª linha não seja recomendado prolongar a quimioterapia com platina para além desse nº de ciclos.

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

Foi avaliado o benefício adicional de durvalumab no *“em combinação com carboplatina ou cisplatina e etoposido, para tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE)”*.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação de durvalumab.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com carcinoma de pulmão de pequenas células com doença extensa não previamente tratados	Durvalumab + etoposido-platina	Etoposido-platina

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>A dose recomendada para durvalumab em associação com quimioterapia é apresentada na Tabela.</p> <table border="1"> <tr> <td>CPPC-DE</td> <td>1500 mg<sup>b</sup> em associação com quimioterapia<sup>c,d</sup> a cada 3 semanas (21 dias) durante 4 ciclos, seguido de 1500 mg a cada 4 semanas em monoterapia</td> <td>Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável</td> </tr> </table> <p>Durvalumab é administrado por perfusão intravenosa durante 1 hora.</p> <p>Recomenda-se a continuação do tratamento para doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença até confirmação da progressão da doença. Não se recomenda aumento ou redução de dose. Pode ser necessário suspender ou descontinuar a dose com base na segurança e tolerabilidade individuais.</p>	CPPC-DE	1500 mg <sup>b</sup> em associação com quimioterapia <sup>c,d</sup> a cada 3 semanas (21 dias) durante 4 ciclos, seguido de 1500 mg a cada 4 semanas em monoterapia	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
	CPPC-DE	1500 mg <sup>b</sup> em associação com quimioterapia <sup>c,d</sup> a cada 3 semanas (21 dias) durante 4 ciclos, seguido de 1500 mg a cada 4 semanas em monoterapia	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável		
Medicamento comparador	carboplatina (AUC 5 ou 6 mg/ml/min) ou cisplatina (75-80 mg/m <sup>2</sup> ) no Dia 1 e etoposido (80-100 mg/m <sup>2</sup> ) por via intravenosa nos Dias 1, 2 e 3 de cada ciclo de 21 dias, durante 4 – 6 ciclos.				
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	<p><a href="#">Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07</a></p> <p>Administração em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e exige a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo.</p>			
	Medicamento comparador	<p><a href="#">Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07</a></p> <p>Administração em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e exige a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo.</p>			

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 2. As *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
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudo CASPIAN (D419QC00001)<sup>2</sup>

#### *Desenho de estudo*

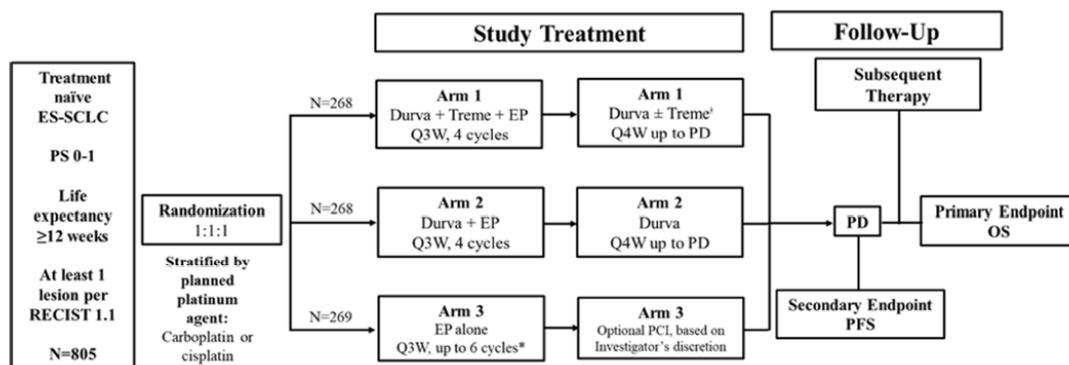
O estudo CASPIAN (D419QC00001)<sup>2</sup> foi um estudo de fase 3, multicêntrico, que teve lugar em 209 centros de 23 países (Portugal não participou) aleatorizado, aberto, que incluiu 805 doentes adultos, *cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE)*, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem durvalumab (na dose de 1500 mg endovenoso nas semanas 0, 3, 6 e 9, seguido de 1500 mg endovenoso cada 4 semanas a partir da semana 12 até à progressão da doença),

Imfinzi (durvalumab)

mais tremelimumab (na dose de 75 mg endovenoso nas semanas 0, 3, 6 e 9, seguido de 75 mg na semana 16), em combinação com etoposido (na dose de 80 a 100 mg/m<sup>2</sup> com carboplatina ou cisplatina, nas semanas 0, 3, 6 e 9) (n= 268), durvalumab (na dose de 1500 mg endovenoso nas semanas 0, 3, 6 e 9, seguido de 1500 mg endovenoso cada 4 semanas a partir da semana 12 até à progressão da doença), em combinação com etoposido (na dose de 80 a 100 mg/m<sup>2</sup> com carboplatina ou cisplatina, nas semanas 0, 3, 6 e 9) (n= 268) ou etoposido (na dose de 80 a 100 mg/m<sup>2</sup> com carboplatina ou cisplatina, nas semanas 0, 3, 6 e 9) (n= 269), e avaliou a sobrevivência global.

O desenho do estudo CASPIAN (D419QC00001) está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo CASPIAN (D419QC00001)



<sup>†</sup>Patients received an additional dose of tremelimumab post EP.

\*Patients in Arm 3 were permitted an additional 2 cycles of EP (up to 6 cycles total) per the Investigator's discretion.

EP consisted of etoposide 80 to 100 mg/m<sup>2</sup> with either carboplatin AUC 5 to 6 or cisplatin 75 to 80 mg/m<sup>2</sup>.

AUC area under the curve; Durva durvalumab; ES extensive-stage; EP etoposide and platinum-based chemotherapy; OS overall survival; PCI prophylactic cranial irradiation; PD progressive disease; PFS progression-free survival; PS performance status; Q3W every 3 weeks; Q4W every 4 weeks; RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SCLC small-cell lung cancer; Treme tremelimumab.

Fonte: Extraído de referência 2

### *Critérios de inclusão e exclusão*

O estudo incluiu doentes adultos, com cancro do pulmão de pequenas células com doença extensa histológica ou citologicamente documentada, estadio IV (T- qualquer; N- qualquer; M1 a/b), ou T3-4 devido a múltiplos nódulos pulmonares demasiado extensos ou volumosos para poderem ser tratados com radioterapia, considerados elegíveis para um regime de quimioterapia baseada em platina como tratamento de

Imfinzi (durvalumab)

primeira linha, não previamente expostos a imunoterapia, com um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e que apresentavam função hematológica, hepática e renal adequada.

Foram excluídos os doentes com contra-indicação para receberem um regime de etoposido-platina, com história de radioterapia ao torax prévia ou tratamento planeado de radioterapia ao torax de consolidação, com história de transplantação alogénica de órgão, ou que recebessem concomitantemente qualquer outro tratamento para o cancro (quimioterapia, biológico, ou tratamento hormonal). Doentes com doenças inflamatórias ou auto-imunes ativas foram também excluídos.

### ***Aleatorização e alocação aos braços de tratamento***

Os doentes foram aleatorizados na relação de 1:1:1, para durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina (n= 268), durvalumab mais etoposido-platina (n= 268) ou etoposido-platina (n= 269), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização.

A aleatorização foi estratificada baseada no tratamento à base de platina planeado (carboplatina ou cisplatina). O estudo teve um desenho aberto.

### ***Procedimentos***

Os doentes receberam durvalumab (na dose de 1500 mg administrado endovenoso durante 60 minutos, nas semanas 0, 3, 6 e 9, seguido de 1500 mg cada 4 semanas a partir da semana 12 até à progressão da doença), mais tremelimumab (na dose de 75 mg administrado endovenoso durante 60 minutos, nas semanas 0, 3, 6 e 9, seguido de 75 mg na semana 16), em combinação com etoposido administrado endovenoso durante 120 minutos (na dose de 80 a 100 mg/m<sup>2</sup> com carboplatina ou cisplatina, nas semanas 0, 3, 6 e 9) (n= 268), durvalumab (na dose de 1500 mg endovenoso nas semanas 0, 3, 6 e 9, seguido de 1500 mg endovenoso cada 4 semanas a partir da semana

Imfinzi (durvalumab)

12 até à progressão da doença), em combinação com etoposido (na dose de 80 a 100 mg/m<sup>2</sup> com carboplatina ou cisplatina, nas semanas 0, 3, 6 e 9) (n= 268) ou etoposido (na dose de 80 a 100 mg/m<sup>2</sup> com carboplatina ou cisplatina, nas semanas 0, 3, 6 e 9) (n= 269).

A avaliação do tumor por TAC ou RMN foi avaliada nas semanas 6, 12, e depois cada 8 semanas até à progressão da doença. Foi avaliada a qualidade de vida (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L, e PRO CTCAE) durante a quimioterapia (ciclos 1,2, 3, e 4), depois cada 4 semanas até à progressão da doença, 28 dias apos progressão da doença, 2 meses após a progressão da doença, e depois cada 8 semanas até à segunda progressão ou morte.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 4.

#### Tabela 4: Procedimentos ao longo do estudo

[Informação confidencial]

##### *Medidas de resultado*

A medida de eficácia primária foi a sobrevivência global.

As medidas de eficácia secundárias foram sobrevivência livre de progressão, a taxa de resposta global, sobrevivência livre de progressão aos 6 e 12 meses, sobrevivência global aos 18 meses, e qualidade de vida (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13). O European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) inclui um questionário de qualidade de vida com 30 itens (EORTC QLQ-C30) e um questionário de qualidade de vida no cancro do pulmão com 13 itens (EORTC QLQ-LC13).

As medidas de eficácia exploratórias foram sobrevivência livre de segunda progressão, e qualidade de vida (EQ-5D-5L, PRO-CTCAE). O PRO-CTCAE é um questionário para avaliar a variação na impressão global do doente.

##### *Análise estatística*

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados, independentemente do tratamento que realmente receberam. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seria necessário incluir 795 doentes e 425 mortes, para detetar uma diferença (razão de riscos de 0,69) na sobrevivência global entre durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina e etoposido-platina (braços 1 vs. 3), com um poder de 89%, a um nível de significância bilateral de 0,93%, e para detetar uma diferença na sobrevivência global entre durvalumab mais etoposido-platina e

Imfinzi (durvalumab)

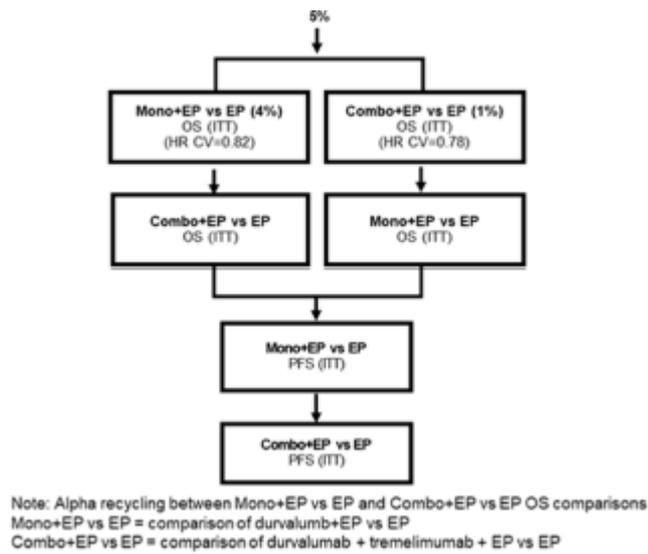
etoposido-platina (braços 2 vs. 3), com um poder de 96%, a um nível de significância de 3,57%.

O estudo teve uma análise interina e uma análise final. A análise interina estava planeada quando tivessem ocorrido 318 eventos (60% de maturidade) 'sobrevivência global' na comparação do braço 1 com o braço 3, e 318 eventos (60% de maturidade) 'sobrevivência global' na comparação do braço 2 com o braço 3. Esta análise interina foi considerada a análise final para a comparação do braço 2 com o braço 3.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, usando uma estratégia de filtro para as duas medidas de eficácia primárias sobrevivência global do braço 1 vs. braço 3 e do braço 2 vs. braço 3, e para a medida de eficácia secundária sobrevivência livre de progressão do braço 1 vs. braço 3 e do braço 2 vs. braço 3. A sobrevivência livre de progressão só era testada se as análises de sobrevivência global atingissem significado estatístico. As hipóteses foram testadas usando um MTP com uma estratégia de reciclagem do alfa. O alfa global de 5% foi desdobrado entre as medidas de resultado primário, tendo sido alocado um nível de alfa de 4% à análise de sobrevivência global entre durvalumab mais etoposido-platina e etoposido-platina, e um alfa de 1% para a análise de sobrevivência global entre durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina e etoposido-platina. O limiar de significância usado na análise interina da comparação do braço 1 com o braço 3 foi 0,0249, para um alfa global de 5%, após um resultado significativo na comparação do braço 2 com o braço 3. Assim, na análise final de sobrevivência global (braço 1 vs. braço 3), o limiar de significância estatística foi definido em 0,0418, para um alfa global de 5%.

O procedimento de testes múltiplos para controlar para um erro de tipo I, está representado na Figura 2. Mono-EP significa durvalumab mais etoposido-platina (ou seja, braço 2), e Combo-EP significa durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina (ou seja, braço 1).

Figura 2: procedimento de testes múltiplos para controlar para um erro de tipo I



Fonte: Extraído de referência 2

## Resultados

O estudo teve lugar em 209 centros de 23 países (Portugal não participou), tendo-se iniciado a 7 de Abril de 2017 e terminado a 3 de Março de 2020.

### *Fluxo de doentes*

O estudo CASPIAN (D419QC00001) incluiu 805 doentes, dos quais 268 alocados ao grupo durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina (ou seja, braço 1), 268 alocados ao grupo durvalumab mais etoposido-platina (ou seja, braço 2), e 269 alocados ao grupo etoposido-platina (braço 3).

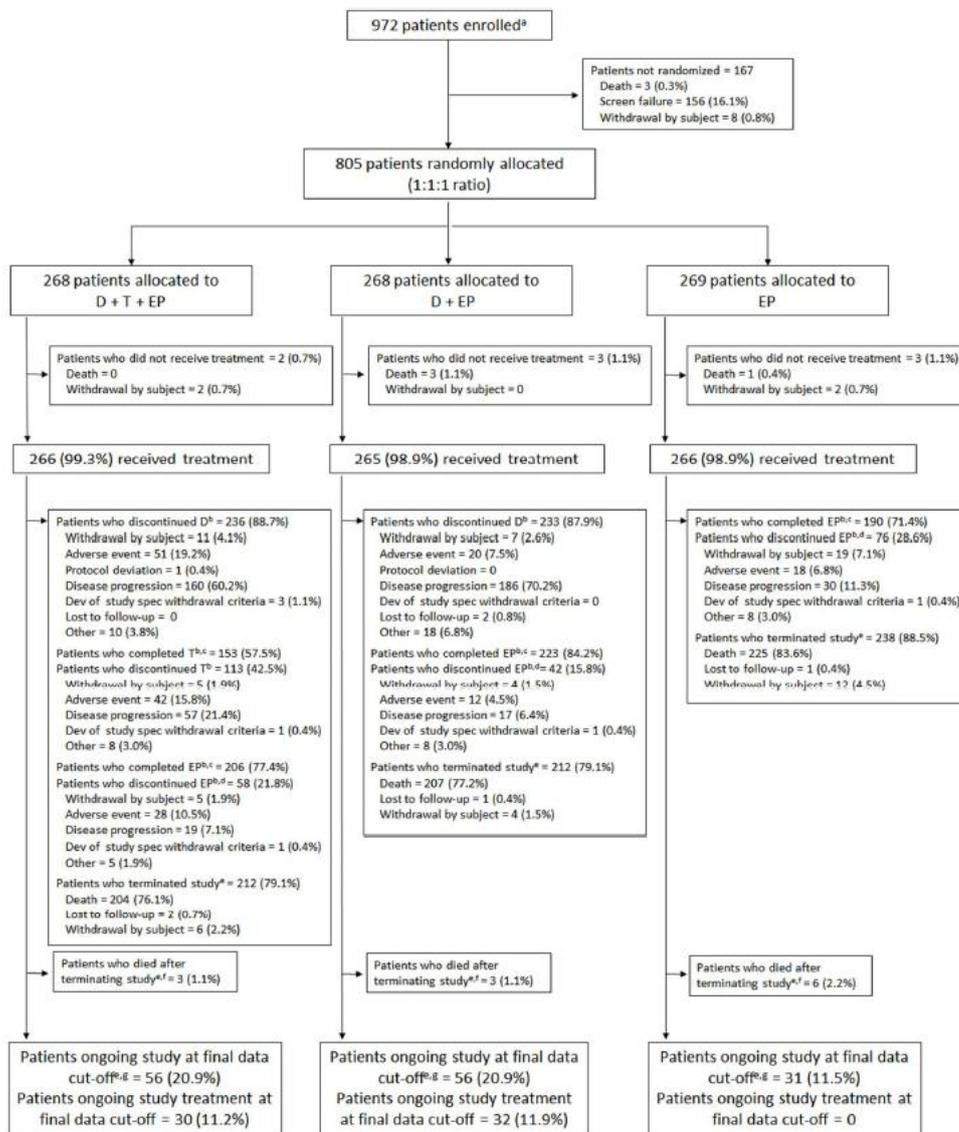
Completaram o estudo 212 doentes (79,1%) no grupo durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina, 212 doentes (79,1%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e 238 doentes (88,5%) no grupo etoposido-platina.

A morte foi o motivo mais frequente de descontinuação do tratamento nos braços 1, 2 e 3, respetivamente, 76,1%, 77,2% e 83,6%.

Imfinzi (durvalumab)

Estes dados são apresentados na Figura 3.

Figura 3: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

### Características basais dos doentes

A idade média era de 62,6 anos, e 40,7% tinha mais de 65 anos. A maioria dos doentes era do sexo masculino (71,6%), raça branca (82,6%) ou asiática (15,5%). Não se observaram diferenças significativas nas características demográficas e clínicas entre grupos de tratamento.

As características demográficas e clínicas das populações incluídas no estudo CASPIAN (D419QC00001) por grupo de tratamento encontram-se nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5: Características demográficas das populações

Characteristic	D + T + EP (N=268)	D + EP (N=268)	EP (N=269)	Total (N=805)
<b>Age (years)<sup>a</sup></b>				
Mean (SD)	62.9 (8.61)	62.4 (8.12)	62.4 (8.32)	62.6 (8.35)
Median (min, max range)	63.0 (36, 88)	62.0 (28, 82)	63.0 (35, 82)	63.0 (28, 88)
<b>Age group (years)<sup>a</sup> n (%)</b>				
<50	16 (6.0)	10 (3.7)	20 (7.4)	46 (5.7)
≥50 to <65	138 (51.5)	157 (58.6)	137 (50.9)	432 (53.7)
≥65 to <75	91 (34.0)	82 (30.6)	90 (33.5)	263 (32.7)
≥75	23 (8.6)	19 (7.1)	22 (8.2)	64 (8.0)
<b>Gender n (%)</b>				
Male	202 (75.4)	190 (70.9)	184 (68.4)	576 (71.6)
Female	66 (24.6)	78 (29.1)	85 (31.6)	229 (28.4)
<b>Race n (%)</b>				
White	215 (80.2)	229 (85.4)	221 (82.2)	665 (82.6)
Black or African American	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	6 (0.7)
Asian	47 (17.5)	36 (13.4)	42 (15.6)	125 (15.5)
Other	5 (1.9)	1 (0.4)	2 (0.7)	8 (1.0)
Missing	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
<b>Ethnic group n (%)</b>				
Hispanic or Latino	7 (2.6)	10 (3.7)	6 (2.2)	23 (2.9)
Not Hispanic or Latino	260 (97.0)	255 (95.1)	261 (97.0)	776 (96.4)
Missing	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	6 (0.7)
<b>Body Mass Index group (kg/m<sup>2</sup>) n (%)</b>				
<18.5	12 (4.5)	15 (5.6)	13 (4.8)	40 (5.0)
≥18.5 to <25	119 (44.4)	105 (39.2)	118 (43.9)	342 (42.5)
≥25 to <30	83 (31.0)	99 (36.9)	98 (36.4)	280 (34.8)
≥30	52 (19.4)	47 (17.5)	40 (14.9)	139 (17.3)
Missing	2 (0.7)	2 (0.7)	0	4 (0.5)
<b>Smoking history, n (%)</b>				
Non-smoker	15 (5.6)	22 (8.2)	15 (5.6)	52 (6.5)
Smoker <sup>b</sup>	253 (94.4)	246 (91.8)	254 (94.4)	753 (93.5)
Former smoker	141 (52.6)	126 (47.0)	128 (47.6)	395 (49.1)
Current smoker	112 (41.8)	120 (44.8)	126 (46.8)	358 (44.5)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 6: Características clínicas das populações

	Number (%) of patients			
	D + I + EP (N=268)	D + EP (N=268)	EP (N=269)	Total (N=805)
WHO/ECOG performance status				
(0) Normal activity	109 (40.7)	99 (36.9)	90 (33.5)	298 (37.0)
(1) Restricted activity	159 (59.3)	169 (63.1)	179 (66.5)	507 (63.0)
Primary tumor location <sup>a</sup>				
Lung	268 (100.0)	268 (100.0)	269 (100.0)	805 (100.0)
AJCC staging <sup>a,b</sup>				
III <sup>c</sup>	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
IIIA	2 (0.7)	5 (1.9)	3 (1.1)	10 (1.2)
IIIB	16 (6.0)	22 (8.2)	21 (7.8)	59 (7.3)
IV	250 (93.3)	240 (89.6)	245 (91.1)	735 (91.3)
Histology type <sup>a</sup>				
Small cell carcinoma (neuroendocrine)	39 (14.6)	39 (14.6)	48 (17.8)	126 (15.7)
Small cell carcinoma (combined) <sup>d</sup>	228 (85.1)	229 (85.4)	220 (81.8)	677 (84.1)
Other	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)

<sup>a</sup> Primary tumor location, histology and AJCC Staging are at diagnosis.

<sup>b</sup> AJCC staging: "Stage IV" combines 'Stage IV'/'Stage IVA'/'Stage IVB' from eCRF [PATHGEN] module.

<sup>c</sup> For the 1 Stage III patient, the TNM indicated Stage IIIB although the data were not reported this way.

<sup>d</sup> 'Small cell carcinoma (combined)' includes small cell lung cancer, small cell carcinoma (SCC), SCC oat cell/intermediate/combined oat cell categories listed in the eCRF [PATHGEN] module.

AJCC edition 7.

AJCC American Joint Committee on Cancer; D durvalumab; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; EP etoposide and platinum-based chemotherapy; N number of patients in treatment group; TNM tumor, node and metastasis; T tremelimumab; WHO World Health Organization.

Fonte: Extraído de referência 2

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento, em relação aos fatores de estratificação basais. A proporção de doentes que recebeu cisplatina nos grupos durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina, durvalumab mais etoposido-platina, e etoposido-platina foram respetivamente, 24,6%, 24,3%, e 24,9%. A proporção de doentes que recebeu carboplatina nos grupos durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina, durvalumab mais etoposido-platina, e etoposido-platina foram respetivamente, 73,9%, 74,6%, e 74,0%.

Imfinzi (durvalumab)

Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento nas modalidades prévias de tratamento (quimioterapia citotóxica ou radioterapia).

Após terminarem os fármacos de estudo, 45,3% dos doentes receberam tratamento anti-cancro, dos quais 43,9% receberam quimioterapia citotóxica, e 3,2% receberam imunoterapia, sendo a proporção de doentes que receberam imunoterapia mais elevada no grupo etoposido-platina (6,3%), do que nos grupos durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina (1,1%), ou durvalumab mais etoposido-platina (2,2%). Receberam uma quarta linha ou posteriores, 4,3% dos doentes, sendo que a proporção de doentes no grupo durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina foi mais baixa (2,6%) do que nos grupos durvalumab mais etoposido-platina (5,6%), ou etoposido-platina (4,8%). Receberam radioterapia 32,4%, sendo que uma maior proporção de doentes no grupo etoposido-platina (17,5%) receberam radioterapia na região torácica, do que nos grupos durvalumab mais etoposido-platina (7,5%), ou durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina (6,7%).

### *Eficácia*

#### *Sobrevivência global*

A mediana de sobrevivência global foi de 10,4 meses (IC95% 9,6 a 12,0) no grupo durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina e foi de 10,5 meses (IC95% 9,3 a 11,2) no grupo etoposido-platina (razão de riscos 0,82; IC95% 0,682 a 0,995; p bilateral =0,0451), não tendo atingido o limiar de significância estatística que foi definido em 0,0418.

Como em relação à sobrevivência global, à data da análise interina (11 de Março de 2019), a comparação entre durvalumab mais etoposido-platina e etoposido-platina, atingiu o limiar de significância estatística (p bilateral <0,0178), esta análise interina foi considerada a análise final (336 eventos sobrevivência global, 62,6% maturidade). Nesta data tinham ocorrido 155 mortes (57,8%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina e 181 mortes (67,3%) no grupo etoposido-platina. A mediana de sobrevivência global

Imfinzi (durvalumab)

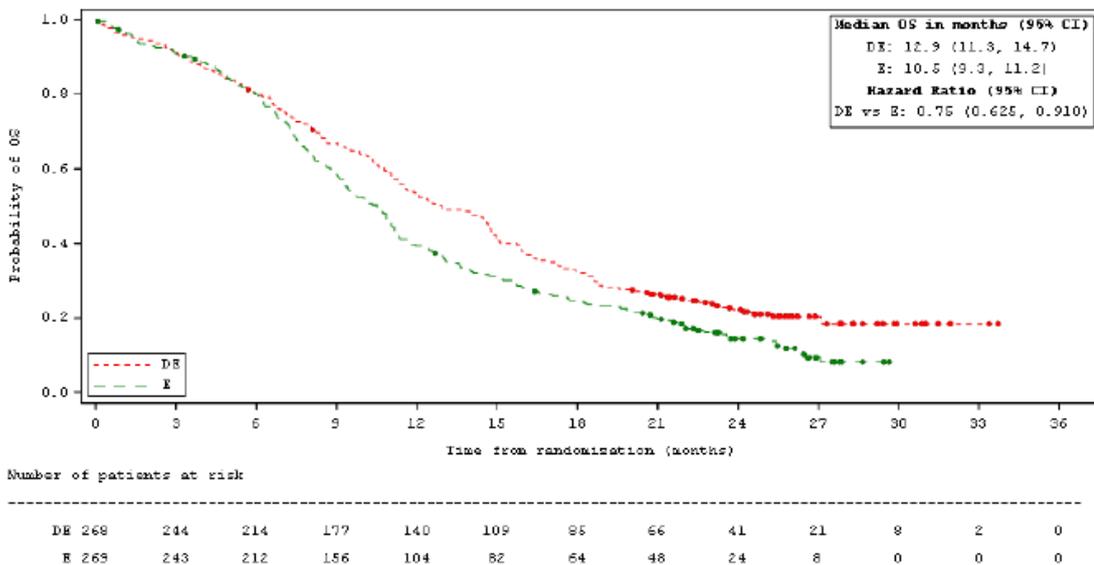
foi de 13,0 meses (IC95% 11,5 a 14,8) no grupo durvalumab mais etoposido-platina e de 10,3 meses (IC95% 9,3 a 11,2) no grupo etoposido-platina (razão de riscos 0,73; IC95% 0,591 a 0,909; p bilateral =0,0047), tendo atingido o limiar de significância estatística que foi definido em 0,0178.

Em relação à sobrevivência global, foi realizada uma análise exploratória à data da avaliação final (27 de Janeiro de 2020). Nesta data tinham morrido 210 doentes (78,4%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina e 231 doentes (85,9%) no grupo etoposido-platina (razão de riscos 0,75; IC95% 0,625 a 0,910; p bilateral nominal 0,0032).

À data da análise interina, a sobrevivência global aos 12 meses era de 53,7% (IC95% 47,4 a 59,5) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e de 39,8% (IC95% 33,7 a 45,8) no grupo etoposido-platina. À data da análise final, a sobrevivência global aos 24 meses era de 22,2% (IC95% 17,3 a 27,5) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e de 14,4% (IC95% 10,3 a 19,2) no grupo etoposido-platina.

As curvas de Kaplan-Meier por grupo de tratamento são apresentadas na Figura 4.

**Figura 4: sobrevivência global (durvalumab mais etoposido-platina vs. etoposido-platina)**



Fonte: Extraído de referência 2

### ***Sobrevivência livre de progressão***

Na estratégia hierarquizada de testes, como uma das medidas de resultado primárias não atingiu significância estatística (sobrevivência global: durvalumab mais tremelimumab etoposido-platina vs. etoposido-platina), a sobrevivência livre de progressão já não podia ser testada formalmente para significância estatística.

A mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 5,1 meses (IC95% 4,7 a 6,2) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e de 5,4 meses (IC95% 4,8 a 6,2) no grupo etoposido-platina (razão de riscos 0,80; IC95% 0,665 a 0,959; p nominal 0,0157).

### ***Taxa de resposta objetiva***

Esta análise não foi ajustada para multiplicidade. À data da análise interina, a proporção de doentes com resposta objetiva avaliada pelo investigador, foi de 79,5% no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e de 70,6% no grupo etoposido-platina (risco relativo 1,53; IC95% 1,078 a 2,185; p nominal =0,0173).

### ***Qualidade de vida***

Foram utilizados vários instrumentos de avaliação da qualidade de vida, alguns como medidas de resultado secundárias (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), outros como medidas de resultado exploratórias (EQ-5D-5L, PRO-CTCAE). Contudo, estas análises não foram ajustadas para multiplicidade, e apenas são reportadas para a comparação durvalumab mais tremelimumab etoposido-platina vs. etoposido-platina.

### ***Segurança***

Observaram-se eventos adversos em 260/265 doentes (98,1%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e em 258/266 doentes (97,0%) no grupo etoposido-platina.

Imfinzi (durvalumab)

Observaram-se eventos adversos graves em 85/265 doentes (32,1%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e em 97/266 doentes (36,5%) no grupo etoposido-platina. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 35/265 doentes (13,2%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e em 50/266 doentes (18,8%) no grupo etoposido-platina.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 27/265 doentes (10,2%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e 25/266 doentes (9,4%) no grupo etoposido-platina. Descontinuaram tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento 16/265 doentes (6,0%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e 13/266 doentes (4,9%) no grupo etoposido-platina.

Observaram-se eventos adversos relacionados com o tratamento que levaram à morte em 6/265 doentes (2,3%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e em 2/266 doentes (0,8%) no grupo etoposido-platina.

O tratamento com durvalumab mais etoposido-platina esteve associado a maior proporção de doentes com prurido (7,9% vs. 3,8%). O tratamento com etoposido-platina esteve associado a maior proporção de doentes com anemia (47,0% vs. 38,5%).

Os eventos adversos mais frequentes são descritos na Tabela 7.

#### Tabela 7: Eventos adversos mais frequentes

[Informação confidencial]

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O durvalumab mais etoposido-platina mostrou benefício adicional em relação a etoposido-platina, em termos de sobrevivência global. A mediana de sobrevivência global foi de 13,0 meses (IC95% 11,5 a 14,8) no grupo durvalumab mais etoposido-platina e de 10,3 meses (IC95% 9,3 a 11,2) no grupo etoposido-platina (razão de riscos

Imfinzi (durvalumab)

0,73; IC95% 0,591 a 0,909; p bilateral =0,0047), tendo atingido o limiar de significância estatística que foi definido em 0,0178.

Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação a nenhuma das outras medidas de eficácia e, nomeadamente, em relação a qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, ou taxas de respostas objetiva.

Durvalumab mais etoposido-platina não mostrou um perfil de segurança desfavorável em relação ao regime comparador, nomeadamente, em relação a eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação do tratamento por eventos adversos. Observaram-se eventos adversos em 260/265 doentes (98,1%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e em 258/266 doentes (97,0%) no grupo etoposido-platina. Observaram-se eventos adversos graves em 85/265 doentes (32,1%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e em 97/266 doentes (36,5%) no grupo etoposido-platina. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 35/265 doentes (13,2%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e em 50/266 doentes (18,8%) no grupo etoposido-platina. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 27/265 doentes (10,2%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e 25/266 doentes (9,4%) no grupo etoposido-platina. Descontinuaram tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento 16/265 doentes (6,0%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e 13/266 doentes (4,9%) no grupo etoposido-platina.

Durvalumab mais etoposido-platina esteve associado a uma maior proporção de mortes relacionada com o tratamento. Observaram-se eventos adversos relacionados com o tratamento que levaram à morte em 6/265 doentes (2,3%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina, e em 2/266 doentes (0,8%) no grupo etoposido-platina.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito, tendo a certeza da evidência sido avaliada para cada medida de resultado do estudo CASPIAN.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para a qualidade de vida e sobrevivência global e como moderada para todas as outras medidas de resultado (Tabela 8). A certeza da evidência global foi classificada como baixa. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada, e que o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 8 - Avaliação da certeza da evidência do estudo CASPIAN

Estudos	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevida Global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Qualidade de Vida	Sim	Sim	Não	Não	Não claro	Sim	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Sobrevivência Livre de Progressão	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Taxa de Resposta Objetiva	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Taxa de reações adversas	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Taxa de reações adversas graves	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

\*A análise final de sobrevivência global foi avaliada na altura da análise interina, quando tinham ocorrido 336 eventos sobrevivência global (62,6% maturidade). Este facto pode ter sobrestimado os resultados. Adicionalmente, não é claro, no procedimento com a sequência hierarquizada de testes, em que ponto temporal é que foi decidido que a avaliação final da sobrevivência global da comparação durvalumab mais etoposido-platina vs. etoposido-platina poderia ser antecipada para a data da análise interina. Este facto é tanto mais relevante, quanto, se a avaliação tem ocorrido à data da análise final (27 de Janeiro de 2020), o resultado provavelmente não teria significado estatístico como resultado do procedimento hierarquizado de testes (certeza da evidência reduzida em dois níveis

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de durvalumab “em combinação com carboplatina ou cisplatina e etoposido, para tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE)”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de durvalumab mais etoposido-platina numa única população (doentes adultos com carcinoma de pulmão de pequenas células com doença extensa não previamente tratados), em que a intervenção era durvalumab mais etoposido-platina, e o comparador era etoposido-platina.

Para suportar o benefício adicional na população de interesse o Titular de AIM submeteu um único estudo (estudo CASPIAN). O estudo CASPIAN (D419QC00001)<sup>2</sup> foi um estudo de fase 3, multicêntrico, que teve lugar em 209 centros de 23 países (Portugal não participou) aleatorizado, aberto, que incluiu 805 doentes adultos, *cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE)*, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem durvalumab (na dose de 1500 mg endovenoso nas semanas 0, 3, 6 e 9, seguido de 1500 mg endovenoso cada 4 semanas a partir da semana 12 até à progressão da doença), mais tremelimumab (na dose de 75 mg endovenoso nas semanas 0, 3, 6 e 9, seguido de 75 mg na semana 16), em combinação com etoposido (na dose de 80 a 100 mg/m<sup>2</sup> com carboplatina ou cisplatina, nas semanas 0, 3, 6 e 9) (n= 268), durvalumab (na dose de 1500 mg endovenoso nas semanas 0, 3, 6 e 9, seguido de 1500 mg endovenoso cada 4 semanas a partir da semana 12 até à progressão da doença), em combinação com etoposido (na dose de 80 a 100 mg/m<sup>2</sup> com carboplatina ou cisplatina, nas semanas 0, 3, 6 e 9) (n= 268) ou etoposido (na dose de 80 a 100 mg/m<sup>2</sup> com carboplatina ou cisplatina, nas semanas 0, 3, 6 e 9) (n= 269), e avaliou a sobrevivência global. O durvalumab mais etoposido-platina mostrou benefício adicional em relação a etoposido-platina, em termos de sobrevivência global. A mediana de sobrevivência global foi de 13,0 meses (IC95% 11,5 a 14,8) no grupo durvalumab mais etoposido-platina e de 10,3 meses (IC95% 9,3 a 11,2) no grupo etoposido-platina (razão de riscos 0,73; IC95% 0,591 a 0,909; p bilateral =0,0047), tendo atingido o limiar de significância estatística que foi definido em 0,0178.

Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação a nenhuma das outras medidas de eficácia e, nomeadamente, em relação a qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, ou taxa de resposta objetiva.

O regime durvalumab mais etoposido-platina não demonstrou maior toxicidade que o regime comparador, não levantando em geral preocupações de segurança.

Contudo, a evidência submetida apresenta algumas limitações importantes.

O estudo teve um desenho aberto, o que aumenta o risco de viés para medidas de resultado subjetivas, como é o caso da qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, e segurança, não tendo o Titular de AIM implementado medidas de mitigação de risco. Assim, o efeito de tratamento nestas medidas deve ser interpretado com cuidado. Contudo, em relação à medida de resultado mais relevante (sobrevivência global), o desenho aberto do estudo não levanta qualquer tipo de preocupação.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, foi utilizado um procedimento hierarquizado de testes, usando uma estratégia de filtro para as duas medidas de eficácia primárias 'sobrevivência global' (braço 1 vs. braço 3 e braço 2 vs. braço 3). O alfa global de 5% foi desdobrado entre as medidas de resultado primário, tendo sido alocado um nível de alfa de 4% à análise de sobrevivência global entre durvalumab mais etoposido-platina e etoposido-platina, e um alfa de 1% para a análise de sobrevivência global entre durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina e etoposido-platina. Contudo, para controlar o erro de tipo I em 5%, tendo em conta a existência de uma análise interina, foi definido que em relação à sobrevivência global, à data da análise interina (11 de Março de 2019), a comparação entre durvalumab mais etoposido-platina e etoposido-platina, se atingisse o limiar de significância estatística ( $p$  bilateral  $<0,0178$ ), seria considerada a análise final. Como resultado, em relação à comparação de interesse (durvalumab mais etoposido-platina vs. etoposido-platina), a análise final de sobrevivência global foi uma análise imatura por altura da análise interina, quando se tinham observado 336 das 425 mortes estimadas como necessárias (79,0%). Este facto pode ter sobrestimado o efeito do tratamento. De salientar que, em relação à sobrevivência global, foi realizada uma análise exploratória à data da avaliação final (27 de Janeiro de 2020) que mostrou resultados sobreponíveis aos observados por altura da análise interina: nesta data tinham morrido 210 doentes (78,4%) no grupo durvalumab mais etoposido-platina e 231 doentes (85,9%) no grupo etoposido-platina (razão de riscos 0,75; IC95% 0,625 a 0,910;  $p$  bilateral nominal 0,0032). No entanto, considera-se como mais preocupante o facto de não ser claro, na definição do procedimento com a sequência hierarquizada de testes, em que ponto temporal é que foi decidido que a avaliação final da sobrevivência global da comparação durvalumab mais etoposido-platina vs. etoposido-platina poderia ser antecipada para a data da análise interina. Este

facto é tanto mais relevante, quanto, se a avaliação tem ocorrido à data da análise final (27 de Janeiro de 2020), o resultado provavelmente não teria significado estatístico como resultado do procedimento hierarquizado de testes.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o valor terapêutico acrescentado de durvalumab “em combinação com carboplatina ou cisplatina e etoposido, para tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE)”.

Concluiu-se que existe sugestão de que durvalumab mais etoposido-platina apresenta valor terapêutico acrescentado moderado, em relação a etoposido-platina.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, multicêntrico (Portugal não participou) aleatorizado, aberto, que incluiu 805 doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem durvalumab mais tremelimumab mais etoposido-platina (n= 268), durvalumab mais etoposido-platina (n= 268) ou etoposido-platina, mostrou que, em termos de sobrevivência global, durvalumab mais etoposido-platina apresenta benefício adicional em relação a etoposido-platina. A mediana de sobrevivência global foi de 13,0 meses (IC95% 11,5 a 14,8) no grupo durvalumab mais etoposido-platina e de 10,3 meses (IC95% 9,3 a 11,2) no grupo etoposido-platina (razão de riscos 0,73; IC95% 0,591 a 0,909; p bilateral =0,0047), tendo atingido o limiar de significância estatística que foi definido em 0,0178.
- Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação a nenhuma das outras medidas de eficácia e, nomeadamente, em relação a qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, ou taxa de resposta objetiva.
- Em geral, o regime durvalumab mais etoposido-platina apresentou toxicidade manejável, não levantando preocupações de segurança. Contudo, este regime esteve associado a maior proporção de eventos adversos relacionados com o tratamento que levaram à morte (2,3% vs. 0,8%), que necessita de ser monitorizada.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do durvalumab em associação com etoposido e carboplatina ou cisplatina no tratamento de primeira linha em adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE). Os comparadores foram etoposido e carboplatina ou cisplatina.

O modelo concebido pela empresa assumiu a existência de 3 estádios de saúde relevantes: sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência pós-progressão (PPS) e estágio absorvente morte. O modelo foi implementado como um modelo de sobrevivência particionada. Todos os doentes iniciam o modelo no estado PFS, depois podem transitar para o estado PPS e posteriormente para o estado morte ou diretamente do estado PFS para o estado morte.

No modelo, a sobrevivência global (OS) e PFS observadas no ensaio clínico CASPIAN foram utilizadas para informar a proporção de doentes vivos e/ou sem progressão com a intervenção e comparadores. Foram extrapolados os dados com base em modelos paramétricos, da forma habitual. De notar que o modelo permite aplicar um *'waning effect'* dada a incerteza sobre a duração do efeito de tratamento. O modelo permite especificar qual o período a que a diminuição do efeito de tratamento se aplica. Esta opção não foi considerada no caso base. Os efeitos adversos grau 3 ou superior foram tidos em conta na análise.

O horizonte temporal considerado pelo modelo no caso base foi de 15 anos, com a premissa de que após 15 anos a proporção de doentes vivos é inferior a 1% nos dois ramos de tratamento.

Para a qualidade de vida em saúde em cada estágio, a avaliação económica utilizou os dados obtidos através do EQ-5D-5L dos doentes no ensaio CASPIAN. Os valores de EQ-5D-5L provenientes do ensaio CASPIAN foram mapeados para utilidades usando as tarifas portuguesas.

Foram considerados 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.

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão e que o durvalumab 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

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 (durvalumab). INFARMED IP. 1 de Dezembro de 2020
2. Clinical Study Report. A phase III, randomized, multicenter, open-label, comparative study to determine the efficacy of durvalumab or durvalumab and tremelimumab in combination with platinum-based chemotherapy for the first-line treatment in patients with extensive disease small-cell lung cancer (SCLC) (CASPIAN). Study code D419QC00001. Version 1.0. 26 August 2020