

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB)

Tratamento adjuvante do cancro do pulmão de não pequenas células com elevado risco de recidiva e PD-L1>50%

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

14/03/2025

Tecentriq (Atezolizumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 10/03/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Atezolizumab

Nome do medicamento: Tecentriq

Apresentação(ões):

Tecentriq – 1 Unidade, Concentrado para solução para perfusão, 1200 mg/20 ml, registo n.º 5728217

Tecentriq – 1 Unidade, Concentrado para solução para perfusão, 840 mg/14 ml, registo n.º 5780234

Tecentriq – 1 Unidade, Solução injectável, 1875/15 ml, registo n.º 5869805

Titular da AIM: Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento adjuvante após ressecção completa e quimioterapia com base em platina em doentes adultos com CPNPC com elevado risco de recidiva cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em $\geq 50\%$ das células tumorais (CT) e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA: O medicamento Tecentriq (Atezolizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento adjuvante após ressecção completa e quimioterapia com base em platina em doentes adultos com CPNPC com elevado risco de recidiva cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em $\geq 50\%$ das células tumorais (CT) e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo.

Face ao comparador vigilância ativa, o medicamento atezolizumab foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação avaliada.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Tecentriq (atezolizumab), 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, apesar da apesar da incerteza dos resultados a longo prazo, tendo sido recomendado o seu financiamento pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS).

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do pulmão é a doença oncológica mais diagnosticada em todo o mundo (excluindo as neoplasias cutâneas não-melanocíticas) e a principal causa de morte por doença oncológica.

A OMS estima que em Portugal terão sido 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 estágio avançado (não curáveis), pelo que os números de incidência e mortalidade são muito semelhantes. O cancro do pulmão é diagnosticado sobretudo após os 65 anos de idade, sendo a idade mediana de diagnóstico próxima dos 70 anos. O tabaco é ainda o

principal fator de risco, causando 85 a 90% dos casos de cancro do pulmão. 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. Em Portugal assiste-se ainda ao aumento do número de novos casos no sexo feminino.

Devido ao elevado número doentes com apresentação em estádios avançados e à má resposta à quimioterapia e à elevada taxa de recidiva nos estádios precoces, a sobrevivência do cancro do pulmão é de 17% aos 5 anos. Um estudo, realizado no Norte do País revelou que poucos casos de cancro do pulmão em Portugal são diagnosticados em estádios IB a IIIA (25% dos doentes). Estes casos são tratados cirurgicamente, com ou sem quimioterapia. No entanto a doença recidiva, tendo, nestes estádios, uma taxa de sobrevida de 41 a 73% aos 5 anos.

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 perdidos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O medicamento em avaliação – atezolizumab – é um anticorpo monoclonal humanizado constituído por uma imunoglobulina G1 (IgG1), com alteração na região Fc do anticorpo, que se liga diretamente ao ligando de morte celular programada 1 (PD-L1). Esta molécula encontra-se expressa em diversos tipos de células tumorais e/ou células imunitárias que infiltram o tumor, e representa um papel relevante na inibição da resposta imunitária contra as células neoplásicas no microambiente tumoral. A ligação do PD-L1 aos recetores PD-1 e B7.1, encontrados nas células T e células apresentadoras de antigénios, suprime a atividade citotóxica das células T, a proliferação de células T e a produção de citocinas.

A ligação do atezolizumab ao PD-L1 providencia um duplo bloqueio dos recetores PD-1 e B7.1, desencadeando uma resposta imunitária mediada pela inibição da interação PD-1/PD-L1, incluindo a reativação da resposta imunitária antitumoral sem induzir citotoxicidade celular dependente de anticorpos. A inibição do atezolizumab poupa a interação PD-1/PD-L2, permitindo a continuação do sinal inibitório mediado pelo eixo PD-1/PD-L2.

O tratamento sistémico do cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) sofreu alterações significativas nas décadas mais recentes, inicialmente através da identificação de mutações oncogénicas como a via molecular preponderante em alguns tumores, e da capacidade para as bloquear farmacologicamente de modo seletivo. Esta abordagem teve, e continua a ter, considerável sucesso, quer com a melhoria dos inibidores existentes para uma dada mutação, quer através da identificação de novas mutações-alvo. A outra alteração fundamental de paradigma verificou-se, mais recentemente ainda, com a utilização da imunoterapia com anticorpos monoclonais inibidores de *checkpoints* imunitários. Esta estratégia revela-se particularmente impactante na sobrevivência e qualidade de vida dos doentes sem mutações-alvo identificadas, primeiro em contextos de linhas mais avançadas de doença metastática, e posteriormente em linhas cada vez mais precoces, incluindo a relativamente recente aprovação da consolidação com o inibidor PD-L1 durvalumab após quimio-radioterapia, em CPNPC estágio III irressecável, fundamentada nos dados do estudo PACIFIC.

O medicamento anti-PD-L1 atezolizumab tem sido extensamente estudado no CPNPC, sendo utilizado na prática em contexto metastático, em monoterapia, em populações com expressão do biomarcador PD-L1 nas células tumorais. Contudo, para este e outros medicamentos de imunoterapia, não existe atualmente evidência robusta que permita que estas estratégias terapêuticas substituam a quimioterapia citotóxica clássica no contexto curativo adjuvante de cirurgia, como se verifica para os estádios mais avançados. Desta forma, e dado que a quimioterapia adjuvante com dupletos baseados em platina (idealmente 4 ciclos de quimioterapia baseada em cisplatina) demonstrou previamente benefício a nível de Sobrevida Global (OS), continua a ser este o *Standard of Care* da doença ressecável cirurgicamente, seguido de melhores cuidados de suporte e vigilância ativa.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Subpopulação	Medicamento em avaliação	Comparador
1	Doentes adultos com CPNPC ressecável, com elevado risco de recidiva após ressecção completa e quimioterapia	Atezolizumab	Vigilância ativa

Tecentriq (Atezolizumab)

	com base em platina, cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em $\geq 50\%$ das células tumorais e que não apresentem mutações EGFR ou ALK.		
--	--	--	--

Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento avaliação em	<u>Atezolizumab</u> Dose: 840 mg a cada 2 sem ou 1200 mg a cada 3 sem ou 1680 mg a cada 4 sem. Duração: 1 ano (16 ciclos de 21/21 dias), exceto em caso de recidiva da doença ou toxicidade inaceitável.
	Medicamento comparador	Não existe
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento avaliação em	Não se aplica
	Medicamento comparador	Não se aplica

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

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medida de avaliação	Classificação da Medida	Importância Relativa
Medidas de eficácia		
Sobrevida global	9	Crítico
Qualidade de vida	9	Crítico
Sobrevida livre de doença	6	Importante
Medidas de Segurança		
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica
Abandono por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos grau 3-4	7	Crítica
Eventos adversos	5	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

Estudo IMpower010 ⁽¹⁾

Lista de estudos excluídos da avaliação:

Nenhum

Estudos incluídos na análise

- Estudo IMpower010 ⁽¹⁾

Descrição do estudo

O estudo GO29527 (IMpower010) é um ensaio clínico de fase III (código ClinicalTrials.gov: NCT02486718; código EudraCT: 2014-003205-15), de financiamento privado (Hoffmann-La Roche), aleatorizado, sem ocultação, que avaliou a eficácia e segurança de atezolizumab em monoterapia comparativamente a melhores cuidados de suporte (*best supportive care*, BSC) em doentes com CPNPC em estágio IB (tumor ≥ 4 cm) até IIIA (de acordo com a 7ª edição do sistema de classificação UICC / American Joint Committee on Cancer (AJCC), após ressecção completa e quimioterapia adjuvante com base em cisplatina.

Este estudo teve início em fevereiro de 2016 (último doente aleatorizado em janeiro de 2019) e a data de *cut-off* de dados para a sua análise primária foi 21 de janeiro de 2021 (para a análise de Sobrevida Global são acrescentados os dados de análise interina de julho 2022), tendo sido conduzido em 204 centros clínicos de 21 países da Europa (incluindo Portugal), América do Norte, Ásia e Oceânia.

As principais limitações metodológicas deste estudo estão sobretudo relacionadas com o facto de não existir ocultação do tratamento efetuado por intermédio da utilização de um placebo (como referido, o comparador escolhido foi a instituição de melhores cuidados de suporte), o que poderá ter favorecido o braço do tratamento ativo no que respeita à avaliação dos dados de segurança / qualidade de vida que se encontrem disponíveis.

Critérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão no estudo IMpower010 foram os seguintes:

- Doentes adultos com CPNPC, Estádio IB (tumores ≥ 4 cm) – IIIA CPNPC (Segundo a 7ª edição do Sistema de Estadiamento UICC/AJCC);
- Com ressecção completa do CPNPC nas 4–12 semanas antecedentes ao recrutamento e recuperação adequada da cirurgia. Os tipos de ressecção aceites incluíam lobectomia, lobectomia *sleeve*, bilobectomia ou pneumonectomia; os doentes deveriam ter realizado uma avaliação dos nódulos linfáticos do mediastino definida em protocolo.
- Função hematológica e do órgão-alvo adequadas, conforme definido em protocolo, e clinicamente elegíveis para receber quimioterapia à base de cisplatina;
- Nas mulheres com possibilidade de engravidar e nos homens cujas parceiras tinham possibilidade de engravidar, era necessário compromisso de utilização de contraceptivos eficazes durante o tratamento (taxa de falência $< 1\%$ por ano quando utilizados de forma consistente e correta);
- Os doentes deveriam apresentar um ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (PS) de 0 ou 1 (muito bom ou bom estado funcional).

Foram excluídos do estudo IMpower010 indivíduos com:

- qualquer doença aguda ou crónica, infecciosa ou não, que pudesse hipoteticamente condicionar a validade interna do estudo;
- historial recente de patologias de natureza autoimune ou doentes seropositivas para HIV, entre muitas outras condições clínicas e comorbilidades.
- qualquer exposição prévia a quimioterapia sistémica ou ainda historial de tratamento anterior com terapia hormonal ou radioterapia nos 5 anos antecedentes ao recrutamento.

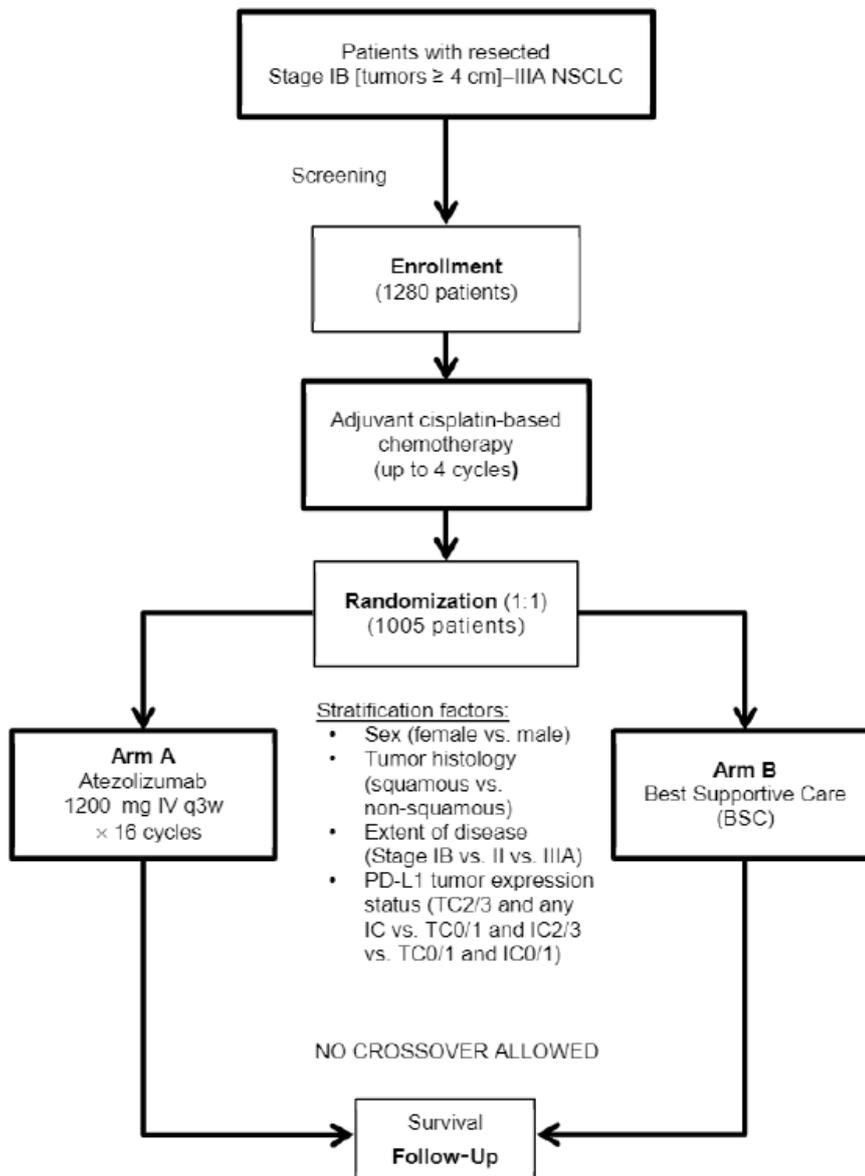
Relativamente aos critérios de inclusão e exclusão aplicados ao recrutamento de doentes, estes são os adequados ao objetivo do estudo.

Desenho do estudo

O estudo contemplou duas fases distintas, fase de recrutamento e fase de aleatorização:

- Na fase de recrutamento, os participantes elegíveis (N=1280) foram tratados com quimioterapia adjuvante com um de quatro regimes de quimioterapia com base em cisplatina: cisplatina + (vinorelbina ou docetaxel ou gemcitabina ou pemetrexedo), com base na escolha do investigador.
- Na fase de aleatorização, os participantes que se mantinham elegíveis (N=1005) – isto é, que tinham completado pelo menos 1 e no máximo 4 ciclos de quimioterapia e que não tinham progredido durante a mesma – foram aleatorizados num rácio 1:1 para atezolizumab ou BSC. Os participantes no braço atezolizumab receberam 1200mg IV no dia 1 a cada 3 semanas, num total de 16 ciclos, enquanto os participantes no braço BSC não receberam qualquer tratamento durante a fase de aleatorização, além de 16 ciclos dos melhores cuidados de suporte e seguimento no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias (considerado como período observacional) durante um ano, seguido de follow-up para avaliar sobrevivência. A estratificação teve por base o sexo, a histologia do tumor, o estadiamento da doença e a expressão de PD-L1. Em ambas as coortes foram realizados exames médicos a cada 3 semanas durante o primeiro ano. O *crossover* para o braço de atezolizumab não era permitido.

A Figura 1 apresenta o esquema do estudo:



IC = tumor-infiltrating immune cell; IV = intravenous; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD-L1 = programmed death–ligand 1; q3w = every 3 weeks; TC = tumor cell.

Note: Patients received up to four cycles of cisplatin-based chemotherapy unless unacceptable toxicity, disease relapse, or patient's decision to discontinue occurred

Figura 1 - Desenho do estudo GO29527 (IMpower010)

Relativamente à seleção dos comparadores neste estudo, a avaliação farmacoterapêutica de atezolizumab na indicação mencionada deve ser realizada de forma comparativa com vigilância ativa, que representa o *standard of care*. Desta forma, considera-se que o comparador presente no estudo,

BSC, está em conformidade com as necessidades identificadas no âmbito da presente avaliação, dado que incluía vigilância clínica e imagiológica equivalente à do braço de tratamento ativo. Ressalva-se, contudo, que o facto de não existir ocultação do tratamento efetuado por intermédio da utilização de um placebo diminui a qualidade da evidência obtida relativamente a alguns dos *outcomes*, como previamente mencionado.

Outcomes do estudo

O *endpoint* primário do estudo foi a Sobrevida Livre de Doença (DFS), avaliada pelo investigador, na subpopulação com expressão PD-L1 $\geq 1\%$ com doença nos estádios II a IIIA, e também na população ITT (*intention-to-treat*, ou seja, toda a população aleatorizada).

Os *endpoints* secundários incluíram:

- Sobrevida Global (OS) na população ITT;
- Taxas de DFS a 3 e 5 anos nas mesmas subpopulações da análise primária da DFS;
- DFS para a subpopulação com expressão PD-L1 $\geq 50\%$ com doença nos estádios II a IIIA;
- Perfil de segurança e de eventos adversos, de acordo com os critérios CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), na sua versão 4.03, do National Cancer Institute.
- Desenvolvimento de anticorpos anti-fármaco (ADA) ao longo do tratamento com atezolizumab, e potencial correlação com eficácia e segurança.

De notar que população definida no PICO e para a qual é solicitada avaliação prévia – “Doentes adultos com CPNPC ressecável, com elevado risco de recidiva após ressecção completa e quimioterapia com base em platina, cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em $\geq 50\%$ das células tumorais e que não apresentem mutações EGFR ou ALK” – está representada no estudo IMpower010, nomeadamente pela subpopulação com expressão PD-L1 $\geq 50\%$, estádios II-IIIa (excluindo EGFR/ALK+). Não obstante, não foi esta a subpopulação definida nos objetivos primários do estudo, e a sua análise foi apenas contemplada como objetivo secundário.

Análise estatística

Os *endpoints* primário (DFS com base na avaliação do investigador) e secundário (OS) foram testados hierarquicamente por forma a controlar a taxa de erro tipo I, com um valor de alfa bilateral de 0,05.

No que diz respeito ao cálculo da dimensão da amostra, foram assumidos os seguintes pressupostos:

- Poder de 90% na análise primária da DFS na população em estádios II-IIIa com expressão PD-L1 $\geq 1\%$, para detetar um *Hazard Ratio* (HR) de 0,65 para progressão da doença ou morte (correspondente a uma duração mediana de DFS de 52 meses no braço atezolizumab e 34 meses no braço BSC);
- Poder de 91% na análise primária da DFS em todos os participantes em estádios II-IIIa (independentemente da expressão PD-L1), para detetar um HR de 0,73 para progressão da doença ou morte (correspondente a uma duração mediana de DFS de 46,6 meses no braço atezolizumab e 34 meses no braço BSC);
- Poder de 76% na análise primária da DFS na população ITT, para detetar um HR de 0,78 para progressão da doença ou morte (correspondente a uma duração mediana de DFS de 48,7 meses no braço atezolizumab e 38 meses no braço BSC).

A DFS foi definida como o tempo desde a aleatorização até à data da ocorrência de qualquer dos seguintes eventos (aquele que ocorrer primeiro):

- Primeira recorrência documentada de CPNPC (determinado pelo investigador após uma avaliação integrada de dados imagiológicos, resultados de biópsia e estado clínico);
- Ocorrência de novo CPNPC primário (conforme avaliado pelo investigador);
- Morte por qualquer causa.

A análise interina da DFS foi planeada quando aproximadamente 190 eventos de DFS tivessem ocorrido na subpopulação em estádios II-IIIa com expressão PD-L1 $\geq 1\%$. Os HR foram estimados recorrendo a modelos de regressão de Cox, incluindo intervalos de confiança (IC) bilaterais de 95%, tendo as comparações entre os braços de tratamento sido baseadas no teste de *log-rank* estratificado. A mediana da DFS, assim como a mediana para as análises a 3 e 5 anos, foi estimada recorrendo à metodologia Kaplan-Meier e foram utilizados o método Brookmeyer-Crownley e a fórmula de Greenwood para estabelecer os IC 95%. As análises de subgrupos foram efetuadas com HR estimados a partir de um modelo de riscos proporcionais de Cox. As análises de segurança foram efetuadas na população de segurança, que contemplou todos os participantes aleatorizados que receberam atezolizumab ou BSC.

Relativamente à expressão PD-L1, esta foi avaliada através de diferentes testes ao longo do estudo, incluindo SP263 e SP142 (ensaios VENTANA PD-L1), cujos critérios são descritos de seguida (Tabela 4 e 5). Não se prevê que estes sejam substancialmente diferentes em relação àqueles que venham a ser utilizados na prática convencional para a seleção de doentes.

Tabela 4 – Critérios usados para determinação da expressão PD-L1 através dos ensaios VENTANA (SP263) PD-L1

PD-L1 Interpretation	Staining Description
≥ 1% TC	≥ 1% of tumor cells with membrane positivity for PD-L1 at any intensity above background staining as noted on the corresponding negative control.
< 1% TC	< 1% of tumor cells with membrane positivity for PD-L1 at any intensity above background staining as noted on the corresponding negative control.

TC=tumor cell, PD-L1 =programmed death-ligand 1

Tabela 5 – Critérios usados para determinação da expressão PD-L1 através dos ensaios VENTANA (SP142) PD-L1

Description of IHC Scoring Criteria	PD-L1 Expression Level
Absence of any discernible PD-L1 staining OR presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ICs covering < 1% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC0
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ICs covering between ≥ 1% and < 5% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC1
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ICs covering between ≥ 5% and < 10% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC2
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ICs covering ≥ 10% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC3
Absence of any discernible PD-L1 staining OR presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in < 1% TCs	TC0
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ≥ 1% and < 5% TCs	TC1
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ≥ 5% and < 50% TCs	TC2
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ≥ 50% TCs	TC3

IC = tumor-infiltrating immune cell; IHC = immunohistochemistry; PD-L1 = programmed death–ligand 1; TC = tumor cell.

A figura 2 mostra o plano estatístico hierarquizado do estudo.

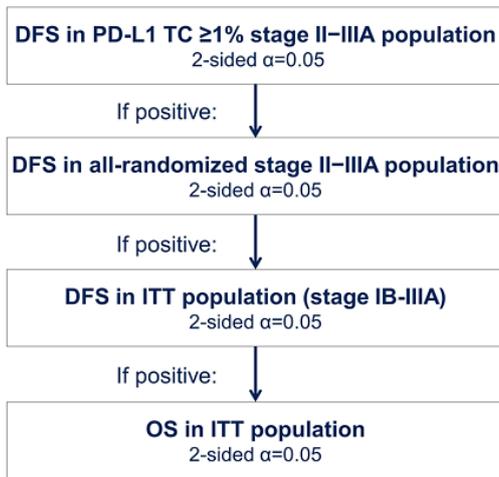


Figura 2 – Plano estatístico do estudo

Paralelamente à análise primária, que compreendeu as três populações referidas anteriormente, foi estabelecida, de forma pré-definida, uma análise secundária chave baseada na população de participantes com CPNPC em estádios II-III A cujos tumores expressavam PD-L1 $\geq 50\%$. Esta análise foi planeada e desenvolvida com base no teste SP263, cujos critérios foram apresentados anteriormente.

À data de *cut-off* dos dados, as proporções de participantes das duas coortes que continuavam em *follow-up* de sobrevivência (76% atezolizumab vs. 74% BSC) e que descontinuaram o estudo (24% atezolizumab vs. 26% BSC) foram semelhantes.

Características basais dos doentes do estudo

À data de *cut-off* de 21 de janeiro de 2021, um total de 1280 participantes foram recrutados e, destes, 1269 receberam até 4 ciclos de quimioterapia adjuvante com base em cisplatina.

Relativamente à fase de aleatorização, 1005 participantes foram aleatorizados para receber atezolizumab (n=507) ou BSC (n=498). No total, 495 iniciaram o tratamento em cada um dos braços, correspondendo assim à população de segurança. As principais características demográficas e clínicas dos participantes no estudo encontram-se detalhadas na tabela seguinte.

As características do subgrupo de interesse para a presente avaliação (PD-L1 $\geq 50\%$ excluindo EGFR e ALK+) estão bem equilibradas, com exceção do ECOG 1 que é menos frequente no grupo do atezolizumab. Salienta-se ainda o facto de em cerca de metade dos doentes incluídos se desconhecer o resultado do EGFR e do ALK.

Tabela 6 - Principais características demográficas e clínicas dos participantes na baseline no estudo IMpower010

Característica	Todos os doentes (N=1,005)	PD-L1 TC $\geq 1\%$ estágio II-III A		PD-L1 TC $\geq 50\%$, estágio II-III A		PD-L1 TC $\geq 50\%$, estágio II-III A (excluindo EGFR/ALK+)		ITT estágio IB-III A	
		Atezolizumab (n=248)	BSC (n=228)	Atezolizumab (n=115)	BSC (n=114)	Atezolizumab (n=106)	BSC (n=103)	Atezolizumab (n=507)	BSC (n=498)
Idade mediana (intervalo), anos	62 (26-84)	61 (34-82)	62 (26-84)	62 (34 - 77)	62 (36 - 84)	62 (34-77)	62 (36-84)	62 (33-83)	62 (26-84)
Idade ≥ 65 anos, n (%)	382 (38,0)	92 (37,1)	97 (42,5)	45 (39,1)	46 (40,4)	65 (61,3)	62 (60,2)	184 (36,3)	198 (39,8)
Sexo, masculino, n (%)	672 (66,9)	171 (69,0)	147 (64,5)	89 (77,4)	78 (68,4)	84 (79,2)	73 (70,9)	337 (66,5)	335 (67,3)
Raça, n (%)									
Caucasiano	738 (73,4)	162 (65,3)	166 (72,8)	75 (65,2)	86 (75,4)	71 (67,0)	77 (74,8)	362 (71,4)	376 (75,5)
Asiático	242 (24,1)	78 (31,5)	56 (24,6)	36 (31,3)	26 (22,8)	31 (29,2)	24 (23,3)	130 (25,6)	112 (22,5)
Outra	25 (2,5)	8 (3,2)	6 (2,6)	4 (3,5)	2 (1,8)	4 (3,8%)	2 (1,9)	15 (3,0)	10 (2,0)
ECOG PS, n (%)									
0	556 (55,3)	140 (56,5)	125 (54,8)	71 (61,7)	60 (52,6)	66 (62,3)	53 (51,5)	273 (53,8)	283 (56,8)
1	446 (44,4)	107 (43,1)	102 (44,7)	44 (38,3)	53 (46,5)	40 (37,7)	49 (47,6)	232 (45,8)	214 (43,0)
Histologia, não-escamosa, n (%)	659 (65,6)	152 (61,3)	143 (62,7)	68 (59,1)	69 (60,5)	59 (55,7%)	58 (56,3%)	328 (64,7)	331 (66,5)
Estádio, n (%)									
IB	123 (12,2)	—	—	—	—	—	—	65 (12,8)	58 (11,6)
IIA	295 (29,4)	85 (34,3)	76 (33,3)	35 (30,4)	41 (36,0)	31 (29,2)	33 (32,0)	147 (29,0)	148 (29,7)
IIB	174 (17,3)	46 (18,5)	37 (16,2)	27 (23,5)	16 (14,0)	27 (25,5)	15 (14,6)	90 (17,8)	84 (16,9)
IIIA	413 (41,1)	117 (47,2)	115 (50,4)	53 (46,1)	57 (50,0)	48 (45,3)	55 (53,4)	205 (40,4)	208 (41,8)
Histórico tabágico, n (%)									
Nunca	222 (22,1)	51 (20,6)	41 (18,0)	16 (13,9)	15 (13,2)	11 (10,4)	10 (9,7)	114 (22,5)	108 (21,7)
Fumador/Ex-fumador	783 (77,9)	197 (79,4)	187 (82,0)	99 (86,1)	99 (86,8)	95 (89,6)	93 (90,3)	393 (77,5)	390 (78,3)
Mutação EGFR, n (%) ^b									
Positivo	117 (11,6)	23 (9,3)	20 (8,8)	6 (5,2)	8 (7,0)	—	—	53 (10,5)	64 (12,9)
Negativo	527 (52,4)	123 (49,6)	125 (54,8)	60 (52,2)	64 (56,1)	57 (53,8)	61 (59,2)	261 (51,5)	266 (53,4)
Desconhecido ^c	361 (35,9)	102 (41,1)	83 (36,4)	49 (42,6)	42 (36,8)	49 (46,2)	42 (40,8)	193 (38,1)	168 (33,7)
Rearranjo ALK, n (%) ^b									
Positivo	33 (3,3)	12 (4,8)	11 (4,8)	3 (2,6)	3 (2,6)	—	—	15 (3,0)	18 (3,6)
Negativo	574 (57,1)	133 (53,6)	121 (53,1)	62 (53,9)	62 (54,4)	56 (52,8)	55 (53,4)	280 (55,2)	294 (59,0)
Desconhecido ^c	398 (39,6)	103 (41,5)	96 (42,1)	50 (43,5)	49 (43,0)	50 (47,2)	48 (46,6)	212 (41,8)	186 (37,3)

Resultados de eficácia

A tabela 7 mostra o resumo dos resultados principais do estudo.

Tabela 7 – Resumo dos resultados principais do estudo

	BSC	Atezolizumab
Primary Endpoint		
DFS in PD-L1 SP263 ≥1% TC Stage II-III A	N=228	N=248
Patients with event (%)	105 (46.1%)	88 (35.5%)
Median DFS (95% CI), months	35.3 (29.0, NE)	NE (36.1, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.66 (0.50, 0.88)	
p-value (Stratified Log-rank)	0.0039	
3 year DFS % (95% CI)	48.2 (40.7, 55.7)	60.0 (52.8, 67.1)
DFS in Stage II-III A	N=440	N=442
Patients with event (%)	198 (45.0%)	173 (39.1%)
Median DFS (95% CI), months	35.3 (30.4, 46.4)	42.3 (36.0, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.79 (0.64, 0.96)	
p-value (Stratified Log-rank)	0.0205	
DFS in ITT (Stage IB-III A)	N=498	N=507
Patients with event (%)	212 (42.6%)	187 (36.9%)
Median DFS (95% CI), months	37.2 (31.6, NE)	NE (36.1, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.81 (0.67, 0.99)	
p-value (Stratified Log-rank)	0.0395	
Key Secondary Endpoints		
OS ITT (Stage IB-III A)	N=498	N=507
Patients with event (%)	90 (18.1%)	97 (19.1%)
Median OS (95% CI), months	NE (NE)	NE (NE)
Stratified HR (95% CI)	1.07 (0.80, 1.42)	
DFS in PD-L1 SP263 ≥50% TC Stage II-III A	N=114	N=115
Patients with event (%)	52 (45.6%)	28 (24.3%)
Median DFS (95% CI), months	35.7 (29.7, NE)	NE (42.3, NE)
Unstratified HR (95% CI)	0.43 (0.27, 0.68)	
Key Exploratory Endpoint		
OS in PD-L1 ≥1% TC SP263 Stage II-III A	N=228	N=248
Patients with event (%)	48 (21.1%)	42 (16.9%)
Median OS (95% CI), months	NE (NE)	NE (NE)
Stratified HR (95% CI)	0.77 (0.51, 1.17)	

BSC=best supportive care; DFS=disease-free survival; HR=hazard ration; INV=investigator; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; OS=overall survival; TC=tumor cell.

De notar que pelo plano de análise estratificada definida foram atingidos os limiares estatísticos na DFS na população SP263 PD-L1>1% Estadio II/IIIA, bem como na população estadio II-IIIa, mas não foi atingida a significância estatística na população ITT (o p definido na análise estratificada era de 0,0368). Foi assim atingido o objetivo primário do estudo na DFS das 2 primeiras populações.

Na análise de subgrupos da população estadio II-IIIa é o subgrupo com PD-L1>50% que tem o resultado mais favorável (Figura 3).

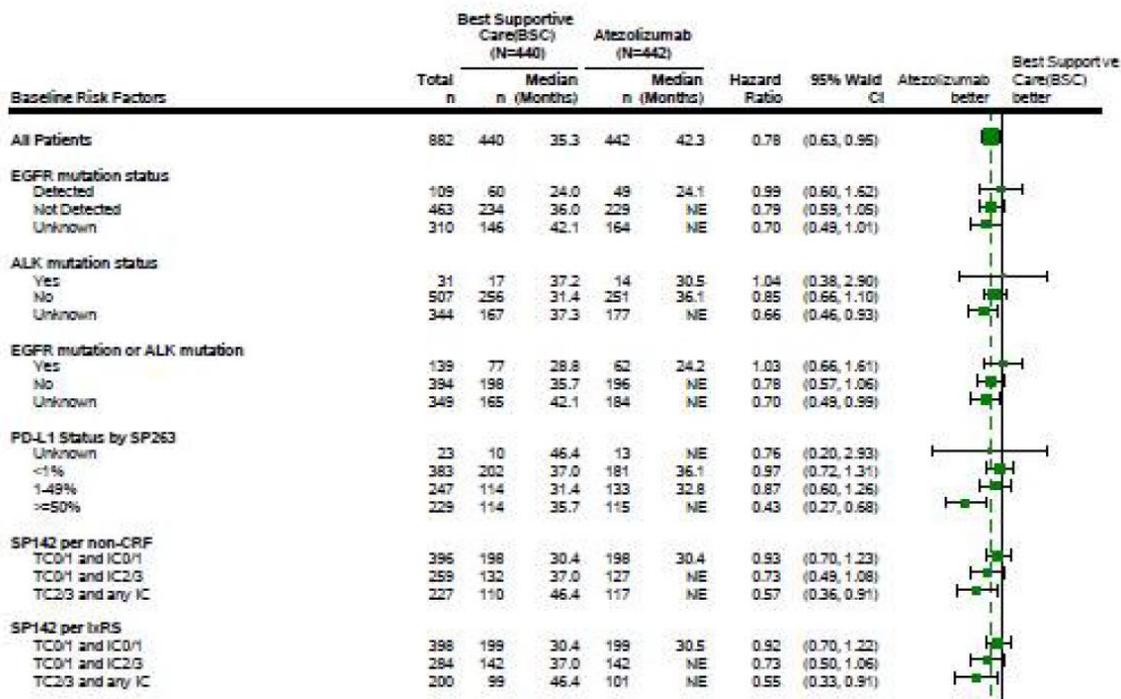


Figura 3 – Análise de subgrupos da população estadio II-IIIa do estudo.

A OS ainda apresentava dados imaturos e pela análise estratificada definida não foi analisada, sendo os dados apresentados meramente descritivos e sem significado estatístico.

Resultados de eficácia da população PD-L1 ≥50%, estadios II-IIIa (sem EGFR ou ALK+)

São de seguida apresentados os resultados de acordo com o contexto da avaliação solicitada pelo Titular de AIM e o PICO (População, Intervenção, Comparador, Outcome) definido pela CATS, a população em avaliação corresponde a “Doentes adultos com CPNPC ressecável, com elevado risco de recidiva após ressecção completa e quimioterapia com base em platina, cujos tumores tenham uma expressão de PD-L1 em ≥ 50% das células tumorais e que não apresentem mutações EGFR ou ALK”.

Tecentriq (Atezolizumab)

Esta população está representada no estudo IMpower010, nomeadamente pela subpopulação com expressão PD-L1 \geq 50%, estádios II-III A (excluindo EGFR/ALK+), num total de 209 participantes.

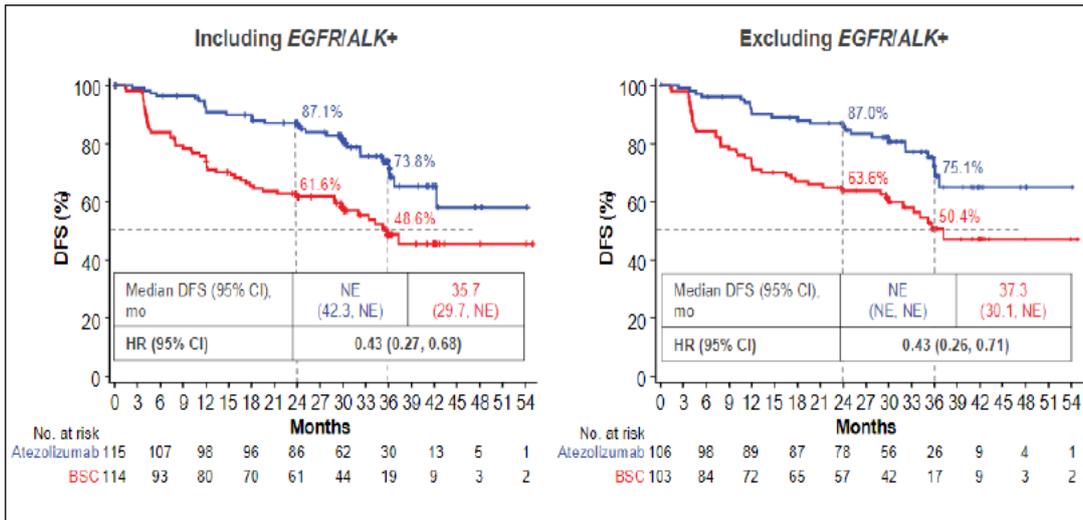
Sobrevivência Global

Os dados disponíveis relativos à análise da SG são imaturos, pelo que não são adequados para serem considerados nesta análise.

Sobrevivência Livre de Doença

No que diz respeito à DFS, *endpoint* de eficácia principal do estudo, à data da análise interina com data de *cut-off* 21 de janeiro de 2021, observou-se no braço de atezolizumab vs. BSC uma redução de 57% do risco de doença ou morte entre os participantes com expressão de PD-L1 \geq 50% em estádios II-III A (HR não estratificado= 0,43; IC 95%: 0,27 a 0,68). A DFS mediana não foi estimável no braço atezolizumab, devido ao reduzido número de eventos (n= 28/115), tendo sido de 35,7 meses no braço BSC (n=52/114).

A Figura 4 e a Tabela 8 apresentam as curvas Kaplan-Meier e os resultados de DFS na população com expressão PD-L1 \geq 50% em estádios II-III A, tendo em conta a inclusão/exclusão dos participantes com mutações EGFR/ALK, à data de *cut-off* de 21 de janeiro de 2021. Excluindo os participantes com EGFR/ALK+, obteve-se um HR de 0,43 (IC 95%: 0,26 a 0,71) favorável ao tratamento com atezolizumab e uma taxa de DFS a 3 anos de 75,08% (IC 95%: 65,36 a 84,81%) no braço atezolizumab vs. 50,43% (IC 95%: 39,22 a 61,65%) no braço BSC.



ALK=anaplastic lymphoma kinase; CI, intervalo de confiança; DFS, sobrevivência livre de doença; EGFR=epidermal growth factor receptor; NE, não estimável; PD-L1, programmed death-ligand.

Figura 4 – Curvas Kaplan-Meier de DFS nos doentes com expressão PD-L1 ≥ 50% em estádios II-IIIa no estudo IMpower010

Tabela 8 – DFS nos doentes com expressão PD-L1 ≥ 50% em estádios II-IIIa no estudo IMpower010

	PD-L1 ≥50% estádios II-IIIa		PD-L1 ≥50% estádios II-IIIa Excluindo EGFR/ALK+	
	Atezolizumab (n=115)	BSC (n=114)	Atezolizumab (n=106)	BSC (n=103)
Mediana DFS (IC 95%), meses	NE (42,3; NE)	35,7 (29,7; NE)	NE (NE, NE)	37,3 (30,1, NE)
HR estratificado (IC 95%) P-value	0,47 (0,29; 0,75) 0,0012		0,49 (0,29; 0,81) 0,0045	
HR não estratificado (IC 95%) P-value	0,43 (0,27; 0,68) 0,0002		0,43 (0,26; 0,71) 0,0007	
Taxa DFS 3-anos Doentes em risco Taxa livre de eventos (%) (IC 95%)	30 73,79 (64,35; 83,23)	19 48,61 (38,03; 59,18)	26 75,08 (65,36; 84,81)	17 50,43 (39,22; 61,65)
Diferença entre taxa livre de eventos (%) p-value z-test	25,18 0,0005		24,65 0,0011	

BFS, best supportive care; DFS, sobrevivência livre de progressão; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; NE, não estimável; PD-L1, programmed death-ligand.

Resultados de segurança

As análises de segurança tiveram por base a população ITT, contabilizando um total de 990 participantes, 495 em cada um dos braços do estudo IMpower010 (Tabela 9).

Tabela 9 – Resumo dos eventos adversos do estudo

	Best Supportive Care (BSC) (N=495)	Atezolizumab (N=495)
Total number of patients with at least one AE	350 (70.7%)	459 (92.7%)
Total number of events	1253	2742
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	3 (0.6%)	8 (1.6%)
Related AE with fatal outcome	0	4 (0.8%)
Serious AE	42 (8.5%)	87 (17.6%)
Related Serious AE	0	37 (7.5%)
Grade 3-4 AE	57 (11.5%)	108 (21.8%)
Related Grade 3-4 AE	0	53 (10.7%)
Related AE	0	335 (67.7%)
AE leading to dose interruption of Atezolizumab	0	142 (28.7%)
AE leading to Atezolizumab discontinuation	0	90 (18.2%)
Total number of patients with at least one AESI	47 (9.5%)	256 (51.7%)
Total number of AESIs	70	510
Total number of patients with at least one		
AESI with fatal outcome	0	2 (0.4%)
Related AESI with fatal outcome	0	2 (0.4%)
Serious AESI	2 (0.4%)	21 (4.2%)
Related Serious AESI	0	20 (4.0%)
Grade 3-4 AESI	3 (0.6%)	39 (7.9%)
Related Grade 3-4 AESI	0	31 (6.3%)
Related AESI	0	223 (45.1%)
AESI leading to dose interruption of Atezolizumab	0	58 (11.7%)
AESI leading to Atezolizumab discontinuation	0	52 (10.5%)

Apresentaram eventos adversos 70,7% dos doentes do grupo sem tratamento ativo e 92,7% dos doentes tratados com atezolizumab.

Apresentaram eventos adversos grau 3 ou 4 relacionados com o tratamento 10,7% dos doentes tratados com atezolizumab e nenhum do grupo sem tratamento.

Interromperam o estudo por eventos adversos 18,2% dos doentes no grupo do atezolizumab e 0 no grupo controle.

Ocorreram 4 mortes (0,8%) relacionadas com o tratamento no grupo do atezolizumab.

A tabela 10 mostra os eventos adversos mais comuns no grupo do atezolizumab e no grupo controle.

Tabela 10 – Eventos adversos com frequência superior a 5% num dos grupos.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Best Supportive Care (BSC) (N=495)	Atezolizumab (N=495)
Infections and infestations		
Nasopharyngitis	50 (10.1%)	33 (6.7%)
Upper respiratory tract infection	12 (2.4%)	35 (7.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough	46 (9.3%)	66 (13.3%)
Dyspnoea	32 (6.5%)	31 (6.3%)
General disorders and administration site conditions		
Pyrexia	11 (2.2%)	65 (13.1%)
Asthenia	14 (2.8%)	37 (7.5%)
Fatigue	11 (2.2%)	33 (6.7%)
Investigations		
Alanine aminotransferase increased	16 (3.2%)	53 (10.7%)
Aspartate aminotransferase increased	16 (3.2%)	53 (10.7%)
Blood creatinine increased	15 (3.0%)	29 (5.9%)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhoea	9 (1.8%)	37 (7.5%)
Nausea	16 (3.2%)	30 (6.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Arthralgia	26 (5.3%)	52 (10.5%)
Nervous system disorders		
Headache	20 (4.0%)	28 (5.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus	3 (0.6%)	51 (10.3%)
Rash	5 (1.0%)	48 (9.7%)
Blood and lymphatic system disorders		
Anaemia	30 (6.1%)	38 (7.7%)
Endocrine disorders		
Hypothyroidism	3 (0.6%)	55 (11.1%)
Hyperthyroidism	3 (0.6%)	32 (6.5%)

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida Global (*Outcome* Crítico, pontuação 9)

Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*.

Qualidade de vida (*Outcome* Crítico, pontuação 9)

Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*.

Sobrevida Livre de Doença (*Outcome* Importante, pontuação 6)

No estudo IMpower010, no grupo de interesse nesta avaliação, obteve-se um HR de 0,43 (IC 95%: 0,26 a 0,71) favorável ao tratamento com atezolizumab e uma taxa de DFS a 3 anos de 75,08% (IC 95%: 65,36 a 84,81%) no braço atezolizumab vs. 50,43% (IC 95%: 39,22 a 61,65%) no braço controle.

Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do atezolizumab no *outcome* sobrevivida livre de doença.

Mortalidade relacionada com o tratamento (*Outcome* crítico, pontuação 9)

Ocorreram 4 mortes (0,8%) relacionadas com o tratamento no grupo do atezolizumab e nenhuma no grupo controle.

Assim, existe evidência de dano adicional do atezolizumab no *outcome* mortalidade relacionada com o tratamento.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos (*Outcome* crítico, pontuação 8)

Interromperam o estudo por eventos adversos 18,2% dos doentes no grupo do atezolizumab e 0 no grupo controle.

Assim, existe evidência de dano adicional do atezolizumab no *outcome* descontinuação do tratamento por eventos adversos.

Eventos adversos de grau 3 ou 4 (*Outcome* crítico, pontuação 7)

Apresentaram eventos adversos grau 3 ou 4 relacionados com o tratamento 10,7% dos doentes tratados com atezolizumab e nenhum do grupo sem tratamento.

Assim, existe evidência de dano adicional do atezolizumab no *outcome* eventos adversos de grau 3 ou 4.

Eventos adversos (*Outcome* Importante, pontuação 6)

Apresentaram eventos adversos 70,7% dos doentes do grupo sem tratamento ativo e 92,7% dos doentes tratados com atezolizumab.

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

7. Qualidade da evidência submetida

Foi elaborada a classificação individual, para todas as medidas previamente identificadas como relevantes, da confiança na evidência (“qualidade”) acerca das estimativas de efeito relacionadas com a utilização dos medicamentos em avaliação. As conclusões obtidas encontram-se sumariadas na tabela apresentada de seguida (Tabela 11).

Tratando-se de uma análise de subgrupo que corresponde a cerca de 20% dos doentes do estudo, conjuntamente com o facto de ser um estudo aberto, considera-se que qualidade da evidência é baixa.

Tabela 11 – Análise da Qualidade da Evidência

Medidas de Avaliação	Riscos específicos de viés envolvidos na avaliação global do Risco de Viés					Qualidade da Evidência	Número de estudos
	Ausência de Alocação Oculta	Ausência de Ocultação	Inclusão Incompleta de Doentes	Reporte Seletivo de Outcomes	Outras Limitações		
Medidas de Eficácia							
Sobrevivência Global	Baixo risco	Baixo Risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco*	Moderada	1
Qualidade de Vida	Baixo risco	Alto Risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto Risco*	Baixa	1
Sobrevida Livre de doença	Baixo risco	Alto Risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto Risco*	Baixa	1
Medidas de Segurança							
Mortalidade associada à terapêutica	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco**	Baixa	1
Abandono da terapêutica por eventos adversos	Baixo risco	Alto Risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Moderada	1
Reações adversas grau 3 e 4	Baixo risco	Alto Risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Moderada	1
Eventos adversos	Baixo risco	Alto Risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Moderada	1

*Análise de subgrupo < ¼ dos doentes do estudo; **Número muito reduzido de eventos

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de atezolizumab “em monoterapia é indicado como tratamento adjuvante após ressecção completa e quimioterapia com base em platina em doentes adultos com CPNPC com elevado risco de recidiva cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em $\geq 50\%$ das células tumorais e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo”.

Salienta-se que na matriz de avaliação definida o comparador selecionado foi a vigilância ativa.

Observou-se que a empresa submeteu para a presente avaliação o estudo IMpower010, um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, sem ocultação, que avaliou a eficácia e segurança de atezolizumab em monoterapia comparativamente a melhores cuidados de suporte em doentes com CPNPC em estágio IB (tumor $\geq 4\text{cm}$) até IIIA, após ressecção completa e quimioterapia adjuvante com base em cisplatina.

Observou-se que no estudo IMpower010 apenas eram doentes com CPNPC com PD-L1 $\geq 50\%$ das células tumorais 22,8% dos doentes incluídos.

Salienta-se, ainda, que na população definida para avaliação deveria ainda ser excluída a presença de EGFR mutado ou positividade para ALK, tendo a empresa excluído no grupo de doentes cujos resultados analisou os doentes positivos para a mutação EGFR e ALK positivos, contudo, a presença de mutação EGFR era desconhecida em 43,5% dos doentes e a presença de mutação ALK em 46,9% dos doentes.

Notou-se ainda que no forest plot com análise de subgrupos, o subgrupo em avaliação aparenta ser o que influencia positivamente o resultado positivo de eficácia do estudo. Considerou-se que pesando este fator, com os fatores referidos nos pontos 8.4 e 8.5, é aceitável considerar como adequada a evidência submetida, apesar da redução considerável do grau de certeza dos resultados.

Notou-se que no estudo IMpower010, no subgrupo de doentes em classe IIB-IIIA com PD-L1 $\geq 50\%$ e com exclusão dos doentes com mutação EGFR e ALK positivo, no outcome de eficácia sobrevida livre de doença obteve-se um HR de 0,43 (IC 95%: 0,26 a 0,71) favorável ao tratamento com atezolizumab em comparação com o grupo controlo.

Observou-se que no estudo IMpower010 não foi avaliado ou não apresentam resultados maduros os outcomes sobrevivência global e qualidade de vida.

Observou-se que no grupo do atezolizumab ocorreu um aumento de mortalidade por eventos adversos, eventos adversos grau 3 ou 4, interrupção do tratamento por eventos adversos e eventos adversos. Considera-se que a toxicidade é a conhecida para o atezolizumab e que dada a elevada taxa de recidiva da doença, a mesma é considerada aceitável.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do atezolizumab como tratamento adjuvante após ressecção completa e quimioterapia com base em platina em doentes adultos com CPNPC com elevado risco de recidiva (estadio IIB-III A) cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em $\geq 50\%$ das células tumorais e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo IMpower010, um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, sem ocultação, que avaliou a eficácia e segurança de atezolizumab em monoterapia comparativamente a melhores cuidados de suporte em doentes com CPNPC em estágio IB (tumor $\geq 4\text{cm}$) até IIIA, após ressecção completa e quimioterapia adjuvante com base em cisplatina;
- Análise do subgrupo do estudo IMpower010, incluindo os doentes com CPNPC em estadio IIB-III A, com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ das células tumorais e após exclusão dos casos com mutação EGFR e ALK positivos. A análise deste subgrupo foi considerada aceitável, uma vez que, apesar de corresponder a apenas cerca de 20% dos doentes do estudo, é o que influencia positivamente o resultado da eficácia.
- No subgrupo de doentes em classe IIB-III A com PD-L1 $\geq 50\%$ e com exclusão dos doentes com mutação EGFR e ALK positivo, no outcome de eficácia sobrevida livre de doença obteve-se um HR de 0,43 (IC 95%: 0,26 a 0,71) favorável ao tratamento com atezolizumab. Não existem resultados disponíveis ou avaliáveis da sobrevida global ou da qualidade de vida.
- No grupo do atezolizumab ocorreu um aumento de mortalidade por eventos adversos, eventos adversos grau 3 ou 4, interrupção do tratamento por eventos adversos e eventos adversos, sendo o incremento considerado aceitável no contexto de uma neoplasia com uma elevada taxa de recidiva.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de atezolizumab “em monoterapia é indicado como tratamento adjuvante após ressecção completa e quimioterapia com base em platina em doentes adultos com CPNPC com elevado risco de recidiva cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em $\geq 50\%$ das células tumorais e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo”.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do atezolizumab como tratamento adjuvante após ressecção completa e quimioterapia com base em platina em doentes adultos com CPNPC com elevado risco de recidiva (estadio IIB-III A) cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em $\geq 50\%$ das células tumorais e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo IMpower010, um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, sem ocultação, que avaliou a eficácia e segurança de atezolizumab em monoterapia comparativamente a melhores cuidados de suporte em doentes com CPNPC em estágio IB (tumor $\geq 4\text{cm}$) até IIIA, após ressecção completa e quimioterapia adjuvante com base em cisplatina;
- Análise do subgrupo do estudo IMpower010, incluindo os doentes com CPNPC em estadio IIB-III A, com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ das células tumorais e após exclusão dos casos com mutação EGFR e ALK positivos. A análise deste subgrupo foi considerada aceitável, uma vez que, apesar de corresponder a apenas cerca de 20% dos doentes do estudo, é o que influencia positivamente o resultado da eficácia.
- No subgrupo de doentes em classe IIB-III A com PD-L1 $\geq 50\%$ e com exclusão dos doentes com mutação EGFR e ALK positivo, no outcome de eficácia sobrevida livre de doença obteve-se um HR de 0,43 (IC 95%: 0,26 a 0,71) favorável ao tratamento com atezolizumab. Não existem resultados disponíveis ou avaliáveis da sobrevida global ou da qualidade de vida.
- No grupo do atezolizumab ocorreu um aumento de mortalidade por eventos adversos, eventos adversos grau 3 ou 4, interrupção do tratamento por eventos adversos e eventos adversos, sendo o incremento considerado aceitável no contexto de uma neoplasia com uma elevada taxa de recidiva.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do atezolizumab em monoterapia no tratamento adjuvante após ressecção completa e quimioterapia à base de platina em doentes adultos com CPNPC com elevado risco de recidiva, cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em $\geq 50\%$ das células tumorais e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK positivo.

O comparador foi melhores cuidados de suporte (BSC) e foi adotada a perspetiva do SNS.

Dadas as características da doença em análise considerou-se um horizonte temporal de 39 anos, que, sendo a idade média dos doentes de 61 anos, é considerado adequado para capturar todos os custos e consequências até ao final da vida.

Foi desenvolvido um modelo de Markov com quatro estádios: (i) sobrevivência livre de doença (DFS); (ii) recidiva loco-regional (LR), (iii) recidiva com metastização à distância em 1L (primeira linha terapêutica); (iv) recidiva com metastização à distância em 2L (segunda linha terapêutica); e (v) morte. Os doentes entram no modelo no estágio DFS e são sujeitos a tratamento adjuvante com atezolizumab ou seguidos com BSC. Os doentes no estágio LR podem ser sujeitos a tratamento com intenção curativa ou paliativa. Assume-se que a progressão da doença entre os indivíduos não elegíveis para tratamento com intenção curativa conduz a morte, enquanto os restantes podem ainda transitar para o estágio recidiva metastática (1L). Os doentes neste último estágio podem, ou não, ser sujeitos a tratamento com intenção curativa. A progressão entre indivíduos que não realizem tratamento com intenção curativa implica morte, podendo os restantes transitar também para recidiva metastática (2L). Finalmente, no estágio recidiva metastática (2L), apesar de se manter a possibilidade de divisão entre doentes tratados com intenção curativa e doentes sujeitos a terapêutica paliativa, a progressão da doença conduz a morte em qualquer dos casos.

As estimativas para a evidência sobre transição entre DFS e estádios seguintes (LR, 1L, morte) foram obtidas com base em dados do estudo IMpower010 (avaliado pela CE-CATS). Dada a disponibilidade de dados individuais para os dois braços no ensaio IMpower010, e uma vez que não existia proporcionalidade entre as funções de risco, optou-se por estimar curvas de DFS separadamente para os dois grupos. Estas curvas permitiram calcular as probabilidades de transição do estágio DFS para os outros estádios.

As probabilidades de transição para 1L e morte dos doentes LR que recebem tratamento com intenção curativa, para ambos braços, foram baseadas num estudo que analisou a sobrevivência livre de

progressão (PFS) e a sobrevivência global (OS) de 74 doentes com CPNPC (estádios I-III) que sofreram LR após cirurgia e que foram tratados com quimioterapia e radioterapia.

Relativamente aos doentes com LR que recebem terapêutica paliativa, a probabilidade de morte, para os dois braços, foi baseada no estudo num estudo que avaliou a OS de 37 doentes com recidiva loco-regional, após tratamento com radioterapia para os estádios I-IV de CPNPC e que foram sujeitos a novo tratamento radioterapêutico com intenção curativa ou paliativa.

A probabilidade de transição para recidiva metastática (2L) ou morte para doentes em 1L dependeu do tipo de tratamento implementado: quimioterapia ou imunoterapia. Para tal, recorreu-se a informação do ensaio IMpower150 que comparou três braços terapêuticos em doentes no estadio IV de CPNPC não escamoso. A probabilidade de morte para doentes em terapêutica paliativa foi baseada no num estudo que analisou a sobrevivência global de doentes com CPNPC (estádios I-III) com recidiva metastática após cirurgia.

As probabilidades de morte para doentes em 1L ou 2L em terapêutica paliativa foram baseadas num estudo que analisou a sobrevivência global (OS) de 1.679 doentes com CPNPC (estádios I-III) com recidiva metastática após cirurgia, com base em registos clínicos.

O modelo considerou eventos adversos de grau igual ou superior a 3 que resultem do tratamento adjuvante com atezolizumab e que tenham uma incidência superior a 1% na população de segurança, durante o período de seguimento do ensaio IMpower010. O único evento adverso que reunia estas condições foi a função hepática anormal (grau 3 e 4), com uma incidência de 1,92%.

Uma vez que o ensaio IMpower010 não recolheu dados de qualidade de vida, o modelo utilizou dados provenientes do ensaio IMpower150 (convertidos em utilidades valorizadas pelas tarifas portuguesas) e ponderadores provenientes da literatura. De forma a aproximar os valores obtidos na literatura aos que seriam estimados com tarifas portuguesas, aplicou-se um multiplicador correspondente ao quociente entre a utilidade do ensaio IMpower150 obtida com as tarifas portuguesas e a utilidade do ensaio IMpower150 obtida com as tarifas do Reino Unido.

A medição dos recursos foi realizada por um painel de peritos. Os recursos de saúde considerados incluíram consultas, episódios de urgência, internamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT) e medicação. Foram considerados os custos de final de vida e de tratamento dos EA. A valoração dos recursos de saúde consumidos baseou-se em valores administrativos disponíveis em bases de dados do SNS ou publicados em documentos oficiais do Ministério da Saúde.

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão. O estudo sofre de duas limitações muito importantes: (i) as transições entre vários estádios foram baseados na literatura, com base em

estudos realizados para populações diferentes das do modelo, sem ajustamento, e tendo sido assumidas iguais para os dois braços; (ii) a qualidade de vida foi medida com base na literatura, para uma população diferente da do modelo e com base em tarifas do Reino-Unido. No entanto, o medicamento é custo-efetivo no contexto português, apesar da incerteza dos resultados a longo prazo. Assim, recomendou-se que o medicamento fosse financiado.

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

11. Conclusões

O medicamento Tecentriq (atezolizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público no tratamento adjuvante após ressecção completa e quimioterapia com base em platina em doentes adultos com CPNPC com elevado risco de recidiva cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em $\geq 50\%$ das células tumorais (CT) e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo. Após análise da evidência conclui-se que, face a vigilância ativa, existe sugestão de que atezolizumab apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação avaliada.

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

CSR do estudo IMpower010.