

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB)

Tecentriq, em combinação com bevacizumab, é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável que não receberam tratamento sistémico prévio.

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

06/04/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/03/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): atezolizumab

Nome do medicamento: Tecentriq

Apresentação: 1 frasco para injetáveis contendo 20 ml de concentrado para solução para perfusão doseado a 1200 mg/20 ml, nº registo 5728217

Titular da AIM: Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Tecentriq, em combinação com bevacizumab, é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável que não receberam tratamento sistémico prévio.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tecentriq (atezolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público, em combinação com bevacizumab, para o tratamento de doentes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável que não receberam tratamento sistémico prévio.

Face ao comparador sorafenib o medicamento apresentou resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado major; face ao comparador lenvatinib o medicamento apresentou resultados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Tecentriq (DCI 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 não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tipo histológico mais frequente de cancro primário do fígado, correspondendo a 90% de todos os casos.

O risco de doença é superior para os homens e aumenta com a idade. Os fatores de risco conhecidos caracterizam-se por infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC), portador de Hepatite B, hemocromatose hereditária, exposição a aflatoxinas e consumo de álcool. Com efeito, o CHC corresponde a uma complicação de doença crónica do fígado, desenvolvendo-se habitualmente pela evolução da cirrose relacionada com diferentes etiologias.

Possui uma distribuição variável consoante a área geográfica, a idade e o género, sendo esta variabilidade determinada por fatores etiológicos específicos. As incidências mais elevadas são observadas na Ásia (com cerca de 50% dos casos na China) e África, onde a exposição a vírus da hepatite B e exposição a aflatoxinas são as etiologias mais frequentes.

Globalmente, a infeção por vírus da hepatite C é o fator de risco mais importante. Na Europa e América do Norte, a hepatite C, consumo crónico de álcool e síndrome metabólico (obesidade, diabetes e HTA) são os fatores de risco mais frequentes para CHC.

A idade média de apresentação do CHC situa-se entre os 50 e 60 anos. A incidência e taxa de mortalidade têm aumentado, com um número de mortes por ano, praticamente idêntico à sua incidência em todo o mundo, o que realça a agressividade da doença.

O tratamento de eleição para o CHC é a cirurgia, com uma sobrevivência global de cerca de 50% aos 5 anos. O transplante hepático é recomendado para doentes com CHC precoce não elegíveis para ressecção (tumores multifocais, fígado cirrótico com disfunção hepática). Relativamente a outras

terapêuticas locais, existem a ablação por radiofrequência, quimioembolização transarterial e radioembolização.

A recorrência do CHC ocorre em 70-80% dos casos após ressecção potencialmente curativa ou ablação, sendo o tempo para a recorrência um importante fator prognóstico. Habitualmente, a recorrência precoce (até 2 anos após ressecção) representa 70% das recorrências e acredita-se que corresponda à disseminação de metástases intra-hepáticas pré-existentes (relacionadas com agressividade do tumor primário, invasão vascular, níveis de alfafetoproteína). As recorrências tardias (> 2 anos após cirurgia) parecem relacionar-se com tumores “de novo” relacionados com doença de base como fatores de risco para hepatocarcinogénese.

O desafio do tratamento do CHC prende-se também com a doença hepática de base, sendo que neste caso, mais do que o volume tumoral, há que ter em conta a *performance status* do doente e a disfunção hepática causada pela doença de base.

A evolução da doença associa-se a características específicas, habitualmente muito incapacitantes e com forte impacto no doente e agregado familiar, caracterizada entre outros, por internamentos repetidos, alterações mentais (encefalopatia), ascite, hemorragia digestiva, infeções e caquexia. O peso da doença reflete-se não só no doente, mas nos cuidadores e nos recursos que se torna necessário mobilizar.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ligando de morte celular programada 1 (PD-L1) pode expressar-se em células tumorais e/ou células imunitárias que infiltram o tumor, e pode contribuir para a inibição da resposta imunitária antitumoral no microambiente do tumor. A ligação do PD-L1 aos recetores PD-1 e B7.1 encontrada nas células T e células apresentadoras de antígenos suprime a atividade citotóxica das células T, a proliferação de células T e a produção de citocinas. 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. Atezolizumab poupa a interação PD-1/PD-L2 permitindo a continuação do sinal inibitório mediado pelo PD-1/PD-L2.

O bevacizumab liga-se ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), o principal fator envolvido na vasculogénese e na angiogénese, inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus recetores, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), na superfície das células endoteliais. A neutralização da atividade biológica do VEGF regride a vascularização tumoral, normaliza a vasculatura remanescente do tumor e inibe a formação de novos vasos, inibindo assim o crescimento tumoral.

As diferentes modalidades terapêuticas utilizadas: cirurgia, transplante, termo-embolização e terapêutica sistémica com sorafenib e lenvatinib dependem do estadio da doença, sendo a terapêutica sistémica utilizada para estadios avançados.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

Indicação/subpopulação	Comparador	Justificação da seleção
Doentes com carcinoma hepatocelular avançado ou <u>irressecável</u> não previamente tratados	<u>Sorafenib</u> <u>Lenvatinib</u>	O comparador corresponde ao <i>standard of care</i> para tratamento de 1ª linha nesta população.

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

Tabela 2 - *Outcomes* e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência Global	9	crítico
Sobrevivência livre de Progressão	6	importante
Taxa de resposta	5	importante
Avaliação da qualidade de vida	8	crítico
Nº de eventos adversos	6	importante
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	7	crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	crítico
Taxa de abandono do estudo por toxicidade	8	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudo IMBrave

Desenho do estudo

Ensaio clínico multicêntrico de fase III, sem ocultação, aleatorizado, que pretendeu avaliar a eficácia e a segurança da combinação atezolizumab + bevacizumab *versus* sorafenib no tratamento de doentes adultos com o diagnóstico de carcinoma hepatocelular irrissecável ou localmente avançado, não submetidos a terapêutica prévia.

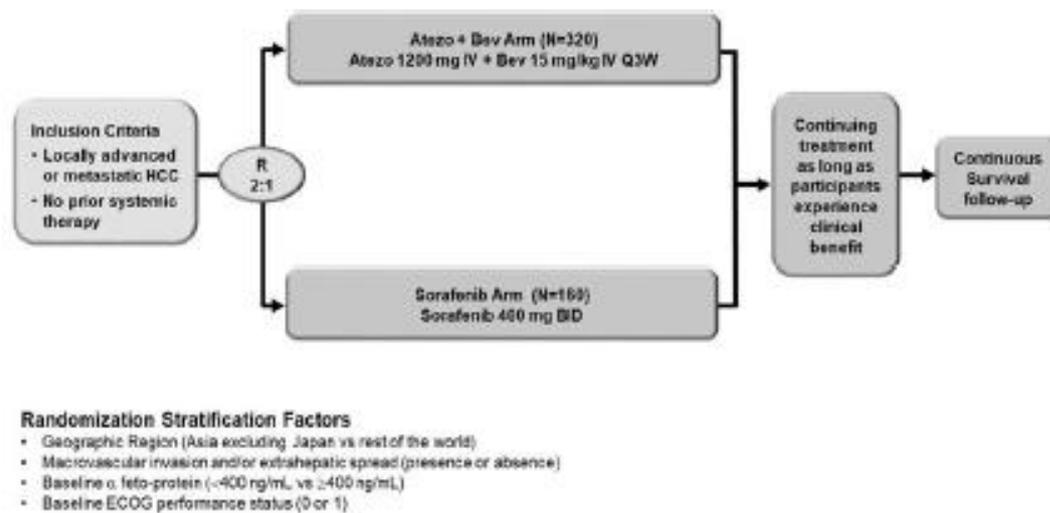


Figura 1 - Desenho do estudo (fonte: referência 1).

Critérios de inclusão e exclusão

Os doentes foram considerados elegíveis se tivessem:

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Diagnóstico confirmado de CHC metastático ou irresssecável (ou ambos) por análise histológica ou citológica ou apresentação clínica correspondente, de acordo com os critérios da AASLD, para doentes com cirrose hepática; os doentes com cirrose necessitavam de confirmação histológica;
- Não ter recebido terapêutica sistémica prévia para o tratamento do CHC;
- Doença mensurável, pelo menos uma lesão não tratada, por critérios RECIST;
- Sem indicação para terapêutica curativa, cirúrgica ou locorregional, ou progressão após a mesma;
- Performance status ECOG de 0 ou 1, até 7 dias antes da randomização;
- Classificação A na escala de função hepática Child-Pugh, até 7 dias antes da randomização;
- Função orgânica e hematológica adequada até 7 dias antes da randomização:
 - Níveis de bilirrubina sérica $\leq 3x$ limite superior do normal (LSN);

- Níveis de albumina sérica $\geq 2,8$ g/dl sem transfusão;
- Em doentes não submetidos a terapêutica anticoagulante: INR ou APTT $\leq 2 \times$ LSN;
- *Screening* obrigatório de serologias virais VHB e VHC.
- Para os doentes com Hepatite B ativa:
 - DNA VHB ≤ 500 UI/ml, obtido até 28 dias antes do início do estudo;
 - Tratamento anti-VHB (ex: entecavir) por um mínimo de 14 dias prévios à entrada no estudo, e durante todo o estudo.

Foram excluídos do ensaio doentes que apresentassem:

- Diagnóstico de outra neoplasia nos últimos 5 anos, com exceção de carcinoma do colo do útero in situ, carcinoma cutâneo não melanoma, cancro da próstata localizado, cancro uterino estadio I, carcinoma da mama in situ, adequadamente tratados;
- CHC fibrolamelar, sarcomatóide ou CHC misto com colangiocarcinoma;
- Ascite moderada a grave;
- História de encefalopatia hepática;
- Co – infecção VHB e VHC. Doentes com história de infecção VHC negativas para RNA VHC por PCR são considerados como não infetados;
- Transplante de órgão ou de células estaminais prévio;
- História de reação anafilática severa a anticorpos humanizados ou proteínas de fusão, ou hipersensibilidade a algum componente de atezolizumab ou bevacizumab;
- Tratamento com indutores CYP3A4 no intervalo de 14 dias prévios ao início do estudo;
- História de doença autoimune;
- Co-infecção pelos vírus da hepatite B e C;
- Varizes esofágicas ou gástricas não tratadas ou com tratamento incompleto, com hemorragia ou elevado risco de hemorragia. Os doentes deverão ter sido submetidos a esofagogastroduodenoscopia até 6 meses antes da inclusão no estudo, sendo que todas as varizes deverão ser avaliadas e tratadas de acordo com protocolos locais, antes da randomização.

- Episódio prévio de hemorragia com ponto de partida em varizes gástricas e/ou esofágicas ≤ 6 meses antes da entrada no estudo.

Aleatorização e ocultação

Os doentes foram aleatorizados na proporção de 2:1 para um dos grupos de tratamento:

- Atezolizumab + Bevacizumab (1200 mg iv + 15mg/Kg cada 3 semanas)
- Sorafenib 400 mg po, duas vezes ao dia, continuamente.

A aleatorização foi estratificada de acordo com a região geográfica (Ásia excluindo Japão Vs. restantes países), invasão macrovascular ou doença invasiva extrahepática (presença/ausência), nível basal de alfa-fetoproteína (<400 vs. ≥ 400 ng/ml) e status de *performance* ECOG (0 Vs. 1). A aleatorização foi realizada em blocos permutados, através de um sistema interativo de resposta por voz ou *web*.

Procedimentos

Os doentes continuaram o tratamento até perda de benefício clínico ou toxicidade inaceitável.

Neste estudo, não foram permitidas modificações de dose para o atezolizumab e bevacizumab, embora o tratamento pudesse ser suspenso para permitir recuperação de toxicidades. Nesses casos, poderia ser continuado um dos fármacos em monoterapia, caso o investigador considerasse que existia benefício clínico.

Foram permitidas modificações de dose de sorafenib.

A avaliação da doença incluiu avaliação imagiológica por ressonância magnética ou tomografia computadorizada, na *baseline* e a cada 6 semanas até à semana 54, e depois de 9 em 9 semanas até ao final do estudo.

Os eventos adversos foram categorizados com recurso à versão 4.0 do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Outcomes

Os *co-endpoints* primários foram:

- Sobrevivência Global (SG): definida como o tempo desde a aleatorização até à morte qualquer que seja a causa;
- Sobrevivência Livre de Progressão (SLP): definida como o tempo desde a aleatorização até à progressão de doença, avaliada por um comité de revisão independente, de acordo com o RECIST v1.1.

Os *endpoints secundários* foram:

- Taxa de resposta objetiva (ORR; percentagem de doentes com resposta parcial ou completa);
- Duração da resposta (tempo desde a primeira resposta parcial ou completa até progressão da doença ou morte);
- Avaliação da Qualidade de Vida (QV): tempo até deterioração da QV (TTD), capacidade física e capacidade funcional, avaliada pelo questionário *EORTC QLQ-C30* (definido como uma redução de 10 ou mais pontos na pontuação de cada domínio, mantida por duas avaliações consecutivas ou numa avaliação seguida de morte do doente nas três semanas seguintes) e de sintomas, avaliados pelos questionários *EORTC QLQ-C30* e *EORTC QLQ-HCC18*.

Os *endpoints* exploratórios foram a TTD nas subescalas seguintes de *EORTC QLQ-C30* e *EORTC QLQ-HCC18*, para avaliação de anorexia, diarreia, fadiga, dor e icterícia.

A avaliação da resposta foi realizada pelo investigador e por um comité de revisão independente utilizando os critérios RECIST v1.1. Foi ainda realizada uma análise de sensibilidade pelo comité de revisão independente utilizando a versão dos critérios RECIST especificamente modificada para o CHC (*mRECIST*).

Análise estatística

Foi estimado um tamanho amostral de 480 doentes (312 mortes) para obter um poder de 80% para detetar um *hazard ratio* (HR) de 0,71 favorecendo o atezolizumab-bevacizumab usando um teste de log-rank com um nível de significância de 0,048 (*two-sided*). O nível de significância (*two-sided*) para avaliar a SLP foi de 0,002. A taxa de erro tipo I foi controlada através de uma abordagem gráfica.

Foram planeadas 1 análise de SLP, duas análises interinas e uma análise final de SG. A análise primária seria conduzida após 308 eventos de SLP, ao mesmo tempo que a primeira análise interina de SG.

Em agosto de 2019, um total de 306 eventos de SLP ocorreu, pelo que se realizou a primeira análise interina com um nível de significância *two-sided* de 0,0033.

A eficácia foi avaliada na população por intenção de tratar (ITT).

A comparação entre Atezo+Beva e sorafenib para os objetivos primários foram estratificados por *long-rank test*, mediana de tempo até ao evento estimada pela metodologia *Kaplan-Meier* e HRs pelo modelo proporcional Cox.

A análise de segurança incluiu todos os doentes que receberam pelo menos 1 dose de tratamento.

Resultados

Entre março de 2018 e janeiro de 2019, um total de 501 doentes de 17 países foram aleatorizados para o tratamento com atezolizumab-bevacizumab (336 doentes) ou sorafenib (165 doentes).

Na primeira análise interina de SG/análise primária de SLP, cujo cutoff foi a 29 de agosto de 2019, a duração mediana do seguimento era de 8,6 meses.

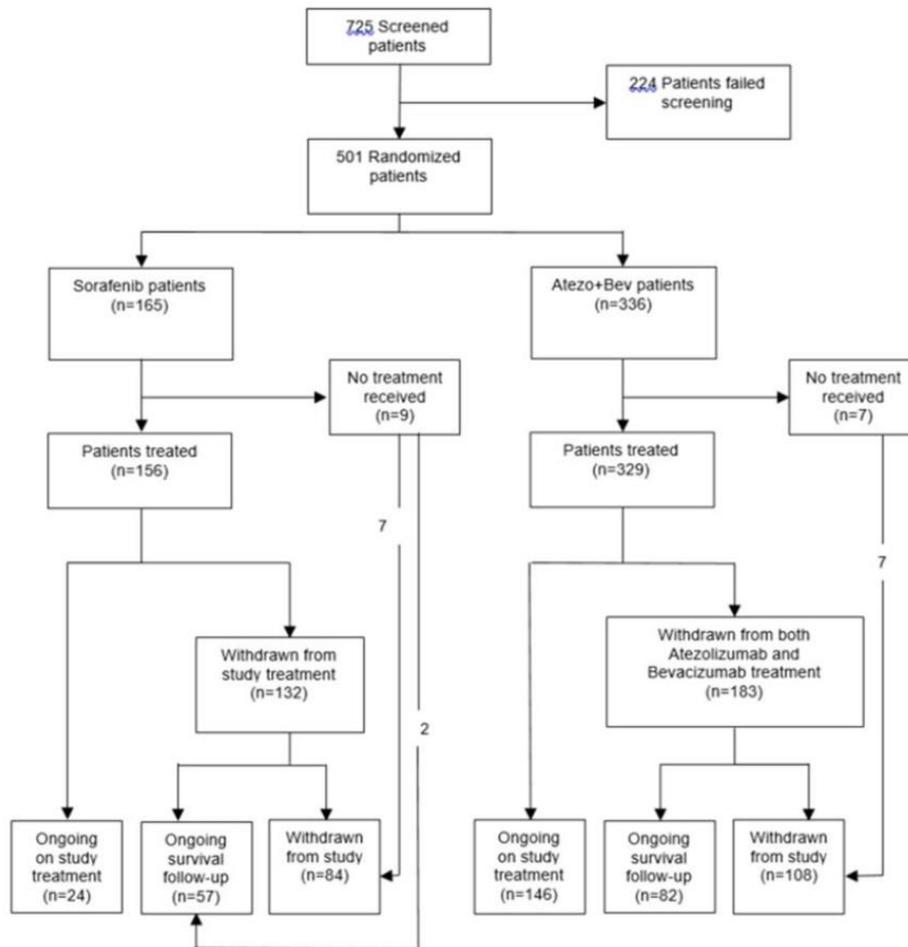


Figura 2 - Fluxograma dos participantes (fonte: referência 1).

Características basais

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

Tabela 3 - Características basais dos participantes (fonte: referência 2).

Table 1. Patient Characteristics at Baseline.*		
Variable	Atezolizumab–Bevacizumab (N = 336)	Sorafenib (N = 165)
Median age (IQR) — yr	64 (56–71)	66 (59–71)
Male sex — no. (%)	277 (82)	137 (83)
Geographic region — no. (%)		
Asia, excluding Japan	133 (40)	68 (41)
Rest of the world†	203 (60)	97 (59)
ECOG performance status score — no. (%)‡		
0	209 (62)	103 (62)
1	127 (38)	62 (38)
Child–Pugh classification — no./total no. (%)§		
A5	239/333 (72)	121/165 (73)
A6	94/333 (28)	44/165 (27)
Barcelona Clinic liver cancer stage — no. (%)¶		
A	8 (2)	6 (4)
B	52 (15)	26 (16)
C	276 (82)	133 (81)
Alpha-fetoprotein ≥400 ng per milliliter — no. (%)	126 (38)	61 (37)
Presence of macrovascular invasion, extrahepatic spread, or both — no. (%)	258 (77)	120 (73)
Macrovascular invasion	129 (38)	71 (43)
Extrahepatic spread	212 (63)	93 (56)
Varices — no. (%)		
Present at baseline	88 (26)	43 (26)
Treated at baseline	36 (11)	23 (14)
Cause of hepatocellular carcinoma — no. (%)		
Hepatitis B	164 (49)	76 (46)
Hepatitis C	72 (21)	36 (22)
Nonviral	100 (30)	53 (32)
Prior local therapy for hepatocellular carcinoma — no. (%)	161 (48)	85 (52)

* Percentages may not total 100 because of rounding. IQR denotes interquartile range.

† The rest of the world includes the United States, Australia, New Zealand, and Japan.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scores range from 0 to 5, with higher numbers reflecting greater disability.

§ The Child–Pugh liver function scale is a three-category scale (A, with scores of 5 or 6, indicating good hepatic function; B, with scores of 7 to 9, indicating moderately impaired hepatic function; or C, with scores of 10 to 15, indicating advanced hepatic dysfunction). Classification is determined by scoring according to the presence and severity of five clinical measures of liver disease (encephalopathy, ascites, bilirubin levels, albumin levels, and prolonged prothrombin time). Data shown reflect patients in Class A with scores of 5 or 6 and thus good hepatic function. Precise numeric scores for two patients in the atezolizumab–bevacizumab group who were in Class A on the Child–Pugh scale were not available. Data are not included for one patient in the atezolizumab–bevacizumab group whose classification was B7.

¶ The Barcelona Clinic liver cancer staging system ranks hepatocellular carcinoma in 5 stages, beginning at 0 (very early stage) and progressing from A (early stage) to D (terminal stage).

|| Nonviral causes include alcohol, other, and unknown non-hepatitis B and C causes.

Eficácia

Sobrevivência Global

À data da primeira análise interina de SG, tinham ocorrido 96 mortes (28,6%) no braço Atezo+Beva e 65 (39,4%) no braço sorafenib.

O tratamento com Atezo+Beva resultou numa redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante do risco de morte, por comparação com o tratamento com sorafenib (HR= 0,58; intervalo de confiança a 95% [IC95%]: 0,42 a 0,79; valor-p<0,001), tendo sido atingido o indicador primário de eficácia na primeira análise de SG.

A SG mediana não foi atingida no braço Atezo+Beva e foi de 13,24 meses no braço sorafenib.

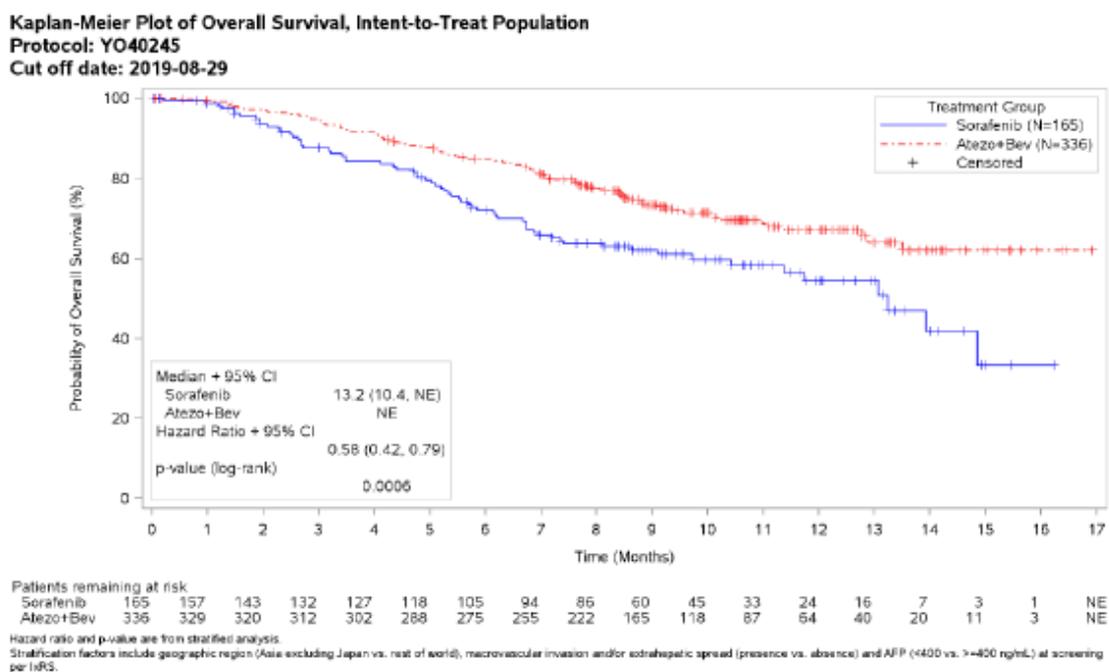


Figura 3 - Sobrevivência global - 1ª análise interina (fonte: referência 1).

Tabela 4 - Resultados da primeira análise interina (fonte: referência 1)

	Sorafenib N = 165	Atezo+Bev N = 336
Co-Primary Endpoints		
Overall Survival		
No. (%) of patients with event	65 (39.4%)	96 (28.6%)
Median, months	13.24	NE
95% CI	(10.41, NE)	NE
Stratified hazard ratio (95% CI) *	0.58 (0.42, 0.79)	
p-value (log-rank)	0.0006	
6-month OS (%)	72.2%	84.8%
IRF-Assessed PFS per RECIST v1.1		
No. (%) of patients with event	109 (66.1%)	197 (58.6%)
Median, months	4.27	6.83
95% CI	(3.98, 5.55)	(5.75, 8.28)
Stratified hazard ratio (95% CI) *	0.59 (0.47, 0.76)	
p-value (log-rank)	<0.0001	
6-month PFS (%)	37.2%	54.5%

Sobrevivência Livre de Progressão (SLP)

Relativamente à análise primária de SLP, um total de 197 doentes (58,6%) sob Atezo+Beva apresentou progressão da doença ou morte, por comparação com 109 doentes (66,1%) no braço sorafenib, tendo assim sido atingido igualmente o indicador de eficácia de SLP. O tratamento com Atezo+Beva resultou, igualmente, numa redução estatisticamente significativa de 41% no risco de progressão da doença ou morte versus o tratamento com sorafenib (HR= 0,59; IC95%: 0,47 a 0,76; valor-p<0,001).

As taxas de sobrevivência a 6 e 12 meses foram superiores para os doentes tratados com Atezo+Beva quando comparadas com as dos doentes que receberam sorafenib (84,8% e 67,2% vs. 72,2% e 54,6%), respetivamente.

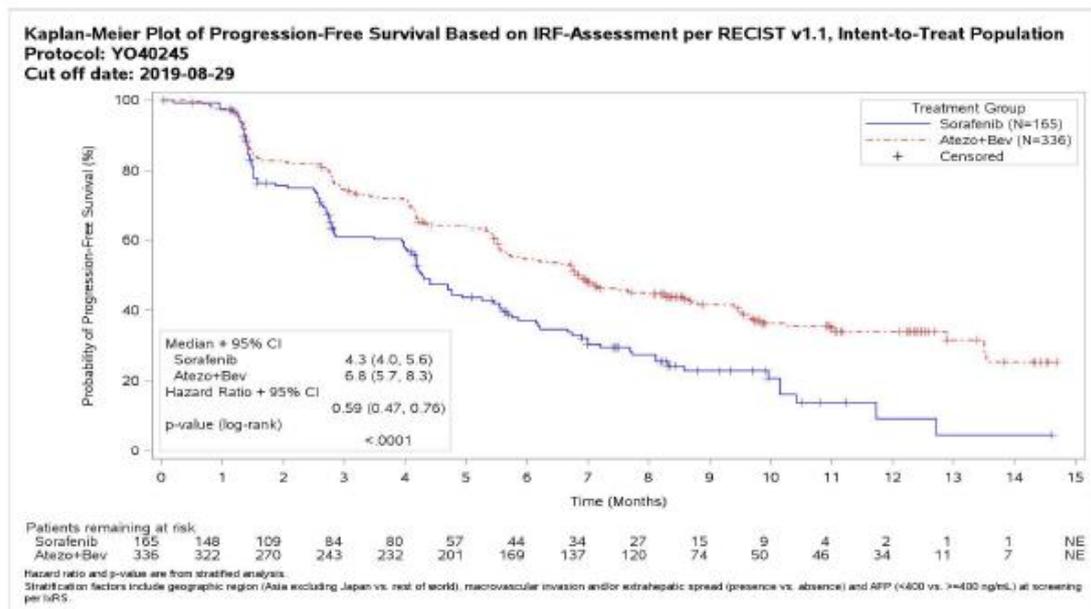


Figura 4 - Resultados de SLP (fonte: referência 1).

Taxa de resposta

A ORR, avaliada de forma independente pelos critérios *RECIST v1.1* foi de 27,3% para os doentes tratados com Atezo+Beva e de 11,9% para os doentes sob sorafenib. Na avaliação independente pelos critérios *mRECIST*, a ORR foi de 33,2% e 13,3% para os doentes tratados com Atezo+Beva e sorafenib, respetivamente. Em ambas as avaliações, a diferença entre as ORR obtida com cada um dos tratamentos foi considerada clinicamente relevante e estatisticamente significativa (valor-p<0,001).

Adicionalmente, 18 doentes (5,5%) do braço Atezo+Beva obtiveram uma resposta completa da doença, comparado com zero doentes no braço sorafenib.

A taxa de controlo geral da doença quando avaliada por critérios *RECIST v.1.1* foi de 73,6% para os doentes tratados com Atezo+Beva e de 55,3% para os doentes em tratamento com sorafenib (valores semelhantes aos verificados na avaliação pelos critérios *mRECIST*).

Uma duração de resposta (DOR) igual ou superior a 6 meses foi atingida em 87,6% dos doentes tratados com Atezo+Beva e em 59,1% dos doentes tratados com sorafenib.

O resumo dos resultados dos objetivos secundários de eficácia do estudo IMbrave150 apresentam-se na tabela abaixo.

Tabela 5 - Resultados secundários de eficácia (fonte: referência 3).

Resumo dos resultados para os indicadores secundários de eficácia do estudo IMbrave150 [15]

Variável	RECIST			mRECIST		
	A+B (n=326)	Sorafenib (n=159)	Diferença (valor-p)	A+B (n=326)	Sorafenib (n=159)	Diferença (valor-p)
Resposta objetiva confirmada, n (%)[IC95%]	89 (27,3 [22,5 a 32,5])	19 (11,9 [7,4 a 18,0])	15,4 (<0,001)	108 (33,2 [28,1 a 38,6])	21 (13,3 [8,4 a 19,6])	19,9 (<0,001)
Resposta completa, n (%)	18 (5,5)	0	-	33 (10,2)	3 (1,9)	-
Resposta parcial, n (%)	71 (21,8)	19 (11,9)	-	75 (23,1)	18 (11,4)	-
Doença estável, n (%)	151 (46,3)	69 (43,4)	-	127 (39,1)	66 (41,8)	-

Variável	RECIST			mRECIST		
	A+B (n=326)	Sorafenib (n=159)	Diferença (valor-p)	A+B (n=326)	Sorafenib (n=159)	Diferença (valor-p)
Taxa de controlo da doença*, n (%)	240 (73,6)	88 (55,3)	-	235 (72,3)	87 (55,1)	-
Doença progressiva, n (%)	64 (19,6)	39 (24,5)	-	66 (20,3)	40 (25,3)	-
Impossível de avaliar, n (%)	8 (2,5)	14 (8,8)	-	10 (3,1)	14 (8,9)	-
Dados em falta, n (%)	14 (4,3)	18 (11,3)	-	14 (4,3)	17 (10,8)	-
Resposta objetiva à data de avaliação, n/n _{total} (%)	77/89 (86,5)	13/19 (68,4)	-	84/108 (77,8)	13/21 (61,9)	-

A+B: atezolizumab+bevacizumab; IC95%: intervalo de confiança a 95%; *engloba doentes com resposta completa, parcial e doença estável

O tratamento com Atezo+Beva resultou em proporções mais elevadas de doentes com resposta completa e resposta parcial e taxas inferiores de doentes com progressão da doença.

Subgrupos

O benefício relativo a SG, SLP e ORR foi em geral consistente entre os subgrupos com a SLP, ORR e DOR consistente entre a avaliação do investigador e avaliações independentes RECIST v1.1 e HCC mRECIST.

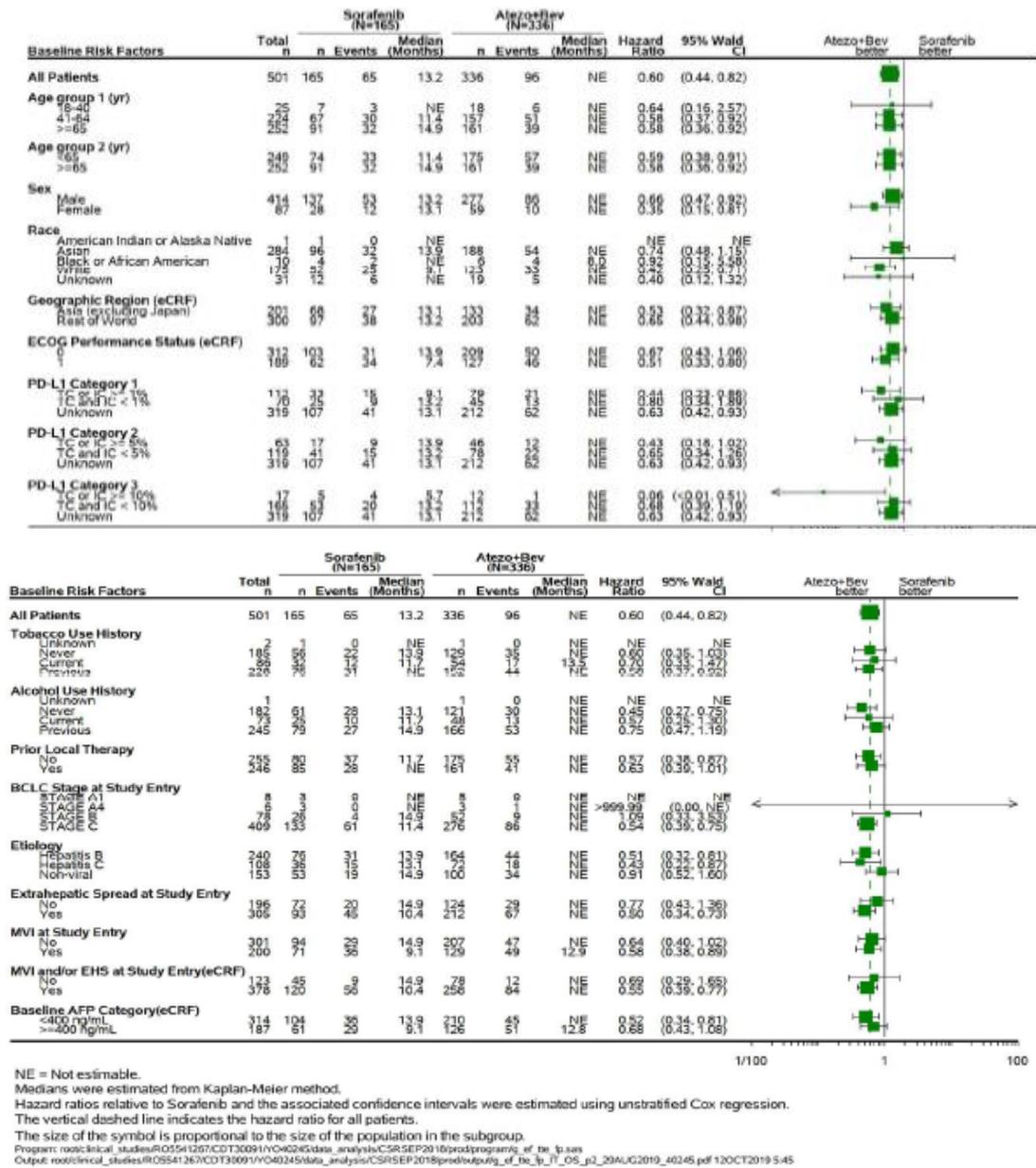


Figura 5 - Análise de subgrupos de SG (fonte: referência 1).

Qualidade de Vida

A avaliação foi feita através do preenchimento de questionários EORTC QLQC30 e EORTC QLQ-HCC18 a cada dia 1 de cada ciclo até à descontinuação de tratamento; a cada 3 meses (durante um ano) até ao fim do estudo ou desistência do doente.

Registou-se uma elevada *compliance* ao preenchimento dos questionários para avaliação de qualidade de vida, na *baseline* e durante o estudo. O tratamento com Atezo+Beva permitiu um benefício considerável nos resultados reportados pelos doentes, tendo resultado em tempos até deterioração da pontuação dos vários domínios do questionário EORTC QLQC30 e EORTC QLQ-HCC18 estatisticamente superiores ao sorafenib.

O tempo até à deterioração da QV foi igualmente superior para o grupo de Atezo+Beva, sendo de 11,2 meses com Atezo+Beva vs. 3,6 meses com sorafenib (HR= 0,63; IC95%: 0,46 a 0,85; valor-p=0,0028).

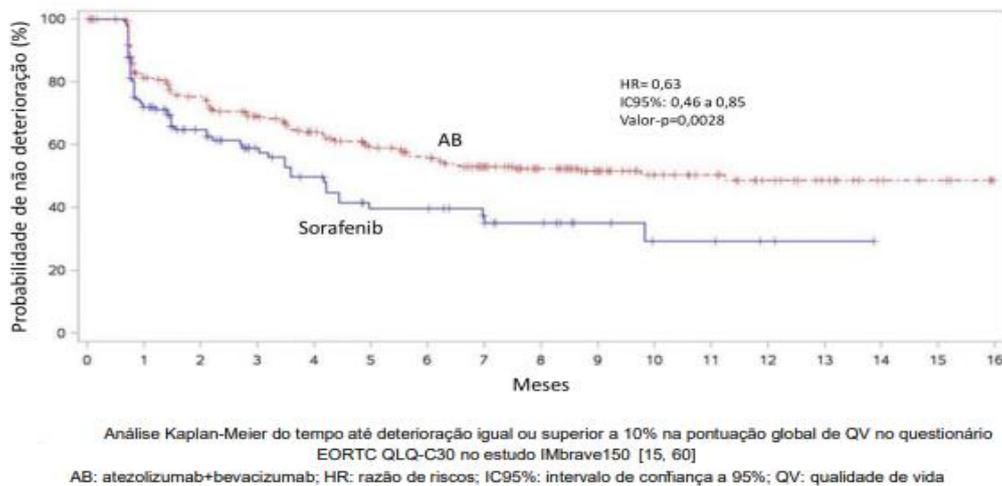


Figura 5 - Tempo até deterioração QV (fonte: referência 3).

O tempo até à deterioração da capacidade física foi 13,1 meses com Atezo+Beva vs. 4,9 meses com sorafenib (HR= 0,53; IC95%: 0,39 a 0,73; valor-p<0,001).

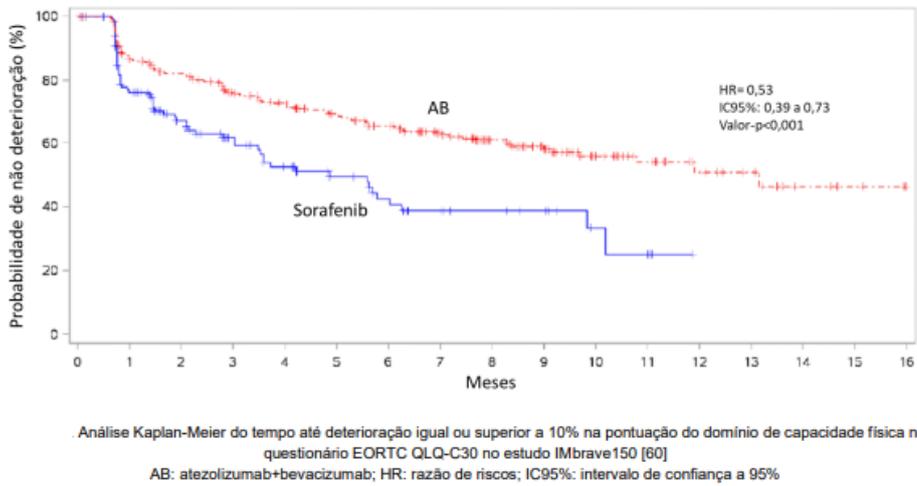


Figura 6 - Tempo até deterioração da capacidade física (fonte: referência 3).

O tempo até à deterioração da capacidade funcional foi de 9,1 meses com Atezo+Beva e 3,6 meses com sorafenib (HR=0,62; IC95%: 0,46 a 0,84; valor-p=0,0019).

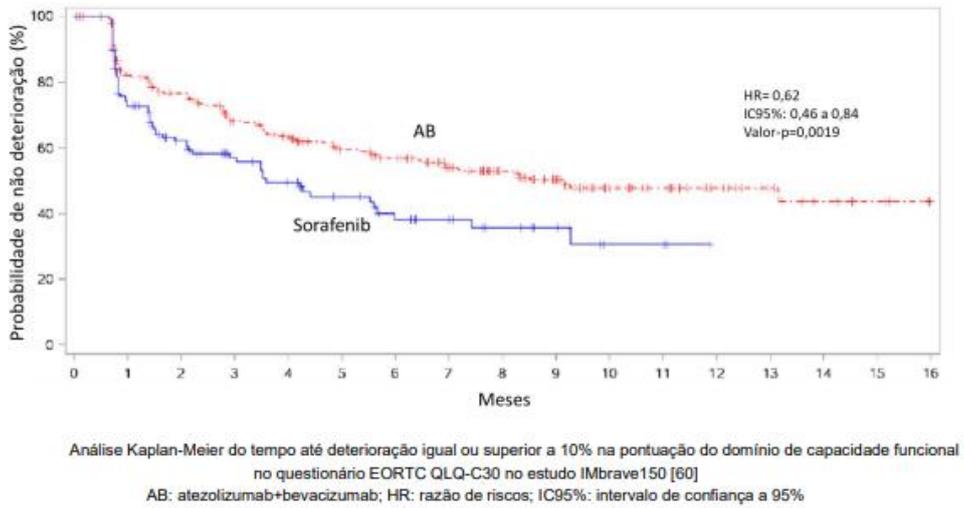


Figura 7 - Tempo até deterioração de capacidade funcional (fonte: referência 3).

O tempo até deterioração de todos os sintomas à exceção da icterícia mostrou-se igualmente estatisticamente superior no grupo Atezo+Beva.

Tabela 6 - Tempo até deterioração de sintomas reportados pelos doentes (fonte: referência 1).

Scale (Questionnaire)	TTD: Median (95% CI) Time to Event (Months)		Stratified HR (95%)
	Sorafenib N=165	Atezo+Bev N=336	
Appetite Loss (EORTC QLQ-C30)	7.62 (3.48, NE)	NE (4.14, NE)	0.57 (0.40, 0.80)
Diarrhea (EORTC QLQ-C30)	4.44 (3.48, 5.59)	NE (9.69, NE)	0.23 (0.16, 0.34)
Fatigue (EORTC QLQ-C30)	2.10 (1.45, 4.83)	5.88 (4.30, 7.10)	0.81 (0.46, 0.81)
Fatigue (EORTC QLQ-HCC18)	2.14 (1.84, 2.83)	5.65 (4.30, 9.03)	0.60 (0.45, 0.80)
Pain (EORTC QLQ-C30)	2.79 (2.14, 4.30)	9.72 (7.16, NE)	0.46 (0.34, 0.62)
Pain (EORTC QLQ-HCC18)	9.82 (4.27, NE)	NE (2.83, NE)	0.65 (0.46, 0.92)
Jaundice (EORTC QLQ-HCC18)	6.47 (5.55, NE)	10.55 (6.93, NE)	0.76 (0.55, 1.07)

Atezo = atezolizumab, Bev = bevacizumab, TTD = time to deterioration, ITT = intent to treat

Segurança

A análise de segurança incluiu 485 doentes (329 sob Atezo+Beva e 156 sob sorafenib) que receberam pelo menos uma dose do tratamento para o qual foram aleatorizados. A duração mediana de tratamento foi de 7,4 meses com atezolizumab, 6,9 meses com bevacizumab e 2,8 meses com sorafenib.

Taxa de eventos adversos

Os EA que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes de qualquer um dos braços de tratamento apresentam-se na tabela abaixo.

Tabela 7 - Resumo dos eventos adversos (fonte: referência 2).

Event	Atezolizumab–Bevacizumab (N = 329)		Sorafenib (N = 156)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number (percent)</i>			
Hypertension	98 (29.8)	50 (15.2)	38 (24.4)	19 (12.2)
Fatigue	67 (20.4)	8 (2.4)	29 (18.6)	5 (3.2)
Proteinuria	66 (20.1)	10 (3.0)	11 (7.1)	1 (0.6)
Aspartate aminotransferase increase	64 (19.5)	23 (7.0)	26 (16.7)	8 (5.1)
Pruritus	64 (19.5)	0	15 (9.6)	0
Diarrhea	62 (18.8)	6 (1.8)	77 (49.4)	8 (5.1)
Decreased appetite	58 (17.6)	4 (1.2)	38 (24.4)	6 (3.8)
Pyrexia	59 (17.9)	4 (1.2)	15 (9.6)	2 (1.3)
Alanine aminotransferase increase	46 (14.0)	12 (3.6)	14 (9.0)	2 (1.3)
Constipation	44 (13.4)	0	22 (14.1)	0
Blood bilirubin increase	43 (13.1)	8 (2.4)	22 (14.1)	10 (6.4)
Rash	41 (12.5)	0	27 (17.3)	4 (2.6)
Abdominal pain	40 (12.2)	4 (1.2)	27 (17.3)	4 (2.6)
Nausea	40 (12.2)	1 (0.3)	25 (16.0)	1 (0.6)
Cough	39 (11.9)	0	15 (9.6)	1 (0.6)
Infusion-related reaction	37 (11.2)	8 (2.4)	0	0
Weight decrease	37 (11.2)	0	15 (9.6)	1 (0.6)
Platelet count decrease	35 (10.6)	11 (3.3)	18 (11.5)	2 (1.3)
Epistaxis	34 (10.3)	0	7 (4.5)	1 (0.6)
Asthenia	22 (6.7)	1 (0.3)	21 (13.5)	4 (2.6)
Alopecia	4 (1.2)	0	22 (14.1)	0
Palmar–plantar erythrodysesthesia syndrome	3 (0.9)	0	75 (48.1)	13 (8.3)

Apesar das diferenças consideráveis no tempo sob cada um dos tratamentos, as proporções de doentes com EA de qualquer grau (98,2% no braço Atezo+Beva vs. 98,7% no braço sorafenib) e EA de grau 3 ou 4 (56,5% no braço Atezo+Beva vs. 55,1% no braço sorafenib) foram semelhantes em ambos os braços de tratamento.

Tabela 8 - Eventos adversos (fonte: referência 2).

Variable	Atezolizumab- Bevacizumab (N = 329)	Sorafenib (N = 156)
	number (percent)	
Patients with an adverse event from any cause	323 (98.2)	154 (98.7)
Grade 3 or 4 event*	186 (56.5)	86 (55.1)
Grade 5 event†	15 (4.6)	9 (5.8)
Serious adverse event	125 (38.0)	48 (30.8)
Adverse event leading to withdrawal from any trial drug	51 (15.5)	16 (10.3)
Withdrawal from atezolizumab-bevacizumab	23 (7.0)	—
Adverse event leading to dose modification or interruption of any trial drug	163 (49.5)	95 (60.9)
Dose interruption of any trial treatment	163 (49.5)	64 (41.0)
Dose modification of sorafenib	—	58 (37.2)

* Numbers represent the highest grades assigned.

† Grade 5 events in the atezolizumab-bevacizumab group included gastrointestinal hemorrhage (in 3 patients), pneumonia (in 2 patients), empyema, gastric ulcer perforation, abnormal hepatic function, liver injury, multiple-organ dysfunction syndrome, esophageal varices hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, respiratory distress, sepsis, and cardiac arrest (in 1 patient each); grade 5 events in the sorafenib group included death (in 2 patients), hepatic cirrhosis (in 2 patients), cardiac arrest, cardiac failure, general physical health deterioration, hepatitis E, and peritoneal hemorrhage (in 1 patient each).

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

A proporção de doentes com EA que levaram a descontinuar qualquer fármaco do estudo foi superior no grupo Atezo+Beva (15,5%). Contudo, a percentagem de EA que levaram à descontinuação simultânea de Atezo + Beva (7%) foi inferior comparativamente ao grupo sorafenib (10,3%).

Taxa de eventos adversos de grau 3 ou 4

A taxa de EA de grau 3 e 4 determinados como relacionados com o tratamento foi inferior nos doentes tratados com Atezo+Beva (36%) do que nos doentes tratados com sorafenib (46%).

A proporção de EA graves foi numericamente superior no braço Atezo+Beva (38,0% no braço Atezo+Beva vs. 30,8% no braço sorafenib). Contudo, a incidência de EA graves determinados como relacionados com o tratamento foi comparável entre Atezo+Beva e sorafenib (18,0% vs. 15,4%).

As proporções dos vários EA foram razoavelmente semelhantes entre os braços. As reações no local de infusão logicamente ocorrem apenas nos doentes tratados com Atezo+Beva (11,2%), sendo a grande maioria destes eventos de grau 1 ou 2. O principal EA de grau 3 ou 4 no braço Atezo+Beva foi a

hipertensão (15,2%), um resultado associado ao bevacizumab. A diarreia, a síndrome de eritrodisestesia palmoplantar e a alopecia, ocorreram muito mais frequentemente nos doentes tratados com sorafenib. A incidência de EA de grau 5 foi comparável entre os grupos Atezo+Beva e sorafenib (4,6% vs. 5,8%), enquanto que a incidência de EA grau 5 relacionados com o tratamento foi numericamente inferior no grupo do sorafenib (0,6%, 1 doente) comparativamente ao grupo Atezo+Beva (1,8%, 6 doentes). Ocorreram mais eventos hemorrágicos grau 5 relacionados com o grupo Atezo+Beva (1,5%, 5 doentes), comparativamente ao grupo do sorafenib (0,6%, 1 doente). Os 4 doentes com hemorragia grau 5 do grupo Atezo+Beva apresentavam factores de risco para hemorragia como, trombose da veia porta, cirrose hepática e/ou varizes esofágicas.

Ocorreram eventos cardíacos grau < 5 no grupo Atezo+Beva (0,3%, 1 doente) comparativamente com sorafenib (1,3%, 2 doentes).

Mortalidade relacionada com o medicamento

À data de análise dos dados, tinham ocorrido 157 mortes na população de segurança do estudo, 93 (28,3%) no braço Atezo+Beva e 64 (41,1%) no braço sorafenib. Destas, 15 (4,6%) mortes no braço Atezo+Beva e 9 (5,8%) no braço sorafenib foram consideradas como causadas por um EA emergente do tratamento (EA grau 5).

Em ambos os braços de tratamento, a maioria das mortes ocorreram mais de 30 dias após a última dose de tratamento. A causa mais frequente de morte foi a progressão de doença em ambos os braços do tratamento: 79,7% (51/64) no grupo sorafenib e 76,3% (71/93) no grupo Atezo+Beva.

Os EA fatais relacionados com o tratamento ocorreram em 6 doentes no braço Atezo+Beva (pneumonia, hemorragia subaracnoídea, lesão hepática, função hepática alterada, úlcera gástrica perfurada e hemorragia gastrointestinal) e num doente no braço sorafenib (cirrose hepática).

Tabela 9 - Mortes durante o estudo (fonte: referência 1).

	Sorafenib (N=156)	Atezo+Bev (N=329)	All Patients (N=485)
All Death			
n	64	93	157
≤ 30 days after last dose	14 (9.0%)	11 (3.3%)	25 (5.2%)
> 30 days after last dose	50 (32.1%)	82 (24.9%)	132 (27.2%)
Primary Cause of Death			
n	64	93	157
Adverse Event	9 (5.8%)	15 (4.6%)	24 (4.9%)
Progressive Disease	51 (32.7%)	71 (21.6%)	122 (25.2%)
Other ^a	4 (2.6%)	7 (2.1%)	11 (2.3%)
n	4	7	11
Death Due To Cardio Pulmonary Arrest	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Death Due To GI Bleed	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)
Death Due To Heart Attack	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)
Death Due To Post Study Reporting Of Death	1 (0.6%)	4 (1.2%)	5 (1.0%)
Death Due To Unknown	1 (0.6%)	2 (0.6%)	3 (0.6%)

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CMT30091/YO40245/data_analysis/CSSEEP2018/prod/
program/t_dd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CMT30091/YO40245/data_analysis/CSSEEP2018/prod/
output/t_dd_se_29ADG2019_40245.out
12OCT2019 6:15

a - All deaths that were not attributed to disease progression and occurred either after the adverse event reporting period (see details in Section 3.9.5.2) or from public records, were reported as "other".

Revisão sistemática e comparação indireta submetida pelo titular de AIM ^{2,3}

Devido à ausência de evidência clínica que permita uma comparação direta entre as intervenções com Atezo + Beva e lenvatinib, o titular de AIM apresentou uma revisão sistemática da literatura e comparação indireta relativa à comparação de interesse.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática com os seguintes critérios de inclusão.

Tabela 10 - Critérios de inclusão (fonte: referência 3).

Critérios PICOS para a seleção dos estudos.

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
População	Doentes adultos (idade igual ou superior a 18 anos) com diagnóstico confirmado de carcinoma hepatocelular localmente avançado ou metastático, sem qualquer terapêutica sistémica prévia.	Estudos cuja população incluída não coincida com a população de interesse ou que não apresentem resultados estratificados para a mesma.
Intervenção	<ul style="list-style-type: none"> Atezolizumab Bevacizumab 	
Comparador	<ul style="list-style-type: none"> Sorafenib Nivolumab Lenvatinib TACE Radioterapia 	Estudos que não incluam qualquer das intervenções farmacológicas identificadas.
Medidas de avaliação	Eficácia	Estudos que não reportem qualquer uma das medidas de avaliação
	Segurança	

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Desenho do estudo	Ensaio clínico de fase II a IV prospetivos, controlados e aleatorizados, com ou sem ocultação.	<p>Qualquer estudo com um desenho diferente do de interesse, incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ensaio clínico não aleatorizados; Estudos não experimentais (observacionais ou de avaliação económica); Estudos quasi-experimentais; Estudos farmacocinéticos; Estudos pré-clínicos (animais/in vitro); Case reports; Artigos de revisão e RSL*; Orientações terapêuticas; Livros de resumos, editoriais ou cartas ao editor.

RSL: revisões sistemáticas da literatura; TACE: quimioembolização transarterial

* As RSL foram identificadas e excluídas, tendo sido as respetivas referências verificadas para potenciais referências adicionais.

A pesquisa foi conduzida a 28 de maio de 2019, tendo sido utilizadas as seguintes bases de dados: Medline® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations; Medline® Daily; Medline® 1946 ao presente; Embase, 1974 ao presente; Cochrane Library, incluindo: The Cochrane Central Register of Controlled Trials; The Cochrane Database of Systematic Reviews; The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE); The Health Technology Assessment (HTA) database; The National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED).

Adicionalmente foram revistas as seguintes fontes alternativas de informação (literatura cinzenta):

- Resumos de congressos: o *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*; o *European Society for Medical Oncology (ESMO)*; o *American Association for Cancer Research (AACR)*; o *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR): European Meeting*; o *Health Technology Assessment International (HTAi)*; o *Society for Medical Decision Making (SMDM)*.
- Agências de avaliação de tecnologias de saúde: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*; *Scottish Medicines Consortium (SMC)*; *The All-Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*; *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*; *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, o *panCanadian Oncology Drug Review (pCODR)*.
- Registo de ensaios clínicos: *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*.

A seleção dos estudos foi realizada por um investigador, tendo todo o processo sido revisto por um segundo investigador. A inclusão/exclusão das referências que geraram dúvidas foi discutida em grupo, sendo a decisão final obtida por consenso entre os investigadores.

Não é referida avaliação de qualidade dos estudos.

Resultados

O fluxograma da RS é apresentado na figura 9.

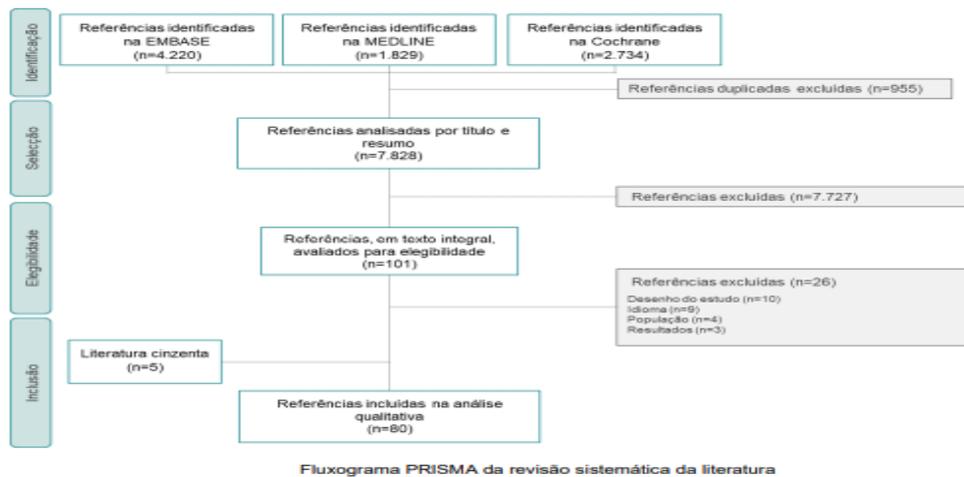


Figura 8 - Fluxograma da RS (fonte: referência 3).

A pesquisa nas bases de dados eletrônicas resultou na identificação de 8.783 referências. Após exclusão de 955 duplicados, 7.828 referências foram revistas.

A revisão da publicação integral resultou na exclusão de 26 referências adicionais, tendo assim sido incluídas 75 referências de interesse, às quais se acrescentaram 5 referências provenientes da revisão da literatura cinzenta. As 80 referências incluídas nesta fase de avaliação qualitativa correspondiam a 55 estudos diferentes.

Comparação indireta

Com base nos resultados finais da análise qualitativa da RS, procedeu-se à tentativa de formação de uma rede de evidência o mais abrangente possível, independentemente das características da população incluída nos estudos, da disponibilidade de cada uma das medidas de avaliação de interesse ou da qualidade (viés) de cada estudo. Esta rede tinha como objetivo a identificação dos estudos que contribuíssem para a estimativa do efeito relativo entre os tratamentos com atezolizumab+bevacizumab e lenvatinib.

Durante a formação da rede de evidência global assumiram-se alguns pressupostos, nomeadamente:

- SIRT: Os regimes de radioterapia foram assumidos como sendo comparáveis entre si, independentemente do elemento radioativo utilizado e da duração da terapêutica (número de sessões).
- TACE: Os regimes de TACE foram considerados como equivalentes entre si, independentemente do agente quimioterápico utilizado. Adicionalmente, técnicas como a DEB-TACE foram igualmente consideradas equivalentes à TACE convencional, algo que é corroborado pelos estudos que comparam ambos os tipos de regime.

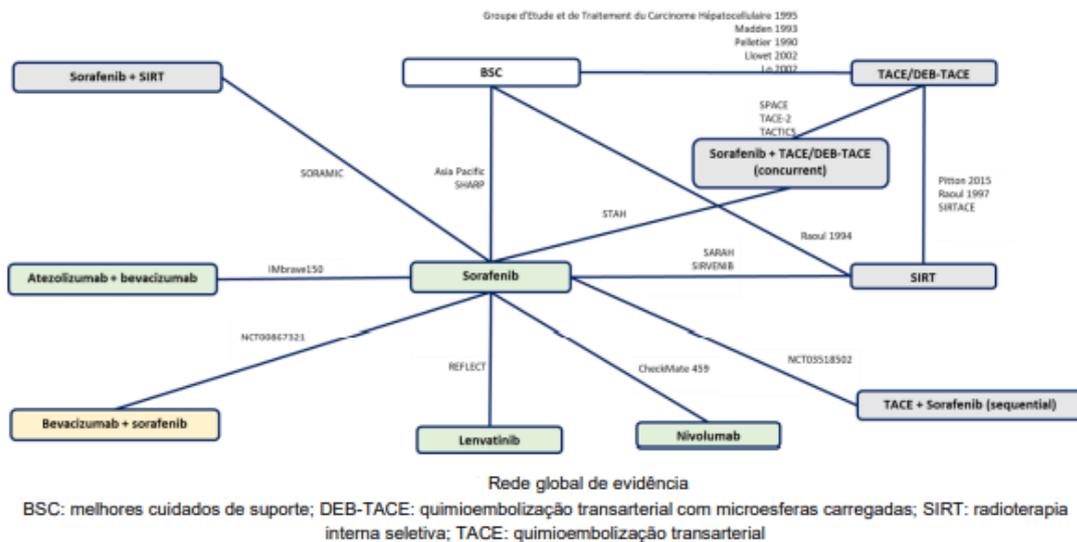


Figura 9 - Rede de evidência global (fonte: referência 3).

Durante esta fase, estudos que não contribuísssem para a rede de evidência foram excluídos da análise, nomeadamente estudos em que um braço foi tratado com uma intervenção de interesse e outro foi tratado com outra intervenção não de interesse e sem ligação adicional à rede de evidência. Desta forma, dos 55 estudos incluídos na fase qualitativa da RS, 23 contribuíram para a formação de uma rede global de evidência, apresentada.

Com base na rede global de evidência apresentada, e tendo em consideração o objetivo final da análise, apenas dois estudos contribuíram para a estimativa de um efeito relativo entre os

tratamentos com Atezo+Beva e lenvatinib: o estudo IMbrave150 e o estudo REFLECT. Os resultados dos restantes estudos foram excluídos da análise.

O estudo IMbrave150 foi previamente descrito neste relatório.

O estudo REFLECT foi um estudo de fase III multicêntrico, sem ocultação, no qual 954 doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receberem tratamento com lenvatinib ou sorafenib. Tal como no estudo IMbrave150, os doentes eram elegíveis para inclusão neste estudo se apresentassem diagnóstico confirmado de CHC irressecável e não tivessem sido previamente tratados com qualquer terapêutica sistémica para o CHC. Os restantes critérios de inclusão no estudo REFLECT foram também bastante semelhantes aos do estudo IMbrave150. As características basais dos doentes incluídos neste estudo foram muito idênticas às dos doentes incluídos no estudo IMbrave150, bem como as características demográficas, como a idade mediana, a proporção de doentes de cada sexo e a distribuição da região geográfica dos participantes, características de estadiamento da doença ou função do doente, como o performance status ECOG e as classificações Child-Pugh e BCLC, e outros fatores, como a distribuição das etiologias do CHC ou a proporção de doentes submetidos a terapêuticas locorregionais prévias.

Contudo, contrariamente ao estudo IMbrave150, é de salientar que no estudo REFLECT foram excluídos doentes com invasão do ducto biliar, invasão da veia porta ou > 50% de parênquima hepático ocupado por tumor.

Tabela 11 - Características basais dos participantes (fonte: referência 3).

Características basais dos doentes incluídos no estudo REFLECT [12]

Característica	Lenvatinib (n=478)	Sorafenib (n=476)	Total (n=954)
Idade, mediana (intervalo), anos	63.0 (20-88)	62.0 (22-88)	62.0 (20-88)
Idade, n (%), anos			
<65	270 (56)	283 (59)	553 (58)
≥65 a <75	150 (31)	126 (26)	276 (30)
≥75	58 (12)	67 (14)	125 (13)
Sexo masculino, n (%)	405 (85)	401 (84)	806 (84)
Região geográfica, n (%)			
Oeste	157 (33)	157 (33)	314 (33)
Ásia-Pacífico	321 (67)	319 (67)	640 (67)
Raça, n (%)			
Branca	135 (28)	141 (30)	276 (29)
Asiática	334 (70)	326 (68)	660 (69)
Outra	9 (2)	9 (2)	18 (2)
Pontuação ECOG, n (%)			
0	304 (64)	301 (63)	605 (63)
1	174 (36)	175 (37)	349 (37)
Classificação Child-Pugh, n (%)			
A	475 (99)	471 (99)	946 (99)
B	3 (1)	5 (1)	8 (1)
BCLC, n (%)			
B	104 (22)	92 (19)	196 (21)
C	374 (78)	384 (81)	758 (79)
AFP, n (%), ng/mL			
<200	255 (53)	286 (60)	541 (57)
≥200	222 (46)	187 (39)	409 (43)
Indisponível	1 (<1)	3 (1)	4 (<1)
Presença de invasão macrovascular, disseminação extrahepática ou ambos, n (%)			
Invasão macrovascular	109 (23)	90 (19)	199 (21)
Disseminação extrahepática	291 (61)	295 (62)	586 (61)
Causas do CHC, n (%)			
Hepatite B	251 (53)	228 (48)	479 (50)
Hepatite C	91 (19)	126 (26)	217 (23)
Alcoólica	36 (8)	21 (4)	57 (6)
Outra	38 (8)	32 (7)	70 (7)
Desconhecida	62 (13)	69 (14)	131 (14)
Terapêutica prévia para CHC, n (%)			
Terapêutica antineoplásica	327 (68)	344 (72)	671 (70)
Radioterapia	49 (10)	60 (13)	109 (11)

AFP: alfafetoproteína; BCLC: Barcelona clinic liver cancer; CHC: carcinoma hepatocelular; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Os objetivos de eficácia definidos no estudo REFLECT incluíram a SG, a SLP, o Tempo até progressão, a ORR e a QV.

A progressão da doença e a determinação da resposta tumoral foi avaliada por um comité de revisão independente com base nos critérios RECIST 1.1 e mRECIST, tal como no estudo IMbrave150.

Relativamente à Segurança, baseou-se no registo da frequência e gravidade de todos os EA, de acordo com os critérios para terminologia de EA do National Cancer Institute.

Desta forma, tendo em conta a homogeneidade entre os estudos IMbrave150 e REFLECT e a disponibilidade e convergência nas definições de todas as medidas de avaliação de interesse selecionadas no PICO em ambos os estudos, a rede de evidência específica é igual para todas as medidas de avaliação.

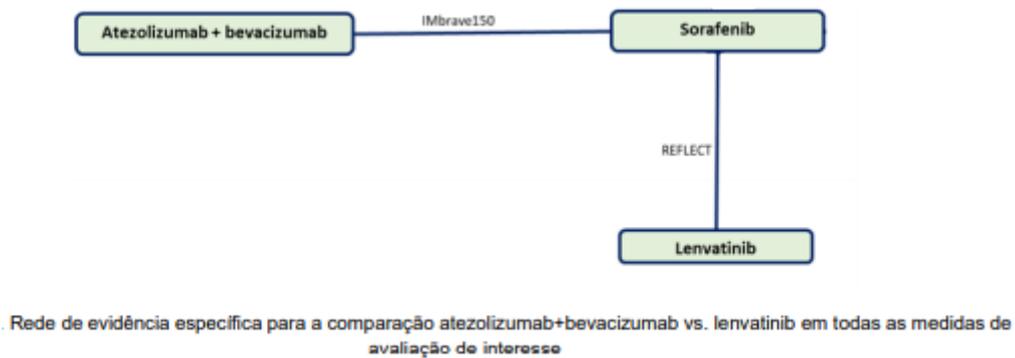


Figura 10 - Comparação indirecta com lenvatinib (fonte: referência 2).

A comparação indireta foi realizada através do método de Bucher para estimar, por medida de avaliação, o efeito relativo do tratamento A+B em relação ao tratamento lenvatinib. Para o efeito, utilizaram-se os resultados publicados das HR e respectivos IC95% para as medidas de avaliação OS, PFS e de QV, e, para as restantes medidas de avaliação, todas de natureza binária, foi calculada a razão de odds (OR), por estudo, com base no número publicado de doentes com evento e o número total de doentes em cada um dos braços de tratamento.

No que respeita às medidas de avaliação de eficácia críticas SG e QV, a ITC demonstrou que o tratamento com Atezo+Beva foi estatisticamente superior ao tratamento com lenvatinib, em relação às restantes duas medidas de avaliação da eficácia (SLP e ORR), determinadas como importantes, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos com Atezo+Beva e lenvatinib.

Resultados de eficácia dos estudos IMbrave150 e REFLECT utilizados na ITC

Estudo	Intervenção	OS	PFS	PFS	ORR	ORR	QV
		HR (IC95%)	RECIST HR (IC95%)	mRECIST HR (IC95%)	RECIST N evento / N risco	mRECIST N evento / N risco	HR (IC95%)
IMbrave150	A+B	0,58	0,59	0,59	89/326	108/325	0,63
	Sorafenib	(0,42 a 0,79)	(0,47 a 0,76)	(0,46 a 0,74)	19/159	21/158	(0,46 a 0,85)
REFLECT	Lenvatinib	0,92	0,65	0,64	90/478	194/478	1,01
	Sorafenib	(0,79 a 1,06)	(0,56 a 0,77)	(0,55 a 0,75)	31/476	59/476	(0,87 a 1,18)

A+B: atezolizumab+bevacizumab; HR: razão de riscos; IC95%: intervalo de confiança a 95%; ITC: comparação indireta de tratamentos; OR: razão de chances; ORR: taxa de resposta objetiva; OS: sobrevivência global; QV: qualidade de vida

Estimou-se que o tratamento com Atezo+Beva resulte numa redução de 37% no risco de morte (HR=0,63; IC95%: 0,44 a 0,89) e 38% no risco de deterioração clinicamente significativa da pontuação de QV (HR=0,62; IC95%: 0,44 a 0,88).

Relativamente às medidas de avaliação de segurança, os resultados da ITC não demonstraram diferenças clinicamente relevantes entre o tratamento com Atezo+Beva e lenvatinib, mas não foi realizada uma comparação formal.

Resultados de segurança dos estudos IMbrave150 e REFLECT utilizados na ITC

Estudo	Intervenção	EA totais	EA 3/4	Descont EA	Morte EA
		N evento / N risco			
IMbrave150	A+B	323/329	186/329	51/329	6/329
	Sorafenib	154/156	86/156	16/156	1/156
REFLECT	Lenvatinib	470/476	357/476	63/476	11/476
	Sorafenib	472/475	316/475	43/475	4/475

A+B: atezolizumab+bevacizumab; EA: eventos adversos; ITC: comparação indireta de tratamentos; OR: razão de chances

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global (crítica, 9)

No que respeita ao estudo IMBrave150, à data da primeira análise interina de SG, o tratamento com Atezo+Beva resultou numa redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante do risco de morte, por comparação com o tratamento com sorafenib (HR 0,58; IC95%: 0,42 a 0,79), tendo sido atingido o indicador primário de eficácia na primeira análise de SG.

A SG mediana não foi atingida no braço Atezo+Beva e foi de 13,24 meses no braço sorafenib.

Relativamente à comparação indireta com lenvatinib através do método de Bucher (estudo REFLECT), estimou-se que o tratamento com Atezo+Beva os dados sugerem uma redução significativa no risco de morte (HR 0,63; IC95%: 0,44 a 0,89).

Sobrevivência livre de progressão (importante, 6)

Relativamente à análise primária de SLP do estudo IMBrave150, o tratamento com Atezo+Beva resultou, numa redução estatisticamente significativa do risco de progressão da doença ou morte versus o tratamento com sorafenib (HR 0,59; IC95%: 0,47 a 0,76).

Na comparação indireta, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos com Atezo+Beva e lenvatinib.

Taxa de resposta (importante, 5)

A taxa de resposta avaliada de forma independente pelos critérios RECIST v1.1 foi de 27,3% para os doentes tratados com Atezo+Beva e de 11,9% para os doentes sob sorafenib. Na avaliação independente pelos critérios mRECIST, a ORR foi de 33,2% e 13,3% para os doentes tratados com Atezo+Beva e sorafenib, respetivamente. Em ambas as avaliações, a diferença entre as ORR obtida com cada um dos tratamentos foi considerada clinicamente relevante e estatisticamente significativa (valor- $p < 0,001$).

Na comparação indireta, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos com Atezo+Beva e lenvatinib.

Qualidade de vida (crítica, 8)

O tempo até à deterioração da QV foi superior para o grupo de Atezo+Beva (11,2 meses) vs. sorafenib (3,6 meses), sendo o HR de 0,63 (IC95%: 0,46 a 0,85).

A comparação indireta sugere que o tratamento com Atezo+Beva resulte numa redução de 38% no risco de deterioração clinicamente significativa da pontuação de QV (HR 0,62; IC95%: 0,44 a 0,88).

Taxa de eventos adversos (importante, 6)

Apesar das diferenças consideráveis no tempo sob cada um dos tratamentos, as proporções de doentes com EA de qualquer grau (98,2% no braço Atezo+Beva vs. 98,7% no braço sorafenib) e EA de grau 3 ou 4 (56,5% no braço Atezo+Beva vs. 55,1% no braço sorafenib) foram semelhantes em ambos os braços de tratamento.

Relativamente às medidas de avaliação de segurança, os resultados na comparação indireta não demonstraram diferenças clinicamente relevantes entre o tratamento com Atezo+Beva e lenvatinib, mas não foi realizada uma comparação formal.

Taxa de eventos adversos G3-4 (crítica, 7)

A taxa de EA de grau 3 e 4 determinados como relacionados com o tratamento foi inferior nos doentes tratados com Atezo+Beva (36%) do que nos doentes tratados com sorafenib (46%).

A proporção de EA graves foi numericamente superior no braço Atezo+Beva (38,0% no braço Atezo+Beva vs. 30,8% no braço sorafenib). Contudo, a incidência de EA graves determinados como relacionados com o tratamento foi comparável entre Atezo+Beva e sorafenib (18,0% vs. 15,4%).

As proporções dos vários EA foram razoavelmente semelhantes entre os braços. As reações no local de infusão logicamente ocorrem apenas nos doentes tratados com Atezo+Beva (11,2%), sendo a grande maioria destes eventos de grau 1 ou 2. O principal EA de grau 3 ou 4 no braço Atezo+Beva foi a hipertensão (15,2%), um resultado associado ao bevacizumab. A diarreia, a síndrome de eritrodisestesia palmoplantar e a alopecia, ocorreram muito mais frequentemente nos doentes tratados com sorafenib.

A incidência de EA de grau 5 foi comparável entre os grupos Atezo+Beva e sorafenib (4,6% vs. 5,8%), enquanto que a incidência de EA grau 5 relacionados com o tratamento foi numericamente inferior no grupo do sorafenib (0,6%, 1 doente) comparativamente ao grupo Atezo+Beva (1,8%, 6 doentes). Ocorreram mais eventos hemorrágicos grau 5 relacionados com o grupo Atezo+Beva (1,5%, 5 doentes), comparativamente ao grupo do sorafenib (0,6%, 1 doente). Os 4 doentes com hemorragia grau 5 do grupo Atezo+Beva apresentavam factores de risco para hemorragia como, trombose da veia porta, cirrose hepática e/ou varizes esofágicas.

Ocorreram menos eventos cardíacos grau <5 no grupo Atezo+Beva (0,3%, 1 doente) comparativamente com sorafenib (1,3%, 2 doentes).

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica, 8)

A proporção de doentes com EA que levaram a descontinuar qualquer fármaco do estudo foi superior no grupo Atezo+Beva (15,5%). Contudo, a percentagem de EA que levaram à descontinuação simultânea de Atezo + Beva (7%) foi inferior comparativamente ao grupo sorafenib (10,3%).

Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica, 9)

À data de análise dos dados, tinham ocorrido 157 mortes na população de segurança do estudo, 93 (28,3%) no braço Atezo+Beva e 64 (41,1%) no braço sorafenib. Destas, 15 (4,6%) mortes no braço Atezo+Beva e 9 (5,8%) no braço sorafenib foram consideradas como causadas por um EA emergente do tratamento (EA grau 5).

Em ambos os braços de tratamento, a maioria das mortes ocorreram mais de 30 dias após a última dose de tratamento. A causa mais frequente de morte foi a progressão de doença em ambos os braços do tratamento: 79,7% (51/64) no grupo sorafenib e 76,3% (71/93) no grupo Atezo+Beva.

Os EA fatais relacionados com o tratamento ocorreram em 6 doentes no braço Atezo+Beva (pneumonia, hemorragia subaracnoídea, lesão hepática, função hepática alterada, úlcera gástrica perfurada e hemorragia gastrointestinal) e num doente no braço sorafenib (cirrose hepática).

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés dos ensaios incluídos e a qualidade de evidência de acordo com a metodologia GRADE.

Tabela 12 - Avaliação do risco de viés dos ensaios incluídos na comparação indireta

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
IMBrave150	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
REFLECT	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

Tabela 13 - Avaliação da qualidade da evidência (vs. sorafenib)

Outcomes	Risco de viés	Inconsistência	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
Sobrevida global	Não grave	NA	Não grave	Não grave	Elevada	Crítico	1
Sobrevida livre de progressão	Não grave	NA	Não grave	Não grave	Elevada	Importante	1
Taxa de resposta	Não grave	NA	Não grave	Não grave	Elevada	Importante	1
Qualidade de vida	Grave ^(a)	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Crítico	1
Mortalidade relacionada com medicamento	Não grave	NA	Não grave	Muito grave ^(b)	Baixa	Crítico	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Não grave	NA	Não grave	Muito grave ^(b)	Baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos grau 3-4	Não grave	NA	Não grave	Muito grave ^(b)	Baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos	Não grave	NA	Não grave	Grave ^(b)	Moderada	Importante	1

(a) Estudo *open-label*; (b) eventos raros

Tabela 14 - Avaliação da qualidade da evidência (vs. lenvatinib).

Outcomes	Risco de viés	Inconsistência	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
Sobrevida global	Grave ^(a)	NA	Muito grave ^(b)	Não grave	Muito baixa	Crítico	1
Sobrevida livre de progressão	Grave ^(a)	NA	Muito grave ^(b)	Grave ^(c)	Muito baixa	Importante	1
Taxa de resposta	Grave ^(a)	NA	Muito grave ^(b)	Grave ^(c)	Muito baixa	Importante	1
Qualidade de vida	Grave ^(a)	NA	Muito grave ^(b)	Não grave	Muito baixa	Crítico	1
Mortalidade relacionada com medicamento						Crítico	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade						Crítico	1
Taxa de eventos adversos grau 3-4						Crítico	1
Taxa de eventos adversos						Importante	1

(a) Heterogeneidade entre população IMBrave150 e REFLECT; (b) comparação indireta não ajustada (c) IC_{95%} inclui benefício e dano

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional do atezolizumab na indicação “em combinação com bevacizumab, é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irrissecável que não receberam tratamento sistémico prévio.”

Considera-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa seria o estudo IMBrave1501 (comparação direta com sorafenib) e a revisão sistemática e comparação indireta submetida pelo titular de AIM (comparação indirecta com lenvatinib).

Considera-se que existe indicação de superioridade do atezolizumab em combinação com bevacizumab face a sorafenib, dada a superioridade verificada nos *outcomes* SG, qualidade de vida e SLP.

Em relação ao lenvatinib, existem dúvidas sobre o cumprimento da premissa de transitividade relativa à comparação através do método de Bucher, uma vez que no estudo REFLECT (lenvatinib vs. sorafenib) foram excluídos doentes com invasão do ducto biliar, invasão da veia porta ou > 50% de parênquima hepático ocupado por tumor, contrariamente ao IMBrave150. No entanto, a comparação indireta é sugestiva de superioridade do atezolizumab em combinação com bevacizumab face a lenvatinib, nos *outcomes* críticos SG e QV.

9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o benefício adicional do atezolizumab na indicação “em combinação com bevacizumab, é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irrissecável que não receberam tratamento sistémico prévio.”

Concluiu-se que existe indicação de VTA major do atezolizumab em combinação com bevacizumab face a sorafenib, dada a superioridade verificada nos *outcomes* SG, qualidade de vida e SLP.

Em relação ao lenvatinib, existem dúvidas sobre o cumprimento da premissa de transitividade relativa à comparação através do método de Bucher, uma vez que no estudo REFLECT (lenvatinib vs. sorafenib)

foram excluídos doentes com invasão do ducto biliar, invasão da veia porta ou > 50% de parênquima hepático ocupado por tumor, contrariamente ao IMBrave150. No entanto, a comparação indireta é sugestiva de VTA não quantificável do atezolizumab em combinação com bevacizumab face a lenvatinib, nos *outcomes* críticos SG e QV.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No que respeita ao estudo IMBrave150, à data da primeira análise interina de SG, o tratamento com Atezo+Beva resultou numa redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante do risco de morte, por comparação com o tratamento com sorafenib (HR 0,58; IC95%: 0,42 a 0,79), tendo sido atingido o indicador primário de eficácia na primeira análise de SG. A SG mediana não foi atingida no braço Atezo+Beva e foi de 13,24 meses no braço sorafenib.
- O tempo até à deterioração da QV foi superior para o grupo de Atezo+Beva (11,2 meses) vs. sorafenib (3,6 meses), sendo o HR de 0,63 (IC95%: 0,46 a 0,85).
- A taxa de EA de grau 3 e 4 determinados como relacionados com o tratamento foi inferior nos doentes tratados com Atezo+Beva (36%) do que nos doentes tratados com sorafenib (46%).
- A proporção de doentes com EA que levaram a descontinuar qualquer fármaco do estudo foi superior no grupo Atezo+Beva (15,5%). Contudo, a percentagem de EA que levaram à descontinuação simultânea de Atezo + Beva (7%) foi inferior comparativamente ao grupo sorafenib (10,3%).
- Os eventos adversos associados a atezolizumab+bevacizumab foram mais frequentemente associados a hipertensão e proteinúria. Os principais eventos adversos associados a sorafenib foram a diarreia e síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar.
- À data de análise dos dados, tinham ocorrido 157 mortes na população de segurança do estudo, 93 (28,3%) no braço Atezo+Beva e 64 (41,1%) no braço sorafenib. Destas, 15 (4,6%) mortes no braço Atezo+Beva e 9 (5,8%) no braço sorafenib foram consideradas como causadas por um EA emergente do tratamento (EA grau 5).
- Relativamente à comparação indireta com lenvatinib através do método de Bucher (estudo REFLECT), estimou-se que o tratamento com Atezo+Beva os dados sugerem uma redução significativa no risco de morte (HR0,63; IC95%: 0,44 a 0,89). A comparação indireta sugere ainda

que o tratamento com Atezo+Beva resulte numa redução de 38% no risco de deterioração clinicamente significativa da pontuação de QV (HR 0,62; IC95%: 0,44 a 0,88).

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento atezolizumab, em combinação com bevacizumab no tratamento de doentes adultos com CHC avançado ou irressecável que não receberam tratamento sistémico prévio), em comparação com sorafenib e o lenvatinib.

Foi desenvolvido um modelo conceptual que assumiu estádios: pré-progressão (PFD), pós-progressão (PD) e morte. O modelo foi implementado com um modelo de sobrevivência particionada. Os doentes entram no modelo no estado pré-progressão, altura em que recebem a intervenção (atezolizumab + bevacizumab) ou um dos comparadores (sorafenib ou lenvatinib). O tratamento é mantido até que ocorra pelo menos uma das seguintes situações: perda de benefício clínico, toxicidade inaceitável, ou morte. O horizonte temporal considerado foi de 20 anos.

No modelo, foram utilizadas a sobrevivência global (OS) e a sobrevivência livre de progressão (PFS) observadas no ensaio clínico IMBrave150 para informar a proporção de doentes vivos e/ou sem progressão com a intervenção e com o comparador sorafenib.

Para a OS e PFS com lenvatinib, os autores realizaram uma comparação indireta entre os resultados dos estudos IMBrave150 e do estudo REFLECT, tendo sido estimada uma razão de risco para a OS de 0,68 e para a PFS de 0,91. As estimativas do lenvatinib foram, assim, obtidas aplicando o inverso destes riscos às curvas OS e PFS estimadas para a intervenção atezolizumab + bevacizumab.

Para o tempo até descontinuação do tratamento com atezolizumab + bevacizumab e com sorafenib, a avaliação usou dados do ensaio clínico IMBrave150 relativos ao tempo desde a administração da primeira dose até à última exposição ao regime em análise. Para o tempo até descontinuação do tratamento com lenvatinib, os autores referiram que não dispunham nem de dados individuais, nem de dados agregados que permitissem uma comparação indireta deste indicador, pelo que assumiram que o tempo até descontinuação do tratamento seria igual ao tempo até progressão.

Os dados dos eventos adversos (EA) foram obtidos a partir do ensaio IMBrave150. No entanto, não foram considerados dados de todo o ensaio clínico, como no resto do modelo, mas apenas de uma *cut-off* de 29 de agosto de 2019. Os eventos adversos relativos ao comparador lenvatinib foram obtidos com base no estudo REFLECT. Apenas foram considerados os EA de grau 3 ou superior.

Para a qualidade de vida em saúde em cada estado, a avaliação económica utilizou os dados do EQ-5D-5L dos doentes recolhidos no ensaio IMBrave150. Foi aplicada a tarifa portuguesa de modo a gerar índices de qualidade de vida.

Os recursos específicos e a sua utilização foram obtidos através de um painel de peritos em Portugal. A análise incluiu os seguintes tipos de custos: aquisição da terapêutica em avaliação e dos comparadores; farmacológicos com tratamentos subsequentes; administração da terapêutica em avaliação; monitorização da doença; tratamento de EA; cuidados de fim de vida.

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

11. Conclusões

Conclui-se que existe indicação de VTA major do atezolizumab em combinação com bevacizumab face a sorafenib, dada a superioridade verificada nos *outcomes* SG, qualidade de vida e SLP.

Em relação ao lenvatinib, a comparação indireta é sugestiva de VTA não quantificável do atezolizumab em combinação com bevacizumab face a lenvatinib, nos *outcomes* críticos SG e QV.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report – IMBrave 150 trial.
2. Finn R. S., Qin S., Ikeda M., et al, Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma, *The New England Journal of Medicine*; 382: 1894 -905, May 2020.
3. Exigo consultores, Dossier de apresentação do valor terapêutico de Tecentriq (atezolizumab) em combinação com bevacizumab, no tratamento de doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado ou irresssecável, que não receberam tratamento sistémico prévio, Dez 2020, Exigo consultores.
4. Masatoshi Kudo et al, Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial; *Lancet* 2018; 391: 1163–73, March 24, 2018.