RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

IMFINZI (DURVALUMAB)

em associação com gemcitabina e cisplatina para o tratamento de primeira linha em adultos com cancro das vias biliares (CVB) irressecável ou metastático.

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

25/03/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 10/03/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Durvalumab

Nome do medicamento: Imfinzi

Apresentações:

- 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 da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Imfinzi (Durvalumab) em associação com gemcitabina e cisplatina é indicado para o tratamento em primeira linha em adultos com cancro das vias biliares (CVB) irressecável ou metastático.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Imfinzi (Durvalumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: em associação com gemcitabina e cisplatina é indicado para o tratamento em primeira linha em adultos com cancro das vias biliares (CVB) irressecável ou metastático.

Face ao comparador gemcitabina e cisplatina, existe indicação de que durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina apresenta valor terapêutico acrescentado menor.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Imfinzi (Durvalumab) em associação com gemcitabina e 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

Os colangiocarcinomas (CCA) são um grupo de neoplasias que se originam nas vias biliares e são classificados em intrahepáticos (iCCA), perihilar (pCCA) e distal (dCCA) de acordo com a localização anatómica. Representam menos de 1% de todas as neoplasias e 10-15% de todos os tumores primários do fígado.

Na Europa, a incidência de colangiocarcinoma é baixa (0,3-3,5/100 000), mas de tendência crescente e associada a elevada mortalidade.

Esta evolução parece ser explicada pela melhoria nas técnicas diagnósticas e aumento de prevalência de patologias reconhecidas como fator de risco para o desenvolvimento da neoplasia: doença hepática crónica, obesidade, diabetes, litíase biliar.

Apresenta um pico de incidência na 7ª década de vida, com predomínio nos homens. O diagnóstico é geralmente tardio, em fase avançada de doença. Quando surgem os sintomas, estes caracterizam-se sobretudo por perda ponderal, icterícia, náuseas e febre.

Em Portugal, segundo dados do Instituto Nacional de Estatística, os tumores malignos do fígado e vias biliares intra-hepáticas, foram responsáveis por 1261 óbitos em 2019, correspondendo a uma tendência crescente comparativamente a anos anteriores.

Os colangiocarcinomas são caracterizados por microambiente heterogéneo e complexo, o que levanta a possibilidade de estudo de utilização de terapêuticas alvo, nomeadamente imunoterapia.

A única terapêutica com intenção potencialmente curativa é a cirurgia. Todavia, na maioria dos casos o diagnóstico é tardio, com doença avançada sem hipótese de ressecção cirúrgica radical. Nesses casos, quando a cirurgia não é uma opção, as alternativas disponíveis são quimioterapia, radioterapia, radioembolização e colocação de stent. Estudos randomizados demonstraram que a quimioterapia melhora a sobrevivência em doentes com doença avançada, comparativamente a melhores cuidados de suporte.

Relativamente a fatores de prognóstico, o mais determinante é a performance status (PS), com o pior prognóstico associado a PS ≥ 2. O desafio do tratamento é também influenciado, não só pela localização do tumor, mas também pela disfunção hepática existente.

A evolução da doença associa-se a características específicas incapacitantes, com impacto no doente, nos cuidadores e nos recursos que se torna necessário mobilizar.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A resseção tumoral é a única cura potencial para o colangiocarcinoma.

O tratamento para os doentes com doença localmente avançada e inoperável é a quimioterapia, sendo o esquema estabelecido como *standard of care*, a combinação de cisplatina e gemcitabina. Se existir contraindicação por compromisso renal, a cisplatina pode ser substituída por oxaliplatina. Outros agentes possíveis são: capecitabina, 5 - fluorouracilo e oxaliplatina.

Em doentes com pior *performance status* a gemcitabina em monoterapia é uma opção de tratamento.

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

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de durvalumab “em associação com gemcitabina e cisplatina para o tratamento de primeira linha em adultos com cancro das vias biliares (CVB) irressecável ou metastático”.

A tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para a avaliação de durvalumab nesta indicação.

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos com cancro das vias biliares irressecável ou metastático, não previamente tratado	Durvalumab + gemcitabina + cisplatina	Gemcitabina + cisplatina

Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Cisplatina (25 mg/m2) e gemcitabina (1.000 mg/m2), administrados no dia um e oito de cada ciclo Q3W em associação com durvalumab (1.500 mg) por perfusão no dia um de cada ciclo Q3W, até oito ciclos. Após terminar GemCis, o durvalumab em monoterapia (1.500 mg) foi administrado por perfusão Q4W.
	Medicamento comparador	Cisplatina (25 mg/m2) e gemcitabina (1.000 mg/m2), administrados no dia um e oito de cada ciclo Q3W em associação com placebo por perfusão, no dia um de cada ciclo Q3W, até oito ciclos. Após terminar GemCis, o placebo foi administrado por perfusão Q4W.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	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 pela encontram-se na Tabela 3. As *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em "críticos" e "importantes mas não críticos".

Tabela 3: Medidas de resultado 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 objetiva	5	Importante
Duração de resposta	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Eventos adversos	6	importante
Eventos adversos grau 3-4	8	crítica
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	8	crítica
Mortalidade por eventos adversos	9	crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

O Titular de AIM submeteu o CSR do estudo D933AC00001 (TOPAZ-1).

O estudo D933AC00001 (TOPAZ-1), foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 105 centros, de 17 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 685 doentes, com cancro das vias biliares irressecável ou metastático, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem durvalumab em associação com cisplatina e

gemcitabina (n=341) ou placebo em associação com cisplatina e gemcitabina (n= 344), e avaliou a sobrevivência global.

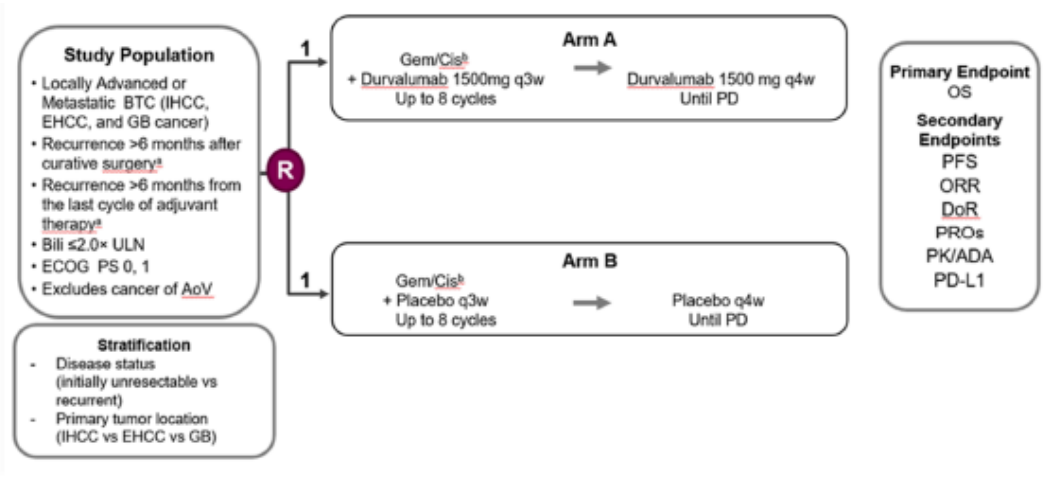
Estudo D933AC00001 (TOPAZ-1)

Desenho de estudo

O estudo D933AC00001 (TOPAZ-1)2, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 105 centros, de 17 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 685 doentes, com cancro das vias biliares irressecável ou metastático, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem, em ciclos de 21 dias até 8 ciclos, durvalumab 1500 mg administrado por via endovenosa no dia 1 de cada ciclo, em associação com cisplatina 25 mg/m2 e gemcitabina 1000 mg/m2 (n=341), administrados por via endovenosa nos dias 1 e 8 de cada ciclo; ou placebo administrado por via endovenosa no dia 1 de cada ciclo, em associação com cisplatina 25 mg/m2 e gemcitabina 1000 mg/m2 (n=344), administrados por via endovenosa nos dias 1 e 8 de cada ciclo; e avaliou a sobrevivência global.

O desenho do estudo D933AC00001 (TOPAZ-1) está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo D933AC00001 (TOPAZ-1)



[a] Patients with recurrence > 6 months after curative surgery without adjuvant therapy or > 6 months after adjuvant therapy were included.

[b] Cisplatin (25 mg/m^2) and gemcitabine (1000 mg/m^2), each administered on Days 1 and 8, Q3W for 8 cycles.

Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 anos ou mais, com adenocarcinoma das vias biliares histologicamente confirmado, incluindo colangiocarcinoma (intra-hepático ou extra-hepático) e carcinoma da vesícula biliar, com doença avançada não ressecável ou metastática, não previamente tratada.

Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1; terem uma lesão que cumprisse os critérios de lesão-alvo pelo RECIST 1.1; não terem sido previamente expostos a imunoterapia; e apresentarem função hematológica, hepática, e renal adequada. Podiam ser incluídos doentes com doença recorrente mais de 6 meses após cirurgia com intenção curativa, e mais de 6 meses após terminar terapêutica adjuvante.

Foram excluídos, entre outros, os doentes com carcinoma ampular, história de transplantação alogénica de órgãos, com doença inflamatória ou autoimune, com metástases cerebrais ou compressão da medula espinal, história de carcinomatose leptomeníngea, história de outra doença maligna, ou tivessem recebido imunoterapia.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem durvalumab em associação com cisplatina e gemcitabina (n=341) ou placebo em associação com cisplatina e gemcitabina (n= 344), 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 por estado da doença (inicialmente irressecável *vs.* recorrente), e localização primária do tumor (colangiocarcinoma intrahepático *vs.* colangiocarcinoma extrahepático *vs.* cancro da vesícula). O estudo foi realizado em dupla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

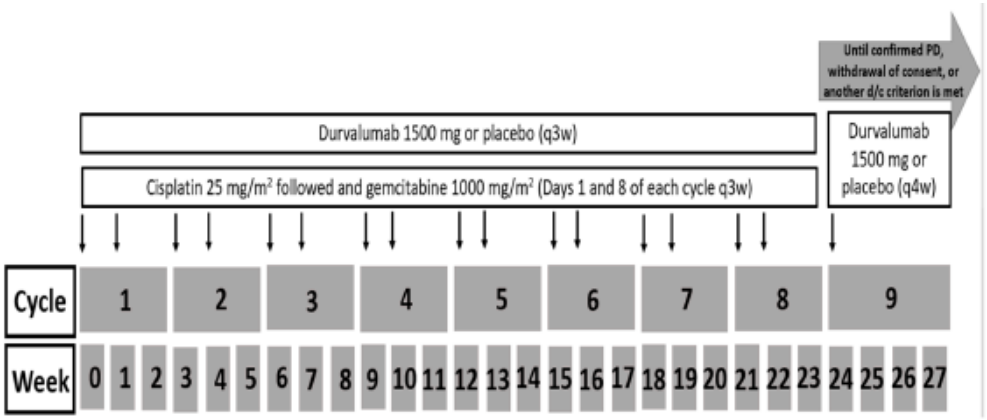
Procedimentos

Os doentes receberem, em ciclos de 21 dias até 8 ciclos, durvalumab 1500 mg administrado por via endovenosa no dia 1 de cada ciclo, em associação com cisplatina 25 mg/m2 e gemcitabina 1000 mg/m2 (n=341), administrados por via endovenosa nos dias 1 e 8 de cada ciclo; ou placebo administrado por

via endovenosa no dia 1 de cada ciclo, em associação com cisplatina 25 mg/m2 e gemcitabina 1000 mg/m2 (n=344), administrados por via endovenosa nos dias 1 e 8 de cada ciclo.

Estes dados são apresentados na Figura 2.

Figura 2: Esquema de administração dos fármacos de estudo



Fonte: Extraído de referência 2

As avaliações tumorais foram realizadas de acordo com o RECIST versão 1.1, por tomografia axial computorizada ou ressonância magnética do tórax, abdómen, e pélvis, e avaliadas pelo investigador. Estas avaliações foram realizadas a cada 6 semanas durante as primeiras 24 semanas, e depois a cada 8 semanas até à progressão radiológica da doença, seguido de um exame de imagem adicional de seguimento.

As avaliações de sobrevivência foram realizadas a cada 2 meses após o fim do tratamento.

Medidas de resultado

A medida de eficácia primária foi a sobrevivência global.

As medidas de eficácia secundárias foram a sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, e duração da resposta. Apenas a sobrevivência livre de progressão foi formalmente testada.

A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a aleatorização até à morte. Nos doentes sem documentação de morte, a sobrevivência global foi censurada à última data em que se sabia que o doente estava vivo. A sobrevivência livre de progressão foi definida pelo tempo desde a aleatorização até à data de progressão da doença documentada ou morte de qualquer causa.

Análise estatística

Para todas as análises de eficácia primária foi utilizada a população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados. Os doentes foram analisados no grupo a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seriam necessárias 496 mortes, e 672 doentes, para o estudo ter um poder de 90%, a um nível de alfa de 0,042 (bilateral), para detetar uma razão de riscos de 0,745 entre grupos de tratamento, na sobrevivência global.

Estavam previstas duas análises interinas: a primeira análise interina para avaliar a "atividade clínica" através da taxa de resposta objetiva e duração da resposta; a segunda análise interina quando tivessem ocorrido 397 mortes (fração de informação: 80%).

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, o nível de significância foi ajustado para as duas análises interinas, tendo sido alocado um alfa de 0,1% à primeira análise interina, e 4,9% para a segunda análise interina e análise final, usando a função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com os limiares de O'Brien-Fleming. No caso de se terem observado 397 mortes na segunda análise interina, o p com significância seria 0,0238 (bilateral). Foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, para as medidas de resultado primária e secundária (sobrevivência livre de progressão). Se a análise da medida de resultado primária mostrasse significado estatístico, seria testada a segunda medida.

Resultados

O estudo teve lugar em 105 centros, de 17 países (Portugal não participou), tendo-se iniciado a 16 de abril de 2019, e data de corte de 13 de setembro de 2021 (2ª análise interina).

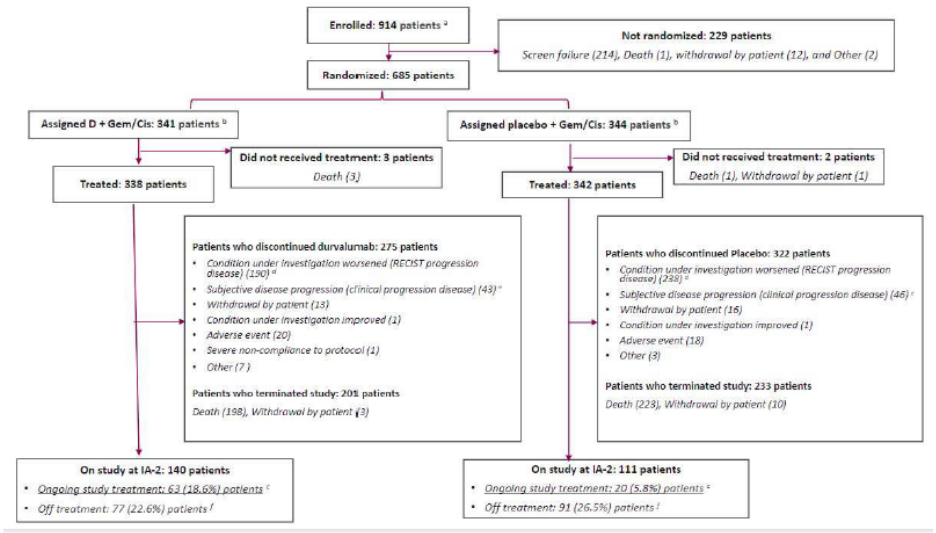
Fluxo de doentes

O estudo incluiu 685 doentes, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem durvalumab (n=341), ou placebo (n=344).

Descontinuaram precocemente do estudo, 275/341 doentes (80,6%) alocados ao grupo durvalumab, e 322/344 doentes (93,6%) no grupo controlo, a maioria por progressão da doença (durvalumab: 55,7%; controlo: 69,2%).

Estes dados são apresentados na Figura 3.

Figura 3: Fluxo de doentes (coorte primária)



Fonte: Extraído de referência 2

Populações analisadas

As populações incluídas em cada uma das análises encontra-se na Tabela 4.

Tabela 4: Populações incluídas nas análises

	Number of patients		
	D + Gem/Cis (N = 341)	Placebo + Gem/Cis (N = 344)	Total (N = 685)
Patients randomized [a]	341	344	685
Patients included in full analysis set [a]	341	344	685
Patients included in PRO analysis set [b]			
EORTC QLQ-C30	318	328	646
EORTC QLQ-BIL21	305	322	627
PGIS	317	328	645
EQ-5D-5L	317	328	645
PRO-CTCAE	256	252	508
Patients included in safety analysis set [c]	338	342	680
Patients excluded from safety analysis set	3	2	5
Did not receive treatment	3	2	5
Patients included in PK analysis set [d]	314	0	314
Patients excluded from PK analysis set [e]	27	344	371
Did not receive treatment	3	2	5
No post-baseline assessment	24	342	366
Patients included in ADA analysis set [f]	240	231	471
Patients excluded from ADA analysis set [e]	101	113	214
Did not receive treatment	3	2	5
No baseline ADA assessment	54	49	103
No post-baseline assessment	44	62	106

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A idade média era de 62,4 anos, 46,7% tinha 65 anos ou mais, tendo as idades variado entre 20 e 85 anos. Do total, 50,4% eram do sexo masculino. A maioria dos doentes era de raça asiática (56,4%) ou branca (37,2%), sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características demográficas das populações incluídas no estudo, por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: *Características demográficas das populações*

	D + Gem/Cis (N = 341)	Placebo + Gem/Cis (N = 344)	Total (N = 685)
Age (years)			
Mean (standard deviation)	62.2 (10.49)	62.6 (10.66)	62.4 (10.57)
Median (min, max)	64 (20, 84)	64 (31, 85)	64 (20, 85)
Category (n%)			
< 65 years	181 (53.1)	184 (53.5)	365 (53.3)
≥ 65 to < 75 years	122 (35.8)	114 (33.1)	236 (34.5)
≥ 65 years	160 (46.9)	160 (46.5)	320 (46.7)
≥ 75 years	38 (11.1)	46 (13.4)	84 (12.3)
Sex n (%)			
Male	169 (49.6)	176 (51.2)	345 (50.4)
Female	172 (50.4)	168 (48.8)	340 (49.6)
Race n (%)			
Asian	185 (54.3)	201 (58.4)	386 (56.4)
White	131 (38.4)	124 (36)	255 (37.2)
Black or African American	8 (2.3)	6 (1.7)	14 (2.0)
American Indian or Alaskan Native	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Other	17 (5.0)	12 (3.5)	29 (4.2)
Ethnic group n (%)			
Not Hispanic or Latino	313 (91.8)	325 (94.5)	638 (93.1)
Hispanic or Latino	27 (7.9)	19 (5.5)	46 (6.7)
Region n (%)			
Asia	178 (52.2)	196 (57.0)	374 (54.6)
Rest of the World	163 (47.8)	148 (43.0)	311 (45.4)
Body mass index (kg/m^2)			
Mean (standard deviation)	24.8 (5.14)	24.6 (4.98)	24.7 (5.06)
Category, n (%)	338	341	679
Underweight (< 18.5)	19 (5.6)	18 (5.2)	37 (5.4)
Normal (≥ 18.5 to < 25)	186 (54.5)	190 (55.2)	376 (54.9)
Overweight (≥ 25 to < 30)	87 (25.5)	92 (26.7)	179 (26.1)
Obese (≥ 30)	46 (13.5)	41 (11.9)	87 (12.7)
Missing	3 (0.9)	3 (0.9)	6 (0.9)

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 80,3% dos doentes apresentavam doença inicialmente não ressecável e 19,7% doença recorrente; 57,1% colangiocarcinoma intrahepático, 18,2% colangiocarcinoma extrahepático, e 24,7% cancro da vesícula; 91,1% apresentavam adenocarcinoma; 13,9% tinham doença localmente avançada e 86% doença metastática; 50,9% tinham estado funcional ECOG de 1; 58,7% tinham expressão de PD-L1 superior ou igual a 1%; sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características clínicas das populações incluídas no estudo, por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: Características clínicas

	Number (%) of patients					
	D + Gem/Cis (N = 341)		Placebo + Gem/Cis (N = 344)		Total (N = 685)	
Stratification factors	Per IVRS	Per eCRF	Per IVRS	Per eCRF	Per IVRS	Per eCRF
Initially unresectable	274 (80.4)	274 (80.4)	276 (80.2)	279 (81.1)	550 (80.3)	553 (80.7)
IHCC	174 (51.0)	170 (49.9)	175 (50.9)	173 (50.3)	349 (50.9)	343 (50.1)
EHCC	34 (10.0)	35 (10.3)	34 (9.9)	35 (10.2) [a]	68 (9.9)	70 (10.2) [a]
GBC	66 (19.4)	69 (20.2)	67 (19.5)	71 (20.6)	133 (19.4)	140 (20.4)
Recurrent	67 (19.6)	67 (19.6)	68 (19.8)	64 (18.6)	135 (19.7)	131 (19.1)
IHCC	20 (5.9)	20 (5.9)	22 (6.4)	20 (5.8)	42 (6.1)	40 (5.8)
EHCC	28 (8.2)	31 (9.1)	29 (8.4)	29 (8.4) [a]	57 (8.3)	60 (8.8) [a]
GBC	19 (5.6)	16 (4.7)	17 (4.9)	15 (4.4)	36 (5.3)	31 (4.5)
Primary tumor location	Per IVRS	Per eCRF	Per IVRS	Per eCRF	Per IVRS	Per eCRF
IHCC	194 (56.9)	190 (55.7)	197 (57.3)	193 (56.1)	391 (57.1)	383 (55.9)
EHCC	62 (18.2)	66 (19.4)	63 (18.3)	65 (18.9) [a]	125 (18.2)	131 (19.1) [a]
GBC	85 (24.9)	85 (24.9)	84 (24.4)	86 (25.0)	169 (24.7)	171 (25.0)
Histology type						
Adenocarcinoma	311 (91.2)		313 (91.0)		624 (91.1)	
Overall disease classification						
Any Locally advanced	209 (61.3)		213 (61.9)		422 (61.6)	
Locally advanced only	38 (11.1)		57 (16.6)		95 (13.9)	
Any Metastatic	303 (88.9)		286 (83.1)		589 (86.0)	
WHO/ECOG PS						
(0) Normal activity	173 (50.7)		163 (47.4)		336 (49.1)	
(1) Restricted activity	168 (49.3)		181 (52.6)		349 (50.9)	
PD-LI expression						
High (TIP ≥ 1%)	197 (57.8)		205 (59.6)		402 (58.7)	
Low/negative (TIP < 1%)	103 (30.2)		103 (29.9)		206 (30.1)	
Missing	41 (12.0)		36 (10.5)		77 (11.2)	
MSI status						
High	3 (0.9)		2 (0.6)		5 (0.7)	
Stable	160 (46.9)		168 (48.8)		328 (47.9)	
Missing [b]	178 (52.2)		174 (50.6)		352 (51.4)	
Virology status						
No Viral Hepatitis	187 (54.8)		174 (50.6)		361 (52.7)	
Any Viral Hepatitis B	69 (20.2)		81 (23.5)		150 (21.9)	
Prior Hepatitis C	8 (2.3)		10 (2.9)		18 (2.6)	
Missing	82 (24.0)		83 (24.1)		165 (24.1)	

Fonte: Extraído de referência 2

Terapêutica anticancro subsequente

Com exceção de imunoterapia (durvalumab: 0,9%; controlo: 4,7%) e outras (durvalumab: 4,4%; controlo: 8,1%), não se observaram diferenças significativas na terapêutica anticancro subsequente, entre grupos de tratamento.

Estes dados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: *Terapêutica anticancro subsequente*

	Number (%) of patients		
Post-discontinuation anti-cancer therapy	**D + Gem/Cis (N = 341)**	**Placebo + Gem/Cis (N = 344)**	**Total (N = 685)**
Number of patients with subsequent anti-cancer therapy	**145 (42.5)**	**170 (49.4)**	**315 (46.0)**
Cytotoxic chemotherapy	137 (40.2)	156 (45.3)	293 (42.8)
Targeted therapy	12 (3.5)	16 (4.7)	28 (4.1)
Immunotherapy	3 (0.9)	16 (4.7)	19 (2.8)
Taxane chemotherapy	5 (1.5)	9 (2.6)	14 (2.0)
Antiangiogenic Therapy	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Other	15 (4.4)	28 (8.1)	43 (6.3)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

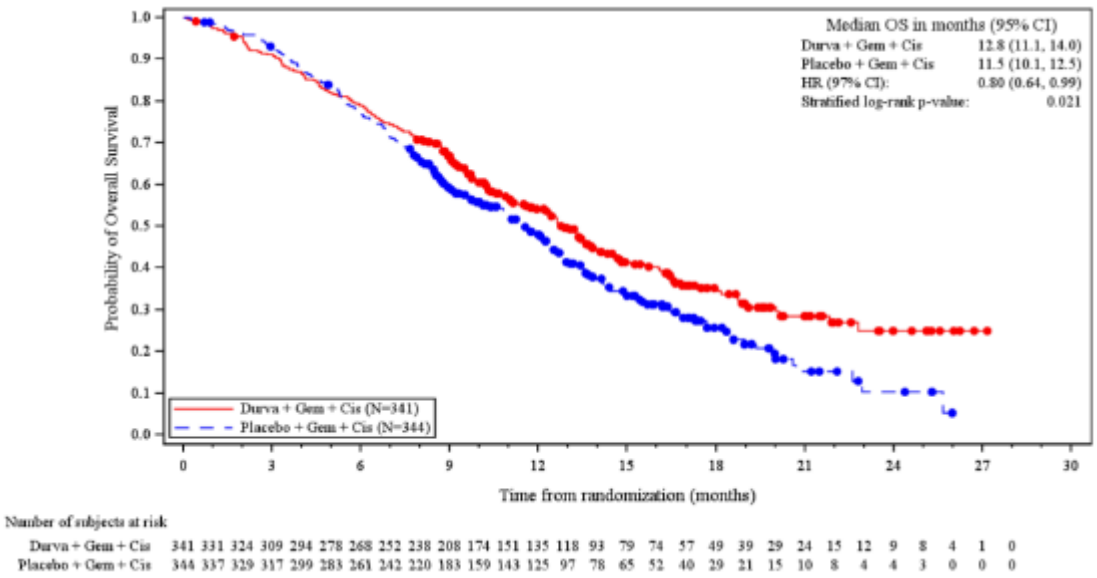
Sobrevivência global

Na população ITT, à data da segunda análise interina, a mediana de sobrevivência global foi 12,8 meses (IC95% 11,1 a 14,0) no grupo durvalumab, e 11,5 meses (IC95% 10,1 a 12,5) no grupo controlo, uma diferença de 1,3 meses. Observaram-se mortes em 198/341 doentes (58,1%) no grupo durvalumab, e em 226/344 doentes (65,7%) no grupo controlo (razão de riscos 0,80; IC97% 0,64 a 0,99; p = 0,021). Na sequência, o Titular de AIM considerou a segunda análise interina como a análise final de sobrevivência global.

A taxa de sobrevivência global a 24 meses foi de 24,9% (IC95% 17,9 a 32,5) no grupo durvalumab, e de 10,4% (IC95% 4,7 a 18,8) no grupo controlo.

Estes dados podem ser observados na Figura 4.

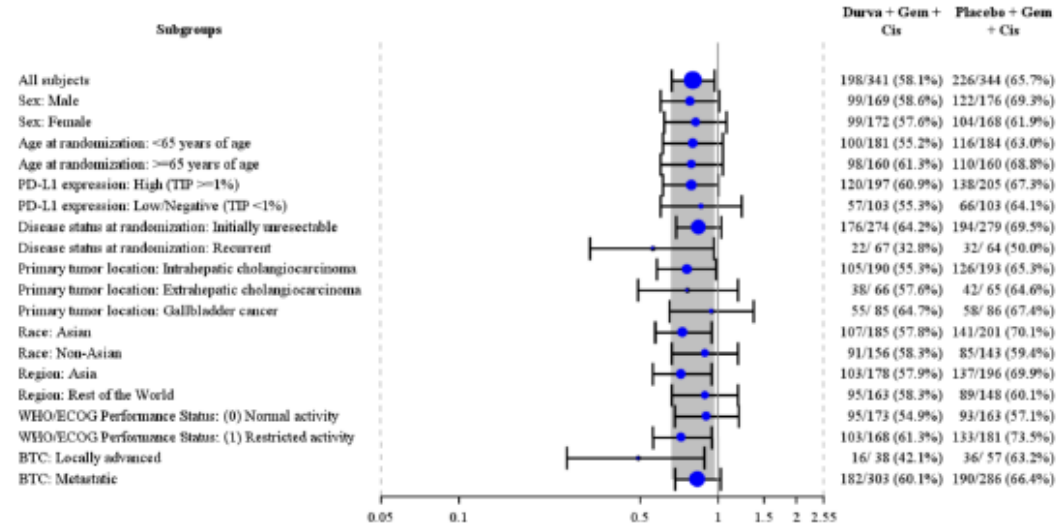
Figura 4: Sobrevivência global



Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento na sobrevivência global em subgrupos pré-especificados encontra-se na Figura 5. A superioridade do durvalumab foi observada na maioria dos subgrupos.

Figura 5: Efeito do tratamento na medida de eficácia primária em subgrupos



The overall analysis was performed using a stratified Cox proportional hazards model, adjusting for disease status (initially unresectable or recurrent) and primary tumor location (intrahepatic cholangiocarcinoma, extrahepatic cholangiocarcinoma or gallbladder cancer) from IVRS. Profile likelihood methods were used to calculate CIs. Estimates for all subgroup categories were from an unstratified Cox model with treatment as the only covariate. Stratification subgroups are from the eCRF.
Size of circle is proportional to the number of events. Grey band represents the 95% CI for the overall (all patients) hazard ratio.
Hazard ratio (Durva + Gem + Cis vs Placebo + Gem + Cis) and 95% CI. A hazard ratio < 1 favors Durva + Gem + Cis.

Fonte: Extraído de referência 2

O Titular de AIM fez uma atualização de dados 6,5 meses após a segunda análise interina (data de corte 22 de março de 2022), quando se tinham observado 527 mortes, sendo os resultados sobreponíveis: a mediana de sobrevivência global foi 12,9 meses (IC95% 11,6 a 14,1) no grupo durvalumab, e 11,3 meses (IC95% 10,1 a 12,5) no grupo controlo, uma diferença de 1,6 meses. Observaram-se mortes em 248/341 doentes (72,7%) no grupo durvalumab, e em 279/344 doentes (81,1%) no grupo controlo (razão de riscos 0,76; IC97% 0,64 a 0,91).

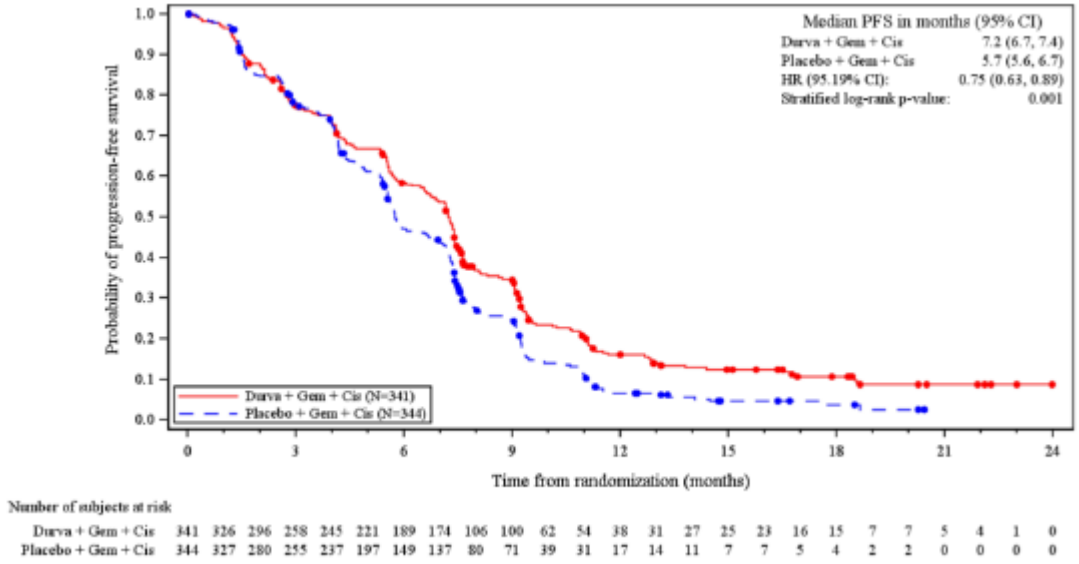
Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, à data da segunda análise interina, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi 7,2 meses (IC95% 6,7 a 7,4) no grupo durvalumab, e 5,7 meses (IC95% 5,6 a 6,7) no grupo controlo, uma diferença de 1,5 meses. Observaram-se eventos PFS em 276/341 doentes (80,9%) no grupo durvalumab, e em 297/344 doentes (86,3%) no grupo controlo (razão de riscos 0,75; IC97% 0,63 a 0,89; p = 0,001).

A taxa de sobrevivência livre de progressão a 12 meses foi de 16,0% (IC95% 12,0 a 20,6) no grupo durvalumab, e de 6,6% (IC95% 4,1 a 9,9) no grupo controlo.

Estes dados podem ser observados na Figura 6.

Figura 6: Sobrevivência livre de progressão



Fonte: Extraído de referência 2

Taxa de resposta objetiva

Na população ITT, à data da segunda análise interina, observou-se uma resposta objetiva (avaliada pelo investigador), em 91/341 doentes (26,7%) no grupo durvalumab, e em 64/343 doentes (18,7%) no grupo controlo (razão de chances: 1,60; IC95% 1,11 a 2,31; p nominal 0,011). A taxa de resposta objetiva não foi formalmente testada, sendo uma medida de resultado exploratória.

Duração da resposta

Na população ITT, à data da segunda análise interina, a mediana da duração da resposta foi de 6,4 meses (IC95% 5,9 a 8,1) no grupo durvalumab, e 6,2 meses (IC95% 4,4 a 7,3) no grupo controlo.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelo EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BIL21.

Os resultados sugerem que, em geral, durvalumab, não agravou a qualidade de vida. Contudo, a natureza exploratória das análises (com a existência de múltiplas comparações sem ajustamento para

multiplicidade, sem qualquer hipótese formal), tornam os resultados difíceis de interpretar, não sendo informativos para a tomada de decisão.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 336/338 doentes (99,4%) no grupo durvalumab, e em 338/342 doentes (98,8%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graves em 160/338 doentes (47,3%) no grupo durvalumab, e em 149/342 doentes (43,6%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 256/338 doentes (75,7%) no grupo durvalumab, e em 266/342 doentes (77,8%) no grupo controlo.

Observaram-se mortes por eventos adversos em 12/338 doentes (3,6%) no grupo durvalumab, e em 14/342 doentes (4,1%) no grupo controlo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 44/338 doentes (13,0%) no grupo durvalumab, e 52/342 doentes (15,2%) no grupo controlo.

Os eventos adversos mais frequentes estão descritos na Tabela 8. Não se observaram diferenças significativas entre durvalumab e controlo.

Tabela 8: Eventos adversos

PT	Number (%) of patients			
	D + Gem/Cis (N = 338)		Placebo + Gem/Cis (N = 342)	
	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 patient years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 patient years) [b]
Patients with any AE	336 (99.4)	156.10	338 (98.8)	184.80
Anaemia	163 (48.2)	75.73	153 (44.7)	83.65
Nausea	136 (40.2)	63.18	117 (34.2)	63.97
Constipation	108 (32.0)	50.17	99 (28.9)	54.13
Neutropenia	107 (31.7)	49.71	102 (29.8)	55.77
Fatigue	91 (26.9)	42.28	90 (26.3)	49.21
Neutrophil count decreased	91 (26.9)	42.28	106 (31)	57.95
Decreased appetite	87 (25.7)	40.42	79 (23.1)	43.19
Platelet count decreased	70 (20.7)	32.52	79 (23.1)	43.19
Pyrexia	68 (20.1)	31.59	56 (16.4)	30.62
Vomiting	62 (18.3)	28.80	62 (18.1)	33.90
Diarrhoea	57 (16.9)	26.48	51 (14.9)	27.88
Asthenia	48 (14.2)	22.30	48 (14.0)	26.24
Abdominal pain	47 (13.9)	21.84	58 (17.0)	31.71
Thrombocytopenia	43 (12.7)	19.98	45 (13.2)	24.60
Pruritus	38 (11.2)	17.65	28 (8.2)	15.31
Rash	38 (11.2)	17.65	27 (7.9)	14.76
White blood cell count decreased	37 (10.9)	17.19	46 (13.5)	25.15
Abdominal pain upper	35 (10.4)	16.26	30 (8.8)	16.40
Insomnia	32 (9.5)	14.87	36 (10.5)	19.68
Alanine aminotransferase increased	29 (8.6)	13.47	35 (10.2)	19.14

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcomes*

O benefício adicional de durvalumab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, e não mostrou benefício adicional em relação a taxa de resposta objetiva, duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência global

Na comparação entre durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, e gemcitabina e cisplatina, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global, favorecendo durvalumab.

Na população ITT, à data da segunda análise interina, a mediana de sobrevivência global foi 12,8 meses (IC95% 11,1 a 14,0) no grupo durvalumab, e 11,5 meses (IC95% 10,1 a 12,5) no grupo controlo, uma diferença de 1,3 meses. Observaram-se mortes em 198/341 doentes (58,1%) no grupo durvalumab, e em 226/344 doentes (65,7%) no grupo controlo (razão de riscos 0,80; IC97% 0,64 a 0,99; p = 0,021).

A taxa de sobrevivência global a 24 meses foi de 24,9% (IC95% 17,9 a 32,5) no grupo durvalumab, e de 10,4% (IC95% 4,7 a 18,8) no grupo controlo.

Consequentemente, foi demonstrado benefício adicional de durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina, em relação a sobrevivência global. Contudo, o benefício adicional de durvalumab parece marginal.

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação entre durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, e gemcitabina e cisplatina, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência livre de progressão, favorecendo durvalumab.

Na população ITT, à data da segunda análise interina, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi 7,2 meses (IC95% 6,7 a 7,4) no grupo durvalumab, e 5,7 meses (IC95% 5,6 a 6,7) no grupo controlo, uma diferença de 1,5 meses. Observaram-se eventos PFS em 276/341 doentes (80,9%) no grupo durvalumab, e em 297/344 doentes (86,3%) no grupo controlo (razão de riscos 0,75; IC97% 0,63 a 0,89; p = 0,001).

A taxa de sobrevivência livre de progressão a 12 meses foi de 16,0% (IC95% 12,0 a 20,6) no grupo durvalumab, e de 6,6% (IC95% 4,1 a 9,9) no grupo controlo.

Assim, foi demonstrado benefício adicional de durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta objetiva

A taxa de resposta não foi formalmente testada, sendo uma medida de resultado exploratória.

Na população ITT, à data da segunda análise interina, observou-se uma resposta objetiva (completa ou parcial) avaliada pelo investigador, em 91/341 doentes (26,7%) no grupo durvalumab, e em 64/343 doentes (18,7%) no grupo controlo (razão de chances: 1,60; IC95% 1,11 a 2,31; p nominal 0,011).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina, em relação a taxa de resposta objetiva.

Duração da resposta

A duração da resposta não foi formalmente testada, sendo uma medida de resultado exploratória.

Na população ITT, à data da segunda análise interina, a mediana da duração da resposta foi de 6,4 meses (IC95% 5,9 a 8,1) no grupo durvalumab, e 6,2 meses (IC95% 4,4 a 7,3) no grupo controlo.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina, em relação a duração da resposta.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelo EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BIL21.

Os resultados sugerem que, em geral, durvalumab, não agravou a qualidade de vida. Contudo, a natureza exploratória das análises (com a existência de múltiplas comparações sem ajustamento para multiplicidade, sem qualquer hipótese formal), tornam os resultados difíceis de interpretar, não sendo informativos para a tomada de decisão.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina, em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Observaram-se eventos adversos em 336/338 doentes (99,4%) no grupo durvalumab, e em 338/342 doentes (98,8%) no grupo controlo.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos graves

Observaram-se eventos adversos graves em 160/338 doentes (47,3%) no grupo durvalumab, e em 149/342 doentes (43,6%) no grupo controlo.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina, em relação a eventos adversos graves.

Eventos adversos de grau 3 ou 4

Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 256/338 doentes (75,7%) no grupo durvalumab, e em 266/342 doentes (77,8%) no grupo controlo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina, em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 44/338 doentes (13,0%) no grupo durvalumab, e 52/342 doentes (15,2%) no grupo controlo.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Observaram-se mortes por eventos adversos em 12/338 doentes (3,6%) no grupo durvalumab, e em 14/342 doentes (4,1%) no grupo controlo.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina, em relação a mortalidade relacionada com eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

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

A certeza da evidência foi classificada como baixa para as medidas de resultado 'taxa de resposta objetiva' e 'duração da resposta', e como moderada para todas as outras medidas de resultado (Tabela 9).

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Isto significa que o INFARMED está moderadamente confiante na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Tabela 9: Avaliação da certeza de resultados

	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
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	N.A.	Moderada	1
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	N.A.	Moderada	1
Taxa de resposta objetiva	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Não*	Sim	N.A.	Baixa	1
Duração de resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Não*	Sim	N.A.	Baixa	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Não*	Sim	N.A.	Baixa	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	N.A.	Moderada	1
Eventos adversos grau 3-4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	N.A.	Moderada	1
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	N.A.	Moderada	1
Mortalidade por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	N.A.	Moderada	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema no domínio respetivo
* Maioria da população incluída no estudo era de raça asiática

** Medida de resultado exploratória, não ajustada para um erro de tipo I

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de durvalumab "*em associação com gemcitabina e cisplatina para o tratamento de primeira linha em adultos com cancro das vias biliares (CVB) irressecável ou metastático*".

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de durvalumab em doentes adultos com cancro das vias biliares irressecável ou metastático, não previamente tratados, em que a intervenção era durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, e o comprador era gemcitabina e cisplatina.

Para suportar o benefício adicional na população de interesse o Titular de AIM submeteu o CSR de um único estudo (estudo D933AC00001 - TOPAZ-1). O estudo D933AC00001 (TOPAZ-1)2, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 105 centros, de 17 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 685 doentes, com cancro das vias biliares irressecável ou metastático, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem, em ciclos de 21 dias até 8 ciclos, durvalumab 1500 mg administrado por via endovenosa no dia 1 de cada ciclo, em associação com cisplatina 25 mg/m2 e gemcitabina 1000 mg/m2 (n=341), administrados por via endovenosa nos dias 1 e 8 de cada ciclo; ou placebo administrado por via endovenosa no dia 1 de cada ciclo, em associação com cisplatina 25 mg/m2 e gemcitabina 1000 mg/m2 (n=344), administrados por via endovenosa nos dias 1 e 8 de cada ciclo, e avaliou a sobrevivência global.

O estudo D933AC00001 - TOPAZ-1 incluiu doentes com 18 anos ou mais, com adenocarcinoma das vias biliares histologicamente confirmado, incluindo colangiocarcinoma (intra-hepático ou extra-hepático) e carcinoma da vesícula biliar, com doença avançada não ressecável ou metastática, não previamente tratada. Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1; terem uma lesão que cumprisse os critérios de lesão-alvo pelo RECIST 1.1; não terem sido previamente expostos a imunoterapia; e apresentarem função hematológica, hepática, e renal adequada. Podiam ser incluídos doentes com doença recorrente mais de 6 meses após cirurgia com intenção curativa, e mais de 6 meses após terminar terapêutica adjuvante. Foram excluídos, entre outros, os doentes com carcinoma ampular, história de transplantação alogénica de órgãos, com doença inflamatória ou autoimune, com metástases cerebrais ou compressão da medula espinal, história de carcinomatose

leptomeníngea, história de outra doença maligna, ou tivessem recebido imunoterapia. Este estudo incluía a população e o comparador de interesse, tendo sido considerado adequado para avaliar o benefício adicional de durvalumab na indicação de interesse.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem durvalumab em associação com cisplatina e gemcitabina (n=341) ou placebo em associação com cisplatina e gemcitabina (n= 344), 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 por estado da doença (inicialmente irressecável vs. recorrente), e localização primária do tumor (colangiocarcinoma intrahepático vs. colangiocarcinoma extrahepático vs. cancro da vesícula). O estudo foi realizado em dupla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados. Assim, o Titular de AIM implementou medidas adequadas de mitigação do risco de viés.

A idade média era de 62,4 anos, 46,7% tinha 65 anos ou mais, tendo as idades variado entre 20 e 85 anos. Do total, 50,4% eram do sexo masculino. A maioria dos doentes era de raça asiática (56,4%) ou branca (37,2%), sem diferenças entre grupos de tratamento. Do total, 80,3% dos doentes apresentavam doença inicialmente não ressecável e 19,7% doença recorrente; 57,1% colangiocarcinoma intrahepático, 18,2% colangiocarcinoma extrahepático, e 24,7% cancro da vesícula; 91,1% apresentavam adenocarcinoma; 13,9% tinham doença localmente avançada e 86% doença metastática; 50,9% tinham estado funcional ECOG de 1; 58,7% tinham expressão de PD-L1 superior ou igual a 1%; sem diferenças entre grupos de tratamento. Em geral, as características clínicas dos doentes incluídos no estudo D933AC00001 - TOPAZ-1, eram semelhantes às da população portuguesa de doentes adultos com cancro das vias biliares, irressecável ou metastático, não previamente tratados. Contudo, a elevada proporção de doentes de raça asiática levanta alguma incerteza sobre a aplicabilidade dos resultados do estudo D933AC00001 - TOPAZ-1 à população portuguesa, uma vez que a análise de subgrupos, do efeito do tratamento na sobrevivência global, em populações asiáticas e não asiáticas, deu resultados diferentes: na população não asiática, o intervalo de confiança 95% da estimativa do efeito do tratamento na sobrevivência global inclui o valor nulo.

O estudo foi fortemente controlado para um erro de tipo I, em relação à medida de resultado primária (sobrevivência global), e medida de resultado secundária principal (sobrevivência livre de progressão).

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, o nível de significância foi ajustado para as duas análises interinas, tendo sido alocado um alfa de 0,1% à primeira análise interina, e 4,9% para a segunda análise interina e análise final, usando a função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com os limiares de O'Brien-Fleming. No caso de se terem observado 397 mortes na segunda análise interina, o p com significância seria 0,0238 (bilateral). Foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, para as medidas de resultado primária e secundária (sobrevivência livre de progressão). Se a análise da medida de resultado primária mostrasse significado estatístico, seria testada a segunda medida.

Como na segunda análise interina, o estudo atingiu o nível de significância estatística em relação à sobrevivência global, esta análise foi considerada a análise final de sobrevivência global. Esta interrupção precoce do estudo por benefício poderia sobrestimar os resultados. Contudo, o Titular de AIM fez uma atualização de dados 6,5 meses após a segunda análise interina (data de corte 22 de março de 2022), quando se tinham observado 527 mortes, sendo os resultados sobreponíveis. Assim, o risco de sobrestimação dos resultados parece negligenciável.

Em termos de eficácia comparativa, durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, e não mostrou benefício adicional em relação a taxa de resposta objetiva, duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Em relação à sobrevivência global, na comparação entre durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, e gemcitabina e cisplatina, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global, favorecendo durvalumab. Na população ITT, à data da segunda análise interina, a mediana de sobrevivência global foi 12,8 meses (IC95% 11,1 a 14,0) no grupo durvalumab, e 11,5 meses (IC95% 10,1 a 12,5) no grupo controlo, uma diferença de 1,3 meses. Observaram-se mortes em 198/341 doentes (58,1%) no grupo durvalumab, e em 226/344 doentes (65,7%) no grupo controlo (razão de riscos 0,80; IC97% 0,64 a 0,99; p = 0,021). A taxa de sobrevivência global a 24 meses foi de 24,9% (IC95% 17,9 a 32,5) no grupo durvalumab, e de 10,4% (IC95% 4,7 a 18,8) no grupo controlo. O Titular de AIM fez uma atualização de dados 6,5 meses após a segunda análise interina (data de corte 22 de Março de 2022), quando se tinham observado 527 mortes, sendo os

resultados sobreponíveis: a mediana de sobrevivência global foi 12,9 meses (IC95% 11,6 a 14,1) no grupo durvalumab, e 11,3 meses (IC95% 10,1 a 12,5) no grupo controlo, uma diferença de 1,6 meses; observaram-se mortes em 248/341 doentes (72,7%) no grupo durvalumab, e em 279/344 doentes (81,1%) no grupo controlo (razão de riscos 0,76; IC97% 0,64 a 0,91). Discutiu-se estes resultados, e concluiu que o intervalo de confiança 95% indica que o durvalumab apresenta um benefício adicional marginal.

A evidência submetida foi em geral de boa qualidade, tendo a certeza global da evidência sido classificada como moderada.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de durvalumab "em associação com gemcitabina e cisplatina para o tratamento de primeira linha em adultos com cancro das vias biliares (CVB) irressecável ou metastático".

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado menor de durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em relação a gemcitabina e cisplatina.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 105 centros, de 17 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 685 doentes, com cancro das vias biliares irressecável ou metastático, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem, em ciclos de 21 dias até 8 ciclos, durvalumab 1500 mg administrado por via endovenosa no dia 1 de cada ciclo, em associação com cisplatina 25 mg/m^2 e gemcitabina 1000 mg/m^2 (n=341), administrados por via endovenosa nos dias 1 e 8 de cada ciclo; ou placebo administrado por via endovenosa no dia 1 de cada ciclo, em associação com cisplatina 25 mg/m^2 e gemcitabina 1000 mg/m^2 (n=344), administrados por via endovenosa nos dias 1 e 8 de cada ciclo, indicou que durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, e não mostrou benefício adicional em relação a taxa de

resposta objetiva, duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

- Em relação à sobrevivência global, na comparação entre durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, e gemcitabina e cisplatina, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global, favorecendo durvalumab. Na população ITT, à data da segunda análise interina, a mediana de sobrevivência global foi 12,8 meses (IC95% 11,1 a 14,0) no grupo durvalumab, e 11,5 meses (IC95% 10,1 a 12,5) no grupo controlo, uma diferença de 1,3 meses. Observaram-se mortes em 198/341 doentes (58,1%) no grupo durvalumab, e em 226/344 doentes (65,7%) no grupo controlo (razão de riscos 0,80; IC97% 0,64 a 0,99; p = 0,021). A taxa de sobrevivência global a 24 meses foi de 24,9% (IC95% 17,9 a 32,5) no grupo durvalumab, e de 10,4% (IC95% 4,7 a 18,8) no grupo controlo.
- Durvalumab em associação com gemcitabina e cisplatina, não levantou preocupações especiais de segurança.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento durvalumab, em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com a terapêutica padrão atual (gemcitabina e cisplatina) no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro das vias biliares (CVB) irressecável, localmente avançado ou metastático.

Foi implementado um modelo de sobrevivência particionado, com três estádios de saúde relevantes e mutuamente exclusivos: sobrevivência livre de progressão (*Progression free survival*- PFS), sobrevivência pós-progressão (PPS) e estádio absorvente Morte. Todos os doentes entram no modelo em PFS onde podem, a cada ciclo, permanecer, progredir para PPS e depois para o estádio Morte ou passar diretamente para Morte. A duração de ciclo foi de uma semana. Foi aplicada uma correção de meio-ciclo, exceto para custos de aquisição de medicamentos em primeira linha e custos de administração.

O estudo foi realizado na perspetiva do SNS e a taxa de atualização foi de 4%, de acordo com as orientações metodológicas.

Foi considerada no modelo uma população em conformidade com a população ITT do ensaio TOPAZ-1, avaliado pela CE-CATS. À entrada do modelo idade média da coorte é 62,4 anos; 50,4% são do sexo masculino. A área de superfície corporal foi calculada em 1,74 m.

O horizonte temporal correspondeu ao tempo de vida restante dos doentes (20 anos). Ao fim de 20 anos, menos de 1% da coorte simulada continua viva.

Foram estimadas funções de sobrevivência livre de progressão (PFS) e global (OS), para estimar a proporção de doentes em cada estádio de saúde, ao longo do horizonte temporal. No modelo, os dados de OS e PFS, observados no ensaio clínico TOPAZ-1, foram utilizados para informar a proporção de doentes vivos e/ou sem progressão, com a intervenção e comparador. Como o horizonte temporal do modelo foi maior do que a duração do estudo, a empresa extrapolou os dados Kaplan-Meier (KM) do TOPAZ-1, através de métodos estatísticos de análise de sobrevivência. A seleção da distribuição para OS e PFS foi baseada na qualidade do ajustamento estatístico (critérios de informação de AIC e BIC), na inspeção visual e na verosimilhança das projeções.

Para a validação dos resultados do modelo (braço comparador), foi utilizado o estudo ENSCCA (European Network for the Study of Cholangiocarcinoma), estudo observacional multicêntrico que recolheu dados de doentes que sofrem de colangiocarcinoma, em 26 centros de 11 países europeus. Os dados de OS de longo prazo foram obtidos com base em 477 doentes a receber tratamento (incluídos entre 2010 e 2017, seguimento mínimo de 2 anos). Este estudo foi realizado numa amostra com caraterísticas similares a do ensaio TOPAZ-1 em termos de idade e género.

Foram considerados no modelo os efeitos adversos, de grau 3 ou superior com incidência igual ou superior 5% em qualquer braço durante o seguimento do ensaio de acordo com os dados TOPAZ-1

Para a qualidade de vida em saúde em cada estádio, o modelo utilizou os dados obtidos com EQ-5D-5L dos doentes TOPAZ-1, valorados com base na tarifa portuguesa. As utilidades foram estimadas através de modelos mistos para medidas repetidas, para cada um dos estádios, com valores iguais para ambos os braços.

O modelo considerou os recursos seguintes: custos com aquisição e administração de medicamentos de 1L; custos com aquisição e administração de medicamentos subsequentes; custos com monitorização da saúde; custos com gestão de reações adversas; custos com cuidados de fim de vida.

Foi considerado que o é estudo válido para a tomada de decisão, e que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, além de existir uma forte incerteza na custo-efetividade relacionada

com a sobrevivência global a longo prazo. Assim, foi recomendado que este medicamento apenas seja financiado mediante 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. Clinical Study Protocol 7.0. Study D933AC00001 (TOPAZ-1). A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-regional, international study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin versus placebo in combination with gemcitabine plus cisplatin for patients with first-line advanced biliary tract cancers (TOPAZ-1). 1 March 2021
2. Clinical Study Report. Study D933AC00001 (TOPAZ-1). A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-regional, international study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin versus placebo in combination with gemcitabine plus cisplatin for patients with first-line advanced biliary tract cancers (TOPAZ-1). 21 February 2022
3. Clinical Study Report. Study D933AC00001 (TOPAZ-1). A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-regional, international study of durvalumab in combination with

gemcitabine plus cisplatin versus placebo in combination with gemcitabine plus cisplatin for patients with first-line advanced biliary tract cancers (TOPAZ-1). (6.5 month update). 20 May 2022

4. Statistical Analysis Plan. Study D933AC00001 (TOPAZ-1). A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-regional, international study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin versus placebo in combination with gemcitabine plus cisplatin for patients with first-line advanced biliary tract cancers (TOPAZ-1). 12 October 2021