

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TAGRISSO (OSIMERTINIB)

Em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) em estadio IB-IIIa cujos tumores apresentam deleções do exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R).

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

28/12/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 21/12/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Osimertinib

Nome do medicamento: Tagrisso

Apresentações: 28 unidades, comprimido revestido por película, 40 mg e 80 mg, nºs registo 5677778 e 5677802 respetivamente

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: osimertinib em monoterapia no tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) em estadio IB-III A cujos tumores apresentam deleções do exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA: O medicamento Tagrisso (osimertinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) em estadio IB-III A cujos tumores apresentam deleções do exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R). Face ao comparador vigilância ativa, o osimertinib foi sugestivo de apresentar superioridade terapêutica.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Tagrisso (osimertinib), 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 é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado o seu financiamento pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS).

Não obstante, prosseguiu-se para negociação incluindo as indicações já financiadas, 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 OMS¹ estima que em Portugal são diagnosticados em 2020, 5 415 novos casos de cancro do pulmão, representando a terceira neoplasia mais frequente no País em ambos os sexos. O cancro do pulmão é em Portugal a principal causa de morte por doença oncológica, estimando-se 4 671 mortes pela doença em 2020 (18,5% de todas as mortes por doença oncológica). A prevalência estimada da doença num período de 5 anos é de 5 304 casos. Globalmente, apenas 18% dos doentes estão vivos ≥ 5 anos após o diagnóstico da doença. A maioria dos doentes são diagnosticados em estadios avançados (não curáveis), pelo que os números de incidência e mortalidade são muito semelhantes².

O cancro do pulmão é diagnosticado sobretudo após os 65 anos de idade, sendo a idade mediana de diagnóstico próxima dos 70 anos². O tabaco é ainda o principal fator de risco, causando 85 a 90% dos casos de cancro do pulmão³. Em países que implementaram medidas antitabágicas eficazes, a incidência de novos casos de cancro do pulmão está a diminuir sobretudo no sexo masculino (assistindo-se a uma diminuição da incidência do carcinoma de tipo escamoso) e atingiu um plateau nas mulheres^{2,3}. Em Portugal assiste-se ainda ao aumento do número de novos casos em ambos os sexos⁴. Um estudo, realizado no Norte do País revelou que a maioria dos casos de cancro do pulmão em Portugal são diagnosticados em estadios avançados (25,2% dos doentes foram diagnosticados no estadio 3B e 48,6% no estadio IV) e que 22,9% dos doentes não tinham performance status para qualquer tratamento na altura do diagnóstico⁴.

Os carcinomas de células não pequenas (CPCNP) representam 85 a 90% dos carcinomas do pulmão sendo dois os subtipos principais: adenocarcinoma, o mais comum e carcinoma escamoso (ou epidermóide) (25-30%). Aproximadamente 30% dos doentes com CPCNP apresentam doença local ou locoregional no diagnóstico inicial⁵. Estes casos são tratados cirurgicamente, com ou sem quimioterapia⁶. No entanto a doença recidiva tendo, nestes estádios uma taxa de sobrevida de 41 a 73% aos 5 anos⁷.

Em cerca de 15% dos casos existe uma mutação EGFR sensível aos inibidores da tirosinacina, nomeadamente osimertinib⁸.

O cancro do pulmão é a principal causa de morte por doença oncológica e também a que tem maior letalidade, com uma sobrevivência de 15 a 17% aos cinco anos em todos os estádios¹.

O elevado número de mortos abaixo dos 65 anos faz com que este seja o cancro com maior número de anos vida perdidos e também um dos cancros com maior número de anos de vida útil perdidos⁹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Osimertinib é um Inibidor da Tirosinacina (TKI). É um inibidor irreversível dos Recetores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs) com mutações sensibilizantes (EGFRm) e mutações T790M resistentes a TKI. Efeitos farmacodinâmicos Estudos in vitro demonstraram que osimertinib tem elevada potência e atividade inibitória contra EGFR em todo um intervalo de mutações do EGFR sensibilizantes e clinicamente relevantes, e em linhas celulares com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) com mutação T790M (IC50s aparente desde 6 nM a 54 nM contra fosfo-EGFR). Isto conduz à inibição do crescimento celular, enquanto apresenta redução de atividade contra EGFR em linhas celulares do tipo selvagem (IC50s aparente desde 480 nM a 1,8 µM contra fosfo-EGFR).

A gestão terapêutica dos doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) em estadio IB-IIIa cujos tumores apresentam deleções do exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R), após ressecção tumoral completa, faz-se atualmente por vigilância de recidiva da doença, sem terapêutica farmacológica adjuvante.

Horizonte temporal

O horizonte temporal necessário para avaliar as consequências do tratamento será de, pelo menos, 8 anos, tendo em conta a avaliação de doentes que possam entrar no final do 2.º ano de contrato e que possam vir a ter uma DFS de mais de 27 meses e, previsivelmente, uma SG mais longa.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do osimertinib na indicação “em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) em estadio IB-III A cujos tumores apresentam deleções do exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R)”.

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	<i>Indicação/sub-população</i>	<i>Intervenção</i>	<i>Comparador</i>	<i>Justificação da seleção</i>
1	<i>Tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) em estadio IB-III A cujos tumores apresentam deleções do exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R)</i>	<i>osimertinib</i>	<i>vigilância ativa</i>	<i>Prática clínica</i>

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Osimertinib 80mg/dia PO, até progressão ou 3 anos
	Medicamento comparador	NA
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 (outcomes) definidos para a presente avaliação encontram-se na Tabela II. Estes outcomes foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>	
Taxa de sobrevida	Crítico (9)
Qualidade de vida	Crítico (9)
Sobrevida livre de doença	Importante (6)
<i>Medidas de Segurança</i>	
Taxa de eventos adversos graves	Crítico (7)
Taxa de eventos adversos	Importante (5)
Taxa de interrupção do estudo por eventos adversos	Crítico (8)
Mortalidade relacionada com o medicamento	Crítico (9)

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

Estudo ADAURA¹⁰: ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que comparou osimertinib com placebo em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) em estadio IB-IIIa com mutação EGFR positiva após ressecção tumoral completa com ou sem quimioterapia adjuvante.

Estudos excluídos na avaliação:

Nenhum.

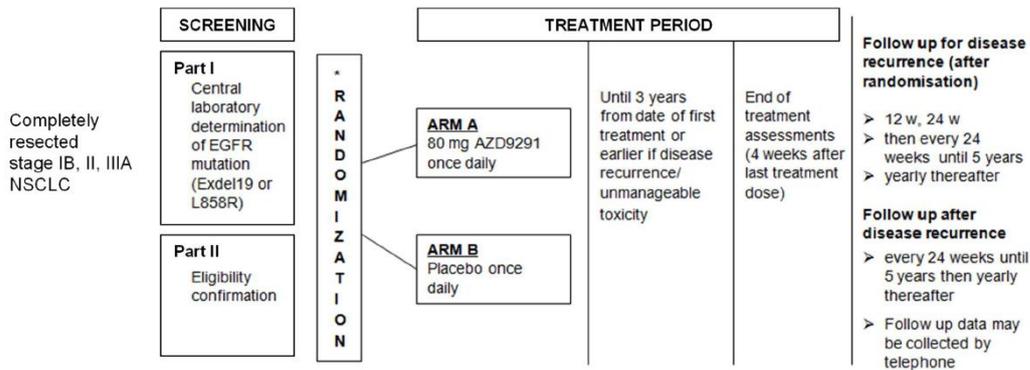
Estudos incluídos na avaliação:

Estudo ADAURA¹⁰

Desenho do estudo

Ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que comparou osimertinib com placebo em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) em estadio IB-IIIa com mutação EGFR positiva após ressecção tumoral completa com ou sem quimioterapia adjuvante.

Figure 1 Flow chart of study design



***Stratification:**

- Stage (IB vs. II vs IIIA)
- EGFR mutation (Exdel19 or L858R)
- Race (Asian/non-Asian)

Figura 1 - Desenho do estudo (fonte: referência 10).

Critérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão são os seguintes:

- Adultos
- Diagnóstico NSCLC de histologia predominantemente não escamosa
- Estádio IB, II ou IIIA após cirurgia com base em critérios patológicos (*TNM staging system for lung cancer (7th edition)*).
- Confirmação por laboratório central de mutações EGFR associadas à sensibilidade aos inibidores das tirosina cinases (TKI) (Ex19del, L858R), isolados ao associadas a outras mutações incluindo a T790M.
- Ressecção cirúrgica completa do tumor, com margens negativas.
- Recuperação completa da cirurgia e tratamentos pós-cirúrgicos padrão (incluindo quimioterapia QT). A recuperação das toxicidades da QT implica não mais que CTCAE grau 1 no início do tratamento de estudo, com exceção de alopecia e neuropatia relacionada com platina (grau 2).
- OMS (World Health Organization) Performance Status de 0 a 1.
- Contraceção adequada, ausência de amamentação e gravidez.

Os principais critérios de exclusão foram:

- Tratamento prévio com:

- Radioterapia para o cancro do pulmão em causa
- Terapêutica neoadjuvante
- Qualquer outra terapêutica antineoplásica que não o duplete com platina em contexto adjuvante.
- Tratamento prévio neoadjuvante ou adjuvante com outro TKI dirigido ao EGFR
- Cirurgia “*major*” nas primeiras 4 semanas após receber o medicamento investigacional
- Uso de medicamentos á base de indutores do CYP3A4.
- Tratamento com outros medicamentos investigacionais (...)
- Doentes com cirurgias limitadas (*segmentectomies or wedge resections*).
- História de outras doenças oncológicas, com exceção de cancro da pele não melanoma local, adequadamente tratado ou outros tumores sólidos com tratamento curativo e sem evidência de doenças nos últimos 5 anos (...)
- Toxicidades não resolvidas de tratamentos prévios não mais que CTCAE grau 1 no início do tratamento de estudo, com exceção de alopecia e neuropatia relacionada com platina (grau 2).

Tagrisso (Osimertinib)

- Evidência de doença sistêmica severa ou não controlada (...) ou infecção ativa incluindo hepatite C, hepatite B, HIV.
- Critérios cardíacos discriminados.
- História de Doença pulmonar intersticial ou doença ativa (...)
- Reserva de medula óssea inadequada com base em parâmetros hematológicos discriminados ou problemas de funções de órgão (hepático, renal).

Aleatorização e ocultação

Os participantes foram aleatorizados na razão de 1:1 para osimertinib (80 mg, oral, uma vez por dia) ou placebo.

A aleatorização foi estratificada de acordo com o estadió tumoral (IB vs. II vs. IIIA), tipo de mutação (Ex19del vs. L858R) e raça (asiático vs. outros).

A aleatorização foi realizada através de um sistema interativo de resposta automática.

Os doentes e clínicos envolvidos no estudo estavam ocultados em relação ao braço de tratamento, bem como os avaliadores de resultados.

Procedimentos

No braço de intervenção os doentes realizaram o seguinte esquema terapêutico:

Os doentes tinham de estar recuperados da cirurgia e de eventual quimioterapia adjuvante padrão, e têm de ser incluídos não mais que 10 semanas após a cirurgia (se não for utilizada quimioterapia adjuvante) ou 26 semanas se houver quimioterapia adjuvante (duplete com platina, máximo 4 ciclos).

Os doentes receberam tratamento até recorrência da doença, descontinuação por critérios pré-definidos ou um máximo de 3 anos de tratamento.

Outcomes

O endpoint primário do estudo foi a sobrevida livre de doença (DFS). Os outcomes foram testados inicialmente nos doentes com estágio II-IIIa ao diagnóstico e na população global do estudo.

O endpoint secundário foi a sobrevida global (OS).

Para controlar o erro tipo I, foi preconizada uma testagem hierárquica, em que a DFS na população global só é testada se houver significado estatístico da DFS na população estágio II-IIa, e a OS só é testada se houver significado estatístico na DFS da população global do estudo.

Outra variável secundária foi a qualidade de vida (Patient-reported HRQoL), que foi avaliada com o questionário SF-36.

A segurança e tolerabilidade foram avaliadas nos seguintes parâmetros:

- Eventos adversos (AE's)
- Eventos adversos graves (SAE's)
- Mortes
- Dados laboratoriais

Tabela 3 - Outcomes do estudo (fonte: referência 10).

Primary Objective	Endpoint/variable
To assess the efficacy of osimertinib compared to placebo as measured by disease free survival (DFS)	<ul style="list-style-type: none"> • DFS by investigator assessment
Secondary Objectives	Endpoint/variable
To further assess the efficacy of osimertinib compared with placebo	At time of primary analysis: <ul style="list-style-type: none"> • DFS rate at 2, 3, 4, and 5 years (*) • Overall Survival (OS) • OS rate at 2, 3, 4 and 5 years (*)
To assess the effect of osimertinib compared with placebo on health-related quality of life (HRQoL)	<ul style="list-style-type: none"> • Changes in generic HRQoL as measured by the SF-36 (version 2, standard)
To characterise the pharmacokinetics (PK) of osimertinib and its metabolites (AZ5104 and AZ7550)	<ul style="list-style-type: none"> • PK plasma concentrations of osimertinib, and metabolites AZ5104 and AZ7550; and ratio of metabolite to osimertinib for each PK sample (included in this CSR) PK data from this study will be analysed using a population PK approach and reported separately to this CSR. Data from this study may form part of a pooled analysis with data from other studies.
Safety Objective	Endpoint/variable
To assess the safety and tolerability profile of osimertinib compared with placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Adverse events (graded by CTCAE v4) • Clinical chemistry, haematology and urinalysis • Vital signs, Physical Examination, Weight • Digital ECG • LVEF • WHO Performance Status • Ophthalmologic assessment

Análise estatística

O estudo foi dimensionado para DFS (avaliação do investigador), primariamente nos doentes com estágio II-IIIa e depois na população total (incluindo estágio IB).

Foi planeada uma amostra necessária de 247 eventos de DFS em cerca de 490 doentes II-IIIa para análise primária (50% maturidade).

O cálculo de dimensão da amostra foi baseado no pressuposto que o hazard ratio (HR) para DFS na comparação de osimertinib com placebo seria 0.70, logo os 247 eventos de DFS na análise primária teriam um poder de 80% para demonstrar uma diferença estatisticamente significativa com um nível de

significância bidirecional de 5%, traduzindo numa melhoria da DFS de 40 meses para 57 meses (assumindo uma distribuição exponencial da DFS). Nestas condições, a diferença mínima de HR estatisticamente significativa seria de ($p < 0.05$, 2-sided) 0.78.

Foram realizadas alterações ao protocolo, tendo sido realizada uma análise não planeada de futilidade pelo Independent Data Monitoring Committee (IDMC) em fevereiro de 2019. O promotor não terá tido acesso a estes dados. A ocultação não foi quebrada e o estudo prosseguiu.

Em abril de 2020, com base nos dados de DFS, o IDMC recomendou uma análise não planeada dos dados face ao aparente benefício do medicamento. Uma vez que foi observada significância estatística, essa segunda análise de dados gerou os resultados de outcomes primário e secundários principais. Foi conduzida uma análise meramente exploratória após 247 eventos (amostra planeada).

Tabela 4 - Alterações ao protocolo de análise estatística (fonte: referência 10).

Table 13 Comparison of MTP in SAP Version 2.0 versus MTP in SAP Version 4.0

Endpoint	SAP Version 2.0 - Section 4.2.2 (dated 18 December 2018)	SAP Version 4.0 - Section 7 (dated 23 June 2020)
Primary endpoint: DFS in stage II/IIIA population	<ul style="list-style-type: none"> One analysis timepoint 2-sided 5% alpha 80% power Event driven, analysis to be conducted when approximately 247 DFS events have been observed (maturity: 247 DFS events from 490 patients, 50%) Futility analysis to be conducted when approximately 83 DFS events have been observed, criteria for stopping based on conditional power, no alpha spend 	<ul style="list-style-type: none"> Overall 2-sided 5% alpha, O'Brien and Fleming spending function Allows for 3 analyses: <ul style="list-style-type: none"> First analysis: IDMC-6 (February 2019) at the time of the futility analysis Second analysis: IDMC-7 (April 2020) as the IDMC conducted an unplanned efficacy analysis Third analysis: when approximately 247 DFS events have been observed Stopping boundaries were calculated with information fractions of 0.35 (86/247) and 0.63 (156/247), based on the final analysis being conducted with 247 DFS events (information fraction of 1) Given statistical significance has been reached at the second analysis (IDMC7), no further formal testing of DFS will be conducted; exploratory analysis will be conducted once approximately 247 DFS events have occurred.

Resultados

Foram aleatorizados 682 doentes, num rácio de 1:1 para osimetinib (339 doentes)/placebo (343 doentes), dos quais 337 dos doentes de osimertinib receberam pelo menos uma dose. À data da análise, 266 doentes (39% da população aleatorizada) descontinuaram a medicação antes dos 3 anos previstos (27,3% dos doentes sob osimertinib e 50,7% sob placebo). É referido que o motivo mais frequente de descontinuação nos doentes sob osimertinib são os eventos adversos (39%), a segunda causa mais importante é a desistência do doente (33%) e a terceira é a progressão da doença (26%). No caso do placebo, 85% dos doentes descontinuaram por progressão da doença.

Figure 3 Patient disposition (All patients)

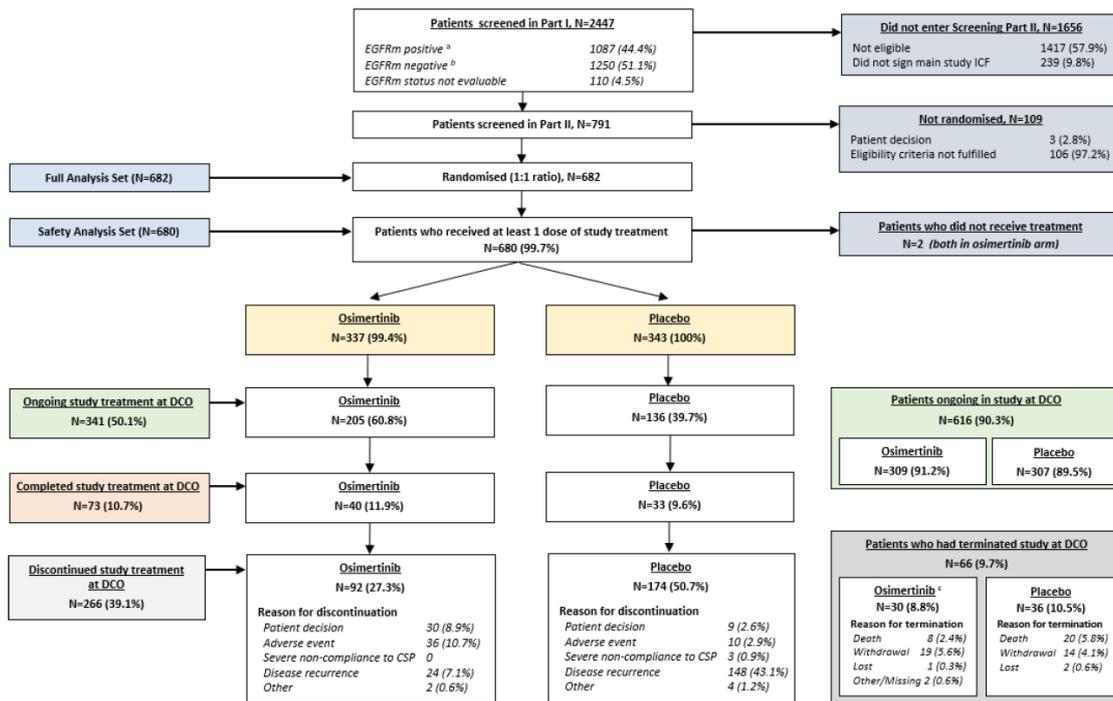


Figura 2 - Fluxograma dos participantes (fonte: referência 10).

Características basais

As características basais dos participantes estavam equilibradas entre os grupos de tratamento.

Tabela 5 - Características basais dos participantes (fonte: referência 10).

Characteristic	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)	Total (N=682)
Age (years)			
Mean (sd)	62.5 (10.27)	61.6 (10.46)	62.1 (10.37)
Median	64.0	62.0	63.0
Min, Max	30, 86	31, 82	30, 86
Sex, n (%)			
Male	109 (32.2%)	95 (27.7%)	204 (29.9%)
Female	230 (67.8%)	248 (72.3%)	478 (70.1%)
Race, n (%)			
White	122 (36.0%)	122 (35.6%)	244 (35.8%)
Asian	216 (63.7%)	218 (63.6%)	434 (63.6%)
Other	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Missing ^a	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Ethnic group, n (%)			
Hispanic or Latino	12 (3.5%)	9 (2.6%)	21 (3.1%)
Asian (other than Chinese and Japanese)	78 (23.0%)	67 (19.5%)	145 (21.3%)
Chinese	95 (28.0%)	100 (29.2%)	195 (28.6%)
Japanese	46 (13.6%)	51 (14.9%)	97 (14.2%)
Other	108 (31.9%)	116 (33.8%)	224 (32.8%)
Body mass index (kg/m²) ^b			
Mean (sd)	24.8 (4.29)	24.9 (4.36)	24.9 (4.32)
Median	24.4	24.1	24.2
Min, Max	15.1, 41.8	16.6, 42.0	15.1, 42.0

^a One patient had missing race information due to local law

^b Body mass index = weight(kg)/[height(m)]²

DCO: 17 January 2020

Source: Table 14.1.6 and Table 14.1.7

Table 18 Key disease characteristics (Full Analysis Set)

Characteristic	Number (%) of patients		
	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)	Total (N=682)
WHO performance status			
0	216 (63.7)	218 (63.6)	434 (63.6)
1	123 (36.3)	125 (36.4)	248 (36.4)
AJCC stage at diagnosis ^{a, b}			
IB	107 (31.6)	109 (31.8)	216 (31.7)
IIA	86 (25.4)	90 (26.2)	176 (25.8)
IIB	29 (8.6)	26 (7.6)	55 (8.1)
IIIA	117 (34.5)	118 (34.4)	235 (34.5)
EGFR mutations by central cobas test ^c			
Exon 19 deletions	185 (54.6)	188 (54.8)	373 (54.7)
L858R	153 (45.1) ^d	155 (45.2)	308 (45.2)
Histology type			
Adenocarcinoma: acinar	85 (25.1)	82 (23.9)	167 (24.5)
Adenocarcinoma: papillary, malignant	43 (12.7)	44 (12.8)	87 (12.8)
Adenocarcinoma: malignant	183 (54.0)	188 (54.8)	371 (54.4)
Adenocarcinoma: bronchiolo-alveolar	11 (3.2)	13 (3.8)	24 (3.5)
Adenocarcinoma: solid with mucous formation	4 (1.2)	5 (1.5)	9 (1.3)
Bronchial gland carcinoma (NOS)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
Carcinoma, adenosquamous, malignant	4 (1.2)	5 (1.5)	9 (1.3)
Other	8 (2.4)	4 (1.2)	12 (1.8)
Lung cancer resection type			
Lobectomy	328 (96.8)	322 (93.9)	650 (95.3)
Sleeve Resection	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (0.6)
Bilobectomy	7 (2.1)	8 (2.3)	15 (2.2)
Pneumonectomy	3 (0.9)	10 (2.9)	13 (1.9)

^a AJCC TNM lung cancer staging 7th edition.

Eficácia

DFS (Disease Free Survival):

Na presente análise interina, nos doentes com doença estádios II-IIIa, 98,7% dos doentes têm pelo menos 1 ano de seguimento, e 18,3% dos doentes têm seguimento de 3 anos.

Os dados de eficácia deste grupo de doentes estão resumidos nas tabelas e figura abaixo.

Tabela 6 - Resultados de DFS (fonte: referência 10).

Table 21 Disease free survival (Full Analysis Set: Stage II-IIIa patients)

	Osimertinib (N=233)	Placebo (N=237)
Recurrence or death, n (%)		
Number (%) of patients with recurrence events ^a	26 (11.2)	130 (54.9)
Disease recurrence	26 (11.2)	129 (54.4)
Local/regional only	17 (7.3)	48 (20.3)
Distant only	8 (3.4)	67 (28.3)
Local/regional and Distant	1 (0.4)	14 (5.9)
Death ^b	0	1 (0.4)
Comparison between groups ^c		
Hazard ratio (95% CI)	0.17 (0.12, 0.23)	
Adjusted 99.06% CI ^d	0.11, 0.26	
2-sided p-value	< 0.0001	
Median disease-free survival		
Median disease-free survival (months) ^e	NC	19.6
95% CI for median disease-free survival	38.8, NC	16.6, 24.5
Disease-free survival rate at 6 months (%) (95% CI)	99.1 (96.5, 99.8)	83.1 (77.6, 87.3)
Disease-free survival rate at 12 months (%) (95% CI)	97.2 (93.9, 98.7)	60.8 (54.1, 66.8)
Disease-free survival rate at 18 months (%) (95% CI)	90.9 (85.7, 94.3)	51.7 (44.8, 58.2)
Disease-free survival rate at 24 months (%) (95% CI)	89.5 (84.0, 93.2)	43.6 (36.5, 50.6)

	Osimertinib (N=233)	Placebo (N=237)
Disease-free survival rate at 36 months (%) (95% CI) ^f	78.3 (64.5, 87.3)	27.9 (18.9, 37.6)
Median follow-up for disease-free survival in all patients (months) ^g	22.1	14.9
Median follow-up for disease-free survival in censored patients (months) ^h	22.1	21.9
No recurrence or death, n (%)		
Total	207 (88.8)	107 (45.1)
Censored due to alive and disease recurrence free ⁱ	196 (84.1)	100 (42.2)
Censored due to no evaluable assessments or no baseline data ^j	3 (1.3)	4 (1.7)
Censored due to 2 or more missed visits before recurrence or death ^k	0	1 (0.4)
Censored due to lost to follow-up ⁱ	0	1 (0.4)
Censored due to withdrawn consent ⁱ	8 (3.4)	0
Censored due to evidence of disease at study entry ^l	0	1 (0.4)

^a Disease-free survival events are type of disease recorded as local/regional or distant, or death. Disease-free survival events that do not occur within 2 scheduled visits (plus visit window) of the last evaluable assessment (or randomisation) are censored and therefore excluded in the number of events.

^b Death in the absence of disease recurrence, or death occurring within 2 visits of baseline where the patient has no evaluable assessments or no baseline data.

^c Patients who had evidence of disease at study entry have been censored at day 1. The analysis was performed using a log rank test stratified by stage (II versus IIIa), race (Asian versus Non-Asian) and mutation type (Ex19del versus L858R). Stratification factors are as recorded in IVRS. A hazard ratio < 1 favours osimertinib. The HR and CI are obtained directly from the U and V statistics (Berry et al 1991; Selke and Siegmund 1983).

^d The adjusted CI is computed at the 2-sided 99.06% level, considering a 2-sided significance level of 0.0094 for the interim analysis, based on the O'Brien and Fleming spending function, assuming 247 DFS events would have been observed for the final analysis.

^e Calculated using the KM method.

^f The number of patients at risk at 36 months was 18 patients in the osimertinib arm, and 9 patients in the placebo arm.

^g Calculated as the median time from randomisation to date of disease recurrence events or to date of censoring in all patients.

^h Calculated as the median time from randomization to date of censoring (date last known to have not recurred) in censored (not recurred) patients only.

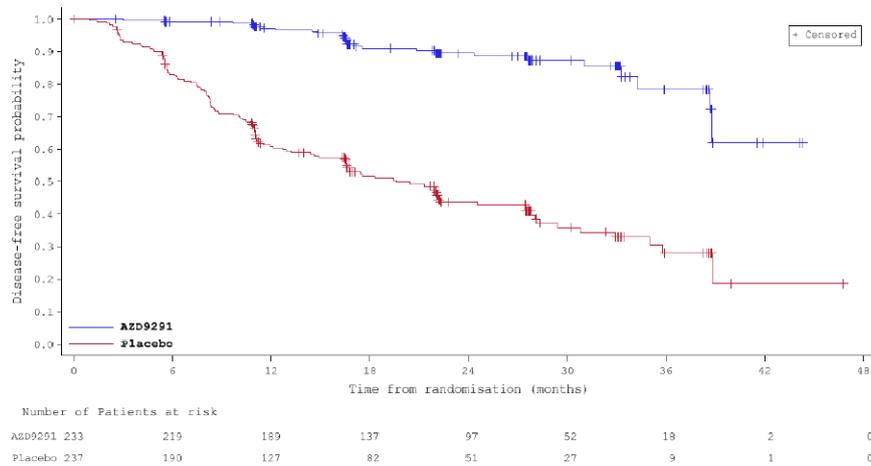
ⁱ Patients censored at last evaluable assessment for disease recurrence.

^j Patients censored at day 1.

^k Patients censored at last evaluable assessment for disease recurrence prior to the two missed visits.

^l Patients who had evidence of disease at study entry have been censored at day 1.

Figure 4 Kaplan-Meier plot of disease-free survival (Full Analysis Set: Stage II-III A patients)



The values at the base of the figure indicate number of patients at risk.
 DCO: 17 January 2020
 Source: Figure 14.2.1.6

Figura 3 - Kaplan-Meier para DFS (fonte: referência 10).

No que diz respeito à medida de resultados primária, DFS, salienta-se o HR (95% CI) de 0,17 (0,12 a 0,23) na população estágio II-III A. 26 doentes (11,2%) no braço do osimertinib e 130 (54,9%) no braço placebo tiveram um evento de DFS.

Estes dados resultam de um total de 156 eventos de DFS registados em 470 doentes avaliáveis (maturidade dos dados de 33,2%).

A mediana da DFS nos doentes do braço osimertinib não foi atingida, e é de 19,6 meses (95% CI 16,6-24,5) no braço placebo.

Na população global do estudo (incluindo os doentes estágio IB), 99,1% dos doentes têm um seguimento de pelo menos 1 ano, 19,5% com 3 anos. Neste grupo o HR (95%CI) para DFS é de 0.20 (IC 99,12%: 0.14, 0.30; $p < 0.0001$ [10,9% vs 46,4% dos doentes com evento DFS respetivamente nos braços de osimertinib e placebo]). A maturidade dos dados é de 28.7% (196 eventos de um total de 682 doentes).

A mediana da DFS é “não atingida” no braço do osimertinib vs 27,5 meses no braço placebo.

A figura abaixo resume estes resultados.

Figure 5 Kaplan-Meier plot of disease-free survival (Full Analysis Set: Overall population)

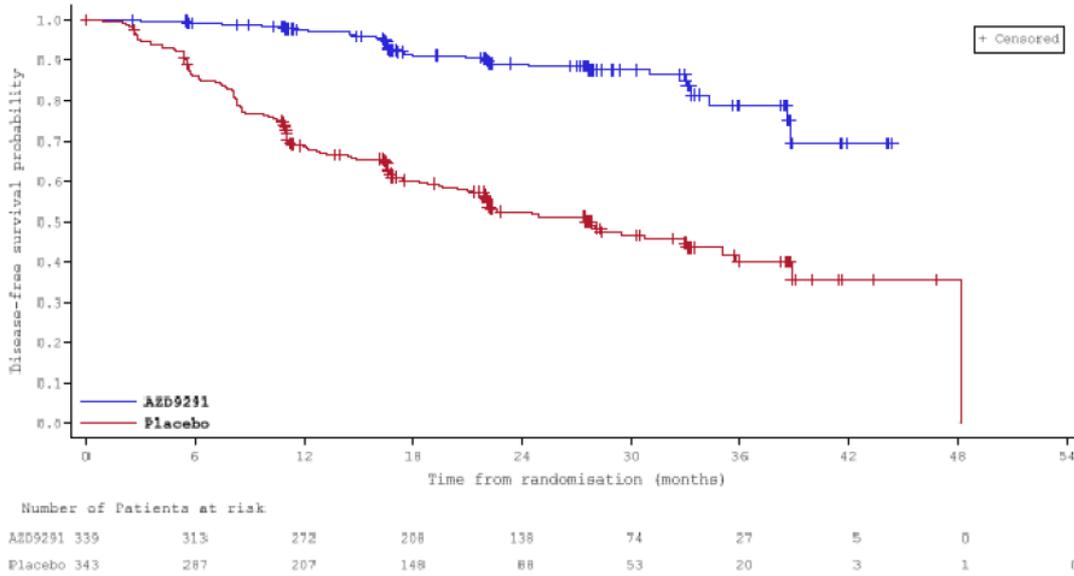
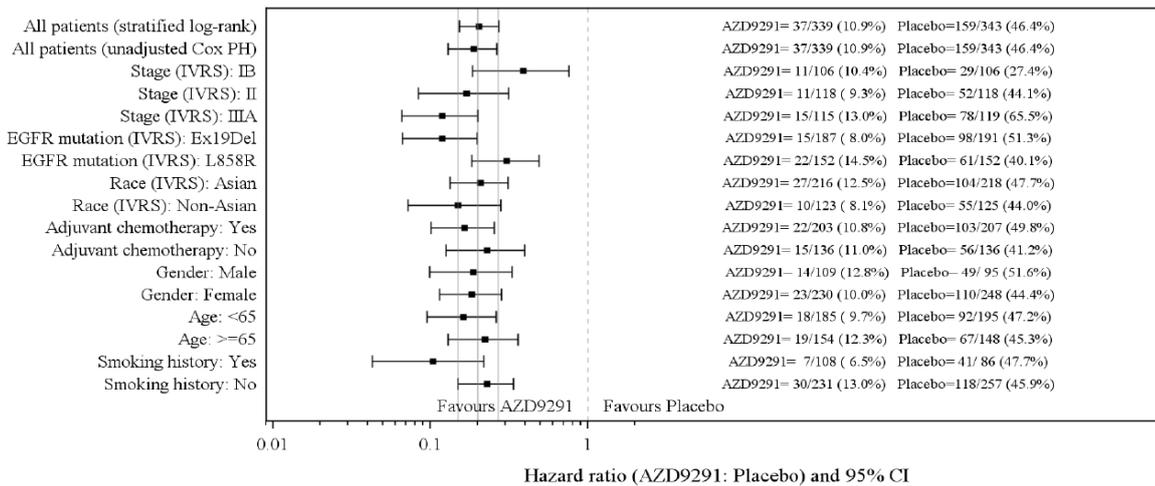


Figura 4 - Kaplan-Meier para DFS na população global (fonte: referência 10).

Os resultados por subgrupos mostram uma uniformidade de resposta, com maior efeito a verificar-se com o estágio mais avançado da doença, mas ainda assim dentro do padrão da resposta global.

Figure 6 Disease-free survival, forest plot, by subgroup (Full Analysis Set: Overall population)



The analysis was performed using a Cox proportional hazards model including treatment, subgroup and a treatment-by-subgroup interaction term. Subgroup categories with less than 20 events were excluded from the analysis. A hazard ratio < 1 favours osimertinib.
DCO: 17 January 2020
Source: Figure IMT1039SA

Figura 5 - Resultados de subgrupos (fonte: referência 10).

OS (Overall Survival)

À data da análise atual, os dados de OS são considerados imaturos.

Na população global foram reportados apenas 29 eventos, o que dá uma maturidade de dados de 4,3%.

Na população estádios II-IIIa ocorreram mortes em 8 doentes sob osimertinib e 17 sob placebo.

O HR foi de 0.40 (99.98% CI:0.09, 1.83; $p = 0.0244$), sem significado estatístico (seria necessário valor- $p < 0.0002$ para significância estatística nesta análise).

A tabela abaixo resume os resultados disponíveis.

Table 24 Overall survival analysis

Stage II-IIIa patients	Osimertinib (N=233)	Placebo (N=237)
Number (%) of patients with events ^a	8 (3.4)	17 (7.2)
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.40 (0.18, 0.89)	
99.98% CI ^c	0.09, 1.83	
2-sided p-value	0.0244	
Median OS (months) (95% CI) ^d	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
OS rate at 2 years(%) (95% CI) ^d	100 (100, 100)	92.6 (87.6, 95.6)
OS rate at 3 years(%) (95% CI) ^d	91.7 (82.4, 96.2)	89.0 (82.1, 93.3)
Median follow-up for OS in all patients (months) ^e	26.1	24.6
Median follow-up for OS in censored patients (months) ^f	26.1	25.2

Figura 6 - Resultados de OS (fonte: referência 10).

Overall population	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)
Number (%) of patients with events ^a	9 (2.7)	20 (5.8)
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.48 (0.23, 1.02)	
99.98% CI ^c	0.12, 1.98	
2-sided p-value	0.0553	
Median OS (months) (95% CI) ^d	NC (NC, NC)	48.2 (48.2, NC)
OS rate at 2 years(%) (95% CI) ^d	99.6 (96.9, 99.9)	94.7 (91.4, 96.8)
OS rate at 3 years(%) (95% CI) ^d	93.9 (87.4, 97.1)	91.8 (87.1, 94.9)
Median follow-up for OS in all patients (months) ^e	26.1	25.9
Median follow-up for OS in censored patients (months) ^f	26.1	26.5

^a Overall survival events that do not occur within 2 scheduled visits (plus visit window) of the last evaluable assessment (or randomisation) are censored and therefore excluded in the number of events.

^b The analysis was performed using a log rank test stratified by stage (II versus IIIA), race (Asian versus Non-Asian) and mutation type (Ex19del versus L858R). Stratification factors are as recorded in IVRS. A hazard ratio < 1 favours AZD9291. The HR and CI are obtained directly from the U and V statistics (Berry et al 1991; Selke and Siegmund 1983).

^c The adjusted CI is computed at the 2-sided 99.98% level, considering a 2-sided significance level of 0.0002 for the interim analysis, based on the Haybittle-Peto spending function.

^d Calculated using the KM method.

^e Time from randomisation to date of death or to date of censoring for censored patients.

^f Time from randomisation to date of censoring (date last known to be alive) for patients who have not died at the time of analysis.

DCO: 17 January 2020

Source: Table 14.2.3.3, Table 14.2.4.3, Table 14.2.3.2, and Table 14.2.4.2

Qualidade de Vida

A HRQoL foi mantida em ambos os braços. Dos doentes estágio IIA-IIIa, 75% dos doentes sob osimertinib e 83,5% dos doentes sob placebo não tiveram alteração das escalas de qualidade de vida com significado clínico. Não foi realizada análise comparativa entre grupos de intervenção e controlo.

Resultados de segurança

A mediana de exposição ao medicamento/placebo é respetivamente de 22,5 meses e 18,7 meses. Presume-se que tal se deva à maior DFS obtida com osimertinib. Este dado é limitado pela análise precoce.

97,6% dos doentes sob osimertinib reportaram reações adversas, contra 89,2% no braço placebo. A maior parte foi de gravidade baixa ou moderada.

A interrupção de tratamento devido reações adversas foi superior no braço osimertinib vs placebo, respetivamente 106 vs 36 eventos, e a mediana de dias de interrupção foi respetivamente de 8 e 5 dias.

Tabela 5 - Resultados de segurança (fonte: referência 10).

Table 29 Summary of treatment interruptions and dose reductions (Safety Analysis Set)

	Osimertinib (N=337)	Placebo (N=343)
Received planned starting dose	336 (99.7) ^a	343 (100)
Dose interruptions		
<i>Number (%) of patients with interruptions (any)</i>	183 (54.3)	143 (41.7)
1 interruption	79 (23.4)	68 (19.8)
> 2 interruptions	104 (30.9)	75 (21.9)
<i>Reason for interruption^b, n (%)</i>		
Adverse event ^c	106 (31.5)	36 (10.5)
Patient forgot to take the dose	100 (29.7)	108 (31.5)
Patient decision	20 (5.9)	12 (3.5)
Laboratory abnormality not reported as an adverse event	0	1 (0.3)
Other	12 (3.6)	19 (5.5)
<i>Total number (%) of interruptions (any)^d</i>		
Median (days) ^e	8.0	5.0
Minimum-maximum (days)	1 - 92	1 - 83
Dose reductions		
<i>Number (%) of patients with dose reduction (any)^f</i>	49 (14.5)	3 (0.9)
<i>Reason for dose reduction^g</i>		
Adverse event ^c	46 (13.6)	3 (0.9)
Other	3 (0.9)	0

^a One patient did not receive osimertinib treatment on the day of randomisation, and so was recorded as having missed their planned starting dose. This patient started osimertinib 80 mg 9 days after the date of randomisation.
^b Reasons for interruption are not mutually exclusive for patients with multiple interruptions although will be counted only once per category.

Table 30 Categorical summary of AEs (Safety Analysis Set)

AE category	Number (%) of patients^a	
	Osimertinib (N=337)	Placebo (N=343)
Any AE	329 (97.6)	306 (89.2)
Any AE causally related to treatment ^b	305 (90.5)	192 (56.0)
Any AE CTCAE grade ≥ 3	68 (20.2)	46 (13.4)
Any AE CTCAE grade ≥ 3 causally related to treatment ^b	32 (9.5)	8 (2.3)
Any AE with an outcome of death	0	1 (0.3)
Any AE with an outcome of death causally related to treatment ^b	0	0
Any SAE	54 (16.0)	42 (12.2)
Any SAE causally related to treatment ^b	8 (2.4)	2 (0.6)
Any AE leading to discontinuation of treatment	37 ^{c,d} (11.0)	10 (2.9)
Any AE leading to discontinuation of treatment, causally related to treatment ^b	31 ^d (9.2)	5 (1.5)
Any AE leading to dose modification	97 (28.8)	39 (11.4)
Any AE leading to dose reduction	29 (8.6)	3 (0.9)
Any AE leading to dose interruption	80 (23.7)	37 (10.8)

^a Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
^b As assessed by the investigator.
^c Note: The development of ILD constituted a predefined study treatment discontinuation criterion (see Section 9.4.5.3); in total, 9 patients in the osimertinib arm discontinued due to ILD or pneumonitis.
^d It is noted that there is a discrepancy between the number of patients with a DAE in the osimertinib arm in this AE summary (n = 37), and the number of patients reported as discontinuing osimertinib study treatment due to AEs in the disposition summary (n = 36; see Figure 3). This discrepancy arose for patient E4111002, and is due differences in data capture between eCRFs: in the disposition eCRF the patient was reported as discontinuing study treatment due to patient decision, whereas in the AE eCRF the patient was reported to discontinue study treatment due to an AE (CTCAE Grade 2 pruritus).

Includes AEs with onset date on or after the date of first dose up to and including 28 days following discontinuation of study treatment and before starting subsequent cancer therapy.
 MedDRA version 22.1, CTCAE Version 4.03.
 DCO: 17 January 2020
 Source: Table 14.3.2.1.1

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida global (crítica, 9)

Sem dados para este *outcome*, dada a escassa maturidade dos dados (4,3%).

Qualidade de vida (crítica, 9)

Não foi realizada análise comparativa formal entre grupos para este *outcome*. 75% dos doentes sob osimertinib e 83,5% dos doentes sob placebo não tiveram alteração das escalas de qualidade de vida com significado clínico.

Sobrevida livre de doença (importante, 6)

No estudo ADAURA, em análise interina não pré-especificada (196 dos 247 eventos previstos), o HR de sobrevida livre de doença foi de 0.20 (IC95% 0.14, 0.30; $p < 0.0001$). A mediana da DFS não foi atingida no braço do osimertinib vs. 27,5 meses no braço placebo.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica, 9)

A interrupção de tratamento devido reações adversas foi superior no braço osimertinib vs. placebo, respetivamente 31,5% (106 eventos) vs 10,5% (36 eventos).

Taxa de eventos adversos graves (crítica, 8)

Verificou-se uma taxa superior de eventos adversos graves no grupo sob osimertinib face a placebo (16,0 vs. 12,2%).

Taxa de eventos adversos (importante, 6)

Verificou-se uma taxa semelhante de eventos adversos superiores no grupo sob osimertinib face a placebo (97,6 vs 89,2%).

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés do ensaio analisado.

Tabela 6 - Avaliação do risco de viés dos ensaio ADAURA.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
Estudo Intracameral Mydrane 2	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não (interrupção precoce do ensaio, não especificada previamente)

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do osimertinib na indicação “em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) em estadio IB-IIIa cujos tumores apresentam deleções do exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R)”.

Foi considerado que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo ADAURA.

Conclusões

- Foi analisado o benefício adicional do osimertinib na indicação “em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) em estadio IB-IIIa cujos tumores apresentam deleções do exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R)”.
- Foi considerado que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo ADAURA.
- Este estudo revelou superioridade do osimertinib no outcome sobrevida livre de doença (outcome classificado como importante), e inferioridade nos outcomes taxa de interrupção por eventos adversos e eventos adversos graves (outcomes classificados como críticos). Não existem dados maduros de mortalidade. Não foi realizada análise comparativa forma de qualidade de vida.
- Concluiu-se que o osimertinib foi sugestivo de superioridade face ao comparador (vigilância ativa).
- Contudo, a confiança na evidência é muito baixa, uma vez que existe um ensaio único, que foi interrompido precocemente por eficácia em data não pré-especificada, o que pode sobrevalorizar consideravelmente a estimativa de efeito.
- Face às limitações descritas, sugere-se que o financiamento de osimertinib na indicação em avaliação seja condicional à apresentação de evidência adicional de resultados de eficácia e segurança comparativos, incluindo dados maduros de mortalidade e dados robustos de sobrevida livre de doença.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

No estudo ADAURA, numa análise interina não pré-especificada (196 dos 247 eventos previstos), o HR de sobrevida livre de doença foi de 0.20 (IC95% 0.14, 0.30; $p < 0.0001$). A mediana da DFS não foi atingida no braço do osimertinib vs. 27,5 meses no braço placebo.

A interrupção de tratamento devido reações adversas foi superior no braço osimertinib vs. placebo, respetivamente 31,5% (106 eventos) vs 10,5% (36 eventos). Verificou-se uma taxa superior de eventos

adversos graves no grupo sob osimertinib face a placebo (16,0 vs. 12,2%). Verificou-se uma taxa semelhante de eventos adversos superiores no grupo sob osimertinib face a placebo (97,6 vs 89,2%).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do osimertinib na indicação “em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) em estadio IB-IIIa cujos tumores apresentam deleções do exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R)”.

Foi considerado que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo ADAURA.

Este estudo revelou superioridade do osimertinib no outcome sobrevida livre de doença (outcome classificado como importante), e inferioridade nos outcomes taxa de interrupção por eventos adversos e eventos adversos graves (outcomes classificados como críticos). Não existem dados maduros de mortalidade. Não foi realizada análise comparativa forma de qualidade de vida.

Concluiu-se que o osimertinib foi sugestivo de VTA não quantificável face ao comparador (vigilância ativa).

Contudo, a confiança na evidência é muito baixa, uma vez que existe um ensaio único, que foi interrompido precocemente por eficácia em data não pré-especificada, o que pode sobrevalorizar consideravelmente a estimativa de efeito.

Face às limitações descritas, sugere-se que o financiamento de osimertinib na indicação em avaliação seja condicional à apresentação de evidência adicional de resultados de eficácia e segurança comparativos, incluindo dados maduros de mortalidade e dados robustos de sobrevida livre de doença.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

No estudo ADAURA, numa análise interina não pré-especificada (196 dos 247 eventos previstos), o HR de sobrevida livre de doença foi de 0.20 (IC95% 0.14, 0.30; $p < 0.0001$). A mediana da DFS não foi atingida no braço do osimertinib vs. 27,5 meses no braço placebo.

A interrupção de tratamento devido reações adversas foi superior no braço osimertinib vs. placebo, respetivamente 31,5% (106 eventos) vs 10,5% (36 eventos). Verificou-se uma taxa superior de eventos adversos graves no grupo sob osimertinib face a placebo (16,0 vs. 12,2%). Verificou-se uma taxa semelhante de eventos adversos superiores no grupo sob osimertinib face a placebo (97,6 vs 89,2%).

10. Avaliação económica

Foi desenvolvida uma avaliação económica do medicamento osimertinib em monoterapia para o tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) em estadio IB-IIIa cujos tumores apresentam deleções do exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R).

Dado que não existem tratamentos comparadores aprovados neste cenário de tratamento, o comparador foi a monitorização ativa (gestão clínica de rotina sem osimertinib). Não foram consideradas análises de subgrupos.

Foi desenvolvido um modelo de tipo Markov com 5 estádios: livre de doença (DF), tratamento em 1ª linha com metástases distantes (DM1), tratamento em 2ª linha com metástases distantes (DM2), recidiva local ou regional (LRR) e morte. O horizonte temporal correspondeu à esperança de vida dos doentes.

Foram utilizados dados de seguimento no estado DF do ensaio clínico randomizado de fase 3 ADAURA (controlado com placebo). A cura foi assumida para 95% dos doentes no estágio DF totalmente ressecado em caso de não recidiva ao fim de 5 anos (este pressuposto foi validado por um conjunto de peritos internacionais).

As probabilidades de transição foram retiradas do ensaio ADAURA, com as seguintes exceções: (i) De LRR para DM1: dados de um registo clínico dos EUA (CancerLinQ, que incluiu mais de um milhão de doentes com cancro, dos quais foram selecionados 97 doentes com patologia igual à do presente estudo); (ii) De DM1 para DM2 ou morte, e de DM2 para morte: dados do RCT FLAURA, ensaio de Fase

III que avaliou osimertinib versus erlotinib/gefitinib como tratamento de primeira linha para doentes com CPNPC com mutação EGFR (EGFRm) avançado.

Foram considerados os eventos adversos (EA) de grau 3 ou superior, avaliados com base no ensaio ADAURA.

Para os estados DF e LRR, a qualidade de vida foi avaliada no ensaio ADAURA usando o questionário SF-36 (foi assumido o mesmo valor para ambos os estádios). Para os estados DM1 e DM2A, a qualidade de vida foi avaliada no ensaio FLAURA usando o questionário EORTC QLQ-LC13. Foram estimadas tarifas na escala EQ-5D-3L através de mapeamento direto. Foi assumido um valor de utilidade igual para os dois braços de tratamento. Também foram consideradas desutilidades para os EA.

Considerou-se o estudo válido para a tomada de decisão e que o medicamento é custo-efetivo no contexto português, incluindo em análises de sensibilidade e na maioria dos cenários alternativos.

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

11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do osimertinib na indicação “em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) em estadio IB-IIIa cujos tumores apresentam deleções do exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R)”.

Foi considerado que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo ADAURA.

Este estudo revelou superioridade do osimertinib no outcome sobrevida livre de doença (outcome classificado como importante), e inferioridade nos outcomes taxa de interrupção por eventos adversos e eventos adversos graves (outcomes classificados como críticos). Não existem dados maduros de mortalidade. Não foi realizada análise comparativa forma de qualidade de vida.

Concluiu-se que o osimertinib foi sugestivo de VTA não quantificável face ao comparador (vigilância ativa).

Contudo, a confiança na evidência é muito baixa, uma vez que existe um ensaio único, que foi interrompido precocemente por eficácia em data não pré-especificada, o que pode sobrevalorizar consideravelmente a estimativa de efeito.

Face às limitações descritas, sugere-se que o financiamento de osimertinib na indicação em avaliação seja condicional à apresentação de evidência adicional de resultados de eficácia e segurança comparativos, incluindo dados maduros de mortalidade e dados robustos de sobrevida livre de doença.

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

- 12.1 GLBOCAN 2020 factsheets Portugal (disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>)
- 12.2 Howlader NNA, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2013. <http://seer.cancer.gov/>
- 12.3 The Health Consequences of Smoking: a report of the surgeon general. (ed 2010/07/30). Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004
- 12.4 Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol* 2015; 26: 779–786.
- 12.5 Hespanhol V, Parente B, Araújo A, Cunha J, Fernandes A., Figueiredo MM, Nevada R, Soares M, João F, Queiroga H. Lung Cancer in Northern Portugal: A hospital-based study. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, Volume 19, Issue 6, November–December 2013, Pages 245-251
- 12.6 Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (disponível em: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>)
- 12.7 Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 11 No. 12015 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>
- 12.8 Esteban E, Majem M, Martínez Aguillo M, Martínez Banaclocha N, Dómine M, Gómez Aldaravi L, Juan O, Cajal R, Gonzalez Arenas MC, Provencio M. Prevalence of EGFR mutations in newly diagnosed locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer Spanish patients and its association with histological subtypes and clinical features: The Spanish REASON study *Cancer Epidemiol.* 2015 Jun;39(3):291-7. doi: 10.1016/j.canep.2015.02.003
- 12.9 Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90
- 12.10 Clinical Study Report AstraZeneca Osimertinib (AZD9291)-D5164C00001 31 July 2020 EudraCT Number 2015-000662-65, NCT Number NCT02511106 “A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA)”
- 12.11 Real-world treatment patterns and survival outcomes for advanced non-small cell lung cancer in the pre-immunotherapy era in Portugal: a retrospective analysis from the I-O Optimise initiative <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-020-01270-z>

12.12 Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE collaborative group <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/lung-adjuvant-cisplatin-evaluation-a-pooled-analysis-by-the-lace->

12.13 Microscopic Residual Disease After Resection for Lung Cancer: A Multifaceted but Poor Factor of Prognosis [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(09\)02365-0/pdf](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(09)02365-0/pdf)

12.14 Real-world data from the Portuguese Nivolumab Expanded Access Program (EAP) in previously treated Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC), DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.06.001

12.15 Real-world treatment patterns and survival outcomes for advanced non-small cell lung cancer in the pre-immunotherapy era in Portugal: a retrospective analysis from the I-O Optimise initiative, DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01270-z>