

IMFINZI® (durvalumabe) no tratamento de consolidação de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, estágio III, irrессecável cuja doença não progrediu após quimiorradiação à base de platina

Parecer Técnico-Científico com Revisão Sistemática,
Estudo de Custo-Efetividade e Análise de Impacto
Orçamentário

Autores

Henrique Diegoli

hdiegoli@academiavbhc.org

Caíque Lopes Dias

caique.dias@astrazeneca.com

Mariana Hiromi Massaoka

mariana.massaoka@astrazeneca.com

Pâmela Santana

pamela.santana@astrazeneca.com

Julho de 2023

CARTA DE APRESENTAÇÃO

O Valor de IMFINZI® (Durvalumabe) no Ciclo de Cuidados de Pessoas com Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) Irressecável após Quimiorradiação (QRT)

O câncer de pulmão é terceira neoplasia com maior incidência no Brasil, sendo aquela com maior mortalidade [1]. A doença é dividida em câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), sendo o segundo responsável por 80 a 85% dos casos [2,3].

Estima-se que aproximadamente 84% dos casos de CPNPC sejam diagnosticados tarde (estágio IV) [4], sendo a doença metastática associada a menor sobrevida global em cinco anos, perda da qualidade de vida e aumento significativo de uso de recursos em saúde [4–8]. O tratamento efetivo no estágio III oferece a possibilidade de cura da doença para pacientes com doença localmente avançada. Cerca de 9,4% dos pacientes com CPNPC no Sistema Único de Saúde (SUS) se encontram neste estágio da doença [4,6,7]. Apesar da intervenção cirúrgica ser uma excelente opção de tratamento para alcançar controle local da doença, a maioria dos pacientes não se beneficiará desta conduta, visto que cerca de 75% dos casos são considerados irressecáveis [6,9].

O tratamento padrão adotado para CPNPC estágio III irressecável nos últimos 20 anos foi a quimioterapia (QT) à base de platina associada à radioterapia (RT) [10]. Após a quimioradioterapia (QRT) os pacientes são submetidos à monitoramento, que consiste em observação até a progressão da doença. Esse ainda é o padrão preconizado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde, de 2014 [11]. Contudo, essa abordagem promove controles local e à distância insatisfatórios. Um estudo brasileiro no sistema privado em um período sem acesso a imunoterapia indicou uma sobrevida mediana inferior a 12 meses [12]. Nas últimas décadas, diversos estudos investigaram estratégias para consolidar a QRT, ou aumentar a dose de radioterapia, buscando aumentar as chances de cura da doença, porém todos falharam em demonstrar benefício clínico [13–18].

Durvalumabe é um anticorpo monoclonal 100% humano que bloqueia seletivamente a interação da proteína ligante de PD-1 (PD-L1) com a proteína de morte programada-1 (PD-1) e CD80, permitindo que as células T reconheçam e eliminem células tumorais [19–21], sendo a única terapia de consolidação com aprovação regulatória no Brasil e no mundo para pacientes com CPNPC estágio III, após QRT [4,22].

Durvalumabe possui benefícios robustos e duradouros, evidenciados por ensaio clínico randomizado com 713 participantes que comprova, não somente o prolongamento da sobrevida global (43% vivos após 5 anos; mediana de 47,5 vs. 29,1 meses), mas também indica cura da doença em mais de 30% dos pacientes (33% sem progressão em 5 anos; mediana de 16,9 vs 5,6 meses). Além disso, há diminuição no risco de metástase à distância em 41% dos casos [23]. O medicamento é bem tolerado, apresenta baixa toxicidade, sem levar ao comprometimento de qualidade de vida durante sua utilização [24].

Devido às suas evidências clínicas, durvalumabe é recomendado como tratamento padrão nesse cenário por diversas diretrizes clínicas, como as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) [10], a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [25], e a *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [26], além de ter recebido parecer positivo pelas principais

agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) internacionais, como as do Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellency* [NICE]), Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies* [CADTH]), Austrália (*Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee* [PBAC]) e Escócia (*Scottish Medicines Consortium* [SMC]) [27–31].

Por ser um tratamento finito (tempo de uso limitado até 12 meses) para população-alvo bastante específica, espera-se que no Brasil poucos pacientes sejam elegíveis a este tratamento, uma vez que grande parte é diagnosticada já no estágio metastático (IV) [22]. Desta forma, considera-se que o custo de tratamento com durvalumabe é previsível e gerenciável para o sistema de saúde. Ainda, uma vez que a adição de durvalumabe aumenta significativamente a SLP em 5 anos, com possibilidade de cura, reduz-se a necessidade de acréscimo de outros tratamentos na progressão, reduzindo o custo com linhas de tratamento subsequentes [7].

A AstraZeneca tem como objetivo viabilizar o acesso a tratamentos oncológicos inovadores, seguros e efetivos no SUS. Para isso, propõe uma significativa redução de 31,5% sobre o preço de fábrica de durvalumabe (PF 0%) [32]. Dessa forma, o preço do frasco de durvalumabe, com apresentação de 120mg/2,4ml, passaria de R\$ 3.117,86 para R\$ 2.136,56, tornando-se mais acessível para a incorporação no sistema de saúde.

Na análise de custo-efetividade, durvalumabe levou a um incremento de 1,58 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) a um custo incremental de R\$ 217.840, o que resulta em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 137.629 por QALY, sendo considerado custo-efetivo com um limiar de disponibilidade a pagar de 3 PIB per capita, totalizando 138.465,00, considerando o PIB per capita de 2022 [33]. A análise de impacto orçamentário estima 36 pacientes tratados no primeiro ano aumentando até 187 no quinto ano, com um custo incremental aumentando de R\$ 7.534.110 no primeiro ano até R\$ 37.452.030 no quinto ano, representando um custo incremental total de R\$ 112.329.298 ao longo de cinco anos.

Em vista às necessidades não atendidas no cenário de CPNPC estágio III irressecável, é fundamental a inclusão de medicamentos inovadores que mudem o desfecho clínico e a jornada dos pacientes no SUS, sendo o durvalumabe o único tratamento que acrescentou benefício para aqueles cuja doença não progrediu após a terapia de QRT à base de platina, de modo a curar mais pacientes, sem prejuízo à qualidade de vida destes e contribuindo na previsibilidade de compra e sustentabilidade do sistema.

A presente submissão é formalmente apoiada pelas seguintes instituições: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica (SBCT), Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT), Associação Íbero Latino-Americana de Radioterapia Oncológica (ALATRO), Hospital Araújo Jorge, Hospital Federal Andaraí, Alfredo Abraão, Erasto Gaertner e Santa Casa de Maceió, conforme cartas de endosso apresentadas nos Anexos 9-17.

SUMÁRIO

CARTA DE APRESENTAÇÃO.....	2
SUMÁRIO.....	4
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE ANEXOS	9
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	10
1. Contexto	12
1.1. Objetivo do parecer	12
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	13
2.1. Visão geral da doença	13
2.2. Epidemiologia.....	13
2.3. Diagnóstico e Estadiamento.....	14
2.4. História Natural da Doença e Padrão de Tratamento.....	17
2.5. Impacto da doença.....	18
2.5.1 Impacto clínico	18
2.5.2 Impacto econômico.....	20
2.5.3 Necessidades não atendidas	22
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA – IMFINZI™ (durvalumab)	23
3.1. Indicação de bula	23
3.2. Posologia e modo de administração	24
3.3. Apresentações do medicamento	24
3.4. Mecanismo de ação	24
3.5. Status de regulamentação	25
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	25
4.1. Revisão sistemática da literatura	25
4.2. Metodologia da revisão sistemática	26
4.2.1 Estratégia de busca	26
4.2.2 Critérios de inclusão	26
4.2.3 Critérios de exclusão	27
4.2.4 Processo de inclusão, exclusão e extração de dados de estudos	27
4.2.5 Avaliação do risco de viés.....	27
4.2.6 Qualidade da evidência	27
4.3. Resultados da busca realizada	28
4.3.1 Descrição dos estudos selecionados	29
4.3.2 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos 39	39
4.3.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos inclusos na revisão sistemática 42	42
4.3.4 Análise da qualidade da evidência	43
4.4. Evidências adicionais: dados de mundo real.....	44
4.4.1 PACIFIC-R	44
4.4.2 Zukin, 2023 – LACOG 0120	44
4.4.3 Whitaker, 2023 – SPOTLIGHT	45
4.4.4 Wang et al., 2022	45
4.5. Recomendações clínicas de diretrizes nacionais e internacionais.....	46
4.6. Discussão sobre as evidências científicas.....	47
5. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	49
5.1. Recomendações das Agências de ATS.....	49

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

5.2. Análise de Custo-Efetividade.....	50
5.2.1 Desenho do modelo	50
5.2.2 Fundamentos do modelo	51
5.2.3 Probabilidades de transição	52
5.2.4 Utilidades.....	53
5.2.5 Custos	54
5.2.6 Análises de sensibilidade: metodologia	58
5.2.7 Resultados do modelo de custo-efetividade.....	61
5.2.8 Resultados da análise de sensibilidade probabilística	63
5.2.9 Resultados da análise de sensibilidade determinística.....	65
5.3. Análise de Impacto Orçamentário	67
5.3.1 Fundamentos do modelo	67
5.3.2 População elegível.....	67
5.3.3 Custos	71
5.3.4 Análise de sensibilidade determinística	71
5.3.5 Resultados da análise de impacto orçamentário	72
5.3.6 Análise de sensibilidade determinística	75
5.3.7 Discussões sobre as evidências econômicas	75
6. ASPECTOS LOGÍSTICOS DA TECNOLOGIA	78
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	78
8. REFERÊNCIAS	81
9. ANEXOS	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estadiamento do CPNPC. IASLC, 8º edição.....	15
Tabela 2. Agrupamento do estadiamento de câncer de pulmão.....	16
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICOT para pesquisa de evidências, efetividade e segurança.....	26
Tabela 4. Artigos incluídos para análise.....	29
Tabela 5. EAs de qualquer causa. Antonia, 2017 [58].....	32
Tabela 6. Desfechos reportados pelos pacientes no estudo PACIFIC.....	36
Tabela 7. Imunoterapia utilizada em pacientes após a progressão da doença no estudo PACIFIC.....	38
Tabela 8. Características dos estudos inclusos na revisão sistemática.....	39
Tabela 9. Resultados dos estudos inclusos na revisão sistemática.....	40
Tabela 10. Sumário dos resultados conforme (GRADE).....	43
Tabela 11. Avaliação por agências internacionais.....	49
Tabela 12. Parâmetros gerais utilizados no modelo.....	51
Tabela 13. Distribuições paramétricas utilizadas no modelo para estimativa de sobrevida e progressão.....	52
Tabela 14. Estudos avaliados para extração de dados de utilidade para o modelo de custo-efetividade.....	53
Tabela 15. Parâmetros de utilidade do modelo.....	54
Tabela 16. Preços CMED e desconto aplicado na aquisição de durvalumabe.....	55
Tabela 17. Custo de aquisição do durvalumabe, conforme apresentação do medicamento (ciclos de 14 dias).....	55
Tabela 18. Custos com radioterapia na progressão da doença.....	57
Tabela 19. Custos unitários utilizados no modelo.....	58
Tabela 20. Parâmetros inclusos na análise de sensibilidade probabilística e determinística.....	59
Tabela 21. Síntese dos resultados observados no estudo de custo-efetividade (resultados descontados).....	62
Tabela 22. Resultados do estudo de custo-efetividade.....	63
Tabela 23. População elegível para receber tratamento com durvalumabe no Brasil.....	67
Tabela 24. Estimativa do número de pacientes candidatos ao tratamento a partir de demanda aferida no DataSUS.....	69
Tabela 25. População elegível e taxa de incorporação.....	70
Tabela 26. Parâmetros inclusos na análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário.....	71
Tabela 27. Impacto orçamentário em cinco anos com durvalumabe ou monitoramento.....	73
Tabela 28. Aprovações recentes pela CONITEC de tratamentos para doenças oncológicas.....	76
Tabela 29. Estratégias de busca para evidências sobre efetividade e segurança.....	98
Tabela 30. Estudos excluídos da Revisão Sistemática.....	100
Tabela 31. Avaliação da qualidade metodológica do desfecho SG do Estudo PACIFIC.....	102
Tabela 32. Avaliação da qualidade metodológica do desfecho SLP do Estudo PACIFIC.....	103
Tabela 33. Avaliação da qualidade metodológica do desfecho sobrevida livre de progressão à distância do Estudo PACIFIC.....	105
Tabela 34. Avaliação da qualidade metodológica do desfecho segurança do Estudo PACIFIC.	106
Tabela 35. Avaliação da qualidade metodológica do desfecho qualidade de vida relacionada à saúde do Estudo PACIFIC.....	108
Tabela 36. Avaliação da qualidade metodológica de desfechos reportados pelos pacientes do Estudo PACIFIC.....	109
Tabela 37. Avaliação da qualidade de evidência.....	112

Tabela 38. Desfechos de eficácia, segurança e desfechos reportados pelos pacientes conforme subgrupos do estudo PACIFIC.	114
Tabela 39. Desfechos de segurança por subgrupo.	115
Tabela 40. Desfechos reportados por pacientes conforme subgrupos.	117
Tabela 41. Custo da doença estável/sobrevida livre de progressão (manutenção).	122
Tabela 42. Custo da progressão distante (evento).	123
Tabela 43. Custo da progressão distante (manutenção).	127
Tabela 44. Custo da progressão local (evento).	133
Tabela 45. Custo da progressão local (manutenção).	134
Tabela 46. Custos de fim da vida.....	135
Tabela 47. Custo da anemia.	136
Tabela 48. Custo da dispneia.....	137
Tabela 49. Custo da pneumonia.....	137
Tabela 50. Custo da pneumonite.	138

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Padrão de tratamento atual e proposto.	12
Figura 2. Os 10 tipos de câncer mais incidentes no Brasil para cada ano do triênio 2020-2022.	14
Figura 3. Percentual de pacientes com CPNPC ressecável e inelegíveis a cirurgia curativa de acordo com o estágio da doença.	17
Figura 4. SG em cinco anos por estágio clínico de pacientes com CPNPC.	18
Figura 5. Anos perdidos devido ao óbito por câncer de pulmão.	19
Figura 6. Prognóstico e tempo até metástase nos principais sítios de metástase em pacientes com CPNPC.	20
Figura 7. Custos diretos nos três primeiros meses após a progressão entre os pacientes com CPNPC avançado.	21
Figura 8. Mecanismo antitumoral de durvalumabe via inibição da ligação entre PD-1 e PD-L1.	25
Figura 9. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	28
Figura 10. SLP de pacientes tratados com durvalumabe ou placebo por intenção de tratar....	31
Figura 11. SG e SLP de longo prazo com uso de durvalumabe ou placebo.	34
Figura 12. Sobrevida livre de morte ou metástases à distância com durvalumabe ou placebo.	35
Figura 13. Risco de viés dos estudos inclusos na revisão sistemática.	43
Figura 14. Desenho do modelo Semi-Markov.	51
Figura 15. Plano de custo-efetividade resultante da análise de sensibilidade probabilística.	64
Figura 16. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade resultante da análise de sensibilidade probabilística.	65
Figura 17. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística para RCEI (custo/AVG).	66
Figura 18. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística para RCUI (custo/QALY).	66
Figura 19. Fluxo para classificar o paciente como elegível ou não para análise de demanda aferida de acordo com o tratamento longitudinal.	70
Figura 20. Número de pacientes inclusos e impacto orçamentário total.	72
Figura 21. Custo com quimioterápicos utilizados na progressão do câncer.	74
Figura 22. Custo com radioterapia utilizada na progressão de câncer.	74
Figura 23. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário.	75
Figura 24. Parametrização de SG com durvalumabe.	118
Figura 25. Parametrização de SG com placebo.	118
Figura 26. Parametrização de SLP com durvalumabe.	119
Figura 27. Parametrização de SLP com placebo.	119
Figura 28. Parametrização de tempo até progressão com durvalumabe.	120
Figura 29. Parametrização de tempo até progressão com placebo.	120
Figura 30. Parametrização de sobrevida pós-progressão (durvalumabe e placebo).	121

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Estratégias de busca.....	98
Anexo 2. Estudos excluídos.....	100
Anexo 3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos inclusos.....	102
Anexo 4. Avaliação da qualidade de evidência.....	112
Anexo 5. Desfechos de eficácia por subgrupo	114
Anexo 6. Distribuições paramétricas utilizadas no modelo de custo-efetividade.....	118
Anexo 7. Microcusteio.	122
Anexo 8. Microcusteio dos EAs	136
Anexo 9. Declaração de conflitos de interesses - autores	139
Anexo 10. Carta de endosso SBOC.....	150
Anexo 11. Carta de endosso SBCT.....	153
Anexo 12. Carta de endosso SBRT.....	157
Anexo 13. Carta de endosso ALATRO.....	158
Anexo 14. Carta de endosso Hospital Araújo Jorge.....	162
Anexo 15. Carta de endosso Hospital do Andaraí.....	164
Anexo 16. Carta de endosso Hospital Alfredo Abrão.....	165
Anexo 17. Carta de endosso Erasto Gaertner.....	168
Anexo 18. Carta de endosso Santa Casa Maceió.	173

LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES

Sigla	Significado
AIC	Crítero de informação de Akaine
ALATRO	Associação Íbero Latino-Americana de Radioterapia Oncológica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de procedimento ambulatorial
AVG	Anos de vida ganhos
ASP	Análise de sensibilidade probabilística
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
BIC	Crítero de informação Bayesiano
CACON	Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CPNPC	Câncer de pulmão de não-pequenas células
CPPC	Câncer de pulmão de pequenas células
DALYs	Anos de vida ajustados por incapacidade
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECR	Ensaios clínico randomizado
EORTC QLQ-C30	<i>30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire</i>
EQ-5D	<i>EuroQoL 5-dimension Utility Index</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EVA	Escala visual analógica
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto Sobre o Consumo de Mercadorias e Serviços
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
MMA	Mudança média ajustada
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellency</i>
PBAC	<i>Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee</i>
PD-1	Proteína de morte programada-1
PD-L1	Proteína ligante de PD-1
PET-TC	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QLQ-LC13	<i>Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>
QRT	Quimiorradiação ou quimiorradioterapia

Sigla	Significado
QT	Quimioterapia
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
RT	Radioterapia
SBCT	Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBRT	Sociedade Brasileira de Radioterapia
SG	Sobrevida global
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SLP	Sobrevida livre de progressão
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SPP	Sobrevida pós-progressão
SUS	Sistema único de Saúde
TPP	Tempo até progressão
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

1.CONTEXTO

1.1. Objetivo do parecer

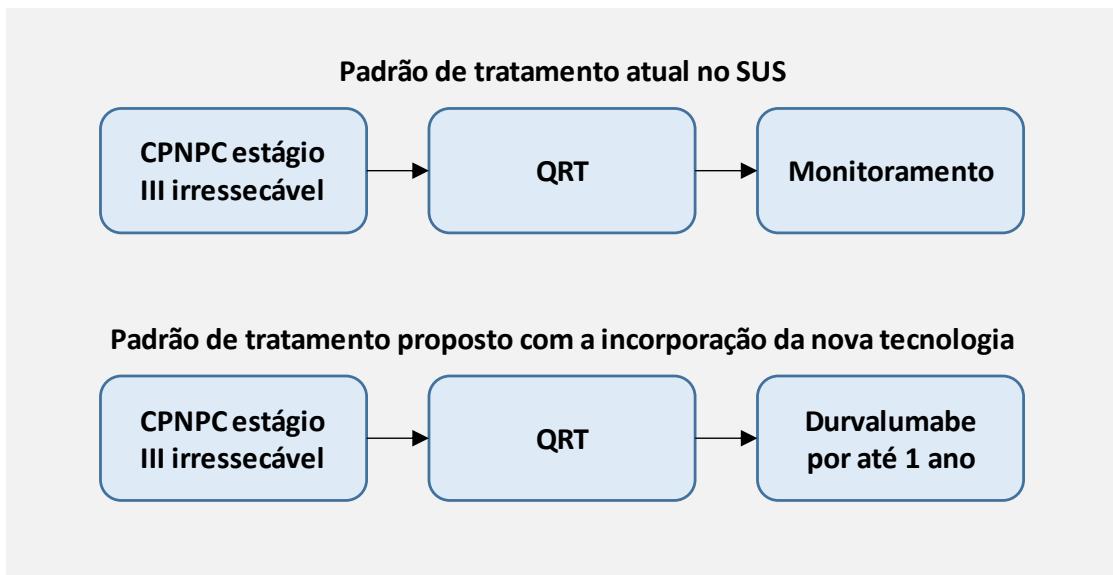
IMFINZI™ (durvalumabe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC):

Tratamento de consolidação em pacientes com CPNPC estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a quimiorradiação à base de platina.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de IMFINZI® (durvalumabe) no tratamento de consolidação da população descrita acima. O algoritmo de tratamento proposto está ilustrado na Figura 1.

Figura 1. Padrão de tratamento atual e proposto.



CPNPC: câncer de pulmão de não-pequenas células; QRT: quimiorradioterapia.

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Visão geral da doença

O câncer de pulmão é um dos tipos mais comuns e mais graves de câncer no Brasil e no mundo. [1] Baseado na classificação histológica, a doença é dividida em câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), sendo o segundo responsável por 80 a 85% dos casos da neoplasia [2,3]. Adicionalmente, o CPNPC pode ser subdividido em adenocarcinoma (40%), carcinoma de células grandes (10 a 15%) e carcinoma de células escamosas (25 a 30%) [3,34,35].

A doença é geralmente diagnosticada em estágios avançados, pois apresenta poucos sintomas nos estágios iniciais, e possui uma evolução agressiva na maioria dos casos [36]. Infelizmente, cerca de 90% dos casos no Brasil possuem diagnóstico tardio, quando o tratamento cirúrgico já não é possível, ocasionando piora considerável do prognóstico da doença [37]. O CPNPC é – em sua maioria – consequência do tabagismo, porém, uma parcela de pacientes desenvolve o câncer mesmo após baixa, ou nenhuma exposição ao tabaco. [37,38].

2.2. Epidemiologia

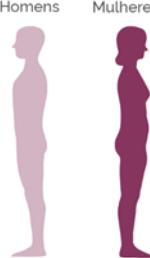
O carcinoma de pulmão é o tipo de neoplasia com maior mortalidade no mundo, e o segundo tipo mais incidente [39]. Globalmente, a incidência ajustada pela idade é de 22 novos casos por 100 mil habitantes para o ano de 2020, com 18 óbitos por 100 mil habitantes-ano [40].

No Brasil, dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimam 18.020 novos casos diagnosticados de câncer de pulmão em homens e 14.540 em mulheres no ano de 2023, o que representa um risco de 13 novos casos a cada 100 mil habitantes [1]. Dessa forma, esse câncer figura como a 3^a neoplasia mais incidente no Brasil (3^a entre os homens e 4^a entre as mulheres, sem considerar o câncer de pele não-melanoma).

Figura 2. Os 10 tipos de câncer mais incidentes no Brasil para cada ano do triênio 2020-2022.

Localização primária	Casos	%	Localização primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%	Mama feminina	73.610	30,1%
Colon e Reto	21.970	9,2%	Colon e Reto	23.660	9,7%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.020	7,5%	Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%	Traqueia, Brônquio e Pulmão	14.540	6,0%
Cavidade Oral	10.900	4,6%	Glândula Tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%	Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%	Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%	Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%	Pâncreas	5.690	2,3%
Figado	6.390	2,7%	Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10



Fonte: INCA, 2023 [1].

Em relação a mortalidade, no Brasil foram observados 28,7 mil óbitos entre 2018 e 2020 em decorrência do câncer de pulmão. Dessa forma, o câncer de pulmão é considerado o de maior letalidade no país, representando uma em cada cinco mortes por câncer [41,42].

Um recente estudo brasileiro de coorte retrospectiva avaliou dados de 273 pacientes utilizando o sistema público e privado com CPNPC recrutados entre 2010 e 2015. No grupo de pacientes do sistema público ($n=98$) houve maior prevalência do diagnóstico tardio, com 84,4% dos pacientes em estágio IV, 9,4% no estágio III, e 1 % no estágio II. Já no sistema privado ($n=175$), os pacientes foram diagnosticados mais precocemente (76,6% no estágio IV, 11,4% no estágio III, 4,6% diagnosticados no estágio II e 2,3% no estágio I). Este e outros recentes trabalhos publicados evidenciam a discrepância no diagnóstico tardio entre o setor público e privado no Brasil [37]. Esse fator comprovadamente reflete nos desfechos clínicos dos pacientes, bem como expõe a necessidade de melhoria na jornada de cuidado dos indivíduos com câncer de pulmão em geral [4,12].

2.3. Diagnóstico e Estadiamento

O diagnóstico tardio do CPNPC é decorrente de seu crescimento insidioso, geralmente assintomático ou oligossintomático, bem como de possíveis redundâncias observadas no sistema de saúde que dificultam o acesso imediato ao diagnóstico preciso e tratamento adequado [36,43].

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) em Oncologia, publicadas em 2014, estabelecem que a investigação da doença começa a partir da manifestação dos primeiros sintomas, principalmente respiratórios, como tosse, dispneia, dor torácica e hemoptise [44]. Sintomas constitucionais, como fadiga e emagrecimento, e a presença de achados radiológicos atípicos

em exames realizados com outros propósitos também podem dar início à investigação para a doença [44].

O diagnóstico de câncer de pulmão e seu tipo histológico são confirmados através da realização de exames histopatológicos ou citológicos [44]. Uma vez confirmada a malignidade e o tipo histopatológico tumoral, procede-se ao estadiamento clínico. Através do estadiamento é possível avaliar a extensão anatômica da doença, permitindo uma classificação dos pacientes em estágio de I a IV. O estadiamento do CPNPC segue um sistema internacional de estadiamento, baseado na classificação TNM [44,45].

A 8^a edição do *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) estabelece uma classificação simplificada (Tabela 1), onde T descreve o tamanho e a extensão do tumor primário; N descreve o grau de envolvimento de linfonodos regionais; e a categoria M descreve a presença ou ausência de propagação metastática distante. A numeração indica o grau de extensão do câncer [46,47].

Tabela 1. Estadiamento do CPNPC. IASLC, 8º edição.

Classificação	Características
T- TUMOR PRIMÁRIO	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado ou tumor provado pela presença de células malignas na expectoração ou nas lavagens brônquicas, mas não pode ser visualizado por imagem ou broncoscopia
T0	Ausência de evidências de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor com tamanho ≤ 3 cm em sua maior dimensão, circundado por pleura visceral ou pulmão
T1mi	Ausência de evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquiolobar
T1a	Carcinoma minimamente invasivo
T1b	Tumor ≤ 1 cm em sua maior dimensão
T1c	Tumor ≥ 1 cm e ≤ 2cm em sua maior dimensão
	Tumor ≥ 2 cm e ≤ 3 cm em sua maior dimensão
	Tumor ≥ 3 cm e ≤ 5 cm e/ou com uma das seguintes características:
	<ul style="list-style-type: none"> • Invade a pleura visceral
T2	<ul style="list-style-type: none"> • Envolve o brônquio principal, independente da distância até a carina, sem envolvimento desta
	<ul style="list-style-type: none"> • Associação com atelectasias ou pneumonia obstrutiva que se estende à região hilar, envolvendo parte do pulmão ou o pulmão inteiro
T2a	Tumor > 3 cm ≤ 4 cm em sua maior dimensão
T2b	Tumor > 4 cm ≤ 5 cm em sua maior dimensão

Classificação	Características
T3	Tumor > 5 cm e ≤ 7 cm e/ou com invasão da parede torácica (incluindo os tumores do sulco superior), nervo frênico, pericárdio parietal; ou nódulo(s) tumorais (ais) separado(s) associado(s) no mesmo lóbulo que o(s) primário(s)
T4	Tumor > 7 cm com invasão do diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, tráqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, carina, corpo vertebral ou nódulos tumorais separados em lobo ipsilateral e diferente do tumor primário
N- LINFONODOS	
Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástases em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares (incluindo envolvimento por extensão direta)
N2	Metástase em linfonodos subcarinais e/ou em mediastino ipsilaterais
N3	Metástase em mediastino contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral, hilo contralateral ou linfonodos supraclaviculares
M- METÁSTASE DISTANTE	
M0	Ausência de metástase distante
M1	Metástase distante
M1a	Nódulos tumorais separados em lobos contralaterais, nódulos pleurais, ou derrame pleural ou pericárdico maligno
M1b	Metástase extratorácica única em apenas um órgão
M1c	Mais de uma metástase extratorácica em um ou mais órgãos

Fonte: IASLC, 8° edição [46,47].

Os estágios do câncer de pulmão podem ser descritos através de um modelo simplificado, que auxilia na terapêutica e determinação do prognóstico (Tabela 2) [46].

Tabela 2. Agrupamento do estadiamento de câncer de pulmão.

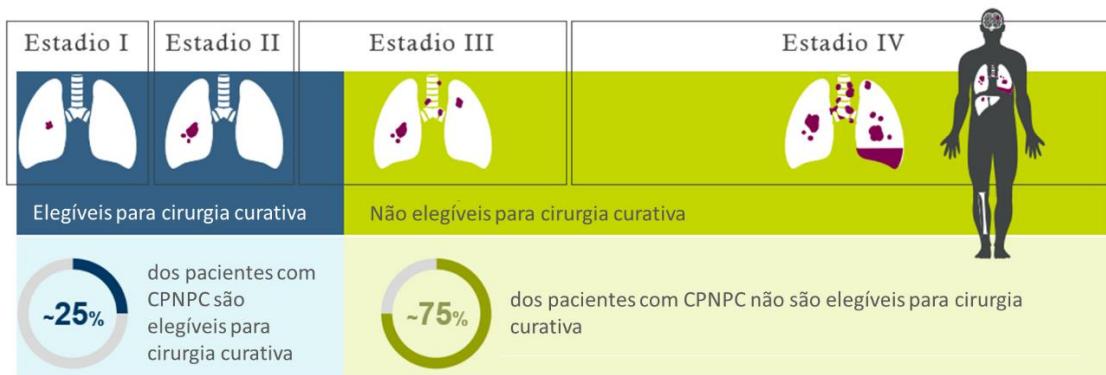
Estágio	Características TNM
Carcinoma oculto	TXNOMO
0	TisNOMO
IA1	T1mi-T1aN0MO
IA2	T1bN0MO
IA3	T1cN0MO
IB	T2aN0MO
IIA	T2bN0MO
IIB	T1a-T2bN1M0 ou T3N0MO
IIIA	T1a-T2bN2M0, T3N1M0, T4N0-1M0
IIIB	T1a-T2bN3M0, T3-T4N2M0
IIIC	T3-T4N3M0
IVA	qqTqqNM1a-M1b
IVB	qqTqqNM1c

Fonte: Lababede, 2018 [46]. qq = qualquer

2.4. História Natural da Doença e Padrão de Tratamento

O tratamento padrão para os estágios iniciais do CPNPC é a cirurgia, seguida ou não de tratamento adjuvante (quimioterapia e/ou radioterapia), ou precedida por tratamento neoadjuvante [11]. Entretanto, devido ao diagnóstico tardio, estima-se que 75% dos pacientes com CPNPC não sejam candidatos à cirurgia com intenção curativa (Figura 3) [9]. O estágio III do CPNPC apresenta-se como um agrupamento de diferentes descritores T (Tumor) e N (linfonodos), incluindo pacientes que serão classificados como ressecáveis e irressecáveis [9,11].

Figura 3. Percentual de pacientes com CPNPC ressecável e inelegíveis a cirurgia curativa de acordo com o estágio da doença.



A sobrevida global (SG) de pacientes com CPNPC diminui à medida que a disseminação da doença aumenta, o que ocorre inicialmente para os linfonodos torácicos e então para sítios à distância [9]. Notadamente, pacientes com CPNPC no estágio III ainda podem ser curados. No entanto, historicamente, a sobrevida em cinco anos para pacientes com CPNPC nos estágios IIIB, IIIC é 36%, 26% e 13%, respectivamente. Isso indica uma necessidade médica não atendida, devendo-se implementar estratégias e tratamentos que maximizem a probabilidade de cura desses pacientes [5].

Figura 4. SG em cinco anos por estágio clínico de pacientes com CPNPC.

SG: sobrevida global. Adaptado de Goldstraw et al., 2016 [47].

Uma coorte retrospectiva brasileira no sistema privado de saúde incluindo 5016 pacientes no estágio III de doença acompanhados entre 2011 e 2016 demonstrou que antes da chegada da imunoterapia, a sobrevida mediana desses pacientes era inferior a 12 meses [12]. Outra coorte brasileira com 273 pacientes diagnosticados entre 2010 e 2015 com CPNPC e metástase no sistema nervoso central aponta que pacientes da saúde suplementar possuíam mediana de SG de 24,2 meses, sendo esse valor mais do que o dobro do encontrado nos pacientes tratados no sistema público, que possuem uma mediana de SG de 12,1 meses [4]. Estes estudos reforçam não somente a gravidade da doença no Brasil, como também a disparidade de desfechos encontrados entre saúde suplementar e sistema público.

2.5. Impacto da doença

2.5.1 Impacto clínico

Em termos de prognóstico, o câncer de pulmão é uma doença agressiva. Nos Estados Unidos, a sobrevida em cinco anos é 59,8% para doença localizada, 32,9% para doença localmente avançada, e 6,3% para doença com metástase distante [49]. Tais desfechos sinalizam que, quanto mais avançada a doença, pior o prognóstico. Em um estudo de mundo real que avaliou pacientes com CPNPC irrессecável em estágio III, a mediana de SG foi de 20 meses, e de sobrevida livre de progressão (SLP) foi 10 meses [50].

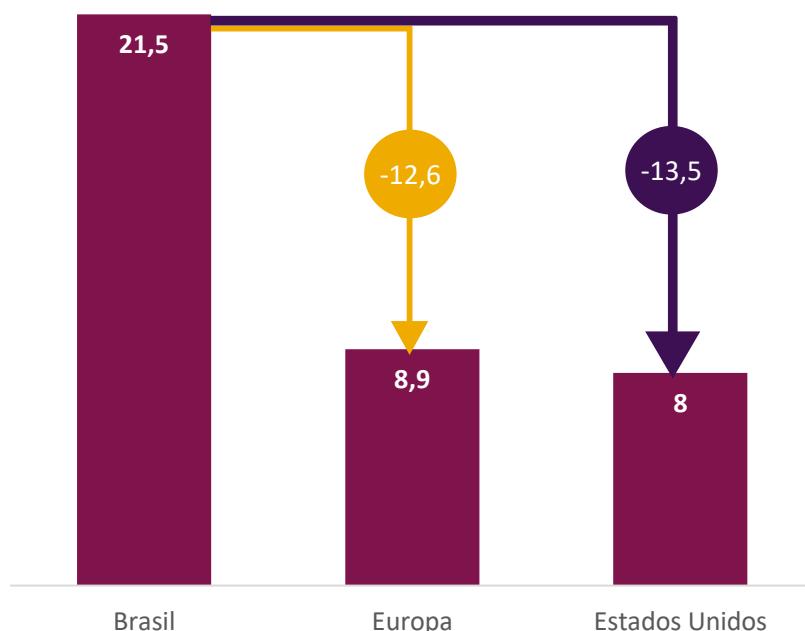
Além disso, há significativo impacto na qualidade de vida [51]. O estudo *Global Burden of Disease* em 2019 classificou o câncer de pulmão como a décima doença com maior impacto de

perda de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) para pacientes do sexo masculino [52].

Este mesmo estudo relata que, em 1990, o câncer de pulmão representava uma porcentagem de DALYs de 1,0% (intervalo: 1,0 a 1,1), enquanto em 2019 este valor foi de 1,8% (intervalo: 1,6 a 2,0), representando um aumento de 69,1% (intervalo: 53,1 a 85,4) [52].

No Brasil, estima-se 21,7 DALYs (21,5 anos perdidos devido à óbitos prematuros e 0,2 anos perdidos por incapacidade) por paciente com câncer de pulmão, perfil comparável a outros países da América Latina [52]. Este indicador é substancialmente pior do que observado em outros países, como nos Estados Unidos e na Europa, onde os anos perdidos por morte prematura são de 8,0 e 8,9 anos por paciente, respectivamente (Figura 5).

Figura 5. Anos perdidos devido ao óbito por câncer de pulmão.



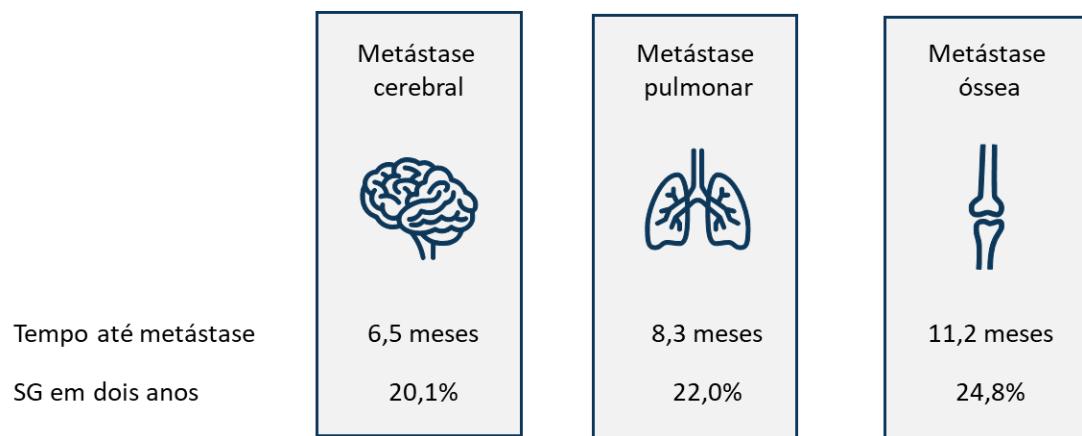
Fonte: Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa [37].

Pacientes com CPNPC frequentemente relatam dor, além de limitações na mobilidade, limitando substancialmente a qualidade de vida. No estudo conduzido por Larsson *et al.*, 2012 [53], os domínios de estado de saúde global ou qualidade de vida, físico, emocional, social e financeiro, bem como os sintomas – fadiga, dor, náusea e vômito, perda de apetite, insônia, dispneia, constipação – foram significativamente maiores em pacientes com CPNPC, quando em comparação a pacientes sem a doença (P -valor <0,001).

Conforme exposto anteriormente, o prognóstico dos pacientes com CPNPC geralmente é ruim, sobretudo no estágio IV [54]. Os principais sítios de metástase do CPNPC são fluídos pleurais,

ossos, pulmão, cérebro, glândulas adrenais e fígado [55]. Infelizmente, mais de 50% dos pacientes diagnosticados com CPNPC apresentam metástase em menos de um ano após o diagnóstico [54].

Figura 6. Prognóstico e tempo até metástase nos principais sítios de metástase em pacientes com CPNPC.



CPNPC: câncer de pulmão não-pequenas células; SG: sobrevida global. Fonte: Adaptado de Silva et al., 2021 [56].

A maioria dos pacientes é diagnosticada no estágio metastático por vários fatores, incluindo a própria agressividade da doença, assim como a ausência de programas para rastreio da doença, dificuldades para realização de exames diagnósticos e de estadiamento[57].

Desta forma, deve-se buscar intervenções precoces para um diagnóstico antecipado da doença e tratamentos que sejam capazes de curar os pacientes, evitando assim evolução da doença para o estágio metastático.

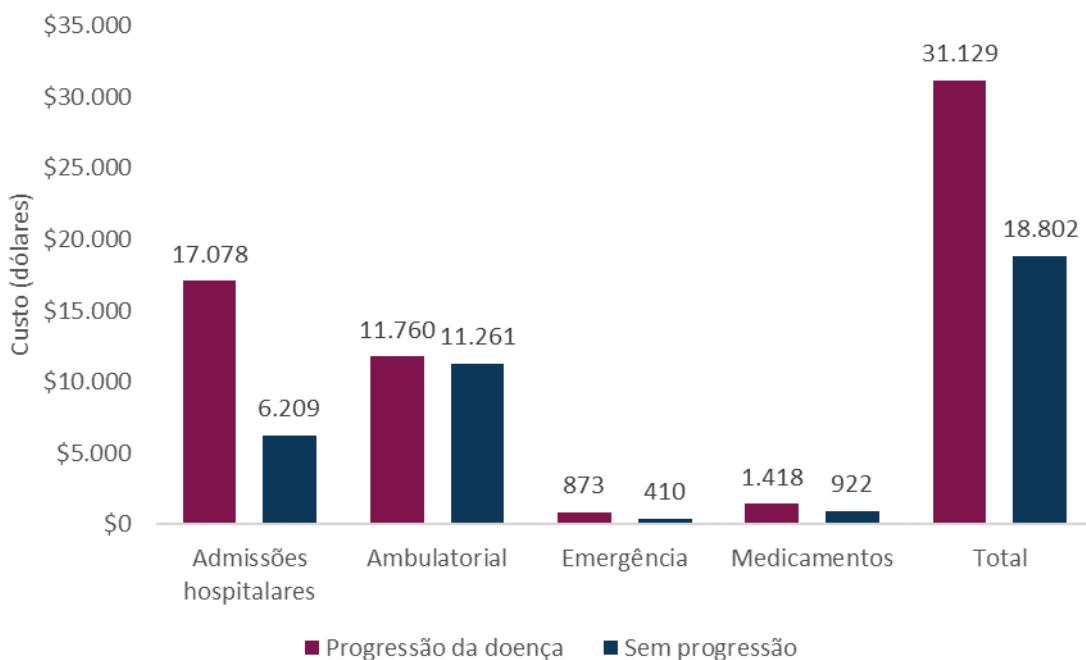
2.5.2 Impacto econômico

Além do impacto clínico, um significativo impacto econômico é atribuído ao câncer de pulmão a nível global. Nos Estados Unidos, um estudo retrospectivo entre os anos de 1998 e 2000 concluiu que os pacientes acometidos pela doença tiveram alta utilização dos serviços de saúde, além de um custo considerável relacionado à falha do tratamento inicial [58]. Os principais gastos registrados foram referentes às internações hospitalares, consultas e radiologia.

Ao comparar os custos de pacientes com CPNPC com doença estável com pacientes que progrediram para o estágio metastático, é possível observar um aumento significativo de utilização de recursos no segundo grupo. Um estudo publicado em 2008 demonstrou que logo nos três primeiros meses pós-progressão os custos diretos totais quase dobram (U\$ 31.129) quando comparados ao período pré-progressão (U\$ 18.802) [7]. Esse resultado sugere que terapias efetivas que evitam o avanço para o estágio metastático, consequentemente, evitam

também o aumento de custos relacionados ao gerenciamento da doença no período pós-progressão.

Figura 7. Custos diretos nos três primeiros meses após a progressão entre os pacientes com CPNPC avançado.



Adaptado de Fox et al., 2008 [7].

No âmbito do SUS, um estudo retrospectivo brasileiro demonstrou que o custo para o tratamento de 227 pacientes matriculados no INCA em 2011 foi R\$2.473.559,91, sendo 71,5% relacionado à atenção ambulatorial e 28,5% às internações [59]. Adicionalmente, o estudo apontou que quase um terço dos custos ocorreu na fase terminal, que consiste nos três meses anteriores ao óbito do paciente. O custo médio de tratamento por paciente foi de R\$ 8.929,82, variando de R\$ 101,71 a R\$90.861,72. Desta forma, tratamentos que proporcionem cura da doença possuem alto potencial de beneficiar o sistema de saúde por reduzir os custos de fase avançada e terminal.

Esses dados são corroborados por outro estudo publicado em 2018 que avaliou os custos relacionados ao tratamento de 251 pacientes com CPNPC avançado (estágios IIIB-IV) na mesma instituição e no mesmo ano [60]. O custo médio por paciente foi estimado em US\$5.647,00, que, convertido pela taxa utilizada no artigo (R\$1,00 = US\$0,597), corresponde a R\$9.458,96.

Há ainda um impacto significativo em custos indiretos e intangíveis relacionados ao CPNPC. No Brasil, estudos indicam que o câncer de pulmão é o principal responsável pela perda de produtividade dentre todos os tipos de câncer [6]. Pacientes portadores da neoplasia

frequentemente precisam ser afastados do trabalho devido à gravidade dos sintomas, parando de contribuir com impostos e necessitando receber benefícios governamentais. Uma terapia potencialmente curativa pode retornar o paciente à vida produtiva, reduzindo o impacto econômico à sociedade.

2.5.3 Necessidades não atendidas

Nas últimas décadas, houve avanços importantes no tratamento do CPNPC irressecável, incluindo melhorias na quimioterapia citotóxica, como as terapias à base de platina, e radioterapia. No entanto, continua-se observando alta morbidade e mortalidade pela doença [12].

Quando metastático, o CPNPC tem abordagem paliativa com significativo ônus para o paciente, que perde qualidade de vida, e para o sistema de saúde, que despende mais recursos para um paciente com câncer mais avançado [7]. O tratamento efetivo do estágio III é a última possibilidade de cura da doença, com objetivo de evitar sua progressão e suas consequências clínicas e econômicas [7,16].

No entanto, as DDT do Ministério da Saúde para essa enfermidade não tiveram nenhuma atualização há mais de oito anos e, após a quimioradioterapia (QRT), não há opções de tratamentos recomendados para os pacientes estágio III irressecáveis [11]. Dessa forma, os pacientes atualmente tratados no SUS estão desassistidos, sendo submetidos à conduta de monitoramento, que comprovadamente, já se mostrou ineficaz em aumentar as chances de cura da doença [19].

Com objetivo de evitar a progressão da doença e melhorar os desfechos no estágio III, algumas estratégias, incluindo quimioterapia de consolidação após QRT, foram aventadas [61]. Esta opção terapêutica consiste na continuação de quimioterapia por mais 2 ciclos após a conclusão da QRT, visando aumentar o tempo de vida do paciente sem progressão da doença ou livre de doença metastática [62]. Estas estratégias provaram-se inefetivas, com sobrevida mediana após o tratamento variando de 18 a 23 meses [13,14,16,61,62], com ausência de benefício adicional em sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG)e com aumento de toxicidade.

Entre as alternativas investigadas cita-se o docetaxel, que não aumentou SG ou SLP, e levou a aumento de pneumonite ou infecção [13]. De maneira semelhante, a combinação de docetaxel e cisplatina não aumentou SG e SLP, porém aumentou as taxas de neutropenia, esofagite e mortalidade relacionada ao tratamento [18]. Gefitinibe, inibidor de tirosina-quinase de 1^a geração, mostrou uma redução na SG, sem aumentar a SLP [14]. A combinação entre vinorelbina

e cisplatina também não aumentou significativamente SG e SLP, levando à maior incidência de eventos adversos (EAs) grau 3 ou 4 (neutropenia, leucopenia, fadiga e náuseas [18]). Tecemotide e belagenpumatumcel-L não causaram um aumento significativo de EAs graves, porém também não melhoraram a SG ou SLP [15,17].

O estudo PARSIMONY foi um estudo observacional brasileiro retrospectivo que incluiu pacientes com CPNPC estágio III. O estudo comparou pacientes que receberam ou não quimioterapia de consolidação com etoposídeo, paclitaxel ou vinorelbina após o tratamento com QRT [8], concluindo não haver diferença na SG entre os grupos [8].

Diante destas evidências, a diretriz da SBOC [10] reconhece que, apesar dos ciclos de consolidação citotóxica estarem presentes nos protocolos baseados em carboplatina + paclitaxel e cisplatina + pemetrexede, dados da literatura não mostram benefício em SG e SLP no uso desses medicamentos após QRT [16,65].

Deste modo, observa-se a necessidade de novas estratégias de tratamento que aumentem o benefício inicial alcançado com a QRT, impedindo a progressão da doença, aumentando o potencial de cura através da manutenção do controle locorregional, sem prejuízo à qualidade de vida e sem aumento de toxicidade.

Em 2017, o estudo PACIFIC, que avaliou o acréscimo de imunoterapia com IMFINZI™ (durvalumabe) como consolidação após QRT, foi o primeiro a demonstrar um aumento de SG e SLP em pacientes com CPNPC estágio III irressecável [63]. Atualmente, IMFINZI™ (durvalumabe) é recomendado como tratamento padrão em diretrizes clínicas nacionais e internacionais para consolidação de QRT em pacientes com CPNPC estágio III que não são candidatos à cirurgia [10,25,64]. O detalhamento dessa tecnologia e de suas evidências científicas está descrito nas seções a seguir.

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA – IMFINZI™ (DURVALUMABE)

3.1. Indicação de bula

IMFINZI™ (durvalumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CPNPC de estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a QRT à base de platina [22]. Neste cenário, sendo administrado como terapia de consolidação, IMFINZI™ (durvalumabe) é capaz de diminuir as taxas de progressão da doença (intento curativo) e de metástases à distância sem prejuízo à qualidade de vida [65].

3.2. Posologia e modo de administração

A dose recomendada de IMFINZI™ (durvalumabe) é de 10 mg/kg, administrada como infusão intravenosa durante 60 minutos a cada duas semanas, ou 1.500 mg (para pacientes acima de 30kg) a cada quatro semanas por um ano ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável [22].

Não é recomendado escalonamento ou redução da dose. A retenção ou descontinuação da dosagem pode ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individual [22].

3.3. Apresentações do medicamento

IMFINZI® (durvalumabe) possui duas apresentações aprovadas e comercializadas no Brasil: [22]

- Solução injetável para infusão intravenosa de 500mg/10 mL (50 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 10 mL da solução.
- Solução injetável para infusão intravenosa de 120mg/2,4 mL (50 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,4 mL da solução.

3.4. Mecanismo de ação

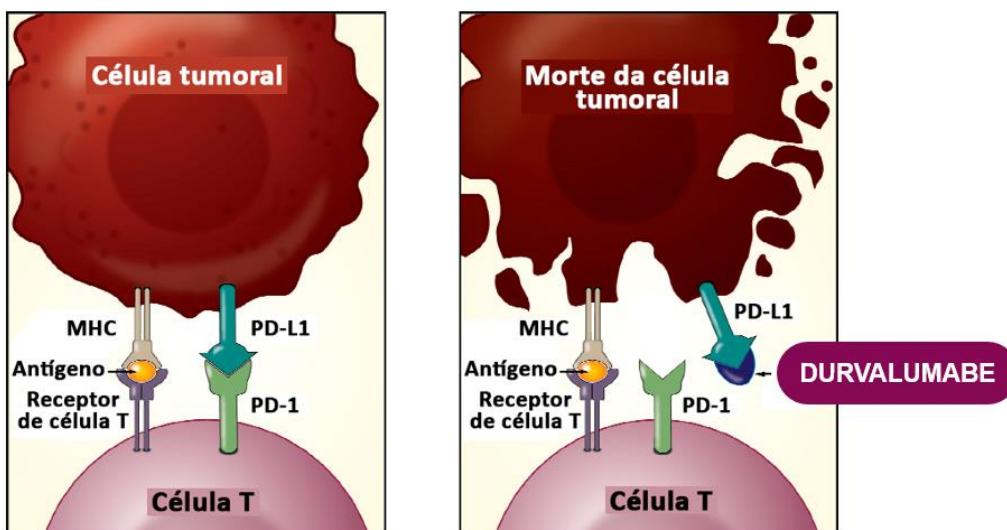
Os inibidores de *checkpoint* imunológicos mudaram o paradigma de tratamento dos pacientes com câncer de pulmão. Estes anticorpos atuam em vias imunológicas que garantem a manutenção da competência de células T em identificar e destruir células tumorais [19,20]. A via do PD-1/PD-L1 é a via mais bem caracterizada em literatura, e quando há interação do ligante (PD-L1/PD-L2) ao receptor (PD-1), acontece a exaustão linfocitária e inibição da atividade das células T [19,20]. Inibidores desta via estão hoje disponíveis e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de CPCNP inicial, localmente avançado e metastático. O uso destes inibidores no tratamento do câncer de pulmão é considerado um marco para oncologia torácica pois permite pacientes atingirem desfechos nunca observados. Hoje, pacientes com doença localmente avançada e metastática apresentam inéditas taxas de sobrevida em cinco anos na ordem de 30-45%, superando todos os controles históricos [23,66].

A quimioterapia e a radioterapia, modalidades de tratamento consideradas padrão no estágio III irressecável, aumentam a liberação de neoantígenos no microambiente tumoral, estimulando assim o sistema imunológico a desempenhar o seu papel de reconhecimento e eliminação de células neoplásicas [67]. No entanto, estudos pré-clínicos e clínicos indicam que esta ativação é momentânea e rapidamente inibida através de diversos mecanismos de resistência impostos pelas células tumorais. O aumento na expressão de PD-L1 é um exemplo que abriu caminho para

a investigação da consolidação com durvalumabe, um inibidor de PD-L1, após QRT em pacientes do estágio III [68].

Durvalumabe é um anticorpo monoclonal anti-PD-L1 do tipo IgG1, inibidor da via PD-L1/PD-1-CD80 (Figura 8) [21]. Durvalumabe foi avaliado como terapia de consolidação em pacientes no estágio III irressecável submetidos ao tratamento padrão com QRT concomitante. Detalhes deste estudo são fornecidos a seguir [65].

Figura 8. Mecanismo antitumoral de durvalumabe via inibição da ligação entre PD-1 e PD-L1.



Fonte: Bellmunt 2017 [69]. MHC: complexo principal de histocompatibilidade; PD-1: proteína de morte celular programada-1; PD-L1: proteína ligante de PD-1.

3.5. Status de regulamentação

Em 2 de julho de 2018, sob o número de registro 1859539/17-1, IMFINZI® (durvalumabe) foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de pacientes com CPNPC de estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de QRT à base de platina [22].

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1. Revisão sistemática da literatura

Uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de investigar a eficácia e segurança de IMFINZI® (durvalumabe) no tratamento de consolidação de pacientes com CPNPC estágio III irressecável, que não progrediram após a QRT à base de platina. A revisão sistemática seguiu as Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaios Clínicos

Randomizados [70]. Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICOT (Tabela 3).

Tabela 3. Questão estruturada no formato PICOT para pesquisa de evidências, efetividade e segurança.

Tópicos da Picot	Definição
P – População	Pacientes adultos com CPNPC estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de QRT à base de platina.
I – Intervenção	IMFINZI® (durvalumabe).
C – Comparação	Monitoramento.
O – Desfechos	SG, SLP, sobrevida livre de progressão à distância, segurança, qualidade de vida relacionada à saúde, desfechos reportados pelos pacientes.
T – Tipo de estudo	ECR, revisões sistemáticas.

Fonte: Elaboração própria. CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; ECR: ensaios clínicos randomizados.

Pergunta: IMFINZI® (durvalumabe) é eficaz e seguro como tratamento de consolidação para pacientes com CPNPC estágio III irressecável, que não progrediram após a terapia de QRT à base de platina?

4.2. Metodologia da revisão sistemática

4.2.1 Estratégia de busca

As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2023 nas seguintes bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de ATS e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

4.2.2 Critérios de inclusão

- Estudo do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) ou revisão sistemática;
- População de pacientes adultos com CPNPC estágio III e irressecável, que não progrediram após a QRT à base de platina, tratados com durvalumabe como terapia de consolidação;
- Desfechos de eficácia, segurança, qualidade de vida relacionada à saúde e desfechos reportados pelos pacientes;

4.2.3 Critérios de exclusão

- Registros de ensaios controlados em andamento;
- Estudos com outras intervenções;
- Ensaios clínicos sem grupo comparador ou não randomizados;
- Artigos publicados na forma de resumos, sem publicação na íntegra.

4.2.4 Processo de inclusão, exclusão e extração de dados de estudos

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e triaram os estudos para inclusão na revisão. Após, cada artigo triado como positivo foi lido na íntegra para a confirmação sobre a inclusão no estudo pelos revisores. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 2.

A extração de dados foi realizada por dois revisores, com os resultados dos estudos sendo reportados em sua forma original. Nos casos em que múltiplos artigos reportaram os resultados de um único estudo e houvesse discordância entre os resultados, o relato do artigo mais recente foi utilizado como referência.

Nos casos sem consenso sobre a inclusão ou extração de dados, um terceiro revisor foi consultado, sendo responsável pela decisão final.

4.2.5 Avaliação do risco de viés

Para avaliação do risco de viés e qualidade metodológica dos ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0) [71]. Detalhamentos sobre a avaliação realizada estão disponíveis no Anexo 3. Estudos com múltiplas publicações tiveram como referência a publicação do primeiro artigo com seus resultados. No caso de incertezas sobre a metodologia utilizada, buscou-se descrições da metodologia em publicações mais recentes.

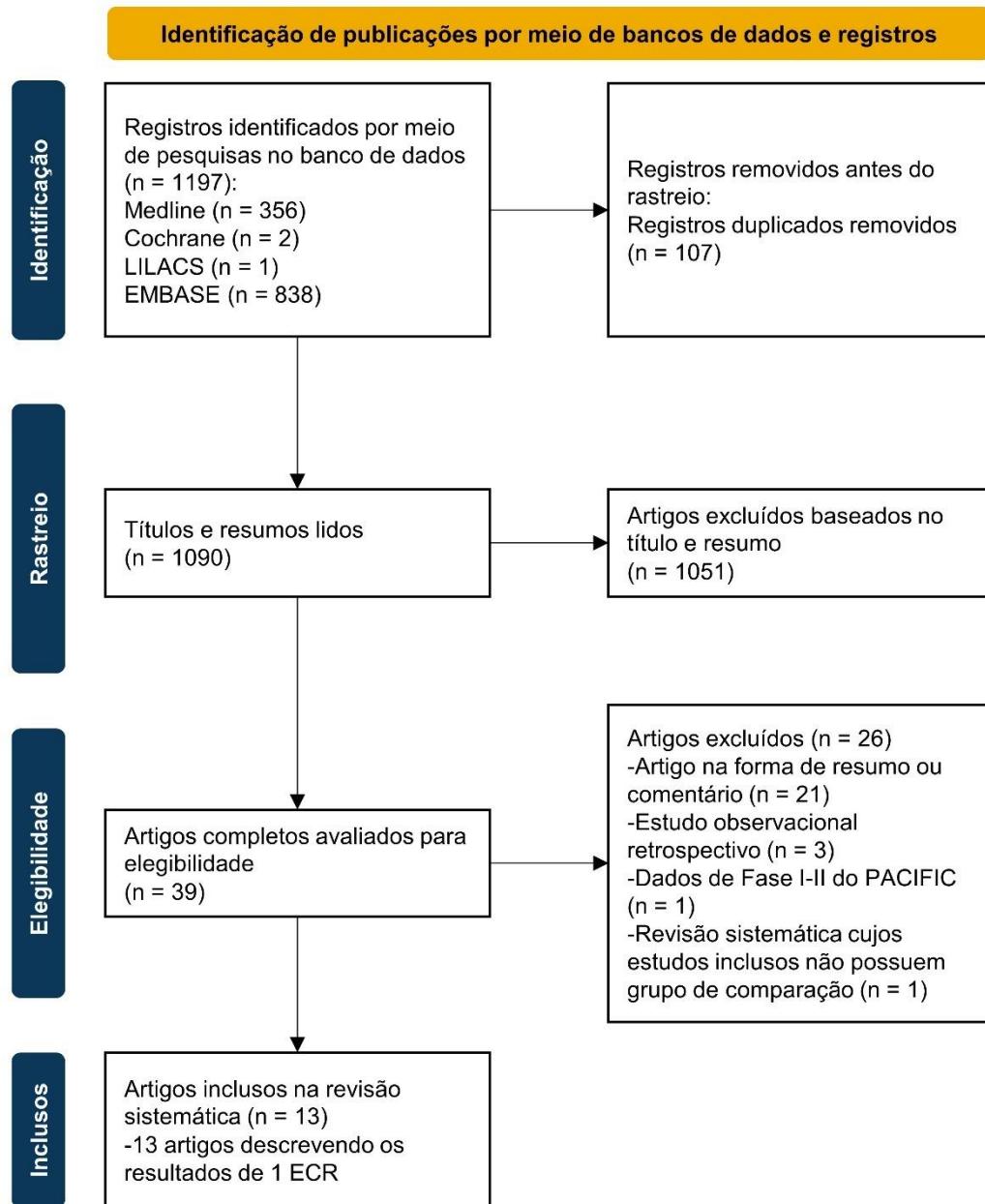
4.2.6 Qualidade da evidência

Segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [64], deve-se levar em consideração outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção. Utilizou-se o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliação da qualidade da evidência (Anexo 4).

4.3. Resultados da busca realizada

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 1197 registros (incluindo duplicatas) foram localizados (Figura 9). Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 39 registros para leitura na íntegra. Desses, 13 foram selecionados e incluídos nesta revisão (Tabela 4). Todos os registros inclusos descrevem os resultados do estudo PACIFIC.

Figura 9. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: Elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; ECR: ensaio clínico randomizado.

Tabela 4. Artigos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Antonia <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2017	[65]
2. Antonia <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2018	[63]
3. Hui <i>et al.</i>	<i>The Lancet Oncology</i>	2019	[24]
4. Paz-Ares <i>et al.</i>	<i>Annals of Oncology</i>	2020	[73]
5. Gray <i>et al.</i>	<i>Journal of Thoracic Oncology</i>	2020	[74]
6. Ouwens <i>et al.</i>	<i>Current Therapeutic Research – Clinical and Experimental</i>	2021	[75]
7. Garassino <i>et al.</i>	<i>Future Oncology</i>	2021	[76]
8. Faivre-Finn <i>et al.</i>	<i>Journal of Thoracic Oncology</i>	2021	[77]
9. Faivre-Finn <i>et al.</i>	<i>Lung Cancer</i>	2021	[78]
10. Socinski <i>et al.</i>	<i>Clinical Lung Cancer</i>	2021	[79]
11. Spigel <i>et al.</i>	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2022	[23]
12. Naidoo <i>et al.</i>	<i>Lung Cancer</i>	2022	[80]
13. Senan <i>et al.</i>	<i>ESMO Open</i>	2022	[81]

Fonte: Elaboração própria.

4.3.1 Descrição dos estudos selecionados

Estudo PACIFIC: Análise inicial (Antonia et al., 2017)

O Estudo PACIFIC, reportado inicialmente por Antonia *et al.*, 2017 [65], é um ECR de fase III, duplo-cego, com objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tratamento de consolidação com durvalumabe comparado a placebo em pacientes com CPNPC em estágio III irressecável.

Os pacientes elegíveis apresentavam CPNPC em estágio III confirmado, localmente avançado e irressecável, que haviam recebido dois ou mais ciclos de quimioterapia à base de platina, juntamente com radioterapia definitiva. Critérios de inclusão adicionais foram ausência de progressão da doença após o tratamento com QRT, idade superior a 18 anos, *status* de performance 0 ou 1 e expectativa de vida de 12 semanas ou mais.

A randomização dos pacientes ocorreu entre 1 a 42 semanas após a QRT em proporção de 2:1 para os grupos de tratamento com durvalumabe (10 mg/kg; via intravenosa) e placebo, com

doses administradas a cada duas semanas por até 12 meses. Os pacientes foram estratificados por idade, gênero e histórico de tabagismo.

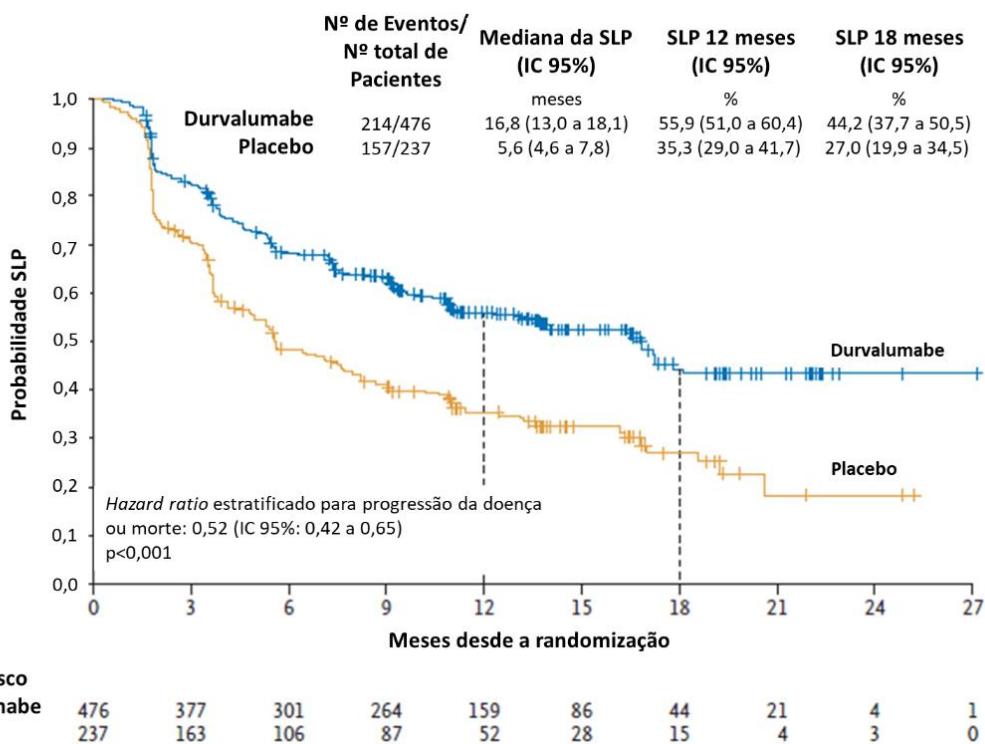
Os critérios para descontinuação do tratamento foram uma confirmação da progressão da doença, início de um tratamento alternativo, EAs inaceitáveis, ou remoção do consentimento para participação.

Os desfechos primários foram SLP e SG. SG foi definida como o tempo entre a randomização e a morte por qualquer causa, enquanto SLP foi definida como o tempo entre a randomização e a data da documentação de progressão do tumor ou morte na ausência de progressão da doença.

Os desfechos secundários foram proporção de pacientes vivos sem progressão da doença em 12 e 18 meses, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tempo até óbito ou metástases distantes, SG em 24 meses, segurança e efeitos colaterais, qualidade de vida relacionada à saúde, características farmacocinéticas e imunogenicidade. Tempo até óbito ou metástase distante foi definido como o tempo entre a randomização e a primeira data de metástase à distância ou morte na ausência de metástase à distância.

Entre maio de 2014 e abril de 2016, 709 de 713 pacientes (99,4%) receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo como terapia de consolidação, sendo 473 pacientes tratados com durvalumabe e 236 com placebo. A mediana de idade foi 64 anos e a maioria eram homens (70,1%), tabagistas ou ex-tabagistas (91,0%). As características de base entre os grupos foram similares, incluindo idade, status de performance, tipo histológico, uso prévio de quimioterápicos e grau de resposta ao tratamento prévio.

A análise inicial de dados publicada por Antonia et al., 2017 [65], foi realizada em fevereiro de 2017, com mediana de 14,5 meses de acompanhamento. A SLP foi significativamente maior no grupo durvalumabe (16,8 meses, intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 13,0 a 18,1) comparada ao placebo (5,6 meses, IC 95% 4,6 a 7,8, *hazard ratio* [HR] estratificado para progressão da doença ou morte de 0,52; IC 95%: 0,42 a 0,65; *p*-valor<0,001) (Figura 10).

Figura 10. SLP de pacientes tratados com durvalumabe ou placebo por intenção de tratar.

Fonte: Antonia, 2017 [65]. A figura apresenta as curvas Kaplan-Meier para a SLP da primeira publicação do estudo PACIFIC. As marcas da escala indicam as observações censuradas e as linhas verticais indicam os tempos pré-especificados das análises da SLP. A população intenção de tratar inclui todos os pacientes que foram randomizados no estudo. SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança.

No grupo que utilizou durvalumabe, a SLP em 12 meses foi de 55,9% (IC 95%: 51,0% a 60,4%), enquanto no grupo placebo foi 35,3% (IC 95%: 29,0% a 41,7%). Em 18 meses, a SLP foi respectivamente 44,2% (IC 95%: 37,7% a 50,5%) e 27,0% (IC 95%: 19,9% a 34,5%).

O benefício de SLP com durvalumabe foi consistentemente observado em todos os subgrupos pré-especificados, como estadiamento da doença, tipo histológico, resposta prévia à quimioterapia, e status de PD-L1. A análise de SG não foi reportada no estudo inicial, por estar imatura no momento da publicação.

A mediana do tempo até o óbito ou metástases distantes foi de 28,3 meses (IC 95%: 24,0 a 34,9) com durvalumabe *versus* 14,6 meses (IC 95%: 10,6 a 18,6) com placebo (HR: 0,52; IC 95%: 0,39 a 0,69; *p*-valor<0,001). A frequência de novas lesões foi de 20,4% no grupo durvalumabe e 32,1% no grupo placebo, com uma menor incidência de novas metástases cerebrais no grupo tratado com durvalumabe (5,5% *versus* 11,5%).

Quanto à segurança, EAs de qualquer causa e grau ocorreram em 96,8% dos pacientes que receberam durvalumabe e em 94,9% dos pacientes do grupo placebo (Tabela 5). Os EAs de grau 3 ou 4 ocorreram em 29,9% e 26,1%, respectivamente. O EA de grau 3 ou 4 mais frequentemente

reportado foi pneumonia (4,4% com durvalumabe e 3,8% com placebo). Os EAs que levaram à descontinuação do tratamento ocorreram em 15,4% com durvalumabe e em 9,8% do grupo placebo, sendo os mais comuns pneumonite ou pneumonite por radiação (6,3% no grupo durvalumabe e 4,3% no grupo placebo) e pneumonia (1,1% e 1,3%, respectivamente). Adicionalmente, EAs graves ocorreram em 28,6% e em 22,6%, respectivamente. Mortes relacionadas a EAs ocorreram em 4,4% dos pacientes com durvalumabe e em 5,6% dos pacientes placebo.

Tabela 5. EAs de qualquer causa. Antonia, 2017 [58].

Evento – N (%)	Durvalumabe (n=475)		Placebo (n=234)	
	Qualquer grau*	Grau 3 ou 4	Qualquer grau*	Grau 3 ou 4
Qualquer evento	460 (96,8)	142 (29,9)	222 (94,9)	61 (26,1)
Tosse	168 (35,4)	2 (0,4)	59 (25,2)	1 (0,4)
Pneumonite ou pneumonite por radiação†	161 (33,9)	16 (3,4)	58 (24,8)	6 (2,6)
Fadiga	113 (23,8)	1 (0,2)	48 (20,5)	3 (1,3)
Dispneia	106 (22,3)	7 (1,5)	56 (23,9)	6 (2,6)
Diarreia	87 (18,3)	3 (0,6)	44 (18,8)	3 (1,3)
Pirexia	70 (14,7)	1 (0,2)	21 (9,0)	0
Diminuição do apetite	68 (14,3)	1 (0,2)	30 (12,8)	2 (0,9)
Náusea	66 (13,9)	0	31 (13,2)	0
Pneumonia	62 (13,1)	21 (4,4)	18 (7,7)	9 (3,8)
Artralgia	59 (12,4)	0	26 (11,1)	0
Prurido	58 (12,2)	0	11 (4,7)	0
<i>Rash</i>	58 (12,2)	1 (0,2)	17 (7,3)	0
Infecção do trato respiratório superior	58 (12,2)	1 (0,2)	23 (9,8)	0
Constipação	56 (11,8)	1 (0,2)	20 (8,5)	0
Hipotireoidismo	55 (11,6)	1 (0,2)	4 (1,7)	0
Cefaleia	52 (10,9)	1 (0,2)	21 (9,0)	2 (0,9)
Astenia	51 (10,7)	3 (0,6)	31 (13,2)	1 (0,4)
Dor nas costas	50 (10,5)	1 (0,2)	27 (11,5)	1 (0,4)
Dor musculoesquelética	39 (8,2)	3 (0,6)	24 (10,3)	1 (0,4)
Anemia	36 (7,6)	14 (2,9)	25 (10,7)	8 (3,4)

Fonte: Antonia, 2017 [65]. EA: evento adverso. *foram incluídos eventos que foram relatados em pelo menos 10% dos pacientes em qualquer grupo. EA de grau 5 por qualquer causa ocorreu em 21 pacientes (4,4%) que receberam durvalumabe (4 pacientes [0,8%] com pneumonite, 2 pacientes [0,4%] com parada cardíaca, e 1 paciente cada [0,2%] com: pneumonia, pneumonia bacteriana, pneumonia pneumocócica, sepse, choque séptico, miocardiopatia, insuficiência cardiopulmonar, infarto do miocárdio, dissecção aórtica, dispneia, enfisema, hemoptise, dificuldade respiratória, insuficiência respiratória, pneumonite por radiação, insuficiência ventricular direita, aumento do nível de peptídeo natriurético cerebral e causa desconhecida). Os EAs de grau 5 por de qualquer causa ocorreram em 13 pacientes (5,6%) que receberam placebo (3 [1,3%] pacientes cada com pneumonite e pneumonia e 1 [0,4%] paciente cada com pneumonia por *Streptococcus* sp., infecção do vírus do Nilo Ocidental, parada cardíaca, miocardite

eosinofílica, hemoptise, obstruções intestinais, pneumonite por radiação e causa desconhecida). Cada paciente poderia ter tido mais de um EA de grau 5; †pneumonia ou pneumonite por radiação foi avaliada por pesquisadores com posterior revisão e adjudicação pelo patrocinador do estudo. Além disso, a pneumonite é um termo agrupado que inclui pneumonite intersticial aguda, doença intersticial do pulmão, pneumonite e fibrose pulmonar.

O estudo concluiu que a SLP foi significativamente maior em pacientes que utilizaram durvalumabe comparados ao placebo, observando um perfil de segurança similar entre os grupos. Os achados sugerem significativo benefício a uma população de CPNPC estágio III irresssecável com QRT prévia, sem diferenciação de resposta conforme expressão de PD-L1 ou outras características basais.

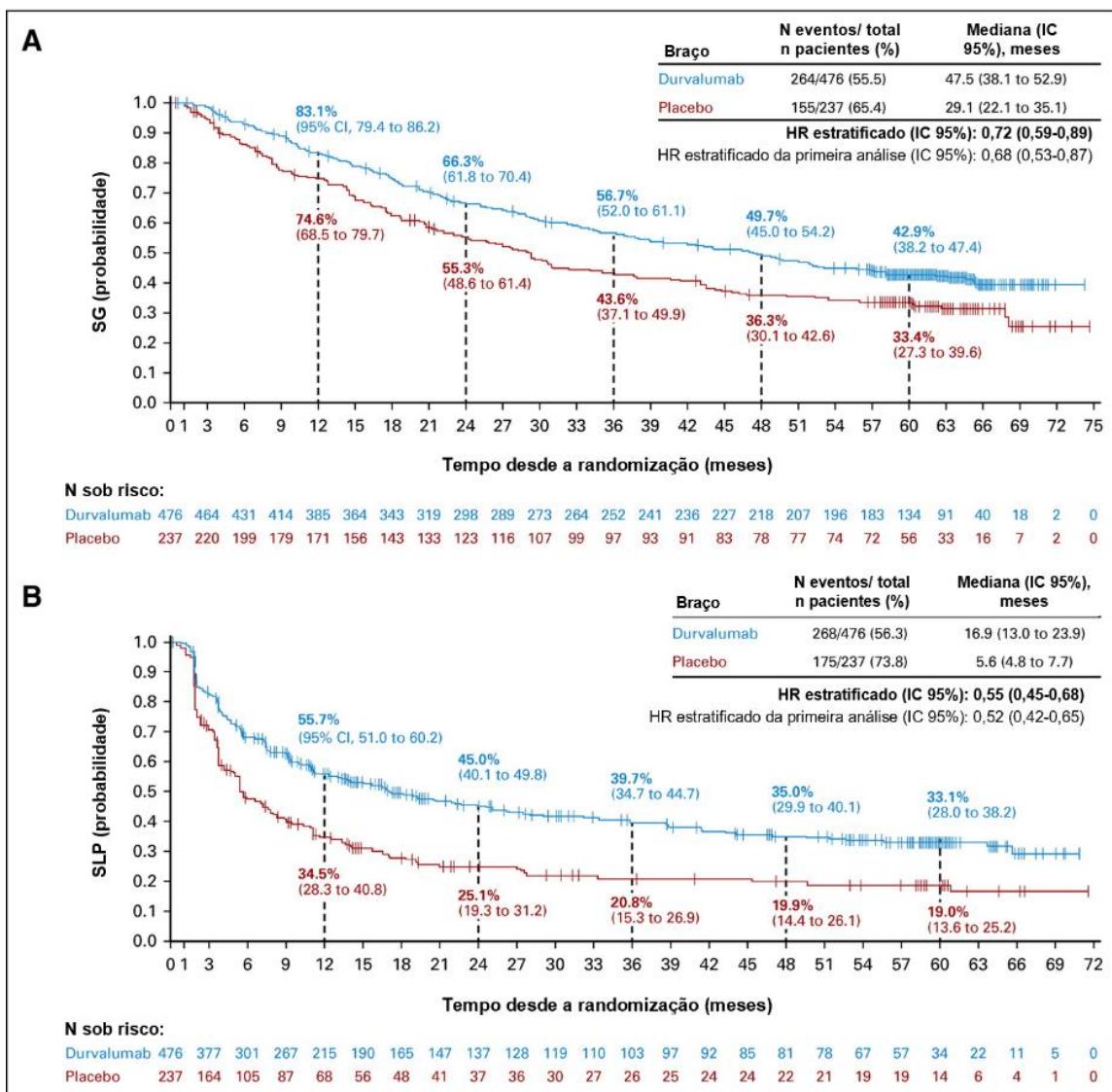
Acompanhamento de longo-prazo dos desfechos do estudo PACIFIC: Antonia, 2018; Gray, 2020; Faivre-Finn, 2021 e Spigel, 2022

Os estudos publicados por Antonia *et al.*, 2018 [63], Gray *et al.*, 2020 [74], Faivre-Finn *et al.*, 2021 [77] e Spigel *et al.*, 2022 [23] atualizaram os resultados do estudo PACIFIC com acompanhamentos de longo prazo, incluindo a análise de SG, que não estava suficientemente madura na avaliação inicial de Antonia *et al.*, 2017 [65].

Ao todo, 49,0% e 34,7% dos pacientes alocados ao grupo durvalumabe ou placebo completaram 12 meses de tratamento, respectivamente. A descontinuação por progressão da doença ocorreu em 31,3% vs. 49,6%, enquanto 15,4% vs. 9,7% descontinuaram por EAs [23].

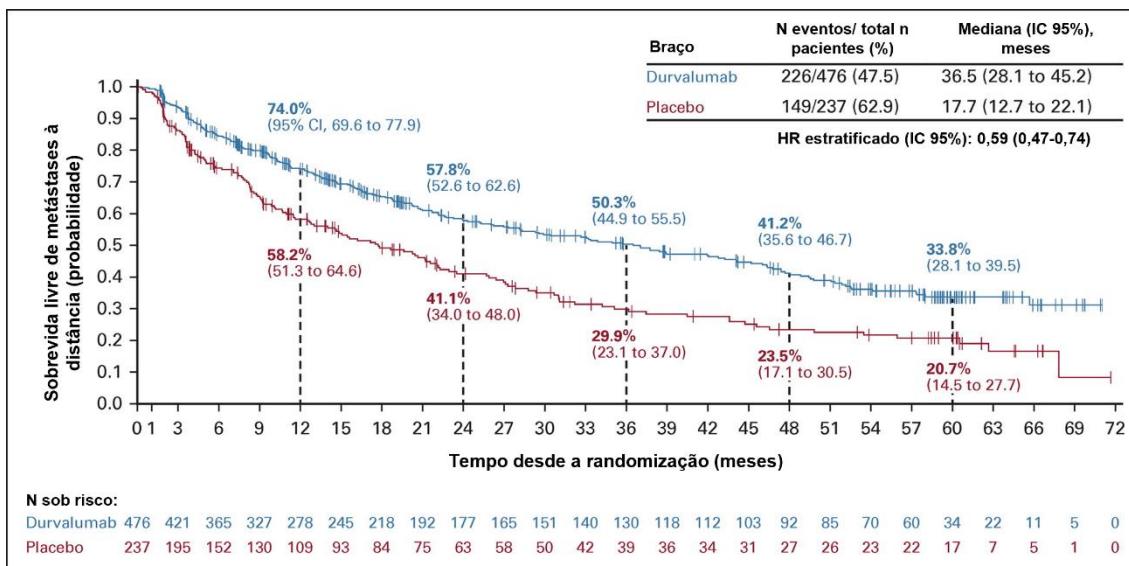
O seguimento de longo prazo em 5 anos indica um benefício significativo na SG com o uso de durvalumabe comparado a placebo (HR 0,72; IC95% 0,59-0,89; mediana 47,5 vs. 29,1 meses) [23], consistente entre as análises com diferentes durações de seguimento. A SG de 5 anos para durvalumabe foi de 42,9% (IC 95% 38,2% a 47,4%) e para placebo 33,4% (27,3% a 39,6%) (Figura 11).

Os dados de longo prazo também reforçam a superioridade de durvalumabe em manter a SLP, com uma redução de 45% no risco de progressão da doença (HR 0,55; IC 95% 0,45 a 0,68) [23]. A mediana de SLP foi 16,9 meses com durvalumabe e 5,6 meses com placebo. Na atualização de 5 anos, 33% dos pacientes tratados com durvalumabe estavam sem progressão da doença, indicando, portanto, estarem curados do câncer de pulmão.

Figura 11. SG e SLP de longo prazo com uso de durvalumabe ou placebo

Fonte: Spigel et al., 2021 [23]. Atualização de (A) SG e (B) SLP (revisão central independente cega) na população com intenção de tratar do estudo PACIFIC. As linhas tracejadas verticais indicam marcos anuais; os valores numéricos associados representam as taxas de SG e SLP no ponto de referência. HR, *hazard ratio*; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão.

A comparação entre desfechos também indicou uma redução de 41% no risco de morte ou metástases à distância com durvalumabe comparado a placebo (HR 0,59; IC 95% 0,47 a 0,74) (Figura 12). Ao comparar durvalumabe e placebo, a incidência de novas lesões foi respectivamente 24,2% vs. 33,3%, enquanto a ocorrência de metástases cerebrais foi identificada em 6,5% vs. 11,8%.

Figura 12. Sobrevida livre de morte ou metástases à distância com durvalumabe ou placebo.

Fonte: Spigel et al., 2021 [23]. Atualização de tempo até morte ou metástase distante (revisão central independente cega) na população com intenção de tratar. HR, razão de risco.

Ao todo, 48,5% e 58,6% de pacientes do grupo durvalumabe e placebo, respectivamente, receberam um ou mais tratamentos antineoplásicos para CPNPC após a descontinuação do tratamento com durvalumabe ou placebo [65]. Com base nesses achados, conclui-se que o uso de durvalumabe quando comparado ao placebo é capaz de prolongar significativamente a SG e a SLP no seguimento de longo prazo, e reduzir a incidência de metástases à distância e a necessidade de uso de outros antineoplásicos. Tais achados, assim como o benefício frente aos demais desfechos de eficácia, indicam que durvalumabe de consolidação é capaz de aumentar as taxas de cura do câncer de pulmão estágio III irresecável.

Desfechos de eficácia por subgrupos estão disponíveis no Anexo 5.

Desfechos reportados pelos pacientes – Hui, 2019; Garassino, 2021

Hui et al., 2019 [24], reportaram os desfechos reportados pelos pacientes do estudo PACIFIC, que são desfechos secundários pré-especificados reportados através das seguintes ferramentas: *30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30)¹ e seu módulo de câncer de pulmão – *Quality of Life*

¹ Questionário de qualidade de vida que possui 30 itens que se relacionam com cinco escalas funcionais (física, funcional, emocional, social e cognitiva), uma escala sobre o estado de saúde global, três escalas de sintomas (fadiga, dor e náuseas/vômitos) e seis itens de sintomas adicionais (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras). Seu escore varia de 0 a 100 com maiores valores indicando melhor qualidade de vida para as escalas funcionais e maiores valores indicando pior sintoma nas escalas de sintomas.

*Questionnaire-Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)*², além do *EuroQoL 5-Dimension Utility index (EQ-5D)*³. Os questionários foram respondidos por 79% dos pacientes que utilizaram durvalumabe e 82% daqueles que utilizaram placebo.

O estudo reforça que os resultados clínicos podem ser atingidos sem comprometer a qualidade de vida dos pacientes por EAs, mesmo com a inclusão de um tratamento ativo comparado a placebo. Entre o *baseline* e o mês 12, os desfechos de interesse reportados pelos pacientes mantiveram-se estáveis e as diferenças entre os grupos durvalumabe e placebo não foram clinicamente relevantes (mudança de 10 ou mais pontos).

Tabela 6. Desfechos reportados pelos pacientes no estudo PACIFIC.

Desfecho	Durvalumabe: MMA (IC 95%)	Placebo MMA (IC 95%)	Diferença entre durvalumabe e placebo (IC 95%)
Tosse	1,8 (0,06 a 3,54)	0,7 (-1,91 a 3,30)	1,1 (-1,89 a 4,11)
Dispneia	3,1 (1,75 a 4,36)	1,4 (-0,51 a 3,34)	1,6 (-0,58 a 3,87)
Dor torácica	-3,1 (-4,57 a -1,60)	-3,5 (-5,68 a -1,29)	0,4 (-2,13 a 2,93)
Fadiga	-3,0 (-4,53 a -1,50)	-5,2 (-7,45 a -2,98)	2,2 (-0,38 a 4,78)
Perda de apetite	-5,8 (-7,28 a -4,36)	-7,0 (-9,17 a -4,87)	1,2 (-1,27 a 3,67)
Capacidade funcional	0,1 (-1,10 a 1,28)	2,0 (0,22 a 3,73)	-1,9 (-3,91 a 0,15)
Estado de saúde global ou qualidade de vida	2,6 (1,21 a 3,94)	1,8 (-0,25 a 3,81)	0,8 (-1,55 a 3,14)

Fonte: Hui, 2019 [24]. Desfechos reportados na população por intenção de tratar como mudança média ajustada entre o status basal e o questionário de 12 meses, com mudanças de 10 pontos ou mais sendo consideradas clinicamente relevantes. A pontuação foi obtida a partir do European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study Group on quality of life: the Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) version 3, complementado com as perguntas de câncer de pulmão do Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (QLQ-LC13), com respostas variando de 0 a 100. MMA: mudança média ajustada; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Para o índice do EQ-5D, observou-se uma variação média entre o *baseline* e a semana 48 de -0,014 (desvio padrão [DP]: 0,177) no grupo durvalumabe e 0,012 (DP: 0,122) no grupo placebo.

² Questionário específico para neoplasias pulmonares, contendo 13 questões que se relacionam com a escala de sintomas (dispneia) e nove itens de sintomas e EAs ao tratamento (tosse, hemoptise, mucosite, disfagia, neuropatia periférica, alopecia, dor no tórax, dor no braço ou ombro e dor em outras partes).

³ Questionário genérico de qualidade de vida relacionada à saúde que faz uma avaliação descritiva do *status* de saúde através de cinco dimensões funcionais (mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar, ansiedade/depressão) e de uma escala visual analógica (EVA) na qual o paciente define seu estado de saúde atual em uma escala de 100 (melhor estado de saúde possível) a 0 (pior estado de saúde imaginável). O escore de utilidade é derivado da avaliação das cinco dimensões, que possuem respostas de 1 a 3, baseadas na percepção dos pacientes de ausência de problemas (1), alguns problemas (2) ou problemas substanciais (3). Estas respostas são convertidas em um escore de utilidade que varia de 0 a 1. Uma variação ou diferença de sete pontos (na escala de 0 a 100) da EVA ou de 0,08 pontos (na escala de 0 a 1) do escore de utilidade são consideradas clinicamente importantes.

Na escala visual analógica, tal variação foi de 2,1 (DP: 16,52) e 0,6 (DP: 11,9), respectivamente. Em ambos os casos, não foram observadas variações clinicamente relevantes.

Garassino *et al.*, 2021 [76], descrevem os resultados dos desfechos reportados pelos pacientes do estudo PACIFIC de acordo com expressão de PD-L1, considerando os cortes em 25% e 1% de expressão, e uso de quimioterapia prévia. Para tal utilizaram o questionário EORTC QLQ-C30 e seu módulo de pulmão. Assim como os resultados apresentados para a população total, os desfechos reportados pelos pacientes mantiveram-se estáveis em todos os subgrupos, com poucas diferenças clinicamente relevantes entre os braços de tratamento.

Análises de subgrupo – Paz Ares, 2020; Faivre-Finn, 2021, Ouwens, 2021, Socinski, 2021 e Senan, 2022

Os estudos publicados por Paz-Ares *et al.*, 2020 [73], Faivre-Finn *et al.*, 2021 [78], Ouwens, 2021 [75], Socinski *et al.*, 2021 [79] e Senan, 2022 [81], apresentaram resultados das análises de subgrupo do estudo PACIFIC de acordo com a expressão de PD-L1, tratamento prévio, uso de terapia subsequente, idade e estadiamento clínico.

Expressão de PD-L1 (Paz-Ares *et al.*, 2020)

Entre todos os pacientes, 451 (63%) possuíam status de PD-L1 avaliável. Durvalumabe melhorou a SLP comparado a placebo em todos os subgrupos (HR, IC 95%): $\geq 25\%$ (0,41, 0,26-0,65), $< 25\%$ (0,59, 0,43-0,82), $\geq 1\%$ (0,46, 0,33-0,64), $< 1\%$ (0,73, 0,48-1,11), 1-24% (0,49, 0,30-0,80) e desconhecido (0,59, 0,42-0,83) [73].

Durvalumabe também aumentou a SG na maioria dos subgrupos (HR, IC 95%): $\geq 25\%$ (0,50, 0,30-0,83), $< 25\%$ (0,89, 0,63-1,25), $\geq 1\%$ (0,59, 0,41-0,83), 1-24% (0,67, 0,41-1,10) e desconhecido (0,60, 0,43-0,84), mas não $< 1\%$ (1,14, 0,71-1,84). Os desfechos de segurança foram similares entre os subgrupos.

Estes achados sugerem que o benefício do durvalumabe não seja restrito por status de PD-L1. Deve-se considerar que o intervalo de confiança do HR foi muito amplo em determinados subgrupos para conclusões robustas.

Tratamento prévio (Faivre-Finn, 2021)

A eficácia e segurança foi analisada em subgrupos de acordo com o esquema terapêutico prévio, incluindo quimioterápico utilizado, dose de radioterapia, tempo desde a última dose até randomização e uso de indução pré-QRT [78].

Durvalumabe melhorou a SLP em todos os subgrupos, comparado a placebo, com HR variando entre 0,34 e 0,63, assim como a SG, com HR variando de 0,35 a 0,86, embora neste caso nem

todos os subgrupos tenham apresentado resultados estatisticamente significativos, o que pode estar relacionado à pequena amostra de alguns subgrupos. O perfil de segurança foi similar entre os subgrupos.

Imunoterapia subsequente (Ouwens et al., 2021)

No estudo PACIFIC, o *cross-over* entre os braços de tratamento não foi permitido. No entanto, após a descontinuação do tratamento do estudo, os pacientes em ambos os braços podiam realizar outros tratamentos antineoplásicos, incluindo o próprio durvalumabe e outros imunoterápicos, cuja ação pode ter influenciado a análise por intenção de tratamento, potencialmente subestimando o efeito real do durvalumabe. Observou-se um número maior de pacientes que utilizaram imunoterápicos após a progressão da doença no grupo placebo, o que pode ter mitigado o impacto positivo do tratamento inicial com durvalumabe [75].

Tabela 7. Imunoterapia utilizada em pacientes após a progressão da doença no estudo PACIFIC.

Imunoterapia na progressão	Durvalumabe (n = 476)	Placebo (n = 237)
Qualquer imunoterápico	46 (18,7%)	60 (25,3%)
Nivolumabe	33 (6,9%)	52 (21,9%)
Pembrolizumabe	10 (2,1%)	8 (3,4%)
Atezolizumabe	2 (0,4%)	1 (0,4%)
Durvalumabe	1 (0,2%)	2 (0,8%)
Ipilimumabe	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Tremelimumabe	1 (0,2%)	0
Avelumabe	0	1 (0,4%)
BMS-986205	1 (0,2%)	0
Não codificado	3 (0,6%)	1 (0,4%)

Fonte: Ouwens et al., 2021 [75].

Ouwens et al., 2021 [75] utilizaram tanto um modelo de tempo de falha estrutural de preservação de classificação quanto um método modificado de 2 estágios para investigar a influência de terapias subsequentes na SG dos grupos do PACIFIC. Ambos os modelos ajustaram a SG para simular um cenário em que nenhum paciente recebesse imunoterapia subsequente.

Os modelos calcularam que o HR de SG com durvalumabe na análise de 3 anos seria ajustado de 0,69 para 0,66 ou 0,68, a depender da metodologia utilizada. A redução discreta pode ser decorrente de uma proporção relativamente pequena de pacientes que utilizaram imunoterapia subsequente, e pelo fato de que as terapias foram recebidas após o segundo tratamento subsequente, quando os pacientes tiveram pouco tempo de utilização das terapias subsequentes. Os autores concluem que esse estudo reforça a robustez dos achados da análise

de intenção de tratamento do PACIFIC, não dependendo da disponibilidade de tratamentos subsequentes.

Idade (Socinski et al., 2021)

Entre os 713 pacientes randomizados, 158 (22,2%) possuíam ≥ 70 anos. Durvalumabe comparado a placebo esteve associado a uma melhora de SLP em ≥ 70 anos (HR 0,62, IC 95% 0,41-0,95) e <70 anos (HR 0,53, IC 95% 0,42-0,67) [79]. Na análise de SG, durvalumabe também esteve associado a melhores desfechos em ≥ 70 anos (HR 0,78, IC 95% 0,50-1,22) e <70 anos (HR 0,66, IC 95% 0,51-0,87), embora o resultado não tenha sido estatisticamente significativo para ≥ 70 anos.

A frequência de EAs de grau 3 e 4 foi maior em pacientes utilizando durvalumabe, comparado a placebo em pacientes com ≥ 70 anos (41,6% vs. 25,5%) e <70 anos (30,2% vs. 29,1%). Houve menor incidência de EAs levando a morte em ≥ 70 anos (10,9% vs. 12,7%) e <70 anos (2,7% vs. 4,5%).

Pacientes em estágio IIIA-N2 (Senan et al., 2022)

Pacientes com CPNPC estágio IIIA-N2 representam um grupo heterogêneo, com alguns pacientes sendo potencialmente candidatos à cirurgia. Dado o benefício clínico significativo de durvalumabe para pacientes irressecáveis, Senan et al., 2022, realizaram uma análise exploratória do grupo em estágio IIIA-N2, que constituem 40% da população do PACIFIC [81].

A SLP melhorou com durvalumabe versus placebo em pacientes com (HR 0,46, IC 95% 0,33-0,65) e sem (HR 0,62 IC 95% 0,48-0,80) estágio IIIA-N2 da doença. Da mesma forma, a SG melhorou com durvalumabe versus placebo em pacientes com (HR 0,56, IC 95% 0,39-0,79) ou sem (HR 0,78, IC 95% 0,57-1,06) doença em estágio IIIA-N2. Durvalumabe teve um perfil de segurança administrável, independentemente do status do estágio IIIA-N2.

Assim, consistente com a análise por intenção de tratar da população total, os benefícios do tratamento com durvalumabe foram confirmados em pacientes com estágio IIIA-N2, NSCLC irressecável.

4.3.2 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos

Tabela 8. Características dos estudos inclusos na revisão sistemática.

Autor, data	Estudo PACIFIC
Países onde estudo foi realizado	Estados Unidos, Austrália, Bélgica, Canadá, Chile, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Israel, Itália, Japão, República da

Autor, data	Estudo PACIFIC
	Coreia, México, Holanda, Peru, Polônia, Singapura, Eslováquia, África do Sul, Espanha, Taiwan, Tailândia, Turquia, Reino Unido e Vietnam.
Desenho	ECR de fase III, duplo-cego.
População	Pacientes com CPNPC em estágio III, localmente avançado, irressecável que não apresentaram progressão da doença após dois ou mais ciclos de QRT à base de platina.
Intervenção e comparadores	Durvalumabe (n=473) <i>versus</i> placebo (n=236).
Desfechos	<i>Desfechos co-primários:</i> SLP e SG <i>Desfechos secundários:</i> porcentagem de pacientes vivos sem progressão da doença em 12 e 18 meses, taxa de resposta objetiva, duração da resposta e sobrevida livre de metástases, SG em 24 meses, perfil de segurança e efeitos colaterais, qualidade de vida relacionada à saúde e imunogenicidade.
Tempo de seguimento	Mediana de 34,2 meses (amplitude de 0,2 a 74,7 meses) para todos os pacientes Mediana de 61,2 meses (amplitude de 0,4-74,7 meses) para pacientes censurados (vivos até a última análise de dados)
Limitações	O tamanho amostral pode ser insuficiente para algumas análises de subgrupo.

Fonte: Adaptado do estudo PACIFIC [63,65,74,77,82]. CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; EAs: eventos adversos; ECR: estudo clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

Tabela 9. Resultados dos estudos inclusos na revisão sistemática.

Desfecho	Estudo PACIFIC		
	Durvalumabe (IC 95%)	Placebo (IC 95%)	Fonte
SG	1 ano (%)	83,1 (79,4 a 86,2)	74,6 (68,5 a 79,7)
	2 anos (%)	66,3 (61,8 a 70,4)	55,3 (48,6 a 61,4)
	3 anos (%)	56,7 (52,0 a 61,1)	43,6 (37,1 a 49,9)
	4 anos (%)	49,7 (45,0 a 54,2)	36,3 (30,1 a 42,6)
	5 anos (%)	42,9 (38,2 a 47,4)	33,4 (27,3 a 39,6)
	Mediana (meses)	47,5 (38,1 a 52,9)	29,1 (22,1 a 35,1)
HR		0,72 (0,59 a 0,89)	

Desfecho	Estudo PACIFIC		
	Durvalumabe (IC 95%)	Placebo (IC 95%)	Fonte
SLP	1 ano (%)	55,7 (51,0 a 60,2)	34,5 (28,3 a 40,8)
	2 anos (%)	45,0 (40,1 a 49,8)	25,1 (19,3 a 31,2)
	3 anos (%)	39,7 (34,7 a 44,7)	20,8 (15,3 a 26,9)
	4 anos (%)	35,0 (29,9 a 40,1)	19,9 (14,4 a 26,1)
	5 anos (%)	33,1 (28,0 a 38,2)	19,0 (13,6 a 25,2)
	Mediana (meses)	16,9 (13,0 a 23,9)	5,6 (4,8 a 7,7)
Sobrevida livre de metástase distante	HR	0,55 (0,45 a 0,68)	
	1 ano (%)	74,0 (69,6 a 77,9)	58,2 (51,3 a 64,6)
	2 anos (%)	57,8 (52,6 a 62,6)	41,1 (34,0 a 48,0)
	3 anos (%)	50,3 (44,9 a 55,5)	29,9 (23,1 a 37,0)
	4 anos (%)	41,2 (35,6 a 46,7)	23,5 (17,1 a 30,5)
	5 anos (%)	33,8 (28,1 a 39,5)	20,7 (14,5 a 27,7)
Qualidade de vida	Mediana (meses)	36,5 (28,1 a 45,2)	17,7 (12,7 a 22,1)
	HR	0,59 (0,47 a 0,74)	
	Tosse	1,8 (0,06 a 3,54)	0,7 (-1,91 a 3,30)
	Dispneia	3,1 (1,75 a 4,36)	1,4 (-0,51 a 3,34)
	Dor torácica	-3,1 (-4,57 a -1,60)	-3,5 (-5,68 a -1,29)
	Fadiga	-3,0 (-4,53 a -1,50)	-5,2 (-7,45 a -2,98)
	Perda de apetite	-5,8 (-7,28 a -4,36)	-7,0 (-9,17 a -4,87)
	Capacidade funcional	0,1 (-1,10 a 1,28)	2,0 (0,22 a 3,73)
	Estado de saúde global ou qualidade de vida	2,6 (1,21 a 3,94)	1,8 (-0,25 a 3,81)
	EuroQol-5D	-0,014	0,012

Desfecho	Estudo PACIFIC		
	Durvalumabe (IC 95%)	Placebo (IC 95%)	Fonte
Eventos adversos	Qualquer EA (%)	96,8	94,9
	Qualquer EA grau 3 ou 4 (%)	29,9	26,1
	EA levando à descontinuação (%)	15,4	9,8
	EA levando ao óbito (%)	4,4	5,6
Eventos adversos imunomediatoriados	Qualquer EA imunomediatoriado (%)	24,4	8,1
	Pneumonite de qualquer grau	10,7	6,8
	Pneumonite grau 3/4	1,9	2,6
	Pneumonite fatal	0,8	1,7
Eventos adversos imunomediatoriados não-pneumonite de qualquer grau	EAs imunomediatoriados	14,9	2,3
	EAs imunomediatoriados não-pneumonite grau 3/4	1,7	0
	EAs imunomediatoriados não-pneumonite fatais	0	0

Fonte: Adaptado do estudo PACIFIC [63,65,74,77,82]. EA: evento adverso; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

4.3.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos inclusos na revisão sistemática

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0 [71], que inclui os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes dos desfechos (*missing outcome data*), mensuração dos desfechos (*measurement of the outcomes*), seleção dos resultados reportados (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

Os desfechos SG, SLP, sobrevida livre de progressão à distância e segurança apresentaram risco de viés baixo, pois não houve incertezas sobre a presença de vieses no processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de resultados ausentes, fragilidades

na forma de medição do resultado ou risco de seleção do resultado relatado (Figura 13). Na avaliação sobre os desfechos qualidade de vida relacionada à saúde e desfechos reportados pelos pacientes, houve algumas preocupações devido a dados de resultados ausentes, uma vez que os questionários foram respondidos por 79% dos pacientes que utilizaram durvalumabe e 82% dos que utilizaram placebo, enquanto o risco de viés nos outros domínios foi considerado baixo. Entretanto, vale ressaltar que a maioria dos pacientes respondeu aos questionários, não caracterizando uma preocupação significativa quanto ao risco de viés desse desfecho.

Figura 13. Risco de viés dos estudos inclusos na revisão sistemática.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
PACIFIC	Sobrevida global	+	+	+	+	+	+	 Baixo risco
PACIFIC	Sobrevida livre de progressão	+	+	+	+	+	+	 ! Algumas preocupações
PACIFIC	Sobrevida livre de progressão à distância	+	+	+	+	+	+	 - Alto risco
PACIFIC	Segurança	+	+	+	+	+	+	
PACIFIC	Qualidade de vida relacionada à saúde	+	+	!	+	+	!	D1 Processo de aleatorização
PACIFIC	Desfechos reportados pelos pacientes	+	+	!	+	+	!	D2 Desvios das intervenções pretendidas
								D3 Falta de dados de desfecho
								D4 Aferição do desfecho
								D5 Seleção dos resultados reportados

4.3.4 Análise da qualidade da evidência

Identificou-se uma alta qualidade de evidência para todos os desfechos analisados, assim como um efeito absoluto do tratamento substancial (Tabela 10). A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 4.

Tabela 10. Sumário dos resultados conforme (GRADE).

Desfecho	Número de participantes	Qualidade de evidência (GRADE)	Efeito do tratamento (IC 95%)	Efeito absoluto
SG	713	Alta	HR 0,72 (0,59 a 0,89)	10 a menos por 100
SLP	713	Alta	HR 0,55 (0,45 a 0,68)	18 a menos por 100
Sobrevida livre de progressão à distância	713	Alta	HR 0,59 (0,47 a 0,74)	15 a menos por 100

Desfecho	Número de participantes	Qualidade de evidência (GRADE)	Efeito do tratamento (IC 95%)	Efeito absoluto
Estado de saúde global ou qualidade de vida	713	Alta	Média de diferença de 0,8 (-1,55 a 3,14)	

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

4.4. Evidências adicionais: dados de mundo real

4.4.1 PACIFIC-R

O PACIFIC-R é um estudo observacional com objetivo de investigar a efetividade e segurança do durvalumabe em pacientes com CPNPC estágio III irressecável [83–85]. O estudo incluiu pacientes de 10 países diferentes (Reino Unido, França, Itália, Alemanha, Noruega, Israel, Países Baixos, Bélgica, Austrália e Estados Unidos), que receberam durvalumabe em programas de acesso precoce.

O estudo incluiu 1155 pacientes [91], com uma mediana de 11 meses de tratamento, nos quais as razões para descontinuação incluíram término do tratamento (47,6%), progressão da doença (25,8%) e EAs (17,5%) [85]. A pneumonite foi o EA que mais comumente levou à descontinuação, sendo descontinuação temporária em 5,1% e permanente em 8,7%. A análise interina indica uma mediana de SLP de mundo real de 22,5 meses (IC 95% 19,7 a 25,5). O número de dias entre o término da QRT e o início de durvalumabe foi uma mediana de 52 dias (39 a 89), acima do critério utilizado para inclusão no ECR PACIFIC (até 42 dias). Estes achados reforçam a segurança e efetividade do durvalumabe em um cenário de mundo real.

4.4.2 Zukin, 2023 – LACOG 0120

O estudo LACOG 0120 [86] teve como objetivo investigar a eficácia e segurança de mundo real de durvalumabe em pacientes com CPNPC estágio III no Brasil. O estudo incluiu pacientes entre setembro de 2017 e outubro de 2018, que receberam acesso ao medicamento em programa de Acesso Expandido. Todos os pacientes possuíam CPNPC estágio III, haviam recebido tratamento prévio com QRT e foram tratados com durvalumabe até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O estudo incluiu 31 pacientes, recrutados em 7 centros brasileiros, sendo seguidos por uma mediana de 50,3 meses. A SLP mediana foi 13,3 meses (IC 95% 9,0 a 55,4), e em 12, 24 e 36 meses, a proporção de pacientes em SLP foi 46,7% (IC 95% 28,4 a 63,0), 39,5% (IC 95% 22,2 a 56,3) e 34,6% (IC 95% 17,7 a 52,1), respectivamente. A SG mediana foi 37,5 meses (IC 95% 28,1 a não alcançada), e a proporção em SG em 12, 24 e 36 meses foi 89,3% (IC 95% 70,3 a 96,4),

72,6% (IC 95% 50,7 a 86,0) e 46,3% (IC 95% 25,7 a 64,6). Com relação à segurança, EART de qualquer grau ocorreram em 12 (38,7%) pacientes, e EART grau 3 ocorreram e 2 (6,5%) pacientes.

Desta forma, não houve diferença estatisticamente significativa entre os desfechos observados neste estudo de mundo real brasileiro e os resultados do estudo PACIFIC, reforçando a efetividade e segurança de durvalumabe para o tratamento de consolidação de pacientes com CPNPC estágio III no Brasil.

4.4.3 Whitaker, 2023 – SPOTLIGHT

SPOTLIGHT [87,88] foi um estudo observacional que levantou dados de mundo real em uma base de dados de pacientes com CPNPC estágio III americanos, identificando uma coorte de que recebeu e outra que não recebeu tratamento de consolidação com durvalumabe.

Foram inclusos para análise de dados 299 pacientes que receberam durvalumabe e 77 pacientes que não receberam a medicação. A SLP com durvalumabe foi 20,0 meses (IC 95% 16,2 a não estimável) e no grupo controle foi 10,2 meses (IC 95% 6,7 a 12,4). Pacientes utilizando durvalumabe tiveram um risco significativamente menor de progressão ou morte (HR 0,36, IC 95% 0,26 a 0,52).

A SG mediana foi não alcançada com durvalumabe e 24,8 meses (IC 95% 13,4 a não estimável) no grupo controle, havendo também uma redução significativa no risco de óbito no seguimento (HR 0,30, IC 95% 0,19 a 0,48).

4.4.4 Wang et al., 2022

Wang et al., 2021 [89] realizaram uma revisão sistemática e meta-análise da segurança e eficácia de durvalumabe como terapia de consolidação após QRT em pacientes com CPNPC estágio III, incluindo apenas estudos de mundo real. A revisão sistemática inclui 13 estudos com um total de 1885 pacientes. O estudo sintetiza as diferenças demográficas e de padrões terapêuticos entre os estudos de mundo real e o ECR PACIFIC, e disponibiliza uma meta-análise da eficácia de durvalumabe e frequência de EAs.

A população dos estudos de mundo real foi em média mais idosa, de pacientes com pior performance basal, com maior intervalo entre a QRT e o início de durvalumabe, com mais pessoas recebendo <20 ciclos, e com inclusão de QRT sequencial.

A meta-análise indica, em 12 meses, uma SG agrupada de 90% (IC 95% 83% a 98%), e SLP de 62% (56% a 68%). As análises de subgrupo indicaram que um atraso no início de durvalumabe

após 42 dias não afetou a SG ($P = 0,068$) ou SLP ($P = 0,989$). A incidência agrupada de pneumonite de qualquer gravidade foi 35% (22% a 48%) e de grau 3 ou 4 foi 6% (3% a 8%).

Desta forma, os achados relacionados ao uso de durvalumabe no mundo real estão alinhados com os resultados do ECR PACIFIC, e indicam sua eficácia e segurança em um cenário com critérios menos restritivos.

4.5. Recomendações clínicas de diretrizes nacionais e internacionais

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

Em sua diretriz de 2023, a SBOC recomenda o uso de durvalumabe segundo os mesmos critérios propostos no presente dossiê. A SBOC recomenda que o tratamento inicial de indivíduos com CPNPC de estágio III irressecável seja feito com QRT, sendo os regimes sugeridos cisplatina + etoposídeo, carboplatina + paclitaxel, cisplatina + pemetrexede ou carboplatina em monoterapia, todos de forma concomitante à radioterapia [10].

Pacientes que permanecem sem progressão da doença com a QRT definitiva devem iniciar o tratamento de manutenção com durvalumabe por 12 meses, independentemente do perfil molecular ou da expressão de proteína ligante de PD-1 (PD-L1) [10].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), nas diretrizes de 2022, também recomendam a utilização de durvalumabe como terapia de consolidação. O NCCN recomenda que a terapia de consolidação de pacientes com CPNPC de estágio III irressecável (T4, N 0-1) deve ser feita com durvalumabe por até 12 meses, em pacientes que não progrediram após QRT definitiva. Os regimes de QRT iniciais podem incluir associações entre cisplatina, etoposídeo, carboplatina, pemetrexede e paclitaxel em diferentes esquemas, administrados juntamente à radioterapia torácica [25].

European Society for Medical Oncology (ESMO)

A European Society for Medical Oncology (ESMO) também recomenda durvalumabe como terapia de consolidação após QRT [26]. Em sua diretriz de 2017, a ESMO recomenda que pacientes com CPNPC localmente avançado (estágio III) irressecável sejam tratados com QRT concomitantes. Os indivíduos podem receber QRT sequencial (quimioterapia de indução seguida por radioterapia), caso não seja possível realizar o tratamento de forma concomitante [90]. Na ausência de contraindicações, o regime indicado deve ser baseado em cisplatina associada a etoposídeo, vinorelbina ou pemetrexede. Na última atualização de 2020, a diretriz recomenda

a utilização de durvalumabe para a consolidação do tratamento em pacientes cujo tumor expressa PD-L1 em $\geq 1\%$ das células tumorais e cuja doença não progrediu após QRT [26].

4.6. Discussão sobre as evidências científicas

A eficácia e segurança de durvalumabe como tratamento de consolidação de pacientes com CPNPC estágio III irrессecável são embasadas em estudos robustos, incluindo um ECR amplo, com mais de 5 anos de acompanhamento e múltiplos estudos observacionais de mundo real. Além disso, o seu uso é recomendado por diversas sociedades médicas nacional e internacionalmente.

O estudo PACIFIC incluiu ao todo 713 pacientes, entre os quais 473 foram tratados com durvalumabe [23,65]. O acompanhamento de longo prazo indica um aumento na SG (HR 0,72, IC 95% 0,59 a 0,89, qualidade da evidência alta), aumento na SLP (HR 0,55, 0,45 a 0,68, qualidade de evidência alta) e aumento na sobrevida livre de metástases à distância (HR 0,59, 0,47 a 0,74, qualidade de evidência alta). Quando comparamos durvalumabe vs. placebo, houve um aumento substancial na mediana de SG (47,5 vs. 29,1), SLP (16,9 vs. 5,6) e sobrevida livre de metástases distantes (36,5 vs. 17,7). Esses dados apontam que durvalumabe é capaz de levar uma maior quantidade de pacientes à cura do câncer de pulmão [23,65]. Em 5 anos, 33,1% vs. 19,0% dos pacientes nos braços durvalumabe e placebo, respectivamente, não haviam apresentado progressão da doença, ou seja, podem ser considerados curados. Estes achados são reforçados pela alta qualidade de evidências e baixo risco de viés metodológico.

Durvalumabe mostrou-se ser muito seguro. Ao comparar durvalumabe vs. placebo, a ocorrência de EAs grau 3 ou 4 foi de 29,9% vs. 26,1%, EAs levando à descontinuação ocorreram em 15,4% vs. 9,8%, e EAs levando ao óbito em 4,4% vs. 5,6% [65]. Esses resultados reforçam ainda mais a segurança do durvalumabe no esquema terapêutico proposto, especialmente porque ele é comparado à opção de não fazer nenhum tratamento ativo.

Devido à baixa frequência de EAs, não houve diferenças clinicamente significativas nas escalas de qualidade de vida com o uso de durvalumabe, indicando que o tratamento não compromete a qualidade de vida dos pacientes, mesmo quando comparado com o placebo [91]. Esse achado sugere que os benefícios de durvalumabe são alcançados sem comprometer a qualidade de vida durante o seu uso.

Os estudos observacionais utilizaram critérios mais amplos para inclusão de pacientes, como um tempo mais prolongado entre a QRT e o início de durvalumabe, e trazem evidência de mundo real. Uma meta-análise com 1885 pacientes de estudos de mundo real indica uma SG em 12

meses de 90% (83% a 98%), resultado superior à SG de 83% observada no ECR PACIFIC [89]. A meta-análise também aponta uma SLP de 62% em 12 meses (56% a 68%), comparada a 56% no ECR PACIFIC [89]. Além disso, um estudo observacional brasileiro confirma a efetividade e segurança do ECR PACIFIC, encontrando desfechos semelhantes ao ECR [86].

Estes achados são apoiados por diretrizes clínicas nacionais e internacionais, como SBOC, NCCN e ESMO, que recomendam o uso de durvalumabe para tratamento de consolidação de pacientes com CPNPC estágio III irressecável [10,25,26].

5. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

5.1. Recomendações das Agências de ATS

IMFINZI® (durvalumabe) foi avaliado sobre evidências clínicas e econômicas e recebeu parecer positivo para incorporação pelas agências do Canadá (CADTH), Austrália (PBAC), Escócia (SMC), Reino Unido (NICE), França (HAS) e Alemanha (IQWiG) (Tabela 11).

A recomendação inicial do NICE foi incorporar durvalumabe com acesso através do *Cancer Drugs Fund* em 2019 [27]. No acordo de aprovação, foi solicitado acompanhamento dos desfechos dos pacientes tratados no *Cancer Drugs Fund*, bem como os desfechos de cinco anos do Estudo PACIFIC. Com base nas evidências disponibilizadas dos pacientes em acesso antecipado e acompanhamento de longo-prazo do PACIFIC, houve uma atualização da recomendação em 2022, que reforçou a conclusão de que o medicamento é custo-efetivo para o NHS (Sistema de Saúde do Reino Unido) e o incorporou sem a necessidade de acesso através do *Cancer Drugs Fund* [31].

Tabela 11. Avaliação por agências internacionais.

País	Agência	Ano	Status de recomendação	População
Austrália [29]	PBAC	2019	Incorporado	Pacientes com CPNPC irressecável, em estágio III que não progrediram após QRT
Canadá [28]	CADTH	2019	Incorporado	Pacientes com CPNPC localmente avançado, irressecável, após QRT baseada em platina com intenção curativa
Escócia [30]	SMC	2019	Incorporado	Pacientes com CPNPC localmente avançado, irressecável, com PD-L1 $\geq 1\%$ e que não progrediram após QRT baseada em platina
Reino Unido [27,31]	NICE	2019	Incorporado	Pacientes com CPNPC localmente avançado, irressecável, com PD-L1 $\geq 1\%$ e que não progrediram após QRT baseada em platina
França [92]	HAS	2021	Incorporado	Pacientes com CPNPC localmente avançado, irressecável, com PD-L1 $< 1\%$, $\geq 1\%$ ou com <i>status</i> não definido que não progrediram após QRT baseada em platina
Alemanha [93]	IQWiG	2019	Incorporado	Pacientes com CPNPC localmente avançado, irressecável que não

País	Agência	Ano	Status de recomendação	População
				progrediram após QRT baseada em platina

Fonte: Elaboração própria. PD-L1: proteína ligante de PD-1; CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; ATS avaliação de tecnologia em saúde; QRT: quimioradioterapia; PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; CADTH: *Canada's Drug and Health Technology Agency*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; NICE: *National Institutes for Health and Care Excellence* IQWiG: *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*.

5.2. Análise de Custo-Efetividade

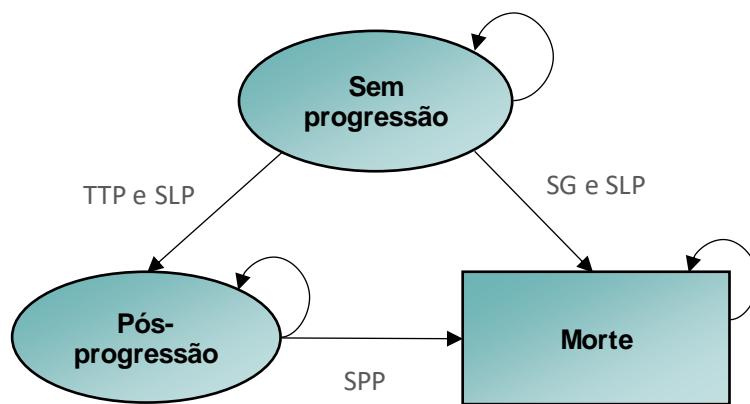
O objetivo desta avaliação econômica foi estimar os custos e desfechos em saúde de longo prazo do uso de IMFINZI® (durvalumabe) no tratamento de consolidação de pacientes com CPNPC estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de QRT à base de platina.

Para a investigação da razão de custo-efetividade incremental, foi elaborado um estudo de custo-efetividade seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde: Diretriz de Avaliação Econômica [94]. Os desfechos foram calculados em anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados por qualidade (QALY), e o resultado do modelo foi sintetizado em razão de custo-efetividade incremental (RCEI), calculada na forma de custo incremental dividido por AVG incremental e razão de custo-utilidade incremental (RCUI), calculada como custo incremental dividido por QALY incremental.

A nova tecnologia foi considerada custo-efetiva no caso de uma RCUI (custo/QALY) abaixo de R\$ 138.465, correspondente a 3 vezes o Produto Interno Bruto *per capita* brasileiro com referência do ano de 2022 (R\$ 46.155) [33]. Este limiar foi adotado seguindo as recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) [95], por tratar-se de uma doença grave com reduções importantes de sobrevida ajustada pela qualidade.

5.2.1 Desenho do modelo

Utilizou-se um modelo do tipo Semi-Markov para simular a probabilidade de transição entre os seguintes estados de saúde: Sem Progressão; Pós-Progressão; Morte (Figura 14). A cada estado de saúde foi atribuída uma qualidade de vida, probabilidade de morte, e probabilidades de transição para outros estados de saúde. Os modelos semi-Markov, ao contrário dos modelos de Markov, têm a capacidade de registrar mudanças nos riscos de transição ao longo do tempo. Em comparação com os modelos de sobrevida partionada, os modelos semi-Markov trazem o benefício de uma maior flexibilidade e a possibilidade de integrar diversas fontes de dados.

Figura 14. Desenho do modelo Semi-Markov.

TTP: tempo até progressão; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; SPP: sobrevida pós-progressão.

5.2.2 Fundamentos do modelo

Perspectiva: SUS do Brasil.

Duração do ciclo: 14 dias, sendo realizada correção de meio-ciclo.

Taxa de desconto: 5% ao ano.

Comparador: Monitoramento, consistindo na ausência de terapia de consolidação após a QRT.

Idade de início: 62,9 anos, sendo equivalente ao observado no Estudo PACIFIC [65].

Horizonte temporal: O horizonte temporal foi de 30 anos após o início do uso do IMFINZI® (durvalumabe), sendo considerado um tempo longo o suficiente para incluir custos e desfechos até o final da vida dos pacientes.

Tabela 12. Parâmetros gerais utilizados no modelo.

Parâmetro	Estima-tiva	Fonte
Taxa de desconto (%)	5	CONITEC, 2014 [94]
Horizonte temporal (anos)	30	CONITEC, 2014 [94]
Proporção de metástases à distância (%)	37,4	Antonia, 2017 [65]
Proporção de pacientes que na progressão passam a fazer radioterapia (%)	42,1	Antonia, 2017 [65]
Idade de início (anos)	62,9	Antonia, 2017 [65]
Peso médio (kg)	71,1	Antonia, 2017 [65]

ASP: análise de sensibilidade probabilística

5.2.3 Probabilidades de transição

Por se tratar de um modelo do tipo Semi-Markov, as probabilidades de transição foram calculadas em função do tempo no modelo, podendo aumentar ou diminuir ao longo do tempo. A probabilidade de transição entre os estados Sem Progressão e Pós-Progressão foi calculada a partir das curvas de SLP e tempo até progressão (TTP), enquanto a probabilidade de óbito no grupo Sem Progressão foi calculada a partir da SG e SLP, e a probabilidade de óbito no grupo Pós-Progressão foi calculada a partir da sobrevida pós-progressão.

As curvas utilizadas foram calculadas a partir do resultado de 5 anos de acompanhamento do Estudo PACIFIC [82], de onde foram extraídos dados para calibrar as distribuições paramétricas do modelo. As curvas foram selecionadas através de inspeção visual, melhor critério de informação de Akaike (AIC) e critério de informação Bayesiano (BIC) (Tabela 13, Anexo 6). Também foi calculada a probabilidade de óbito por ciclo segundo a mortalidade global da população em cada faixa etária em 2021, utilizando dados do IBGE [96], sendo selecionado em cada ciclo a opção com maior risco de óbito.

Tabela 13. Distribuições paramétricas utilizadas no modelo para estimativa de sobrevida e progressão.

Curva	Parâmetro	Estimativa	Distribuição paramétrica
Sobrevida global (placebo)	Escala	3,403	Log-normal
	Forma	1,515	Log-normal
Sobrevida global (durvalumabe)	Escala	3,841	Log-normal
	Forma	1,425	Log-normal
Sobrevida livre de progressão (placebo)	Escala	1,269	Gama generalizada
	Forma	1,282	Gama generalizada
	Limiar	-1,274	Gama generalizada
Sobrevida livre de progressão (durvalumabe)	Escala	1,769	Gama generalizada
	Forma	1,619	Gama generalizada
	Limiar	-1,620	Gama generalizada
Sobrevida pós-progressão	Escala	1,290	Log-logistic
	Forma	16,575	Log-logistic
Tempo até progressão (placebo)	Escala	1,199	Gama generalizada
	Forma	1,214	Gama generalizada
	Limiar	-1,674	Gama generalizada
Tempo até progressão (durvalumabe)	Escala	0,993	Gama generalizada
	Forma	1,054	Gama generalizada
	Limiar	-3,734	Gama generalizada

Parâmetros calculados a partir dos resultados reportados no Estudo PACIFIC em Spigel, 2022, et al. [23]

5.2.4 Utilidades

Uma vez que não foram identificados estudos brasileiros reportando a utilidade dos estados de saúde em pacientes com câncer de pulmão avançado com e sem progressão da doença, procurou-se a fonte com maior possibilidade de extração e dados de utilidade para uso no modelo atual estão descritos na Tabela 14.

Tabela 14. Estudos avaliados para extração de dados de utilidade para o modelo de custo-efetividade.

Estudo	Tipo de estudo	Origem dos pacientes	Potenciais limitações para a inclusão no modelo econômico atual
Sturza, 2010 [97]	Revisão sistemática e meta-análise	Estados Unidos, Canadá, Bélgica, Itália, Países Baixos, Reino Unido, outros países europeus não identificados	Uso de dados de fontes secundárias
Chouaid <i>et al.</i> , 2013 [98]	Estudo observacional	Europa, Canadá, Austrália e Turquia	Número pequeno de pacientes em estágio III (11,4% estágio Ia-IIIa, 16,7% estágio IIIb, 59,3% estágio IV)
Yang <i>et al.</i> , 2019 [99]	Estudo observacional	Hospital Universitário de Taiwan	Dados a partir de centro único
Trippoli <i>et al.</i> , 2001 [100]	Estudo observacional	Itália	Dados a partir de um único país
Grutters <i>et al.</i> , 2010 [101]	Estudo observacional	Holanda	Dados a partir de centro único
Shen <i>et al.</i> , 2018 [102]	Estudo observacional	China	Dados a partir de centro único
Chevalier <i>et al.</i> , 2013 [103]	Estudo observacional	França	Publicado na forma de resumo; valoração de utilidade com tarifas francesas.

Os valores de utilidade para cada estado de saúde foram extraídos de uma revisão sistemática com meta-análise de 23 estudos disponíveis na literatura, incluindo 7 países [97]. Essa foi a única revisão sistemática identificada que descreveu a utilidade de forma compatível com o atual modelo econômico.

A meta-análise utilizou um modelo linear hierárquico que correlaciona diversas características comuns em pacientes com CPNPC avançado provenientes de 23 estudos, com estimativas de

utilidade, incluindo estadiamento do tumor, tipo de câncer, e características metodológicas dos estudos [97]. Assim, a utilidade dos pacientes sem a progressão da doença foi estimada em 0,823, e naqueles pós-progressão em 0,573 (Tabela 15).

Tabela 15. Parâmetros de utilidade do modelo.

Parâmetro	Estima-tiva	Fonte
Utilidade na sobrevida livre de progressão	0,823	Sturza, 2010 [97]
Utilidade após progressão	0,573	Sturza, 2010 [97]
Desutilidade anemia	-0,085	Nafees 2008, referenciado em NICE 2016 [104]
Desutilidade dispneia	-0,050	Estudo KEYNOTE-10, referenciado em NICE 2016 [105]
Desutilidade pneumonia	-0,074	Doyle 2008, referenciado em NICE 2016 [104]
Desutilidade pneumonite	-0,074	Premissa de ser igual à pneumonia

ASP: Análise de sensibilidade probabilística; NICE: *National Institutes for Health and Care Excellency*.

5.2.5 Custos

Para o cálculo de custos comparando durvalumabe vs. monitoramento, foram calculados os valores relacionados à aquisição de medicamentos, radioterapia, exames, consultas e hospitalizações. Os custos foram divididos em pré-progressão, pós-progressão (custos relacionados ao evento da progressão e os custos recorrentes anuais), custos relacionados ao óbito, e custos relacionados aos EAs. Os custos referentes a cada recurso foram obtidos através de fontes de dados públicas, considerando a perspectiva do SUS.

Ambos os grupos utilizaram os mesmos custos de acordo com seu estado de saúde em cada ciclo, com a inclusão de custos de aquisição de durvalumabe, no grupo que utilizou durvalumabe. Os custos de acompanhamento em cada estado no grupo que realizou monitoramento foram calculados de forma semelhante, uma vez que os pacientes também são submetidos a consultas, internações, exames, radioterapia e outros quimioterápicos.

Custos de aquisição de durvalumabe

O custo da aquisição de durvalumabe foi calculado tendo como referência o preço do medicamento a partir da tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [32], com preço de fábrica sem o acréscimo do Imposto Sobre o Consumo de Mercadorias e Serviços (ICMS) - PF 0%, uma vez que durvalumabe foi contemplado com a isenção de ICMS pelo convênio 132 de 2021 [106]. Vale apontar que, ao preço, ainda estão incidindo os impostos PIS e COFINS, e esses valores são para a apresentação de 120 mg.

Para viabilizar o acesso ao medicamento no SUS, a AstraZeneca propõe um desconto de 31,5%, conforme apontado na Tabela 16, que foi utilizado para a elaboração das análises econômicas. Dessa forma, o preço de aquisição do frasco com apresentação 120 mg/ml passa de R\$ 3.117,86 para R\$ 2.136,56.

Tabela 16. Preços CMED e desconto aplicado na aquisição de durvalumabe.

	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)		Preço Fábrica (PF)
Alíquota ICMS	0%	18%	0% 18%
Preço CMED	R\$ 2.446,58	R\$ 3.065,84	R\$ 3.117,86 R\$ 3.907,02
Desconto aplicado	12,7%	30,3%	31,5% 45,3%
Preço proposto			R\$ 2.136,56*

*Preço oferecido com isenção de ICMS e incidência de PIS/COFINS.

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ICMS: Imposto sobre o Consumo de Mercadorias e Serviços; PMVG: preço máximo de vendas ao governo; PF: preço fábrica.

O custo foi calculado utilizando a posologia de 10 mg/kg, conforme especificado em bula e dose utilizada no Estudo PACIFIC [65,107]. O peso médio dos pacientes foi estimado em 71,1 kg, conforme observado no próprio Estudo [65]. Não foram localizados estudos brasileiros reportando o peso médio em pacientes em estágio III. Um estudo brasileiro descreve o peso de 39.224 pacientes brasileiros com câncer em uso de quimioterapia, sem especificar tipo de tumor ou estadiamento, identificando um peso médio de 69,7 kg, discretamente abaixo do peso dos pacientes no estudo [108]. Portanto, manteve-se uma abordagem conservadora, considerando o peso dos pacientes do PACIFIC.

O peso calculado corresponde ao uso de 5,925 caixas do medicamento (120 mg/2,4 ml por caixa) por ciclo de aplicação a cada 14 dias. O número de caixas foi arredondado para 6 caixas em cada ciclo, considerando-se que o restante seja desperdiçado. O arredondamento para o próximo número inteiro também foi utilizado para as análises de sensibilidade. Desta forma, o custo de referência utilizado foi R\$ 12.819,36 a cada ciclo, equivalente a 6 caixas da apresentação de 120 mg/ml, cada caixa com preço proposto de R\$ 2.136,56 (Tabela 17).

Tabela 17. Custo de aquisição do durvalumabe, conforme apresentação do medicamento (ciclos de 14 dias).

Parâmetro	Apresentação 120 mg/ml
Preço da caixa	R\$ 2.136,56
Preço por mg	R\$ 24,60

Parâmetro	Apresentação 120 mg/ml
Posologia	10 mg/kg por ciclo
Peso médio	71,10 kg
Unidades do medicamento por ciclo	711
Caixas por ciclo	5,925
Custo por ciclo sem desperdício de sobras	R\$ 12.659,12
Custo por ciclo com desperdício de sobras	R\$ 12.819,36

Custos no estado de saúde SLP

Na SLP (pacientes que não evoluíram com a progressão da doença ou óbito), o custo com aquisição de durvalumabe foi calculado com base no custo de aquisição do medicamento, com acréscimo do desconto apresentado acima. Também foram inclusos custos de manutenção, como exames laboratoriais e de imagem, hospitalizações e consulta, conforme apontado no Anexo 7. A utilização de recursos em cada estado de saúde, assim como a utilização de recursos relacionada a eventos foi estimada em um painel com cinco médicos especialistas com ampla experiência no tratamento de pacientes com câncer de pulmão no SUS (vinculados às instituições INCA, Instituto Mário Pena, Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro).

Custos de Pós-progressão

Na ocorrência da progressão da doença, a frequência de utilização de recursos também foi estimada em painel de especialistas, e os custos unitários foram calculados através dos valores disponibilizados no Sistema de Gerenciamento de Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Foram avaliados os custos do evento e manutenção no estado de sobrevida pós-progressão, considerando-se que a progressão poderia ser local ou com metástase distante (Tabela 12).

Os custos de progressão distante estão identificados no Anexo 7, Tabela 42 e Tabela 43, e de progressão local estão no Anexo 7, Tabela 44 e Tabela 45. No caso de progressão distante, considerou-se a possibilidade de metástase para cérebro, fígado, ossos, glândula adrenal, ou outro local no pulmão, que foram os sítios de metástase mais frequentes no PACIFIC [65]. Vale apontar que os mesmos sítios de metástase foram os mais frequentemente encontrados em um estudo brasileiro, confirmando, portanto, a extração deste cenário [56]. Uma estimativa de custo de evento e manutenção foi realizada para cada localização, e calculou-se uma média ponderada considerando-se a proporção de cada tipo de metástase observada no Estudo PACIFIC [65].

Custos de terapias subsequentes pós-progressão

Após a progressão, calculou-se o custo de quimioterápicos utilizados na sequência através do valor apontado na tabela SIGTAP para quimioterapia do CPNPC avançado (código 03.04.02.021-4).

Além do uso de outros quimioterápicos, considerou-se que uma proporção de pacientes fez uso de radioterapia (Tabela 12), cujo valor foi calculado levando-se em consideração a proporção de pacientes com metástases para cada local do corpo, utilizando os valores da tabela SIGTAP da radioterapia em cada local.

Tabela 18. Custos com radioterapia na progressão da doença.

Local da progressão	Fre-quên-cia	Custo mensal	Custo por ci-clo (14 dias)	Fonte	Descrição fonte
Progressão local	62,6%	R\$ 3.563,00	R\$ 1.638,83	03.04.01.038-3	Radioterapia de traqueia, brônquio, pulmão, pleura e mediastino
Metástase cerebral	10,3%	R\$ 2.439,00	R\$ 1.121,84	03.04.01.052-9	Radioterapia de metástase em sistema nervoso central
Metástase hepática	3,4%	R\$ 4.148,00	R\$ 1.907,91	03.04.01.037-5	Radioterapia do aparelho digestivo
Metástase óssea	2,8%	R\$ 3.118,00	R\$ 1.434,15	03.04.01.039-1	Radioterapia de ossos/cartilagens /partes moles
Metástase adrenal	1,6%	R\$ 4.093,00	R\$ 1.882,61	03.04.01.047-2	Radioterapia do aparelho urinário
Metástase pulmonar	19,3%	R\$ 3.563,00	R\$ 1.638,83	03.04.01.038-3	Radioterapia de traqueia, brônquio, pulmão, pleura e mediastino
Média ponderada		R\$ 3.462,55	R\$ 1.592,63		

Óbito

Os custos relacionados ao fim da vida foram calculados a partir de microcusteio, com frequência de utilização de recursos também originada do painel de especialistas e custos unitários do SIGTAP (Anexo 7).

Eventos adversos (EAs)

Para a estimativa dos custos e redução da qualidade de vida causada pelos EAs, foram incluídos os EAs de grau 3 e 4 com frequência superior a 2% em pacientes utilizando durvalumabe ou placebo no Estudo PACIFIC [65], consistindo em anemia, dispneia, pneumonia ou pneumonite. O risco de EAs foi calculado para cada ciclo que os pacientes estivessem em uso do medicamento. Cada EA teve desutilidade calculada a partir de dados da literatura (Tabela 15), considerando-se uma duração média de 7 dias por EA e custos estimados por microcusteio (Anexo 8).

Tabela 19. Custos unitários utilizados no modelo.

Parâmetro	Custo	Fonte
Aquisição de Durvalumabe (por ciclo)	R\$ 12.819,36	CMED, 2022, aplicado desconto e desperdício [32]
Quimioterápicos na progressão (por ciclo)	R\$ 505,95	SIGTAP (03.01.10.001-2)
Radioterapia na progressão (por ciclo)	R\$ 1.592,63	SIGTAP (03.04.02.021-4)
Óbito (evento)	R\$ 4.470,22	Microcusteio
Progressão à distância (evento)	R\$ 4.564,34	Microcusteio
Progressão à distância (por ciclo)	R\$ 470,14	Microcusteio
Progressão local (evento)	R\$ 2.365,61	Microcusteio
Progressão local (por ciclo)	R\$ 395,91	Microcusteio
Doença estável (por ciclo)	R\$ 154,00	Microcusteio
Anemia (evento)	R\$ 1.735,68	Microcusteio
Dispneia (evento)	R\$ 662,28	Microcusteio
Pneumonia (evento)	R\$ 1.126,26	Microcusteio
Pneumonite (evento)	R\$ 820,31	Microcusteio

5.2.6 Análises de sensibilidade: metodologia

Na análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 1.000 simulações, cada uma variando os parâmetros de acordo com seu erro padrão e sua distribuição, conforme apontado na Tabela 20. A variação de cada parâmetro foi obtida através do intervalo de confiança dos estudos de origem. Quando o erro padrão era indisponível ou nos casos de estimativas de custo,

considerou-se uma variação de $\pm 25\%$ do valor central da estimativa, conforme recomendado pela Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde [94].

Os parâmetros calculados a partir de distribuições paramétricas foram variados utilizando decomposições de Cholesky para SG, SLP e sobrevida pós-progressão. No caso de tempo até descontinuação, criou-se curvas a partir do cálculo de variação da curva da estimativa central, utilizando-se um HR (risco da nova curva / risco da curva da estimativa central) diferente em cada simulação, com distribuição log-normal da variação do HR, considerando um IC 95% entre 0,75 e 1,25.

Na análise de sensibilidade determinística, cada parâmetro utilizado no modelo foi modificado individualmente, observando-se os efeitos desta modificação na RCEI e RCUI. Para a variação de parâmetros de custo ou parâmetros com intervalo de confiança desconhecido, considerou-se uma redução ou aumento de 25% na estimativa central (Tabela 20). O horizonte temporal incluiu uma redução para 20 anos de seguimento. A taxa de desconto variou de 0% a 10%, conforme as recomendações das diretrizes [94]. Os demais parâmetros utilizaram a variação a partir de um intervalo de confiança de 95% a partir da estimativa central e do erro padrão utilizado na análise de sensibilidade probabilística.

Tabela 20. Parâmetros inclusos na análise de sensibilidade probabilística e determinística.

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor mí-nimo	Valor má-ximo	Distri-buição
Custos					
Aquisição de Durvalumabe (por ciclo)	R\$ 2.136,56	R\$ 272,52	R\$ 1.602,42	R\$ 2.670,70	Gama
Quimioterápicos na progressão (por ciclo)	R\$ 505,95	R\$ 64,54	R\$ 379,47	R\$ 632,44	Gama
Radioterapia na progressão (por ciclo)	R\$ 1.592,63	R\$ 203,14	R\$ 1.194,47	R\$ 1.990,79	Gama
Óbito (evento)	R\$ 4.470,22	R\$ 570,18	R\$ 3.352,67	R\$ 5.587,78	Gama
Progressão à distância (evento)	R\$ 4.564,34	R\$ 582,19	R\$ 3.423,26	R\$ 5.705,43	Gama
Progressão à distância (por ciclo)	R\$ 470,14	R\$ 59,97	R\$ 352,60	R\$ 587,67	Gama
Progressão local (evento)	R\$ 2.365,61	R\$ 301,74	R\$ 1.774,21	R\$ 2.957,02	Gama
Progressão local (por ciclo)	R\$ 395,91	R\$ 50,50	R\$ 296,93	R\$ 494,89	Gama
Doença estável (por ciclo)	R\$ 154,00	R\$ 19,64	R\$ 115,50	R\$ 192,50	Gama

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor mí-nimo	Valor má-ximo	Distri-buição
Anemia (evento)	R\$ 1.735,68	R\$ 221,39	R\$ 1.301,76	R\$ 2.169,60	Gama
Dispneia (evento)	R\$ 662,28	R\$ 84,47	R\$ 496,71	R\$ 827,85	Gama
Pneumonia (evento)	R\$ 1.126,26	R\$ 143,66	R\$ 844,69	R\$ 1.407,82	Gama
Pneumonite (evento)	R\$ 820,31	R\$ 104,63	R\$ 615,23	R\$ 1.025,38	Gama
Utilidade					
Utilidade na sobrevida livre de progressão	0,823	0,034	0,752	0,884	Beta
Utilidade após progressão	0,573	0,067	0,441	0,700	Beta
Desutilidade anemia	-0,085	-0,009	-0,069	-0,102	Beta
Desutilidade dispneia	-0,05	-0,005	-0,041	-0,060	Beta
Desutilidade pneumonia	-0,0735	-0,007	-0,060	-0,089	Beta
Desutilidade pneumonite	-0,0735	-0,007	-0,060	-0,089	Beta
Parâmetros gerais					
Taxa de desconto	0,050	-	0,000	0,100	Fixo
Horizonte temporal (anos)	30	-	20	30	Fixo
Proporção de metástases à distância	0,374	0,005	0,364	0,384	Beta
Proporção de progressão que passam a fazer radioterapia	0,421	0,027	0,368	0,475	Beta
Idade de início (anos)	62,9	2,000	58,980	66,820	Normal
EAs					
Probabilidade de anemia por ciclo - durvalumabe	0,001	0,002	0,000	0,005	Beta
Probabilidade de dispneia por ciclo - durvalumabe	0,001	0,001	0,000	0,004	Beta
Probabilidade de pneumonia por ciclo - durvalumabe	0,002	0,002	0,000	0,007	Beta
Probabilidade de pneumonite por ciclo - durvalumabe	0,001	0,002	0,000	0,006	Beta
Probabilidade de anemia por ciclo - placebo	0,001	0,002	0,000	0,008	Beta

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor mí-nimo	Valor má-ximo	Distri-buição
Probabilidade de dispneia por ciclo - placebo	0,001	0,002	0,000	0,007	Beta
Probabilidade de pneumonia por ciclo - placebo	0,001	0,003	0,000	0,009	Beta
Probabilidade de pneumonite por ciclo - placebo	0,001	0,002	0,000	0,006	Beta
Desutilidade anemia	-0,085	-0,009	-0,069	-0,102	Beta
Desutilidade dispneia	-0,050	-0,005	-0,041	-0,060	Beta
Desutilidade pneumonia	-0,074	-0,007	-0,060	-0,089	Beta
Desutilidade pneumonite	-0,074	-0,007	-0,060	-0,089	Beta
Duração anemia	7	0,7	5,695	8,437	Gama
Duração dispneia	7	0,7	5,695	8,437	Gama
Duração pneumonia	7	0,7	5,695	8,437	Gama
Duração pneumonite	7	0,7	5,695	8,437	Gama
Custo do EA anemia	R\$ 1.735,68	R\$ 221,39	R\$ 1.301,76	R\$ 2.169,60	Gama
Custo do EA dispneia	R\$ 662,28	R\$ 84,47	R\$ 496,71	R\$ 827,85	Gama
Custo do EA pneumonia	R\$ 1.126,26	R\$ 143,66	R\$ 844,69	R\$ 1.407,82	Gama
Custo do EA pneumonite	R\$ 820,31	R\$ 104,63	R\$ 615,23	R\$ 1.025,38	Gama

As funções paramétricas também foram variadas na análise de sensibilidade probabilística através de decomposição de Cholesky. EA: evento adverso.

5.2.7 Resultados do modelo de custo-efetividade

O modelo de custo-efetividade aponta que uso do medicamento durvalumabe resultou em uma sobrevida de 6,04 anos, enquanto no grupo que recebeu apenas monitoramento a sobrevida foi de 4,28 anos. Isso representa um ganho incremental de 1,77 AVG para pacientes que utilizam durvalumabe. Com relação aos QALYs, pacientes que receberam durvalumabe tiveram um ganho total de 4,61 QALYs comparado a 3,03 QALYs no grupo monitoramento, o que corresponde a um ganho incremental de 1,58 QALYs. Esses resultados estão apresentados na Tabela 21.

O custo total foi de R\$ 314.372,62 no grupo utilizando durvalumabe e de R\$ 96.532,62 no grupo com monitoramento, correspondendo a um custo incremental de R\$ 217.840,00. Portanto, a RCEI foi calculada em R\$ 123.147,19 por AVG, e a RCUI foi calculada em R\$ 137.628,59 por QALY

(Tabela 10). Portanto, durvalumabe foi considerado custo-efetivo com um limiar de disponibilidade a pagar de 3 PIB per capita do ano de 2022 (R\$ 138.465,00).

Tabela 21. Síntese dos resultados observados no estudo de custo-efetividade (resultados descontados).

Resultado	Durvalumabe	Monitoramento	Incremental
AVG	6,04	4,28	1,77
QALYs	4,61	3,03	1,58
Custo total	R\$ 314.372,62	R\$ 96.532,62	R\$ 217.840,00
RCEI (custo/AVG)			R\$ 123.147,19
RCUI (custo/QALY)			R\$ 137.628,59

AVG: anos de vida ganhos; QALYs: anos de vida ajustados por qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

Na Tabela 22 estão descritos os resultados observados no estudo de custo-efetividade por estado de saúde e componente de custo. Observa-se que houve um aumento significativo no número de AVG no estado sem progressão em usuários de durvalumabe (um incremento de 2,28 AVG), enquanto houve uma redução no número de anos em pós-progressão (uma redução de 0,51 AVG). Esta redução no estado pós-progressão ocorre porque a progressão ocorre de forma mais precoce no grupo monitoramento, e pacientes utilizando durvalumabe podem evoluir para óbito sem apresentar progressão da doença.

A maior diferença de custos foi na aquisição de durvalumabe (R\$ 231.011,31), havendo um discreto aumento nos custos por eventos adversos (R\$ 0,40). Destaca-se que mesmo comparando-se com o monitoramento, sem acréscimo de outro tratamento ativo, há uma diferença muito pequena na incidência de eventos adversos. Isso pode ser explicado pois ambos os grupos realizam QRT, sendo a lesão pulmonar induzida por radiação um dos principais fatores para o aumento de pneumonites [109].

Também há um aumento no custo total de manutenção no estado sem progressão com o uso de durvalumabe (R\$ 9.155,24), uma vez que os pacientes permanecem mais tempo neste estado. Em contrapartida, há uma diminuição nos custos com outros quimioterápicos utilizados na progressão (-R\$ 6.734,56), radioterapia utilizada na progressão (-R\$ 8.924,73), custos relacionados aos eventos de progressão local (-R\$ 270,31), eventos de progressão distante (-R\$ 311,37) e óbito (-R\$ 446,43), manutenção em progressão local (-R\$ 3.298,91) e manutenção em progressão distante (-R\$ 2.340,41).

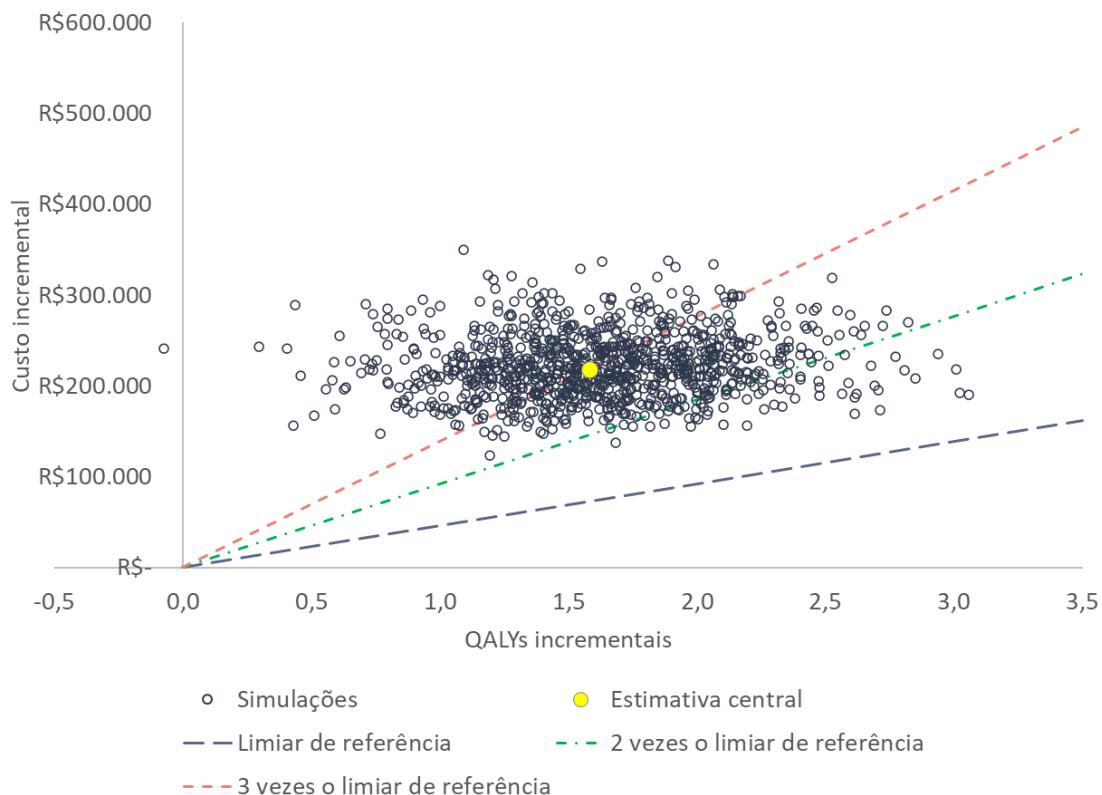
Tabela 22. Resultados do estudo de custo-efetividade.

Resultado	Durvalumabe	Monitoramento	Incremental
Anos de vida ganhos			
Sem progressão	4,61	2,33	2,28
Pós-progressão	1,43	1,94	-0,51
Total anos de vida ganhos	6,04	4,28	1,77
QALYs ganhos			
Livre de progressão	3,79	1,92	1,88
Pós-progressão	0,82	1,11	-0,29
EAs	0,00	0,00	0,00
Total QALYs ganhos	4,61	3,03	1,58
Custos			
Aquisição durvalumabe + infusão	R\$ 231.011,31	R\$ 0,00	R\$ 231.011,31
Outros quimioterápicos progressão	R\$ 18.929,27	R\$ 25.663,83	-R\$ 6.734,56
Radioterapia	R\$ 25.085,31	R\$ 34.010,04	-R\$ 8.924,73
Evento progressão local	R\$ 826,50	R\$ 1.096,80	-R\$ 270,31
Evento progressão distante	R\$ 952,74	R\$ 1.264,33	-R\$ 311,59
Evento óbito	R\$ 3.147,37	R\$ 3.593,80	-R\$ 446,43
Eventos adversos	R\$ 47,72	R\$ 47,32	R\$ 0,40
Manutenção sem progressão	R\$ 18.521,62	R\$ 9.366,38	R\$ 9.155,24
Manutenção progressão local	R\$ 9.272,45	R\$ 12.571,35	-R\$ 3.298,91
Manutenção progressão distante	R\$ 6.578,35	R\$ 8.918,76	-R\$ 2.340,41
Custo durvalumabe	R\$ 231.011,31	R\$ 0,00	R\$ 231.011,31
Custo total quimio e radioterapia na progressão	R\$ 44.014,57	R\$ 59.673,87	-R\$ 15.659,29
Custo total eventos progressão	R\$ 1.779,23	R\$ 2.361,13	-R\$ 581,90
Custo total manutenção	R\$ 34.372,42	R\$ 30.856,50	R\$ 3.515,92
Custo total	R\$ 314.372,62	R\$ 96.532,62	R\$ 217.840,00
RCEI: Custo/anos de vida			R\$ 123.147,19
RCUI: Custo/QALY			R\$ 137.628,59

AVG: anos de vida ganhos; QALYs: anos de vida ajustados por qualidade; EAs: eventos adversos; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

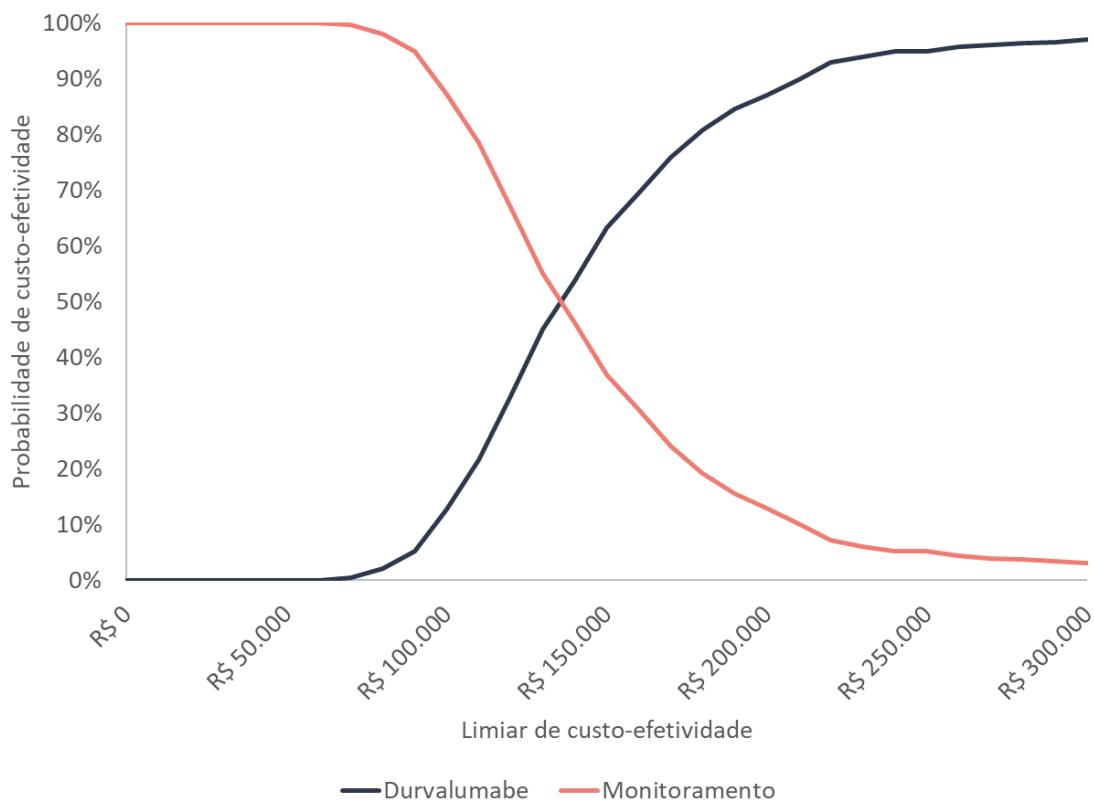
5.2.8 Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística demonstraram consistentemente que o uso de durvalumabe resulta em custos mais altos, porém, com maior efetividade (100% no Quadrante I). As simulações realizadas mostraram precisão e os resultados foram consistentes com o cenário base, o que evidencia a robustez do modelo utilizado (Figura 15).

Figura 15. Plano de custo-efetividade resultante da análise de sensibilidade probabilística.

Na curva de aceitabilidade (Figura 16), observa-se que a nova tecnologia se torna custo-efetiva com limiar de custo-efetividade a partir de R\$ 137.628,58, o que corresponde a aproximadamente 3 PIB per capita [33]. Considerando o limiar de custo-efetividade de R\$ 138.465,00 [95], a probabilidade de a nova tecnologia ser custo-efetiva é de 52,5% (Figura 16). A fronteira de eficiência não é aplicável neste caso, uma vez que não existem comparadores ativos para a mesma indicação.

Figura 16. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade resultante da análise de sensibilidade probabilística.



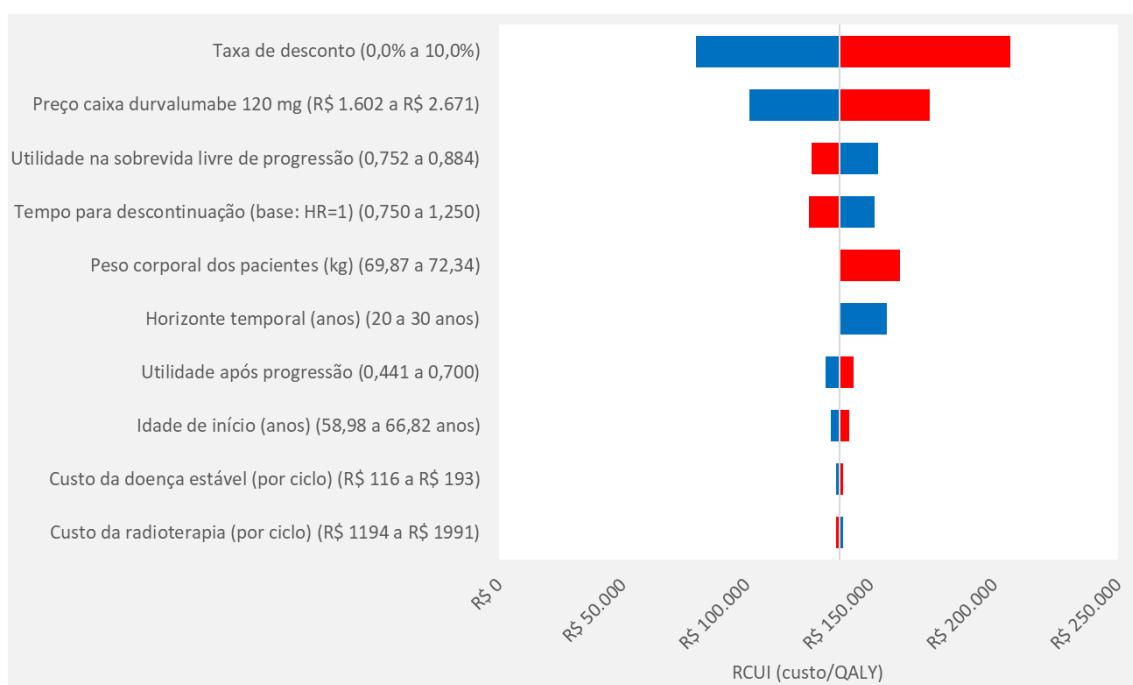
5.2.9 Resultados da análise de sensibilidade determinística

Na análise de sensibilidade determinística, cada parâmetro foi alterado individualmente de acordo com os valores mínimos e máximos apontados na Tabela 20. Na Figura 17 estão indicados os resultados da análise de sensibilidade determinística para RCEI (custo/AVG). Os parâmetros que mais variaram o resultado foram taxa de desconto e preço proposto do medicamento.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

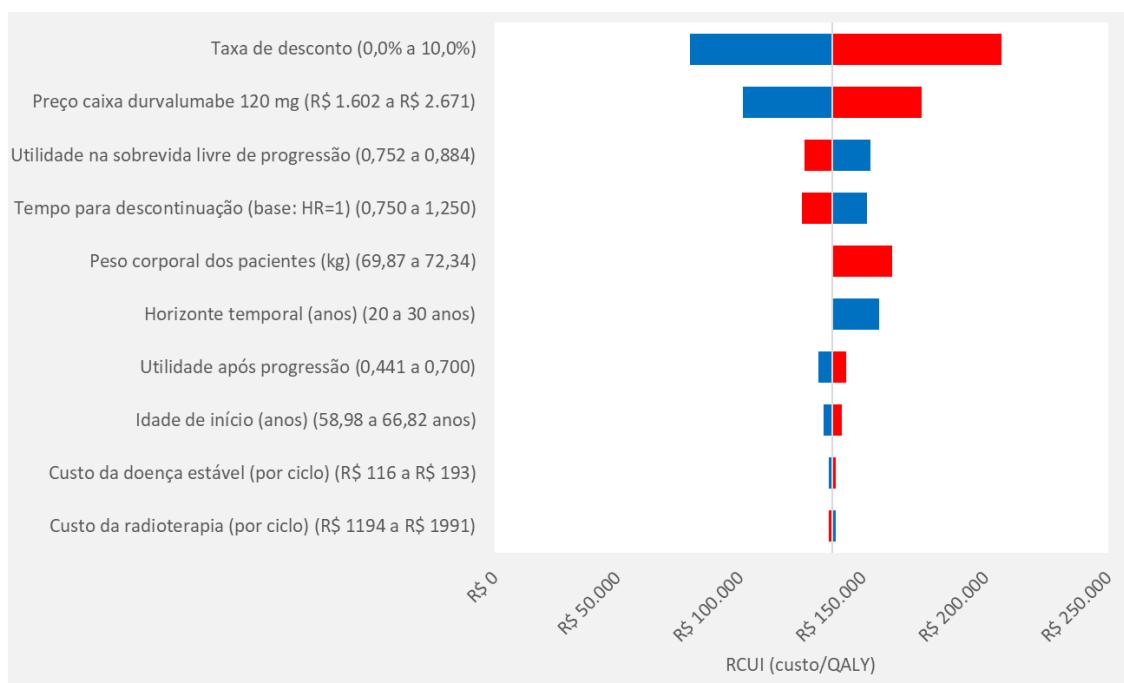
Figura 17. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística para RCEI (custo/AVG).



RCEI: razão de custo-efetividade incremental. As barras em vermelho indicam a mudança no RCEI com o aumento no valor do parâmetro, enquanto as barras em azul indicam a mudança no RCEI com a redução no valor do parâmetro.

Na Figura 18 estão indicados os resultados da análise de sensibilidade determinística para RCUI (custo/QALY).

Figura 18. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística para RCUI (custo/QALY).



RCUI: razão de custo-utilidade incremental. As barras em vermelho indicam a mudança no RCUI o aumento no valor do parâmetro, enquanto as barras em azul indicam a mudança no RCUI com a redução no valor do parâmetro.

5.3. Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi desenvolvida para estimar o impacto no orçamento do SUS da inclusão de durvalumabe no tratamento de consolidação de pacientes com CPNPC estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de QRT à base de platina. A análise foi realizada de acordo com as Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário [110]. Utilizou-se um horizonte temporal de 5 anos, a perspectiva do SUS e uma abrangência nacional para estimar os custos incrementais com incorporação de durvalumabe, comparado à manutenção do protocolo atual (monitoramento).

5.3.1 Fundamentos do modelo

Perspectiva: SUS do Brasil.

Duração do ciclo: Um ano.

Taxa de desconto: Não aplicada.

Comparador: Monitoramento, consistindo na ausência de terapia de consolidação após a QRT.

Horizonte temporal: Cinco anos.

5.3.2 População elegível

Para o cálculo da população elegível, utilizou-se as projeções populacionais de indivíduos adultos residentes no Brasil entre 2024 e 2028, à qual se aplicou a incidência de câncer de pulmão estimada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 2023 [31]. Após, foi aplicada a proporção que são CPNPC, a proporção diagnosticada em estágio III, a proporção de casos irressecáveis, tratados com QRT, que finalizam a QRT e que possuem condições clínicas para realizar tratamento após QRT (Tabela 23).

Tabela 23. População elegível para receber tratamento com durvalumabe no Brasil.

Parâmetro	Estimativa	Número de pacientes	Fonte
População brasileira adulta em 2024	165.649.923	165.649.923	IBGE, 2023 [111]
Incidência de câncer de pulmão (por 100.000 habitantes)	15,06	24.947	INCA, 2020 [1]
Proporção de CPNPC	85,0%	21.205	Rodriguez-Canalez et al., 2016 [3]

Parâmetro	Estimativa	Número de pacientes	Fonte
Proporção estágio III	9,4%	1.993	Coelho et al., 2022 [4]
Proporção irressecável	75,0%	1.495	Datta 2003 [9]
Pacientes tratados com QRT	34,0%	508	Martin CM et al., 2022 [112]
Pacientes que finalizam a QRT	92,0%	468	Horinouchi et al., 2020 [113]
Pacientes que podem receber tratamento após QRT	77,0%	360	Horinouchi et al., 2020 [113]

SUS: Sistema Único de Saúde; CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; QRT: quimiorradioterapia.

A estimativa epidemiológica realizada foi validada por um estudo brasileiro recente, que teve como objetivo estimar o número de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) elegíveis para o tratamento de consolidação após a quimiorradiação torácica definitiva (QRT) por demanda aferida [114]. Esse estudo utilizou dados públicos encontrados no DataSUS. Foi averiguado procedimentos realizados entre 2018 e 2021, abrangendo pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão que receberam regimes quimioterápicos, estavam no estágio III da doença e receberam radioterapia. Os resultados desse estudo identificaram 1438 casos de CPNPC irressecáveis, dos quais 346 foram considerados candidatos ao tratamento de consolidação após QRT. Os critérios e metodologia utilizados para a análise de demanda aferida são apresentados na Tabela 24 e Figura 19.

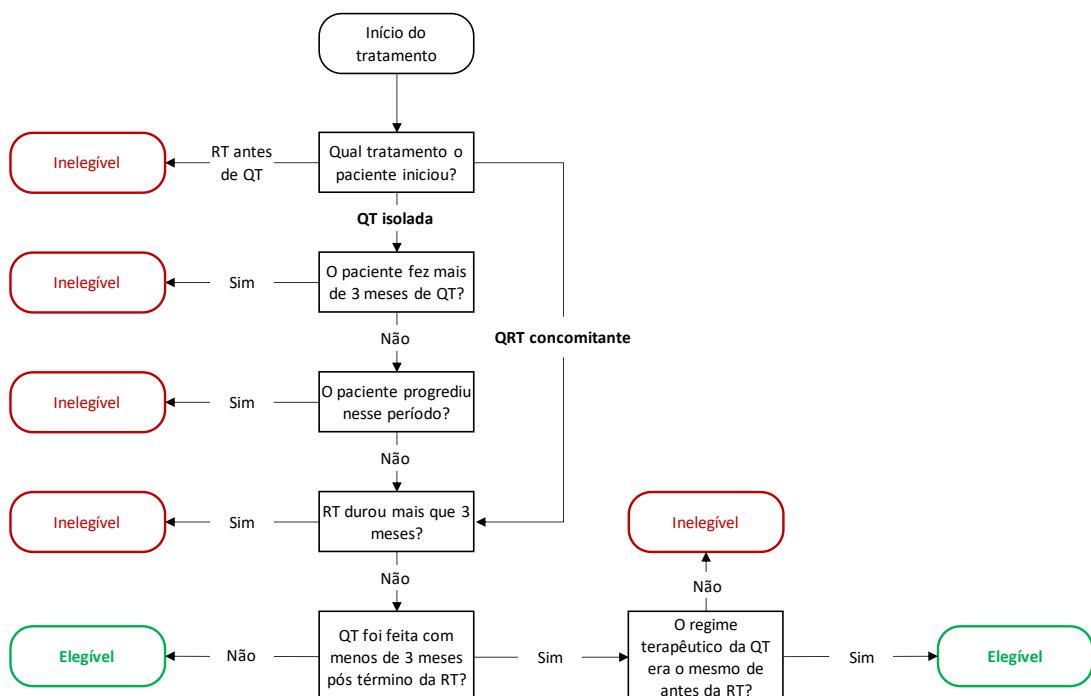
É notável que as estimativas obtidas a partir de duas metodologias distintas (parâmetros epidemiológicos e demanda aferida) apresentaram resultados muito próximos, o que reforça a confiabilidade das estimativas. Também é importante mencionar que estudos prévios indicaram que as estimativas epidemiológicas podem superestimar o número total de pacientes elegíveis para tratamentos no âmbito do SUS [115]. Por uma questão de cautela, optou-se por uma abordagem mais conservadora e utilizou-se a análise epidemiológica, com estimativa maior no número de pacientes candidatos ao tratamento.

Tabela 24. Estimativa do número de pacientes candidatos ao tratamento a partir de demanda aferida no DataSUS.

Parâmetro	Critério base	Número de pacientes
Incidência de pacientes que iniciam o tratamento sistêmico no SUS	Média de novos pacientes em tratamento sistêmico por ano - entre 2018 e 2021 com CID10 – C34 (Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões)	9.340
Proporção de CPNPC	Realizou pelo menos um dos três procedimentos de quimioterapia relacionados com tratamento para CPNPC - entre 2018 e 2021: 03.04.02.021-4 - quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado 03.04.04.009-6 - quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (prévia) 03.04.05.017-2 - quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (adjuvante)	7.023
Proporção estágio III	Filtro no momento da quimioterapia no campo AP_ESTAD (reflete o estadiamento no momento do tratamento) - entre 2018 e 2021	1.472
Proporção irressecável	Não realizou 3 meses antes ou 2 meses depois do início da QRT alguma cirurgia de tratamento - entre 2018 e 2021	1.438
Pacientes tratados com QRT	Pacientes que atenderam o critério apresentado no fluxo da Figura 19 entre 2018 e 2021	377
Pacientes que finalizam a QRT	Pacientes que não vieram a óbito durante tratamento - entre 2018 e 2021	346

Adaptado de Duarte et al., 2023 [114]. SUS: Sistema Único de Saúde; CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; QRT: quimioradioterapia; CPNP: câncer de pulmão de não-pequenas células.

Figura 19. Fluxo para classificar o paciente como elegível ou não para análise de demanda aferida de acordo com o tratamento longitudinal.



QT: quimioterapia; RT: radioterapia; QRT: quimiorradioterapia.

Desta forma, a população elegível a cada ano está apontada na Tabela 25. A taxa de incorporação no cenário base foi estimada em 10% no primeiro ano, com aumento anual de 10%, chegando a 50% no último ano, conforme também apontado na Tabela 25.

A incorporação foi estimada em 10% ao ano considerando-se dados históricos relacionados as incorporações de medicamentos pela CONITEC no mercado público. De acordo com uma análise realizada pela IQVIA em junho de 2023 sobre a incorporação de oncológicos na CONITEC, a distribuição de mercado e de Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais (APACs) aprovadas bem como o aumento de vendas públicas cresce majoritariamente após o reajuste da APAC e não da incorporação em si [116,117]. Além disso, dado que o cuidado ao paciente oncológico é integral, de forma regionalizada e descentralizada, há a necessidade de alteração de protocolos de cada Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) para o fornecimento do medicamento.

Tabela 25. População elegível e taxa de incorporação.

Ano	População elegível	Taxa de incorporação
Ano 1	360	10%
Ano 2	364	20%

Ano	População elegível	Taxa de incorporação
Ano 3	368	30%
Ano 4	371	40%
Ano 5	375	50%

5.3.3 Custos

Assim como na análise de custo-efetividade, foram calculados os custos relacionados à aquisição de medicamentos, radioterapia, necessidade de exames, consultas e hospitalizações. Os custos foram divididos em pré-progressão, pós-progressão (custos relacionados ao evento da progressão e os custos recorrentes anuais), custos relacionados ao óbito, e custos relacionados aos EAs. O cálculo de valores unitários para os custos está apontado no item 1.2.4, uma vez que foi utilizada a mesma metodologia do modelo de custo-efetividade.

Para calcular o número de pacientes em cada estado de saúde (sem progressão, pós-progressão e óbito), a permanência dos pacientes em cada estado de saúde nos anos 1 a 5 foi extraída do modelo de custo-efetividade. Em cada ano, calculou-se o tempo médio de permanência dos pacientes em cada estado de saúde, e o número de eventos de progressão da doença ou óbito. O tempo médio de uso de durvalumabe também foi extraído do modelo de custo-efetividade.

5.3.4 Análise de sensibilidade determinística

Na análise de sensibilidade determinística, cada parâmetro utilizado no modelo de impacto orçamentário foi modificado individualmente, observando-se os efeitos desta modificação no impacto orçamentário total em 5 anos. O efeito foi calculado para um aumento ou redução em 25% da estimativa central de cada parâmetro, conforme apontado na Tabela 26.

Tabela 26. Parâmetros inclusos na análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário.

Parâmetro	Estimativa	Valor mínimo	Valor máximo
Incidência	0,0151%	0,0113%	0,0188%
Proporção CPNPC	85,0%	63,8%	100%
Proporção estágio III	9,4%	6,2%	13,1%
Proporção estágio III irrессecável	75,0%	56,3%	94%
Pacientes tratados com QRT	34,0%	28,0%	40,2%
Pacientes que finalizam a QRT	92,0%	88,0%	95,2%
Pacientes que podem receber tratamento após QRT	77,0%	71,1%	82,4%

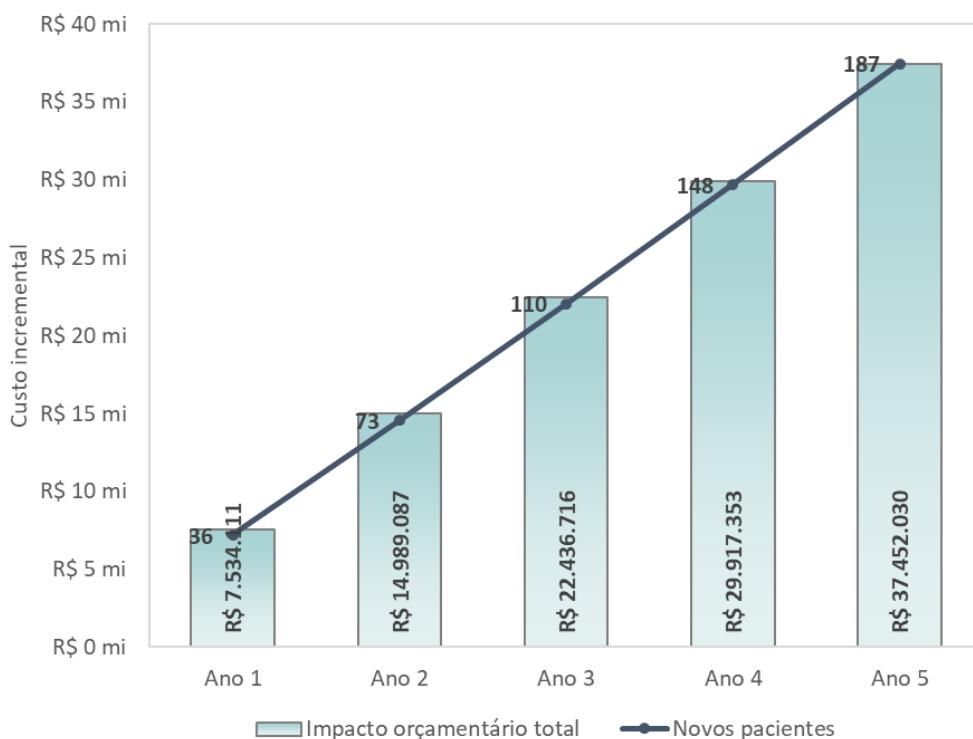
Parâmetro	Estimativa	Valor mínimo	Valor máximo
Taxa de incorporação inicial	10,0%	5,0%	15%
Aumento anual na taxa de incorporação	10,0%	5,0%	15%
Custo anual durvalumabe (sem desconto)	R\$ 462.174,83	R\$ 346.631,12	R\$ 577.718,53

*Análise de sensibilidade considerando o valor apontado no estudo da Interfarma [37].

5.3.5 Resultados da análise de impacto orçamentário

A estimativa do número de pacientes inclusos para tratamento com durvalumabe aumentou de 36 no primeiro ano até 187 no quinto ano (Figura 20). Calculou-se que o custo incremental aumentou de R\$ 7.534.110,73 no primeiro ano para R\$ 37.452.030,28 no quinto ano, totalizando R\$ 112.329.297,81 em 5 anos (Figura 20).

Figura 20. Número de pacientes inclusos e impacto orçamentário total.

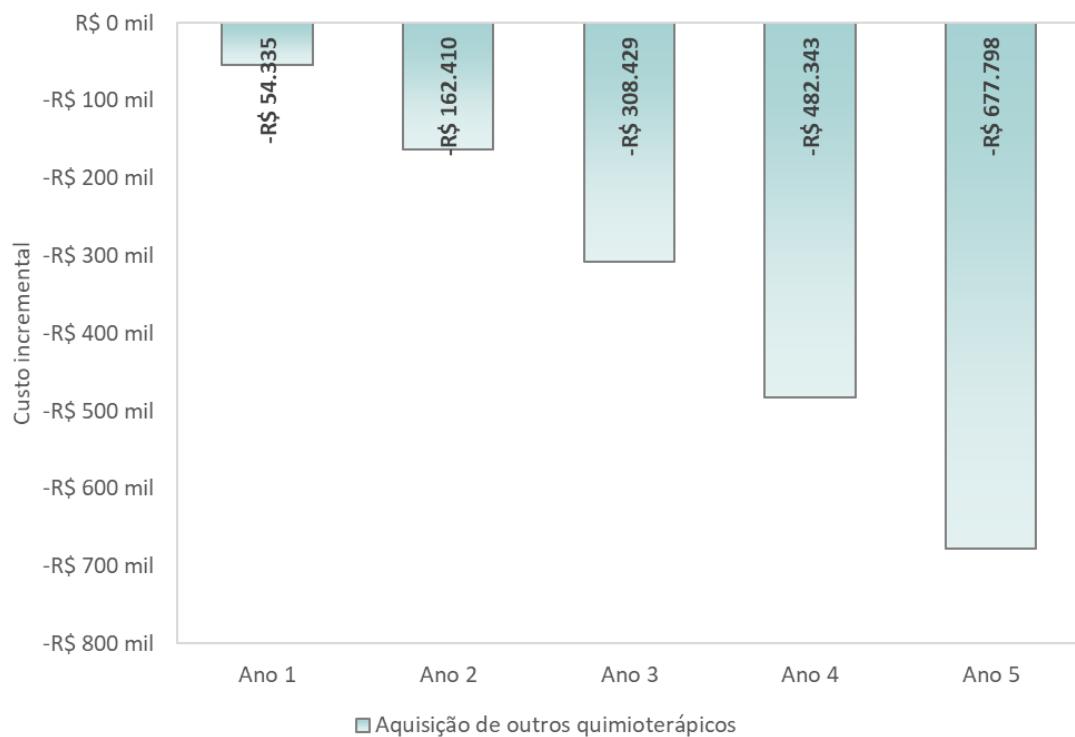
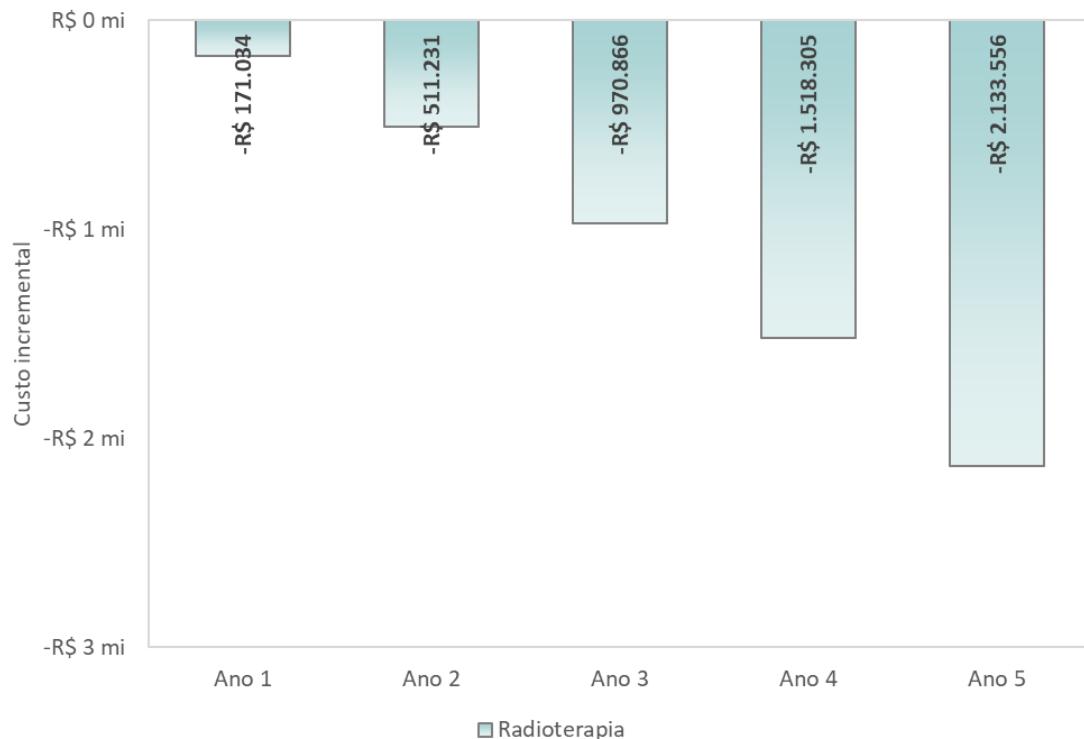


Conforme apontado na Tabela 27, a incorporação de durvalumabe esteve associada a uma redução no custo associado ao uso de outros quimioterápicos na progressão do câncer (-R\$

1.685.315,25) (Figura 21), assim como uma redução no custo com radioterapia utilizada na progressão do câncer (-R\$ 5.304.991,17) (Figura 22).

Tabela 27. Impacto orçamentário em cinco anos com durvalumabe ou monitoramento.

Custos	Durvalumabe	Monitoramento	Incremental
Custo			
Aquisição durvalumabe	R\$ 120.412.786,27	R\$ 0,00	R\$ 120.412.786,27
Outros quimioterápicos na progressão	R\$ 3.592.813,92	R\$ 5.278.129,17	-R\$ 1.685.315,25
Radioterapia	R\$ 11.309.365,45	R\$ 16.614.356,62	-R\$ 5.304.991,17
Evento progressão local	R\$ 367.997,45	R\$ 517.475,65	-R\$ 149.478,20
Evento progressão distante	R\$ 424.205,67	R\$ 596.515,28	-R\$ 172.309,62
Evento óbito	R\$ 804.224,73	R\$ 1.054.585,27	-R\$ 250.360,54
Manutenção sem progressão	R\$ 2.943.226,99	R\$ 2.053.028,57	R\$ 890.198,42
Manutenção progressão local	R\$ 1.759.929,60	R\$ 2.585.476,45	-R\$ 825.546,85
Manutenção progressão distante	R\$ 1.248.584,27	R\$ 1.834.269,52	-R\$ 585.685,25
Tipo de custo			
Medicamentos e radioterapia	R\$ 135.314.965,65	R\$ 21.892.485,80	R\$ 113.422.479,85
Progressão (eventos)	R\$ 1.596.427,85	R\$ 2.168.576,21	-R\$ 572.148,36
Manutenção	R\$ 5.951.740,86	R\$ 6.472.774,54	-R\$ 521.033,68
Custo total	R\$ 142.863.134,35	R\$ 30.533.836,54	R\$ 112.329.297,81

Figura 21. Custo com quimioterápicos utilizados na progressão do câncer.**Figura 22. Custo com radioterapia utilizada na progressão de câncer.**

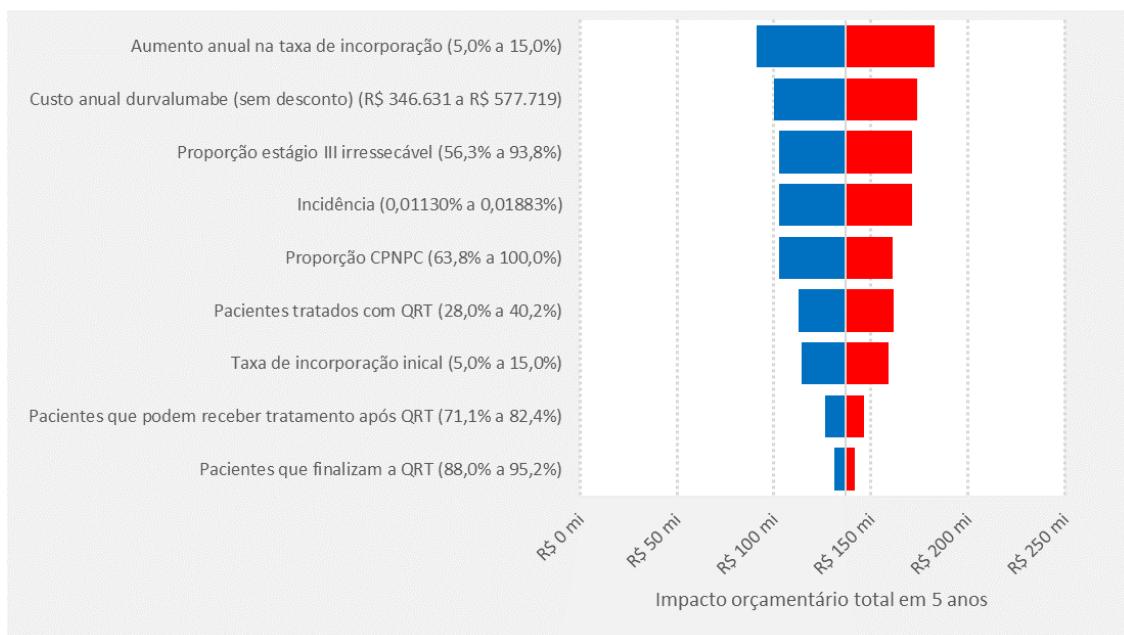
Também se observou uma redução no custo relacionado aos eventos de progressão local (-R\$ 149.478,20) e distante (-R\$ 172.309,62), e no custo de manutenção com progressão local (-R\$

825.546,85) e distante (-R\$ 585.685,25), havendo um aumento no custo de manutenção sem progressão (R\$ 890.198,42).

5.3.6 Análise de sensibilidade determinística

O parâmetro com maior impacto nos resultados da análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário foram a taxa de incorporação, o preço de aquisição de durvalumabe, e o percentual de pacientes que podem receber tratamento após QRT. Conforme demonstrado na Figura 23, o impacto orçamentário pode variar de R\$ 90.843.073,44 a R\$ 191.176.335,29.

Figura 23. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário.



QRT: quimiorradioterapia; CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células.

5.3.7 Discussões sobre as evidências econômicas

O modelo de custo-efetividade baseia-se em dados de um ECR com elevado número de pacientes (n=713), cujo acompanhamento já completou cinco anos, permitindo ter uma visão robusta sobre os efeitos de longo prazo do medicamento e a sua capacidade de sustentar a SG e SLP [82].

A análise de custo-efetividade resultou em uma relação RCUI de R\$ 137.628,59 por QALY, o que indica que o tratamento com durvalumabe é custo-efetivo. A aplicação de um desconto de 31,5% melhorou o perfil de custo-efetividade do durvalumabe, tornando-o mais atrativo. Essa alteração é relevante, dada a complexidade em alcançar perfis de custo-efetividade favoráveis na área de oncologia no SUS, devido ao alto custo dos tratamentos (Tabela 28).

Com um perfil positivo de custo-efetividade, surge uma proposta de alto valor para o SUS - a incorporação de um tratamento custo-efetivo capaz de oferecer uma chance de cura a pacientes com câncer de pulmão em estágio avançado.

Tabela 28. Aprovações recentes pela CONITEC de tratamentos para doenças oncológicas.

Princípio ativo	Indicação	Razão de custo-efetividade	Data da decisão	Fonte
Abiratenona	Câncer de próstata	R\$ 197.956/AVG R\$ 120.540/QALY	jul/19	[118]
Brentuximabe vedotina	Linfoma de Hodgkin	R\$ 312.927/AVG R\$ 367.444/QALY	mar/19	[119]
Bortezomibe	Mieloma múltiplo	R\$ 218.348/QALY	set/20	[120]
Pembrolizumabe Nivolumabe	Melanoma	R\$ 231.327/QALY R\$ 266.825/QALY	jul/20	[121]
Abemaciclibe Ribociclibe Palbociclibe	Câncer de mama	R\$ 936.538/QALY R\$ 127.073/QALY R\$ 189.229/QALY	nov/21	[122]
Entansina (T-DM1)	Câncer de mama	R\$ 90.843/QALY	mai/22	[123]
Crizotinibe	Câncer de pulmão	R\$ 83.574/QALY	nov/22	[124]

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; AVG: ano de vida ganho; QALY: anos de vida ajustados por qualidade.

É importante reconhecer que todo modelo econômico possui suas limitações. No caso do presente estudo, não foram encontrados estudos brasileiros que validassem a qualidade de vida em forma de utilidade em pacientes com CPNPC. Como resultado, os benefícios foram avaliados com base nos resultados de uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu estudos de diversos países [97], buscando a informação que possa ser extrapolada de forma mais próxima o possível da realidade brasileira.

Uma limitação do modelo é falta de publicações sobre o custo do acompanhamento de pacientes com CPNPC no Brasil. Para estimar os custos, foi realizado um microcusteio, utilizando fontes como o SIGTAP e o DataSUS para a estimativa de custos unitários. Esta limitação foi mitigada pela realização de um painel de especialistas que atuam no setor público (INCA, Instituto Mário Pena, Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Belo, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro), os quais validaram a construção da metodologia de microcusteio.

Além disso, a análise de sensibilidade determinística foi realizada para avaliar o impacto de variações nos custos estimados. Os resultados mostraram que uma variação nos custos possui um baixo potencial de modificar a interpretação final sobre a RCEI e RCUI da tecnologia.

A análise de impacto orçamentário possibilitou a inclusão dos custos de acompanhamento observados na análise de custo-efetividade, levando em consideração a proporção de pacientes em cada estado de saúde ao longo dos primeiros cinco anos de acompanhamento. Dessa forma, foi possível avaliar o impacto financeiro da incorporação da intervenção, considerando não apenas os custos diretos do tratamento, mas também os custos relacionados à necessidade de hospitalizações, procedimentos, outros medicamentos, exames e atendimentos dos pacientes ao longo do tempo.

A taxa de incorporação do medicamento é incerta, sobretudo considerando-se que o valor da APAC atual é significativamente inferior ao valor de compra do medicamento. Entretanto, acredita-se que seja a mais próxima do cenário real, considerando a dinâmica de financiamento da assistência oncológica e os últimos medicamentos incorporados seguindo essa lógica.

A estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento foi realizada por meio de duas abordagens distintas: uma análise epidemiológica e uma análise baseada na demanda aferida. Ambas as análises produziram resultados muito próximos, o que aumenta a confiabilidade da estimativa utilizada. No entanto, é importante ressaltar que as estimativas de impacto orçamentário baseadas em dados epidemiológicos podem superestimar o impacto real observado com a incorporação de uma nova tecnologia [115]. Mesmo assim, para utilizar uma análise mais conservadora, optou-se pela análise epidemiológica. Por esses motivos, é provável que o número de pacientes que será observado com a adoção da tecnologia seja menor do que a estimativa utilizada no presente dossiê.

Independente do impacto orçamentário total, é importante ressaltar que o desconto aplicado no preço do medicamento torna a tecnologia custo-efetiva, gerando valor para o sistema de saúde por melhorar desfechos dessa população que possui uma grave condição clínica, que não possui alternativas terapêuticas capazes de trazer benefícios relevantes como demonstrado com durvalumabe.

6. ASPECTOS LOGÍSTICOS DA TECNOLOGIA

Por possuir flexibilidade posológica e diferentes apresentações, conforme descrito anteriormente na Tabela 17, durvalumabe permite que os CACONs e UNACONs consigam administrar a compra, determinar a posologia do paciente e definir a utilização do medicamento e de acordo com sua demanda e especificações [107,125].

Em 2020, a CONITEC recomendou a incorporação do pembrolizumabe e nivolumabe como tratamento de primeira linha para o melanoma avançado [45]. Esses medicamentos apresentam perfis de eventos adversos imunomediados semelhantes ao durvalumabe, incluindo pneumonite e distúrbios endocrinológicos. Portanto, os serviços e profissionais que atuam no SUS já possuem experiência no uso de medicamentos imuno-oncológicos e no manejo dos eventos adversos imunomediados associados a esses medicamentos. Além disso, existem protocolos claros de manejo estabelecidos para lidar com esses eventos, o que contribui para garantir a segurança e eficácia do tratamento [126].

Tratamentos de eventuais complicações são disponíveis no SUS, como corticoides, o que aumenta a segurança de terapias imuno-oncológicas. Essa classe de terapias já foi incorporada, portanto a equipe assistencial possui conhecimento e experiência em diagnosticar e tratar precocemente eventuais eventos adversos [126]. No caso específico da pneumonite, quando diagnosticada precocemente e diferenciada quanto à sua causa (radiação, quimioterapia ou imunoterapia), é possível iniciar prontamente o seu tratamento, permitindo maior sucesso e a retomada da estratégia terapêutica com intenção curativa através da imunoterapia. Vale ressaltar que a frequência de eventos adversos imunomediados foi semelhante em pacientes utilizando durvalumabe ou placebo, tanto no PACIFIC quanto em estudos observacionais [65,84,86,89].

No que diz respeito ao acesso ao diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão no SUS, é importante mencionar que existem diretrizes disponíveis para orientar a organização da rede de atendimento [127], por meio das unidades credenciadas de alta complexidade em oncologia (CACONs/UNACONs). No entanto, algumas preocupações persistem em relação a esse acesso.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CPNPC em estágio III é uma doença com prognóstico muito ruim, porém ainda com potencial curativo. Quando a cirurgia curativa não é possível, os pacientes são atualmente tratados com QRT, seguida de monitoramento até identificar a progressão da doença [11]. Nas últimas

décadas, diversos estudos foram conduzidos para identificar um esquema terapêutico que reduza o risco de progressão do câncer após a QRT, porém, com exceção do durvalumabe, nenhum foi capaz de demonstrar benefício clínico [13–18].

Durvalumabe é um imuno-oncológico inovador que auxilia os linfócitos T a identificar e eliminar as células tumorais, auxiliando na destruição do tumor utilizando os mecanismos do próprio sistema imunológico [19,20]. Durvalumabe posiciona-se como a última linha de tratamento que oferece a possibilidade de cura da doença, uma vez que, ao identificar a progressão, todos os tratamentos passam a ser considerados paliativos.

O Estudo PACIFIC [65,82] foi um ECR com 713 pacientes que demonstrou benefícios robustos de durvalumabe em pacientes com CPNPC irrессecável em estágio III. O estudo já completa mais de cinco anos de acompanhamento sem identificar uma frequência significativa de eventos adversos ou outras preocupações relacionadas à segurança. No Estudo PACIFIC, os pacientes tratados com durvalumabe tiveram uma redução significativa no risco de progressão ou óbito ($HR\ 0,55$, $0,45$ a $0,68$, qualidade de evidência alta) e no risco de óbito ($HR\ 0,72$, IC 95% $0,59$ a $0,89$, qualidade da evidência alta). Com cinco anos de acompanhamento, 33,1% dos pacientes tratados com durvalumabe estavam vivos e livres da progressão da doença, comparados a 19,0% no grupo que utilizou placebo. Ao analisar a qualidade da evidência dos achados, identificou-se uma qualidade alta para todos os desfechos investigados.

O medicamento mostrou-se muito seguro, uma vez que a incidência de EAs de grau 3/4 foi 29,9% em pacientes utilizando durvalumabe, comparado a 26,1% com placebo, e EAs imunomediados grau 3/4 ocorreram em 4,4% com durvalumabe e 3,8% com placebo [65]. A baixa toxicidade do medicamento faz com que a qualidade de vida seja preservada com sua utilização, mesmo quando comparado com o monitoramento, que não utiliza um tratamento ativo [128]. Isso permite aumentar a sobrevida sem um impacto significativo de efeitos adversos.

Os resultados do PACIFIC são reforçados pela evidência de mundo real. O estudo observacional de mundo real PACIFIC-R incluiu 1155 pacientes que receberam durvalumabe em programas de acesso precoce ao medicamento [83–85]. Os resultados confirmam a segurança e efetividade do medicamento no mundo real, demonstrando uma SLP mediana de 22,5 meses (IC 95% 19,7 a 25,5), enquanto o ECR PACIFIC havia identificado uma SLP mediana de 16,9 meses (IC 95% (13,0 a 23,9) [23]. Outras evidências de mundo real incluem um estudo brasileiro (LACOG 0120) incluindo 31 pacientes em 7 centros no Brasil [86], com resultados semelhantes ao ECR PACIFIC. Uma meta-análise envolvendo 1885 pacientes de estudos de mundo real demonstra uma SG de 12 meses de 90% (83% a 98%), superando a SG de 83% constatada no ECR PACIFIC [89]. A meta-

análise também registrou uma SLP de 62% em 12 meses (56% a 68%), em comparação com os 56% do ECR PACIFIC.

A análise de custo-efetividade identificou um ganho incremental de 1,77 AVG e 1,58 QALYs por paciente (valores com desconto aplicado). Estes valores sugerem um benefício significativo em uma população de pacientes com baixa expectativa de vida e que há mais de uma década não observaram avanços terapêuticos. O estudo identificou uma RCEI de R\$ 123.147,19 por AVG e uma RCUI de R\$ 137.628,59 por QALY com um desconto de 31,5% no preço fábrica do medicamento com 0% de ICMS, considerado custo-efetivo com o limiar de custo-efetividade de R\$ 138.465,00 por QALY [107].

Reforça-se que a nova tecnologia está sendo comparada com monitoramento ativo, cujo custo é muito baixo, porém deixa pacientes com uma doença grave desassistida de qualquer tratamento ativo.

O número de pacientes candidatos ao tratamento foi calculado utilizando duas estimativas distintas (epidemiológica e demanda aferida), que tiveram resultados muito próximos reforçando a robustez das estimativas. O impacto orçamentário total da incorporação de durvalumabe foi calculado em R\$ 7.534.110,73 no primeiro ano, aumentando até R\$ 37.452.030,28 no quinto ano. Neste cenário, é válido reforçar ainda a previsibilidade orçamentária com a incorporação da tecnologia por se tratar de uma duração de tratamento finita de 12 meses.

Visto a necessidade de inclusão desse medicamento no SUS, as seguintes instituições se posicionaram a favor da incorporação de durvalumabe nessa indicação através de cartas de endosso encontradas nos Anexos: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica (SBCT), Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT), Associação Íbero Latino Americana de Radioterapia Oncológica (ALATRO), Hospital Araújo Jorge, Hospital Federal Andaraí, Alfredo Abraão, Erasto Gaertner e Santa Casa de Maceió (Anexos Anexo 10Anexo 17).

Por este conjunto de motivos, entende-se que IMFINZI® (durvalumabe) deve ser ofertado no SUS no tratamento de consolidação de pacientes com CPNPC estágio III irrессecável, cuja doença não progrediu após a QRT à base de platina.

8.REFERÊNCIAS

- [1] Instituto Nacional do Câncer (INCA). Brasil: Estimativa de novos casos para o ano de 2023 2023. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil> (accessed February 6, 2023).
- [2] Lukeman JM. What Is Lung Cancer? Perspectives in Lung Cancer, S. Karger AG; n.d., p. 30–40. <https://doi.org/10.1159/000400400>.
- [3] Rodriguez-Canalez J, Parra-Cuentas E, Wistuba I. Lung Cancer. vol. 170. Cham: Springer International Publishing; 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40389-2>.
- [4] Coelho JC, de Souza Carvalho G, Chaves F, de Marchi P, de Castro Jr G, Baldotto C, et al. Non-Small-Cell Lung Cancer With CNS Metastasis: Disparities From a Real-World Analysis (GBOT-LACOG 0417). *JCO Glob Oncol* 2022. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00333>.
- [5] Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:138–55. <https://doi.org/10.3322/caac.21390>.
- [6] Cancela M, Almeida L. Impacto econômico da mortalidade prematura por câncer nos BRICS 2018. https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/rrc-40-artigo-impacto-economico-da-mortalidade-prematura-por-cancer-nos-brics_0.pdf (accessed May 25, 2022).
- [7] Fox KM, Brooks JM, Kim J. Metastatic non-small cell lung cancer: costs associated with disease progression. *Am J Manag Care* 2008;14:565–71.
- [8] Cordeiro de Lima VC, Baldotto CS, Barrios CH, Sobrinho EM, Zukin M, Mathias C, et al. Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Concurrent Chemoradiation Followed or Not by Consolidation Chemotherapy: A Survival Analysis From a Brazilian Multicentric Cohort. *J Glob Oncol* 2018;1–11. <https://doi.org/10.1200/JGO.17.00214>.
- [9] Datta D, Lahiri B. Preoperative Evaluation of Patients Undergoing Lung Resection Surgerya. *Chest* 2003;123:2096–103. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.2096>.
- [10] Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos - CPNPC: doença localizada e localmente avançada 2023.

- [11] Ministério da Saúde. Portaria no 957, de 26 de setembro de 2014 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão 2014.
- [12] Ferreira CG, Abadi MD, de Mendonça Batista P, Serra FB, Peixoto RB, Okumura LM, et al. Demographic and Clinical Outcomes of Brazilian Patients With Stage III or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: Real-World Evidence Study on the Basis of Deterministic Linkage Approach. *JCO Glob Oncol* 2021;14:54–61. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00228>.
- [13] Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III Study of Cisplatin, Etoposide, and Concurrent Chest Radiation With or Without Consolidation Docetaxel in Patients With Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:5755–60. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.7840>.
- [14] Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, et al. Phase III Trial of Maintenance Gefitinib or Placebo After Concurrent Chemoradiotherapy and Docetaxel Consolidation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG S0023. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:2450–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.4824>.
- [15] Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:59–68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70510-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70510-2).
- [16] Ahn JS, Ahn YC, Kim J-H, Lee CG, Cho EK, Lee KC, et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:2660–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.0130>.
- [17] Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, Tan M, Juhász E, Ramlau R, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2321–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.035>.
- [18] Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W, Andreas S, Kollmeier J, Staar S, et al. GILT—A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin

- or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. Strahlentherapie Und Onkologie 2016;192:216–22. <https://doi.org/10.1007/s00066-016-0941-8>.
- [19] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. Journal of Clinical Oncology 2015;33:1974–82. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4358>.
- [20] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12:252–64. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>.
- [21] Stewart R, Morrow M, Hammond SA, Mulgrew K, Marcus D, Poon E, et al. Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti–PD-L1 Monoclonal Antibody. Cancer Immunol Res 2015;3:1052–62. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0191>.
- [22] Imfinzi (durvalumab) [bula]. AstraZeneca do Brasil 2022.
- [23] Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2022;40:1301–11. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01308>.
- [24] Hui R, Özgüroğlu M, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2019;20:1670–80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30519-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30519-4).
- [25] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2022;20:497–530. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0025>.
- [26] European Society of Medical Oncology (ESMO). Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations> (accessed February 6, 2023).
- [27] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Durvalumab for treating locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based

- chemoradiation 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta578/chapter/1-Recommendations>. (accessed May 25, 2022).
- [28] CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation: Durvalumab. *Can J Health Tech* 2022;2.
- [29] Pharmaceutics Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document - November 2019 PBAC Meeting - Durvalumab 2019. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/pbac-public-summary-documents-november-2019> (accessed May 25, 2022).
- [30] Scottish Medicines Consortium. Durvalumab (Imfinzi) n.d. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-full-smc2156/> (accessed May 29, 2022).
- [31] National Institute for Health and Care Excellence. Durvalumab for maintenance treatment of unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10894/documents> (accessed May 30, 2022).
- [32] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): Listas de Preços de medicamentos 2023. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos> (accessed August 31, 2022).
- [33] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Produto Interno Bruto 2022. <https://www.ibge.gov.br/> (accessed October 4, 2022).
- [34] Ferreira C, Blunk V, Santana C, Squiassi H. Impacto socioeconômico do câncer de pulmão não-pequenas células no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia Da Saúde* 2016;8:91–8. <https://doi.org/10.21115/JBES.v8.n2.p91-98>.
- [35] Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2019;28:1563–79. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0221>.
- [36] Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83:584–94. <https://doi.org/10.4065/83.5.584>.

- [37] Interfarma. Câncer no Brasil: A jornada do paciente no sistema de saúde e seus impactos sociais e financeiros 2019. https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/6231212/mod_resource/content/3/cancer-no-brasil-n-a-jornada-do-paciente-no-sistema-de-saude-e-seus-impactos-sociais-e-financeiros-interfarma.pdf (accessed May 25, 2022).
- [38] Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachalio N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15009. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.9>.
- [39] Organização Mundial da Saúde (OMS). *World Cancer Report* 2020. https://www.iarc.who.int/cards_page/world-cancer-report/ (accessed May 25, 2022).
- [40] Organização Mundial da Saúde (OMS). *Cancer Today: Cancer Fact Sheets* 2020. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers> (accessed May 25, 2022).
- [41] Oncoguia C. Radar do Câncer. <Http://RadardocancerOrgBr/Painel/Pulmao/> (Accessed Sep 20, 2022) n.d.
- [42] Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2018;44:55–64. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000135>.
- [43] Lista M, Bes FC, Pereira JR, Kazumi FK, Nikaedo SM. Excessiva demora no diagnóstico clínico do câncer de pulmão. Depende do médico, do paciente ou do sistema? *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2008.
- [44] Ministério da Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas em oncologia*. 2014. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf (accessed May 25, 2022).
- [45] Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, Yang Y-W, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2015;1856:189–210. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.08.002>.
- [46] Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist* 2018;23:844–8. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0659>.
- [47] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in

- the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2016;11:39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
- [48] Cancer Research UK. Lung Cancer Statistics 2022.
- [49] National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer 2021. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (accessed May 25, 2022).
- [50] Ryan KJ, Skinner KE, Fernandes AW, Punekar RS, Pavilack M, Walker MS, et al. Real-world outcomes in patients with unresected stage III non-small cell lung cancer. *Medical Oncology* 2019;36:24. <https://doi.org/10.1007/s12032-019-1249-1>.
- [51] Chabowski M, Polanski J, Jankowska-Polańska B, Rosińczuk J, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* 2016;1023. <https://doi.org/10.2147/OTT.S100685>.
- [52] Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbas M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020;396:1204–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
- [53] LARSSON M, LJUNG L, JOHANSSON BBK. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2012;21:642–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2012.01346.x>.
- [54] Xu Z, Yang Q, Chen X, Zheng L, Zhang L, Yu Y, et al. Clinical associations and prognostic value of site-specific metastases in non-small cell lung cancer: A population-based study. *Oncol Lett* 2019. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10225>.
- [55] TAMURA T, KURISHIMA K, NAKAZAWA K, KAGOHASHI K, ISHIKAWA H, SATOH H, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 2015;3:217–21. <https://doi.org/10.3892/mco.2014.410>.
- [56] da Silva LM, da Silva GT, Bergmann A, Costa GJ, Zamboni MM, Santos Thuler LC. Impact of different patterns of metastasis in non-small-cell lung cancer patients. *Future Oncology* 2021;17:775–82. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0587>.
- [57] de Sa V, Coelho J, Capelozzi VL, Azevedo SJ. Lung cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2016;Volume 7:141–8. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S93604>.

- [58] Kutikova L, Bowman L, Chang S, Long SR, Obasaju C, Crown WH. The economic burden of lung cancer and the associated costs of treatment failure in the United States. *Lung Cancer* 2005;50:143–54. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.06.005>.
- [59] Knust RE, Portela MC, Pereira CC de A, Fortes GB. Estimated costs of advanced lung cancer care in a public reference hospital. *Rev Saude Publica* 2017;51. <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006665>.
- [60] de Barros Reis C, Knust RE, de Aguiar Pereira CC, Portela MC. “Factors associated with non-small cell lung cancer treatment costs in a Brazilian public hospital.” *BMC Health Serv Res* 2018;18:124. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2933-0>.
- [61] Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, et al. Is Consolidation Chemotherapy after Concurrent Chemo-Radiotherapy Beneficial for Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?: A Pooled Analysis of the Literature. *Journal of Thoracic Oncology* 2013;8:1181–9. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182988348>.
- [62] Skrzypski M, Jassem J. Consolidation systemic treatment after radiochemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2018;66:114–21. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.04.001>.
- [63] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine* 2018;379:2342–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>.
- [64] Kawamura C, Vissotto F, Gil C, Buzaid C. Câncer de Pulmão Células Não pequenas 2021. <https://mocbrasil.com/> (accessed May 25, 2022).
- [65] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2017;377:1919–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>.
- [66] Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:1505–17. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136>.
- [67] Kordbacheh T, Honeychurch J, Blackhall F, Faivre-Finn C, Illidge T. Radiotherapy and anti-PD-1/PD-L1 combinations in lung cancer: building better translational research

- platforms. *Annals of Oncology* 2018;29:301–10. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl790>.
- [68] Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti–PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *Journal of Clinical Investigation* 2014;124:687–95. <https://doi.org/10.1172/JCI67313>.
- [69] Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev* 2017;54:58–67. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.01.007>.
- [70] Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaios Clínicos Randomizados 2021. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/diretrizes-metodologicas> (accessed November 3, 2022).
- [71] Cochrane Methods Groups. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2019. <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials> (accessed May 25, 2022).
- [72] Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos 2021. http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf (accessed May 25, 2022).
- [73] Paz-Ares L, Spira A, Raben D, Planchard D, Cho BC, Özgüroğlu M, et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial. *Annals of Oncology* 2020;31:798–806. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.287>.
- [74] Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—Update from PACIFIC. *Journal of Thoracic Oncology* 2020;15:288–93. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.002>.
- [75] Ouwend M, Darilay A, Zhang Y, Mukhopadhyay P, Mann H, Ryan J, et al. Assessing the Influence of Subsequent Immunotherapy on Overall Survival in Patients with Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer from the PACIFIC Study. *Current Therapeutic Research* 2021;95:100640. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2021.100640>.

- [76] Garassino MC, Paz-Ares L, Hui R, Faivre-Finn C, Spira A, Planchard D, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab by PD-L1 expression and prior chemoradiotherapy-related variables in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *Future Oncology* 2021;17:1165–84. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-1102>.
- [77] Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 2021;16:860–7. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.12.015>.
- [78] Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S, Langer C, Perez BA, Özgüroğlu M, et al. Impact of prior chemoradiotherapy-related variables on outcomes with durvalumab in unresectable Stage III NSCLC (PACIFIC). *Lung Cancer* 2021;151:30–8. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.11.024>.
- [79] Socinski MA, Özgüroğlu M, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, et al. Durvalumab After Concurrent Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer (PACIFIC). *Clin Lung Cancer* 2021;22:549–61. <https://doi.org/10.1016/j.cllc.2021.05.009>.
- [80] Naidoo J, Vansteenkiste JF, Faivre-Finn C, Özgüroğlu M, Murakami S, Hui R, et al. Characterizing immune-mediated adverse events with durvalumab in patients with unresectable stage III NSCLC: A post-hoc analysis of the PACIFIC trial. *Lung Cancer* 2022;166:84–93. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.02.003>.
- [81] Senan S, Özgüroğlu M, Daniel D, Villegas A, Vicente D, Murakami S, et al. Outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: an exploratory analysis from the PACIFIC trial. *ESMO Open* 2022;7. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100410>.
- [82] Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares LG, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:8511–8511. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511.
- [83] Girard N, Mornex F, Christoph DC, Fietkau R, Filippi AR, Field J, et al. PACIFIC-R: First real-world study of patients with unresectable, stage III NSCLC treated with durvalumab after chemoradiotherapy. *Annals of Oncology* 2019;30:ii37. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz067.017>.

- [84] McDonald F, Mornex F, Garassino MC, Filippi AR, Christoph D, Haakensen VD, et al. PACIFIC-R: Real-world characteristics of unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy. *Journal of Thoracic Oncology* 2021;16:S738–9. [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(21\)01921-3](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(21)01921-3).
- [85] Girard N, Smit HJM, Sibille A, McDonald F, Mornex F, Garassino MCC, et al. PACIFIC-R real-world study: Treatment duration and interim analysis of progression-free survival in unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy. *Annals of Oncology* 2021;32:S939–40. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1775>.
- [86] Zukin M, Gelatti A, Gondim V, Shimada A, Magalhães E, Mathias C, et al. Durvalumab as Maintenance in Patients who Received Chemoradiotherapy for Unresectable Stage III NSCLC: RWD from an EAP in Brazil (LACOG 0120). *World Conference on Lung Cancer*, Singapore: 2023.
- [87] Whitaker R, Cai L, Wang A, Qiao Y, Chander P, Mooradian M. SPOTLIGHT real-world study: Outcomes with or without consolidation durvalumab (D) after chemoradiotherapy (CRT) in patients with unresectable stage III NSCLC - data on file. *European Lung Cancer Congress*, 2023.
- [88] Whitaker RM, Cai L, Wang A, Qiao Y, Chander P, Mooradian M. 12AP SPOTLIGHT real-world study: Outcomes with or without consolidation durvalumab (D) after chemoradiotherapy (CRT) in patients with unresectable stage III NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2023;18:S111. [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(23\)00379-9](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(23)00379-9).
- [89] Wang Y, Zhang T, Huang Y, Li W, Zhao J, Yang Y, et al. Real-World Safety and Efficacy of Consolidation Durvalumab After Chemoradiation Therapy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2022;112:1154–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.12.150>.
- [90] Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017;28:iv1–21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>.
- [91] Hui R, Özgüroğlu M, Daniel D, Baz D, Murakami S, Yokoi T, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiation in locally advanced, unresectable NSCLC: Data from PACIFIC. *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12:S1604.

- [92] Haute Autorité de Santé. Imfinzi (Durvalumab): Historique des Avis 2021. https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982846/fr/imfinzi-durvalumab (accessed August 31, 2022).
- [93] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Durvalumab (non-small cell lung cancer) - Benefit assessment 2019. <https://www.iqwig.de/en/projects/a18-69.html> (accessed August 31, 2022).
- [94] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014.
- [95] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). O Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde 2022.
- [96] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). IBGE: Tábuas de mortalidade 2022.
- [97] Sturza J. A Review and Meta-Analysis of Utility Values for Lung Cancer. *Medical Decision Making* 2010;30:685–93. <https://doi.org/10.1177/0272989X10369004>.
- [98] Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-Related Quality of Life and Utility in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Cross-Sectional Patient Survey in a Real-World Setting. *Journal of Thoracic Oncology* 2013;8:997–1003. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318299243b>.
- [99] Yang S-C, Kuo C-W, Lai W-W, Lin C-C, Su W-C, Chang S-M, et al. Dynamic Changes of Health Utility in Lung Cancer Patients Receiving Different Treatments: A 7-Year Follow-up. *Journal of Thoracic Oncology* 2019;14:1892–900. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.007>.
- [100] Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. Quality of Life and Utility in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics* 2001;19:855–63. <https://doi.org/10.2165/00019053-200119080-00007>.
- [101] Grutters JPC, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruysscher D, Hochstenbag M, et al. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. *Thorax* 2010;65:903–7. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.136390>.
- [102] Shen Y, Wu B, Wang X, Zhu J. Health state utilities in patients with advanced non-small-cell lung cancer in China. *J Comp Eff Res* 2018;7:443–52. <https://doi.org/10.2217/cer-2017-0069>.

- [103] Chevalier J, le Lay K, de Pouvoirville G. Health State Utility Values in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Value in Health 2013;16:A419. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.550>.
- [104] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Necitumumab for untreated advanced or metastatic, squamous non-small-cell lung cancer 2016.
- [105] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy 2016.
- [106] Ministério da Economia CN de PF. Convênio ICMS N° 132, de 03 de setembro de 2021 2021. https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132_21 (accessed February 13, 2023).
- [107] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro Anvisa: Imfinzi (durvalumab) 2018. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351112555201708/?nomeProduto=Imfinzi> (accessed May 25, 2022).
- [108] Julian G, Saad R, de Oliveira R, Moreira E. Patient and Tumor Profiles in The Brazilian Private Setting: Data from The Auditron Claims Database. Value in Health 2017;20:A872. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.2559>.
- [109] Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, Muñoz-Montaño W, Nuñez-Baez M, Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. BMC Pulm Med 2021;21:9. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4>.
- [110] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. 2014.
- [111] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População Brasileira 2022. <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projicao/index.html> (accessed September 1, 2022).
- [112] Martin CM, Puello-Guerrero A, Mas-Lopez LA, Campos-Gómez S, Orlando-Orlandi FJ, Tejado Gallegos LF, et al. Real-world KINDLE-Latin America subset data on treatment patterns and clinical outcomes in patients with stage III non-small-cell lung cancer. Cancer Med 2023;12:1247–59. <https://doi.org/10.1002/cam4.4990>.

- [113] Horinouchi H, Atagi S, Oizumi S, Ohashi K, Kato T, Kozuki T, et al. Real-world outcomes of chemoradiotherapy for unresectable Stage III non-small cell lung cancer: The SOLUTION study. *Cancer Med* 2020;9:6597–608. <https://doi.org/10.1002/cam4.3306>.
- [114] Amaral Duarte F, Marques dos Santos A, Santana P, Dias C, Lopes D, Denapoli P. Patients' epidemiology in stage III, unresectable non-small-cell lung carcinoma: A real-world analysis in Brazil. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41:e20589–e20589. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e20589.
- [115] Faleiros DR, Alvares-Teodoro J, Nunes da Silva E, Godman BB, Gonçalves Pereira R, Gurgel Andrade EI, et al. Budget impact analysis of medicines: estimated values versus real-world evidence and the implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2022;22:271–81. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1927716>.
- [116] Ministério da Saúde. DataSUS 2023. <https://datasus.saude.gov.br/> (accessed July 3, 2023).
- [117] Ministério da Economia. Painel de Preços 2023. <https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/> (accessed July 3, 2023).
- [118] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia. 2019.
- [119] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de hodgkin cd30+ refratário ou recidivado após transplante autólogo de Células-tronco. 2019.
- [120] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo, não previamente tratados, inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas 2020.
- [121] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. 2020.

- [122] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-. 2021.
- [123] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2- positivo operado em estádio III com doença residual na peça cirúrgica após tratamento neoadjuvante 2022.
- [124] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+. 2022.
- [125] European Medicines Agency (EMA). Imfinzi (durvalumab) [bula] 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi> (accessed May 25, 2022).
- [126] Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes brasileiras de manejo de toxicidades imunomediadas associadas ao uso de bloqueadores de correceptores imunes. 2017.
- [127] Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. 2014.
- [128] Hui R, Antonia SJ. Clinical activity, patient-reported outcomes, and safety with durvalumab after chemoradiation in locally advanced, unresectable NSCLC: Pacific study. Asia Pac J Clin Oncol 2017;13:145. <https://doi.org/10.1111/ajco.12799>.
- [129] Abe T, Saito S, Iino M, Aoshika T, Ryuno Y, Ohta T, et al. Effect of durvalumab on local control after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer in comparison with chemoradiotherapy alone. Thorac Cancer 2021;12:245–50. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13764>.
- [130] de Wit M, Schulz C, Laack H, Wolff T, Rückert A, Faehling M, et al. Overall Survival with Durvalumab versus Placebo after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC: Updated Results from PACIFIC, 2019. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678141>.
- [131] Antonia SJ, Balmanoukian A, Brahmer J, Ou S-HI, Hellmann MD, Kim S-W, et al. Clinical Activity, Tolerability, and Long-Term Follow-Up of Durvalumab in Patients With Advanced NSCLC. Journal of Thoracic Oncology 2019;14:1794–806. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.06.010>.

- [132] Hui R, Özgüroğlu M, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, et al. Time to deterioration of symptoms with durvalumab in stage III, locally advanced, unresectable NSCLC: Post-hoc analysis of PACIFIC patient-reported outcomes. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13:S71.
- [133] Hui R, Naidoo J, Garassino MC, Broadhurst H, Patel N, Newton M, et al. Impact of grade ≥ 2 pneumonitis (G2+ PNS) on patient reported outcomes (PROs) with durvalumab (D) after chemoradiotherapy (CRT) in unresectable stage III NSCLC. *Annals of Oncology* 2022;33:S87. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.145>.
- [134] Isaac D. Addition of durvalumab after chemoradiotherapy improves progression-free survival in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Outcomes Management* 2018;25.
- [135] Socinski M, Özgüroğlu M, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, et al. Outcomes of Patients <70 or ≥ 70 Years of Age in PACIFIC. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13:S628–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.973>.
- [136] Spigel D, Vansteenkiste J, Reck M, Wakelee H, Özgüroğlu M, Daniel D, et al. Effect of Induction Chemotherapy in the PACIFIC Study. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13:S629. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.974>.
- [137] Fehling M, Schulz C, Laack H, Wolff T, Rückert A, Reck M, et al. PACIFIC subgroup analysis: pneumonitis in stage III, unresectable NSCLC patients treated with durvalumab vs. placebo after CRT, 2019. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678247>.
- [138] Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S, Langer CJ, Raben D, Perez B, et al. Efficacy and safety evaluation based on time from completion of radiotherapy to randomization with durvalumab or placebo in pts from PACIFIC. *Annals of Oncology* 2018;29:viii488. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy291>.
- [139] Hu HP, Walker C, Swaminath A. Real-World Outcomes of Chemoradiation and Consolidative Durvalumab in Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer — A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111:e438. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.1242>.
- [140] Husain F, Harari O, Fazeli MS, Zhang Y. Comparative efficacy of consolidation therapy after chemoradiation therapy (CRT) in patients with unresectable, locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC): A network meta-analysis. *Value in Health* 2018;21:S15.

- [141] Kartolo A, Shah H, Hopman W, Fung A, Wheatley-Price P, Robinson A. Consolidative durvalumab outcomes in stage III non-small cell lung cancer in a multi-centre study. *Cancer Treat Res Commun* 2021;29:100496. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100496>.
- [142] Laack H-E, Schulz C, Wolff T, Rückert A, Reck M, Faehling M, et al. PACIFIC: A double-blind, placebo-controlled phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy in patients with stage III, locally advanced, unresectable NSCLC. *Oncol Res Treat* 2018;41:186–7. <https://doi.org/10.1159/000487109>.
- [143] Landman Y, Jacobi O, Kurman N, Yariv O, Peretz I, Rotem O, et al. Durvalumab after concurrent chemotherapy and high-dose radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2021;10. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.1959979>.
- [144] Murakami S, Ozguroglu M, Villegas A, Daniel D, Baz D v, Hui R, et al. PACIFIC: A double-blind, placebo-controlled Phase III study of durvalumab as consolidation therapy after chemoradiation in patients with locally advanced, unresectable NSCLC. *Annals of Oncology* 2017;28:x122. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx670>.
- [145] Naidoo J, Vansteenkiste JF, Faivre-Finn C, Özgüroğlu M, Murakami S, Hui R, et al. Non-pneumonitis immunemediated adverse events (imAEs) with durvalumab in patients with unresectable stage III NSCLC (PACIFIC). *Journal of Clinical Oncology* 2020;38. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9048.
- [146] Naidoo J, Antonia SJ, Wu Y-L, Cho BC, Thiagarajah P, Mann H, et al. Durvalumab (durva) after chemoradiotherapy (CRT) in unresectable, stage III, EGFR mutation-positive (EGFRm) NSCLC: A post hoc subgroup analysis from PACIFIC. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8541.
- [147] Ouwend M, Darilay A, Zhang Y, Mukhopadhyay P, Mann H, Ryan J, et al. Impact of subsequent post-discontinuation immunotherapy on overall survival in patients with unresectable, stage III NSCLC from PACIFIC. *Annals of Oncology* 2019;30:ii31. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz067>.
- [148] Planchard D, Garassino MC, Paz-Ares L, Faivre-Finn C, Spira A, Gu Y, et al. Prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) by demographic, disease and sample characteristics in unresectable, stage III NSCLC (PACIFIC). *Annals of Oncology* 2019;30:ii32–3. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz067.002>.

- [149] Planchard D, Ozguroglu M, Daniel D, Villegas A, Vicente D, Murakami S, et al. Impact of smoking on outcomes with durvalumab following chemoradiotherapy in unresectable Stage III NSCLC (PACIFIC). *Cancer Res* 2020;80. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2020-CT213>.
- [150] Raben D, Rimner A, Senan S, Broadhurst H, Pellas T, Dennis PA, et al. Patterns of Disease Progression with Durvalumab in Stage III Non-small Cell Lung Cancer (PACIFIC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:683. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.034>.
- [151] Spira A, Planchard D, Cho BC, Özgüroğlu M, Daniel D, Villegas A, et al. Expanded Efficacy and Safety Analysis of PACIFIC Based on a PD-L1 Cutpoint of 25%. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13:S629–30. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.975>.

9. ANEXOS

Anexo 1. Estratégias de busca.

Tabela 29. Estratégias de busca para evidências sobre efetividade e segurança.

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos encontrados
	((“Carcinoma, Non-Small-Cell Lung”[Mesh] OR “Carcinoma, Non-Small-Cell Lung” OR “Carcinoma, Non Small Cell Lung” OR “Carcinomas, Non-Small-Cell Lung” OR “Lung Carcinoma, Non-Small-Cell” OR “Lung Carcinomas, Non-Small-Cell” OR “Non-Small-Cell Lung Carcinomas” OR “Non-Small-Cell Lung Carcinoma” OR “Non Small Cell Lung Carcinoma” OR “Carcinoma, Non-Small Cell Lung” OR “Non-Small Cell Lung Carcinoma” OR “Non-Small Cell Lung Cancer” OR “Nonsmall Cell Lung Cancer”) AND (“durvalumab” [Supplementary Concept] OR “durvalumab” OR “MEDI4736” OR “MEDI-4736” OR “Imfinzi”)) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (“Randomized Controlled Trials as Topic”[Mesh]) OR (“random allocation”[Mesh]) OR (“double-blind method”[Mesh]) OR (“single-blind method”[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR (“clinical trials as topic”[Mesh]) OR (“Controlled Clinical Trials as Topic”[Mesh]) OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR (“Drug Evaluation”[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))	
Pubmed	clinical trial[pt]) OR (“Randomized Controlled Trials as Topic”[Mesh]) OR (“random allocation”[Mesh]) OR (“double-blind method”[Mesh]) OR (“single-blind method”[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR (“clinical trials as topic”[Mesh]) OR (“Controlled Clinical Trials as Topic”[Mesh]) OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR (“Drug Evaluation”[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))	356
LILACS	((“Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas” OR “Carcinoma, Non-Small-Cell Lung” OR “Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas” OR “Carcinoma Pulmonar de não Pequenas Células” OR “Carcinoma de Pulmão de Células não Pequenas” OR “Carcinoma de Pulmão de não Pequenas Células” OR “Câncer Pulmonar de Células não Pequenas”) AND (“durvalumab” OR “durvalumabe” OR “imfinzi”))	1
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees #2 “Non Small Cell Lung Carcinoma” OR “Non-Small-Cell Lung Carcinoma” OR “Carcinomas, Non-Small-Cell Lung” OR “Non-Small-Cell Lung Carcinomas” OR “Carcinoma, Non-Small Cell Lung” OR “Non-Small Cell Lung Cancer” OR “Carcinoma, Non Small Cell Lung” OR “Non-Small Cell Lung Carcinoma” OR “Lung Carcinoma, Non-Small-Cell” OR “Nonsmall Cell Lung Cancer” OR “Lung Carcinomas, Non-Small-Cell” #3 #1 OR #2 #4 durvalumab OR Imfinzi	2

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos encontrados
EMBASE	#5 #3 AND #4 (‘non small cell lung cancer’/exp OR ‘bronchial non small cell cancer’ OR ‘bronchial non small cell carcinoma’ OR ‘carcinoma, non-small-cell lung’ OR ‘lung cancer, non small cell’ OR ‘lung non small cell cancer’ OR ‘lung non small cell carcinoma’ OR ‘non small cell bronchial cancer’ OR ‘non small cell cancer, lung’ OR ‘non small cell lung cancer’ OR ‘non small cell lung carcinoma’ OR ‘non small cell pulmonary cancer’ OR ‘non small cell pulmonary carcinoma’ OR ‘non-small-cell lung carcinoma’ OR ‘pulmonary non small cell cancer’ OR ‘pulmonary non small cell carcinoma’) AND (‘durvalumab’/exp OR ‘durvalumab’ OR ‘imfinzi’ OR ‘medi 4736’ OR ‘medi4736’) AND (‘randomized controlled trial’/exp OR ‘controlled trial, randomized’ OR ‘randomised controlled study’ OR ‘randomised controlled trial’ OR ‘randomized controlled study’ OR ‘randomized controlled trial’ OR ‘trial, randomized controlled’ OR ‘systematic review’/exp OR ‘review, systematic’ OR ‘systematic review’ OR ‘meta analysis’/exp OR ‘analysis, meta’ OR ‘meta analysis’ OR ‘meta-analysis’ OR ‘metaanalysis’)	838

Fonte: Elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

Anexo 2. Estudos excluídos.

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadram nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 30. Estudos excluídos da Revisão Sistemática

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Abe <i>et al.</i>	2021	[129]	Estudo observacional retrospectivo
2. Wit <i>et al.</i>	2019	[130]	Artigo publicado na forma de resumo
3. Antonia <i>et al.</i>	2019	[131]	Dados da fase I-II do PACIFIC
4. Hui <i>et al.</i>	2017	[128]	Artigo publicado na forma de resumo
5. Hui <i>et al.</i>	2017	[91]	Artigo publicado na forma de resumo
6. Hui <i>et al.</i>	2018	[132]	Artigo publicado na forma de resumo
7. Hui <i>et al.</i>	2022	[133]	Artigo publicado na forma de resumo
8. Isaac <i>et al.</i>	2018	[134]	Artigo na forma de comentário
9. Socinski <i>et al.</i>	2018	[135]	Artigo publicado na forma de resumo
10. Spigel <i>et al.</i>	2018	[136]	Artigo publicado na forma de resumo
11. Faehling <i>et al.</i>	2019	[137]	Artigo publicado na forma de resumo
12. Faivre-Finn <i>et al.</i>	2018	[138]	Artigo publicado na forma de resumo
13. Hu <i>et al.</i>	2021	[139]	Artigo publicado na forma de resumo
14. Husain <i>et al.</i>	2018	[140]	Artigo publicado na forma de resumo
15. Kartolo <i>et al.</i>	2021	[141]	Estudo observacional retrospectivo
16. Laack <i>et al.</i>	2018	[142]	Artigo publicado na forma de resumo

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
17. Landman <i>et al.</i>	2021	[143]	Estudo observacional retrospectivo
18. Muramaki <i>et al.</i>	2017	[144]	Artigo publicado na forma de resumo
19. Naidoo <i>et al.</i>	2020	[145]	Artigo publicado na forma de resumo
20. Naidoo <i>et al.</i>	2022	[146]	Artigo publicado na forma de resumo
21. Ouwens <i>et al.</i>	2019	[147]	Artigo publicado na forma de resumo
22. Planchard <i>et al.</i>	2019	[148]	Artigo publicado na forma de resumo
23. Plancard <i>et al.</i>	2020	[149]	Artigo publicado na forma de resumo
24. Raben <i>et al.</i>	2019	[150]	Artigo publicado na forma de resumo
25. Spira <i>et al</i>	2018	[151]	Artigo publicado na forma de resumo
26. Wang <i>et al.</i>	2022	[89]	Estudos inclusos não possuem grupo de comparação

Anexo 3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos inclusos.**Tabela 31. Avaliação da qualidade metodológica do desfecho SG do Estudo PACIFIC.**

Domínio	Pergunta de sinalização	Resposta
Viés decorrente do processo de randomização	1.1 A sequência de alocação foi aleatória?	Sim
	1.2 A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	Sim
	1.3 As diferenças basais entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	Não
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento de risco de viés	Baixo
	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	Não
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	Não
	2.3. Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios da intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto experimental?	N/D
	2.4 Se Y/PY para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	N/D
	2.5. Se Y/PY/NI para 2.4: Esses desvios da intervenção pretendida foram equilibrados entre os grupos?	N/D
	2.6 Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição à intervenção?	Sim
Viés devido a dados de resultados ausentes	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
	3.1 Os dados para este resultado estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Sim
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidência de que o resultado não foi enviesado por dados de resultados ausentes?	N/D
	3.3 Se N/PN para 3.2: A falta no resultado pode depender de seu verdadeiro valor?	N/D
	3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a falta do resultado dependa de seu verdadeiro valor?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
Viés na medição do desfecho	4.1 O método de medição do resultado foi inadequado?	Não
	4.2 A medição ou determinação do resultado pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Não
	4.3 Os avaliadores de resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não
	4.4 Se S/PY/NI para 4.3: A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção	N/D

Domínio	Pergunta de sinalização	Resposta
	recebida? 4.5 Se S/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N/D
	Julgamento de risco de viés 5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de resultados não cegos estivessem disponíveis para análise? 5.2 É provável que o resultado tenha sido selecionado com base nos resultados de múltiplas medições de resultados elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultados?	Baixo Sim
Viés na seleção do resultado relatado	5.3 É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados de múltiplas análises elegíveis dos dados?	Não
	Julgamento de risco de viés	Baixo
Viés em geral	Julgamento de risco de viés	Baixo

Fonte: RoB2 Development Group, 2019 [71]. SG: sobrevida global.

Tabela 32. Avaliação da qualidade metodológica do desfecho SLP do Estudo PACIFIC.

Domínio	Pergunta de sinalização	Resposta
	1.1 A sequência de alocação foi aleatória? 1.2 A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	Sim Sim
Viés decorrente do processo de randomização	1.3 As diferenças basais entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	Não
	Julgamento de risco de viés 2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo? 2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	Baixo Não Não
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.3. Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios da intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto experimental? 2.4 Se Y/PY para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado? 2.5. Se Y/PY/NI para 2.4: Esses desvios da intervenção pretendida foram equilibrados entre os grupos? 2.6 Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição à intervenção?	N/D N/D N/D Sim

Domínio	Pergunta de sinalização	Resposta
Viés devido a dados de resultados ausentes	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
	3.1 Os dados para este resultado estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Sim
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidência de que o resultado não foi enviesado por dados de resultados ausentes?	N/D
	3.3 Se N/PN para 3.2: A falta no resultado pode depender de seu verdadeiro valor?	N/D
	3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a falta do resultado dependa de seu verdadeiro valor?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
	4.1 O método de medição do resultado foi inadequado?	Não
	4.2 A medição ou determinação do resultado pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Não
	4.3 Os avaliadores de resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não
Viés na medição do desfecho	4.4 Se S/PY/NI para 4.3: A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N/D
	4.5 Se S/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de resultados não cegos estivessem disponíveis para análise?	Sim
	5.2 É provável que o resultado tenha sido selecionado com base nos resultados de múltiplas medições de resultados elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultados?	Não
Viés na seleção do resultado relatado	5.3 É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados de múltiplas análises elegíveis dos dados?	Não
	Julgamento de risco de viés	Baixo
	Julgamento de risco de viés	Baixo
Viés em geral		

Fonte: RoB2 Development Group, 2019 [71]. SLP: sobrevida livre de progressão.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Tabela 33. Avaliação da qualidade metodológica do desfecho sobrevida livre de progressão à distância do Estudo PACIFIC.

Domínio	Pergunta de sinalização	Resposta
Viés decorrente do processo de randomização	1.1 A sequência de alocação foi aleatória?	Sim
	1.2 A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	Sim
	1.3 As diferenças basais entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	Não
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento de risco de viés	Baixo
	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	Não
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	Não
	2.3. Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios da intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto experimental?	N/D
	2.4 Se Y/PY para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	N/D
	2.5. Se Y/PY/NI para 2.4: Esses desvios da intervenção pretendida foram equilibrados entre os grupos?	N/D
	2.6 Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição à intervenção?	Sim
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
	3.1 Os dados para este resultado estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Sim
Viés devido a dados de resultados ausentes	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidência de que o resultado não foi enviesado por dados de resultados ausentes?	N/D
	3.3 Se N/PN para 3.2: A falta no resultado pode depender de seu verdadeiro valor?	N/D
	3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a falta do resultado dependa de seu verdadeiro valor?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
Viés na medição do desfecho	4.1 O método de medição do resultado foi inadequado?	Não
	4.2 A medição ou determinação do resultado pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Não
	4.3 Os avaliadores de resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não
	4.4 Se S/PY/NI para 4.3: A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção	N/D

Domínio	Pergunta de sinalização	Resposta
	recebida? 4.5 Se S/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N/D
	Julgamento de risco de viés 5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de resultados não cegos estivessem disponíveis para análise? 5.2 É provável que o resultado tenha sido selecionado com base nos resultados de múltiplas medições de resultados elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultados?	Baixo Sim
Viés na seleção do resultado relatado	5.3 É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados de múltiplas análises elegíveis dos dados?	Não
	Julgamento de risco de viés	Baixo
Viés em geral	Julgamento de risco de viés	Baixo

Fonte: RoB2 Development Group, 2019 [71].

Tabela 34. Avaliação da qualidade metodológica do desfecho segurança do Estudo PACIFIC.

Domínio	Pergunta de sinalização	Resposta
	1.1 A sequência de alocação foi aleatória?	Sim
Viés decorrente do processo de randomização	1.2 A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções? 1.3 As diferenças basais entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	Sim Não
	Julgamento de risco de viés 2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo? 2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	Baixo Não
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.3. Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios da intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto experimental? 2.4 Se Y/PY para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado? 2.5. Se Y/PY/NI para 2.4: Esses desvios da intervenção pretendida foram equilibrados entre os grupos?	N/D N/D

Domínio	Pergunta de sinalização	Resposta
	2.6 Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição à intervenção?	Sim
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
	3.1 Os dados para este resultado estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Sim
Viés devido a dados de resultados ausentes	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidência de que o resultado não foi enviesado por dados de resultados ausentes?	N/D
	3.3 Se N/PN para 3.2: A falta no resultado pode depender de seu verdadeiro valor?	N/D
	3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a falta do resultado dependa de seu verdadeiro valor?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
	4.1 O método de medição do resultado foi inadequado?	Não
	4.2 A medição ou determinação do resultado pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Não
Viés na medição do desfecho	4.3 Os avaliadores de resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não
	4.4 Se S/PY/NI para 4.3: A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N/D
	4.5 Se S/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de resultados não cegos estivessem disponíveis para análise?	Sim
Viés na seleção do resultado relatado	5.2 É provável que o resultado tenha sido selecionado com base nos resultados de múltiplas medições de resultados elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultados?	Não
	5.3 É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados de múltiplas análises elegíveis dos dados?	Não
	Julgamento de risco de viés	Baixo
Viés em geral	Julgamento de risco de viés	Baixo

Fonte: RoB2 Development Group, 2019 [71].

Tabela 35. Avaliação da qualidade metodológica do desfecho qualidade de vida relacionada à saúde do Estudo PACIFIC.

Domínio	Pergunta de sinalização	Resposta
Viés decorrente do processo de randomização	1.1 A sequência de alocação foi aleatória?	Sim
	1.2 A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	Sim
	1.3 As diferenças basais entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	Não
	Julgamento de risco de viés	Baixo
	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	Não
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	Não
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.3. Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios da intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto experimental?	N/D
	2.4 Se Y/PY para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	N/D
	2.5. Se Y/PY/NI para 2.4: Esses desvios da intervenção pretendida foram equilibrados entre os grupos?	N/D
	2.6 Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição à intervenção?	Sim
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
Viés devido a dados de resultados ausentes	3.1 Os dados para este resultado estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Não
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidência de que o resultado não foi enviesado por dados de resultados ausentes?	Não
	3.3 Se N/PN para 3.2: A falta no resultado pode depender de seu verdadeiro valor?	Sim
	3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a falta do resultado dependa de seu verdadeiro valor?	Não
	Julgamento de risco de viés	Algumas preocupações
	4.1 O método de medição do resultado foi inadequado?	Não
Viés na medição do desfecho	4.2 A medição ou determinação do resultado pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Não

Domínio	Pergunta de sinalização	Resposta
	4.3 Os avaliadores de resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não
	4.4 Se S/PY/NI para 4.3: A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N/D
	4.5 Se S/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de resultados não cegos estivessem disponíveis para análise?	Sim
Viés na seleção do resultado relatado	5.2 É provável que o resultado tenha sido selecionado com base nos resultados de múltiplas medições de resultados elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultados?	Não
	5.3 É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados de múltiplas análises elegíveis dos dados?	Não
	Julgamento de risco de viés	Baixo
Viés em geral	Julgamento de risco de viés	Algumas preocupações

Fonte: RoB2 Development Group, 2019 [71].

Tabela 36. Avaliação da qualidade metodológica de desfechos reportados pelos pacientes do Estudo PACIFIC.

Domínio	Pergunta de sinalização	Resposta
	1.1 A sequência de alocação foi aleatória?	Sim
	1.2 A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	Sim
Viés decorrente do processo de randomização	1.3 As diferenças basais entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	Não
	Julgamento de risco de viés	Baixo
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	Não
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	Não
	2.3. Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios da	N/D

Domínio	Pergunta de sinalização	Resposta
Viés devido a dados de resultados ausentes	intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto experimental?	
	2.4 Se Y/PY para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	N/D
	2.5. Se Y/PY/NI para 2.4: Esses desvios da intervenção pretendida foram equilibrados entre os grupos?	N/D
	2.6 Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição à intervenção?	Sim
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
	3.1 Os dados para este resultado estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Não
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidência de que o resultado não foi enviesado por dados de resultados ausentes?	Não
	3.3 Se N/PN para 3.2: A falta no resultado pode depender de seu verdadeiro valor?	Sim
	3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a falta do resultado dependa de seu verdadeiro valor?	Não
Viés na medição do desfecho	Julgamento de risco de viés	Algumas preocupações
	4.1 O método de medição do resultado foi inadequado?	Não
	4.2 A medição ou determinação do resultado pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Não
	4.3 Os avaliadores de resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não
	4.4 Se S/PY/NI para 4.3: A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N/D
Viés na seleção do resultado relatado	4.5 Se S/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N/D
	Julgamento de risco de viés	Baixo
	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de resultados não cegos estivessem disponíveis para análise?	Sim
	5.2 É provável que o resultado tenha sido selecionado com base nos resultados de múltiplas medições de	Não

Domínio	Pergunta de sinalização	Resposta
	resultados elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultados? 5.3 É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados de múltiplas análises elegíveis dos dados?	
	Julgamento de risco de viés	Baixo
Viés em geral	Julgamento de risco de viés	Algumas preocupações

Fonte: RoB2 Development Group, 2019 [71].

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Anexo 4. Avaliação da qualidade de evidência.

Tabela 37. Avaliação da qualidade de evidência

Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Avaliação da qualidade						Resumo dos achados				Qualidade (GRADE)
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Outras considerações	Durvalumabe	Placebo	Efeito	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Mortalidade													
Estudo PACIFIC [17,56,58,66,69]	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	264/476	155/237	HR 0,72 (0,59 a 0,89)	10 a menos por 100	Alta	
Risco de progressão ou morte													
Estudo PACIFIC [17,56,58,66,69]	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	268/476	175/237	HR 0,55 (0,45 a 0,68)	18 a menos por 100	Alta	

Fonte: Elaboração própria. IC 95%: intervalo de confiança de 95%; ECR: ensaio clínico randomizado; HR: *Hazard ratio*; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Avaliação da qualidade								Resumo dos achados					Qualidade (GRADE)
								Número de pacientes		Efeito			
Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Outras considerações	Durvalumabe	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Risco de metástases distantes ou morte													
Estudo PACIFIC [17,56,58,66,69]	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	226/476	149/237	HR 0,59 (0,47 a 0,74)	15 a menos por 100	Alta	
Estado de saúde global ou qualidade de vida													
Estudo PACIFIC [17,56,58,66,69]	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave*	Não detectado	Nenhuma	476	237	Média de diferença de 0,8 (-1,55 a 3,14)	Aumento de 0,8 na qualidade de vida entre o basal e 12 meses (-1,55 a 3,14)	Alta	

*Não há imprecisão, uma vez que a diferença clinicamente relevante é considerada quando há uma diferença de 10 pontos ou mais na escala. Fonte: Elaboração própria. IC 95%: intervalo de confiança de 95%; ECR: ensaio clínico randomizado; HR: *Hazard ratio*; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global

Anexo 5. Desfechos de eficácia por subgrupo

Tabela 38. Desfechos de eficácia, segurança e desfechos reportados pelos pacientes conforme subgrupos do estudo PACIFIC.

Subgrupo	SG HR (IC 95%)	SLP HR (IC 95%)	Sobrevida livre de metástases distantes HR (IC 95%)
STATUS PD-L1: Paz-Ares, 2020 [73]			
PD-L1 TC <1%	1,14 (0,71 a 1,84)	0,73 (0,48 a 1,11)	-
PD-L1 TC ≥1%	0,59 (0,41 a 0,83)	0,46 (0,33 a 0,64)	-
PD-L1 TC <25%	0,89 (0,63 a 1,25)	0,59 (0,43 a 0,82)	-
PD-L1 TC ≥25%	0,50 (0,30 a 0,83)	0,41 (0,26 a 0,65)	-
<i>Status</i> desconhecido	0,60 (0,43 a 0,84)	0,59 (0,42 a 0,83)	-
PD-L1 TC 1% a 24%	0,67 (0,41 a 1,10)	0,49 (0,30 a 0,80)	-
TERAPIA PRÉVIA: Faivre-Finn, 2021 [78]			
QT de indução - Sim	0,78 (0,51 a 1,20)	0,61 (0,41 a 0,88)	0,61 (0,37 a 1,01)
QT de indução - não	0,65 (0,49 a 0,85)	0,54 (0,42 a 0,69)	0,54 (0,39 a 0,73)
Cisplatina	0,59 (0,43 a 0,81)	0,51 (0,39 a 0,68)	0,50 (0,35 a 0,72)
Carboplatina	0,86 (0,60 a 1,23)	0,31 (0,44 a 0,83)	0,65 (0,43 a 0,72)
Taxanos -sim	0,73 (0,51 a 1,04)	0,59 (0,43 a 0,80)	0,57 (0,39 a 0,84)
Taxanos -não	0,64 (0,47 a 0,87)	0,54 (0,39 a 0,69)	0,53 (0,37 a 0,76)
Etoposídeo – sim	0,47 (0,30 a 0,75)	0,49 (0,32 a 0,76)	0,48 (0,27 a 0,84)
Etoposídeo – não	0,76 (0,58 a 0,99)	0,57 (0,45 a 0,72)	0,58 (0,43 a 0,77)
Vinorelbina – sim	0,79 (0,49 a 1,27)	0,60 (0,40 a 0,90)	0,58 (0,34 a 0,99)
Vinorelbina – não	0,64 (0,49 a 0,84)	0,54 (0,42 a 0,69)	0,54 (0,40 a 0,73)
Dose total anterior de RT <60 Gy	0,35 (0,16 a 0,78)	0,39 (0,18 a 0,85)	0,45 (0,18 a 1,10)
Dose total anterior de RT 60 a 66 Gy	0,71 (0,55 a 0,91)	0,59 (0,47 a 0,73)	0,58 (0,43 a 0,77)
Dose total anterior de RT >60 Gy	Não calculado	0,34 (0,15 a 0,76)	Não calculado
Tempo da RT até randomização <14 dias	0,42 (0,27 a 0,67)	0,39 (0,26 a 0,58)	0,33 (0,20 a 0,55)
Tempo da RT até randomização ≥14 dias	0,81 (0,62 a 1,06)	0,63 (0,49 a 0,80)	0,70 (0,51 a 0,95)
IDADE: Socinski, 2021 [79]			
≥70 anos	0,78 (0,50 a 1,22)	0,62 (0,41 a 0,95)	-
<70 anos	0,66 (0,51 a 0,87)	0,53 (0,42 a 0,67)	-

Fonte: Paz-Ares, 2020 [73]; Faivre-Finn, 2021 [78] e Socinski, 2021 [79]. QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TC: célula tumoral; HR: hazard ratio; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam significância estatística. ¹ Análise exploratória.

Tabela 39. Desfechos de segurança por subgrupo.

Subgrupo	Eas por qualquer causa – N (%)	EA de grau 3 ou 4- N (%)	Óbito – N (%)	EA que levou à descontinuação – N (%)	EA grave – N (%)
STATUS PD-L1: Paz-Ares, 2020 [73]					
PD-L1 TC <1%	durvalumabe (n=91) Placebo (N=57)	88 (96,7) 54 (94,7)	28 (30,8) 14 (24,6)	3 (3,3) 4 (7,0)	10 (11,0) 10 (17,5)
PD-L1 TC ≥1%	durvalumabe (n=213) Placebo (N=90)	205 (96,2) 83 (92,2)	72 (33,8) 21 (23,3)	8 (3,8) 4 (4,4)	36 (16,9) 5 (5,6)
PD-L1 TC <25%	durvalumabe (n=189) Placebo (N=103)	184 (97,4) 100 (97,1)	57 (30,2) 22 (21,4)	6 (3,2) 5 (4,9)	31 (16,4) 12 (11,7)
PD-L1 TC ≥25%	durvalumabe (n=115) Placebo (N=44)	109 (94,8) 37 (84,1)	22 (21,4) 13 (29,5)	5 (4,3) 3 (6,8)	15 (13,0) 3 (6,8)
Status desconhecido	durvalumabe (n=171) Placebo (N=87)	167 (97,7) 85 (97,7)	55 (32,2) 31 (35,6)	10 (5,8) 7 (8,0)	27 (15,8) 8 (9,2)
PD-L1 TC 1% a 24%	durvalumabe (n=98) Placebo (N=46)	96 (98,0) 46 (100)	29 (29,6) 8 (17,4)	3 (3,1) 1 (2,2)	21 (21,4) 2 (4,3)
TERAPIA PRÉVIA: Faivre-Finn, 2021 [78]					
QT de indução - Sim	durvalumabe (n=123) Placebo (N=68)	115 (93,5) 64 (94,1)	38 (30,9) 16 (23,5)	5 (4,1) 4 (5,9)	16 (13,0) 6 (8,8)
QT de indução - não	durvalumabe (n=352) Placebo (N=166)	345 (98,0) 158 (95,2)	117 (33,2) 50 (30,1)	16 (4,5) 11 (6,6)	57 (16,2) 17 (10,2)
Cisplatina	durvalumabe (n=264) Placebo (N=128)	256 (97,0) 121 (94,5)	82 (31,1) 32 (25,0)	6 (2,3) 6 (4,7)	44 (16,7) 10 (7,8)
Carboplatina	durvalumabe (n=200) Placebo (N=100)	193 (96,5) 95 (95,0)	67 (33,5) 31 (31,0)	13 (6,5) 8 (8,0)	27 (13,5) 12 (12,0)
					64 (32,0) 26 (26,0)

Subgrupo	Eas por qualquer causa – N (%)	EA de grau 3 ou 4- N (%)	Óbito – N (%)	EA que levou à descontinuação – N (%)	EA grave – N (%)
Taxanos - sim	durvalumabe (n=208) 201 (96,6)	68 (32,7)	13 (6,3)	27 (13,0)	63 (30,3)
	Placebo (N=110) 104 (94,5)	31 (28,2)	10 (9,1)	14 (12,7)	29 (26,4)
Taxanos - não	durvalumabe (n=267) 259 (97,0)	87 (32,6)	8 (3,0)	46 (17,2)	75 (28,1)
	Placebo (N=124) 118 (95,2)	35 (28,2)	5 (4,0)	9 (7,3)	25 (20,2)
Etoposídeo – sim	durvalumabe (n=114) 113 (99,1)	38 (33,3)	5 (4,4)	22 (19,3)	37 (32,5)
	Placebo (N=52) 50 (96,2)	14 (26,9)	1 (1,9)	3 (5,8)	11 (21,2)
Etoposídeo – não	durvalumabe (n=361) 347 (96,1)	117 (32,4)	16 (4,4)	51 (14,1)	101 (28,0)
	Placebo (N=182) 172 (94,5)	52 (28,6)	14 (7,7)	20 (11,0)	43 (23,6)
Vinorelbina – sim	durvalumabe (n=125) 118 (94,4)	36 (28,8)	2 (1,6)	19 (15,2)	31 (24,8)
	Placebo (N=58) 54 (93,1)	13 (22,4)	3 (5,2)	5 (8,6)	10 (17,2)
Vinorelbina – não	durvalumabe (n=350) 342 (97,7)	119 (34,0)	19 (5,4)	54 (15,4)	107 (30,6)
	Placebo (N=176) 168 (95,5)	53 (30,1)	12 (6,8)	18 (10,2)	44 (25,0)
Dose total anterior de RT <60 Gy	durvalumabe (n=38) 37 (97,4)	9 (23,7)	1 (2,6)	6 (15,8)	4 (10,5)
Dose total anterior de RT 60 a 66 Gy	Placebo (N=15) 15 (100)	3 (20,0)	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (13,3)
Dose total anterior de RT >60 Gy	durvalumabe (n=406) 394 (97,0)	131 (32,3)	18 (4,4)	66 (16,3)	120 (29,6)
Tempo da RT até randomização <14 dias	durvalumabe (n=19) 187 (94,0)	57 (28,6)	11 (5,5)	18 (9,0)	46 (23,1)
Tempo da RT até randomização ≥14 dias	durvalumabe (n=60) 28 (93,3)	14 (46,7)	2 (6,7)	1 (3,3)	14 (46,7)
Tempo da RT até randomização ≥14 dias	Placebo (N=60) 19 (100)	6 (31,6)	3 (15,8)	4 (21,1)	6 (31,6)
Tempo da RT até randomização ≥14 dias	durvalumabe (n=120) 118 (98,3)	41 (34,2)	6 (5,0)	16 (13,3)	36 (30,0)
Tempo da RT até randomização ≥14 dias	Placebo (N=60) 57 (95,0)	20 (33,3)	7 (11,7)	9 (15,0)	20 (33,3)
Tempo da RT até randomização ≥14 dias	durvalumabe (n=355) 342 (96,3)	114 (32,1)	15 (4,2)	57 (16,1)	102 (28,7)
Tempo da RT até randomização ≥14 dias	Placebo (N=174) 165 (94,8)	46 (26,4)	8 (4,6)	14 (8,0)	34 (19,5)

Subgrupo	EAs por qualquer causa – N (%)	EA de grau 3 ou 4- N (%)	Óbito – N (%)	EA que levou à descontinuação – N (%)	EA grave – N (%)
IDADE: Socinski, 2021 [79]					
≥70 anos	durvalumabe (n=101) 100 (99,0)	42 (41,6)	11 (10,9)	22 (21,8)	43 (42,6)
	Placebo (N=55) 53 (96,4)	14 (25,5)	7 (12,7)	9 (16,4)	14 (25,5)
<70 anos	durvalumabe (n=374) 360 (96,3)	113 (30,2)	10 (2,7)	51 (13,6)	95 (25,4)

Fonte: Paz-Ares, 2020 [73]; Faivre-Finn, 2021 [78] e Socinski, 2021 [79]. EA: evento adverso; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TC: célula tumoral; HR: hazard ratio; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança.

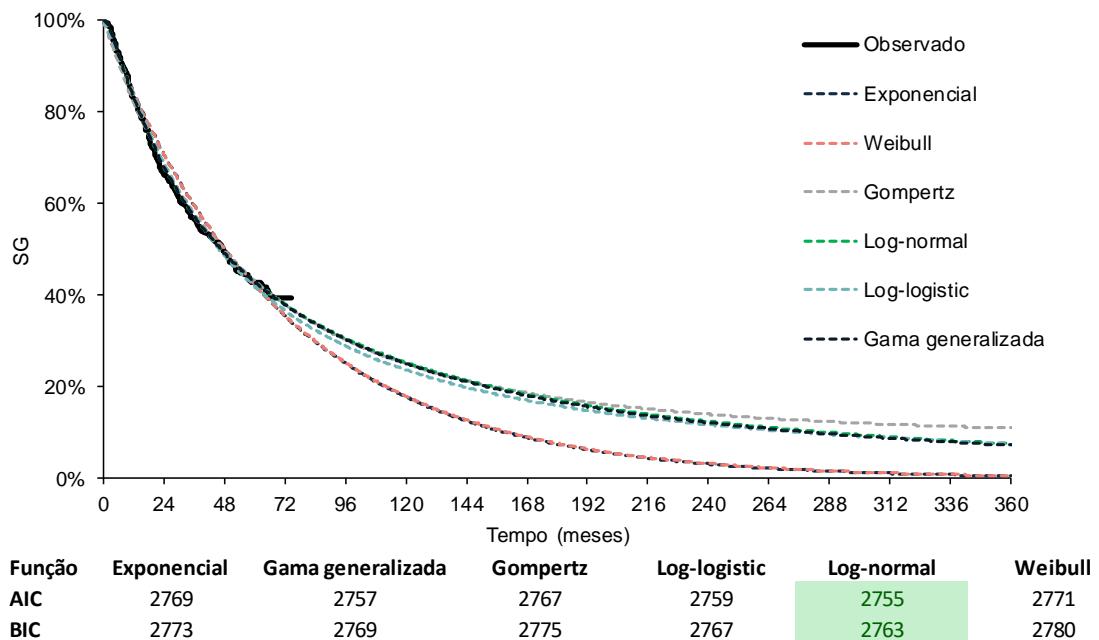
Tabela 40. Desfechos reportados por pacientes conforme subgrupos.

Subgrupo	QLQ-C30 – estado de saúde global		
	Durvalumabe		Placebo
	Variação (DP)	Variação (DP)	
PD-L1 ≥25%	7,20 (18,43)	3,13 (16,34)	
PD-L1 <25%	1,22 (20,34)	1,66 (16,90)	
PD-L1 ≥1%	4,41 (19,46)	3,53 (14,28)	
PD-L1 <1%	1,42 (20,65)	-0,01 (19,63)	
PD-L1 desconhecido	0,74 (19,69)	-5,65 (16,72)	
Indução da QT	Sim	1,17 (23,53)	4,67 (14,27)
	Não	3,44 (18,38)	-2,78 (18,98)
PQT com agente de platina	Cisplatina	1,41 (20,51)	-0,67 (18,82)
	Carboplatina	5,32 (18,29)	-0,30 (16,74)
QT com base de taxano	Sim	6,45 (17,51)	-1,01 (18,61)
	Não	0,08 (20,70)	-0,99 (17,97)
Dose total de RT	<60 Gy	3,12 (25,43)	8,33 (24,95)
	60 a 66 Gy	2,63 (18,87)	-1,78 (17,94)
Tempo desde a RT até randomização	>66 Gy	6,68 (21,16)	5,53 (19,26)
	<14 dias	4,70 (16,50)	-1,49 (19,60)
	≥14 dias	2,22 (20,71)	-0,83 (17,83)

Fonte: Garassino, 2021 [76]. QT: quimioterapia; RT: radioterapia; DP: desvio padrão.

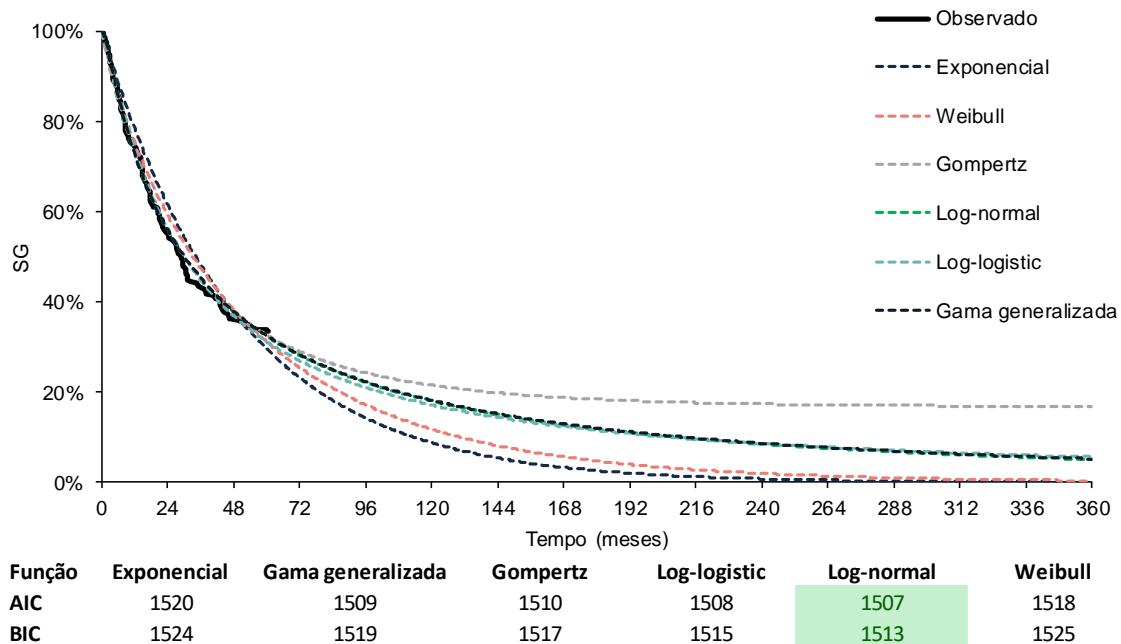
Anexo 6. Distribuições paramétricas utilizadas no modelo de custo-efetividade.

Figura 24. Parametrização de SG com durvalumabe.

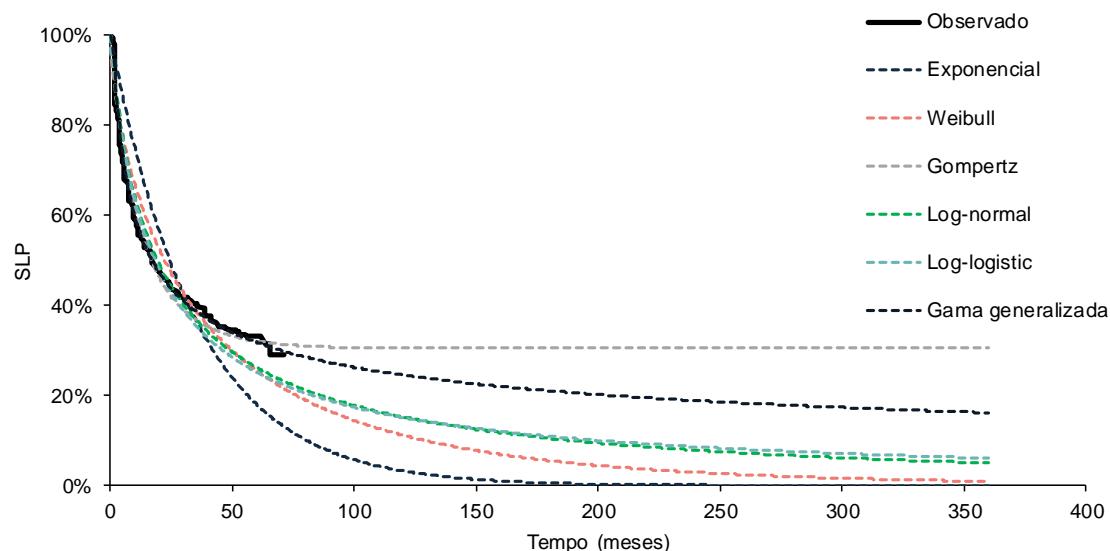


SG: sobrevida global. AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação Bayesiano.

Figura 25. Parametrização de SG com placebo.

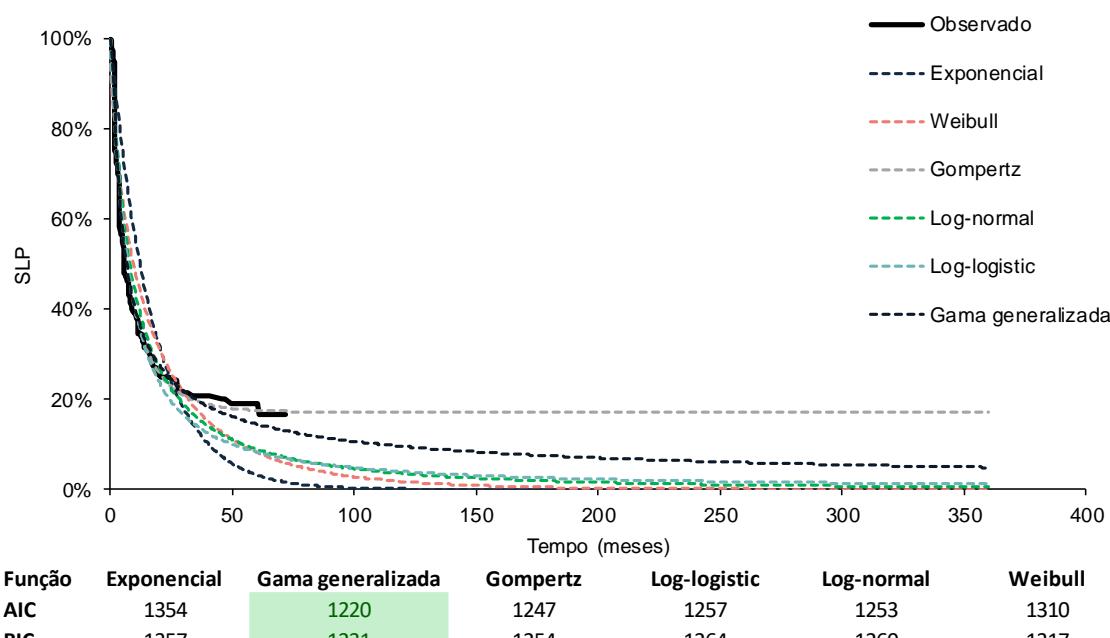


SG: sobrevida global. AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação Bayesiano.

Figura 26. Parametrização de SLP com durvalumabe.

Função	Exponencial	Gama generalizada	Gompertz	Log-logistic	Log-normal	Weibull
AIC	2444	2272	2321	2338	2317	2378
BIC	2448	2284	2329	2347	2325	2387

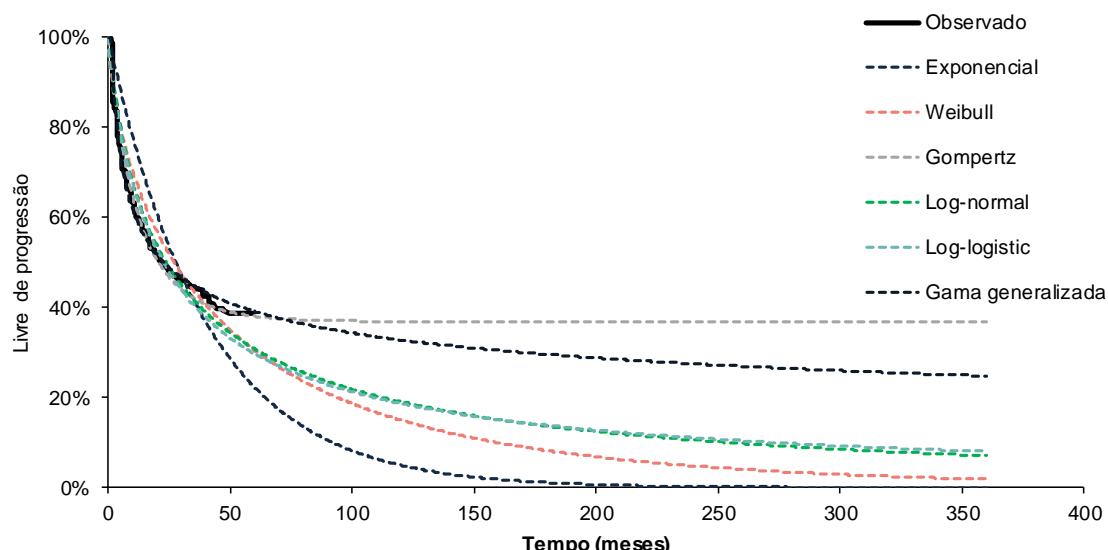
SG: sobrevida global. AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação Bayesiano.

Figura 27. Parametrização de SLP com placebo.

SG: sobrevida global. AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação Bayesiano.

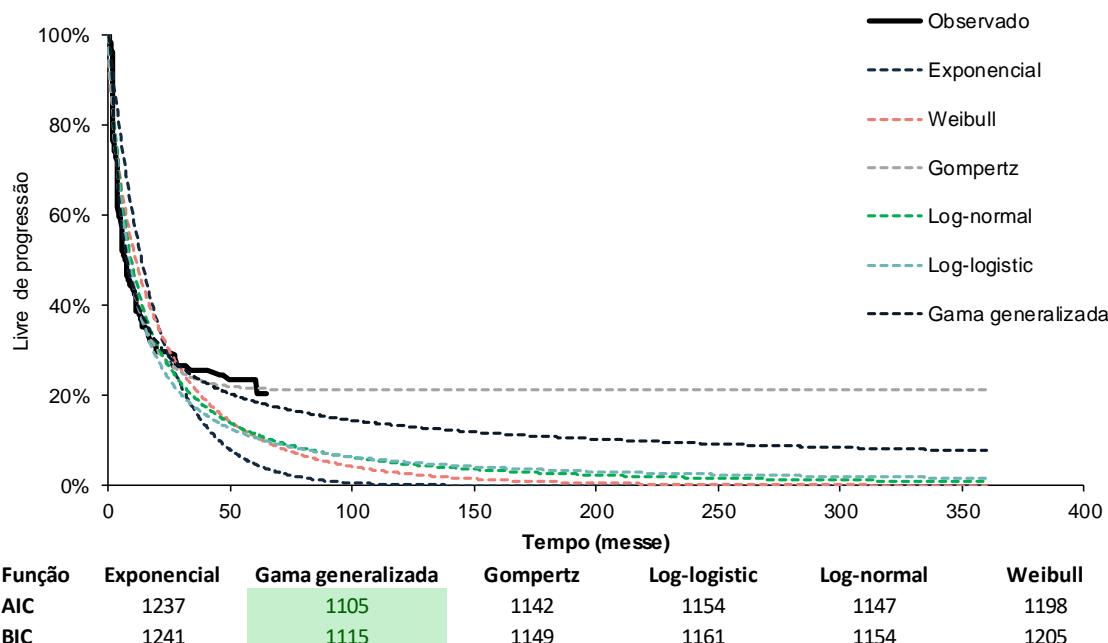
CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

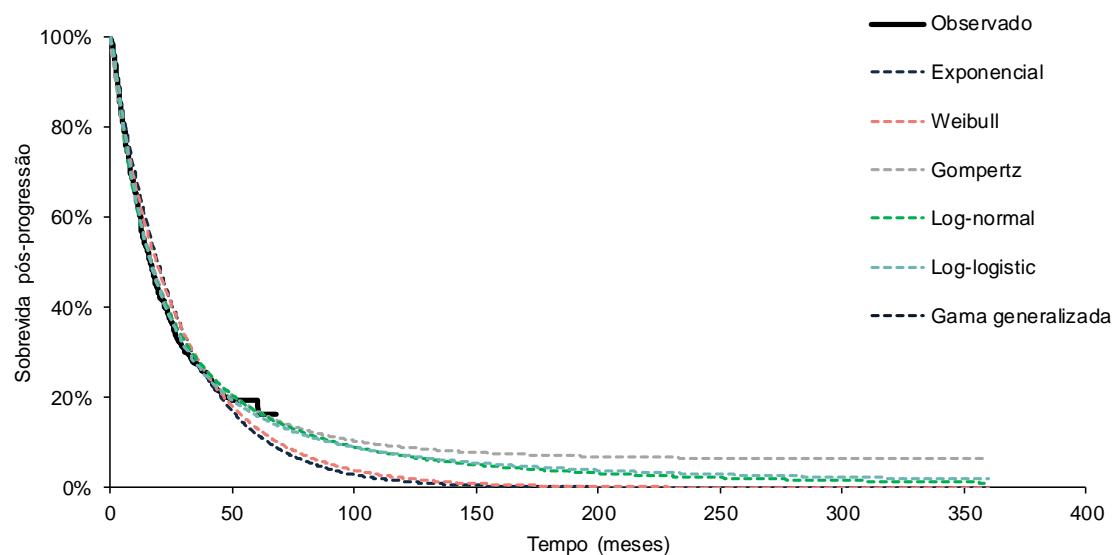
Figura 28. Parametrização de tempo até progressão com durvalumabe.

Função	Exponencial	Gama generalizada	Gompertz	Log-logistic	Log-normal	Weibull
AIC	2205	2005	2081	2110	2088	2144
BIC	2209	2018	2090	2118	2096	2152

SG: sobrevida global. AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação Bayesiano.

Figura 29. Parametrização de tempo até progressão com placebo.

SG: sobrevida global. AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação Bayesiano.

Figura 30. Parametrização de sobrevida pós-progressão (durvalumabe e placebo).

Função	Exponencial	Gama generalizada	Gompertz	Log-logistic	Log-normal	Weibull
AIC	2552	2531	2538	2528	2530	2552
BIC	2556	2543	2546	2536	2538	2559

SG: sobrevida global. AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação Bayesiano.

Anexo 7. Microcusteio.**Tabela 41. Custo da doença estável/sobrevida livre de progressão (manutenção).**

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quanti-dade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.007-2
Consulta com paliativista	30%	3	R\$ 10,00	R\$ 9,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.007-2
Fisioterapia respiratória	50%	10	R\$ 6,35	R\$ 31,75	SIGTAP 07/2022	03.02.04.001-3
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66	SIGTAP 07/2022	02.02.02.038-0
Glicose	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 07/2022	02.02.01.047-3
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 07/2022	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 07/2022	02.02.01.031-7
Sódio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 07/2022	02.02.01.063-5
Potássio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 07/2022	02.02.01.060-0
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 07/2022	02.02.01.065-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 07/2022	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 07/2022	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	6	R\$ 3,51	R\$ 21,06	SIGTAP 07/2022	02.02.01.046-5
Bilirrubinas	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 07/2022	02.02.01.020-1
Tempo de protrombina	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 07/2022	02.02.02.014-2
Radiografia de tórax (PA e perfil)	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP 07/2022	02.04.03.015-3
Tomografia computadorizada de tórax	100%	4	R\$ 136,41	R\$ 545,64	SIGTAP 07/2022	02.06.02.003-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	2	R\$ 138,63	R\$ 277,26	SIGTAP 07/2022	02.06.03.001-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	2	R\$ 97,44	R\$ 194,88	SIGTAP 07/2022	02.06.01.007-9
Cintilografia óssea	50%	1	R\$ 457,55	R\$ 228,78	SIGTAP 07/2022	02.08.05.004-3
PET-TC	50%	1	R\$ 2.107,22	R\$ 1.053,61	SIGTAP 07/2022	02.06.01.009-5
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quanti-dade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações imprevistas	50%	1	R\$ 2.853,94	R\$ 1.426,97	Tabnet, 2019	03.03.14.013-5
Visitas à emergência	50%	3	R\$ 12,47	R\$ 18,71	SIGTAP 07/2022	03.01.06.002-9
CUSTO TOTAL				R\$ 4.017,78		

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Tabela 42. Custo da progressão distante (evento).**I. Progressão à distância -****Custo do evento**

Custo total da progressão distante (evento)	Custo total	Eventos durvalumabe	Eventos placebo	Proporção	Fonte (proporção)
Metástase cerebral	R\$ 5.926,40	26	26	28%	Antonia, 2017
Metástase hepática	R\$ 3.688,57	9	8	9%	Antonia, 2017
Metástase óssea	R\$ 4.457,15	8	6	7%	Antonia, 2017
Metástase adrenal	R\$ 7.883,96	3	5	4%	Antonia, 2017
Metástase pulmonar	R\$ 3.723,06	56	41	52%	Antonia, 2017
Média ponderada	R\$ 4.561,10				

Ia. Metástase cerebral (custo do evento)

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com cirurgião	30%	4	R\$ 10,00	R\$ 12,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com radioterapeuta	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com paliativista	50%	1	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 07/2022	02.02.02.0 38-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 47-3
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 69-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 31-7
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 63-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 60-0
PET-TC	50%	1	R\$ 2.107,22	R\$ 1.053,61	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 09-5
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP 07/2022	02.06.02.0 03-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 01-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 07-9

Tomografia computadorizada de pelve	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 03-7
Ressonância de crânio	60%	1	R\$ 268,75	R\$ 161,25	SIGTAP 07/2022	02.07.01.0 06-4
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Cirurgia	20%	1	R\$ 5.643,65	R\$ 1.128,73	Tabnet, 2019	04.03.03.0 14-5
Radiocirurgia estereotáxica	20%	1	R\$ 5.035,00	R\$ 1.007,00	SIGTAP 07/2022	03.04.01.0 51-0
Hospitalizações imprevistas	70%	1	R\$ 2.847,31	R\$ 1.993,12	Tabnet, 2019	03.03.14.0 13-5
Visitas à emergência	90%	1	R\$ 12,47	R\$ 11,22	SIGTAP 07/2022	03.01.06.0 02-9
TOTAL				R\$ 5.926,40		

**Ib. Metástase hepática
(custo do evento)**

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com cirurgião	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com paliativista	50%	1	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 07/2022	02.02.02.0 38-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 47-3
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 69-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 31-7
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 63-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 60-0
PET-TC	50%	1	R\$ 2.107,22	R\$ 1.053,61	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 09-5
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP 07/2022	02.06.02.0 03-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 01-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 07-9
Tomografia computadorizada de pelve	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 03-7
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Metastasectomia hepática em oncologia	20%	1	R\$ 2.820,17	R\$ 564,03	Tabnet, 2019	04.16.04.0 22-5

Hospitalizações imprevistas	50%	1	R\$ 2.847,31	R\$ 1.423,66	Tabnet, 2019	03.03.14.0 13-5
Visitas à emergência	75%	1	R\$ 12,47	R\$ 9,35	SIGTAP 07/2022	03.01.06.0 02-9
Ablação	5%	1	R\$ 1.369,04	R\$ 68,45	Tabnet, 2019	04.16.04.0 18-7
CUSTO TOTAL				R\$ 3.688,57		

Ic. Metástase óssea (custo do evento)

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com radioterapeuta	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com paliativista	50%	1	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com ortopedista	20%	1	R\$ 10,00	R\$ 2,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 07/2022	02.02.02.0 38-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 47-3
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 69-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 31-7
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 63-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 60-0
PET-TC	50%	1	R\$ 2.107,22	R\$ 1.053,61	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 09-5
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP 07/2022	02.06.02.0 03-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 01-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 07-9
Tomografia computadorizada de pelve	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 03-7
Cintilografia óssea com Tc99	50%	1	R\$ 457,55	R\$ 228,78	SIGTAP 07/2022	02.08.05.0 04-3
Morfina 60mg	100%	42	R\$ 2,09	R\$ 87,96	BPS, 07/2022	BR029226 4
Inibidor da osteólise	100%	1	R\$ 449,50	R\$ 449,50	SIGTAP 07/2022	03.04.08.0 07-1
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações imprevistas	10%	1	R\$ 2.847,31	R\$ 284,73	Tabnet, 2019	03.03.14.0 13-5

Visitas à emergência	10%	1	R\$ 12,47	R\$ 1,25	SIGTAP 07/2022	03.01.06.0 02-9
Cirurgia ortopédica	20%	1	R\$ 7.828,65	R\$ 1.565,73	Tabnet, 2019	04.16.09.0 10-9
Neurocirurgia	10%	1	R\$ 2.241,28	R\$ 224,13	Tabnet, 2019	04.03.03.0 05-6
CUSTO TOTAL				R\$ 4.457,15		

**Id. Metástase adrenal
(custo do evento)**

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com cirurgião	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com paliativista	50%	1	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com radioterapeuta	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 07/2022	02.02.02.0 38-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 47-3
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 69-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 31-7
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 63-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 60-0
PET-TC	50%	1	R\$ 2.107,22	R\$ 1.053,61	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 09-5
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP 07/2022	02.06.02.0 03-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 01-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 07-9
Tomografia computadorizada de pelve	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 03-7
SBRT	80%	1	R\$ 5.035,00	R\$ 4.028,00	SIGTAP 07/2022	03.04.01.0 51-0
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Suprarrenalectomia em oncologia	20%	1	R\$ 3.989,89	R\$ 797,98	Tabnet, 2019	04.16.01.0 20-2
Hospitalizações imprevistas	50%	1	R\$ 2.847,31	R\$ 1.423,66	Tabnet, 2019	03.03.14.0 13-5
Visitas à emergência	10%	1	R\$ 12,47	R\$ 1,25	SIGTAP 07/2022	03.01.06.0 02-9

CUSTO TOTAL				R\$ 7.883,96		
Ie. Metástase pulmonar (custo do evento)						
Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quanti-dade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com cirurgião	5%	2	R\$ 10,00	R\$ 1,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com paliativista	50%	1	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com radioterapeuta	30%	1	R\$ 10,00	R\$ 3,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 07/2022	02.02.02.0 38-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 47-3
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 69-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 31-7
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 63-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 60-0
PET-TC	50%	1	R\$ 2.107,22	R\$ 1.053,61	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 09-5
Radiografia simples de tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP 07/2022	02.04.03.0 15-3
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP 07/2022	02.06.02.0 03-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 01-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 07-9
Tomografia computadorizada de pelve	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 03-7
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quanti-dade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Procedimento cirúrgico	5%	1	R\$ 2.017,85	R\$ 100,89	Tabnet, 2019	04.12.05.0 14-5
Hospitalizações imprevistas	70%	1	R\$ 2.847,31	R\$ 1.993,12	Tabnet, 2019	03.03.14.0 13-5
Visitas à emergência	100%	1	R\$ 12,47	R\$ 12,47	SIGTAP 07/2022	03.01.06.0 02-9
CUSTO TOTAL				R\$ 3.723,06		

Tabela 43. Custo da progressão distante (manutenção).**II. Progressão à distância - Custo de manutenção**

Custo total da progressão distante (manutenção)	Custo total	n durvalumabe	n placebo	Proporção	Fonte (proporção)
Metástase cerebral	R\$ 13.785,02	26	26	28%	Antonia, 2017
Metástase hepática	R\$ 7.328,75	9	8	9%	Antonia, 2017
Metástase óssea	R\$ 8.580,12	8	6	7%	Antonia, 2017
Metástase adrenal	R\$ 7.447,07	3	5	4%	Antonia, 2017
Metástase pulmonar	R\$ 11.047,40	56	41	52%	Antonia, 2017
Média ponderada	R\$ 11.131,41				

**IIa. Metástase cerebral
(custo de manutenção)**

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com cirurgião	20%	3	R\$ 10,00	R\$ 6,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com paliativista	50%	12	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Fisioterapia respiratória	10%	10	R\$ 6,35	R\$ 6,35	SIGTAP 07/2022	03.02.04.0 01-3
Fisioterapia motora	40%	10	R\$ 6,35	R\$ 25,40	SIGTAP 07/2022	03.02.04.0 01-3
Hemograma	100%	12	R\$ 4,11	R\$ 49,32	SIGTAP 07/2022	02.02.02.0 38-0
Glicose	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 47-3
Ureia	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 69-4
Creatinina	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 31-7
Sódio	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 63-5
Potássio	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 60-0
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 65-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 64-3
Fosfatase Alcalina	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 42-2
Gama GT	100%	12	R\$ 3,51	R\$ 42,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 46-5
Bilirrubinas	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 20-1

Tomografia computadorizada de tórax	100%	4	R\$ 136,41	R\$ 545,64	SIGTAP 07/2022	02.06.02.0 03-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 01-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	2	R\$ 97,44	R\$ 194,88	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 07-9
Ressonância de crânio	70%	4	R\$ 268,75	R\$ 752,50	SIGTAP 07/2022	02.07.01.0 06-4
Transfusão sanguínea	30%	1	R\$ 564,45	R\$ 169,34	Calculado	-
Morfina 60mg	100%	1095	R\$ 2,09	R\$ 2.293,26	BPS, 07/2022	BR029226 4
Oxigenoterapia mensal	10%	12	R\$ 485,25	R\$ 582,30	Watanabe, 2015	-
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quanti-dade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações imprevistas	100%	3	R\$ 2.847,31	R\$ 8.541,93	Tabnet, 2019	03.03.14.0 13-5
Visitas à emergência	100%	4	R\$ 12,47	R\$ 49,88	SIGTAP 07/2022	03.01.06.0 02-9
TOTAL				R\$ 13.785,02		

**IIb. Metástase hepática
(custo de manutenção)**

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quanti-dade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com cirurgião	20%	3	R\$ 10,00	R\$ 6,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com paliativista	50%	12	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Fisioterapia respiratória	10%	10	R\$ 6,35	R\$ 6,35	SIGTAP 07/2022	03.02.04.0 01-3
Hemograma	100%	12	R\$ 4,11	R\$ 49,32	SIGTAP 07/2022	02.02.02.0 38-0
Glicose	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 47-3
Ureia	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 69-4
Creatinina	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 31-7
Sódio	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 63-5
Potássio	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 60-0
Transaminase glutamico-pi-ruvica (ALT)	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 65-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 64-3
Fosfatase Alcalina	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 42-2

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Gama GT	100%	12	R\$ 3,51	R\$ 42,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 46-5
Bilirrubinas	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 20-1
Tomografia computadorizada de tórax	100%	4	R\$ 136,41	R\$ 545,64	SIGTAP 07/2022	02.06.02.0 03-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	2	R\$ 138,63	R\$ 277,26	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 01-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 07-9
Transfusão sanguínea	30%	1	R\$ 564,45	R\$ 169,34	Calculado	-
Morfina 60mg	100%	1095	R\$ 2,09	R\$ 2.293,26	BPS, 07/2022	BR029226 4
Oxigenoterapia mensal	10%	12	R\$ 485,25	R\$ 582,30	Watanabe, 2015	-
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações imprevistas	50%	2	R\$ 2.847,31	R\$ 2.847,31	Tabnet, 2019	03.03.14.0 13-5
Visitas à emergência	100%	2	R\$ 12,47	R\$ 24,94	SIGTAP 07/2022	03.01.06.0 02-9
TOTAL				R\$ 7.328,75		

IIc. Metástase óssea (custo de manutenção)

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com paliativista	50%	12	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com ortopedista	20%	12	R\$ 10,00	R\$ 24,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Fisioterapia respiratória	10%	10	R\$ 6,35	R\$ 6,35	SIGTAP 07/2022	03.02.04.0 01-3
Hemograma	100%	12	R\$ 4,11	R\$ 49,32	SIGTAP 07/2022	02.02.02.0 38-0
Glicose	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 47-3
Ureia	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 69-4
Creatinina	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 31-7
Sódio	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 63-5
Potássio	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 60-0
Transaminase glutamico-pi-ruvica (ALT)	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 65-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 64-3

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Fosfatase Alcalina	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 42-2
Gama GT	100%	12	R\$ 3,51	R\$ 42,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 46-5
Bilirrubinas	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 20-1
Tomografia computadorizada de tórax	100%	4	R\$ 136,41	R\$ 545,64	SIGTAP 07/2022	02.06.02.0 03-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 01-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 07-9
PET-TC	50%	1	R\$ 2.107,22	R\$ 1.053,61	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 09-5
Cintilografia óssea com Tc99	50%	1	R\$ 457,55	R\$ 228,78	SIGTAP 07/2022	02.08.05.0 04-3
Transfusão sanguínea	30%	1	R\$ 564,45	R\$ 169,34	Calculado	-
Oxigenoterapia mensal	10%	12	R\$ 485,25	R\$ 582,30	Watanabe, 2015	-
Morfina 60mg	100%	1095	R\$ 2,09	R\$ 2.293,26	BPS, 07/2022	BR029226 4
Inibidor da osteólise	100%	4	R\$ 449,50	R\$ 1.798,00	SIGTAP 07/2022	03.04.08.0 07-1
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações imprevistas	20%	2	R\$ 2.847,31	R\$ 1.138,92	Tabnet, 2019	03.03.14.0 13-5
Visitas à emergência	100%	2	R\$ 12,47	R\$ 24,94	SIGTAP 07/2022	03.01.06.0 02-9
TOTAL				R\$ 8.580,12		

**IIId. Metástase adrenal
(custo de manutenção)**

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com paliativista	50%	12	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com cirurgião	20%	3	R\$ 10,00	R\$ 6,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Fisioterapia respiratória	10%	10	R\$ 6,35	R\$ 6,35	SIGTAP 07/2022	03.02.04.0 01-3
Hemograma	100%	12	R\$ 4,11	R\$ 49,32	SIGTAP 07/2022	02.02.02.0 38-0
Glicose	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 47-3
Ureia	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 69-4
Creatinina	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 31-7

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Sódio	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 63-5
Potássio	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 60-0
Transaminase glutamico-pi-ruvica (ALT)	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 65-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 64-3
Fosfatase Alcalina	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 42-2
Gama GT	100%	12	R\$ 3,51	R\$ 42,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 46-5
Bilirrubinas	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 20-1
Dosagem de cortisol	100%	12	R\$ 9,86	R\$ 118,32	SIGTAP 07/2022	02.02.06.0 13-6
Tomografia computadorizada de tórax	100%	4	R\$ 136,41	R\$ 545,64	SIGTAP 07/2022	02.06.02.0 03-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	2	R\$ 138,63	R\$ 277,26	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 01-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 07-9
Transfusão sanguínea	30%	1	R\$ 564,45	R\$ 169,34	Calculado	-
Morfina 60mg	100%	1095	R\$ 2,09	R\$ 2.293,26	BPS, 07/2022	BR029226 4
Oxigenoterapia mensal	10%	12	R\$ 485,25	R\$ 582,30	Watanabe, 2015	-
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações imprevistas	50%	2	R\$ 2.847,31	R\$ 2.847,31	Tabnet, 2019	03.03.14.0 13-5
Visitas à emergência	100%	2	R\$ 12,47	R\$ 24,94	SIGTAP 07/2022	03.01.06.0 02-9
TOTAL				R\$ 7.447,07		

IIe. Metástase pulmonar (custo de manutenção)

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com paliativista	50%	12	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com cirurgião	5%	3	R\$ 10,00	R\$ 1,50	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Fisioterapia respiratória	50%	120	R\$ 6,35	R\$ 381,00	SIGTAP 07/2022	03.02.04.0 01-3
Hemograma	100%	12	R\$ 4,11	R\$ 49,32	SIGTAP 07/2022	02.02.02.0 38-0
Glicose	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 47-3

Ureia	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 69-4
Creatinina	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 31-7
Sódio	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 63-5
Potássio	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 60-0
Transaminase glutamico-pi-ruvica (ALT)	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 65-1
Glutamico-oxalacética (AST)	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 64-3
Fosfatase Alcalina	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 42-2
Gama GT	100%	12	R\$ 3,51	R\$ 42,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 46-5
Bilirrubinas	100%	12	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 20-1
Radiografia simples de tórax	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP 07/2022	02.04.03.0 15-3
Tomografia computadorizada de tórax	100%	4	R\$ 136,41	R\$ 545,64	SIGTAP 07/2022	02.06.02.0 03-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 01-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 07-9
Transfusão sanguínea	30%	1	R\$ 564,45	R\$ 169,34	Calculado	-
Morfina 60mg	100%	1095	R\$ 2,09	R\$ 2.293,26	BPS, 07/2022	BR029226 4
Oxigenoterapia mensal	50%	12	R\$ 485,25	R\$ 2.911,50	Watanabe, 2015	-
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações imprevistas	70%	2	R\$ 2.847,31	R\$ 3.986,23	Tabnet, 2019	03.03.14.0 13-5
Visitas à emergência	100%	2	R\$ 12,47	R\$ 24,94	SIGTAP 07/2022	03.01.06.0 02-9
TOTAL				R\$ 11.047,40		

Tabela 44. Custo da progressão local (evento).

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com cirurgião	20%	1	R\$ 10,00	R\$ 2,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Cintilografia óssea	50%	1	R\$ 457,55	R\$ 228,78	SIGTAP 07/2022	02.08.05.0 04-3
PET-TC	50%	1	R\$ 2.107,22	R\$ 1.053,61	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 09-5
Radiografia simples de tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP 07/2022	02.04.03.0 15-3

Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP 07/2022	02.06.02.0 03-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 01-0
Tomografia computadorizada de crânio	20%	1	R\$ 97,44	R\$ 19,49	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 07-9
Tomografia computadorizada de pelve	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 03-7
Ressonância de crânio	80%	1	R\$ 268,75	R\$ 215,00	SIGTAP 07/2022	02.07.01.0 06-4
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quanti-dade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Procedimento cirúrgico	20%	1	R\$ 2.017,85	R\$ 403,57	Tabnet, 2019	04.12.05.0 14-5
CUSTO TOTAL				R\$ 2.365,61		

Tabela 45. Custo da progressão local (manutenção).

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quanti-dade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com cirurgião	20%	3	R\$ 10,00	R\$ 6,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Consulta com paliativista	30%	4	R\$ 10,00	R\$ 12,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.0 07-2
Fisioterapia respiratória	10%	10	R\$ 6,35	R\$ 6,35	SIGTAP 07/2022	03.02.04.0 01-3
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66	SIGTAP 07/2022	02.02.02.0 38-0
Glicose	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 47-3
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 69-4
Creatinina	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 31-7
Sódio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 63-5
Potassio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 60-0
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 65-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 64-3
Fosfatase Alcalina	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 42-2
Gama GT	100%	3	R\$ 3,51	R\$ 10,53	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 46-5
Bilirrubinas	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 07/2022	02.02.01.0 20-1
Tempo de protrombina	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 07/2022	02.02.02.0 14-2
Radiografia simples de tórax	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP 07/2022	02.04.03.0 15-3

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Tomografia computadorizada de tórax	100%	4	R\$ 136,41	R\$ 545,64	SIGTAP 07/2022	02.06.02.0 03-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	2	R\$ 138,63	R\$ 277,26	SIGTAP 07/2022	02.06.03.0 01-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 07/2022	02.06.01.0 07-9
Ressonância de crânio	100%	1	R\$ 268,75	R\$ 268,75	SIGTAP 07/2022	02.07.01.0 06-4
Transfusão sanguínea	50%	2	R\$ 564,45	R\$ 564,45	Calculado	-
Oxigenoterapia mensal	10%	12	R\$ 485,25	R\$ 582,30	Watanabe, 2015	-
Morfina 60mg	100%	1095	R\$ 2,09	R\$ 2.293,26	BPS, 07/2022	BR029226 4
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quanti-dade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações imprevistas	50%	3	R\$ 2.847,31	R\$ 4.270,97	Tabnet, 2019	03.03.14.0 13-5
Visitas à emergência	100%	4	R\$ 12,47	R\$ 49,88	SIGTAP 07/2022	03.01.06.0 02-9
TOTAL				R\$ 9.194,95		

Tabela 46. Custos de fim da vida.

Custo de fim da vida	% uso	Quanti-dade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Atendimento a pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades pneumológicas	100%	1	R\$ 3.183,59	R\$ 3.183,59	Tabnet, 2019	03.03.13.00 3-2
Consulta com oncologista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.00 7-2
Consulta com paliativista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.00 7-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 07/2022	02.02.02.03 8-0
Glicose	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 07/2022	02.02.01.04 7-3
Ureia	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 07/2022	02.02.01.06 9-4
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 07/2022	02.02.01.03 1-7
Sódio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 07/2022	02.02.01.06 3-5
Potássio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 07/2022	02.02.01.06 0-0
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	3	R\$ 2,01	R\$ 6,03	SIGTAP 07/2022	02.02.01.06 5-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	3	R\$ 2,01	R\$ 6,03	SIGTAP 07/2022	02.02.01.06 4-3
Fosfatase Alcalina	100%	3	R\$ 2,01	R\$ 6,03	SIGTAP 07/2022	02.02.01.04 2-2
Gama GT	100%	3	R\$ 3,51	R\$ 10,53	SIGTAP 07/2022	02.02.01.04 6-5

Bilirrubinas	100%	3	R\$ 2,01	R\$ 6,03	SIGTAP 07/2022	02.02.01.02 0-1
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP 07/2022	02.06.02.00 3-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTAP 07/2022	02.06.03.00 1-0
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 07/2022	02.06.01.00 7-9
Morfina 60mg	100%	90	R\$ 2,09	R\$ 188,49	BPS, 07/2022	BR0292264
Oxigenoterapia mensal	100%	1	R\$ 485,25	R\$ 485,25	Watanabe, 2015	-
Visitas à emergência	100%	1	R\$ 12,47	R\$ 12,47	SIGTAP 07/2022	03.01.06.00 2-9
TOTAL				R\$ 4.377,01		

Anexo 8. Microcusteio dos EAs

Tabela 47. Custo da anemia.

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 07/2022	02.02.02.038-0
Concentrados de hemácias	100%	3	R\$ 564,45	R\$ 1.693,35	Calculado	-
Outros: (descrever o procedimento)	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
CUSTO TOTAL				R\$ 1.735,68		

Custo da transfusão de concentrado de hemácia

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 07/2022	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTAP 07/2022	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	3	R\$ 10,15	R\$ 30,45	SIGTAP 07/2022	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	3	R\$ 75,00	R\$ 225,00	SIGTAP 07/2022	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	3	R\$ 15,00	R\$ 45,00	SIGTAP 07/2022	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	3	R\$ 13,61	R\$ 40,83	SIGTAP 07/2022	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 07/2022	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 07/2022	02.12.02.005-6

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2022	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2022	02.12.01.003-4
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP 07/2022	03.06.02.006-8
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2022	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de hemácias	100%	1	R\$ 45,00	R\$ 45,00	SIGTAP 07/2022	02.12.02.001-3
CUSTO TOTAL				R\$ 564,45		

Tabela 48. Custo da dispneia.

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	20%	1	R\$ 2.847,31	R\$ 569,46	Tabnet, 2019	03.03.14.013-5
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 07/2022	02.02.02.038-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 07/2022	02.02.01.047-3
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 07/2022	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP 07/2022	02.02.03.020-2
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 07/2022	02.11.01.003-6
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP 07/2022	02.04.03.015-3
TC tórax	30%	1	R\$ 136,41	R\$ 40,92	SIGTAP 07/2022	02.06.02.003-1
Presdnisolona 60mg/dia	50%	14	R\$ 0,82	R\$ 5,73	BPS, 07/2022	BR0448596
CUSTO TOTAL				R\$ 662,28		

Tabela 49. Custo da pneumonia.

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 1.041,20	R\$ 1.041,20	Tabnet, 2019	03.03.14.015-1
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 07/2022	02.02.02.038-0
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 07/2022	02.02.02.015-0

Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP 07/2022	02.02.03.020-2
Radiografia de tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP 07/2022	02.04.03.015-3
Amoxicilina+clavulanato	100%	63	R\$ 0,66	R\$ 41,78	BPS, 07/2022	BR0271217
CUSTO TOTAL				R\$ 1.126,26		

Tabela 50. Custo da pneumonite.

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	60%	1	R\$ 1.041,20	R\$ 624,72	Tabnet, 2019	03.03.14.015-1
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.007-2
Presdnisolona 60mg/dia	100%	14	R\$ 0,82	R\$ 11,46	BPS, 07/2022	BR0448596
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 07/2022	02.02.02.038-0
Radiografia de tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP 07/2022	02.04.03.015-3
TC tórax	100%	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP 07/2022	02.06.02.003-1
CUSTO TOTAL				R\$ 820,31		

Anexo 9. Declaração de conflitos de interesses - autores

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do Parecer Técnico-Científico, Estudo de Avaliação Econômica e Análise de Impacto Orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) de durvalumabe no tratamento de consolidação de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, estágio III, irrессecável cuja doença não progrediu após quimiorradiação à base de platina, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Henrique Diegoli	
Instituição: Academia VBHC	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/>
	Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input checked="" type="checkbox"/>
	Não <input type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/>
	Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/>
	Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/>
	Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/>
	Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/>
	Não <input checked="" type="checkbox"/>

8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você*, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta. – Elaboração de pareceres técnico-científicos.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano). – Fevereiro/2022-junho/2023.
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Sim, valor monetário.

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

17/07/2023

DocuSigned by:

 644986245F9C4AB...

Assinatura

Nome: Caíque Lopes Dias	
Instituição: AstraZeneca	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste	Sim <input type="checkbox"/>

documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta. – Sou funcionário (a) da empresa AstraZeneca do Brasil, detentor de registro e demandante da tecnologia.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

17/07/2023

DocuSigned by:

 9DA955CF11A4459...

Assinatura

Nome: Mariana Hiromi Massaoka	
Instituição: AstraZeneca	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input checked="" type="checkbox"/>
	Não <input type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/>
	Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/>
	Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/>
	Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/>
	Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/>
	Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/>
	Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de	Sim <input type="checkbox"/>
	Não <input checked="" type="checkbox"/>

profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta. - Sou funcionário (a) da empresa AstraZeneca do Brasil, detentor de registro e demandante da tecnologia.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

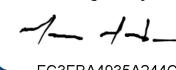
Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

17/07/2023

DocuSigned by:



FC3FBA4935A244C

Assinatura

Nome: Pâmela Santana	
Instituição: AstraZeneca	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro	Sim <input type="checkbox"/>

conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	<input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta. - Sou funcionário (a) da empresa AstraZeneca do Brasil, detentor de registro e demandante da tecnologia.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).

- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

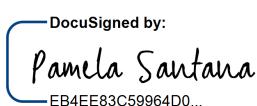
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

17/07/2023

DocuSigned by:

Pamela Santana
EB4EE83C59964D0...

Assinatura

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.



São Paulo, 05 de dezembro de 2022.

Posicionamento SBOC

Incorporação de Durvalumabe de Consolidação após Quimiorradiação para Pacientes com Câncer de Pulmão de Não-Pequeñas Células em estágio III Irressecável

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) reitera seu compromisso com a promoção do avanço da oncologia no Brasil ao apresentar sua contribuição para incorporação de durvalumabe de consolidação após quimiorradiação para pacientes com câncer de pulmão de não-pequeñas células em estágio III irressecável. A participação da SBOC é transparente e idônea, valendo destacar que o teor de sua contribuição foi elaborado exclusivamente por especialistas internos, cuja atuação esteve em consonância o Código de Ética e Conduta da entidade.

O câncer de pulmão é terceira neoplasia com maior incidência no Brasil, sendo aquela com maior mortalidade.¹ A doença é dividida em câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), sendo o segundo responsável por 80 a 85% dos casos. As chances de cura da doença são sempre maiores nos estágios mais precoces, porém, devido à manifestação oligo e até assintomática em estágios iniciais, na maioria dos casos a doença é diagnosticada já avançada. No Brasil, aproximadamente 90% dos casos são diagnosticados em estágio metastático, quando a doença não pode ser curada e pacientes são tratados paliativamente.²

A doença localmente avançada em estágio III representa o último estágio de doença na qual é possível curar o paciente com CPNPC, evitando assim, a evolução da doença associada a enorme prejuízo de sobrevida global e qualidade de vida. O tratamento padrão adotado para CPNPC estágio III irressecável é a quimioradioterapia (QRT) seguida de monitoramento até a progressão da doença. Este é o tratamento padrão preconizado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde, datado de 2014.³ Esta abordagem de quimiorradiação seguida de monitoramento não permite controles satisfatórios da doença local ou a distância, levando os pacientes a progredirem em 5-6 meses.⁴

Múltiplas tentativas foram feitas para buscar melhores desfechos e taxas de cura para pacientes no estágio III irressecável, como por exemplo aumento das dosagens de radioterapia e tratamento com quimioterapia de consolidação, após a QRT; no entanto, estas tentativas foram frustras, e por mais de 20 anos, não houve avanços significativos para estes pacientes.⁶⁻⁷ Em 2017, o estudo PACIFIC introduziu durvalumabe de consolidação após QRT por 12 meses para pacientes que não



progrediram após a QRT. Durvalumabe é um anticorpo monoclonal anti-PD-L1 do tipo IgG1, inibidor da via PD-L1/PD-1-CD80; a utilização deste anticorpo após a QRT mantém o sistema imune do paciente ativado e competente para combater células tumorais remanescentes após tratamento definitivo.^{8,9} Apesar de outras imunoterapias estarem aprovadas no Brasil para outras indicações (ex.: nivolumabe, pembrolizumabe e atezolizumabe), apenas durvalumabe foi avaliado em estudo de fase III e é a única imunoterapia aprovada para esta indicação no Brasil e no mundo.¹⁰

O estudo PACIFIC completou recentemente 5 anos de acompanhamento; durvalumabe de consolidação, por 12 meses, reduziu o risco de progressão da doença e aumentou a sobrevida dos pacientes, sem prejuízos à qualidade de vida. Em 5 anos, 33% dos pacientes ainda não haviam progredido (vs. 19% no braço controle) e 43% ainda estavam vivos (vs. 33%). Desta forma, destacamos que o tratamento com durvalumabe, por um tempo finito de 12 meses, aumenta as taxas de cura da doença, com perfil de segurança tolerável e sem prejuízo à qualidade de vida do paciente com CPNPC em estágio III irressecável.^{11,12}

A partir destes resultados, durvalumabe recebeu aprovação da Anvisa em 2018, bem como de outras autoridades regulatórias em mais de 100 países. Adicionalmente, é uma abordagem terapêutica reconhecida e recomendada por sociedades médicas como ASCO, ESMO, NCCN e SBOC.¹³⁻¹⁶

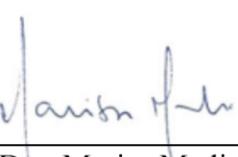
Face ao exposto, a SBOC defende a incorporação de durvalumabe de consolidação por 12 meses pela Conitec para um grupo de pacientes específico com CPNPC em estágio III irressecável, que não apresentam progressão de doença após QRT. A incorporação desta tecnologia impacta consideravelmente no prognóstico dos pacientes, aumentando suas chances de cura, e evitando, portanto, o avanço sistêmico da doença.

Referências Bibliográficas

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de câncer de pulmão no Brasil n.d. <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> (accessed May 25, 2022).
2. Coelho JC, de Souza Carvalho G, Chaves F, de Marchi P, de Castro Jr G, Baldotto C, et al. Non-Small-Cell Lung Cancer With CNS Metastasis: Disparities From a Real-World Analysis (GBOT-LACOG 0417). *JCO Glob Oncol* 2022. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00333>.
3. Ministério da Saúde. Portaria no 957, de 26 de setembro de 2014 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão 2014.
4. Ferreira CG, Abadi MD, de Mendonça Batista P, Serra FB, Peixoto RB, Okumura LM, et al. Demographic and Clinical Outcomes of Brazilian Patients With Stage III or IV Non-Small-Cell Lung

Cancer: Real-World Evidence Study on the Basis of Deterministic Linkage Approach. *JCO Glob Oncol* 2021;1454–61. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00228>.

5. Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, et al. Is Consolidation Chemotherapy after Concurrent Chemo-Radiotherapy Beneficial for Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?: A Pooled Analysis of the Literature. *Journal of Thoracic Oncology* 2013;8:1181–9. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182988348>.
6. Skrzypski M, Jassem J. Consolidation systemic treatment after radiochemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2018;66:114–21. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.04.001>.
7. Bradley J., Hu C., Komaki, R. et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Mar 1;38(7):706-714.
8. Stewart R, Morrow M, Hammond SA, Mulgrew K, Marcus D, Poon E, et al. Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer Immunol Res* 2015;3:1052–62. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0191>.
9. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev* 2017;54:58–67. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.01.007>.
10. Imfinzi® (durvalumab) [bula]. AstraZeneca do Brasil 2018.
11. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine* 2018;379:2342–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>.
12. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares LG, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:8511–8511. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511.
13. Daly, M.; Singh, N.; Ismaila N. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1356-1384. doi: 10.1200/JCO.21.02528.
14. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017;28:iv1–21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>.
15. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2022;20:497–530. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0025>.
16. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos - CPNPC: doença localizada e localmente avançada 2022. <https://sboc.org.br/images/03.-Diretrizes-SBOC-2022---Pulmo-NSCLC-localizado-v14-FINAL.pdf>



Dra. Marisa Madi

Diretora executiva da SBOC



São Paulo, 01 de março de 2023

Carta de Apoio à Incorporação de Durvalumabe de Consolidação após Quimiorradiação para Pacientes com Câncer de Pulmão de Não-Pequenas Células em estágio III inelegíveis à ressecção cirúrgica

Segundo Estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) de 2023, o câncer de pulmão é terceira neoplasia com maior incidência entre homens, e a quarta entre as mulheres, além de ser o tipo de neoplasia com maior mortalidade associada [1]. A doença é dividida em câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), sendo o segundo responsável por 80 a 85% dos casos. As chances de cura da doença são sempre maiores nos estágios mais precoces, porém, devido à manifestação oligo e até assintomática em estágios iniciais, na maioria dos casos a doença é diagnosticada já avançada. No Brasil, aproximadamente 90% dos casos são diagnosticados em estágio metastático, quando a doença não pode ser curada e pacientes são tratados paliativamente [2].

A doença localmente avançada em estágio III é geralmente abordada de forma multimodal, com ou sem cirurgia, sendo o cirurgião torácico o especialista qualificado para declarar se a doença é operável ou não. O estágio III representa o último estágio de doença na qual é possível curar o paciente com CPNPC, evitando assim, a evolução da doença associada a enorme prejuízo de sobrevida global e qualidade de vida. Caso a doença seja considerada irressecável, o tratamento padrão adotado é a quimioradioterapia (QRT) seguida de monitoramento até a progressão da doença. Este é o tratamento padrão preconizado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde, datado de 2014 [3]. Esta abordagem de quimiorradiação seguida de monitoramento não permite controles satisfatórios da doença local ou a distância, levando os pacientes a progredirem em cerca de 5-6 meses [4].

Múltiplas tentativas foram feitas para buscar melhores desfechos e taxas de cura para pacientes no estágio III irressecável, como por exemplo aumento das dosagens de radioterapia e tratamento com quimioterapia de consolidação, após a QRT; no entanto, estas tentativas foram frustras, e por mais de 20 anos, não houve avanços significativos para estes pacientes [5,6,7]. Em 2017, o estudo PACIFIC introduziu a imunoterapia (Durvalumabe), de consolidação após QRT por 12 meses para pacientes que não progrediram após a QRT. Durvalumabe é um anticorpo monoclonal anti-PD-L1 do tipo IgG1, inibidor da via PD-L1 /PD-1-CD80; a utilização deste anticorpo após a QRT

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA TORÁCICA

CNPJ: 02.398.248/0001-88

Avenida Paulista, 2073 – Horsa 1 – cj 518 – São Paulo - SP
Cep: 01311-300 – Fones: (11) 3253-0202 / 3266-4109 – E-mail: secretaria@sbct.org.br



mantém o sistema imune do paciente ativado e competente para combater células tumorais remanescentes após tratamento definitivo [8,9]. PACIFIC é o único estudo de Fase III aprovado para este cenário no Brasil e no mundo [10].

O estudo PACIFIC completou recentemente 5 anos de acompanhamento; durvalumabe de consolidação, por 12 meses, reduziu o risco de progressão da doença e aumentou a sobrevida dos pacientes, sem prejuízos à qualidade de vida. Em 5 anos, 33% dos pacientes ainda não haviam progredido (vs. 19% no braço controle) e 43% ainda estavam vivos (vs. 33%). Desta forma, enfatizamos que o tratamento com durvalumabe, por um tempo finito de 12 meses, aumenta as taxas de controle da doença, com perfil de segurança tolerável e sem prejuízo à qualidade de vida do paciente com CPNPC em estágio III irressecável [11,12].

A partir destes resultados, durvalumabe recebeu aprovação da ANVISA em 2018, bem como de outras autoridades regulatórias em mais de 100 países. Adicionalmente, é uma abordagem terapêutica reconhecida e recomendada por Sociedades Médicas como ASCO, ESMO, NCCN e SBOC. [13,14,15,16]

Face ao exposto, a Sociedade Brasileira de Cirurgia torácica (SBCT) apoia a incorporação desta tecnologia de consolidação por 12 meses pela CONITEC para um grupo de pacientes específico com CPNPC em estágio III irressecável, que não apresentam progressão de doença após QRT. Trata-se de um tratamento de consolidação com potencial curativo para aqueles pacientes inelegíveis à cirurgia, permitindo assim maiores chances de cura da doença quando comparado à quimiorradiação isolada, sem consolidação com imunoterapia. A incorporação desta tecnologia impacta consideravelmente no prognóstico dos pacientes, aumentando suas chances de cura, e evitando, portanto, o avanço sistêmico da doença.

Referências Bibliográficas

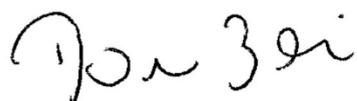
- [1] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de câncer de pulmão no Brasil n.d. <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> (accessed May 25, 2022).
- [2] Coelho JC, de Souza Carvalho G, Chaves F, de Marchi P, de Castro Jr G, Baldotto C, et al. Non-Small-Cell Lung Cancer With CNS Metastasis: Disparities From a Real-World Analysis (GBOT-LACOG 0417). *JCO Glob Oncol* 2022. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00333>.



- [3] Ministério da Saúde. Portaria no 957, de 26 de setembro de 2014 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão 2014.
- [4] Ferreira CG, Abadi MD, de Mendonça Batista P, Serra FB, Peixoto RB, Okumura LM, et al. Demographic and Clinical Outcomes of Brazilian Patients With Stage III or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: Real-World Evidence Study on the Basis of Deterministic Linkage Approach. *JCO Glob Oncol* 2021;14:54–61. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00228>.
- [5] Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, et al. Is Consolidation Chemotherapy after Concurrent Chemo-Radiotherapy Beneficial for Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?: A Pooled Analysis of the Literature. *Journal of Thoracic Oncology* 2013;8:1181–9. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182988348>
- [6] Skrzypski M, Jassem J. Consolidation systemic treatment after radiochemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2018;66:114–21. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.04.001>.
- [7] Bradley, J. , Hu C., Komaki, R. et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Mar 1;38(7):706-714.
- [8] Stewart R, Morrow M, Hammond SA, Mulgrew K, Marcus D, Poon E, et al. Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer Immunol Res* 2015;3:1052–62. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0191>.
- [9] Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev* 2017;54:58–67. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.01.007>.
- [10] Imfinzi (durvalumab) [bula]. AstraZeneca do Brasil 2018.
- [11] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine* 2018;379:2342–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>.
- [12] Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares LG, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:8511–8511. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511
- [13] Daly, M.; Singh, N.; Ismaila N. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1356-1384. doi: 10.1200/JCO.21.02528.



- [14] Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017;28:iv1-21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
- [15] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2022;20:497-530. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0025>.
- [16] Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos - CPNPC: doença localizada e localmente avançada 2021.



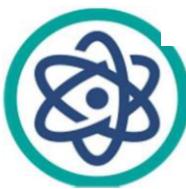
Dr Daniel Oliveira Bonomi

Diretor Científico da SBCT

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA TORÁCICA

CNPJ: 02.398.248/0001-88

Avenida Paulista, 2073 – Horsa 1 – cj 518 – São Paulo - SP
 Cep: 01311-300 – Fones: (11) 3253-0202 / 3266-4109 – E-mail: secretaria@sbct.org.br



Ofício SBRT 0020/2023

São Paulo, 16 de junho de 2023.

POSICIONAMENTO SBRT

Incorporação de Durvalumabe de Consolidação após Quimiorradiação para Pacientes com Câncer de Pulmão de Não-Pequenas Células em estágio III Irressecável

A Sociedade Brasileira de Radioterapia – SBRT reitera seu compromisso com a promoção do avanço da oncologia no Brasil e formaliza que apoia a incorporação de durvalumabe de consolidação por 12 meses pela CONITEC para um grupo de pacientes específico com CPNPC em estágio III irressecável, que não apresentam progressão de doença após QRT, conforme sugerido pelo Grupo de Trabalho da SBOC.

A incorporação desta tecnologia impacta consideravelmente no prognóstico dos pacientes, aumentando suas chances de cura, e evitando, portanto, o avanço sistêmico da doença.



Marcus Simões Castilho
Presidente



Brasília, 3 de abril de 2023

A Sociedade Ibero-Latino-Americana de Terapia Radiante Oncologica (ALATRO - www.alatro.org) tem, entre os seus objetivos, fomentar o tratamento do cancer nos países membros através, fundamentalmente, de difusão de conhecimento, através de Congressos, mini-meetings, Webnares e publicações científicas, sempre presando pela mais sólida evidencia científica associada à responsabilidade orçamentária, nunca olvidando a necessidade de manutenção de um sistema de saúde universal, integral e equânime, para que seja sustentável e justo, passo fundamental no alcance daquilo que o constituinte brasileiro, em 1988, descreveu no artigo 193 da Constituição Federativa do Brasil(1).

PRESIDENTE

Dr. Marcos Santos
(Brasil)

VICEPRESIDENTE

Dr. Alberto Lachos Davila
(Peru)

SECRETARIA

Dra. Adriana Zableh Solano
(Colombia)

TESORERO

Dr. Jose Solis Campos (Chile)

VOCALES:

Zona Norte

Dr. Jesus Armando Felix Leyva
(México)

Zona Sur

Dr. Victor Bourel (Argentina)

Zona Central

Dra. Lijia Avilés (Bolivia)

Zona Centro América

Dr. Victor Caceres (El Salvador)

Zona Ibérica

Dra. Angeles Rovirosa
(España)

Segundo o eminente sanitaria italiano Giovane Berlinguer, falecido no início do ano de 2015, historicamente, a mesma sociedade que cria as doenças, as distribui desigualmente entre os homens e permite que eles as tratem na proporção direta de suas riquezas materiais, mas na medida inversa às suas próprias necessidades de saúde(2). Equidade em saúde implica, então, no ideal de que cada pessoa tenha a mesma oportunidade de obter seu máximo potencial e, mais pragmaticamente, que ninguém esteja em desvantagem no alcance deste potencial, se isto for viável. A expressão ativa da equidade em saúde é promover a diminuição das brechas nos indicadores de saúde que diferenciam grupos sociais através da ação de determinantes sociais, econômicos, tecnológicos e culturais. Que afetam preferencialmente os grupos mais desfavorecidos(3).

Universalidade, na mesma direção, significa que todas as pessoas devem ter acesso aos cuidados médicos, independentemente de suas condições financeiras. Para tanto, segundo a OMS, o sistema de saúde deve(4):

- Ser eficiente para atingir as prioridades definidas.



- Informar e encorajar as pessoas a manterem-se, na medida do possível, saudáveis.
- Ser capacitado para o diagnóstico precoce, para tratamentos complexos e na ajuda a pacientes em sua reabilitação.
- Ser economicamente viável.
- Ser composto por uma equipe de profissionais bem treinada e motivada, para que os serviços oferecidos atinjam a necessidade da população atendida.

A integralidade, por fim, é concebida como um conjunto articulado de ações e serviços de saúde, preventivos e curativos, individuais ou coletivos, em cada caso, nos níveis de complexidade do sistema. E deve considerar a pessoa como um todo, atendendo a todas as suas necessidades. A integralidade é um atributo do sistema de atenção. Um modelo integral é aquele que dispõe de estabelecimentos, unidades de prestação de serviços, pessoal capacitado e recursos necessários à produção de ações de saúde. Que vão desde ações inespecíficas em grupos populacionais definidos, até ações específicas de vigilância ambiental, sanitária e epidemiológica, dirigidas ao controle de riscos e danos, além de ações de assistência e recuperação de indivíduos enfermos. Para tanto, é de fundamental importância a integração entre as ações de promoção à saúde, prevenção de doenças, tratamento e reabilitação(5).

VOCALES:

Zona Norte

Dr. Jesus Armando Felix Leyva
(México)

Zona Sur

Dr. Victor Bourel (Argentina)

Zona Central

Dra. Lijia Avilés (Bolivia)

Zona Centro América

Dr. Victor Caceres (El Salvador)

Zona Ibérica

Dra. Ángeles Rovirosa
(España)

Especificamente no tocante ao tratamento da neoplasia de pulmão de não-pequenas células, observou-se, recentemente, através da adição da imunoterapia após o tratamento concomitante de radioterapia e quimioterapia em pacientes com tumores em estádio III, uma melhora relevante, como há muito não se via, da sobrevida global destes pacientes(6). Esta combinação confirma a lógica da necessidade da aplicação da radioterapia com o objetivo de estimular o sistema imune e, em seguida, aplicar a imunoterapia objetivando combater as estratégias desenvolvidas pelo tumor para sobreviver ao ataque deste sistema(7, 8). Confirma-se a importância de uma radioterapia feita



segundo os melhores preceitos da boa prática médica e o início do tratamento com imunoterapia no momento adequado, uma vez que observou-se piora importante dos resultados quando o tratamento com imunoterapia não se inicia no tempo adequado(6).

Vivemos, no final do século XX e início do século XXI, uma importante mudança no paradigma do tratamento do câncer. Atingido o limite das terapias citotóxicas e suas combinações, assistimos o desenvolvimento das terapias alvo e das imunoterapias, chegando a resultados até pouco tempo antes inimagináveis. Assistimos, também, um relevante aumento do custo dos tratamentos e, para manutenção do acesso à saúde nos sistemas públicos, assim como para manutenção da saúde financeira dos seguros de saúde privados, fomos obrigados a fazer escolhas, a priorizar, cada vez mais, a eficiência, para além da eficácia e efetividade.

PRESIDENTE

Dr. Marcos Santos
(Brasil)

VICEPRESIDENTE

Dr. Alberto Lachos Davila
(Peru)

SECRETARIA

Dra. Adriana Zableh Solano
(Colombia)

TESORERO

Dr. Jose Solis Campos (Chile)

VOCALES:

Zona Norte

Dr. Jesus Armando Felix Leyva
(México)

Zona Sur

Dr. Victor Bourel (Argentina)

Zona Central

Dra. Lijia Avilés (Bolivia)

Zona Centro América

Dr. Victor Caceres (El Salvador)

Zona Ibérica

Dra. Angeles Rovirosa
(España)

Uma importante resposta frente a esse desafio é, sem dúvida, a implementação de protocolos e linhas de cuidado centradas no paciente, ou seja, em monitorização de desfechos clínicos (tempo de sobrevida sem progressão) e econômicos (custo por tempo sem progressão). Os custos apenas das terapias medicamentosas não refletem a jornada dos pacientes e seus múltiplos desfechos ao longo dessa trajetória, tais quais: admissão por toxicidade ao tratamento ou progressão do câncer, entre outros. É necessário um olhar do ciclo completo do cuidado, do potencial de prevenção até mesmo à escolha de terapias que reduzirão custos relacionados a desfechos clínicos.

Desta forma, ALATRO vem, então, dar o seu apoio à incorporação do durvalumabe de consolidação por 12 meses pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), por entender que representa um importante avanço para os pacientes acometidos por esta neoplasia. Que já é, no Brasil, a 3^a mais prevalente, mas que, a nível mundial, é a que apresenta maior



mortalidade. Importantes medidas são necessárias, então, neste sentido(9, 10).

Referências:

1. Vilaça DSS, Rey Filho M. A saúde para além do Artigo 196 da Constituição de 1988. Coletânea direito à saúde: institucionalização2018. p. 56-67.
2. Berlinguer G, Teixeira S, Campos G. Reforma Sanitária - Itália e Brasil. São Paulo: Hucitec; 1988.
3. Montoya C, Barilari E. Medición de la inequidad en la situación y atención de salud: el ejemplo del Chile. Rev Chil Salud Publica. 1998;2: 122-8.
4. WHO. What is universal health coverage? 2014.
5. Teixeira C. Os princípios do sistema unico de saúde. Texto de apoio elaborado para subsidiar o debate nas Conferências Municipal e Estadual de Saúde [Internet]. 2012 abril 12. Available from: http://www.saude.ba.gov.br/pdf/OS_PRINCIPIOS_DO_SUS.pdf.
6. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(12):1301.
7. Cushman TR, Gomez D, Kumar R, Likacheva A, Chang JY, Cadena AP, et al. Combining radiation plus immunotherapy to improve systemic immune response. Journal of thoracic disease. 2018;10(Suppl 3):S468.
8. Yu S, Wang Y, He P, Shao B, Liu F, Xiang Z, et al. Effective Combinations of Immunotherapy and Radiotherapy for Cancer Treatment. Front Oncol. 2022;12:809304.
9. Inca. Incidência de Cancer no Brasil 2020-2022 2021 [updated 2021-09-08. Available from: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/incidencia>.
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.

Marcos Dos Santos
Presidente ALATRO
presidencia@alatro.org

Goiânia, 07 de março de 2023

À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC

O câncer de pulmão é uma das doenças mais prevalentes e letais em todo mundo. No Brasil é o 3º mais incidente em homens e o 4º em mulheres, porém é o mais letal dentre todas as neoplasias, independente do sexo do paciente. Cerca de 80% dos casos de câncer de pulmão são do tipo não pequenas células (CPNPC) e tem sua histologia predominante os carcinomas do tipo células escamosas e adenocarcinoma.

A estatística do Setor de Oncologia Torácica do Hospital de Câncer Araújo Jorge, convergentes com dados de literatura mundial, revela que cerca de 90% das neoplasias de pulmão admitidas são estadio III e IV, destes, cerca de 30% são estadio III, em sua grande maioria irrессecáveis.

Considerando o cenário brasileiro em curto e médio prazo, não há perspectiva para a implementação do rastreamento em câncer de pulmão, aumento do número de diagnóstico de casos iniciais, e consequentemente a sobrevida global. O tratamento do CPNPC, em estágios avançados e metastáticos, tem sido revolucionado com drogas inovadoras, que combinado ou não com métodos de tratamento locorregional (cirurgia e radioterapia) tem aumentado as sobrevidas livre de recidiva e global.

Nos casos de doença localmente avançada e irrессecável o tratamento se baseia em radioterapia (RT) seguida ou concomitantemente à quimioterapia (QT), com ganhos de sobrevida média variando entre 30 a 25% em 5 anos. A adição do durvalumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia a ligação entre o PD-L1 (programmed death-ligand) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral, após o tratamento com QT e RT apresentou prolonga a SG (43% vivos pós 5 anos) e diminui o risco de metástase à distância em 41%, sem prejuízo a qualidade de vida dos pacientes e com perfil de toxicidade tolerável.

O acesso aos inibidores de checkpoint (imunoterapia) é um avanço no tratamento dos pacientes com CPNPC e já atendem aos pacientes usuários dos planos de saúde. Permitir que os usuários do sistema único de saúde (SUS) tenham acesso a esse tratamento, com intenção curativa, é antecipar uma série de mudanças de paradigmas nos protocolos de tratamento para câncer de pulmão que, felizmente, estão aumentando a sobrevida dos pacientes consideravelmente.



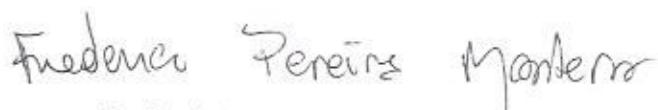
ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER EM GOIÁS

(62) 3878-7000 | 3243-7000
Rua 239, nº 206, St. Universitário
Goiânia - Goiás - Brasil - CEP 74.605-070
www.accg.org.br

Bibliografia:

- Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet].
- Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão [Internet].
- National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. 2022.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-1929.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379:2342-2350.
- Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, Cho BC, Planchard D, Paz-Ares L, Faivre-Finn C, Vansteenkiste JF, Spigel DR, Wadsworth C, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M, Antonia SJ. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol*. 2020 Feb;15(2):288-293.
- Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1637-1642

Atenciosamente,



Dr. Frederico Pereira Monteiro
Cirurgião Oncológico – CRM/GO 13519
Chefe do Setor de Oncologia Torácica
Hospital de Câncer Araújo Jorge

Dr. Frederico Pereira Monteiro
Cirurgião Oncólogo – CRM/GO 13519
HOSPITAL ARAÚJO JORGE
Av. Presidente Dutra, 1000 – Centro
Goiânia – GO – 74010-150



ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER EM GOIÁS

(62) 3878-7000 | 3243-7000
Rua 239, nº 206, St. Universitário
Goiânia - Goiás - Brasil - CEP 74.605-070
www.accg.org.br



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO HOSPITALAR NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL FEDERAL DO ANDARAÍ

RIO DE JANEIRO, 05 DE ABRIL DE 2023

CARTA DE ENDOSSO Á PROPOSTA DE APROVAÇÃO DE DURVALUMABE PELA CONITEC

ATRAVÉS DESTA, O SERVIÇO DE ONCOHEMATOLOGIA DESTA UNIDADE VEM REFERENDAR A INCLUSÃO DO IMUNOBIOLÓGICO DURVALUMABE NO TRATAMENTO DOS PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CELULAS, ESTÁDIO II, IRRESSECÁVEL, CUJA DOENÇA NÃO PROGREDIU APÓS A TERAPIA DE IRRADIAÇÃO E QUIMIOTERAPIA A BASE DE PLATINANTES, CONFORME RESULTADOS DO ESTUDO CLÍNICO PACIFIC APRESENTADO EM 2017.

RESSALTAMOS QUE ESSA PATOLOGIA É UMA DAS MAIS PREVALENTES E A PRIMEIRA CAUSA DE MORTE POR CÂNCER EM NOSSO PAÍS.

ATENCIOSAMENTE,

Dra. Cátia Helena de Paiva Fernandes
CRM-RJ 5245649-7

DR. CÁTIA HELENA DE PAIVA FERNANDES

ONCOLOGISTA CLÍNICO

CRM-RJ 5245649-7



Campo Grande/MS, 06 de abril de 2023.

À

CONITEC

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

Assunto – incorporação de novas tecnologias

Prezado (a),

O Hospital de Câncer de Campo Grande (HCAA) é uma instituição filantrópica, fundado em 1995, que tem como objetivo principal o diagnóstico e tratamento do câncer de pacientes do sistema único de saúde (SUS) do estado do Mato Grosso do Sul. Atualmente, o HCAA é o hospital referência no atendimento oncológico do nosso estado, realizando uma média de 1200 tratamentos de quimioterapia e 250 cirurgias oncológicas mês.

Acreditamos que o acesso a medicamentos inovadores, para usuários do SUS, pode fazer uma grande diferença na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes e através deste documento reforçamos a importância da incorporação de medicamentos inibidores de PDL-1 para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células.

Atualmente, cerca de um terço dos pacientes com CPNPC são diagnosticados no estádio III. O tratamento padrão no SUS com quimioterapia à base de platina concomitante à radioterapia proporciona uma mediana de sobrevida livre de progressão de apenas oito meses e somente 15% em 5 anos.

O tratamento padrão para pacientes CPNP localmente avançada foi modificado com a incorporação da imunoterapia ao tradicional esquema, demonstrando que mais da metade desses pacientes permanecem vivos em 3 anos, com um benefício de cerca de 30% de sobrevida global (SG) quando comparado com o grupo controle.

O HCAA acredita na robustez dos estudos que demonstraram um aumento significativo da sobrevida global e reforçamos nosso posicionamento frente ao acesso dessa tecnologia para usuários do SUS, pois entendemos ser um grande avanço no tratamento dos nossos pacientes.

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Gustavo Mendes Medeiros".

Dr. Gustavo Mendes Medeiros

Diretor Geral – Hospital de Câncer de Campo Grande.

Referências:

1. Antonia SJ, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017. 377(20): 1919-29.
2. Garassino M, et al. Early safety assessment of durvalumab after sCRT in patients with Stage III, unresectable NSCLC (PACIFIC-6). *European Lung Cancer Virtual Congress*. Abstract 78MO.
3. World Health Organization. The Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-factsheets.pdf>. 2020.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de câncer de pulmão no Brasil/ n.d. . <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> (accessed May 25, 2022). 2020.
5. Datta D, Lahiri B. Preoperative Evaluation of Patients Undergoing Lung Resection Surgerya. *Chest*. 2003 Jun;123(6):2096–103.
6. Rodriguez-Canalez J PCEWI. Lung Cancer. Reckamp KL, editor. Vol. 170. Cham: Springer International Publishing; 2016.



ERASTO GAERTNER

COMBATER O CÂNCER COM HUMANISMO, CIÉNCIA E AFETO

Curitiba, 16 de março de 2023.

Ref.: Carta de endosso à proposta de inclusão de durvalumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) no tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina.

Por meio desta carta o Hospital Erasto Gaertner endossa a proposta de inclusão de durvalumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) no tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina.

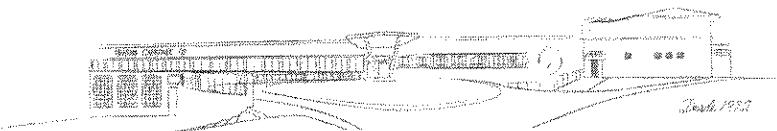
O câncer de pulmão é a terceira mais incidente no Brasil e a primeira em letalidade, sendo o diagnóstico tardio se reflete em uma alta taxa de mortalidade.

Conforme literatura cerca de 80% dos casos de CPNPC são diagnosticados tardivamente (estágio IV), sendo a doença metastática associada a menores porcentagens de sobrevida global (SG) em cinco anos, perda da qualidade de vida e aumento significativo de uso de recursos na saúde.

Destacamos que o tratamento efetivo do paciente no estágio III representa a última chance de cura da doença, e o tratamento padrão para pacientes em estágio III irressecável, é a terapia antineoplásica à base de platina associada à radioterapia, concomitante ou sequencial. Após a quimiorradiação os pacientes rotineiramente são submetidos à vigilância ativa, que consiste em observação e monitoramento, até a progressão da doença.

Estudos clínicos evidenciam que durvalumabe é um tratamento de consolidação para pacientes com CPNPC estágio III que comprovadamente prolonga a SG (43% vivos pós 5 anos), atrasa a progressão da doença (33% sem progressão em 5 anos) e diminui o risco de metástase à distância em 41%, sem prejuízo à qualidade de vida.

Durvalumabe recebeu parecer favorável para incorporação pelas principais agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), como as do Reino Unido (NICE) e Canadá (CADTH) e é recomendado pelas principais diretrizes clínicas internacionais e nacionais como tratamento de consolidação de pacientes com CPNPC estágio III submetidos à terapia curativa.



A experiência dos profissionais do Hospital Erasto Gaertner com durvalumabe provém do acompanhamento dos estudos clínicos relacionados, dos quais a instituição participou com inclusão de pacientes, e também do acompanhamento de pacientes atendidos via Sistema Suplementar de Saúde.

A disponibilização dessa terapia para paciente atendidos via SUS é um desafio que converge com o ideal da instituição de combater o câncer com humanismo, ciência e afeto e permanecemos dispostos a participar da construção de novas estratégias de combate ao câncer.

Referências:

Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, Lee CG, Cho EK, Lee KC, et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Aug;33(24):2660–6.

Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009 Aug;374(9687):379–86.

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 16;377(20):1919–29.

Astrazeneca do Brasil. Imfinzi (durvalumabe) [bula]. IMFINZI. 2022.

Aupérin A, le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 May 1;28(13):2181–90.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Imfinzi for Non-Small Cell Lung Cancer – Details 2019. <https://www.cadth.ca/imfinzi-non-small-cell-lung-cancer-details> (accessed May 25, 2022). 2019.





Cordeiro de Lima VC, Baldotto CS, Barrios CH, Sobrinho EM, Zukin M, Mathias C, et al. Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Concurrent Chemoradiation Followed or Not by Consolidation Chemotherapy: A Survival Analysis From a Brazilian Multicentric Cohort. *Journal of Global Oncology*. 2018 Dec;(4):1–11.

Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017 Apr;15(4):504–35.

Ferreira CG, Abadi MD, de Mendonça Batista P, Serra FB, Peixoto RB, Okumura LM, et al. Demographic and Clinical Outcomes of Brazilian Patients With Stage III or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: Real-World Evidence Study on the Basis of Deterministic Linkage Approach. *JCO Global Oncology*. 2021 Dec;(7):1454–61.

Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 May 10;38(14):1505–17.

Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015 Dec 17;1(1):15009.

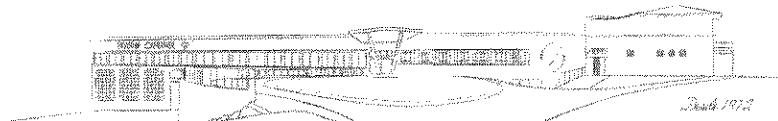
Hanna N. Current Standards and Clinical Trials in Systemic Therapy for Stage III Lung Cancer: What Is New? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2015 May;(35):e442–7.

Kordbacheh T, Honeychurch J, Blackhall F, Faivre-Finn C, Illidge T. Radiotherapy and anti-PD-1/PD-L1 combinations in lung cancer: building better translational research platforms. *Annals of*

McDonald FMMCGARFDCVDHAAMV den HPV CCEPSSL SIPBSLDWSAAMLNG. 79MO - PACIFIC-R: real-world characteristics of unresectable Stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(suppl 4):S737–47.

Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008 May;83(5):584–94.





National Cancer Institute (NIS). Understanding Cancer Prognosis. <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis#:~:text=If%20you%20remain%20in%20complete,first%205%20years%20after%20treatment.> (accessed Jun 15, 2022).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Durvalumab for maintenance treatment of unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation (CDF review of TA578). <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10894/documents>. 2022.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Durvalumab for treating locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta578/chapter/1-Recommendations>. (accessed May 25, 2022). 2019.

Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2016 Apr;45:139–62.

Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Annals of Oncology*. 2021 Dec;32(12):1637–42.

Rodriguez-Canalez J PCEWI. Lung Cancer. Reckamp KL, editor. Vol. 170. Cham: Springer International Publishing; 2016.

Scottish Medicines Consortium (SMC). Durvalumab (Imfinzi®) is accepted for use within NHSScotland. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-full-smc2156/> (accessed May 29, 2022). 2019.

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. <https://sboc.org.br/diretrizes-publicas/2022>. 2022.

Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in



Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2022 Apr 20;40(12):1301–11.

Wang Y, Zhang T, Huang Y, Li W, Zhao J, Yang Y, et al. Real-World Safety and Efficacy of Consolidation Durvalumab After Chemoradiation Therapy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2022 Apr;112(5):1154–64.


Dra. Angela Dasenbrock
Diretora Técnica
Hospital Erasto Gaertner


Dra. Angela Dasenbrock
Responsável Técnica
Hospital Erasto Gaertner


Adiano Rocha Lago
Superintendente
Hospital Erasto Gaertner

Liga Paranaense de Combate ao Câncer
Adiano Rocha Lago
Superintendente



Maceió , 09/05/2023

À CONITEC

REF- Incorporação do Durvalumabe de Consolidação após Quimiorradiação para Pacientes com Câncer de Pulmão de Não-Pequenas Células em estágio III Irressecável.

O câncer de pulmão é a 3^a neoplasia mais incidente no Brasil em homens e 4^a em mulheres, com 32.560 novos casos por ano de 2023 a 2025.

Mais de 16mil mortes ocorreram no Brasil em 2020 por essa neoplasia e a maioria dos casos foram classificados como Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC).

Cerca de 75% dos pacientes com CPNPC são irressecáveis e a maioria dos pacientes será diagnosticada no estágio metastático (IV) onde o cuidado é paliativo.

O tratamento efetivo do paciente no estágio III representa a última chance de cura da doença e o padrão para pacientes em estágio III irressecável era a quimioradioterapia (QRT) à base de platina, seguida vigilância ativa e monitoramento, o que promovia desfechos insatisfatórios (mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) de apenas 5-6 meses; taxa de sobrevida global (SG) em cinco anos de 15-30%).

O prognóstico dos pacientes com CPNPC geralmente é ruim, principalmente em pacientes no estágio IV.

A associação de Durvalumabe de consolidação pós QRT para pacientes com CPNPC estágio III prolonga a SG (43% vivos pós 5 anos) e diminui o risco de metástase à distância em 41%, sem prejuízo à qualidade de vida dos pacientes.

Andréa A. de Albuquerque Costa
Oncologista Clínica
CRM-AL 3853

Certificado de Conclusão

Identificação de envelope: 6A973AA51EB146D8B32C64AFC65F9009
 Assunto: Complete com a DocuSign: Dossiê PACIFIC 26-07-23 HD 3_MM.pdf
 Envelope fonte:
 Documentar páginas: 174
 Certificar páginas: 3
 Assinatura guiada: Ativado
 Selo com EnvelopeID (ID do envelope): Ativado
 Fuso horário: (UTC-03:00) Buenos Aires

Status: Concluído
 Remetente do envelope:
 Mariana Massaoka
 1800 Concord Pike FOC W2-575
 Wilmington, DE 19803
 mariana.massaoka@astrazeneca.com
 Endereço IP: 165.225.214.105

Rastreamento de registros

Status: Original
 28-jul-23 | 11:43
 Portador: Mariana Massaoka
 mariana.massaoka@astrazeneca.com

Local: DocuSign

Eventos do signatário

Caique
 caique.dias@astrazeneca.com
 Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta
 (Nenhuma)

Assinatura

DocuSigned by:

 9DA955CF11A4459...

Registro de hora e data

Enviado: 28-jul-23 | 12:09
 Visualizado: 28-jul-23 | 12:19
 Assinado: 28-jul-23 | 12:21

Adoção de assinatura: Estilo pré-selecionado
 Usando endereço IP: 165.225.214.103

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Aceito: 28-fev-23 | 17:37
 ID: dc8d9f69-b871-48da-b915-38568bd3084f

HENRIQUE DIEGOLI
 henrique.diegoli@gmail.com
 Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta
 (Nenhuma)

DocuSigned by:

 644986245F9C4AB...

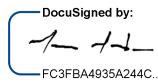
Enviado: 28-jul-23 | 12:09
 Visualizado: 28-jul-23 | 12:10
 Assinado: 28-jul-23 | 12:10

Adoção de assinatura: Desenhado no dispositivo
 Usando endereço IP: 189.27.182.247

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Aceito: 28-jul-23 | 12:10
 ID: d6e7173e-74e2-4f80-a203-d7427ff18058

MARIANA MASSAOKA
 mariana.massaoka@astrazeneca.com
 Market Access Manager
 NEW - AZ-BRA-Speaker Contracts-PROD
 Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta
 (Nenhuma)

DocuSigned by:

 FC3FBA4935A244C...

Enviado: 28-jul-23 | 12:09
 Visualizado: 28-jul-23 | 12:09
 Assinado: 28-jul-23 | 12:09

Adoção de assinatura: Desenhado no dispositivo
 Usando endereço IP: 165.225.214.105

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Aceito: 29-mar-21 | 16:48
 ID: 009c973a-8089-404e-b8be-01418e356073

Pamela Santana
 pamela.santana@astrazeneca.com
 Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta
 (Nenhuma)

DocuSigned by:

 EB4EE83C59964D0...

Enviado: 28-jul-23 | 12:09
 Visualizado: 28-jul-23 | 12:26
 Assinado: 28-jul-23 | 12:28

Adoção de assinatura: Estilo pré-selecionado
 Usando endereço IP: 165.225.214.106

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Aceito: 05-jun-23 | 11:18
 ID: 3ae3108e-267c-47ee-b439-bb68d00304e6

Eventos do signatário presencial	Assinatura	Registro de hora e data
Eventos de entrega do editor	Status	Registro de hora e data
Evento de entrega do agente	Status	Registro de hora e data
Eventos de entrega intermediários	Status	Registro de hora e data
Eventos de entrega certificados	Status	Registro de hora e data
Eventos de cópia	Status	Registro de hora e data
Eventos com testemunhas	Assinatura	Registro de hora e data
Eventos do tabelião	Assinatura	Registro de hora e data
Eventos de resumo do envelope	Status	Carimbo de data/hora
Envelope enviado	Com hash/criptografado	28-jul-23 12:09
Entrega certificada	Segurança verificada	28-jul-23 12:26
Assinatura concluída	Segurança verificada	28-jul-23 12:28
Concluído	Segurança verificada	28-jul-23 12:28
Eventos de pagamento	Status	Carimbo de data/hora
Termos de Assinatura e Registro Eletrônico		

I hereby consent to that AstraZeneca Worldwide <https://www.astrazeneca.com> may disclose personal information such as; full name, email address, and any other information you may supply on the electronic form to AstraZeneca affiliates and third party service providers throughout the world in relation to the handling and administration of the Electronic Signature Service solution. This consent relates to any electronic records or signatures associated with the electronic contract.

AstraZeneca and the third party administering this service store and process personal information that AstraZeneca collects from you for the purposes of operating the Electronic Signature Service solution.

This also applies after termination of the Agreement. Processing of your personal information will be done in accordance with applicable law.

You may request access to your personal data and withdraw agreement to this processing at any time by contacting us in writing at docsign-support@astrazeneca.com.

Personal details and electronic signatures of signatories contained in contracts cannot be removed once the contract has been executed and will remain part of such contracts until these are destroyed in accordance with applicable law and AstraZeneca internal data retention policies.