

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB)

Tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE)

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

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 27/05/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Atezolizumab

Nome do medicamento: Tecentriq

Apresentações:

1 frasco de 20 ml de concentrado para solução para perfusão doseado a 1200 mg/20 ml, n.º registo 5728217

1 frasco de 14 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 840 mg/14 ml, com o n.º de registo 5780234

Titular da AIM: Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tecentriq, em combinação com carboplatina e etoposido, é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tecentriq (atezolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE) em combinação com carboplatina e etoposido.

Face ao comparador quimioterapia à base de platina + etoposido, foi considerado que existe demonstração de valor terapêutico acrescentado menor do atezolizumab em combinação com carboplatina + etoposido.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, atendendo aos valores custo-efetividade incremental associados à introdução do medicamento atezolizumab na indicação terapêutica em

avaliação, assim como aos resultados do impacto orçamental, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, e tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do pulmão é a doença oncológica mais diagnosticada em todo o mundo (excluindo as neoplasias cutâneas não-melanocíticas) e a principal causa de morte por doença oncológica. A OMS (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>) estima que em Portugal foram diagnosticados em 2018, 5 284 novos casos de cancro do pulmão, representado a segunda neoplasia mais frequente no sexo masculino e a quarta mais frequente no sexo feminino. O cancro do pulmão é em Portugal a principal causa de morte por doença oncológica, estimando-se 4 671 mortes pela doença em 2018 (17.17% de todas as mortes por doença oncológica). A prevalência estimada da doença num período de 5 anos é de 5 304 casos¹.

Os tumores neuroendócrinos constituem 20% dos cancros do pulmão e a maioria (aproximadamente 14%) são cancro do pulmão de pequenas células (CPPC). Quase todos os casos são atribuíveis ao tabagismo e a cessação tabágica não só reduz o risco de desenvolvimento de CPPC, mas também reduz o risco de morte em doentes com doença localizada em cerca de 50%. Embora a incidência de CPPC esteja a diminuir em todo o mundo, como consequência da diminuição dos hábitos tabágicos, a incidência nas mulheres continua a aumentar e o ratio homem-mulher é agora 1:1¹.

O CPPC é caracterizado por um rápido crescimento e desenvolvimento precoce de doença metastática. Apesar de ser um tumor bastante sensível à quimio e radioterapia, a maioria dos doentes morre com a recorrência da doença. Apenas um terço dos doentes tem doença localizada (limitada ao hemitórax ipsilateral) na altura do diagnóstico, sendo possível um tratamento curativo. Este consiste na maioria dos casos em quimioterapia e radioterapia torácica, ou em alguns casos cirurgia seguida de terapêutica sistémica, com ou sem radioterapia mediastínica. Em doentes com doença extensa, que consiste em 66% dos casos na altura do diagnóstico, em metástases envolvendo o pulmão contra-lateral, fígado, glândulas supra-renais, sistema nervoso central, osso e/ou medula óssea, a terapêutica sistémica pode paliar sintomas e prolongar a sobrevivência na maioria dos doentes; no entanto, a sobrevivência a longo prazo é rara¹.

O CPPC tipicamente apresenta-se na altura do diagnóstico como uma massa hilar e linfadenopatias mediastínicas de grandes dimensões que causam tosse e dispneia. Frequentemente, os doentes apresentam perda de peso, dores ósseas, e sintomas de

Tecentriq (atezolizumab)

compromisso neurológico. Várias síndromes para-neoplásticas neurológicas e endocrinológicas estão associadas ao CPPC¹.

O tratamento standard para CPPC, doença extensa invasivo, consiste na combinação de platina (carboplatina ou cisplatina) e etoposido. Carboplatina é habitualmente preferida devido a eficácia equivalente e perfil de toxicidade mais tolerável. Apesar de taxas de resposta de 60 a 65% com esta terapêutica, a sobrevivência global é de apenas 10 meses¹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

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. Desta forma permite aumentar a ativação de células T promovendo a eliminação de células tumorais por parte do sistema imunitário¹.

O tratamento na doença extensa invasiva é paliativo e baseia-se em quimioterapia. A combinação de agentes citotóxicos tem sido usada durante cerca de 3 décadas e apesar da taxa de resposta atingir cerca de 70% o valor mediano da PFS é de 5.5 meses e o da OS, inferior a 10 meses¹.

A carboplatina associada ao etoposido é a combinação de eleição quando comparada com a associação de cisplatina com etoposido, embora não haja diferenças significativas em termos de taxa de resposta, PFS e OS, por apresentar um perfil de toxicidade mais favorável. A carboplatina apresenta sobretudo toxicidade hematológica e a cisplatina neurotoxicidade e toxicidade renal¹.

Regimes alternativos contendo irinotecano ou gemcitabina, apenas são recomendados quando existir contra-indicação para o etoposido¹.

O benefício da continuação dos ciclos de quimioterapia para além dos 4-6 ciclos não foi demonstrado e o aumento da toxicidade associado faz com que, em tratamento de

Tecentriq (atezolizumab)

1ª linha não seja recomendado prolongar a quimioterapia com platina para além desse nº de ciclos¹.

Adequação das apresentações à posologia¹

Todas as apresentações do atezolizumab submetidas no pedido de financiamento cumprem com a posologia estipulada no RCM e o dimensionamento acordado para a DCI. Não há desperdícios associados a apresentações desajustadas à posologia.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Analisou-se o benefício adicional do de atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido, “para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE)”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação do atezolizumab.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador
1	Doentes com carcinoma do pulmão de pequenas células com doença extensa não previamente tratado	Atezolizumab + carboplatina + Etoposido	Quimioterapia à base de platina + etoposido

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Classificara-se estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: *Outcomes* e classificação da sua importância

<i>Outcome</i>	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	importante
Taxa de resposta	6	importante
Qualidade de vida	9	crítica
Eventos adversos	6	importante

Tecentriq (atezolizumab)

Eventos adversos grau 3 ou 4	7	crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudo GO30081 (IMpower133)²⁻³

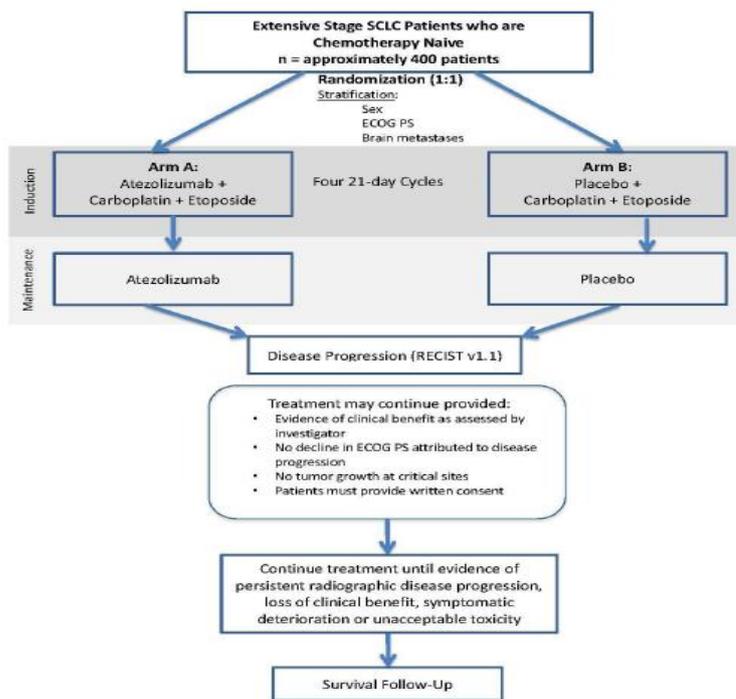
Desenho do estudo

O estudo GO30081 (IMpower133)²⁻³ foi um estudo de fase 1 / 3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 403 doentes adultos com cancro do pulmão de células pequenas, com doença extensa, previamente não tratados, que foram randomizados, numa relação de 1:1, para receberem atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido (n=201) ou placebo em combinação com carboplatina e etoposido (n= 202), e avaliou a sobrevivência global, e a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo GO30081*

Tecentriq (atezolizumab)



Fonte: Extraído de referência 2

Crítérios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos os doentes tinham de ter pelo menos 18 anos, terem um diagnóstico histologicamente ou citologicamente confirmado de cancro do pulmão de células pequenas (CPCP) com doença extensa (classificada de acordo com o *Veterans Administration Lung Study Group [VALG] staging system*), não previamente tratado para cancro do pulmão de células pequenas com doença extensa.

Os doentes tinham de ter um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e apresentar doença mensurável de acordo com o *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST versão 1.1)*.

Podiam ser incluídos doentes que tinham recebido previamente quimioterapia e/ou radioterapia para CPCP, desde que o tratamento tivesse intenção curativa e os doentes tivessem um intervalo livre de tratamento de pelo menos 6 meses.

Os doentes tinham de apresentar função hematológica adequada (definida como contagem de neutrófilos ≥ 1500 células por μL , sem fator estimulador de neutrófilos; contagem de linfócitos ≥ 500 por μL ; hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL), função hepática adequada (definida por INR $\leq 1,5$ vezes o limite superior do normal; AST, ALT, e fosfatase alcalina

Tecentriq (atezolizumab)

≤2,5 vezes o limite superior do normal, exceto se apresentassem metástases hepáticas; bilirrubinas ≤1,25 vezes o limite superior do normal) e função renal adequada (definida como creatinina sérica ≤1,5 vezes o limite superior do normal).

Eram elegíveis os doentes com metástases assintomáticas do sistema nervoso central desde que cumprissem cumulativamente os seguintes critérios: as metástases fossem de localização exclusivamente supra-tentorial e cerebelares; não existisse necessidade de tratamento com corticoides para tratar essas metástases; não existisse evidência de progressão das metástases; metástases diagnosticadas de novo na altura do screening fossem tratadas com radioterapia e/ou cirurgia).

Foram excluídos os doentes com história de doença auto-imune, história de fibrose pulmonar idiopática, positividade para o VIH, hepatite B ou hepatite C, tuberculose ativa, infeções graves à data da randomização, tratamento com imunossuppressores sistémicos, história de alergias graves ou de anafilaxia, ou que tivessem recebido previamente tratamento com agonistas CD137 ou terapias de bloqueio imune-checkpoint.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, através de um sistema de voz/web interativo (IWRS/IVRS), numa relação de 1:1, para receberem carboplatina e etoposido associados a atezolizumab ou placebo. A randomização foi estratificada pelo sexo (masculino vs feminino), estado funcional ECOG (0 vs 1), e presença de metástases cerebrais (sim vs não).

Os braços de tratamento a que os doentes estavam alocados eram ocultos dos doentes, investigadores e outros membros da equipa de investigação até à data do *data lock* final.

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados, através de um sistema de voz/web interativo (IWRS/IVRS), numa relação de 1:1, para receberem, na fase de indução, 4 ciclos de 21 dias de: carboplatina (administrada por via endovenosa ao longo de 30 a 60 minutos, área sob a curva alvo de 5 miligramas por mililitro por minuto no dia um de cada ciclo) e etoposido 100 miligramas por metro quadrado administrado por via endovenosa ao longo de 60 minutos, nos dias 1, 2 e 3 de cada ciclo) associados a atezolizumab (1200 miligramas administrado por via endovenosa no dia um de cada ciclo) ou placebo.

Tecentriq (atezolizumab)

Os ciclos em que não foi administrada quimioterapia não contaram para o número total de ciclos de quimioterapia de indução. Os tratamentos foram administrados na seguinte sequência: grupo atezolizumab, atezolizumab – carboplatina – etoposido; grupo placebo, placebo - carboplatina – etoposido.

Após a fase de indução, os doentes iniciaram a fase de manutenção com atezolizumab (1200 miligramas administrado por via endovenosa no dia um de cada ciclo) ou placebo.

Não foram permitidas quaisquer reduções de dose de atezolizumab ou placebo, mas os doentes podiam suspender temporariamente o tratamento com atezolizumab ou placebo (até 105 dias após a última dose) se apresentassem eventos adversos que requeressem a suspensão do fármaco. No caso de os doentes necessitarem uma suspensão do fármaco por um período superior a 105 dias, o fármaco era descontinuado de forma permanente.

Foram permitidas modificações de dose de carboplatina e etoposido por toxicidade de acordo com as orientações do RCM ou as práticas locais. Uma vez reduzida, a dose não podia voltar a aumentar para 100%. A carboplatina ou etoposido deviam ser descontinuados de forma permanente no caso de eventos adversos hematológicos de grau 3 ou 4 após duas reduções de dose, ou se o tratamento era suspenso por mais de 63 dias devido a toxicidade.

O tratamento devia ser descontinuado de forma permanente se: os doentes apresentassem deterioração clínica sintomática atribuída a progressão da doença (determinada pelo investigador, baseado na avaliação integrada de exames de imagem, resultados de biópsia e estado clínico do doente; toxicidade intolerável relacionada com o atezolizumab; se observasse toxicidade intolerável relacionada com outra medicação do estudo; existisse qualquer situação médica que colocasse em causa a segurança do doente caso continuasse com a terapêutica; existisse uso de qualquer outro tratamento anti-cancro não especificado no protocolo de estudo; se observasse progressão radiográfica da doença de acordo com o RECIST 1.1.

Os doentes podiam continuar o tratamento para além da progressão radiográfica da doença ao critério do investigador se: na opinião do investigador existisse benefício clínico; não se observasse diminuição da capacidade funcional ECOG atribuível a progressão da doença; não se observasse progressão da doença em locais anatómicos

Tecentriq (atezolizumab)

críticos (por exemplo, doença leptomenígea) que não pudessem ser tratados por intervenções médicas permitidas por protocolo.

Após o ciclo 1, dia 1, foram realizadas avaliações tumorais por exames de imagem cada 6 semanas até à semana 48, independentemente de reduções da dose ou suspensões temporárias do tratamento. Após a semana 48, as avaliações tumorais foram realizadas a cada 9 semanas.

A qualidade de vida foi avaliada pelos questionários EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, e EQ-5D-5L. O EORTC QLQ-C30 é um questionário com 30 questões que avalia cinco domínios da capacidade funcional dos doentes (físico, emocional, papel, cognitivo e social), três escalas de sintomas (fadiga, náuseas e vômitos, dor), saúde global, e seis sintomas isolados (dispneia, insónia, perda de apetite, obstipação, diarreia, e dificuldades financeiras). O EORTC QLQ-LC13 é um questionário mais curto, que avalia a presença de dispneia, dor, tosse, úlceras da boca, disfagia, neuropatia periférica, alopecia e hemoptises.

Outcomes

As variáveis de resultados foram sobrevivência global (definida como o tempo desde a randomização até à morte de qualquer causa), e a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador (definida como o tempo desde a randomização até à progressão da doença de acordo com o RECIST ou morte por qualquer causa, o que primeiro ocorresse).

As variáveis de resultado secundárias incluíram a taxa de resposta objetiva, de acordo com o RECIST, avaliada pelo investigador, e a duração da resposta.

Por protocolo, não eram necessárias confirmações da resposta, mas são reportadas as respostas confirmadas.

Análise estatística

A população *intent-to-treat* incluiu todos os doentes aleatorizados, analisados de acordo com o braço a que foram alocados, e foi usada na análise de eficácia. A população de

Tecentriq (atezolizumab)

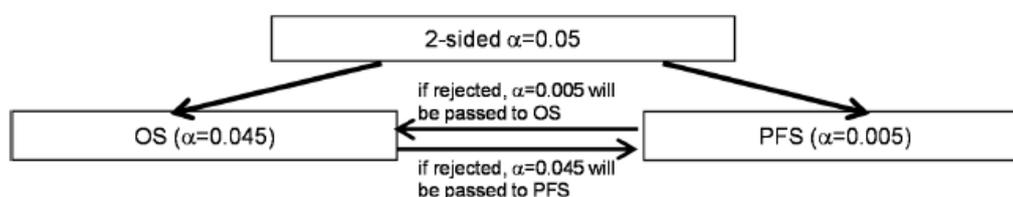
segurança incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo (*as treated*).

Em relação à sobrevivência livre de progressão, os doentes que, à data da análise, estavam vivos e não apresentavam progressão da doença, foram censurados à data da última avaliação tumoral. Os doentes que não tinham avaliações tumorais após o basal, foram censurados à data da randomização mais um dia. Em relação à sobrevivência global, os doentes em que não existia registo de que tivessem morrido à data da avaliação, foram censurados na última data em que se sabia que estavam vivos. Os doentes em que não existia informação após o basal, foram censurados à data da randomização mais um dia.

Utilizaram-se métodos de Kaplan-Meier para estimar o tempo até ao evento.

Para controlar o erro de tipo I a nível de 5%, as medidas de resultado foram testadas de forma sequencial, em que os níveis de significância bicaudais de 0,005 e 0,045 foram alocados, respetivamente, às comparações primárias de sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência global. Se, na população ITT, os resultados de PFS eram estatisticamente significativos a um nível de alfa bicaudal de 0,005, a sobrevivência global era testada a um nível de alfa bicaudal de 0,05. Do mesmo modo, se os resultados de sobrevivência global eram estatisticamente significativos a um nível de alfa bicaudal de 0,045, a PFS era testada a um nível de alfa bicaudal de 0,05. Estes dados estão representados na Figura 2.

Figura 2: Ajustamento para multiplicidade (procedimento ponderado de Holm)



Fonte: Extraído de referência 2

A estimativa do tamanho da amostra foi baseada nos dados de sobrevivência global (OS). Estimou-se que para detetar um *hazard ratio* de sobrevivência global de 0,68 usando o teste *log-rank*, seriam necessárias 306 mortes, para ter um poder de 91%, a um nível de alfa bicaudal de 0,045. Estava prevista uma análise interina quando tivessem ocorrido

Tecentriq (atezolizumab)

240 eventos OS, que se estimava poder ocorrer 25 meses após o primeiro doente randomizado. Não é feita qualquer referência a controlar o erro de tipo 1 a um nível de alfa de 0,05, tendo em conta esta análise interina. Em relação à sobrevivência global, os limites para interrupção do estudo na análise interina e final, foram calculados com o uso da aproximação de LanDeMets ao limite de interrupção de O'Brien-Flemming. Estava previsto que a análise primária de PFS tivesse lugar quando ocorresse a análise interina de sobrevivência global, estimando-se que ocorresse quando tivessem ocorrido 295 eventos PFS. Isto fornecia um poder de 99% para detetar um *hazard ratio* de PFS de 0,55 a um nível de alfa bicaudal de 0,005. Não foram realizadas análises interinas de PFS. Estes dados são apresentados nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3: *Limites de interrupção de estudo para a sobrevivência global*

Analysis Timing	Information Fraction (Number of Events)	Estimated Time from First Patient In (months)	Stopping Boundary in HR (two-sided p-value)	
			PFS is Statistically Significant	PFS is Not Statistically Significant
OS interim analysis	78.4% (240)	25	HR ≤ 0.7453 (p ≤ 0.0228)	HR ≤ 0.7405 (p ≤ 0.02)
OS final analysis	100% (306)	36	HR ≤ 0.7937 (p ≤ 0.0433)	HR ≤ 0.7899 (p ≤ 0.039)

HR = hazard ratio; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 4: *Poder estatístico e diferença mínima detetável nos endpoints primários*

Primary Endpoint	Expected No. of Events	Target HR	Two-Sided Type I Error	Power	MDD HR
PFS	295	0.55	0.005	99%	0.721
PFS	295	0.55	0.05	99.9%	0.796
OS	306	0.68	0.045	91%	0.790 ^a
OS	306	0.68	0.05	92%	0.794 ^a

HR = hazard ratio; MDD = minimum detectable difference; PFS = progression-free survival; OS = overall survival.

^a At final analysis conditional on interim analysis with 78% information fraction.

Fonte: Extraído de referência 2

As análises de sobrevivência global foram estratificadas. Os fatores de estratificação eram os mesmos que foram utilizados para a randomização: sexo (masculino vs feminino), estado funcional ECOG (0 vs 1), e presença de metástases cerebrais (sim vs não), a menos que um dos estratos tivesse menos de 10 eventos. Neste caso, esse(s) estrato(s) era removido da análise. Esta mesma metodologia foi aplicada à PFS.

Resultados

Fluxo de doentes

Foram incluídos 403 doentes, 201 doentes no braço atezolizumab e 202 no braço placebo. Cinco doentes no grupo placebo e 4 doentes no grupo atezolizumab não receberam o tratamento do estudo, pelo que 97,5% dos doentes no grupo placebo e 98,0% dos doentes no grupo atezolizumab receberam esse tratamento.

À data do corte de 24 de janeiro de 2019, tinham descontinuado precocemente a participação no estudo 172/202 doentes (85,1%) no grupo placebo, e 161/201 doentes (80,1%) no grupo atezolizumab, a maioria por morte (78,2% no grupo placebo e 68,7% no grupo atezolizumab).

O fluxo de doentes é apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: Fluxo de doentes

Tecentriq (atezolizumab)

	PBO + CE (Randomized) (N=202)	Atezo + CE (Randomized) (N=201)	All Patients (N=403)
Received Treatment	197 (97.5%)	197 (98.0%)	394 (97.8%)
On-study Status	30 (14.9%)	40 (19.9%)	70 (17.4%)
Alive: On Treatment	1 (0.5%)	13 (6.5%)	14 (3.5%)
Alive: In Follow-Up	29 (14.4%)	27 (13.4%)	56 (13.9%)
Discontinued Study	172 (85.1%)	161 (80.1%)	333 (82.6%)
Death	158 (78.2%)	138 (68.7%)	296 (73.4%)
Lost To Follow-Up	2 (1.0%)	3 (1.5%)	5 (1.2%)
Physician Decision	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
Withdrawal By Subject	12 (5.9%)	18 (9.0%)	30 (7.4%)

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24JAN2019

Fonte: Extraído de referência 2

Desocultação de doentes durante o estudo

À data de corte de 24 de abril de 2018, tinha ocorrido desocultação de 4 doentes por razões de segurança e 6 doentes por outras razões. Os braços a que estes 10 doentes estavam alocados continuou oculto para o promotor.

Desvios ao protocolo

Ocorreram desvios ao protocolo em 74/202 doentes (36,6%) no grupo placebo, e em 79/201 doentes no grupo atezolizumab. Todos estes doentes foram incluídos nas análises de eficácia.

Os desvios ao protocolo observados durante o estudo são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: *desvios ao protocolo observados durante o estudo*

Tecentriq (atezolizumab)

Protocol Deviation Category Protocol Deviation Description	PBO + CE (Randomized) (N=202)	Atezo + CE (Randomized) (N=201)	All Patients (N=403)
Total number of patients with at least one deviation	74 (36.6%)	79 (39.3%)	153 (38.0%)
Overall total number of deviations	104	118	222
Procedural			
Total number of patients with at least one deviation	64 (31.7%)	65 (32.3%)	129 (32.0%)
Total number of events	80	91	171
ICF - Other (e.g. procedural issues)	23 (11.4%)	28 (13.9%)	51 (12.7%)
Other proc. deviation for safety and/or efficacy	19 (9.4%)	19 (9.5%)	38 (9.4%)
Error with stratification	8 (4.0%)	12 (6.0%)	20 (5.0%)
Omission of safety labs required by protocol	9 (4.5%)	9 (4.5%)	18 (4.5%)
Failure to report SAEs or pregnancy per protocol	6 (3.0%)	5 (2.5%)	11 (2.7%)
Tumor assessment significantly out of window	3 (1.5%)	8 (4.0%)	11 (2.7%)
Omission of tumor assessment	4 (2.0%)	4 (2.0%)	8 (2.0%)
No pre-treatment tumor tissue sample submitted	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
Inclusion criteria			
Total number of patients with at least one deviation	9 (4.5%)	15 (7.5%)	24 (6.0%)
Total number of events	9	16	25
Incl/Excl-related test not done/out of window	7 (3.5%)	13 (6.5%)	20 (5.0%)
Ineligible history or current SCLC stage	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
Inclusion lab values outside allowed limits	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
Received prior treatment for ES-SCLC	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
Medication			
Total number of patients with at least one deviation	9 (4.5%)	7 (3.5%)	16 (4.0%)
Total number of events	10	7	17
Significant deviation from planned study drug dose	7 (3.5%)	5 (2.5%)	12 (3.0%)
Induction treatment not given as per protocol	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Received incorrect study drug or wrong dose	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Exclusion criteria			
Total number of patients with at least one deviation	5 (2.5%)	4 (2.0%)	9 (2.2%)
Total number of events	5	4	9
Active or untreated CNS metastases	4 (2.0%)	0	4 (1.0%)
Other exclusion criteria	1 (0.5%)	3 (1.5%)	4 (1.0%)
Excluded positive viral test (HIV, HBV, HCV, TB)	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais de doentes

Os participantes tinham uma mediana de 64 anos, 64,8% eram do sexo masculino, em e, eram de raça branca ou asiática, respetivamente, 79,9% e 17,1%.

As características demográficas dos participantes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: As características demográficas da população do estudo

Tecentriq (atezolizumab)

	PBO + CE (Randomized) (N=202)	Atezo + CE (Randomized) (N=201)	All Patients (N=403)
Age (years)			
n	202	201	403
Mean (SD)	63.6 (9.0)	63.8 (8.8)	63.7 (8.9)
Median	64.0	64.0	64.0
Min - Max	26 - 87	28 - 90	26 - 90
Age group (years)			
n	202	201	403
< 65	106 (52.5%)	111 (55.2%)	217 (53.8%)
>= 65	96 (47.5%)	90 (44.8%)	186 (46.2%)
Age group (years)			
n	202	201	403
<65	106 (52.5%)	111 (55.2%)	217 (53.8%)
65 - 74	74 (36.6%)	71 (35.3%)	145 (36.0%)
75 - 84	21 (10.4%)	18 (9.0%)	39 (9.7%)
>=85	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Sex (eCRF)			
n	202	201	403
Male	132 (65.3%)	129 (64.2%)	261 (64.8%)
Female	70 (34.7%)	72 (35.8%)	142 (35.2%)
Sex (IxRS)			
n	202	201	403
Male	132 (65.3%)	130 (64.7%)	262 (65.0%)
Female	70 (34.7%)	71 (35.3%)	141 (35.0%)
Race			
n	202	201	403
American Indian or Alaska Native	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
Asian	36 (17.8%)	33 (16.4%)	69 (17.1%)
Black or African American	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
White	159 (78.7%)	163 (81.1%)	322 (79.9%)
Unknown	4 (2.0%)	4 (2.0%)	8 (2.0%)
Ethnicity			
n	202	201	403
Hispanic or Latino	8 (4.0%)	8 (4.0%)	16 (4.0%)
Not Hispanic or Latino	185 (91.6%)	187 (93.0%)	372 (92.3%)
Not Stated	4 (2.0%)	4 (2.0%)	8 (2.0%)
Unknown	5 (2.5%)	2 (1.0%)	7 (1.7%)
Weight (kg) at baseline			
n	196	197	393
Mean (SD)	75.71 (17.81)	75.36 (19.74)	75.53 (18.78)
Median	73.50	73.00	73.00
Min - Max	39.0 - 129.0	45.0 - 181.0	39.0 - 181.0
Baseline ECOG (eCRF)			
n	202	201	403
0	67 (33.2%)	73 (36.3%)	140 (34.7%)
1	135 (66.8%)	128 (63.7%)	263 (65.3%)

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 35,6% dos doentes no grupo placebo, e 36,3% no grupo atezolizumab, apresentavam um estado funcional ECOG de 0. Apresentavam metástases cerebrais, 8,9% dos doentes no grupo placebo, e 8,5% no grupo atezolizumab.

As características basais da doença são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: *Características basais da doença*

	PBO + CE (Randomized) (N=202)	Atezo + CE (Randomized) (N=201)	All Patients (N=403)
Baseline ECOG (IxRS)			
n	202	201	403
0	72 (35.6%)	73 (36.3%)	145 (36.0%)
1	130 (64.4%)	128 (63.7%)	258 (64.0%)
Tobacco Use History			
n	202	201	403
Never	3 (1.5%)	9 (4.5%)	12 (3.0%)
Current	75 (37.1%)	74 (36.8%)	149 (37.0%)
Previous	124 (61.4%)	118 (58.7%)	242 (60.0%)
Brain Metastases (eCRF)			
n	202	201	403
Yes	18 (8.9%)	17 (8.5%)	35 (8.7%)
No	184 (91.1%)	184 (91.5%)	368 (91.3%)
Brain Metastases (IxRS)			
n	202	201	403
Yes	16 (7.9%)	16 (8.0%)	32 (7.9%)
No	186 (92.1%)	185 (92.0%)	371 (92.1%)
bTMB Biomarker Expression			
n	178	173	351
<10	68 (38.2%)	71 (41.0%)	139 (39.6%)
>=10	110 (61.8%)	102 (59.0%)	212 (60.4%)
bTMB Biomarker Expression			
n	178	173	351
<16	138 (77.5%)	133 (76.9%)	271 (77.2%)
>=16	40 (22.5%)	40 (23.1%)	80 (22.8%)
SLD at Baseline			
n	202	201	403
Mean (SD)	116.58 (58.28)	120.90 (58.88)	118.73 (58.55)
Median	105.50	113.00	111.00
Min - Max	15.0 - 353.0	12.0 - 325.0	12.0 - 353.0

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Fonte: extraído de referência 2

Os locais metastáticos mais frequentes na altura da inclusão no estudo foram pulmão (86,6%), gânglios linfáticos (81,4%), fígado (37,0%), pleura (26,1%), osso (20,1%), e supra-renal (17,9%).

Eficácia

Sobrevivência global

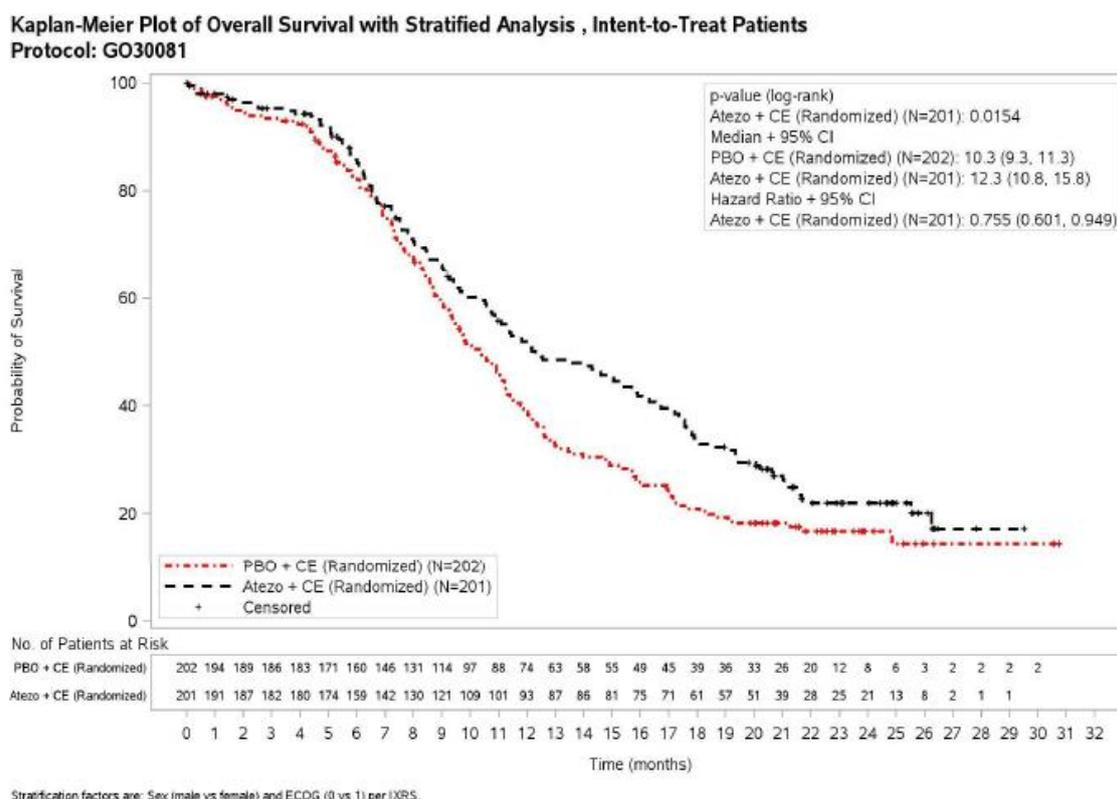
À data de corte de 24 de janeiro de 2019, tinham ocorrido mortes em 302 doentes, em 160/202 doentes (79,2%) no grupo placebo, e em 142/201 doentes (70,6%) no grupo atezolizumab. A duração mediana de sobrevivência era de 10,3 meses (IC95% 9,3 a 11,3)

Tecentriq (atezolizumab)

no grupo placebo, e de 12,3 meses (IC95% 10,8 a 15,8) no grupo atezolizumab (*hazard ratio* 0,755 (IC95% 0,601 a 0,949; $p = 0,0154$). A sobrevivência global a 1 ano era de 39% (IC95% 32,1 a 45,9) no grupo placebo, e de 51,9% (IC95% 44,6 a 59,1) no grupo atezolizumab. A sobrevivência global a 2 anos era de 16,8% (IC95% 11,3 a 22,2) no grupo placebo, e de 22% (IC95% 15,7 a 28,3) no grupo atezolizumab.

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global são apresentadas na Figura 3. Por o estrato metástases cerebrais (sim vs. não) ter menos de 10 eventos foi eliminado da análise. Os dados de sobrevivência global por sub-grupos são apresentados nas Figuras 4 e 5.

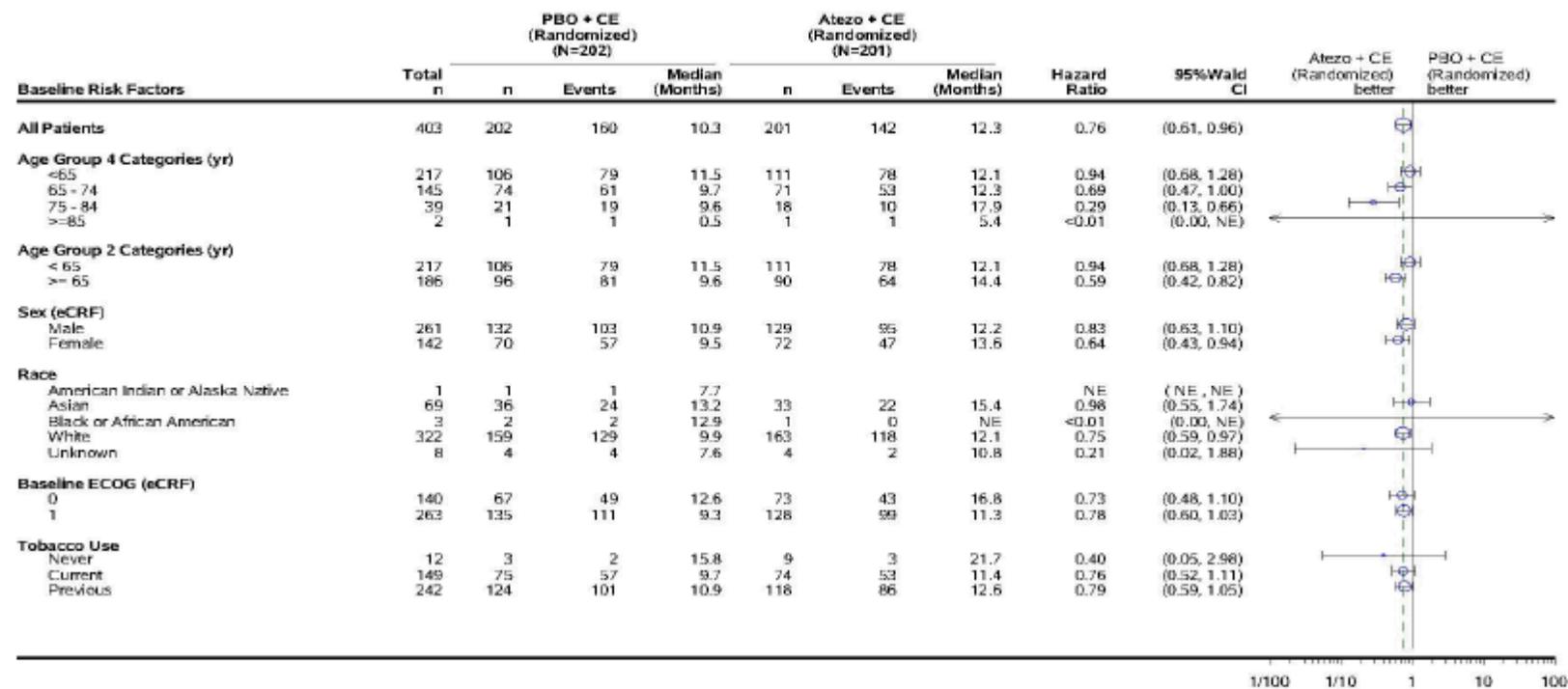
Figura 3: Sobrevivência global



Fonte: extraído de referência 3

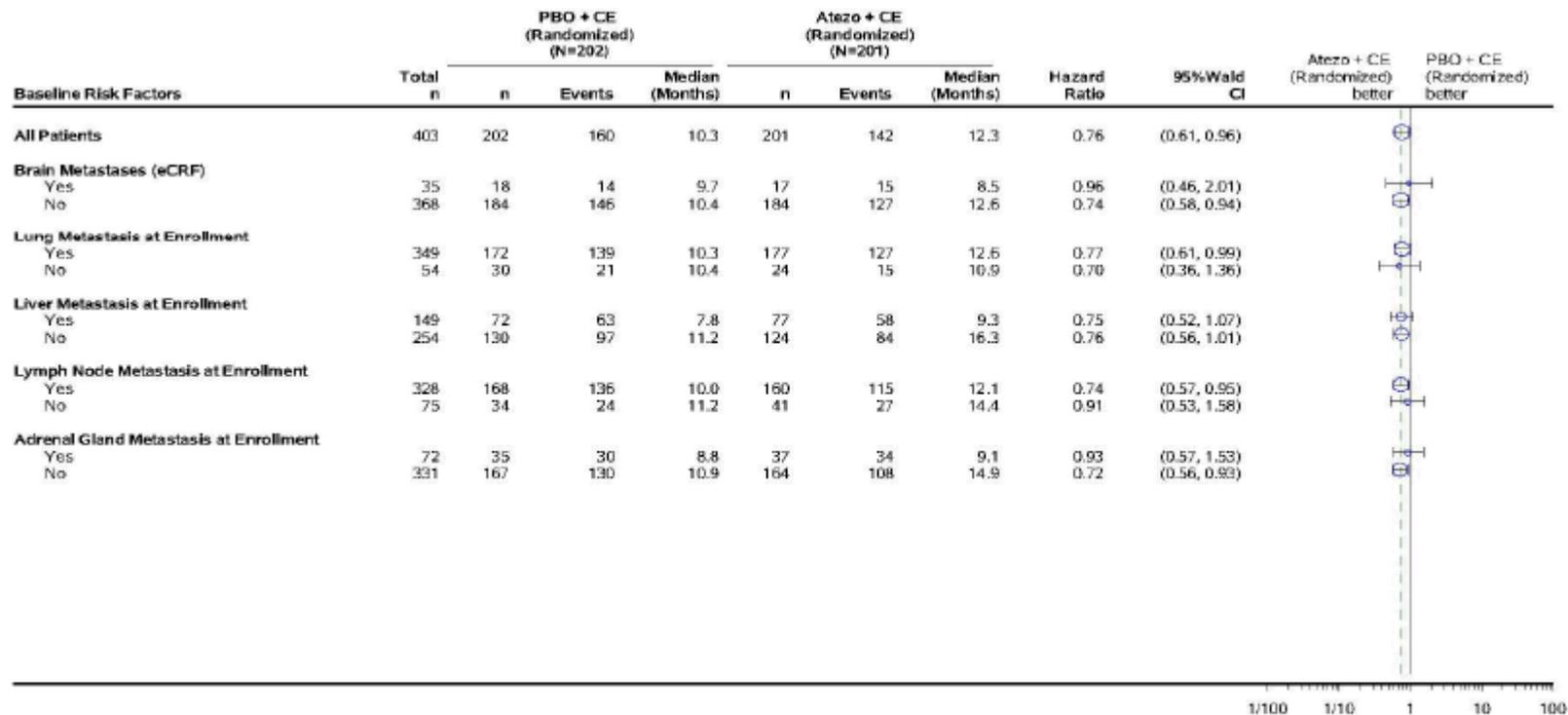
Figura 4: Sobrevivência global por sub-grupos de características demográficas

**Forest Plot - Subgroup Analysis of Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO30081**



Fonte: Extraído de referência 3

Figura 5: Sobrevivência global por sub-grupos de características clínicas



Fonte: Extraído de referência 3

À data de corte de 24 de janeiro de 2019, a proporção de doentes que receberam pelo menos um tratamento anti-câncer não previsto por protocolo ou durante o *follow up*, foi de 54,7% no grupo atezolizumab, e de 61,9 no grupo placebo. Os tratamentos mais frequentemente utilizados foram quimioterapia sem antraciclina (atezolizumab: 42,8%; placebo: 49,0%), e quimioterapia com antraciclina (atezolizumab: 18,9%; placebo 25,2%), e imunoterapia (atezolizumab: 3,5%; placebo: 8,4%).

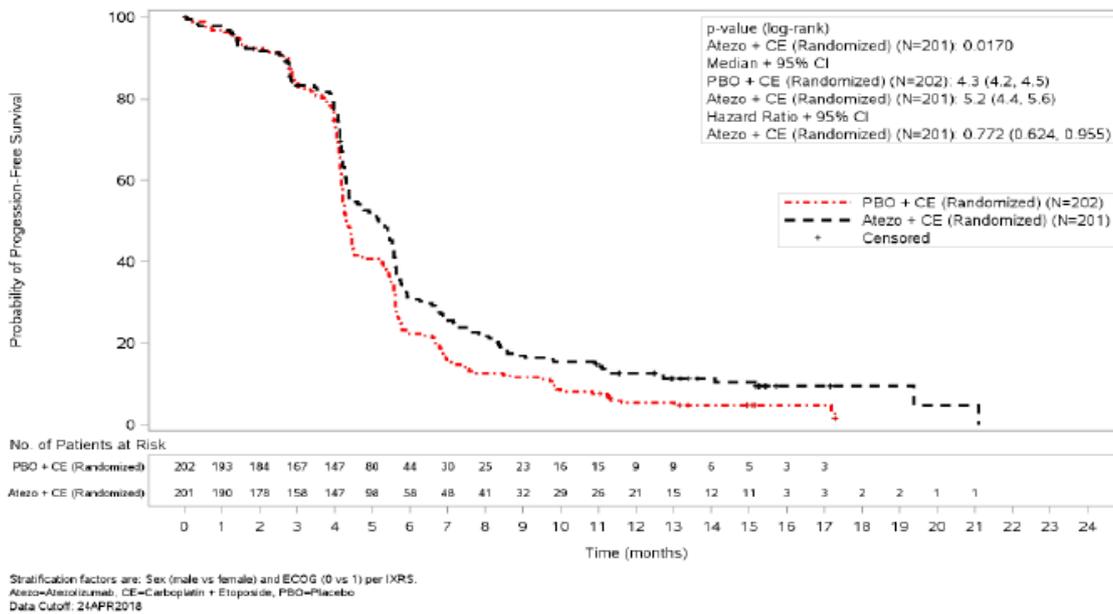
Sobrevivência livre de progressão

À data de corte de 24 de abril de 2018, tinham ocorrido 360 eventos PFS. Ocorreram eventos PFS em 189/202 doentes (93,6%) no grupo placebo, e em 171/201 doentes (85,1%) no grupo atezolizumab. A duração mediana de PFS foi de 4,3 meses (IC95% 4,2 a 4,5) no grupo placebo, e de 5,2 meses (IC95% 4,4 a 5,6) no grupo atezolizumab (*hazard ratio* 0,772 (IC95% 0,624 a 0,955; $p=0,0170$). A sobrevivência livre de progressão a 1 ano era de 5,35% (IC95% 2,1 a 8,6) no grupo placebo, e de 12,6% (IC95% 7,9 a 17,4) no grupo atezolizumab.

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão são apresentadas na Figura 6. O estrato metástases cerebrais (sim vs. não) foi eliminado da análise por ter menos de 10 eventos.

Figura 6: Sobrevivência livre de progressão

Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival with Stratified Analysis, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO30081



Fonte: extraído de referência 2

Taxa de resposta objetiva

À data de corte de 24 de abril de 2018, observou-se resposta completa ou parcial em 130/202 doentes (64,4%; IC95% 57,3 a 70,9) no grupo placebo, e em 121/201 doentes (60,2%; IC95% 53,1 a 67,0) no grupo atezolizumab (diferença na taxa de respostas: -4,16; IC95% -14,11 a 5,79; p= 0,384).

Foi observada resposta completa em 2/202 doentes (1,0%; IC95% 0,12 a 3,53) no grupo placebo, e em 5/201 doentes (2,5%; IC95% 0,81 a 5,71) no grupo atezolizumab.

Foi observada resposta parcial em 128/202 doentes (63,4%; IC95% 56,32 a 70,02) no grupo placebo, e em 116/201 doentes (57,7%; IC95% 50,56 a 64,63) no grupo atezolizumab.

Em 15 doentes (7,4%) no grupo placebo, e 16 doentes (8,0%) no grupo atezolizumab a informação sobre progressão da doença estava em falta ou não era avaliável.

Duração da resposta confirmada

À data de corte de 24 de abril de 2018, a mediana da duração da resposta era de 3,9 meses (IC95% 3,1 a 4,2) no grupo placebo, e de 4,2 meses (IC95% 4,1 a 4,5) no grupo atezolizumab (*hazard ratio* 0,700; IC95% 0,532 a 0,922; $p=0,0109$).

Qualidade de vida

Dados relativos a alguns sintomas como tosse, dor torácica, dor no braço ou ombro, ou dispneia, não parecem mostrar diferenças entre grupos ao longo do tratamento. Contudo, os dados dos questionários de qualidade de vida apresentaram um elevado número de dados de *outcomes* em falta, não sendo por isso dados credíveis.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 189/196 doentes (96,4%) no grupo placebo, e em 198/198 doentes (100%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves em 68/196 doentes (34,7%) no grupo placebo, e em 74/198 doentes (37,4%) no grupo atezolizumab. Observaram-se eventos adversos que conduziram à morte em 11/196 doentes (5,6%) no grupo placebo, e em 4/198 doentes (2,0%) no grupo atezolizumab.

Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 6/196 doentes (3,1%) no grupo placebo, e em 22/198 doentes (11,1%) no grupo atezolizumab.

Eventos adversos mais frequentes no grupo atezolizumab incluíram anemia (43,4% vs 35,2%), náusea (37,9% vs 32,7%), diminuição do apetite (27,3% vs 18,4%), diminuição do peso (10,1% vs 5,1%), e hipotireoidismo (10,1% vs 0,5%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: Eventos adversos mais frequentes (>10%)

MedDRA Preferred Term	PBO + CE (Actual) (N=196)	Atezo + CE (Actual) (N=198)	All Patients (N=394)
Total number of patients with at least one adverse event	189 (96.4%)	198 (100.0%)	387 (98.2%)
ANAEMIA	69 (35.2%)	86 (43.4%)	155 (39.3%)
NEUTROPENIA	69 (35.2%)	74 (37.4%)	143 (36.3%)
ALOPECIA	68 (34.7%)	73 (36.9%)	141 (35.8%)
NAUSEA	64 (32.7%)	75 (37.9%)	139 (35.3%)
CONSTIPATION	58 (29.6%)	51 (25.8%)	109 (27.7%)
FATIGUE	49 (25.0%)	54 (27.3%)	103 (26.1%)
DECREASED APPETITE	36 (18.4%)	54 (27.3%)	90 (22.8%)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	46 (23.5%)	37 (18.7%)	83 (21.1%)
VOMITING	33 (16.8%)	39 (19.7%)	72 (18.3%)
DIARRHOEA	31 (15.8%)	35 (17.7%)	66 (16.8%)
THROMBOCYTOPENIA	31 (15.8%)	33 (16.7%)	64 (16.2%)
PLATELET COUNT DECREASED	29 (14.8%)	25 (12.6%)	54 (13.7%)
HEADACHE	23 (11.7%)	24 (12.1%)	47 (11.9%)
ASTHENIA	20 (10.2%)	25 (12.6%)	45 (11.4%)
LEUKOPENIA	19 (9.7%)	25 (12.6%)	44 (11.2%)
COUGH	25 (12.8%)	18 (9.1%)	43 (10.9%)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	25 (12.8%)	18 (9.1%)	43 (10.9%)
DYSPNOEA	18 (9.2%)	20 (10.1%)	38 (9.6%)
PYREXIA	16 (8.2%)	20 (10.1%)	36 (9.1%)
WEIGHT DECREASED	10 (5.1%)	20 (10.1%)	30 (7.6%)
HYPOTHYROIDISM	1 (0.5%)	20 (10.1%)	21 (5.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Includes adverse events occurring on or after the start date of treatment.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Fonte: Extraído de referência 2

Eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 67,2% dos doentes no grupo atezolizumab, e em 63,8% no grupo placebo.

Os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais frequentes são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: eventos adversos de grau 3 ou 4.

MedDRA Preferred Term	PBO + CE (Actual) (N=196)	Atezo + CE (Actual) (N=198)	All Patients (N=394)
NEUTROPENIA	49 (25.0%)	45 (22.7%)	94 (23.9%)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	33 (16.8%)	31 (15.7%)	64 (16.2%)
ANAEMIA	26 (13.3%)	31 (15.7%)	57 (14.5%)
THROMBOCYTOPENIA	17 (8.7%)	20 (10.1%)	37 (9.4%)
HYPONATRAEMIA	13 (6.6%)	9 (4.5%)	22 (5.6%)
FEBRILE NEUTROPENIA	12 (6.1%)	7 (3.5%)	19 (4.8%)
LEUKOPENIA	8 (4.1%)	10 (5.1%)	18 (4.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Includes adverse events occurring on or after the start date of treatment.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
Patient 10168 had grade 5 pneumonia which occurred after start of non-protocol second-line therapy, and Investigator considered unrelated to study drugs.
Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do atezolizumab foi analisado para cada *outcome*.

Sobrevivência global

O atezolizumab aumentou a duração mediana de sobrevivência global em 2 meses: a duração mediana de sobrevivência foi de 10,3 meses (IC95% 9,3 a 11,3) no grupo placebo e de 12,3 meses (IC95% 10,8 a 15,8) no grupo atezolizumab (*hazard ratio* 0,755 (IC95% 0,601 a 0,949; $p= 0,0154$). O intervalo de confiança 95% classifica a magnitude do efeito do tratamento sobre a sobrevivência global como menor.

Sobrevivência livre de progressão

A sobrevivência livre de progressão com atezolizumab foi menor do que com placebo: a duração mediana de PFS foi de 4,3 meses (IC95% 4,2 a 4,5) no grupo placebo, e de 5,2 meses (IC95% 4,4 a 5,6) no grupo atezolizumab (*hazard ratio* 0,772 (IC95% 0,624 a 0,955; $p= 0,0170$).

Taxa de resposta objetiva

Não se observaram diferenças entre grupos na taxa de resposta objetiva: observou-se resposta completa ou parcial em 130/202 doentes (64,4%; IC95% 57,3 a 70,9) no grupo placebo, e em 121/201 doentes (60,2%; IC95% 53,1 a 67,0) no grupo atezolizumab (diferença na taxa de respostas: -4,16; IC95% -14,11 a 5,79; $p= 0,384$).

O atezolizumab não mostrou propriedades curativas nesta indicação: foi observada resposta completa em 2/202 doentes (1,0%; IC95% 0,12 a 3,53) no grupo placebo, e em 5/201 doentes (2,5%; IC95% 0,81 a 5,71) no grupo atezolizumab.

Qualidade de vida

O atezolizumab não pareceu agravar a qualidade de vida. Dados relativos a alguns sintomas como tosse, dor torácica, dor no braço ou ombro, ou dispneia, não parecem mostrar diferenças entre grupos ao longo do tratamento. Contudo, os dados dos questionários de qualidade de vida apresentaram um elevado grau de *attrition*, não sendo por isso dados confiáveis.

Eventos adversos

Não se observaram diferenças entre grupos na incidência de eventos adversos. Observaram-se eventos adversos em 189/196 doentes (96,4%) no grupo placebo, e em 198/198 doentes (100%) no grupo placebo.

Eventos adversos grau 3 ou 4

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos na incidência de eventos adversos de grau 3 ou 4.

Eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 67,2% dos doentes no grupo atezolizumab, e em 63,8% no grupo placebo.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Mais doentes no grupo atezolizumab descontinuaram tratamento por eventos adversos.

Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 6/196 doentes (3,1%) no grupo placebo, e em 22/198 doentes (11,1%) no grupo atezolizumab.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Não se observaram diferenças entre grupos na mortalidade relacionada com o tratamento. Observaram-se eventos adversos que conduziram à morte em 11/196 doentes (5,6%) no grupo placebo, e em 4/198 doentes (2,0%) no grupo atezolizumab.

7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como alta para todos os *outcomes* (Tabela 12). A qualidade global da evidência foi classificada como alta.

Qualidade alta significa elevada certeza de resultados. Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está muito próximo das estimativas de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional do de atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido, “*para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE)*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do atezolizumab numa única população: doentes com carcinoma do pulmão de pequenas células com doença extensa não previamente tratado, em que a intervenção era atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido, e o comparador era carboplatina e etoposido.

Notou-se que a empresa submeteu um estudo (estudo GO30081), que comparou os tratamentos de interesse. Assim, considerou-se como relevante para a presente avaliação, o estudo GO30081.

Notou-se que a adição de atezolizumab ao tratamento com carboplatina e etoposido prolongou em dois meses a sobrevivência global, com toxicidade manejável.

O estudo teve uma análise interina em relação à sobrevivência global, que ocorreu à data da análise de sobrevivência livre de progressão (24 de abril de 2018), mas a análise final não foi ajustada para multiplicidade (não teve em conta a análise interina). Contudo, considera-se que globalmente a evidência submetida é de boa qualidade, não existindo incertezas relevantes em relação às conclusões.

Concluiu-se que existe demonstração de benefício adicional do atezolizumab, uma vez que o atezolizumab adicionado ao tratamento com carboplatina mais etoposido prolongou a sobrevivência global em 2 meses, com toxicidade manejável.

9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o benefício adicional do de atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido, “para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE)”.

Concluiu-se que existe demonstração de valor terapêutico acrescentado menor do atezolizumab em combinação com carboplatina + etoposido, em comparação com carboplatina + etoposido isoladamente.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 1 / 3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 403 doentes adultos com cancro do pulmão de células pequenas, com doença extensa, previamente não tratados, que foram randomizados, numa relação de 1:1, para receberem atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido (n=201) ou placebo em combinação com carboplatina e etoposido (n= 202), mostrou que a adição de atezolizumab a carboplatina + etoposido prolongou a sobrevivência global em 2 meses, com toxicidade manejável;
- Os dados dos questionários de qualidade de vida apresentaram um elevado grau de *attrition*, não sendo por isso dados confiáveis;
- O limite superior do intervalo de confiança 95% do efeito do tratamento na sobrevivência global, classifica a magnitude do efeito do tratamento como menor.

10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo de avaliação económica do atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido (CE), comparativamente a CE no tratamento em primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE). No caso base, o comparador considerado no modelo é carboplatina + etoposido (CE). Foi também realizada uma comparação com cisplatina + etoposido.

Foi estimado um modelo de sobrevivência fracionada, com três estádios de saúde mutuamente exclusivos: sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência pós-progressão (PPS) e o estado absorvente “Morte”. Os estádios são ainda divididos “em tratamento/sem, tratamento” para cálculo dos custos e da utilidade. O tempo até descontinuação do tratamento (*Time to off treatment* TTOT) foi usado como proxy da progressão.

A população considerada no modelo inclui os adultos com 63,8 anos à entrada no modelo, pesando 74,15 kg e 167,9 cm, de acordo com os dados do ensaio clínico IMPower133. O horizonte temporal foi de 30 anos.

Para a TTOT, nos dois braços, o modelo usa as curvas KM do ensaio IMPower133, sem necessidade de extrapolação uma vez que a descontinuação foi observada para toda a coorte. A extrapolação dos restantes dados foi realizada recorrendo a *piecewise* models, usando funções paramétricas usuais. A hipótese de proporcionalidade constante de riscos foi rejeitada para a PFS e para a OS. Com base nesta avaliação, as curvas PFS e OS foram modeladas separadamente em ambos os braços terapêuticos. Foram considerados no modelo os EA de grau 3 e 4 com frequência $\geq 2\%$, em qualquer um dos braços do IMPower133 para os quais se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os braços.

Os dados de qualidade de vida foram recolhidos durante o IMPower133, através da aplicação EQ-5D-5L. O algoritmo baseado nas preferências da população portuguesa foi utilizado para converter os resultados do EQ-5D-5L em utilidades.

O modelo considera os custos diretos, incluindo: 1) Custo das terapêuticas; 2) Custos associados aos recursos consumidos no acompanhamento dos doentes, 3) Custos com transportes, 4) Custos com o tratamento de EA; 5) Custos de fim de vida. A quantificação de recursos de saúde consumidos na

monitorização dos pacientes e no tratamento em ambulatório de EA foi estimada por um painel de peritos, valorizados com fontes oficiais.

Os tempos máximo dos tratamentos baseiam-se nos dados do IMpower133. Após progressão, 45% dos doentes no braço de atezolizumab+CE e 49% no braço de CE recebem terapêutica farmacológica subsequente. Os restantes recebem melhor terapêutica de suporte (MTS). De entre os recebem terapêutica farmacológica subsequente, a percentagem de doentes que recebe imunoterapia é de 3,33% no braço atezolizumab e de 8,16% no braço CE. Os restantes pacientes recebem quimioterapia.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido (CE), em comparação com a CE.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Analisou-se o benefício adicional do de atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido, *“para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE)”*.

Concluiu-se que existe demonstração de benefício adicional menor do atezolizumab em combinação com carboplatina + etoposido, em comparação com carboplatina + etoposido isoladamente.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 1 / 3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 403 doentes adultos com cancro do pulmão de células pequenas, com doença extensa, previamente não tratados, que foram randomizados, numa relação de 1:1, para receberem atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido (n=201) ou placebo em combinação com carboplatina e etoposido (n= 202), mostrou que a adição de atezolizumab a carboplatina + etoposido prolongou a sobrevivência global em 2 meses, com toxicidade manejável;

- Os dados dos questionários de qualidade de vida apresentaram um elevado grau de *attrition*, não sendo por isso dados confiáveis;
- O limite superior do intervalo de confiança 95% do efeito do tratamento na sobrevivência global, classifica a magnitude do efeito do tratamento como menor.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o 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

- Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Atezolizumab). INFARMED IP. 24 de outubro de 2019
- Clinical Study Report GO30081 (IMpower133). A phase I/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of carboplatin plus etoposide with or without atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with untreated extensive-stage small cell lung cancer. Report No 1084268. September 2018 / Horn L et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2220-2229.
- Update Clinical Study Report GO30081 (IMpower133). A phase I/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of carboplatin plus etoposide with or without atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with untreated extensive-stage small cell lung cancer. Report No 1096592. June 2019