

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB)

Tecentriq em combinação com nab-paclitaxel é indicado no tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo (TNBC) localmente avançado irressecável ou metastático cujos tumores tenham expressão PD-L1 \geq 1% e não tenham recebido previamente quimioterapia para doença metastática.

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

12/05/2021

Tecentriq (atezolizumab)

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 03/05/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Atezolizumab

Nome do medicamento: Tecentriq

Apresentação: Embalagem contendo 1 frasco com concentrado para solução para perfusão contendo a 840 mg/14 ml – registo n.º 5780234

Titular da AIM: Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tecentriq (atezolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Tecentriq em combinação com nab-paclitaxel é indicado no tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo (TNBC) localmente avançado irressecável ou metastático cujos tumores tenham expressão PD-L1 \geq 1% e não tenham recebido previamente quimioterapia para doença metastática.*

Foram considerados os resultados do estudo IMpassion130, que são sugestivos de comparabilidade face ao comparador paclitaxel, já que o estudo não demonstra diferenças estatisticamente significativas em relação aos outcomes críticos sobrevivência global e qualidade de vida, e apresenta inferioridade nos outcomes críticos eventos adversos graus 3-4 e taxa de abandono da terapêutica por toxicidade.

Deste modo, por força do disposto no artigo 25.º, n.º 11 e 12, e 26.º, n.º 2 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, tendo em conta a avaliação acima resumida, este medicamento não pode ser adquirido pelos hospitais do SNS, constituindo a decisão fundamento para a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no incumprimento dos critérios definidos no n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual, foi comunicada ao requerente, às Comissões de Farmácia e Terapêutica dos hospitais e Administrações Regionais da Saúde, ao abrigo do disposto nos números 1 e 3 do artigo 14.º da Portaria 195-A/2015 de 30 de junho, com as alterações introduzidas pela Portaria, n.º 270/2017, de 12 de setembro.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Cancro da Mama (CM) é o segundo dos cancros mais frequentes. É o quinto cancro com mais mortes (522.000 mortes) atribuíveis a nível mundial, sendo a causa de morte mais frequente por cancro em mulheres nos países em desenvolvimento (324.000 mortes, o que corresponde a uma taxa de 14,3%). Nas regiões desenvolvidas, é a segunda causa de morte por cancro (198.000 mortes) a seguir ao cancro do pulmão. Representa aproximadamente 15% de todas as mortes, em mulheres, por ano.

Em Portugal e de acordo com os dados disponíveis no *Global Cancer Observatory*, estima-se que o cancro da mama tenha uma prevalência de 26 329 doentes e que tenham sido diagnosticados 6974 novos casos em 2018.

A incidência de cancro da mama está fortemente relacionada com a idade, sendo as maiores taxas de incidência nas mulheres mais velhas. O cancro da mama é mais frequentemente diagnosticado nas mulheres com idade entre os 55–64 anos, com uma idade mediana no diagnóstico de 62 anos. Os doentes com CM avançado, gBRCA, HER2– tendem a ser mais novos na altura do diagnóstico em comparação com a população em geral com CM.

O prognóstico de doentes com CM não é assim uniforme e varia em função da raça, estadio da doença, idade, grau histológico, expressão dos recetores hormonais (de estrogénios e de progesterona) e sobreexpressão de recetor do fator de crescimento epidérmico humano, tipo2 (HER2).

Em termos de diferentes subtipos histológicos, a maioria dos cancros da mama (aproximadamente 73%) apresentam recetores hormonais positivos (HR+) e HER2–, enquanto que cerca de 15% são “triplos negativos (TN)” (HR–/HER2–).

Dados do registo *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) demonstraram que os doentes com TN, cancro da mama HR+/HER2+ e HR–/HER2+ tinham uma probabilidade de menos 10–30% de ser diagnosticados em idade mais avançada, face aos doentes HR+/HER2–, e 6,4 a 20,0 vezes maior probabilidade de apresentar doença de grau mais elevado. Em particular, o cancro da mama TN foi associado com doença mais agressiva e pior sobrevivência versus cancro da mama não TN. No CM TN as metástases à distância são mais frequentemente viscerais que ósseas, e surgem nos primeiros 3 anos após o diagnóstico.

Ainda que a taxa de sobrevivência relativa a 5, 10 e 15 anos para o CM seja de 89%, 83% e 78% em todos os estadios, a sobrevivência diminui drasticamente nos estadios tardios num contexto de doença avançada. A sobrevivência a 5 anos diminui de 55%, em doentes com CM localmente avançado, para 18% em doentes com doença metastática (M1 - estadio IV).

Apesar de ser pouco frequente o diagnóstico de cancro da mama em estadio IV, cerca de 30% das doentes em estadios precoces vão ter progressão ou recidiva com metástases relacionadas com o tumor primário.

O cancro da mama avançado (CMA) é uma doença frequentemente sintomática, que tem um elevado impacto no bem-estar físico das doentes, e que apesar de ser tratável, ainda não é curável, sendo várias as opções terapêuticas à disposição para o tratamento paliativo.

A terapêutica sistémica pode ser distinguida em três grandes grupos: a quimioterapia, com recurso a agentes citotóxicos que inibem o crescimento celular e induzem a apoptose; a terapêutica hormonal, dirigida aos recetores de estrogénios e progesterona; e os agentes dirigidos/terapêuticas-alvo, que atuam por ligação a moléculas-alvo específicas.

Tecentriq (atezolizumab)

A terapêutica endócrina é o tratamento preferencial do CMA RH+/HER2- em primeira linha, contudo o benefício na sobrevivência livre de progressão (SLP) é limitado entre 10 a 16 meses. Adicionalmente, aproximadamente 50% das doentes com CMA RH+/HER2- apresentam resistência primária, ou seja, não respondem ao tratamento inicial com terapêutica endócrina e quase todos os respondedores iniciais, acabam por desenvolver resistência endócrina, levando à progressão da doença.

Não há *guidelines* específicas para o tratamento do cancro da mama triplo negativo, sendo que este grupo de doentes são tratadas com uma abordagem sistémica *standard*. Quando estes doentes atingem respostas patológicas completas, após quimioterapia neoadjuvante, a sobrevivência iguala a de doentes não triplo negativas, no entanto, quando têm doença residual (resposta patológica parcial), têm pior prognóstico, com risco mais elevado e recidiva de doença.

No contexto de CMA, aquando da progressão da doença, verifica-se um agravamento, clinicamente relevante, dos sintomas. A gravidade dos sintomas dependerá em parte dos órgãos afetados pelas metástases. Os sintomas podem incluir fadiga, dor, perturbações do sono, ansiedade, depressão e problemas sexuais.

A dor é a consequência mais frequente das metástases ósseas e pode aumentar durante o período de doença metastática. A gravidade dos sintomas aumenta durante os meses que antecedem o diagnóstico de metástases ósseas. A utilização de bifosfonatos em doentes recém-diagnosticados com metástases ósseas pode prevenir eventos relativos ao sistema esquelético e a diminuição da dor associada.

A metastização visceral mais frequentemente associada ao TNBC, pressupõe prognóstico mais reservado e de mais difícil abordagem, incluindo sintomática.

A taxa de perturbações do sono em mulheres com CM é superior à observada na população adulta em geral e à observada nos doentes com cancro em geral.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O fármaco atezolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da imunoglobulina G1(Ig G1), com alteração na região Fc, que se liga diretamente ao PD-L1 e fornece um duplo bloqueio dos recetores PD-1 e B7.1, desencadeando uma resposta imunitária mediada pela inibição PD-1/PD-L1, incluindo a reativação da resposta imunitária antitumoral sem induzir a citotoxicidade celular dependente de anticorpos. O atezolizumab poupa a interação PD-1/PD-L2 permitindo a continuação do sinal inibitório mediado pelo PD-1/PD-L2.

O fármaco paclitaxel é um agente antimicrotúbular que promove a união dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina e estabiliza os microtúbulos evitando a despolimerização. Esta estabilidade resulta na inibição da reorganização dinâmica normal da rede de microtúbulos que é essencial para as funções vitais celulares mitóticas e da interfase. Além disto, o paclitaxel induz conjuntos ou "feixes" anormais de microtúbulos ao longo do ciclo celular e ásteres múltiplos de microtúbulos durante a mitose.

O medicamento Abraxane contém nanopartículas de paclitaxel-albumina humana sérica com um tamanho de aproximadamente 130 nm, estando o paclitaxel presente num estado amorfo, não cristalino. Ao serem administradas por via intravenosa, as nanopartículas dissociam-se rapidamente em complexos de paclitaxel solúveis, ligados à albumina, com um tamanho de aproximadamente 10 nm. A albumina é conhecida por mediar a transcitose caveolar endotelial

dos constituintes do plasma e os estudos in vitro demonstraram que a presença de albumina em Abraxane promove o transporte de paclitaxel através das células endoteliais. Existe a hipótese de que este transporte caveolar transendotelial aumentado seja mediado pelo recetor gp-60 da albumina, e que haja maior acumulação de paclitaxel na área do tumor devido à proteína de ligação à albumina, proteína ácida secretada e rica em cisteína (*Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine - SPARC*).

Atualmente, não existem terapêuticas direcionadas especificamente para o cancro da mama triplo negativo (TNBC) e a quimioterapia constitui o tratamento padrão. Reconhece-se internacionalmente que não existe um regime de quimioterapia de primeira linha recomendado para mTNBC. As antraciclinas e os taxanos são os pilares da QT do cancro da mama, incluindo do TNBC. Na ausência de ensaios clínicos e de subtipagem molecular, o TNBC metastatizado é tratado com fármacos antineoplásicos não usados no tratamento neoadjuvante, especialmente se a recaída for precoce, isto é, nos dois primeiros anos. Se a doente não recebeu QT neoadjuvante, o que é raro hoje em dia, pode ser tratada com antraciclinas, taxanos ou sais de platino, não sendo claro que haja uma sequência preferível. Em quarta linha há outras alternativas, todas com menor probabilidade de resposta e de prolongamento da sobrevivência: antimetabolitos como o 5FU/capecitabina ou a gemcitabina, alcaloides da vinca ou eribulina (não aprovada em Portugal), para nomear alguns.

Regimes de quimioterapia de um único agente têm mostrado potencial equivalente com menor toxicidade e melhor qualidade de vida do que abordagens de combinação, na maioria dos doentes.

De acordo com as recomendações da Direção-Geral da Saúde (DGS) para o CMA, mais especificamente na terapêutica para doentes com TNBC, estas doentes devem fazer quimioterapia em monoterapia, com indicação para docetaxel em 1ª linha. Em caso de doença rapidamente progressiva ou muito sintomática é necessário considerar poliquimioterapia, devendo incluir agentes como a capecitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracilo (5-FU) (bólus ou contínuo), ciclofosfamida (oral e IV), metotrexato (oral e IV), mitoxantrona, cisplatina, carboplatina, gemcitabina, epirrubina, doxorubicina e doxorubicina lipossómica.

As *guidelines* da ESMO para o tratamento de doentes com TNBC avançado, com última publicação em 2018, recomendam que a duração dos tratamentos deve ser ajustada individualmente a cada doente, sendo geralmente administrada até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (com exceção das antraciclinas). Nestas *guidelines* é recomendado o tratamento com antraciclinas ou taxanos nas doentes que não foram previamente tratados com esses fármacos. Ambas as classes terapêuticas podem ser administradas novamente se o tratamento prévio ocorreu em contexto adjuvante e se verificado pelo menos 1 ano de sobrevivência livre de doença. Para as doentes com tratamento prévio com antraciclina e/ou taxanos, a escolha da terapêutica é influenciada pelo status de mutação BRCA da doente. Para doentes com esta mutação específica, a opção preferencial é o tratamento com regime à base de platina tendo como alternativa a administração de um inibidor *Poly* (ADP-ribose) *polymerase* (PARP). Para portadores de BRCA *wild-type*, outras opções são preferíveis, como a capecitabina, vinorelbina ou eribulina. O tratamento com carboplatina também é uma opção viável para estes doentes.

A poliquimioterapia é reservada para doentes com progressão clínica rápida, metástases viscerais com risco de vida ou com necessidade de rápido controlo da doença e seus sintomas. Nestes casos, para doentes com TNBC os regimes preferenciais são compostos por carboplatina + gemcitabina ou cisplatina + 5-FU/capecitabina.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo (TNBC) localmente avançado irressecável ou metastático cujos tumores tenham expressão PD-L1 \geq 1% e não tenham recebido previamente quimioterapia para doença metastática	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Quimioterapia à base de antraciclinas, taxanos ou sais de platino	Prática clínica nacional

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (outcomes) definidas encontram-se na Tabela 2, tendo sido classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Medidas de Segurança		
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos Grau 3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Origem: evidência submetida pelo titular de AIM.

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo IMPassion130^{1,2}
- Revisão sistemática e análise de exequibilidade de comparação indirecta realizados pelo titular de AIM^{3,4}

Estudos excluídos na avaliação:

Nenhum.

Estudo IMPassion130^{1,2}

Desenho do estudo

Ensaio clínico de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em combinação com nab-paclitaxel face a nab-paclitaxel em monoterapia.

Critérios de inclusão e exclusão

Os doentes foram considerados elegíveis se apresentassem diagnóstico de cancro da mama triplo negativo (TNBC) localmente avançado ou metastático, de acordo com os critérios da *American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists* (ASCO-CAP); uma pontuação no estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1; ausência de tratamento prévio (com quimioterapia ou terapia direccionada) para TNBC localmente avançado irressecável ou metastático (doentes podiam ter recebido quimioterapia prévia em contexto neoadjuvante/adjuvante se completado ≥ 12 meses antes da aleatorização e radioterapia para doença metastática, desde que recuperados dos seus efeitos); elegibilidade para monoterapia com taxano (ausência de progressão clínica acelerada, metástases viscerais com risco de vida ou necessidade de rápido controlo de sintomas e/ou doenças).

A inclusão dos doentes no estudo requeria a recolha de tecido tumoral passível de ser analisado para a expressão de PD-L1, contudo não dependia do resultado dessa análise.

Foram excluídos do estudo, entre outros, os doentes que tinham história de doença autoimune, administração de vacina viva atenuada até 4 semanas antes da aleatorização, administração de agentes imunoestimuladores sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossuppressores sistémicos até 2 semanas antes da aleatorização, metástases cerebrais não tratadas, sintomáticas ou dependentes de corticosteroides e história de tratamento prévio com agonista CD137 ou inibidores dos *checkpoints* imunitários.

Aleatorização e ocultação

Os doentes foram aleatorizados num rácio de 1:1, através do uso de blocos permutados e um sistema de voz interativo, para receber atezolizumab + nab-paclitaxel ou placebo + nab-paclitaxel.

A aleatorização foi estratificada de acordo com a presença de metástases hepáticas, tratamento prévio com taxano e pelo estado de expressão de PD-L1 em células imunes infiltrantes de tumor e área do tumor coberta pelas mesmas (<1% [PD-L1 negativo] vs. ≥1% [PD-L1 positivo]).

Não é claro se houve ocultação da alocação.

É referida dupla ocultação, que se assume ser relativa aos doentes e aos clínicos, não sendo claro se os avaliadores de resultados estavam ocultados.

Um comité de monitorização de dados independente reviu os dados de segurança sem ocultação a cada 6 meses.

Procedimentos

Os doentes receberam atezolizumab numa dose de 840 mg ou placebo, IV, nos dias 1 e 15, e receberam nab-paclitaxel 100mg/m² de superfície corporal, IV, nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Os doentes receberam a intervenção até progressão (de acordo com RECIST 1.1) ou toxicidade inaceitável, sendo administrados até 6 ciclos ou mais.

Não eram permitidas reduções de dose de placebo ou atezolizumab; as potenciais modificações à dose de nab-paclitaxel foram pré-especificadas.

Foram realizados exames imagiológicos na visita basal e a cada 8 semanas durante 12 meses, seguido de a cada 12 semanas.

O seguimento de sobrevida global foi realizado a cada 3 meses após a descontinuação da intervenção.

Outcomes

Os *co-endpoints* primários eram a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliados pelo investigador, avaliados na população por intenção de tratar (ITT) e na subpopulação com tumores PD-L1 positivos.

Os objetivos de eficácia secundários consistiram na avaliação da eficácia comparativa das intervenções na população *intent to treat* (ITT) e no subgrupo PD-L1 positivo através da taxa de resposta objetiva (ORR) e duração da resposta (DOR), ambas avaliadas pelo investigador de acordo com os critérios RECIST v.1.1, e pelo tempo até deterioração (TTD) no estado global de saúde/qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) reportada pelos doentes através do questionário *European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life Questionnaire - Core 30 (QLQ-C30)*.

Os eventos adversos foram avaliados de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0*, do *National Cancer Institute*.

Análise estatística

O ensaio foi inicialmente desenhado para recrutar 350 doentes para a avaliação de SLP como *endpoint* primário. Durante o decorrer do ensaio, o recrutamento foi aumentado para 900 doentes para acomodar a adição da SG como *co-endpoint* primário.

Foram planeadas análises de subgrupo na população PD-L1+, tal como a data da primeira análise interina de SG.

O erro de tipo I a 0,05 foi controlado e dividido entre as análises de SLP (0,01) e SG (0,04), com teste hierárquico para a SG, executado em primeiro lugar para a população ITT e posteriormente para o subgrupo PD-L1 positivo.

Este ensaio clínico teria um poder de cerca de 95% para a análise primária da SLP na população ITT e de 88% para a análise da SG.

A SLP e SG foram comparadas entre os grupos de tratamento através do teste *log-rank* estratificado, utilizando os mesmos fatores de estratificação usados na aleatorização. O *Hazard Ratio* (HR) foi estimado utilizando um modelo proporcional de *Cox* estratificado, e a metodologia *Kaplan-Meier* foi aplicada na análise da SLP e SG para cada braço de comparação. A metodologia *Brookmeyer-Crowley* foi usada para estimar os intervalos de confiança (IC) a 95% para as medianas.

Resultados

De junho de 2015 a maio de 2017 foram aleatorizados um total de 902 doentes em 41 países.

O fluxograma do estudo encontra-se na figura 1.

Tecentriq (atezolizumab)

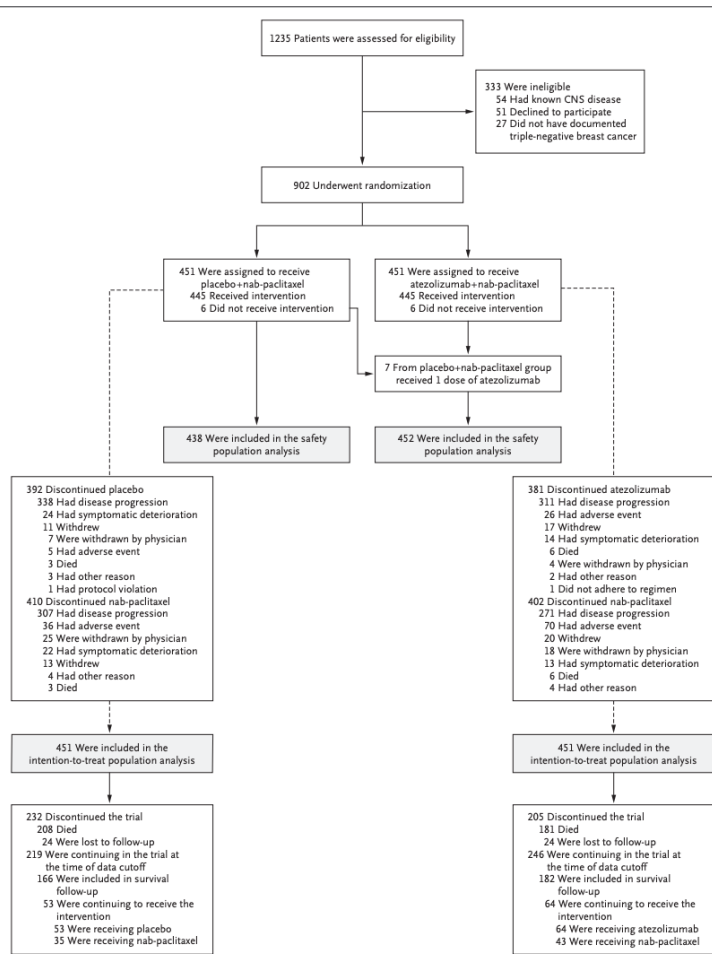


Figura 1 - Fluxograma do estudo (fonte: referência 1).

À data do 1º *cut-off* dos dados (17/04/18), onde ocorreu a análise final da SLP e a 1ª análise interina da SG, a mediana do tempo de seguimento correspondia a 12,9 meses na população ITT, mais concretamente 12,5 meses no grupo placebo + nP e 13,0 meses no grupo atezolizumab + nP. No subgrupo PD-L1 positivo, a mediana foi de 11,8 meses no grupo placebo + nP e 13,1 no grupo atezolizumab + nP.

No 2º *cut-off* (02/01/19), referente à 2ª análise interina da SG, a mediana do tempo em seguimento da população ITT foi de 18 meses, com 17,5 meses no grupo placebo + nP e 18,5 no grupo atezolizumab + nP. No subgrupo PD-L1 observou-se uma diferença maior, com 15,5 meses no grupo placebo + nP e 19,4 no grupo atezolizumab + nP.

Características basais

As características basais dos participantes estavam equilibradas entre os grupos de tratamento.
Tabela 3 - Características basais dos participantes (fonte: referência 2).

	Placebo + nab-Paclitaxel (N=451)	Atezolizumab + nab-Paclitaxel (N=451)	Total (N=902)
Age (yr)			
n	451	451	902
Mean (SD)	55.4 (12.1)	54.3 (12.3)	54.9 (12.2)
Median	56.0	55.0	55.0
25% and 75%-ile	47.0 - 65.0	46.0 - 64.0	46.0 - 64.0
Min - Max	26 - 86	20 - 82	20 - 86
Age Group (yr)			
n	451	451	902
18 - 40	51 (11.3%)	63 (14.0%)	114 (12.6%)
41 - 64	285 (63.2%)	284 (63.0%)	569 (63.1%)
>=65	115 (25.5%)	104 (23.1%)	219 (24.3%)
Sex			
n	451	451	902
Male	1 (0.2%)	3 (0.7%)	4 (0.4%)
Female	450 (99.8%)	448 (99.3%)	898 (99.6%)
Race			
n	451	451	902
White	301 (66.7%)	308 (68.3%)	609 (67.5%)
Asian	76 (16.9%)	85 (18.8%)	161 (17.8%)
Black or African American	33 (7.3%)	26 (5.8%)	59 (6.5%)
American Indian or Alaska Native	23 (5.1%)	17 (3.8%)	40 (4.4%)
Unknown	15 (3.3%)	12 (2.7%)	27 (3.0%)
Multiple	3 (0.7%)	2 (0.4%)	5 (0.6%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Baseline Weight (kg)			
n	442	444	886
Mean (SD)	70.14 (17.79)	70.85 (17.21)	70.50 (17.50)
Median	67.25	68.05	67.85
25% and 75%-ile	58.00 - 78.80	59.00 - 79.00	58.60 - 79.00
Min - Max	38.4 - 189.6	37.9 - 162.0	37.9 - 189.6
Baseline Height (cm)			
n	429	425	854
Mean (SD)	161.27 (7.56)	161.37 (7.90)	161.32 (7.73)
Median	161.00	162.00	161.50
25% and 75%-ile	156.00 - 166.00	157.00 - 166.00	156.00 - 166.00
Min - Max	141.9 - 180.3	103.0 - 183.5	103.0 - 183.5
Baseline ECOG Performance Status			
n	450	450	900
0	270 (60.0%)	256 (56.9%)	526 (58.4%)
1	179 (39.8%)	193 (42.9%)	372 (41.3%)
2	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)

Eficácia

SG

A primeira análise interina da SG foi efetuada na mesma data da análise final da SLP (17/04/18). Nesta data, verificaram-se 389 óbitos, o que corresponde a 59% dos eventos necessários para a análise final da SG na população ITT.

Tabela 4 - Resultados de SG na primeira análise interina (fonte: referência 3).

Resultados de sobrevivência global no estudo IMpassion130 à data da 1ª análise interina.

OS	População ITT		Subgrupo PD-L1	
	Placebo + nab-paclitaxel (aleatorizados)	Atezolizumab + nab-paclitaxel (aleatorizados)	Placebo + nab-paclitaxel (aleatorizados)	Atezolizumab + nab-paclitaxel (aleatorizados)
População ITT	N=451	N=451	N=184	N=185
Mortes, n (%)	208 (46,1)	181 (40,1)	88 (47,8)	64 (34,6)
Duração mediana da OS, meses (IC 95%)	17,58 (15,93; 20,01)	21,26 (17,25; 23,43)	15,47 (13,14; 19,35)	25,03 (22,60; NE)
Hazard ratio estratificado (IC 95%)	0,84 (0,69; 1,02)		0,62 (0,45; 0,86)	
Valor-p	0,0840			
Taxa de OS, % (IC 95%)				
24 meses	39,72 (33,17; 46,27)	42,11 (34,29; 49,93)	36,60 (26,45; 46,75)	53,46 (42,29; 64,62)
Diferença de taxa de OS (IC 95%)	-2,39 (-12,59; 7,81)		-16,85 (-31,94; -1,77)	
Valor-p	0,6464			

ITT: *intent-to-treat* | OS: sobrevivência global | IC 95%: intervalo de confiança a 95% | Nab-paclitaxel: Paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina | NE: não estimável

Fonte: Adaptado de *Primary Clinical Study Report* do estudo IMpassion130, Roche *data on file*, 29 de agosto de 2018.(57)

Na população ITT, a mediana de SG foi de 17,58 meses no grupo placebo + nP, face a 21,26 meses no grupo atezolizumab + nP. O HR estratificado foi de 0,84 (IC 95%: 0,69 a 1,02). Não sendo este resultado estatisticamente significativo ($p=0,0840$), de acordo com o protocolo do estudo, não foi efetuada uma análise estatística formal da SG no subgrupo PD-L1. Contudo, os resultados da SG para este subgrupo são descritos abaixo.

No subgrupo PD-L1, ocorreram 88 mortes (47,8%) no grupo placebo + nP e 64 mortes (34,6%) no grupo atezolizumab + nP.

Não foi realizado teste estatístico formal devido à hierarquização de análises estatísticas prevista.

No entanto, a mediana da SG foi de 15,47 meses no grupo placebo + nP comparativamente a 25,03 meses no grupo atezolizumab + nP. O HR estratificado foi de 0,62 (IC 95%: 0,45 a 0,86). Ainda neste grupo, observou-se uma taxa de SG a 24 meses de 36,60% no grupo placebo + nP e de 53,46% no grupo atezolizumab + nP, o que resulta numa diferença de - 16,85 pontos percentuais (IC 95%: -31,94 a -1,77).

A análise final da SG ocorreu cerca de 8 meses após a 1ª análise interina. À data desta 2ª análise, verificaram-se 534 óbitos (530 óbitos previstos no cálculo amostral).

Tabela 5 - Resultados de SG – análise final (fonte: referência 3).

Resultados de sobrevivência global no estudo IMpassion130 à data da 2ª análise interina.

OS	População ITT		Subgrupo PD-L1	
	Placebo + nab-paclitaxel (aleatorizados)	Atezolizumab + nab-paclitaxel (aleatorizados)	Placebo + nab-paclitaxel (aleatorizados)	Atezolizumab + nab-paclitaxel (aleatorizados)
População ITT	N=451	N=451	N=184	N=185
Mortes, n (%)	279 (61,9)	255 (56,5)	110 (59,8)	94 (50,8)
Duração mediana da OS, meses (IC 95%)	18,73 (16,85; 20,30)	20,99 (19,02; 22,60)	17,97 (13,63; 20,07)	25,03 (19,55; 30,65)
Hazard ratio estratificado (IC 95%)	0,86 (0,72; 1,02)		0,71 (0,54; 0,93)	
Valor-p	0,0777			
Taxa de OS, % (IC 95%)				
24 meses	38,67 (33,74; 43,60)	42,35 (37,29; 47,42)	36,90 (28,96; 44,85)	50,70 (42,89; 58,52)
Diferença de taxa de OS (IC 95%)	-3,69 (-10,75; 3,38)		-13,80 (-24,94; -2,66)	
Valor-p	0,3068			

ITT: *intent-to-treat* | OS: sobrevivência global | IC 95%: intervalo de confiança a 95% | Nab-paclitaxel: Paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina

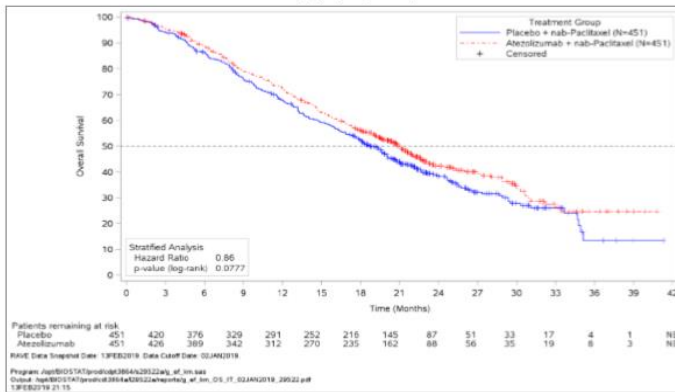
Fonte: Adaptado de *Update Clinical Study Report* do estudo IMpassion130, Roche *data on file*, fevereiro de 2019.(59)

Na população ITT ocorreu um maior número de óbitos no grupo placebo + nP (61,9%) face ao grupo atezolizumab + nP (56,5%). A mediana de SG situou-se nos 18,73 meses para o grupo placebo + nP e nos 20,99 meses para o grupo atezolizumab + nP. Estes dados refletem-se num HR estratificado de 0,86 (IC 95%: 0,69 a 1,02), não alcançado o valor estipulado ($HR \leq 0,818$) para ser considerado estatisticamente significativo. A taxa de SG aos 24 meses para o grupo placebo + nP foi de 38,67%, comparativamente a 42,35% do grupo atezolizumab + nP, o que resulta numa diferença de -3,69 pontos percentuais (IC 95%: -10,75 a 3,38).

À semelhança do ocorrido na 1ª análise interina da SG, e de acordo com o protocolo, devido à falta de significância estatística na população ITT, não se procedeu à análise formal do subgrupo PD-L1 positivo. Para o subgrupo PD-L1, refletindo a tendência da população ITT, ocorreu um maior número de óbitos no grupo placebo + nP (59,8%) comparativamente ao grupo atezolizumab + nP (50,8%). A duração da mediana de SG foi de 17,97 meses para o grupo placebo + nP e de 25,03 meses no grupo atezolizumab + nP, dados que se refletem numa diminuição do risco de morte de 29%, com um HR estratificado de 0,71 (IC 95%: 0,54 a 0,93), considerada uma redução clinicamente relevante. A taxa de SG a 24 meses foi de 36,90% para o grupo placebo + nP e 50,70% para o grupo atezolizumab + nP, resultando numa diferença de -13,80 pontos percentuais (IC 95%: -24,94 a -2,66).

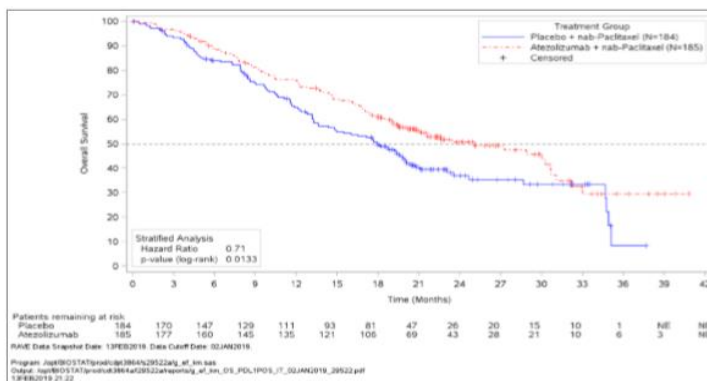
Tecentriq (atezolizumab)

Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global observada no estudo IMpassion130 à data do 2º cutoff (população ITT).



ITT: *intent-to-treat* | OS: sobrevivência global | HR: *hazard ratio* | IC 95%: intervalo de confiança a 95%
 Fonte: *Update Clinical Study Report* do estudo IMpassion130, Roche *data on file*, fevereiro de 2019.(59)

Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global observada no estudo IMpassion130 à data do 2º cutoff (subgrupo PD-L1 positivo).



ITT: *intent-to-treat* | OS: sobrevivência global | HR: *hazard ratio* | IC 95%: intervalo de confiança a 95%
 Fonte: *Update Clinical Study Report* do estudo IMpassion130, Roche *data on file*, fevereiro de 2019.(59)

Figura 2 - Curvas de SG para população ITT (em cima) e subgrupo PD-L1(em baixo) (fonte: referência 3).

Tecentriq (atezolizumab)

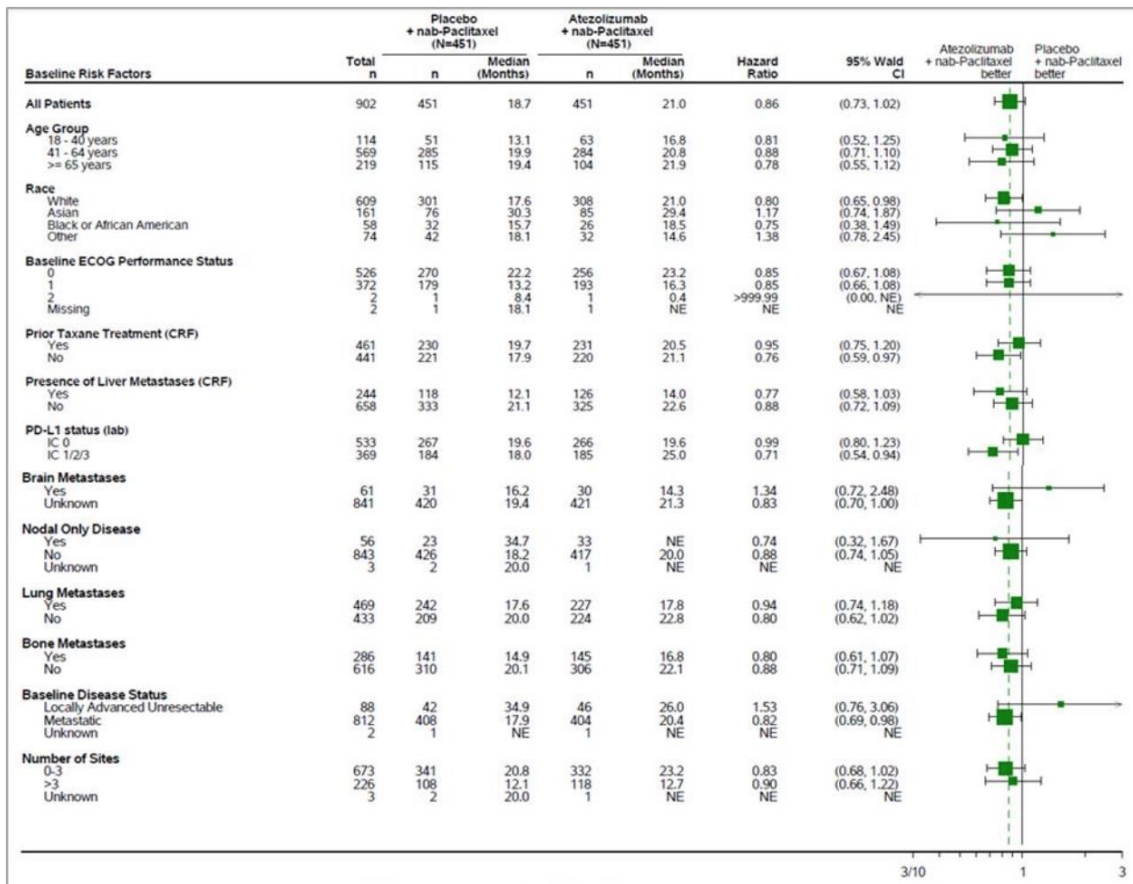


Figura 3 - Análise de subgrupos de SG (fonte: referência 2).

SLP

À data da análise final da SLP (17/04/18), 378 doentes (83,8%) no grupo placebo + nP e 358 doentes (79,4%) no grupo atezolizumab + nP tinham progredido ou morrido.

Tabela 6 - Resultados de SLP (fonte: referência 3).

Resultados finais de sobrevivência livre de progressão (PFS) no estudo IMpassion130.

PFS avaliada pelo investigador (RECIST v.1.1)	População ITT		Subgrupo PD-L1	
	Placebo + nab-paclitaxel (aleatorizados) N=451	Atezolizumab + nab-paclitaxel (aleatorizados) N=451	Placebo + nab-paclitaxel (aleatorizados) N=184	Atezolizumab + nab-paclitaxel (aleatorizados) N=185
Acontecimentos, n (%)	378 (83,8%)	358 (79,4%)	157 (85,3%)	138 (74,6%)
Morte (como 1º evento)	28	26	13	7
Progressão de doença	350	332	144	131
Duração mediana da PFS, meses (IC 95%)	5,49 (5,32; 5,59)	7,16 (5,59; 7,46)	4,96 (3,81; 5,55)	7,46 (6,70; 9,23)
Hazard ratio estratificado (IC 95%)	0,80 (0,69; 0,92)		0,62 (0,49; 0,78)	
Valor-p	0,0025		<.0001	
Taxa de PFS a 12 meses, % (IC 95%)	17,68 (13,96; 21,40)	23,73 (19,55; 27,92)	16,37 (10,78; 21,97)	29,14 (22,19; 36,10)
Diferença na taxa de PFS (IC 95%)	-6,05 (-11,66; -0,45)		-12,77 (-21,70; -3,85)	
Valor-p	0,0341		0,0050	

ITT: *intent-to-treat* | PFS: sobrevivência livre de progressão | RECIST v.1.1: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, versão 1.1 | IC 95%: intervalo de confiança a 95% | Data de *cutoff*: 17/04/2018

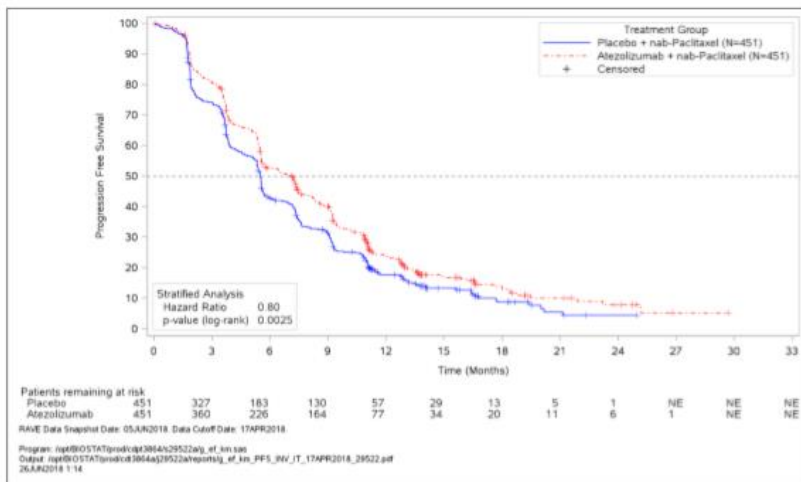
Fonte: Adaptado de *Clinical Study Report* do estudo IMpassion130, Roche *data on file*, agosto de 2018.(57)

Relativamente à população ITT, a mediana da SLP foi de 5,49 meses (IC95%: 5,32 a 5,59) no grupo placebo + nP, comparativamente a 7,16 meses (IC95%: 5,59 a 7,46) no grupo atezolizumab + nP, com um HR estratificado de 0,80 (IC95%: 0,69 a 0,92). Quanto à taxa de SLP aos 12 meses, esta foi de 17,68% no grupo placebo + nP (IC95%: 13,96 a 21,40) comparativamente a 23,73% no grupo atezolizumab + nP (IC95%: 19,55 a 27,92), com uma diferença de -6,05 pontos percentuais (-11,66 a -0,45).

No subgrupo PD-L1, observou-se o mesmo resultado, mas com diferenças mais acentuadas. A mediana da SLP foi de 4,96 meses (IC95%: 3,81 a 5,55) no grupo placebo + nP e de 7,46 meses (IC95%: 6,70 a 9,23) no grupo atezolizumab + nP. O tratamento com atezolizumab + nP esteve assim associado a um aumento significativo de 38% na SLP (HR: 0,62; IC95%: 0,49 a 0,78). Quanto à taxa de SLP aos 12 meses, esta foi de 16,37% do grupo placebo + nP (IC95%: 10,78 a 21,97) comparativamente a 29,14% no grupo atezolizumab + nP (IC95%: 22,19 a 36,10), com uma diferença de -12,77 pontos percentuais (-21,70 a -3,85).

Tecentriq (atezolizumab)

Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão (PFS) observada no estudo IMpassion130 (população ITT).



ITT: *intent-to-treat* | PFS: sobrevivência livre de progressão | HR: *hazard ratio* | IC 95%: intervalo de confiança a 95% | Data de *cut-off*: 17/04/2018

Fonte: *Clinical Study Report* do estudo IMpassion130, Roche *data on file*, agosto de 2018. (57)

Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão (PFS) observada no estudo IMpassion130 (subgrupo PD-L1 positivo).

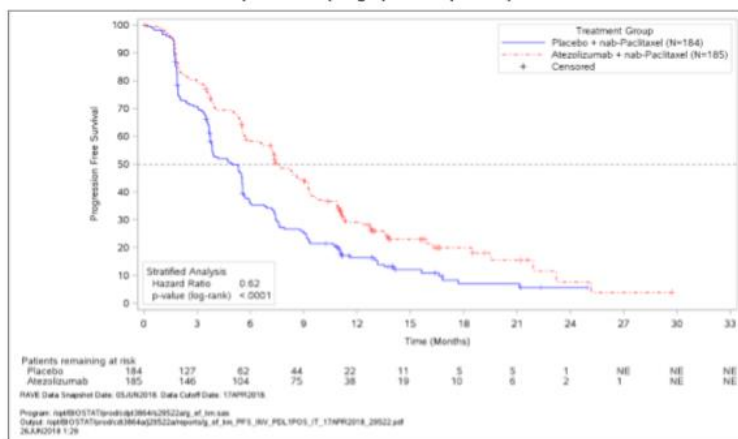


Figura 4 - Curvas de SLP para população ITT (em cima) e subgrupo PD-L1(em baixo) (fonte: referência 3).

Apesar da análise da SLP realizada à data de 17/04/18 ser a análise final de acordo com o protocolo, procedeu-se a uma atualização dos dados deste *outcome* à data do 2º *cut-off* da SG (02/01/19). É possível verificar que os resultados observados à data da análise final se mantêm consistentes nesta atualização. O HR estratificado apresenta valores semelhantes, tanto para a população ITT (0,80; IC95%: 0,69 a 0,92), como para o subgrupo PD-L1 (0,63; IC50%: 0,50 a 0,80), face à análise inicial.

Resultados atualizados de sobrevivência livre de progressão (PFS) no estudo IMpassion130.

PFS avaliada pelo investigador (RECIST v.1.1)	População ITT		Subgrupo PD-L1	
	Placebo + nab-paclitaxel (aleatorizados) N=451	Atezolizumab + nab-paclitaxel (aleatorizados) N=451	Placebo + nab-paclitaxel (aleatorizados) N=184	Atezolizumab + nab-paclitaxel (aleatorizados) N=185
Acontecimentos, n (%)	404 (89,6%)	379 (84,0%)	163 (88,6%)	149 (80,5%)
Morte (como 1º evento)	34	27	14	8
Progressão de doença	370	352	149	141
Duração mediana da PFS, meses (IC 95%)	5,49 (5,32; 5,62)	7,16 (5,55; 7,43)	5,29 (3,81; 5,55)	7,46 (6,70; 9,23)
Hazard ratio estratificado* (IC 95%)	0,80 (0,69; 0,92)		0,63 (0,50; 0,80)	
Valor-p	0,0021		<0,0001	
Taxa de PFS a 12 meses, % (IC 95%)	18,67 (14,97; 22,37)	24,73 (20,60; 28,86)	17,32 (11,71; 22,93)	30,31 (23,47; 37,15)
Diferença na taxa de PFS (IC 95%)	-6,06 (-11,61; -0,52)		-12,99 (-21,84; -4,14)	
Valor-p	0,0321		0,0040	

ITT: *intent-to-treat* | PFS: sobrevivência livre de progressão | RECIST v.1.1: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, versão 1.1 | IC 95%: intervalo de confiança a 95% | Data de *cutoff*: 02/01/2019

Fonte: Adaptado de *Update Clinical Study Report* do estudo IMpassion130, Roche *data on file*, fevereiro de 2019.(59)

Figura 5 - Resultados exploratórios de SLP à data do 2º cut-off (fonte: referência 3).

Taxa e duração de resposta

A taxa de resposta objetiva (ORR) e a duração de resposta objetiva (DOR), avaliadas pelo investigador de acordo com os critérios RECIST v1.1 representaram 2 dos objetivos secundários do ensaio clínico. Estas análises foram efetuadas, tanto para a população ITT, como para o subgrupo PD-L1 positivo.

Tabela 7 - Resultados de taxa de resposta (fonte: referência 3).

Taxa e duração de resposta no estudo IMpassion130 (população ITT e subgrupo PD-L1 positivo).				
Endpoints de eficácia secundários *	População ITT		Subgrupo PD-L1 positivo	
	Placebo + nab-paclitaxel (aleatorizados) N=449	Atezolizumab + nab-paclitaxel (aleatorizados) N=450	Placebo + nab-paclitaxel (aleatorizados) N=183	Atezolizumab + nab-paclitaxel (aleatorizados) N=185
Taxa de resposta objetiva				
Respondedores, n (%)	206 (45,9%)	252 (56%)	78 (42,6%)	109 (58,9%)
IC 95% da ORR, %	41,2; 50,6	51,3; 60,6	35,4; 50,1	51,5; 66,1
Diferença %, (IC 95%)	10,1 (3,4; 16,8)		16,3 (5,7; 26,9)	
Odds ratio (IC 95%)	1,52 (1,16; 1,97) †		1,96 (1,29; 2,98) †	
Valor-p	0,002		0,002	
Respostas completas, n (%)	7 (1,6%)	32 (7,1%)	2 (1,1%)	19 (10,3%)
Respostas parciais, n (%)	199 (44,3%)	220 (48,9%)	76 (41,5%)	90 (48,6%)
Duração de resposta ‡				
Mediana, meses	5,6	7,4	5,5	8,5
IC 95% da mediana	5,5; 6,9	6,9; 9,0	3,7; 7,1	7,3; 9,7
Hazard Ratio (IC 95%)	0,78 (0,63; 0,98)		0,60 (0,43; 0,86)	
Respostas em curso à data de cutoff dos dados, n (%) ‡	52 (25,2)	78 (31,0)	19 (24,4)	39 (35,8)

* Avaliadas pelo investigador com base nos *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, versão 1.1 (RECIST v.1.1), na população com doença mensurável na baseline do estudo;

† Doentes vivos e sem progressão de doença à data do cutoff (17/04/18);

‡ Duração de resposta avaliada em doentes que apresentaram resposta objetiva;

§ Resultado não significativo com base no nível α de 0,1%;

ITT: *intent-to-treat* | Nab-paclitaxel: Paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina | IC 95%: intervalo de confiança a 95% | ORR: taxa de resposta objetiva | Data de cutoff: 17/04/2018

Fonte: Adaptado de *Clinical Study Report* do estudo IMpassion130, Roche data on file, agosto de 2018.(57)

Na população ITT, observou-se uma menor proporção de doentes com resposta no grupo placebo + nP (45,9%), face ao grupo atezolizumab + nP (56%). Contudo, esta diferença não atingiu o nível de significância estatístico pré-definido de $\alpha=0,001$. Uma proporção de 44,3% apresentou resposta parcial no grupo placebo + nP comparativamente a 48,9% no grupo atezolizumab + nP, com 1,6% do grupo placebo + nP e 7,1% do grupo atezolizumab + nP a apresentarem resposta completa.

A duração da resposta teve uma mediana de 5,6 meses no grupo placebo + nP e 7,4 meses no grupo atezolizumab + nP (HR=0,78; IC95%: 0,63 a 0,98). À data de *cut-off* dos dados (17/04/18), observou-se uma maior proporção de doentes respondedores com resposta em curso no grupo atezolizumab + nP comparativamente ao grupo placebo + nP (31% versus 25,2%, respetivamente).

No subgrupo PD-L1 positivo, observou-se uma maior proporção de doentes respondedores no grupo atezolizumab + nP comparativamente ao grupo placebo + nP (58,9% versus 42,6%, respetivamente). À semelhança da população ITT, esta diferença não atingiu o nível de significância estatístico pré-definido de $\alpha=0,001$. A maioria dos doentes respondeu parcialmente, com 41,5% no grupo placebo + nP e 48,6% no grupo atezolizumab + nP. Um total

Tecentriq (atezolizumab)

de 1,1% no grupo placebo + nP e 10,3% no grupo atezolizumab + nP apresentaram resposta completa.

A mediana da duração da resposta foi de 5,5 meses no grupo placebo + nP e 8,5 meses no grupo atezolizumab + nP, refletindo-se num HR de 0,60 (IC95%: 0,43 a 0,86), uma redução de risco maior comparativamente à observada na população ITT. Por último, à data de *cut-off*, 39 doentes (35,8%) apresentavam uma resposta em curso no grupo atezolizumab + nP comparativamente com 19 doentes (24,4%) no grupo placebo + nP.

Qualidade de vida

O impacto do tratamento com atezolizumab na qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) dos doentes com TNBC foi avaliado através dos questionários EORTC QLQ-C30 e do módulo específico para CM QLQ-BR23.

À data de *cut-off* de 17 de abril de 2018, não foram observadas diferenças do estado global de saúde/QVRS entre grupos de tratamento (HR=0,97; IC95%: 0,80 a 1,18), obtendo-se uma mediana do tempo até deterioração de 8 meses para o grupo placebo + nP e de 8,3 meses para o grupo atezolizumab + nP.

No subgrupo PD-L1, a mediana de tempo até deterioração do grupo atezolizumab + nP foi de 8,2 meses e de 6,4 meses para o grupo placebo + nP (HR=0,94; IC95%: 0,69 a 1,28).

Na análise exploratória dos *patient-reported outcomes* (PROs), os valores médios de função (física, desempenho, cognitiva, emocional e social), QVRS e sintomas relacionados com a doença e com o tratamento obtidos na *baseline* do estudo não se alteraram significativamente ao longo do tratamento nos 2 grupos de tratamento, sendo os valores dos 2 grupos de tratamento comparáveis entre si, quer na população ITT, quer no subgrupo PD-L1 positivo. Durante o ciclo 7, quando mais de 50% dos doentes ainda se encontravam em tratamento, verificou-se que todos os valores, inclusive os relacionados com os sintomas de fadiga, diarreia, náuseas e vômitos, não tiveram alterações clinicamente significativas (isto é, decréscimos de ≥ 10 pontos face à pontuação da *baseline*) e eram igualmente comparáveis entre os grupos de tratamento.

A QVRS dos doentes manteve-se estável nos dois grupos, sendo observada uma deterioração da mesma apenas após a descontinuação do tratamento.

Relativamente ao tempo até deterioração funcional (cognitiva, física e desempenho), os doentes nos 2 grupos de tratamento mantiveram a sua condição à entrada do estudo (*baseline*) durante um período semelhante.

Segurança

Taxa de eventos adversos (EA)

A análise de segurança do estudo IMpassion130 incluiu todos os doentes que receberam qualquer dose de um dos tratamentos administrados no estudo (atezolizumab, placebo ou nab-paclitaxel). Foram assim incluídos 438 doentes do grupo de tratamento com placebo + nP e 452 doentes do grupo atezolizumab + nP na população de avaliação de segurança (PAS). Para a

Tecentriq (atezolizumab)

análise de segurança, foi efetuada uma análise primária à data de *cut-off* de 17 de abril de 2018 e uma atualização dos dados observados à data de 3 de setembro de 2018.

No global, ocorreram EAs em 99,3% dos doentes no grupo de tratamento e em 97,9% no grupo controle.

Os principais EAs foram semelhantes entre os grupos e encontram-se na tabela 8. No entanto, a frequência de náusea, tosse, neutropenia, pirexia e hipotireoidismo foram pelo menos 5 pontos percentuais superiores no grupo sob atezolizumab.

Tabela 8 - Eventos adversos globais (fonte: referência 1).

Event	Atezolizumab + Nab-Paclitaxel (N=452)		Placebo + Nab-Paclitaxel (N=438)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with event (percent)</i>			
Alopecia	255 (56.4)	3 (0.7)	252 (57.5)	1 (0.2)
Nausea	208 (46.0)	5 (1.1)	167 (38.1)	8 (1.8)
Cough	112 (24.8)	0	83 (18.9)	0
Peripheral neuropathy	98 (21.7)	25 (5.5)	97 (22.1)	12 (2.7)
Neutropenia	94 (20.8)	37 (8.2)	67 (15.3)	36 (8.2)
Pyrexia	85 (18.8)	3 (0.7)	47 (10.7)	0
Hypothyroidism	62 (13.7)	0	15 (3.4)	0

A análise de segurança efetuada para os doentes do subgrupo PD-L1 positivo demonstrou um perfil de segurança consistente com os resultados observados na população global, com os resultados de incidência de EAs e EAs de especial interesse a apresentarem um padrão coerente no tipo, frequência e gravidade entre as duas populações.

Na população PD-L1+, uma proporção maior de doentes do grupo atezolizumab + nP reportou EA imunitários (57,8% vs. 36,5% do grupo placebo + nP). A proporção de doentes com EA imunitários foi semelhante entre os grupos de tratamento, exceto nos casos de *rash*, hipotireoidismo, hipertireoidismo, pneumonite e meningoencefalite, mais frequentes no grupo atezolizumab + nP. A grande maioria dos EA imunitários foi classificado como sendo de grau 1-2 de intensidade.

Relativamente aos EA de grau 3 ou 4, a sua incidência foi menor no grupo placebo + nP (40,3%) comparativamente com o grupo atezolizumab + nP (52,4%).

Os EA de grau 3 ou 4 foram reportados em 27,6% do grupo placebo + nP comparativamente a 41,1% dos doentes no grupo atezolizumab + nP. A proporção de doentes com EA imunitários de grau 3 ou 4 foi menor no grupo placebo + nP vs. atezolizumab + nP (3,9 e 5,4%, respetivamente). A proporção de doentes com EA graves foi de 17,1% e 23,2% nos grupos placebo + nP e atezolizumab + nP, respetivamente.

O abandono do tratamento devido à ocorrência de EA verificou-se em 1,7% dos doentes no grupo placebo + nP e 6,5% dos doentes no grupo atezolizumab + nP.

Relativamente à mortalidade relacionada com o medicamento no subgrupo de doentes PD - L1+, na atualização de dados de 3 de setembro de 2018, observaram-se mais mortes no grupo

Tecentriq (atezolizumab)

placebo + nP (54,7%) comparativamente ao grupo atezolizumab + nP (41,1%). Identificou-se 1 morte (0,6%) no grupo placebo + nP e 2 mortes (1,1%) no grupo atezolizumab + nP cuja causa foi um EA de grau 5 (correspondente a morte).

Revisão sistemática e análise de exequibilidade de comparação indireta submetida pelo titular de AIM^{3,4,5}

Desenho de estudo

O titular de AIM submeteu uma revisão sistemática (RS) e análise de exequibilidade de meta-análise em rede (NMA), que tinha como objetivo permitir potenciais comparações entre atezolizumab + nab-paclitaxel com outros comparadores relevantes (incluindo docetaxel, paclitaxel e antraciclina) no tratamento de doentes com cancro da mama triplo negativo localmente avançado ou metastático PD-L1+.

Métodos

A revisão sistemática incluiu uma pesquisa nas bases electrónicas MEDLINE, Medline®Epub Ahead of Print (In-Process & Other Non-Indexed Citations), Embase, e a Cochrane library, originalmente a 27 de Julho de 2018, tendo sido atualizada a 24 de março de 2020.

Foram realizadas pesquisas adicionais em bases de dados de conferências da área de oncologia, sites de agências de Avaliação de Tecnologias de Saúde e na International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

Foram ainda pesquisadas as listas de referências dos artigos encontrados.

A pesquisa e selecção de artigos foram realizadas por dois investigadores de forma independente, sendo as discrepâncias resolvidas por um terceiro.

Os critérios de inclusão da RS encontram-se na tabela abaixo.

Tecentriq (atezolizumab)

Tabela 9 - Critérios de inclusão e exclusão da RS (fonte: referência 4).

Criteria	Inclusion criteria
Population	<p>The primary population of interest was aligned with patients enrolled in the IMpassion130 and 131 studies, namely adult patients (≥ 18 years) with metastatic or locally advanced, histologically documented TNBC who have received no prior chemotherapy or targeted systemic therapy.</p> <p>However, the population of interest for the SR was extended to include patients with locally advanced/metastatic HER2-negative breast cancer, receiving treatment in the first-line setting (any study not reporting the proportion of patients with TNBC was tagged and excluded from the SR).</p>
Intervention	<p>Roche compiled a list of relevant comparators based on those defined by the Portuguese health authority.</p> <p>The investigational medicinal products of interest was:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab <p>Additional interventions of interest included the following, either as single agents or as combination therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel • Nab-paclitaxel • Docetaxel • Anthracycline <ul style="list-style-type: none"> ○ Doxorubicin or (Pegylated) liposomal doxorubicin ○ Epirubicin <p>Regimens including an intervention of interest in combination with other chemotherapies were of interest, e.g.</p> <ul style="list-style-type: none"> • FAC or AC (cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil) • FEC or EC (Fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide) • GT (gemcitabine/paclitaxel)
Outcomes	<p><i>Efficacy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival (OS) • Progression-free survival (PFS) • Time to progression (TTP) • Duration of response (DOR)

Criteria	Inclusion criteria
	<ul style="list-style-type: none"> Response rates (complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD)) Objective response rate (ORR) Disease control rate (DCR) Duration of treatment and duration of treatment beyond progression <p><i>Safety</i></p> <ul style="list-style-type: none"> All-grade treatment related adverse events (AE) Treatment related Grade 3 or 4 AEs Treatment related serious AEs Tolerability: Dose reductions and interruptions, discontinuation (any reason), discontinuation (due to AEs) <p><i>HRQoL</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Details of health-related quality of life (HRQoL) and patient reported outcome (PRO) measures administered as part of clinical trials were captured.
Study design	<ul style="list-style-type: none"> Prospective RCTs (phase 2-4) with active or placebo or BSC controls with no restriction on blinding
Territory of interest	No restriction
Date of publication	No restriction
Language of publication	No restriction. The primary focus was English language publications or non-English language publications with an English abstract.

Abbreviations: AE, adverse event; RCT, randomised controlled trial; SR, systematic review; TNBC, triple negative breast cancer.

O risco de viés dos estudos foi classificado de acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane.

A análise de exequibilidade foi conduzida em 3 etapas, começando por mapear a explorar a conectividade dos ensaios relevantes encontrados na RS.

Este passo foi seguido de uma avaliação da heterogeneidade dos ensaios incluídos na rede de evidência *best-case scenario*.

Finalmente, foram geradas redes específicas para cada *outcome*.

Resultados

A pesquisa identificou um total de 7,316 artigos. Após remoção de duplicados, rastreamento de títulos e resumos e eventual publicação completa, num processo por fases, foram incluídas 23 referências.

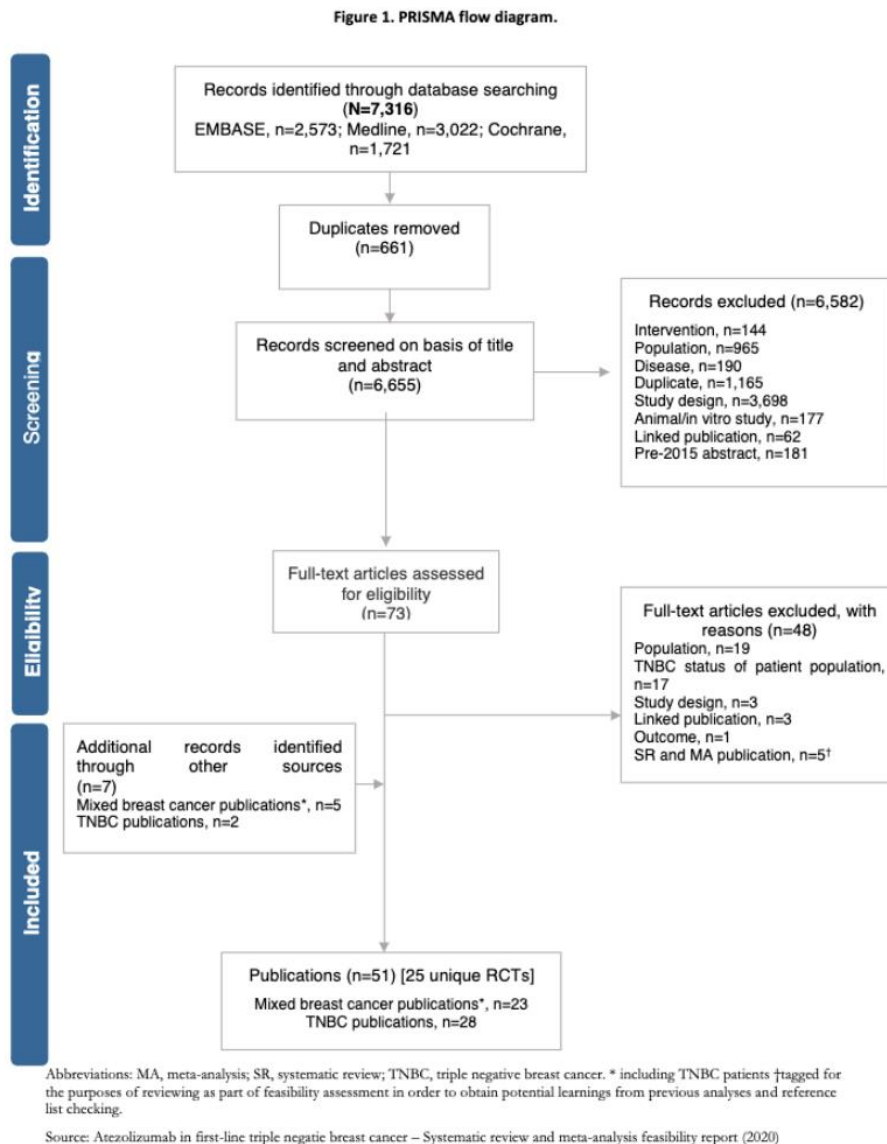


Figura 6 - Fluxograma da RS (fonte: referência 3).

As pesquisas adicionais identificaram mais 7 publicações relevantes.

Um total de 22 ensaios (em 32 publicações) cumpriam os critérios de inclusão e exclusão.

A atualização da RS realizada em março de 2020 identificou um total de 2058 artigos, sendo 3 considerados relevantes e que não constavam da pesquisa anterior.

Isto resultou da inclusão de 25 ensaios que cumpriam critérios de inclusão e exclusão.

Dos 25 ensaios, 14 foram considerados ‘estudos mistos’, pois foram realizados em doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático que incluíam uma proporção de doentes com cancros triplo-negativos; 11 ensaios foram realizados em populações exclusivamente TNBC.

Tecentriq (atezolizumab)

A rede de evidência *best-case scenario* permitia apenas a comparação indireta entre atezolizumab + nab-paclitaxel and docetaxel, através do ensaio IMpassion130 e do ensaio JapicCTI-090921.

A: IMpassion130 network

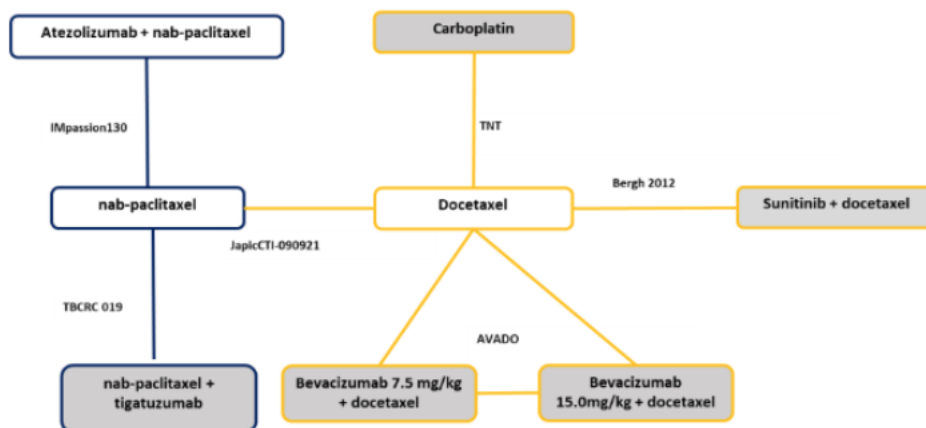


Figura 7 - Rede de evidência best-case scenario (fonte: referência 3).

Contudo, o segundo ensaio tem apenas uma pequena proporção de doentes TNBC e não reporta medidas de incerteza relacionadas com as curvas de sobrevivência. Além disso, as características dos doentes deste subgrupo não foram reportadas em separado, e não seria por isso possível avaliar o grau de heterogeneidade entre as populações dos estudos da comparação indireta.

Por isso, a rede *best-case scenario* não foi utilizada para realizar abordagens *standard* de comparações indirectas.

O titular de AIM utilizou um método não convencional (modelos por *splines* polinomiais e exponenciais utilizando critérios de informação Bayesianos e Akaike) para gerar uma evidência comparativa com os comparadores de interesse (docetaxel e paclitaxel). No entanto, este método não está validado como um método adequado de comparações indirectas pela CE-CATS, além de que depende da premissa da proporcionalidade de riscos, que foi rejeitada para os dois *outcomes* analisados, pelo que esta análise não foi considerada adequada para a tomada de decisão.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global (outcome crítico)

Na 2ª análise interina da SG, na população global (ITT) ocorreu um maior número de óbitos no grupo placebo + nP (61,9%) face ao grupo atezolizumab + nP (56,5%). No entanto, estes dados refletem-se num HR estratificado de 0,86 (IC 95%: 0,69 a 1,02), não alcançado o valor estipulado para ser considerado estatisticamente significativo.

À semelhança do ocorrido na 1ª análise interina da SG, e de acordo com o protocolo, devido à falta de significância estatística na população ITT, não se procedeu à análise formal do subgrupo PD-L1 positivo. Para o subgrupo PD-L1, refletindo a tendência da população ITT, ocorreu um maior número de óbitos no grupo placebo + nP (59,8%) comparativamente ao grupo atezolizumab + nP (50,8%).

Sobrevivência livre de progressão (outcome importante)

Relativamente à população ITT, a mediana da SLP foi de 5,49 meses (IC95%: 5,32 a 5,59) no grupo placebo + nP, comparativamente a 7,16 meses (IC95%: 5,59 a 7,46) no grupo atezolizumab + nP, com um HR estratificado de 0,80 (IC95%: 0,69 a 0,92).

No subgrupo PD-L1, observou-se superioridade estatística do atezolizumab, com uma mediana da SLP foi de 4,96 meses (IC95%: 3,81 a 5,55) no grupo placebo + nP e de 7,46 meses (IC95%: 6,70 a 9,23) no grupo atezolizumab + nP (HR: 0,62; IC95%: 0,49 a 0,78). Quanto à taxa de SLP aos 12 meses, esta foi de 16,37% do grupo placebo + nP (IC95%: 10,78 a 21,97) comparativamente a 29,14% no grupo atezolizumab + nP (IC95%: 22,19 a 36,10), com uma diferença de -12,77 pontos percentuais (-21,70 a -3,85).

Qualidade de vida (outcome crítico)

À data de cut-off de 17 de abril de 2018, não foram observadas diferenças do estado global de saúde/QVRS entre grupos de tratamento (HR=0,97; IC95%: 0,80 a 1,18), obtendo-se uma mediana do tempo até deterioração de 8 meses para o grupo placebo + nP e de 8,3 meses para o grupo atezolizumab + nP.

Na análise exploratória dos patient-reported outcomes (PROs), os valores médios de função (física, desempenho, cognitiva, emocional e social), QVRS e sintomas relacionados com a doença e com o tratamento obtidos na baseline do estudo não se alteraram significativamente ao longo do tratamento nos 2 grupos de tratamento, sendo os valores dos 2 grupos de tratamento comparáveis entre si, quer na população ITT, quer no subgrupo PD-L1 positivo.

Taxa de resposta (outcome importante)

Na população ITT, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na proporção de doentes com resposta no grupo placebo + nP (45,9%), face ao grupo atezolizumab + nP (56%).

No subgrupo PD-L1 positivo, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na proporção de doentes respondedores no grupo atezolizumab + nP comparativamente ao grupo placebo + nP (58,9% versus 42,6%, respetivamente).

Taxa de eventos adversos (outcome importante)

No global, ocorreram EAs em 99,3% dos doentes no grupo de tratamento e em 97,9% no grupo controlo. No entanto, a frequência de náusea, tosse, neutropenia, pirexia e hipotireoidismo foram pelo menos 5 pontos percentuais superiores no grupo sob atezolizumab.

Taxa de eventos adversos grau 3-4 (outcome crítico)

Relativamente aos EA de grau 3 ou 4, a sua incidência foi menor no grupo placebo + nP (40,3%) comparativamente com o grupo atezolizumab + nP (52,4%).

Taxa de abandono da terapêutica (outcome crítico)

O abandono do tratamento devido à ocorrência de EA foi superior nos doentes no grupo atezolizumab + nP (6,5%) do que nos doentes no grupo placebo + nP (1,7%).

Mortalidade relacionada com a terapêutica (outcome crítico)

Relativamente à mortalidade relacionada com o medicamento no subgrupo de doentes PD - L1+, na atualização de dados de 3 de setembro de 2018, observaram-se mais mortes no grupo placebo + nP (54,7%) comparativamente ao grupo atezolizumab + nP (41,1%).

Identificou-se 1 morte (0,6%) no grupo placebo + nP e 2 mortes (1,1%) no grupo atezolizumab + nP cuja causa foi um EA de grau 5 (correspondente a morte).

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés do ensaio incluído de acordo com a Cochrane's Risk of bias tool. Classificou-se ainda a qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE.

Tabela 10 - Avaliação do risco de viés do ensaio IMpassion130.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
IMpassion130	Sim	Sim	Sim	Sim	Não claro	Sim

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

Tecentriq (atezolizumab)

Outcomes	Risco de viés	Inconsistência	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
Sobrevivência global	Não grave ^(a)	NA	Grave ^(b)	Grave ^(c)	Baixa	Crítico - 9	1
Sobrevivência livre de progressão	Não grave ^(a)	NA	Grave ^(b)	Não grave	Moderada	Importante - 6	1
Qualidade de vida	Não grave ^(a)	NA	Grave ^(b)	Grave ^(c)	Baixa	Crítico - 9	1
Taxa de resposta	Não grave ^(a)	NA	Grave ^(b)	Não grave	Moderada	Importante - 6	1
Nº de eventos adversos	Não grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(d)	Baixa	Importante - 6	1
Nº eventos adversos graves	Não grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(d)	Baixa	Crítico - 7	1
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Não grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(d)	Baixa	Crítico - 8	1
Mortalidade relacionada com tratamento	Não grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(d)	Baixa	Crítico - 9	1

(a) ver tabela de risco de viés; (b) a população de decisão corresponde apenas ao subgrupo PD-L1+; (c) não atinge significância estatística (d) reduzido número de eventos

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Na perspetiva da avaliação, a evidência relevante para a avaliação comparativa seria o estudo IMpassion130 e a comparação indireta submetida pelo titular de AIM3,4, uma vez que ambos forneceriam evidência comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial de avaliação.

No entanto, a análise de exequibilidade da NMA demonstrou que a rede best-case scenario não era adequada para realizar abordagens standard de comparações indirectas. O titular de AIM utilizou um método não convencional (modelos por splines polinomiais e exponenciais utilizando critérios de informação Bayesianos e Akaike) para gerar uma evidência comparativa com os comparadores de interesse (docetaxel e paclitaxel). Este método não está validado como um método adequado de comparações indirectas, além de que depende da premissa da proporcionalidade de riscos, que foi rejeitada para os dois outcomes analisados, pelo que esta análise não foi considerada adequada para a tomada de decisão.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foram considerados os resultados do estudo IMpassion130, que são sugestivos de comparabilidade face ao comparador paclitaxel, já que o estudo não demonstra diferenças estatisticamente significativas em relação aos outcomes críticos sobrevivência global e qualidade de vida, e apresenta inferioridade nos outcomes críticos eventos adversos graus 3-4 e taxa de abandono da terapêutica por toxicidade.

Como tal, não foi recomendado o financiamento do fármaco.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- O estudo IMPassion130, na 2ª análise interina da SG, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo placebo + nP e grupo atezolizumab + nP. À semelhança do ocorrido na 1ª análise interina da SG, e de acordo com o protocolo, devido à falta de significância estatística na população ITT, não se procedeu à análise formal do subgrupo PD-L1 positivo.
- Não foram observadas diferenças do estado global de saúde/QVRS entre grupos de tratamento (HR=0,97; IC95%: 0,80 a 1,18). Na análise exploratória dos *patient-reported outcomes* (PROs), os valores médios de função, QVRS e sintomas relacionados com a doença e com o tratamento obtidos na *baseline* do estudo não se alteraram significativamente ao longo do tratamento nos 2 grupos de tratamento, sendo os valores dos 2 grupos de tratamento comparáveis entre si, quer na população ITT, quer no subgrupo PD-L1 positivo.
- Na população ITT, bem como no subgrupo PD-L1 positivo, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na proporção de doentes com resposta no grupo placebo + nP, face ao grupo atezolizumab + nP.
- No subgrupo PD-L1, observou-se superioridade estatística do atezolizumab, com uma mediana da SLP foi de 4,96 meses (IC95%: 3,81 a 5,55) no grupo placebo + nP e de 7,46 meses (IC95%: 6,70 a 9,23) no grupo atezolizumab + nP (HR: 0,62; IC95%: 0,49 a 0,78).
- Relativamente aos EA de grau 3 ou 4, a sua incidência foi menor no grupo placebo + nP (40,3%) comparativamente com o grupo atezolizumab + nP (52,4%).
- O abandono do tratamento devido à ocorrência de EA foi superior nos doentes no grupo atezolizumab + nP (6,5%) do que nos doentes no grupo placebo + nP (1,7%).

11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional de atezolizumab em associação com o nabpaclitaxel, na indicação: tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo (TNBC) localmente avançado irresssecável ou metastático cujos tumores tenham expressão PD-L1 $\geq 1\%$ e não tenham recebido previamente quimioterapia para doença metastática.

Na perspetiva da avaliação, a evidência relevante para a avaliação comparativa seria o estudo IMPassion130^{1,2} e a comparação indireta submetida pelo titular de AIM^{3,4}, uma vez que ambos forneceriam evidência comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial de avaliação.

No entanto, a análise de exequibilidade da NMA demonstrou que a rede *best-case scenario* não era adequada para realizar abordagens *standard* de comparações indirectas. O titular de AIM utilizou um método não convencional (modelos por *splines* polinomiais e exponenciais utilizando critérios de informação Bayesianos e Akaike) para gerar uma evidência comparativa com os comparadores de interesse (docetaxel e paclitaxel). Este método não está validado como um método adequado de comparações indirectas, além de que depende da premissa da proporcionalidade de riscos, que foi rejeitada para os dois *outcomes* analisados, pelo que esta análise não foi considerada adequada para a tomada de decisão.

Foram considerados os resultados do estudo IMpassion130, que são sugestivos de não superioridade face ao comparador paclitaxel, já que o estudo não demonstra diferenças estatisticamente significativas em relação aos *outcomes* críticos sobrevivência global e qualidade de vida, e apresenta inferioridade nos *outcomes* críticos eventos adversos graus 3-4 e taxa de abandono da terapêutica por toxicidade.

Como tal, não foi recomendado o financiamento do fármaco.

12. Referências bibliográficas

1. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2108–21.
2. IMpassion 130. Clinical Study Report
3. Dossier de Valor Terapêutico Acrescentado submetido pelo titular de AIM.
4. Mtech Acess Limited. ATEZOLIZUMAB IN FIRST-LINE TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER - Systematic review and meta-analysisfeasibility report. May 2020