



Brasília, DF | Novembro de 2023

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº

**Durvalumabe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP) estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina**

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - NATS/HBDF

Keyla Caroline de Almeida

Larissa Ferreira

Juliana Girardi

Marcela Medeiros de Freitas

Everton Macêdo

### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -

CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Karine Medeiros Amaral

Tháís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

### **Perspectiva do paciente**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

### **Revisão**

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

## FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Taxas de incidência e mortalidade de câncer de pulmão em 2020 em indivíduos do sexo masculino na população mundial, com exclusão de dados de câncer de pele não melanoma.....                                | 14 |
| Figura 2. Taxas de incidência e mortalidade de câncer de pulmão em 2020 em indivíduos do sexo feminino na população mundial, com exclusão de dados de câncer de pele não melanoma.....                                 | 14 |
| Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante .....  | 23 |
| Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.....   | 24 |
| Figura 5. Sobrevida global atualizada (revisão central independente e cega) na população com intenção de tratar. ....  | 29 |
| Figura 6. Sobrevida global atualizada pelo status de expressão do tumor PD-L1.....   | 31 |
| Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes com idade (A) $\geq 70$ anos e (B) $< 70$ anos com base na população com intenção de tratar .....  | 32 |
| Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global.....  | 33 |
| Figura 9. Sobrevida livre de progressão atualizada (revisão central independente e cega) na população com intenção de tratar. ....   | 35 |
| Figura 10. Sobrevida livre de progressão por status de expressão tumoral PD-L1 (população com intenção de tratar)....  | 37 |
| Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (revisão central independente cega) em pacientes com idade (A) $\geq 70$ anos e (B) $< 70$ anos com base na população com intenção de tratar..... | 39 |
| Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão em 30 meses. As marcas indicam dados censurados e as linhas verticais tracejadas indicam os tempos das análises de referência da PFS. ....        | 40 |
| Figura 13. Tempo até a morte ou metástase distante atualizado (revisão central independente cega) na população com intenção de tratar.....   | 41 |
| Figura 14. Mudanças entre a linha de base e a semana 48 do estudo clínico PACIFIC, relacionadas ao estado de saúde global ou qualidade de vida dos pacientes.....  | 44 |
| Figura 15. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados. ....  | 51 |
| Figura 16. Estrutura do modelo de Semi-Markov proposto pelo demandante. ....   | 55 |
| Figura 17. Gráfico de Tornado da análise determinística do modelo econômico proposto pelo demandante. ....   | 65 |
| Figura 18. Gráfico de dispersão com iterações da análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante. ....   | 66 |
| Figura 19. Curva de aceitabilidade da análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante.....   | 66 |
| Figura 20. Resultado da análise de sensibilidade determinística de impacto orçamentário proposta pelo demandante. .  | 71 |

## QUADROS

|  |    |
|--|----|
| Quadro 1. Estadiamento do CPCNP, IASLC, 8ª edição. ....  | 15 |
| Quadro 2. Estadiamento de câncer de pulmão por grupos. ....  | 16 |
| Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....  | 19 |
| Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante. ....   | 21 |
| Quadro 5. Pergunta PICOS (População, Intervenção, Comparação, "Outcomes" [desfechos] e desenho do estudo) revisada. ....   | 22 |
| Quadro 6. Avaliação da equipe de revisão sobre os estudos apresentados pelo demandante. ....   | 24 |
| Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. ....   | 55 |
| Quadro 8. Medicamentos potenciais para tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina. .... | 73 |

## TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 2 - Tempo até a morte ou metástase distante e taxa de resposta objetiva em pacientes com ou sem doença em estágio IIIA-N2. ....                                     | 42 |
| Tabela 3 - Resposta Antitumoral (revisão central independente cega) em pacientes com idade $\geq 70$ anos e $< 70$ anos. ....  | 43 |
| Tabela 4 - Desfechos reportados pelos pacientes (PROs) no estudo clínico PACIFIC. ....   | 44 |
| Tabela 5 - Terapia anticâncer relacionada à doença pós-descontinuação na população com intenção de tratar. ....  | 45 |
| Tabela 6 - Resumo de segurança por status de expressão tumoral PD-L1 na população tratada. ....  | 47 |
| Tabela 7. Eventos adversos em pacientes com idade $\geq 70$ anos e $< 70$ anos. ....   | 48 |
| Tabela 8 - Perfil de segurança para pacientes com e sem doença estágio IIIA-N2. ....   | 49 |
| Tabela 9. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE. ....   | 53 |
| Tabela 10. Tabela de parâmetros do modelo econômico apresentada pelo demandante. ....  | 57 |
| Tabela 10. Índices de utilidade aplicados no modelo econômico proposto pelo demandante. ....   | 58 |
| Tabela 11. Preços apresentados pelo demandante para proposta de incorporação do medicamento durvalumabe. ....  | 59 |
| Tabela 12. Custo estimado por evento ou local de progressão da doença. ....  | 60 |
| Tabela 13. Custos de tratamento medicamentoso e de progressão da doença. ....  | 60 |
| Tabela 15. Parâmetros de análise de sensibilidade determinística e probabilística. ....  | 61 |
| Tabela 15. Resultados da análise de custo-efetividade do medicamento durvalumabe versus monitoramento clínico, conforme modelo econômico apresentado pelo demandante. .... | 63 |
| Tabela 16. Resultados detalhados do estudo de custo-efetividade apresentado pelo demandante. ....  | 63 |

|   |    |
|---|----|
| Tabela 17. Resultados da análise de custo-efetividade com valor unitário do durvalumabe ajustado ao limiar recomendado. ....                                | 64 |
| Tabela 18. Estimativa de população-alvo proposta pelo demandante para tratamento com durvalumabe para subgrupo de CPCNP. ....                               | 67 |
| Tabela 19. Estimativa de população-alvo proposta pelo demandante para tratamento com durvalumabe para subgrupo de CPCNP, a partir de dados do DATASUS. .... | 68 |
| Tabela 20. Evolução da população-alvo para o tratamento com durvalumabe e participação de mercado ao longo de cinco anos. ....                              | 69 |
| Tabela 21. Parâmetros da análise de sensibilidade determinística aplicados à análise de impacto orçamentário do demandante. ....                            | 69 |
| Tabela 22. Resultado da análise de impacto orçamentário incorporação do durvalumabe proposta pelo demandante. .   | 70 |
| Tabela 23. Detalhamento da análise de impacto orçamentário com a incorporação do durvalumabe proposta pelo demandante. ....                                 | 70 |

Versão preliminar

## Sumário

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1.  | APRESENTAÇÃO.....   | 10 |
| 2.  | CONFLITOS DE INTERESSE.....   | 10 |
| 3.  | RESUMO EXECUTIVO.....   | 11 |
| 4.  | INTRODUÇÃO.....   | 13 |
|     | 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....  | 13 |
|     | 4.2 Diagnóstico e Estadiamento.....   | 14 |
|     | 4.3 Tratamento recomendado.....   | 17 |
| 5.  | FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....  | 19 |
|     | 4.1 Preço proposto para incorporação.....   | 21 |
| 6.  | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....  | 22 |
|     | 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....  | 22 |
|     | 6.2 Evidência Clínica.....  | 26 |
|     | 6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....   | 28 |
|     | Sobrevida Global (SG).....  | 28 |
|     | Sobrevida Livre de Progressão (SLP).....  | 35 |
|     | Desfecho secundário: sobrevida livre de metástases (TTDM).....  | 41 |
|     | Desfecho secundário: taxa de resposta objetiva (ORR).....   | 42 |
|     | Desfecho secundário: Duração da resposta (DoR).....   | 43 |
|     | Desfecho secundário: Qualidade de vida relacionada à saúde (PROs, desfechos reportados pelos pacientes).... | 43 |
|     | Desfecho secundário: Terapia anticâncer relacionada à doença pós-descontinuação.....                        | 45 |
|     | 6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....   | 46 |
|     | Eventos Adversos (EA).....  | 46 |
|     | 6.3 Certeza geral da evidência (GRADE).....   | 51 |
|     | 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....  | 54 |
| 7.  | EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....  | 54 |
|     | 7.1 Avaliação econômica.....  | 54 |
|     | 7.2 Impacto orçamentário.....   | 67 |
| 8.  | RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS.....   | 71 |
| 9.  | MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....   | 73 |
| 10. | CONSIDERAÇÕES FINAIS.....   | 74 |
| 11. | PERSPECTIVA DO PACIENTE.....  | 75 |



|   |    |
|---|----|
| 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 76 |
| 13. REFERÊNCIAS.....                        | 78 |
| ✓ ANEXOS.....                               | 84 |

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 28 de julho de 2023 pela AstraZeneca do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento durvalumabe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPCNP) estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

Versão preliminar

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Durvalumabe

**Indicação:** Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP), estágio III, irressecável, cuja patologia não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina.

**Demandante:** Astrazeneca do Brasil Ltda.

**Introdução:** O câncer de pulmão representa atualmente um dos tipos mais frequentes no mundo e com elevada mortalidade. No Brasil, estimativas para o ano de 2023 apontam que, sem considerar o câncer de pele não melanoma, o câncer de pulmão corresponde ao terceiro mais comum em homens (18.020 casos novos) e o quarto, no caso das mulheres (14.540 casos novos). O câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP), classificado conforme características histopatológicas, é o responsável por 80 a 85% dos casos. O tratamento do CPCNP, o qual prevê cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia, conforme diretrizes da Portaria MS nº 957/2014, muitas vezes encontra limitações para orientar uma alternativa terapêutica eficaz, quando a patologia se encontra em estágio avançado, como no CPCNP em metástase. Esse relatório tem como objetivo analisar as evidências científicas apresentadas pela Astrazeneca do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento durvalumabe, para o tratamento de pacientes com CPCNP estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina, visando avaliar sua incorporação no SUS.

**Pergunta:** O durvalumabe é eficaz e seguro em comparação com o monitoramento clínico, para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina?

**Evidências clínicas:** Foram incluídos dez estudos no total, sendo todos ensaios clínicos randomizados duplo cego, derivados do estudo PACIFIC. Verificou-se que os estudos foram favoráveis ao uso do durvalumabe em comparação ao monitoramento clínico disponível no SUS. A taxa de sobrevida global (SG) estimada em 5 anos foi de 42,9% (IC 95% 38,2% a 47,4%) com durvalumabe *versus* 33,4% (IC 95% 27,35 a 39,65) com placebo. A SG mediana foi de 47,5 meses com durvalumabe *versus* 29,1 meses com placebo. A taxa de sobrevida livre de progressão (SLP) em 5 anos foi de 33,1% (IC 95% 28,0% a 38,2%) com durvalumabe *versus* 19,0% (IC 95% 13,6% a 25,2%) com placebo e a SLP mediana foi de 16,9 meses com durvalumabe *versus* 5,6 meses com placebo. Em relação aos desfechos reportados pelos pacientes, não foram observadas diferenças significativas para os sintomas, estado de saúde global ou qualidade de vida dos pacientes entre os grupos do estudo e, em relação aos eventos adversos por qualquer causa (graus 3 e 4), ocorreram em 30,5% dos pacientes de durvalumabe e em 26,1% do placebo. A qualidade geral da evidência foi considerada alta após avaliação conforme metodologia GRADE.

**Avaliação econômica:** Um modelo de custo-efetividade por semi-Markov foi construído, com transição entre os estados de saúde: sem progressão, pós-progressão e morte. Com um horizonte de 30 anos, foram utilizados dados de utilidade extraídos da literatura, na ausência de índices de utilidade disponíveis para a população brasileira. O preço proposto do medicamento é de R\$ 2.136,56 por unidade. A análise apontou que o durvalumabe resultou em uma sobrevida de 6,04 anos *versus* 4,28 anos no grupo que recebeu monitoramento clínico, gerando um incremento de 1,77 anos de vida. Para o desfecho QALY, o grupo durvalumabe mostrou um resultado de 4,61 QALYs *versus* 3,03 no grupo monitoramento. O custo total de R\$ 314.372,62 e R\$ 96.532,62 foi calculado para o grupo durvalumabe e para o grupo com monitoramento, respectivamente. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada em R\$ 123.147,19/ano de vida ganho e R\$ 137.628,59/QALY. Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros com maior peso sobre os desfechos foram a taxa de desconto, o preço do durvalumabe e os valores de utilidade usados no estado de saúde livre de progressão. A variação do score de utilidade no estado livre de progressão demonstra que uma redução nesse parâmetro aumenta a RCEI para R\$ 153.296,03/QALY. A análise de sensibilidade probabilística mostrou que em 52,5% das iterações; a tecnologia seria custo-efetiva a custo-efetividade a R\$ 138.465,00. Em análise adicional, verificou-se que a tecnologia seria custo-efetiva a um preço unitário de R\$ 1.878,48, ou seja, um valor 39,75% menor que o PMVG 0% (R\$ 3.117,86); e 12,08% menor que o preço proposto (R\$ 2.136,56).

**Análise de impacto orçamentário:** Considerou-se um horizonte de cinco anos e participação de mercado de 10% no primeiro ano até 50% no caso-base. Uma população inicial de 360 pacientes foi considerada elegível no primeiro ano,

chegando até 375 no quinto ano. Estimou-se que o impacto orçamentário incremental com durvalumabe seria de R\$ 112.329.297,81 para tratar 555 pacientes em cinco anos, começando em R\$ 7.534.110,73, no primeiro ano, e atingindo R\$ 37.452.030,28 no último ano. Na análise de sensibilidade determinística, o efeito do aumento da taxa anual de incorporação do medicamento para 15%, ou seja, variando de 10% até 70% em cinco anos, levaria o impacto orçamentário para até R\$ 150.127.873,34 em cinco anos. Em caso de redução do custo anual do durvalumabe para R\$ 250.836,00, consequentemente, o impacto orçamentário passaria a R\$ 82.226.101,24. A variação de incidência de casos pode causar uma variação do impacto orçamentário entre R\$ 84.246.973,36 e R\$ 140.411.622,26.

**Experiências internacionais:** A tecnologia foi recomendada para inclusão em 2019 pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e, em 2022, foi incorporado ao sistema de saúde do Reino Unido. Na Alemanha, o IQWiG emitiu parecer positivo sobre os benefícios do durvalumabe para tratamento do mesmo perfil de pacientes. A Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde (CADTH) publicou recomendação favorável em 2019, assim como o *Scottish Medicine Consortium* (SMC).

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram detectadas duas tecnologias potenciais para para 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. Trata-se do sugemalimabe e TQB-2450, inibidores PD-L1. Ambos ainda não possuem aprovação no FDA, EMA e Anvisa.

**Considerações finais:** Verificou-se que há evidências favoráveis ao uso do durvalumabe para o tratamento de pacientes com diagnóstico de CPCNP estágio III irressecável, sem progressão da doença após quimiorradioterapia, quando comparado ao monitoramento clínico disponível no SUS. Para os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de 12 a 60 meses, taxa de resposta, sobrevida livre de metástases (TTDM) ou tempo até a morte ou metástase à distância, os dados encontrados permitem observar o benefício clínico do uso do medicamento de interesse. Em relação à qualidade de vida e eventos adversos, não foi observado benefício em relação à terapia disponível no SUS. A qualidade geral da evidência foi considerada alta. Os dados econômicos foram obtidos a partir de uma modelagem bem sustentada, porém é possível que variações plausíveis dos índices de utilidade derivados de revisão sistemática impactem razoavelmente os resultados. Cabe ressaltar que a variação dos parâmetros simultaneamente também gerou apenas uma probabilidade modesta de que a tecnologia seja custo-efetiva. O impacto orçamentário é substancial frente ao número potencial de eventos evitados na população de interesse. Esse aspecto merece ser considerado de forma contextualizada dentro da política de atenção oncológica no SUS para uma avaliação mais assertiva sobre o valor gerado pela possível incorporação da tecnologia.

**Perspectiva do Paciente:** Foi aberta a Chamada Pública nº 28 de 2023 no período de 14 a 28 de agosto do mesmo ano e duas pessoas se inscreveram. O representante titular, de 75 anos, relatou ser diagnosticado com câncer de pulmão não-pequenas células, do tipo adenocarcinoma, desde 2018. Iniciou o tratamento com radioterapia e quimioterapia à base de carboplatina e taxol, simultaneamente, em maio de 2019. Imediatamente após o tratamento, realizou 24 sessões de imunoterapia com durvalumabe. Mencionou que não apresentou eventos adversos e que os resultados dos exames de acompanhamento, de 2019 até o momento, não evidenciam a existência de lesões no pulmão. Relatou que realiza exercícios físicos normal e plenamente, apresentando ganho de qualidade de vida.

**Recomendação Preliminar da Conitec:** O Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 124ª Reunião Ordinária, no dia 08 de novembro de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável, pela maioria simples, à incorporação no SUS do medicamento durvalumabe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP) estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina.

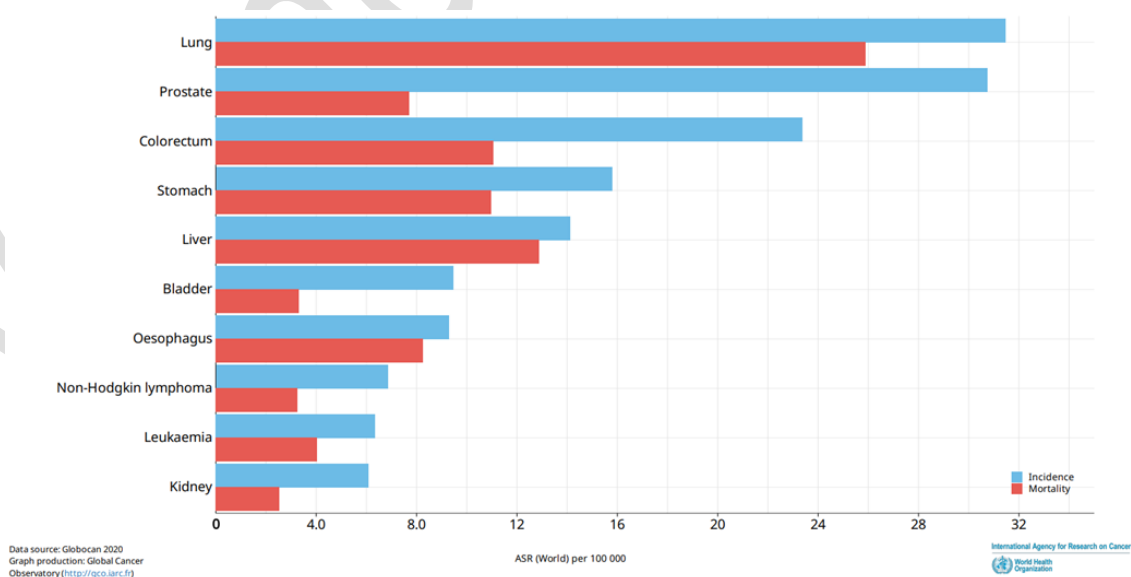
## 4. INTRODUÇÃO

Em 28 de julho de 2023, a empresa Astrazeneca do Brasil Ltda. procedeu, junto ao Ministério da Saúde (MS), à solicitação para incorporação do medicamento durvalumabe, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP), estágio III, irressecável, cuja patologia não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina (1).

O presente relatório contempla a análise crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Astrazeneca do Brasil Ltda., para inclusão no SUS do referido medicamento (1). É importante ressaltar que recentemente em dezembro de 2022, houve a incorporação ao SUS do medicamento crizotinibe para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPCNP) avançado ALK+ (1,2).

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de pulmão corresponde à principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo, sendo responsável pelas taxas de mortalidade mais altas entre homens e mulheres, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (3). De acordo com as estimativas realizadas pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o ano de 2023 no Brasil, sem considerar o câncer de pele não melanoma, o câncer de pulmão corresponde ao terceiro mais comum em homens, com 18.020 casos novos, e o quarto, no caso das mulheres, com 14.540 casos novos (4). Em relação à incidência e à mortalidade do câncer de pulmão em todo o mundo, dados da OMS do ano de 2020 confirmam que a patologia é a mais incidente e com a maior taxa de mortalidade entre os homens, conforme Figura 1, e a terceira mais incidente entre a população feminina, com a segunda maior taxa de mortalidade entre esse público-alvo (Figura 2) (3).



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Figura 1. Taxas de incidência e mortalidade de câncer de pulmão em 2020 em indivíduos do sexo masculino na população mundial, com exclusão de dados de câncer de pele não melanoma. Fonte: International Agency for Research on Cancer (IARC), disponível em <https://gco.iarc.fr/today/home> (3).

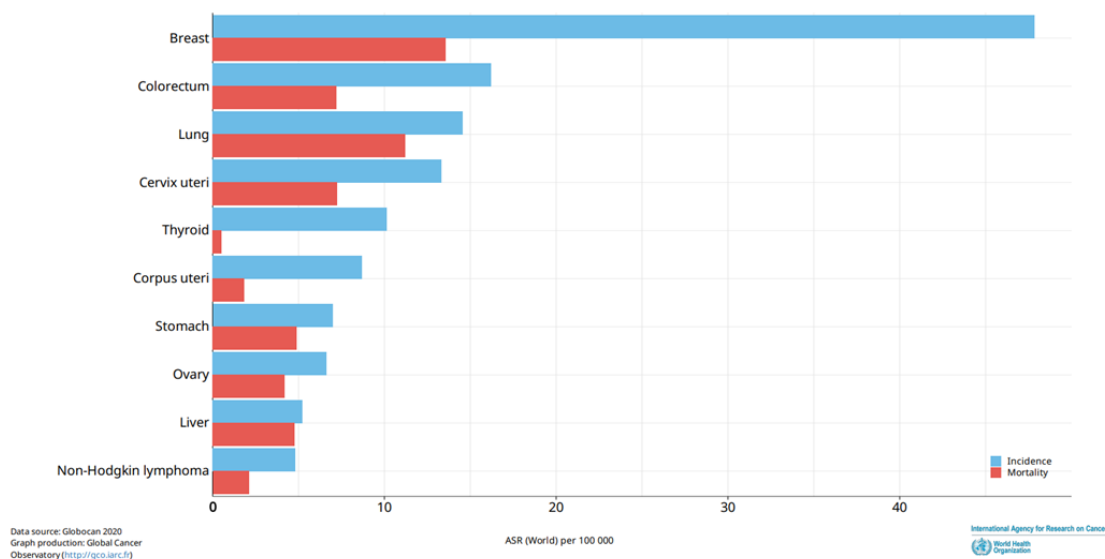


Figura 2. Taxas de incidência e mortalidade de câncer de pulmão em 2020 em indivíduos do sexo feminino na população mundial, com exclusão de dados de câncer de pele não melanoma. Fonte: International Agency for Research on Cancer (IARC), disponível em <https://gco.iarc.fr/today/home> (3).

O câncer de pulmão apresenta-se como uma patologia multifatorial, em que o tabagismo constitui como a sua principal causa, cabendo ressaltar também que fatores ambientais, como a exposição à poluição do ar, capazes de provocar alterações genéticas em proto-oncogenes, além daqueles hereditários, como o histórico familiar da doença, podem contribuir para o desenvolvimento desse tipo de câncer (4–6).

Com base nas características histológicas, o câncer de pulmão é classificado em câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e CPCNP (7–9). Estima-se que a taxa de sobrevivência em cinco anos nos casos mais avançados de CPCNP é extremamente baixa, de 53,6% para doença localizada e 5,4% no estágio de metástase (10). Subdivide-se ainda o CPCNP em adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas ou carcinoma espinocelular e carcinoma indiferenciado de grandes células (6).

## 4.2 Diagnóstico e Estadiamento

Em relação ao diagnóstico e terapias do câncer de pulmão, tem-se o estabelecimento de diretrizes publicadas pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014(11).

Embora as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão, publicadas em 2014, descrevam que a investigação da patologia em questão inicia-se com a manifestação dos primeiros sintomas, sendo estes

principalmente respiratórios, como tosse, dispneia, dor torácica e hemoptise, pontua-se também que nada impede que outras manifestações como achados radiológicos atípicos, fadiga e emagrecimento motivem a referida investigação (12).

Por se tratar de uma doença comumente assintomática ou oligossintomática no início e com potencial agressivo, o câncer de pulmão geralmente apresenta diagnóstico tardio e em estágios de disseminação avançada, o que interfere diretamente tanto no tratamento aplicável, no prognóstico e na sobrevida do paciente (13,14).

A confirmação do diagnóstico de câncer de pulmão e seu tipo histológico ocorre por meio da realização de exames histopatológicos (diagnóstico diferencial do câncer de pulmão), exame de imunohistoquímica (diferenciação de subtipos histológicos de câncer de pulmão, tais como o CPCNP ROS1+ ou ALK+) e exames moleculares (identificação de mutações EGFR), sendo os dois primeiros disponíveis no SUS (11,15).

Após constatado o câncer, verifica-se a malignidade e o tipo histopatológico do tumor, e então é realizado o estadiamento clínico, o qual configura-se como etapa que possibilita a avaliação da extensão da patologia e classificação dos pacientes em estágio de I a IV da doença. Destaca-se que o estadiamento do CPCNP é realizado conforme sistema internacional de estadiamento, em atendimento à classificação TNM, sendo T, o tamanho e a extensão do tumor primário; N, a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais; e M, a ausência ou presença de metástase à distância. A numeração corresponde ao grau de extensão do tumor (11,12).

É importante ressaltar que uma classificação simplificada para o estadiamento clínico foi estabelecida pela 8ª edição do *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*, conforme apresentada no

Quadro 1 (4,13,16).

Quadro 1. Estadiamento do CPCNP, IASLC, 8ª edição.

| Classificação      | Características   |
|--------------------|---|
| T – TUMOR PRIMÁRIO |   |
| Tx                 | Tumor primário não individualizado  |
| T0                 | Sem evidência de tumor primário   |
| Tis                | Carcinoma <i>in situ</i>  |
| T1                 | Tumor ≤ 3 cm no maior diâmetro, circundado por pulmão e pleura visceral:  |
| T1a(mi)            | Adenocarcinoma minimamente invasivo   |
| T1a                | Tumor ≤ 1 cm em sua maior dimensão  |
| T1b                | Tumor > 1 cm, mas ≤ 2 cm em sua maior dimensão  |
| T1c                | Tumor > 2 cm, mas ≤ 3 cm em sua maior dimensão  |
| T2                 | Tumor > 3 cm, mas ≤ 5 cm ou tumor com qualquer um destes achados:<br>- Associação com atelectasia ou pneumonia obstrutiva sem envolvimento de todo o pulmão;<br>- Envolvimento do brônquio principal independente da distância da carina principal, mas sem invasão da carina;<br>- Invasão da pleura visceral. |
| T2a                | Tumor > 3 cm, mas ≤ 4 cm em sua maior dimensão  |

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| T2b                               | Tumor > 4 cm, mas ≤ 5 cm em sua maior dimensão   |
| T3                                | Tumor > 5 cm, mas ≤ 7 cm ou que invade qualquer uma das seguintes estruturas: parede torácica, nervo frênico, pericárdio; ou nódulo(s) tumoral (ais) no mesmo lobo do tumor primário   |
| T4                                | Tumor > 7 cm ou associado nódulo(s) tumoral (ais) isolado (s) em outro lobo ipsilateral ou invade qualquer uma das seguintes estruturas: diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral, carina principal. |
| <b>N – LINFONODOS</b>             |  |
| Nx                                | Linfonodo regional não foram avaliados   |
| N0                                | Sem metástase em linfonodo regional  |
| N1                                | Metástase em linfonodo peribrônquico ipsilateral e/ou hilar ipsilateral e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta  |
| N2                                | Metástase em linfonodo mediastinal ipsilateral e/ou subcarinal   |
| N3                                | Metástase em linfonodo mediastinal contralateral; hilar contralateral; escalênico ipsilateral ou contralateral; ou supra clavicular  |
| <b>M – METÁSTASES A DISTÂNCIA</b> |  |
| Mx                                | Metástase a distância não estudada   |
| M0                                | Sem evidência de metástase a distância   |
| M1                                | Metástase a distância presente:  |
| M1a                               | Nódulo (s) tumoral (ais) em lobo contralateral; tumor com nódulo pleural ou pericárdico ou derrame pleural ou pericárdico maligno  |
| M1b                               | Metástase a distância única (fora do tórax)  |
| M1c                               | Múltiplas metástases extratorácicas em um ou mais órgãos   |

Fonte: Adaptado de INCA, Câncer de Pulmão, Versão para Profissionais, Classificação e Estadiamento, disponível em <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao> (4).

Ressalta-se ainda que os estágios do câncer também foram estabelecidos em modelo simplificado, de modo a contribuir para a terapêutica e determinação do prognóstico, conforme contemplado pelo Quadro 2 (16).

Quadro 2. Estadiamento de câncer de pulmão por grupos.

| Estágio          | Características TNM |
|------------------|---------------------|
| Carcinoma oculto | TX N0 M0            |
| 0                | Tis N0 M0           |
| IA1              | T1a (mi) N0 M0      |
|                  | T1a N0 M0           |
| IA2              | T1b N0 M0           |
| IA3              | T1c N0 M0           |
| IB               | T2a N0 M0           |
| IIA              | T2b N0 M0           |
| IIB              | T1a a T1c N1 M0     |
|                  | T2a N1 M0           |



|      |                           |
|------|---------------------------|
|      | T2b N1 M0                 |
|      | T3 N1 M0                  |
| IIIA | T1a a T1c N2 M0           |
|      | T2a a T2b N2 M0           |
|      | T3 N1 M0                  |
|      | T4 N0 M0                  |
| IIIB | T1a a T1c N3 M0           |
|      | T2a a T2b N3 M0           |
|      | T3 N2 M0                  |
|      | T4 N2 M0                  |
| IIIC | T3 N3 M0                  |
|      | T4 N3 M0                  |
| IVA  | Qualquer T Qualquer N M1a |
|      | Qualquer T Qualquer N M1b |
| IVB  | Qualquer T Qualquer N M1c |

Fonte: Adaptado de INCA, Câncer de Pulmão, Versão para Profissionais, Classificação e Estadiamento, disponível em <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao> (4,16)

### 4.3 Tratamento recomendado

Em relação à terapêutica e em atendimento ao disposto pela Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014, o tratamento do câncer de pulmão no SUS é realizado segundo apresentado nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do documento, o qual prevê a cirurgia, radioterapia e quimioterapia como as modalidades terapêuticas para o CPCNP (11).

Tem-se na cirurgia a modalidade terapêutica indicada para os casos de CPCNP em que a doença se encontra localizada (17). Entretanto, como muitos casos da patologia são diagnosticados de forma tardia e em estágio avançado, o procedimento cirúrgico não se torna opção viável de tratamento efetivo para tratamento da doença.

A radioterapia possui indicação para pacientes com CPCNP em qualquer estágio da doença, para fins curativos ou paliativos e em complemento à cirurgia ou à quimioterapia. Entretanto, verifica-se que modalidades específicas de radioterapia, como a irradiação ablativa estereotáctica, podem ser indicadas para pacientes em estágio I da doença que não possuam condições clínicas para se submeterem a procedimento cirúrgico (18,19). Ou seja, a radioterapia apresenta possíveis resultados efetivos em pacientes com a doença localizada. Esse tratamento está disponível no SUS por meio do procedimento 03.04.01.038-3 - RADIOTERAPIA DE TRAQUEIA, BRÔNQUIO, PULMÃO, PLEURA E MEDIASTINO.

Quanto à modalidade terapêutica da quimioterapia, verificam-se resultados benéficos quando utilizada como um método adjuvante para pacientes com doença localizada operados ou que realizam o procedimento da quimioterapia previamente à cirurgia (20,21). Desse modo, não constitui alternativa terapêutica eficaz para quem possui a patologia em

estágio avançado. O procedimento 03.04.04.009-6 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS (PRÉVIA) está disponível para quimioterapia prévia ou concomitante à radioterapia do CPCNP em estágio III.

Observa-se que, apesar de avanços significativos terem ocorrido nos últimos anos, em especial relacionados ao tratamento do CPCNP irressecável, estágio III, com progressos na quimioterapia citotóxica, como a utilização da terapêutica à base de platina e radioterapia, a morbidade e mortalidade pela doença continuam elevadas (22).

Além disso, ressalta-se também que o CPCNP em metástase possui manejo paliativo, o que acarreta considerável impacto na perda de qualidade de vida do paciente, bem como na oneração de custos ao sistema público de saúde, uma vez que esse deve destinar mais recursos para tratar paciente com a doença agravada (23). É importante destacar ainda que a terapêutica efetiva da patologia CPCNP em estágio III é o último recurso com potencial de cura para a doença, de modo a evitar seu avanço e consequentes repercussões clínicas e econômicas a ela relacionadas(23,24).

Algumas estratégias, como a quimioterapia de consolidação após a quimiorradioterapia (QRT), foram desenvolvidas com a finalidade de tratar os pacientes com CPCNP em estágio III, irressecáveis, para conter o avanço da patologia, bem como apresentar melhores resultados em seu desfecho (25). Porém, constatou-se inefetividade das estratégias propostas, com dados de sobrevida mediana pós-tratamento de 18 (dezoito) a 23 (vinte e três) meses (25–27), resultados ausentes quanto a benefícios adicionais relacionados à sobrevida livre de progressão (SLP) e à sobrevida global (SG), assim como aumento de toxicidade.

Outras opções terapêuticas também foram objeto de investigação para o tratamento do CPCNP, estágio III. Estudos revelam que a utilização do medicamento docetaxel não elevou a SLP nem a SG e contribuiu para o aumento de infecção (26), e a combinação entre o citado medicamento com a cisplatina também não mostrou resultados de aumento da SLP e da SG, somente se observou elevação das taxas de neutropenia, esofagite e mortalidade associadas ao tratamento (28). Outro medicamento avaliado foi o gefitinibe, inibidor de tirosina-quinase de 1ª geração, e embora tenha apresentado redução na SG, não teve impacto no aumento da SLP (27).

Algumas associações de medicamentos também foram avaliadas para tratar o CPCNP, como a vinorelbina e a cisplatina, bem como a tecemotide e belagenpumatulcel-L. No caso da combinação entre vinorelbina e cisplatina não houve aumento considerável na SG e SLP, sendo constatada uma maior incidência de eventos adversos grau 3 ou 4, como leucopenia, neutropenia, náuseas, fadiga (28). Quanto à associação entre tecemotide e belagenpumatulcel-L, verificou-se que não houve impacto sobre a SG ou SLP, nem no aumento expressivo de eventos adversos graves (29,30).

Ademais, também foi realizado um estudo observacional brasileiro retrospectivo, denominado PARSIMONY, cujo público-alvo foram pacientes com CPCNP, estágio III. A pesquisa ocorreu por meio da análise comparativa entre pacientes submetidos ou não submetidos à quimioterapia de consolidação com etoposídeo, paclitaxel ou vinorelbina após a QRT e foi constatada nenhuma alteração na SG entre os grupos de pacientes (31).

Diante desse contexto, os pacientes elegíveis para quimiorradioterapia atualmente recebem esse tratamento combinado por cerca de quatro ciclos ou mais, conforme resultados dos exames e do estado de saúde do paciente. Ao término, é realizado acompanhamento pós-tratamento por meio de monitoramento clínico em consulta, além de radiografia, exames de imagem em média a cada 3 meses (32).

Ressalta-se também que recentemente, com a Portaria SCTIE/MS nº 168, de 6 de dezembro de 2022, após análise pela Conitec das evidências científicas apresentadas para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado ALK+, o medicamento crizotinibe foi incorporado para a terapêutica da referida patologia (2,33). Desse modo, verifica-se que, no caso citado, existe tratamento disponível, eficaz e seguro para a doença CPCNP com as características relacionadas à ALK+, mesmo em estágios avançados da patologia.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Durvalumabe é um anticorpo monoclonal, ou seja, uma proteína capaz de reconhecer e se ligar a uma determinada substância alvo no corpo, sendo um medicamento que pode auxiliar o sistema imunológico a atuar no controle de células cancerígenas (34). **Trata-se de um anticorpo monoclonal 100% humano de alta afinidade (imunoglobulina G1 kappa [IgG1κ]) que bloqueia seletivamente a interação de PD-L1 com PD-1 e CD80 (B7.1) ao mesmo tempo em que deixa intacta a interação de PD-1/PD-L2.** Não induz citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (do inglês, ADCC). O bloqueio seletivo das interações PD-L1/PD-1 e PD-L1/CD80 aumenta a resposta imune antitumoral. Esta resposta antitumoral pode resultar na eliminação das células tumorais (34).

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Tipo                         | Medicamento  |
| Princípio ativo              | Durvalumabe  |
| Nome comercial               | IMFINZI®   |
| Apresentação                 | Solução injetável para infusão intravenosa 500mg/10mL (50mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 10mL da solução.<br>Solução injetável para infusão intravenosa 120mg/2,4mL (50mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,4mL da solução. |
| Detentor do registro         | ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA   |
| Fabricante                   | Catalent Indiana, LLC  |
| Patente (s)                  | BR122021025338 e BR112012012465. Validade: 24/11/2030 (35)   |
| Indicação aprovada na Anvisa | Câncer de pulmão não pequenas células (CPCNP)  |

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
|                                    | <p>IMFINZI (durvalumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPCNP) estágio III irrissecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina.</p> <p>Câncer de pulmão de pequenas células (CPPC)<br/>IMFINZI (durvalumabe), em combinação com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo (CPPC-EE).</p> <p>Câncer do Trato Biliar (CTB)<br/>IMFINZI (durvalumabe), em combinação com quimioterapia à base de gencitabina mais cisplatina, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer do trato biliar (CTB) localmente avançado ou metastático.</p> <p>Câncer hepatocelular (CHC)<br/>IMFINZI (durvalumabe), em combinação com tremelimumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado ou irrissecável.</p> |
| Indicação proposta                 | <p>IMFINZI™ (durvalumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CPNPC de estágio III irrissecável, cuja doença não progrediu após a QRT à base de platina. 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.</p>  |
| Posologia e Forma de Administração | <p>Para a indicação proposta, IMFINZI é administrado como uma infusão intravenosa durante 1 hora e apresenta as seguintes posologias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes com peso corporal superior a 30 kg: 10 mg/kg a cada 2 semanas ou 1500 mg a cada 4 semanas</li> <li>- Pacientes com peso corporal igual ou inferior a 30 kg: 10 mg/kg a cada 2 semanas ou 20 mg/kg a cada 4 semanas como monoterapia, até que o peso aumente para mais de 30 kg.</li> </ul>  |

Fonte: Bula (34), dossiê do demandante (1)

**Contraindicações:** Não há contraindicações (34). Riscos potenciais em lactação - Não existem informações referentes à presença de durvalumabe no leite humano, a absorção e os efeitos sobre o lactente, ou os efeitos na produção do leite. Em função do potencial risco para os lactentes, aconselha-se que a mulher lactante não amamente durante o tratamento com IMFINZI e por pelo menos 3 meses após a última dose. Riscos potenciais em gravidez - Com base no seu mecanismo de ação e em dados de estudos em animais, durvalumabe pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. As mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento com IMFINZI e durante pelo menos 3 meses após a última dose de durvalumabe.

**Cuidados e Precauções:** IMFINZI® deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C); Não congelar; Não agitar; Manter o frasco dentro da embalagem original para protegê-lo da luz; O medicamento apresenta-se como um frasco de dose única que não contém conservante e não deve ser armazenado depois que o lacre do frasco for perfurado ou depois que o frasco for aberto; Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais; Número do lote, data de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido; Guarde-o em sua embalagem original; Após preparo da solução para infusão - O medicamento não contém conservante; Administre a solução para infusão imediatamente após a preparação; Se a solução para infusão não for

administrada imediatamente, e ela precisar ser armazenada, o tempo total desde a punção do frasco até o início da administração não deve exceder 24 horas em 2°C a 8°C ou 12 horas, quando armazenado à temperatura até 25°C; IMFINZI® é uma solução estéril, transparente a opalescente (pode conter partículas brancas), incolor ou ligeiramente amarela, livre de partículas visíveis; Antes de usar, observe o aspecto do medicamento; Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças (34).

**Eventos adversos:** As reações adversas ao medicamento (RAM) incluem infecções do trato respiratório superior, hipotireoidismo, tosse/tosse produtiva, dor abdominal, diarreia, pirexia, erupção cutânea e prurido (frequência muito comum) e ainda pneumonia, pneumonite, hipertireoidismo, disfonia, disúria, sudorese noturna, edema periférico, mialgia e candidíase oral (frequência comum).

#### 4.1 Preço proposto para incorporação

O preço apresentado pelo demandante para incorporação foi de R\$ 2.136,56. Para propor esse valor, foi apresentada a justificativa de que há isenção do ICMS, decorrente do convênio ICMS nº 132, de 03 de setembro de 2021, que altera o Convênio ICMS nº 162/94, o qual autoriza os Estados e o Distrito Federal a conceder isenção do ICMS nas operações com medicamentos destinados ao tratamento de câncer. Além disso, foi apresentado um valor 31,5% abaixo do preço máximo regulado (PMVG). O demandante explica ainda que o valor acima considera ainda a incidência de PIS e Cofins.

Em busca realizada pelo Banco de Preços em Saúde, foi encontrado um valor unitário de R\$ 2.862,99 em compra federal. A média ponderada das compras públicas foi de R\$ 3.077,71.

Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

| Apresentação   | Preço unitário proposto pelo demandante <sup>1</sup> | Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% <sup>2</sup> | Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup> | Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>3</sup> |
|--|--|---|--|--|
| Frasco-ampola de solução injetável para infusão intravenosa contendo 120 mg em 2,4 mL (50 mg/mL) | R\$ 2.136,56   | R\$ 3.117,86  | R\$ 3.907,02   | R\$ 2.862,99   |

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê (1);

<sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0% e 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

<sup>3</sup> Compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme registros do Banco de Preços em Saúde, via SIASG.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela AstraZeneca do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento durvalumabe, para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPCNP) estágio III irreseccável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

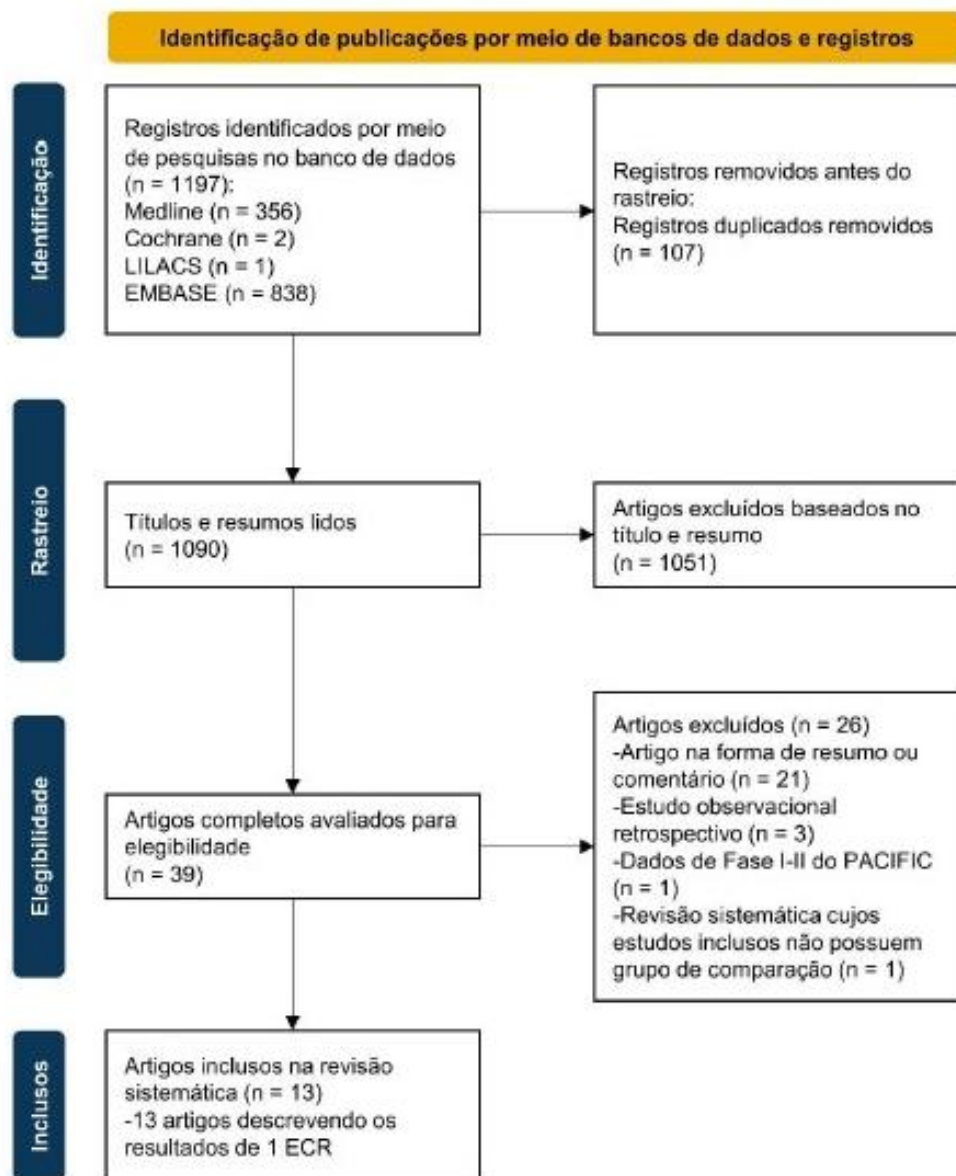
Após revisão, a pergunta de pesquisa abaixo foi considerada para busca e seleção de evidências (Quadro 5).

Quadro 5. Pergunta PICOS (População, Intervenção, Comparação, "Outcomes" [desfechos] e desenho do estudo) revisada.

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>População</b>                | Pacientes adultos com câncer de pulmão de células não-pequenas estágio III irreseccável, cuja doença não progrediu após a terapia de QRT à base de platina.             |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b> | Durvalumabe em esquema de consolidação  |
| <b>Comparação</b>               | Monitoramento pós quimiorradioterapia até progressão da doença  |
| <b>Desfechos (Outcomes)</b>     | Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de metástases, qualidade de vida relacionada à saúde, desfechos reportados pelos pacientes, segurança. |
| <b>Tipo de estudo</b>           | Ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas.   |

A população de interesse encontra-se em estado pós quimiorradioterapia. Portanto, no contexto atual, esses pacientes se mantêm em acompanhamento pós-tratamento para detecção de eventual progressão da doença, por meio de seguimento clínico e exames de imagem periódicos; sendo este o monitoramento incluído como comparador. Não há recomendação de quimioterapia de consolidação nessa fase pela DDT vigente.

Para a avaliação de adequação do processo de busca e seleção de evidências clínicas apresentada pelo demandante (Figura 3), a equipe de revisão estruturou estratégias de busca específicas para as bases de dados Medline via PubMed, EMBASE e Biblioteca Cochrane e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), conforme Anexo I.



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

Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante (1).

As buscas foram realizadas nos dias 08 e 11 de setembro de 2023, e não foram utilizados filtros para data de publicação ou idioma. Os 1.962 registros identificados nas bases de dados foram importados para o Mendeley Desktop® para unificação dos registros e exclusão das duplicatas. A triagem de títulos e resumos, bem como a inclusão de estudos a partir da leitura de texto completo, foi realizada por dois avaliadores independentes por meio da plataforma Rayyan, com a participação de um terceiro avaliador para os casos divergentes. Esse processo resultou na seleção de 21

publicações completas. Ao final, foram incluídos 10 artigos, sendo todos ensaios clínicos randomizados duplo cego, referentes ao estudo PACIFIC (Figura 4).

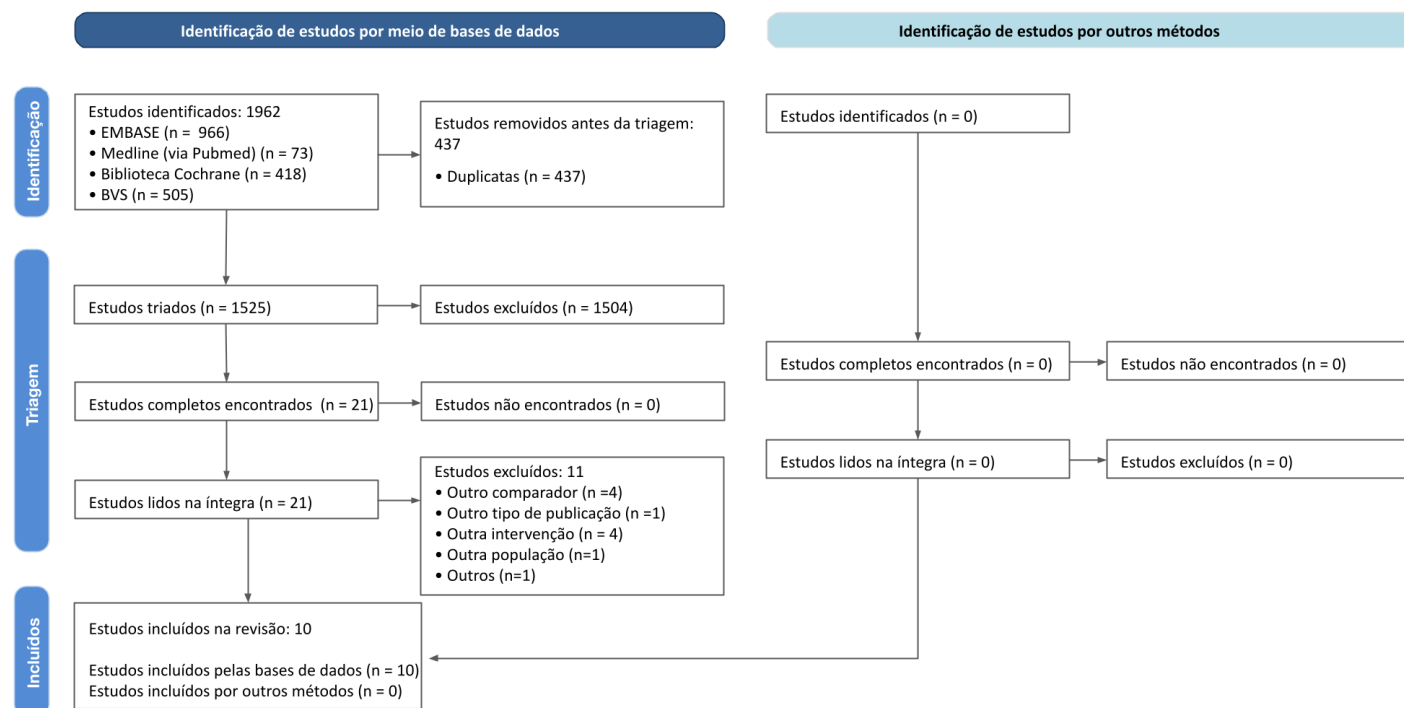


Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.

Em seguida, a fim de avaliar qualitativamente as evidências encontradas e elegidas pelo demandante e, a partir dos documentos delimitados por seleção própria, foi possível verificar as evidências convergentes, que foram incluídas para síntese de evidência, assim como aquelas apresentadas pelo demandante que foram excluídas com justificativa e as selecionadas somente pela equipe de revisão e que também foram incluídas (Quadro 6).

Quadro 6. Avaliação da equipe de revisão sobre os estudos apresentados pelo demandante.

| Estudos   | Título  | Justificativa  |
|---|---|--|
| <b>Incluídos pelo demandante e pela equipe de revisão</b> |   |  |
| Antonia et al. 2017                                       | <i>Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer</i>                                     | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO/ Inclui o desfecho de SLP em 12 e 18 meses. Os demais são atualizados por Spigel 2022 |
| Antonia et al. 2018                                       | <i>Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC</i>                                    | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO.  |
| Faivre-Finn et al. 2021a                                  | <i>Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial</i> | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO. / Apresenta desfecho de SG e SLP. Atualizado pela publicação de Spigel et al. 2022   |



|  |   |   |
|--|---|---|
| Gray et al. 2020   | <i>Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—Update from PACIFIC</i>   | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO. / Apresenta despeso de SG. Atualizado pela publicação de Spigel et al. 2022 |
| Hui et al. 2019  | <i>Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study</i> | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO.   |
| Naidoo et al. 2022   | <i>Characterizing immune-mediated adverse events with durvalumab in patients with unresectable stage III NSCLC: A post-hoc analysis of the PACIFIC trial</i>                      | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO.   |
| Paz-Ares et al. 2020   | <i>Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial</i>   | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO.   |
| Senan et al. 2022  | <i>Outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: an exploratory analysis from the PACIFIC trial</i>                               | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO.   |
| Socinski et al. 2021   | <i>Durvalumab After Concurrent Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer (PACIFIC)</i>   | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO.   |
| Spigel et al. 2022   | <i>Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer</i>   | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO.   |
| <b>Incluídos pelo demandante, mas excluídos pela equipe de revisão</b> |   |   |
| Faivre-Finn et al. 2021b   | <i>Impact of prior chemoradiotherapy-related variables on outcomes with durvalumab in unresectable Stage III NSCLC (PACIFIC).</i>   | Estudo apresentou foco em radioterapia e quimioradioterapia.  |
| Garassino et al. 2021  | <i>Patient-reported outcomes with durvalumab by PD-L1 expression and prior chemoradiotherapy-related variables in unresectable stage III non-small-cell lung cancer</i>           | Inclui apenas estudos retrospectivos, sem comparador.   |
| Ouwens et al. 2021   | <i>Assessing the Influence of Subsequent Immunotherapy on Overall Survival in Patients with Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer from the PACIFIC Study</i>          | Avalia a inclusão de outros medicamentos como imunoterapia após a utilização do durvalumabe ou placebo no estudo PACIFIC.             |
| <b>Excluídos pela equipe de revisão</b>                                |   |   |
| Naidoo et al., 2020  | <i>Non-pneumonitis immunemediated adverse events (imAEs) with durvalumab in patients with unresectable stage III NSCLC (PACIFIC)</i>  | Publicado na forma de resumo  |
| Song et al., 2020  | <i>Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients</i>   | Não inclui artigos que avaliaram o durvalumabe na população de interesse  |
| Wagner et al., 2020  | <i>Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic literature review.</i>                          | Inclui apenas o estudo PACIFIC para avaliação do durvalumabe na metanálise, já relatado na íntegra                                    |
| Dong et al., 2022  | <i>Neoadjuvant Immunotherapy Improves Treatment for Early Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis</i>  | Inclui somente estudos fase II com associação de medicamentos   |
| Gu et al., 2022  | <i>Severe immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of randomized clinical trials.</i>       | O comparador é a quimioterapia e não placebo  |
| Wang et al., 2022  | <i>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.</i>   | Inclui somente estudos observacionais, sem comparador   |
| Li et al., 2023  | <i>Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with or without PD-L1 selection: A systematic review and network meta-analysis</i> | Inclui durvalumabe associado a quimioterapia e outros medicamentos  |

|                    |   |   |
|--------------------|---|---|
| Zhang et al., 2023 | <i>Efficacy and safety of consolidation durvalumab after chemoradiation therapy for stage III non-small-cell lung cancer: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of real-world studies</i> | Inclui apenas estudos retrospectivos, sem comparador. |
|--------------------|---|---|

## 6.2 Evidência Clínica

O estudo PACIFIC foi um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo cego, que avaliou o uso de durvalumabe como terapia de consolidação em comparação ao placebo em pacientes com estágio III de CPNCP, localmente avançado e irresssecável, que não haviam apresentado progressão após QRT à base de platina (36).

O estudo incluiu pacientes com idade igual ou superior a 18 anos que não apresentaram progressão da doença após tratamento com QRT, concluída até 42 dias anteriores à randomização, status de performance 0 ou 1 e expectativa de vida de 12 semanas ou mais. A randomização dos pacientes ocorreu entre 1 e 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 (36).

Os desfechos primários do estudo foram a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, enquanto os desfechos secundários incluíram as taxas de sobrevida livre de progressão de 12 e 18 meses, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tempo até a morte ou metástase à distância, segurança, imunogenicidade, qualidade de vida relacionada à saúde e características farmacocinéticas (36).

A publicação de Antonia *et al.* 2017 apresentou uma análise interina do estudo PACIFIC, apresentando os desfechos de sobrevida livre de progressão em 12 e 18 meses, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tempo até a morte ou metástase à distância, segurança e imunogenicidade. Os resultados apresentados nesta publicação foram atualizados por publicações posteriores. Deste modo, os desfechos de segurança serão reportados pela publicação de Antonia *et al.* (2018) (37), os desfechos de imunogenicidade relatados por Naidoo *et al.* 2022 (38) e os demais desfechos pela publicação mais recente Spiegel *et al.* 2022 (36,39).

A publicação Antonia *et al.* 2018 (37) apresenta uma atualização dos resultados do estudo PACIFIC após um período de seguimento de aproximadamente 25,2 meses. Apenas os desfechos de eventos adversos e sobrevida global em 24 meses serão relatados nesta análise. Os desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, tempo até óbito ou metástases, frequência de novas lesões e resposta objetiva serão reportados pela publicação atualizada de Spiegel *et al.* 2022 (39).

O estudo de Hui *et al.*, 2019, publicado também como resultado do ensaio clínico multicêntrico fase III PACIFIC, descreve os desfechos reportados pelos pacientes (PROs, *patient-reported outcomes*). Verificou-se os sintomas e estado de saúde global ou qualidade de vida na população com intenção de tratar, através dos questionários de qualidade de vida *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-*

C30), versão 3 e seu módulo de câncer de pulmão, *Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)*, bem como do questionário *EuroQoL 5-Dimension Utility index (EQ-5D)*, no momento da alocação randomizada dos pacientes aos grupos do ensaio, nas semanas 4 e 8, a cada 8 semanas até a semana 48 e depois a cada 12 semanas até a progressão (40).

Em relação às ferramentas utilizadas, conforme descrito pelo demandante, a *EORTC* trata-se de um questionário de qualidade de vida contendo 30 itens relacionados 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 de sintomas adicionais (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras), com *score* variando de 0 a 100. Quanto maiores os valores de *score*, melhor qualidade de vida para as escalas funcionais e pior avaliação dos sintomas nas escalas de sintomas; o módulo *QLQ-LC13*, é específico para neoplasias pulmonares, contendo 13 itens que se relacionam com a escala de sintomas (dispneia) e nove de sintomas e eventos adversos (EAs) ao tratamento (tosse, hemoptise, mucosite, disfagia, neuropatia periférica, alopecia, dor no tórax, dor no braço ou ombro e dor em outras partes); a *EQ-5D*, desenvolvido pelo grupo EuroQoL, verifica os efeitos do tratamento e o estado de saúde através da avaliação descritiva de cinco escalas 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 0 (pior estado de saúde imaginável) a 100 (melhor estado de saúde possível). O *score* de utilidade é derivado da avaliação das cinco escalas, que possuem respostas de 1 a 3, baseadas na percepção dos pacientes de ausência de problemas (1), alguns problemas (2) ou problemas substanciais (3). E estas respostas são convertidas em um *score* de utilidade que varia de 0 a 1. São consideradas clinicamente importantes, 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 *score* de utilidade (1,40).

A publicação de Gray et al., 2020 apresentou o desfecho de sobrevida global após três anos de seguimento do estudo PACIFIC. Seus resultados foram atualizados pela publicação de Spiegel et al 2022 (39,41).

A publicação Faivre-Finn et al., 2021 apresenta os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do estudo PACIFIC após um período de seguimento de quatro anos. Os resultados apresentados nesta publicação foram atualizados por Spiegel et al 2022 e, portanto, não serão apresentados neste relatório (42).

O estudo de Spiegel et al. 2022 relata análises exploratórias atualizadas de sobrevida do estudo PACIFIC a longo prazo, aproximadamente 5 anos após o último paciente ter sido designado aleatoriamente para tratamento. Trata-se de uma atualização das análises primárias de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), bem como atualizações dos principais desfechos secundários, que incluem: i) tempo até a morte ou metástase distante; ii) taxa de resposta objetiva; iii) duração da resposta; iv) incidência de novas lesões; v) tempos até a primeira e segunda terapia subsequente ou morte; e vi) tipos de terapias anticâncer relacionadas à doença pós-descontinuação administradas (39).

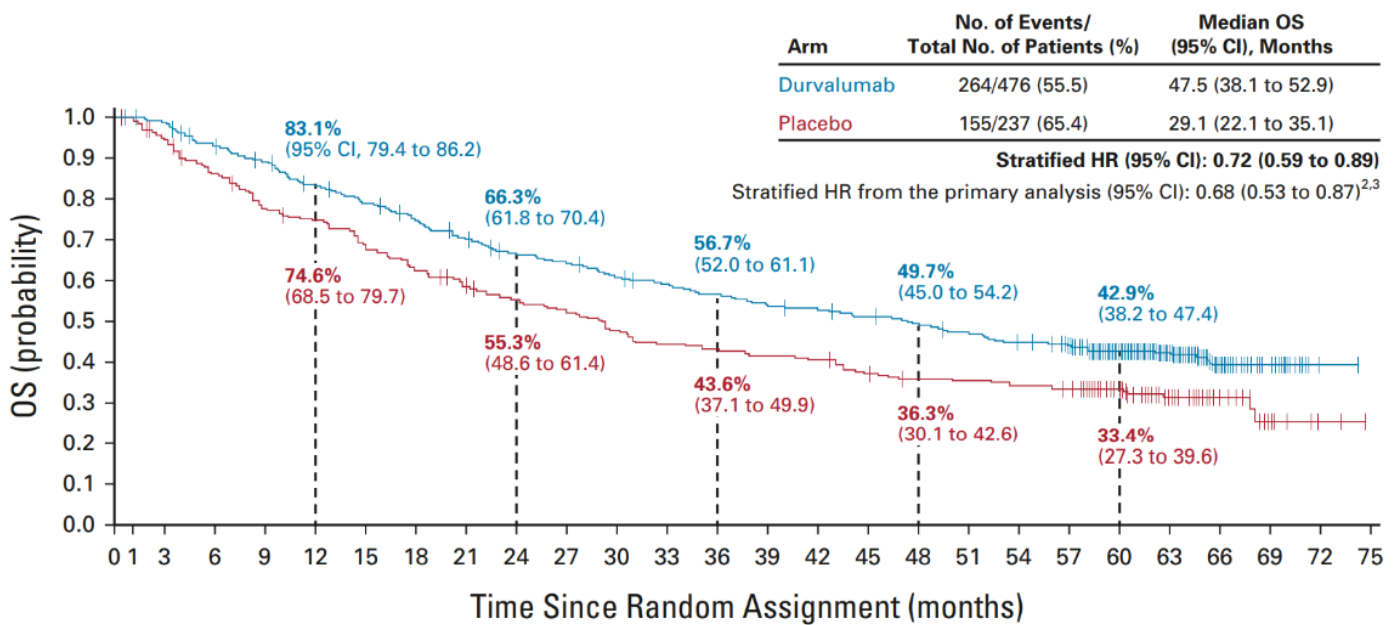
O estudo de Naidoo *et al.* 2022 é uma análise exploratória *post-hoc* descritiva que caracterizou a ocorrência de eventos adversos imunomediados (imAEs - *immune-mediated adverse events*) de pneumonite imunomediada e não-pneumonite no estudo PACIFIC em termos de: incidência, gravidade e momento; manejo clínico e desfechos; associações potenciais entre a presença/ausência de imAEs de pneumonite imunomediada ou não-pneumonite e eventos adversos (EAs) de todas as causas 'no estudo'; e possíveis associações entre a presença/ausência de imAEs de pneumonite imunomediada ou não-pneumonite e características basais do paciente, da doença e do tratamento. Os EAs 'no estudo' foram definidos como EAs que ocorreram no tratamento do estudo dentro de 90 dias após a última dose do tratamento do estudo, ou antes do início da terapia anticancerígena subsequente, enquanto um "EA imunomediado" foi definido como um EA de interesse especial que requer o uso de esteróides sistêmicos ou outros imunossuppressores, consistente com um mecanismo de ação imunomediado, e onde não havia etiologia alternativa clara (38).

Os estudos de Paz-Ares *et al.* 2020 (43), Socinski *et al.* 2021 (44) e Senan *et al.* 2022 (45) relatam análises exploratórias *post hoc* dos resultados clínicos de eficácia e segurança com durvalumabe em pacientes do estudo PACIFIC com câncer de pulmão não pequenas células irresssecável com base na expressão tumoral de PD-L1, idade ( $\geq 70$  e  $< 70$  anos) e estadiamento clínico (com ou sem estágio IIIA-N2), respectivamente. Dos 713 pacientes randomizados, 159 (35%) tinham célula tumoral (CT)  $\geq 25\%$ , 303 (67%) tinham CT  $\geq 1\%$ , 144 (32%) tinham CT entre 1% e 24%, 168 pacientes (24%) não forneceram uma amostra e 94 pacientes (13%) forneceram uma amostra que era inadequada para teste (43); 158 (22,2%) pacientes tinham idade  $\geq 70$  anos e 555 (77,8%) pacientes tinham idade  $< 70$  anos (44); 287 (40,3%) apresentavam doença em estágio IIIA-N2; 197/476 (41,4%) e 90/237 (38,0%) nos braços durvalumabe e placebo, respectivamente (45).

### 6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Sobrevida Global (SG)

Esse desfecho foi avaliado em publicações anteriores do estudo PACIFIC (Antonia *et al.*, 2018, Gray *et al.*, 2020 e Faivre-Finn *et al.*, 2021) e atualizado pelo estudo de Spigel *et al.* 2022 e nas análises de subgrupo por Paz-Ares *et al.* 2020, Socinski *et al.* 2021 e Senan *et al.* 2022. No total, foram notificadas 120 mortes adicionais desde a análise primária da SG (corte de dados 22 de março de 2018); 23 foram reportadas desde a última atualização da SG (corte de dados 20 de março de 2020). A SG atualizada foi consistente com a análise primária, com uma redução de 28% no risco de morte com durvalumabe *versus* placebo (HR estratificada, 0,72; IC 95%, 0,59 a 0,89). A SG mediana foi de 47,5 meses com durvalumabe *versus* 29,1 meses com placebo. A taxa de SG estimada em 5 anos foi de 42,9% (IC 95% 38,2% a 47,4%) com durvalumabe *versus* 33,4% (IC 95% 27,35 a 39,65) com placebo (Figura 5).

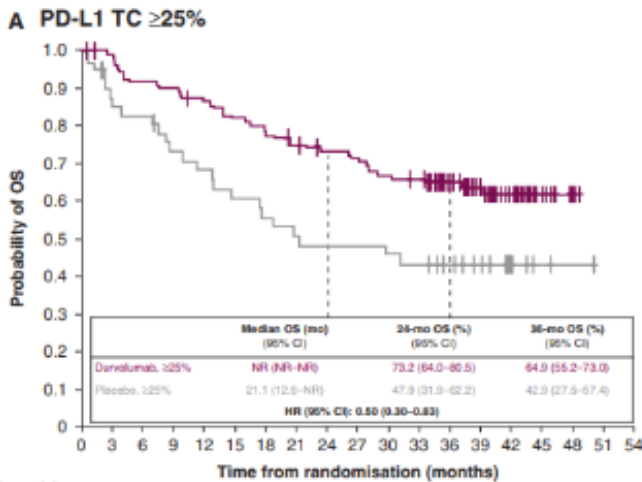


No. at risk:

|            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |   |   |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Durvalumab | 476 | 464 | 431 | 414 | 385 | 364 | 343 | 319 | 298 | 289 | 273 | 264 | 252 | 241 | 236 | 227 | 218 | 207 | 196 | 183 | 134 | 91 | 40 | 18 | 2 | 0 |
| Placebo    | 237 | 220 | 199 | 179 | 171 | 156 | 143 | 133 | 123 | 116 | 107 | 99  | 97  | 93  | 91  | 83  | 78  | 77  | 74  | 72  | 56  | 33 | 16 | 7  | 2 | 0 |

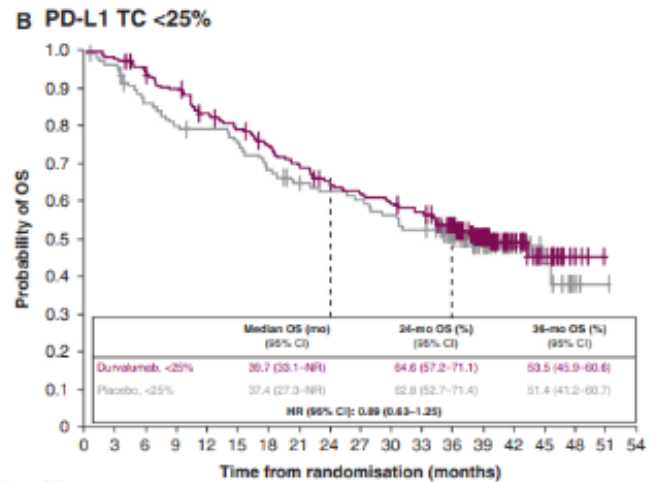
Figura 5. Sobrevida global atualizada (revisão central independente e cega) na população com intenção de tratar. As linhas tracejadas verticais indicam marcos anuais; os valores numéricos associados representam as taxas de sobrevida global no ponto de referência. Sobrevida global foi definida como o tempo desde a atribuição aleatória até a morte por qualquer causa. HR, *hazard ratio* (razão de risco); OS, *overall survival* (SG, sobrevida global) (39).

Nas análises de subgrupo, no corte de dados para sua análise primária, a SG favoreceu durvalumabe, *versus* placebo, em todos os subgrupos PD-L1, exceto em pacientes com célula tumoral <1% HR, 1,36 (IC 95%, 0,79 a 2,34). Similarmente, no corte de dados para sua análise atualizada, aproximadamente 3 anos após o último paciente ter sido alocado aleatoriamente para o estudo, o benefício atualizado da SG com durvalumabe, *versus* placebo, foi observado em todos os subgrupos: célula tumoral ≥25% [HR 0,50 (IC 95% 0,30 a 0,83)], célula tumoral <25% [HR 0,89 (IC 95% 0,63 a 1,25)], célula tumoral ≥1% [HR 0,59 (IC 95% 0,41 a 0,83)], célula tumoral 1-24% [HR 0,67 (IC 95% 0,41 a 1,10)] e desconhecido [HR 0,60 (IC 95% 0,43 a 0,84)], exceto em pacientes com célula tumoral <1% [HR, 1,14 (IC 95%, 0,71 a 1,84)], embora o HR tenha se aproximado de 1 desde a análise primária (Figura 6).



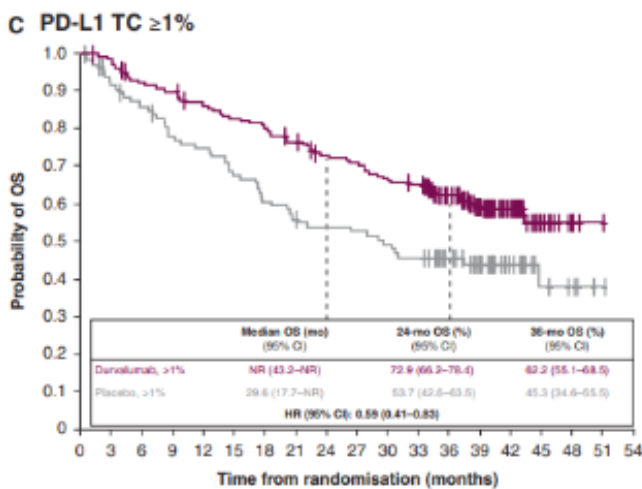
No. at risk

|         |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |
|---------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Durva.  | 115 | 112 | 104 | 102 | 97 | 82 | 87 | 83 | 79 | 76 | 72 | 70 | 53 | 37 | 23 | 10 | 1 | 0 | 0 |
| Placebo | 44  | 35  | 34  | 29  | 27 | 24 | 22 | 20 | 19 | 19 | 18 | 17 | 14 | 9  | 4  | 2  | 1 | 0 | 0 |



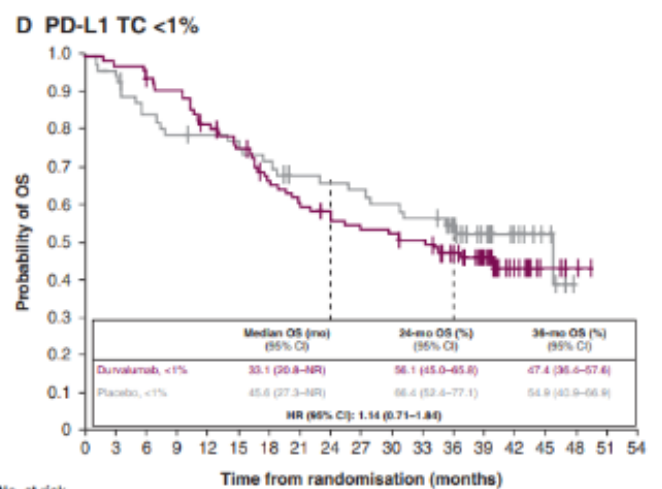
No. at risk

|         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |   |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|
| Durva.  | 187 | 184 | 173 | 166 | 153 | 144 | 134 | 123 | 113 | 109 | 104 | 100 | 82 | 53 | 33 | 16 | 4 | 0 | 0 |
| Placebo | 105 | 102 | 89  | 83  | 81  | 77  | 70  | 63  | 61  | 59  | 55  | 51  | 39 | 24 | 15 | 9  | 3 | 1 | 0 |



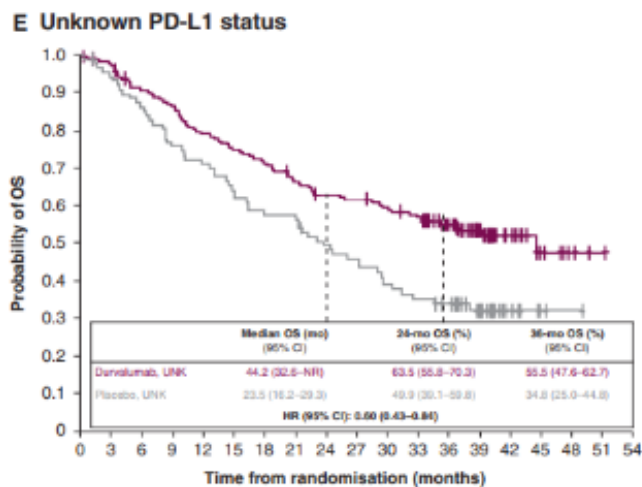
No. at risk

|         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |   |   |   |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|---|
| Durva.  | 212 | 208 | 193 | 187 | 178 | 171 | 165 | 156 | 146 | 141 | 133 | 129 | 102 | 68 | 46 | 22 | 3 | 0 | 0 |
| Placebo | 91  | 81  | 75  | 67  | 64  | 58  | 52  | 47  | 45  | 44  | 41  | 38  | 31  | 19 | 10 | 6  | 4 | 1 | 0 |



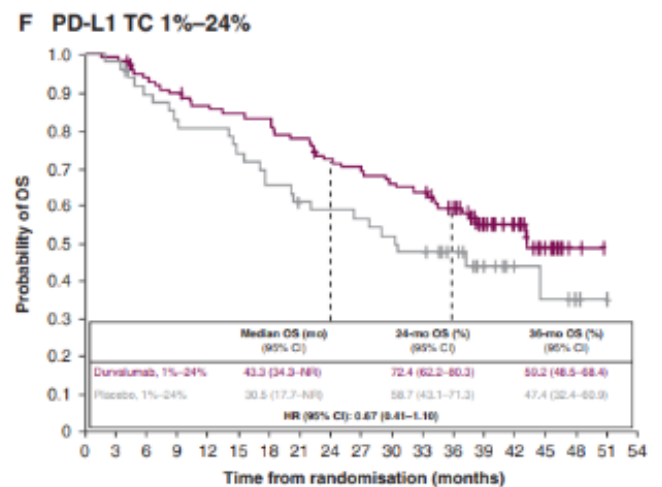
No. at risk

|         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Durva.  | 90 | 88 | 84 | 81 | 72 | 65 | 56 | 50 | 46 | 44 | 43 | 41 | 33 | 22 | 10 | 4 | 2 | 0 | 0 |
| Placebo | 58 | 56 | 48 | 45 | 44 | 43 | 40 | 36 | 35 | 34 | 32 | 30 | 22 | 14 | 9  | 5 | 0 | 0 | 0 |



No. at risk

|         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Durva.  | 174 | 168 | 154 | 147 | 135 | 128 | 122 | 113 | 106 | 104 | 98 | 93 | 70 | 42 | 17 | 7 | 2 | 0 | 0 |
| Placebo | 88  | 83  | 76  | 67  | 63  | 55  | 51  | 50  | 43  | 38  | 34 | 31 | 26 | 16 | 6  | 2 | 1 | 0 | 0 |



No. at risk

|         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |
|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Durva.  | 97 | 96 | 89 | 85 | 81 | 79 | 78 | 73 | 67 | 65 | 61 | 59 | 49 | 31 | 23 | 12 | 2 | 0 | 0 |
| Placebo | 47 | 46 | 41 | 38 | 37 | 34 | 30 | 27 | 26 | 25 | 23 | 21 | 17 | 10 | 6  | 4  | 3 | 1 | 0 |

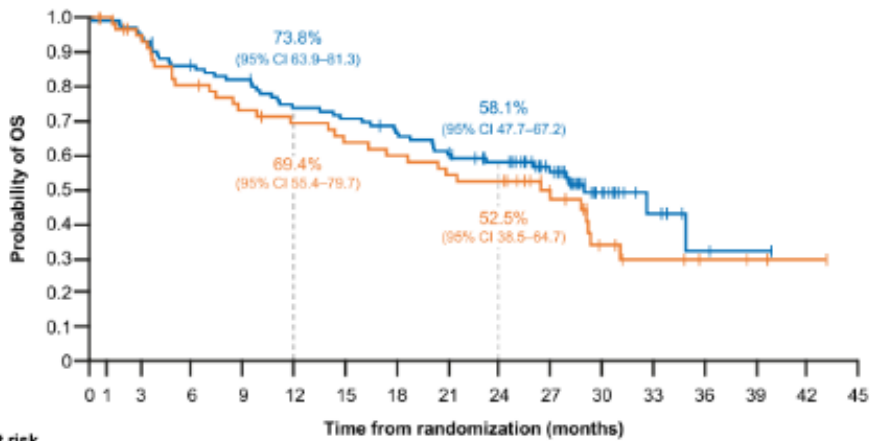
Figura 6. Sobrevida global atualizada pelo status de expressão do tumor PD-L1. IC, intervalo de confiança; DCO, corte de dados; Durva., durvalumabe; HR, razão de risco; NR, não alcançado; OS, sobrevida global; PD-L1, ligante 1 de morte programada; TC, célula tumoral; UNK, desconhecido ((43).

No estudo de Socinski *et al.* 2021, no momento da análise primária para SG (corte de dados 22 de março de 2018), o benefício da SG favoreceu o durvalumabe, em comparação com o placebo, independentemente da idade (acompanhamento médio, 25,2 meses [0,2-43,1 meses]). Entre pacientes com idade  $\geq 70$  anos, a SG mediana foi de 29,0 meses (IC 95%, 21,0 meses-NE) com durvalumabe *versus* 26,9 meses (IC 95%, 14,9-29,3 meses) com placebo [HR 0,78 (IC 95% 0,50 a 1,22)]. Entre pacientes com idade  $< 70$  anos, a SG mediana não foi alcançada (NR) (IC 95%, 34,7 meses-NE) com durvalumabe *versus* 31,0 meses (IC 95%, 22,9 meses-NE) com placebo [HR 0,66 (IC 95% 0,51 a 0,87)] (Figura 7).

Versão preliminar

A)

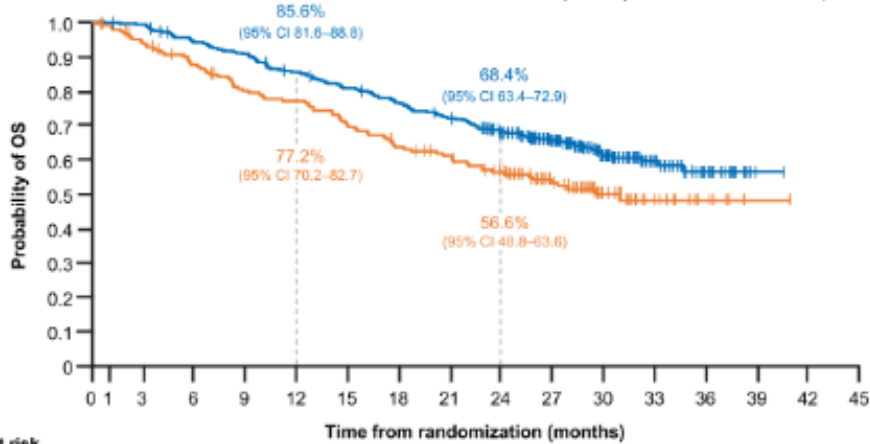
| Aged ≥70 years        | No. events/No. patients (%) | Median OS (95% CI), months |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Durvalumab            | 48/101 (47.5)               | 29.0 (21.0–NE)             |
| Placebo               | 33/57 (57.9)                | 26.9 (14.9–29.3)           |
| Hazard ratio (95% CI) |                             | 0.78 (0.50–1.22)           |



| No. at risk | 0   | 1  | 3  | 6  | 9  | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|-------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Durvalumab  | 101 | 95 | 85 | 81 | 72 | 69 | 64 | 58 | 51 | 37 | 15 | 7  | 3  | 1  | 0  | 0  | 0  |
| Placebo     | 57  | 53 | 45 | 40 | 37 | 34 | 32 | 29 | 28 | 18 | 9  | 5  | 3  | 2  | 1  | 0  | 0  |

B)

| Aged <70 years        | No. events/No. patients (%) | Median OS (95% CI), months |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Durvalumab            | 135/375 (36.0)              | NR (34.7–NE)               |
| Placebo               | 83/180 (46.1)               | 31.0 (22.9–NE)             |
| Hazard ratio (95% CI) |                             | 0.66 (0.51–0.87)           |



| No. at risk | 0   | 1   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21  | 24  | 27  | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Durvalumab  | 375 | 369 | 346 | 334 | 313 | 295 | 279 | 261 | 223 | 173 | 100 | 50 | 20 | 1  | 0  | 0  | 0  |
| Placebo     | 180 | 167 | 153 | 138 | 133 | 121 | 109 | 101 | 89  | 60  | 33  | 16 | 6  | 1  | 0  | 0  | 0  |

Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes com idade (A) ≥70 anos e (B) <70 anos com base na população com intenção de tratar. As marcas verticais indicam observações censuradas. As linhas verticais tracejadas indicam os tempos das análises de referência para sobrevida global. Os HRs e os ICs de 95% foram calculados usando modelos de riscos proporcionais de Cox não estratificados. IC, intervalo de confiança; HR, razão de risco; NE, não estimados; NR, não alcançados; OS, sobrevida global (44).



No estudo de Senan *et al.* 2022 no corte de dados para sua análise primária, a SG favoreceu durvalumabe *versus* placebo em pacientes com doença em estágio IIIA-N2 (HR 0,56; IC 95% 0,39 a 0,79) ou sem doença em estágio IIIA-N2 (HR 0,78; IC 95% 0,57 a 1,06) (Figura 8).

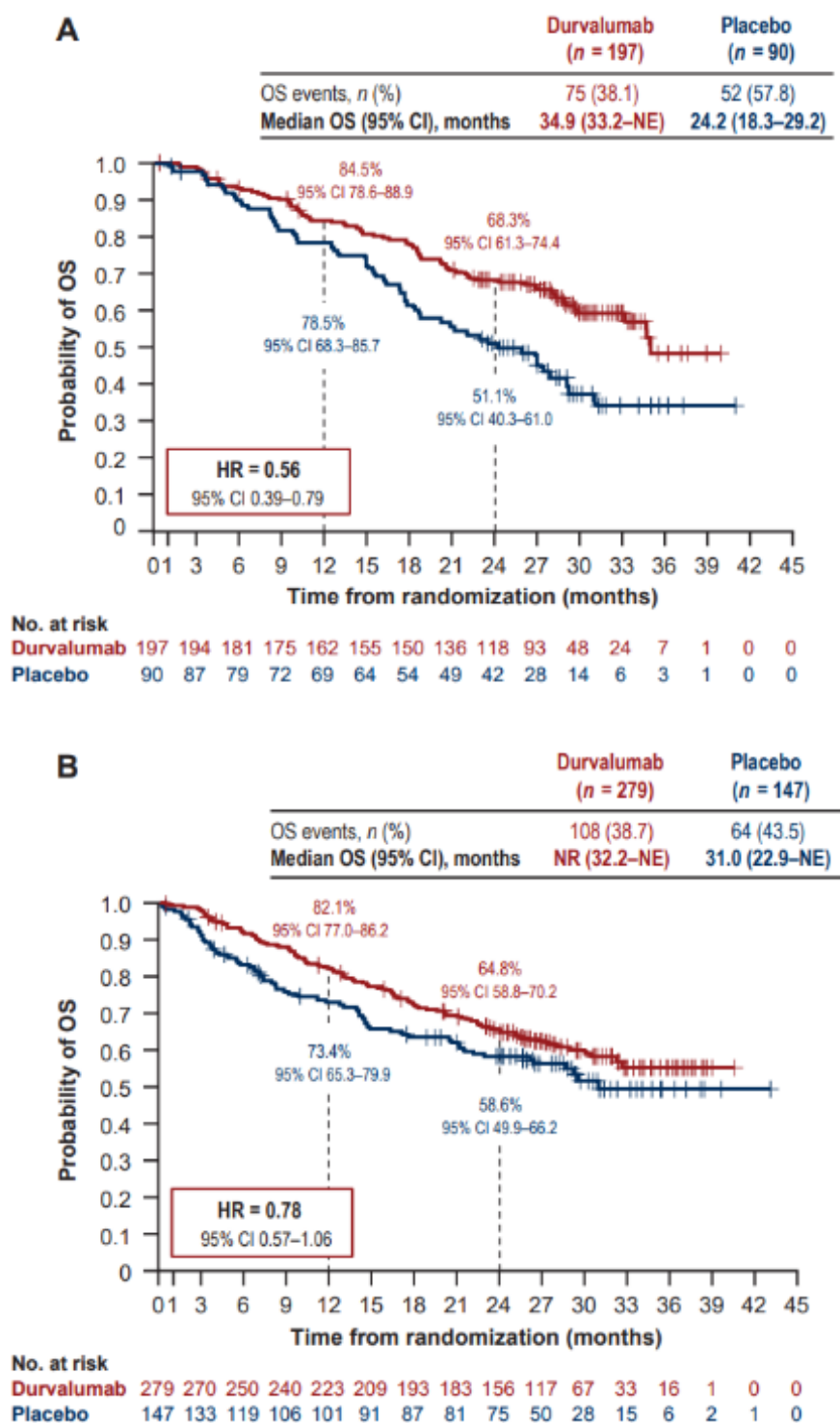


Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global. As marcas indicam dados censurados e as linhas verticais tracejadas indicam os tempos de análises de referência da sobrevida global. Sobrevida global em pacientes (A) com ou (B) sem câncer de pulmão de células não pequenas estágio IIIA-N2. IC, intervalo de confiança; DCO, corte de dados; HR, razão de risco; NE, não estimável; NR, não

alcançado; NSCLC, câncer de pulmão de células não pequenas; OS, sobrevida global. a Pacientes com todos os outros estágios (incluindo estágios IIIA-N0/N1 e IIIB). Corte de dados - 22 de março de 2018 (corte de dados para a análise primária da sobrevida global): acompanhamento médio de 25,2 meses (intervalo: 0,2-43,1 meses) (45).

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

Esse desfecho foi avaliado por publicações anteriores do estudo PACIFIC (Antonia *et al.*, 2018, Gray *et al.*, 2020 e Faivre-Finn *et al.*, 2021) e atualizado pelo estudo de Spigel *et al.* 2022 bem como relatado nas análises de subgrupo por Paz-Ares *et al.* 2020, Socinski *et al.* 2021 e Senan *et al.* 2022. No total, foram notificados 72 eventos adicionais de SLP - avaliada por revisão central independente cega - desde a análise primária de SLP (corte de dados 13 de fevereiro de 2017); três foram relatados desde a última atualização da SLP (corte de dados 20 de março de 2020). A SLP atualizada foi consistente com a análise primária, com uma redução de 45% no risco de progressão da doença ou morte com durvalumabe *versus* placebo [HR estratificada, 0,55 (IC 95%, 0,45 a 0,68)]. A SLP mediana foi de 16,9 meses com durvalumabe *versus* 5,6 meses com placebo. A taxa estimada de SLP em 5 anos foi de 33,1% (IC 95% 28,0% a 38,2%) com durvalumabe *versus* 19,0% (IC 95% 13,6% a 25,2%) com placebo (39) (Figura 9).

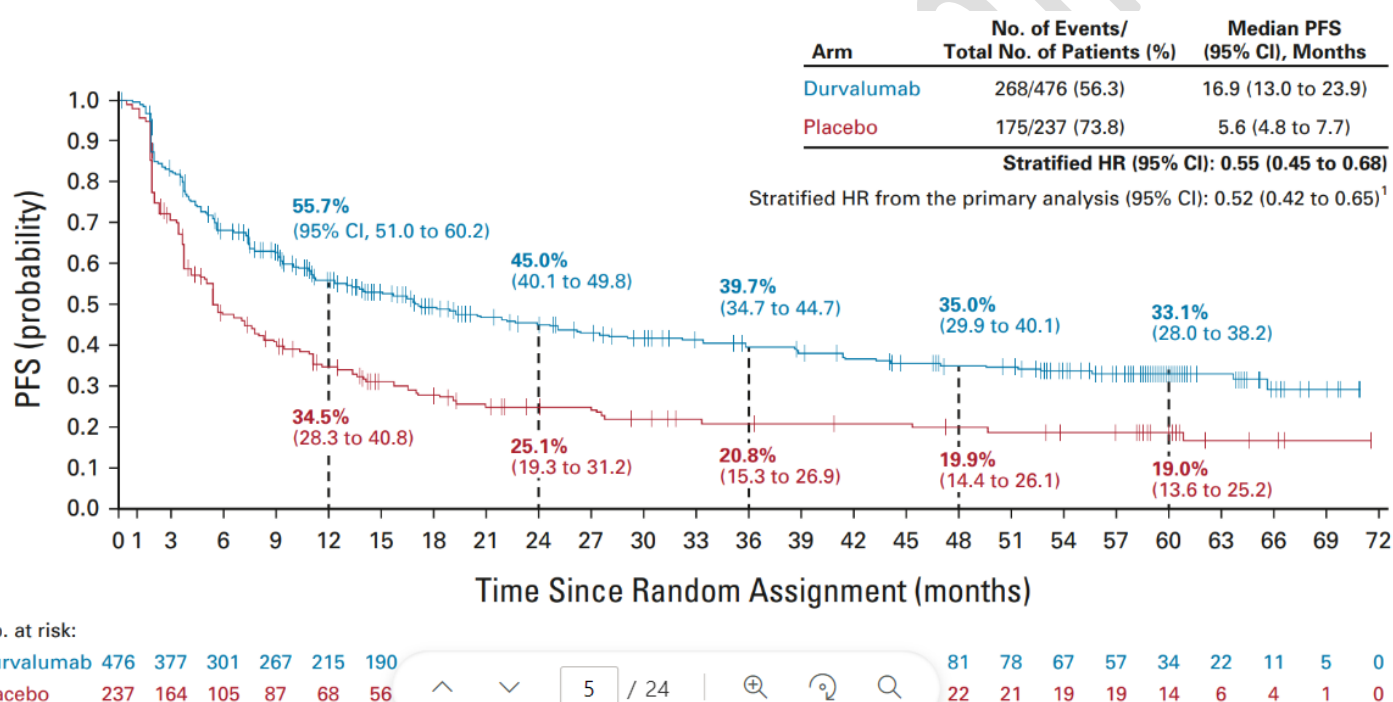


Figura 9. Sobrevida livre de progressão atualizada (revisão central independente e cega) na população com intenção de tratar. As linhas tracejadas verticais indicam marcos anuais; os valores numéricos associados representam as taxas de sobrevivência livre de progressão no ponto de referência. A sobrevivência livre de progressão foi definida como o tempo desde a atribuição aleatória até a data do primeiro evento documentado de progressão tumoral ou morte na ausência de progressão da doença. Os pacientes que não progrediram ou morreram no momento do corte dos dados foram censurados no momento da sua última avaliação RECIST avaliável; entretanto, se o paciente progredisse ou morresse após duas visitas perdidas, eles eram censurados no momento da última avaliação RECIST avaliável antes das duas visitas perdidas. HR, *hazard ratio* (razão de risco); PFS, *progression-free survival* (SLP, sobrevivência livre de progressão) (39).

Nas análises de subgrupo pelo status de expressão do tumor PD-L1, a SLP favoreceu o durvalumabe, *versus* placebo, em todos os subgrupos PD-L1: célula tumoral  $\geq 25\%$  [HR 0,41 (IC 95% 0,26 a 0,65)], célula tumoral  $< 25\%$  [HR 0,59

(IC 95% 0,43 a 0,82)], célula tumoral  $\geq 1\%$  [HR 0,46 (IC 95% 0,33 a 0,64)], célula tumoral  $< 1\%$  [HR 0,73 (IC 95% 0,48 a 1,11)], célula tumoral 1-24% [HR 0,49 (IC 95% 0,30 a 0,80)] e desconhecido [HR 0,59 (IC 95% 0,42 a 0,83)] (43) (Figura 10).

Versão preliminar

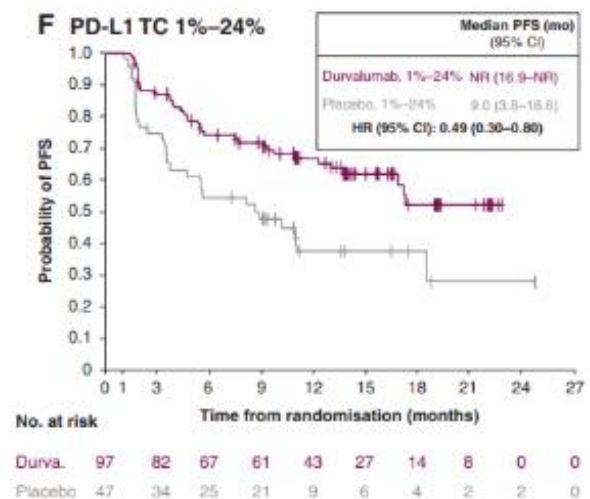
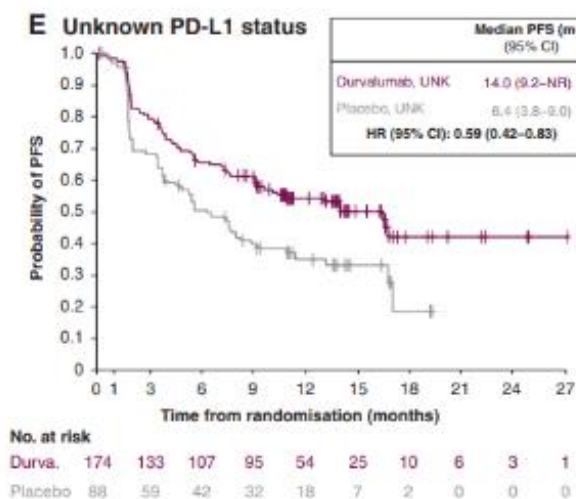
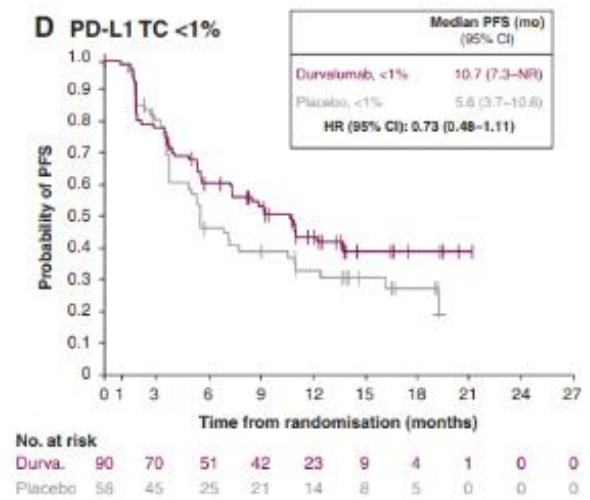
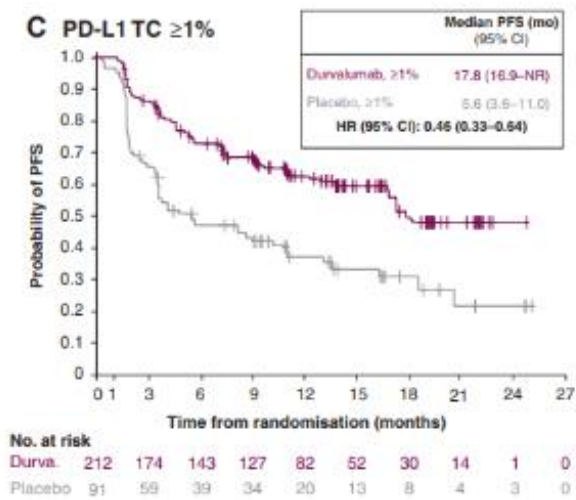
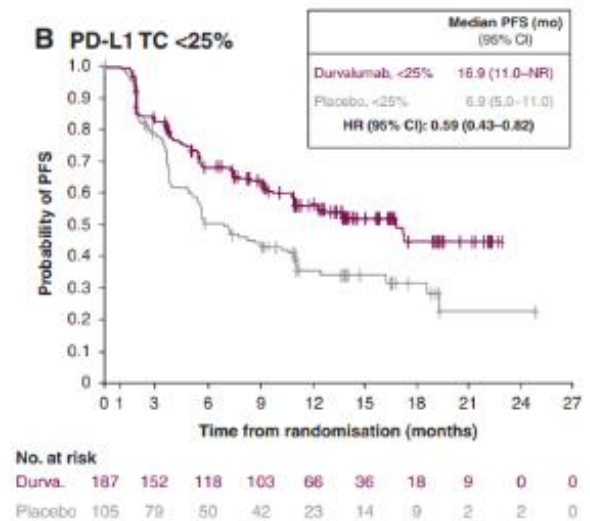
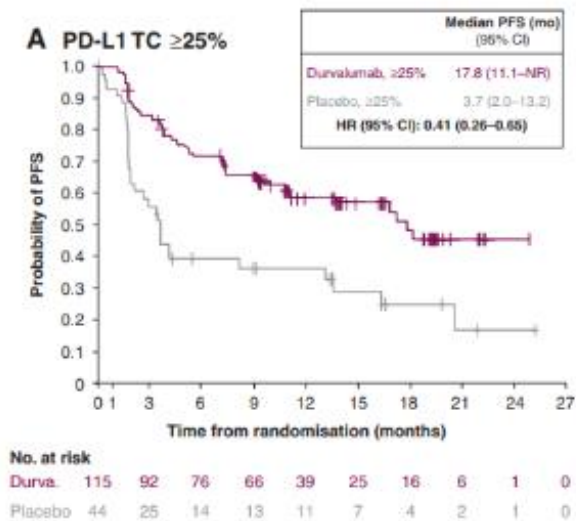


Figura 10. Sobrevida livre de progressão por status de expressão tumoral PD-L1 (população com intenção de tratar). BICR, revisão central independente cega; IC, intervalo de confiança; DCO, corte de dados; Durva., durvalumab; HR, taxa de risco; mês, meses; NR, não alcançado; PD-L1, ligante de morte programado 1; PFS, sobrevida livre de progressão; CT, célula tumoral; UNK, desconhecido (43).

No estudo de Socinski *et al.* 2021, no momento da análise primária da SLP (corte de dados 13 de fevereiro de 2017), a SLP foi melhorada com durvalumabe *versus* placebo, independentemente da idade (acompanhamento médio, 14,5 meses [0,2-29,9 meses]). Entre os pacientes com idade  $\geq 70$  anos, a SLP mediana foi de 12,3 meses (IC 95%, 9,2 meses - não estimável [NE]) com durvalumabe *versus* 6,1 meses (IC 95%, 3,6-10,9 meses) com placebo [HR 0,62 (IC 95% 0,41 a 0,95)]. Entre pacientes com idade  $< 70$  anos, a SLP mediana foi de 16,9 meses (IC 95%, 13,7 meses-NE) com durvalumabe *versus* 5,6 meses (IC 95%, 4,2-8,0 meses) com placebo [HR, 0,53 (IC 95%, 0,42 a 0,67)] (Figura 11).

Versão preliminar

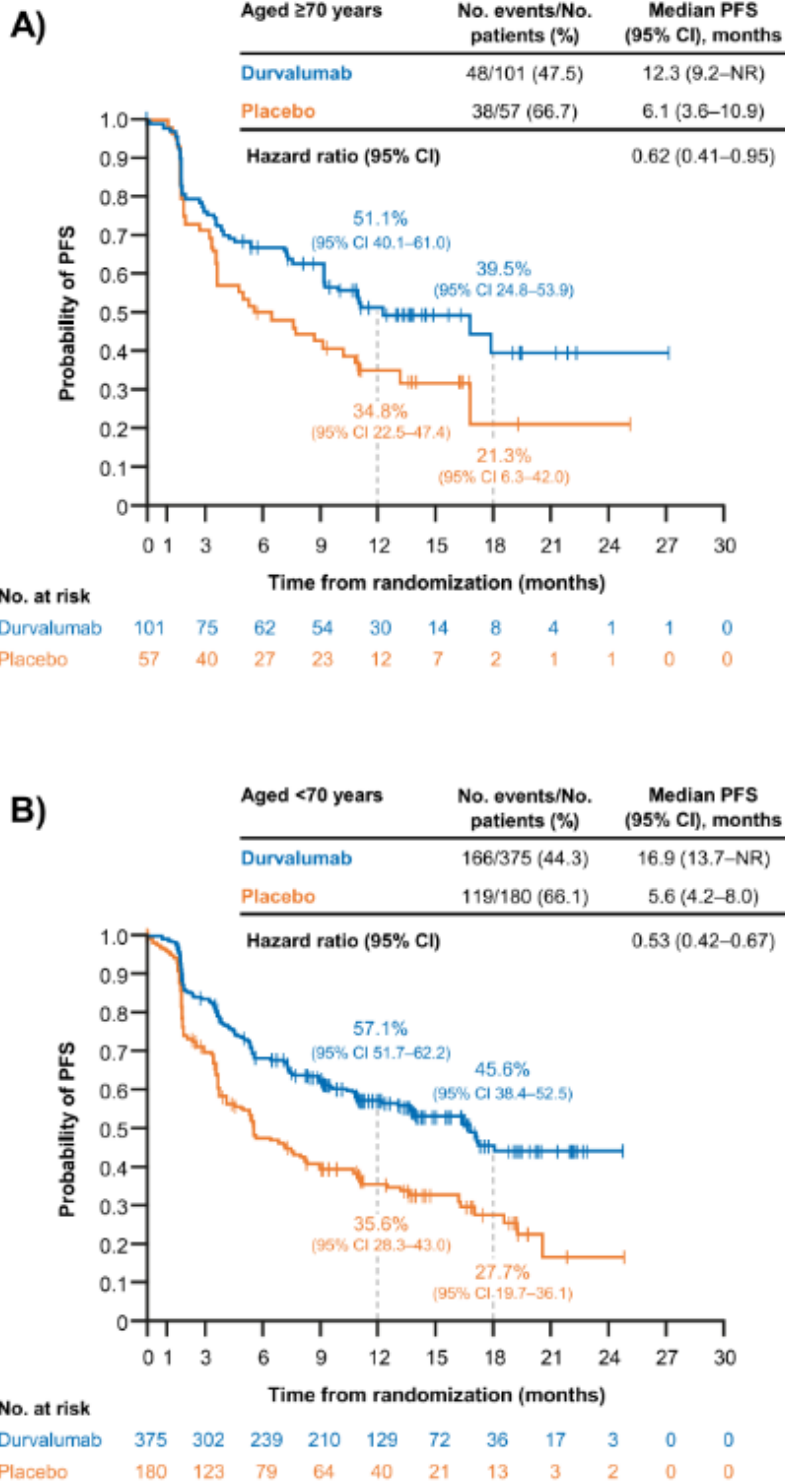


Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (revisão central independente cega) em pacientes com idade (A)  $\geq 70$  anos e (B)  $< 70$  anos com base na população com intenção de tratar. As marcas verticais indicam observações censuradas. As linhas verticais tracejadas indicam os tempos das análises de referência para sobrevida livre de progressão. Os HRs e os ICs de 95% foram calculados usando modelos de riscos proporcionais de Cox não estratificados. IC, intervalo de confiança; HR, razão de risco; NR, não alcançado; PFS, sobrevida livre de progressão (44).

No estudo de Senan *et al.* 2022, no corte de dados para sua análise primária, a SLP favoreceu o durvalumabe em comparação com o placebo em ambos os pacientes com doença em estágio IIIA-N2 [HR 0,46 (IC 95% 0,33 a 0,65)] e sem doença em estágio IIIA-N2 [HR 0,62 (IC 95% 0,48 a 0,80)] (Figura 12).

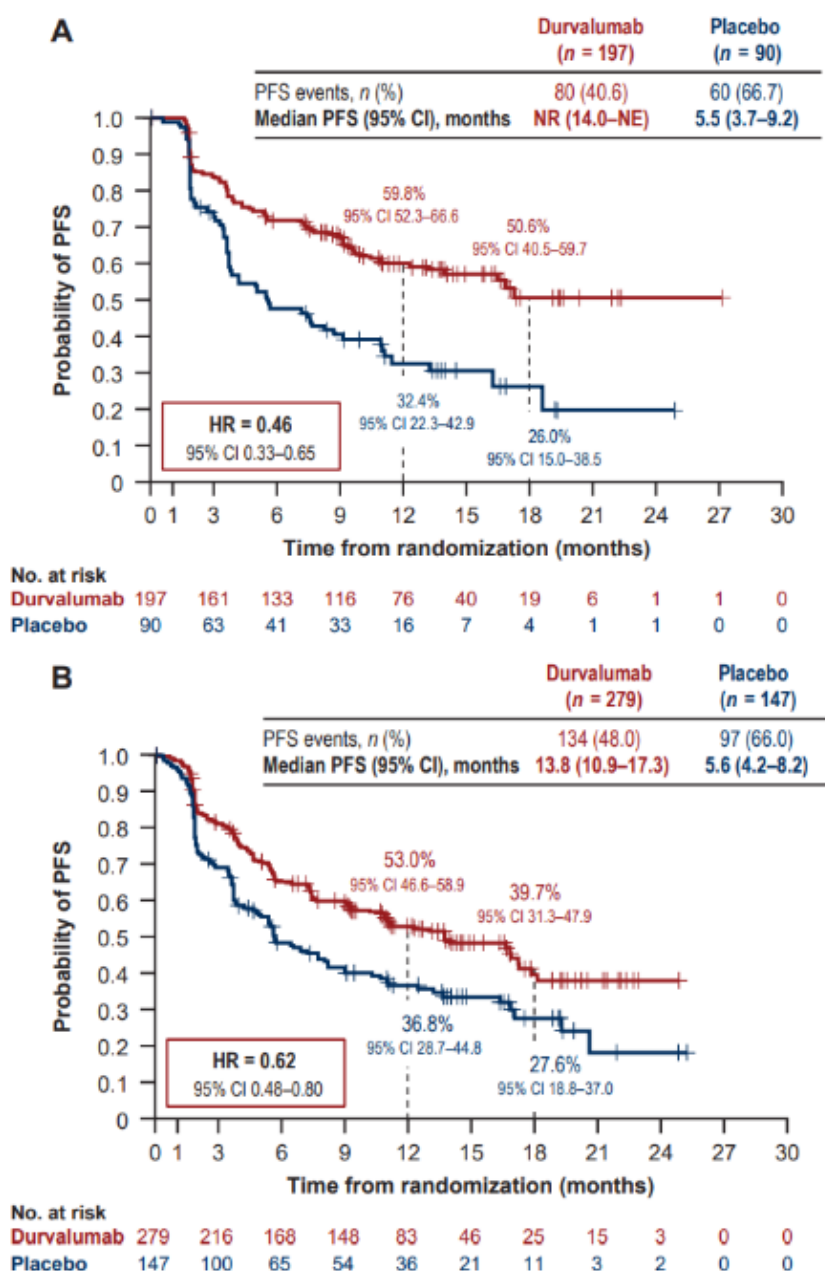


Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão em 30 meses. As marcas indicam dados censurados e as linhas verticais tracejadas indicam os tempos das análises de referência da PFS. PFS em pacientes (A) com ou (B) sem CPCNP estágio IIIA-N2. IC, intervalo de confiança; DCO, corte de dados; HR, taxa de risco; NE, não estimável; NR, não alcançado; NSCLC, câncer de pulmão de células não pequenas; PFS, sobrevida livre de progressão. a Pacientes com todos os outros estágios (incluindo estágios IIIA-N0/N1 e IIIB). DCO = 13 de fevereiro de 2017 (DCO para a análise primária da PFS): seguimento mediano de 14,5 meses (intervalo: 0,2-29,9 meses) (45).



Desfecho secundário: sobrevida livre de metástases (TTDM)

O desfecho de sobrevida livre de metástases (TTDM - *time to death or distant metastasis*) foi avaliado em publicações anteriores (Antonia *et al.* 2017 e Antonia *et al.* 2018) e atualizado pelo estudo de Spigel *et al.* 2022, bem como apresentado nas análises de subgrupo por Paz-Ares *et al.* 2020 e Senan *et al.* 2022. A atualização do tempo até a morte ou metástase distante, avaliada por revisão central independente cega, foi consistente com análises anteriores deste desfecho (com base nos cortes de dados de 13 de fevereiro de 2017 e 22 de março de 2018), com uma redução de 41% no risco de morte ou metástase distante com durvalumabe *versus* placebo (HR estratificada, 0,59; IC 95%, 0,47 a 0,74) (Figura 13). Metástases cerebrais foram detectadas em 6,5% *versus* 11,8% dos pacientes, respectivamente (39).

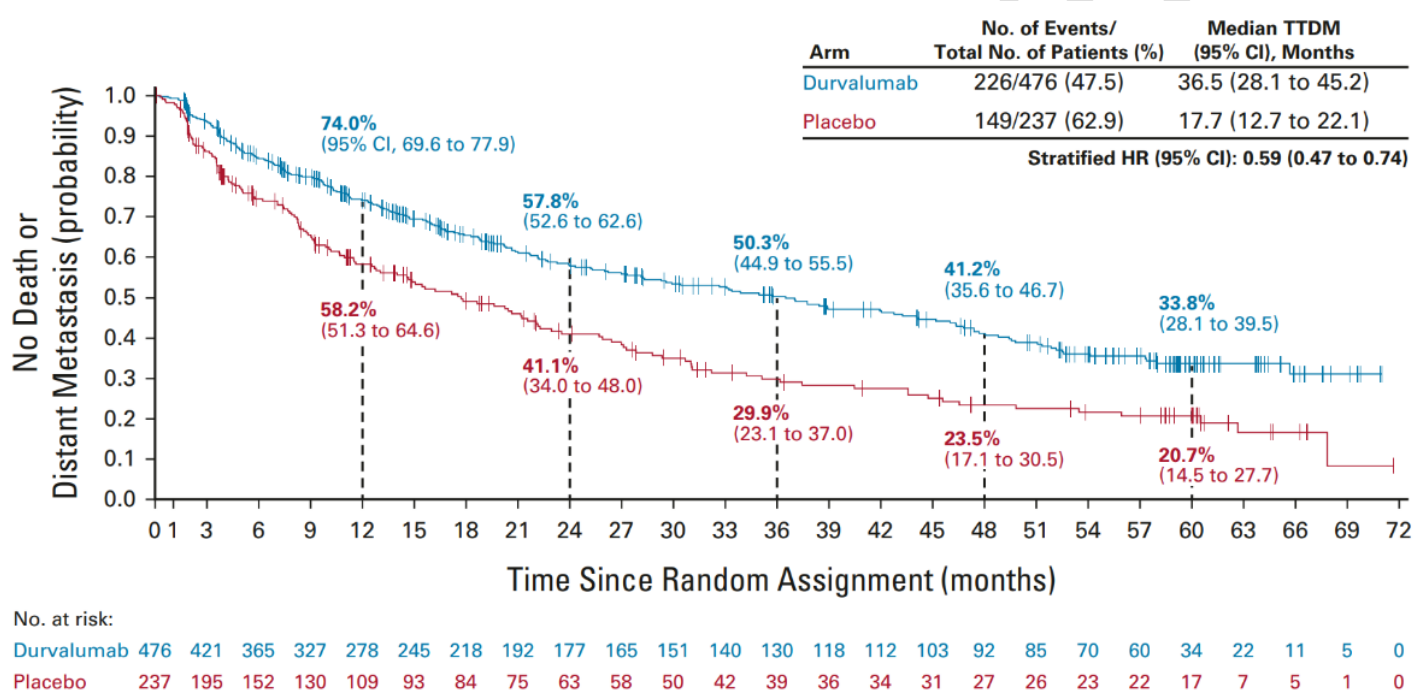


Figura 13. Tempo até a morte ou metástase distante atualizado (revisão central independente cega) na população com intenção de tratar. As linhas tracejadas verticais indicam marcos anuais; os valores numéricos associados representam as taxas de tempo até a morte ou metástase distante no ponto de referência. O tempo até a morte ou metástase distante foi definido como o tempo desde a atribuição aleatória até a primeira data de metástase distante ou morte na ausência de metástase distante. HR, *hazard ratio* (razão de risco) (39).

Nas análises de subgrupo, no corte de dados para a análise primária da SLP, o tempo até a morte ou metástase distante favoreceu o durvalumabe, *versus* placebo, em todos os subgrupos PD-L1, exceto o subgrupo célula tumoral <1%, no qual a evidência foi inconclusiva [HR, 0,93 (IC 95%, 0,52 a 1,67)] (43). O benefício do tempo até a morte ou metástase distante (avaliado no momento da análise primária da SLP) favoreceu o durvalumabe, em comparação com o placebo, independentemente da idade. Entre pacientes com idade  $\geq 70$  anos, a mediana do TTDM foi de 17,8 meses (IC 95%, 13,6 meses-NE) com durvalumabe *versus* 14,0 meses (IC 95%, 7,4 meses-NE) com placebo [HR 0,66 (IC 95% 0,39 a 1,13)]. Entre

pacientes com idade <70 anos, a mediana do TTDM foi NR (IC 95%, NE-NE) com durvalumabe *versus* 14,6 meses (IC 95%, 10,6-18,6 meses) com placebo [HR 0,53 (IC 95% 0,39 a 0,71)] (44). O tempo até a morte ou metástase distante favoreceu durvalumabe *versus* placebo em pacientes com [HR 0,45 (IC 95% 0,30 a 0,69)] e sem [HR 0,63 (IC 95% 0,45 a 0,88)] doença em estágio IIIA-N2 (45) (Tabela 1).

Tabela 1 - Tempo até a morte ou metástase distante e taxa de resposta objetiva em pacientes com ou sem doença em estágio IIIA-N2.

| Table 2. TTDM and ORR in patients with or without stage IIIA-N2 NSCLC |                                   |                  |   |                   |
|---|-----------------------------------|------------------|---|-------------------|
|   | Patients with stage IIIA-N2 NSCLC |                  | Patients without stage IIIA-N2 NSCLC <sup>a</sup> |                   |
|   | Durvalumab (n = 197)              | Placebo (n = 90) | Durvalumab (n = 279)                              | Placebo (n = 147) |
| TTDM events, n (%)  | 51 (25.9)                         | 39 (43.3)        | 80 (28.7)   | 59 (40.1)         |
| TTDM HR (95% CI)  | 0.45 (0.30-0.69)                  |                  | 0.63 (0.45-0.88)                                  |                   |
| Median TTDM (95% CI), months  | NR (NE-NE)                        | 12.6 (8.7-25.9)  | 23.2 (17.8-NE)                                    | 14.8 (10.6-NE)    |
| ORR, n/N (%) <sup>b</sup>   | 62/185 (33.5)                     | 13/83 (15.7)     | 64/258 (24.8)                                     | 21/130 (16.2)     |
| [95% CI] <sup>c</sup>   | [26.8-40.8]                       | [8.6-25.3]       | [19.7-30.5]                                       | [10.3-23.6]       |

#### Desfecho secundário: taxa de resposta objetiva (ORR)

O desfecho da taxa de resposta objetiva (ORR - *objective response rate*) foi avaliado por publicações anteriores (Antonia *et al.* 2017 e Antonia *et al.* 2018) e atualizado pelo estudo de Spigel *et al.* 2022, bem como relatado nas análises de subgrupo por Paz-Ares *et al.* 2020, Senan *et al.* 2022. A taxa de resposta objetiva, avaliada por revisão central independente cega, foi proporcionalmente maior com durvalumabe [29,8% (IC 95% 25,6 a 34,3)] *versus* placebo [18,3% (IC 95% 13,4 a 24,2)]. Entre os pacientes com resposta objetiva, estimou-se que 81,1%, 58,7% e 51,1% tiveram uma resposta contínua em 1, 3 e 5 anos, respectivamente, com durvalumabe, *versus* 60,5% e 34,5% em 1 e 3 anos, respectivamente, com placebo; a taxa de 5 anos para o placebo não foi estimável, uma vez que nenhum paciente com respostas contínuas no braço do placebo atingiu este marco (39).

Nas análises de subgrupo, no corte de dados para a análise primária da SLP, a taxa de resposta objetiva foi maior com durvalumabe, *versus* placebo, em todos os subgrupos PD-L1, variando de 24,7% a 31,0% com durvalumabe *versus* 11,7% a 21,6% com placebo (43). A taxa de resposta objetiva (avaliada no momento da análise primária para SLP) foi proporcionalmente mais elevada com durvalumabe em comparação com placebo, independentemente da idade. Entre os pacientes com idade ≥70 anos, a ORR foi de 31,9% (IC 95%, 22,5 a 42,5) com durvalumabe *versus* 17,6% (IC 95%, 8,4 a 30,9) com placebo. Entre os pacientes com idade <70 anos, a ORR foi de 27,6% (IC 95%, 23,0 a 32,5) com durvalumabe *versus* 15,4% (IC 95%, 10,2 a 21,9) com placebo (Tabela 2) (44). A taxa de resposta objetiva favoreceu durvalumabe (33,5% com e 24,8% sem doença em estágio IIIA-N2) *versus* placebo (15,7% com e 16,2% sem doença em estágio IIIA-N2) (45) (Tabela 1).

Tabela 2 - Resposta Antitumoral (revisão central independente cega) em pacientes com idade  $\geq 70$  anos e  $< 70$  anos.

|   | Aged $\geq 70$ Years |                  | Aged $< 70$ Years    |                   |
|---|----------------------|------------------|----------------------|-------------------|
|   | Durvalumab (N = 91)  | Placebo (N = 51) | Durvalumab (N = 352) | Placebo (N = 162) |
| ORR <sup>a</sup>                                    |                      |                  |                      |                   |
| n (%)   | 29 (31.9)            | 9 (17.6)         | 97 (27.6)            | 25 (15.4)         |
| [95% CI]  | [22.5-42.5]          | [8.4-30.9]       | [23.0-32.5]          | [10.2-21.9]       |
| DoR <sup>b</sup>                                    | n = 29               | n = 9            | n = 97               | n = 25            |
| Median duration (95% CI), months                    | NR (7.5-NE)          | NR (1.1-NE)      | NR (NE-NE)           | 13.8 (5.9-NE)     |
| Percentage remaining in response at <sup>a, b</sup> |                      |                  |                      |                   |
| 6 months (%)  | 78.9                 | 77.8             | 85.9                 | 64.1              |
| 12 months (%)                                       | 72.8                 | 66.7             | 73.6                 | 52.2              |
| 18 months (%)                                       | 72.8                 | NR               | 73.6                 | 39.2              |

Com base na população com intenção de tratar. IC, intervalo de confiança; DoR, duração da resposta; NE, não estimável; NR = não alcançado; ORR, taxa de resposta objetiva, para pacientes N avaliáveis inclui respostas não confirmadas. <sup>a</sup>Resumo baseado em pacientes avaliáveis. <sup>b</sup>Calculado pelo método Kaplan-Meier (44)

#### Desfecho secundário: Duração da resposta (DoR)

Esse desfecho foi avaliado por publicações anteriores (Antonia *et al.* 2017 e Antonia *et al.* 2018) e atualizado pelo estudo de Spigel *et al.* 2022, bem como relatado nas análises de subgrupo realizadas por Paz-Ares *et al.* 2020. A duração média da resposta na população com intenção de tratar em 5 anos não foi alcançada com durvalumabe *versus* 18,4 meses (IC 95% 6,7 a 57,1) com placebo. Nas análises de subgrupo, entre pacientes com idade  $< 70$  anos, a duração da resposta mediana não foi alcançada com durvalumabe *versus* 13,8 meses com placebo (Tabela 2). Entre os pacientes com idade  $\geq 70$  anos, a duração da resposta mediana não foi alcançada com durvalumabe ou placebo (44). Nos subgrupos célula tumoral  $< 1\%$  e  $< 25\%$  e desconhecidos, a duração da resposta mediana foi numericamente maior com durvalumabe em comparação com placebo, mas não foi alcançada em qualquer braço de tratamento nos subgrupos célula tumoral 1% e 25% (43).

#### Desfecho secundário: Qualidade de vida relacionada à saúde (PROs, desfechos reportados pelos pacientes)

O estudo Hui *et al.*, 2019 (40) avaliou os desfechos reportados pelos pacientes (PROs, *patient-reported outcomes*) através da utilização das ferramentas *EORTC*, *QLQ-LC13* e *EQ-5D*, descritas anteriormente. Mais de 79 % e 82 % dos pacientes nos grupos durvalumabe e placebo, respectivamente, completaram os questionários até a semana 48 do estudo. Não foram observadas entre os dois grupos, diferenças clinicamente significativas na linha de base para nenhum dos sintomas Tabela 3 (1), escalas funcionais ou estado de saúde global ou qualidade de vida dos pacientes (Figura 1).

Tabela 3 - Desfechos reportados pelos pacientes (PROs) no estudo clínico PACIFIC.

| Desfecho                                       | Durvalumabe:<br>MMA (IC 95%) | Placebo<br>MMA (IC 95%) | Diferença entre<br>durvalumabe e<br>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<br>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%.

Fonte: Relatório do demandante, 2023 (1).

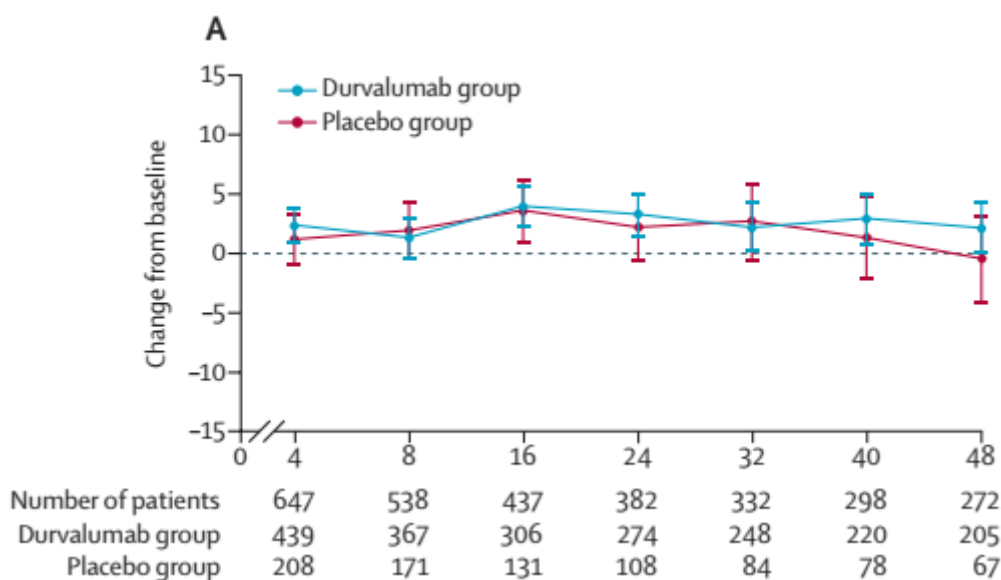


Figura 14. Mudanças entre a linha de base e a semana 48 do estudo clínico PACIFIC, relacionadas ao estado de saúde global ou qualidade de vida dos pacientes. Os dados representam a média das alterações observadas a cada visita, conforme o modelo de análise MMRM (Mixed Model for Repeated Measures). Esse modelo assume que os PROs foram coletados em várias visitas e permite dados faltosos; intervalo de confiança 95 % (95% CI) (40).

Na análise de subgrupos, no geral, mais de três quartos dos pacientes preencheram ambos os questionários EORTC (QLQ-C30 e QLQ-LC13) até a semana 48 em ambos os braços de tratamento, independentemente da faixa etária. No início do estudo, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre os braços nas pontuações para o estado de saúde global/QV, funcionamento físico ou sintomas em qualquer uma das faixas etárias. As pontuações PRO

permaneceram estáveis para a maioria dos PROs na semana 48 (em relação ao valor basal), independentemente da idade ou do braço de tratamento. Entre os pacientes com idade  $\geq 70$  anos, não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre os braços (diferença  $\geq 10$  pontos entre as alterações nas pontuações) para a maioria dos PROs, incluindo nos principais sintomas relacionados ao câncer de pulmão, como dispneia e dor no peito (todos avaliados com QLQ-LC13), bem como fadiga, funcionamento físico e estado de saúde global/QV (avaliado com QLQ-C30); no entanto, foi observada uma diferença clinicamente significativa a favor do durvalumabe para o sintoma de tosse (avaliado com QLQ-LC13) (alteração média na pontuação: durvalumabe, -9,0 [DP, 26,8]; placebo, 3,5 [DP, 33,1]). Não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre os braços entre pacientes com idade  $< 70$  anos (44).

Desfecho secundário: Terapia anticâncer relacionada à doença pós-descontinuação

Esse desfecho foi avaliado por Spigel *et al.* 2022, bem como na análise de subgrupo por Socinski *et al.* 2021. No geral, 48,5% e 58,6% dos pacientes designados aleatoriamente para durvalumabe e placebo, respectivamente, receberam  $\geq 1$  de terapia anticâncer subsequente relacionada à doença (após a descontinuação do tratamento do estudo), mais comumente quimioterapia (durvalumabe, 33,0%; placebo, 35,9%). A imunoterapia subsequente foi menos comumente usada entre os pacientes randomizados para durvalumabe (12,6%) *versus* placebo (29,1%). O tempo até a primeira terapia subsequente [HR estratificado 0,65 (IC 95% 0,53 a 0,79)] e o tempo até a segunda terapia subsequente [HR estratificado 0,65 (IC 95% 0,53 a 0,80)] melhoraram com durvalumabe *versus* placebo (Tabela 4) (39).

Tabela 4 - Terapia anticâncer relacionada à doença pós-descontinuação na população com intenção de tratar.

| Type of Therapy                       | Durvalumab (n = 476) | Placebo (n = 237) |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------|
| Any therapy, No. (%)                  | 231 (48.5)           | 139 (58.6)        |
| Radiotherapy                          | 97 (20.4)            | 61 (25.7)         |
| Immunotherapy <sup>a</sup>            | 60 (12.6)            | 69 (29.1)         |
| Cytotoxic chemotherapy                | 157 (33.0)           | 85 (35.9)         |
| Other systemic therapies <sup>b</sup> | 53 (11.1)            | 35 (14.8)         |
| Other                                 | 2 (0.4) <sup>c</sup> | 0                 |

<sup>a</sup>Principalmente nivolumabe (durvalumabe, n = 37; placebo, n = 53) ou pembrolizumabe (durvalumabe, n = 16; placebo, n = 10).

<sup>b</sup>Incluindo inibidores de tirosina quinase, entre outros tratamentos. <sup>c</sup>Descodificado (39).

Na análise de subgrupos, uma proporção menor de pacientes recebeu terapia anticancerígena subsequente no braço durvalumabe em comparação com o braço placebo entre pacientes com idade  $\geq 70$  anos (durvalumabe, 36,6%; placebo, 50,9%) e  $< 70$  anos (durvalumabe, 42,1%; placebo, 55,0%). Da mesma forma, a imunoterapia subsequente

(principalmente nivolumabe ou pembrolizumabe) foi recebida por uma proporção menor de pacientes no braço durvalumabe em comparação com o braço placebo entre pacientes com idade  $\geq 70$  anos (durvalumabe, 9,9%; placebo, 24,6%) e  $< 70$  anos (durvalumabe, 7,5%; placebo, 21,7%) (44).

## 6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Eventos Adversos (EA)

Eventos adversos foram avaliados nos estudos de Antonia *et al.* 2018 e Antonia *et al.* 2017.

Os perfis de segurança do durvalumabe e placebo apresentados foram consistentes com os previamente relatados no estudo de Antonia *et al.* (2017). Na coorte de dados apresentadas na publicação de Antonia *et al.* 2018, a ocorrência de eventos adversos por qualquer causa foi observada em 96,8% dos pacientes no grupo durvalumabe e 94,9 pacientes do grupo placebo. Os eventos adversos por qualquer causa graus 3 e 4 ocorreram em 30,5% dos pacientes no grupo de durvalumabe e em 26,1% daqueles no grupo de placebo (37).

A interrupção de tratamento devido à ocorrência de eventos adversos foi observada em 15,4% dos pacientes no grupo de durvalumabe em comparação à 9,8% no grupo de placebo. As principais causas de interrupção de tratamento entre os grupos durvalumabe e placebo foram pneumonite (4,8% e 2,6%, respectivamente), pneumonite por radiação (em 1,3% e 1,3%) e pneumonia (em 1,1% e 1,3%) (37).

Os eventos adversos graves ocorreram em 29,1% dos pacientes no grupo de durvalumabe e em 23,1% daqueles no grupo placebo. A ocorrência de óbitos relacionados a eventos adversos foi observada em 4,4% e 6,4% dos pacientes nos grupos durvalumabe e placebo, respectivamente. Eventos adversos de interesse especial, de qualquer grau ou causa, foram relatados em 66,7% dos pacientes no grupo de durvalumabe e em 49,1% dos pacientes no grupo placebo, dos quais 56,8% e 43,6% dos pacientes, respectivamente, relataram eventos adversos de grau 1 ou 2 (37).

Nas análises de subgrupos PD-L1, o perfil de segurança de durvalumabe foi amplamente consistente com o relatado para durvalumabe no conjunto completo de análise, com incidências semelhantes de EAs de qualquer causa e de qualquer grau entre pacientes tratados com durvalumabe ou placebo (Tabela 5). Os EA que levaram à descontinuação foram mais comuns com durvalumabe em todos os subgrupos, exceto em pacientes com célula tumoral  $< 1\%$ , em que uma proporção maior apresentou EAs que levaram à descontinuação com placebo (17,5%) em comparação com durvalumabe (11,0%). As incidências de EAs graves foram semelhantes entre os subgrupos. Pneumonite/pneumonite por radiação de qualquer grau foi mais comum com durvalumabe (variando de 30,8% a 35,7%) em todos os subgrupos PD-L1 do que com placebo (variando 17,4% a 29,9%); no entanto, as incidências de pneumonite/pneumonite por radiação de grau 3 e grau 5 nos braços de tratamento foram baixas (nenhum evento de grau 4 foi relatado) e semelhantes em todos os subgrupos (43).

Tabela 5 - Resumo de segurança por status de expressão tumoral PD-L1 na população tratada.

|                                    | Number of patients (%) |                     |                         |                     |                         |                      |                         |                     |                        |                     |                         |                     |
|------------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
|                                    | PD-L1 TC <1%           |                     | PD-L1 TC ≥1%            |                     | PD-L1 TC <25%           |                      | PD-L1 TC ≥25%           |                     | PD-L1 TC 1%–24%        |                     | PD-L1 TC unknown        |                     |
|                                    | Durvalumab<br>(n = 91) | Placebo<br>(n = 57) | Durvalumab<br>(n = 213) | Placebo<br>(n = 90) | Durvalumab<br>(n = 189) | Placebo<br>(n = 103) | Durvalumab<br>(n = 115) | Placebo<br>(n = 44) | Durvalumab<br>(n = 98) | Placebo<br>(n = 46) | Durvalumab<br>(n = 171) | Placebo<br>(n = 87) |
| <b>Any-grade all-causality AEs</b> | 88 (96.7)              | 54 (94.7)           | 205 (96.2)              | 83 (92.2)           | 184 (97.4)              | 100 (97.1)           | 109 (94.8)              | 37 (84.1)           | 96 (98.0)              | 46 (100)            | 167 (97.7)              | 85 (97.7)           |
| Grade 3/4                          | 28 (30.8)              | 14 (24.6)           | 72 (33.8)               | 21 (23.3)           | 57 (30.2)               | 22 (21.4)            | 43 (37.4)               | 13 (29.5)           | 29 (29.6)              | 8 (17.4)            | 55 (32.2)               | 31 (35.6)           |
| Outcome of death                   | 3 (3.3)                | 4 (7.0)             | 8 (3.8)                 | 4 (4.4)             | 6 (3.2)                 | 5 (4.9)              | 5 (4.3)                 | 3 (6.8)             | 3 (3.1)                | 1 (2.2)             | 10 (5.8)                | 7 (8.0)             |
| Leading to discontinuation         | 10 (11.0)              | 10 (17.5)           | 36 (16.9)               | 5 (5.6)             | 31 (16.4)               | 12 (11.7)            | 15 (13.0)               | 3 (6.8)             | 21 (21.4)              | 2 (4.3)             | 27 (15.8)               | 8 (9.2)             |
| <b>Serious AEs</b>                 | 20 (22.0)              | 11 (19.3)           | 64 (30.0)               | 18 (20.0)           | 52 (27.5)               | 17 (16.5)            | 32 (27.8)               | 12 (27.3)           | 32 (32.7)              | 6 (13.0)            | 54 (31.6)               | 25 (28.7)           |

Inclui EAs com data de início na data da primeira dose ou após, ou EAs pré-tratamento que aumentam de gravidade na data da primeira dose ou após, até 90 dias inclusive após a data da última dose do medicamento do estudo ou até e inclusive a data de início da primeira terapia subsequente (o que ocorrer primeiro). AE, evento adverso; DCO, corte de dados; OS, sobrevida global; PD-L1, ligante de morte programado 1; TC, célula tumoral. O DCO foi 22 de março de 2018 (DCO para a análise primária da OS e uma análise atualizada de segurança para pacientes que completaram os 12 meses iniciais de tratamento): duração mediana de acompanhamento de 25,2 meses (intervalo, 0,2 a 43,1) (43).

Durante o estudo, a maioria dos pacientes (> 94%) apresentou EAs de qualquer grau e por todas as causas, independentemente da idade ou do tratamento do estudo recebido. Uma proporção maior de pacientes com idade ≥70 anos apresentou EAs de grau 3/4 (durvalumabe, 41,6%; placebo, 25,5%) e graves (durvalumabe, 42,6%; placebo, 25,5%) com durvalumabe em comparação com placebo (Tabela 6). Entretanto, a incidência de EAs de grau 3/4 (durvalumabe, 30,2%; placebo, 29,1%) e graves (durvalumabe, 25,4%; placebo, 22,3%) foi semelhante com durvalumabe e placebo entre doentes com idade <70 anos. Os EAs mais comuns de grau máximo 3/4 entre pacientes com idade ≥70 anos foram distúrbios cardiovasculares (durvalumabe, 12,9%; placebo, 1,8%), distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais (durvalumabe, 11,9%; placebo, 9,1%), infecções e infestações (durvalumabe, 10,9%; placebo, 1,8%), distúrbios metabólicos e nutricionais (durvalumabe, 7,9%; placebo, 9,1%) e distúrbios do sangue e do sistema linfático (durvalumabe, 6,9%; placebo, 1,8%). Independentemente do tratamento do estudo recebido, uma proporção maior de pacientes com idade ≥70 anos apresentou EAs fatais durante o estudo em comparação com pacientes com idade <70 anos. A incidência de EAs fatais foi semelhante com durvalumabe e placebo entre pacientes com idade ≥70 anos (durvalumabe, 10,9%; placebo, 12,7%) e <70 anos (durvalumabe, 2,7%; placebo, 4,5%) (44).

Tabela 6. Eventos adversos em pacientes com idade  $\geq 70$  anos e  $< 70$  anos.

| AE Category*   | Aged $\geq 70$ Years |                  | Aged $< 70$ Years    |                   |
|--|----------------------|------------------|----------------------|-------------------|
|  | Durvalumab (N = 101) | Placebo (N = 55) | Durvalumab (N = 374) | Placebo (N = 179) |
| Any-grade all-causality AEs, n (%)                   | 100 (99.0)           | 53 (96.4)        | 360 (96.3)           | 169 (94.4)        |
| Grade 3/4  | 42 (41.6)            | 14 (25.5)        | 113 (30.2)           | 52 (29.1)         |
| Outcome of death                                     | 11 (10.9)            | 7 (12.7)         | 10 (2.7)             | 8 (4.5)           |
| Leading to discontinuation                           | 22 (21.8)            | 9 (16.4)         | 51 (13.6)            | 14 (7.8)          |
| Serious AEs, n (%)                                   | 43 (42.6)            | 14 (25.5)        | 95 (25.4)            | 40 (22.3)         |
| Immune-mediated AEs, n (%) <sup>a</sup>              | 20 (19.8)            | 8 (14.5)         | 96 (25.7)            | 11 (6.1)          |
| AEs leading to dose delay, n (%)                     | 51 (50.5)            | 16 (29.1)        | 152 (40.6)           | 56 (31.3)         |
| <b>Pneumonitis/radiation pneumonitis<sup>b</sup></b> |                      |                  |                      |                   |
| Any grade <sup>c</sup>                               | 33 (32.7)            | 18 (32.7)        | 128 (34.2)           | 40 (22.3)         |
| Grade 1  | 10 (9.9)             | 6 (10.9)         | 57 (15.2)            | 19 (10.6)         |
| Grade 2  | 13 (12.9)            | 5 (9.1)          | 59 (15.8)            | 17 (9.5)          |
| Grade 3  | 8 (7.9)              | 3 (5.5)          | 9 (2.4)              | 3 (1.7)           |
| Grade 5  | 2 (2.0)              | 4 (7.3)          | 3 (<1)               | 1 (<1)            |
| Leading to discontinuation                           | 9 (8.9)              | 5 (9.1)          | 21 (5.6)             | 5 (2.8)           |

Com base na população tratada. AE, evento adverso. \*Inclui EAs com início na data da primeira dose ou após a data da primeira dose ou EAs pré-tratamento que aumentam de gravidade na data da primeira dose ou após até 90 dias inclusive após a data da última dose do medicamento do estudo, ou até a data de início da primeira terapia subsequente (o que ocorrer primeiro). <sup>a</sup>Um EA de interesse especial que requer o uso de esteróides sistêmicos ou outros imunossuppressores e/ou, para eventos endócrinos específicos, terapia endócrina, consistente com um mecanismo imunomediado de ação e onde não há etiologia alternativa clara. <sup>b</sup>Pneumonite é um termo composto que inclui eventos de pneumonite intersticial aguda, doença pulmonar intersticial, pneumonite, fibrose pulmonar e pneumonite por radiação (alveolite e danos alveolares difusos também foram incluídos, mas nenhum evento foi encontrado). <sup>c</sup>Não foram relatados eventos de pneumonite/pneumonite por radiação de grau 4 (44)

Na análise de subgrupo de pacientes com e sem doença em estágio IIIA-N2, as incidências de EAs graves de qualquer grau, grau 3/4 e graves foram amplamente semelhantes entre os subgrupos, independentemente do tratamento do estudo (

Tabela 7). Consistente com a população ITT, uma proporção maior de pacientes apresentou pneumonite/pneumonite por radiação de qualquer grau com durvalumabe *versus* placebo em ambos os subgrupos [estágio IIIA-N2: 72/195 (36,9%) *versus* 24/89 (27,0%); todos os outros: 89/280 (31,8%) *versus* 34/145 (23,4%)] (45)



Tabela 7 - Perfil de segurança para pacientes com e sem doença estágio IIIA-N2.

|  | Patients with stage IIIA-N2 NSCLC |                  | Patients without stage IIIA-N2 NSCLC <sup>a</sup> |                   |
|--|-----------------------------------|------------------|---|-------------------|
|  | Durvalumab (n = 195)              | Placebo (n = 89) | Durvalumab (n = 280)                              | Placebo (n = 145) |
| Any-grade all-causality AEs, n (%)                               | 189 (96.9)                        | 83 (93.3)        | 271 (96.8)  | 139 (95.9)        |
| Grade 3/4  | 68 (34.9)                         | 22 (24.7)        | 87 (31.1)   | 44 (30.3)         |
| Outcome of death   | 9 (4.6)                           | 5 (5.6)          | 12 (4.3)  | 10 (6.9)          |
| Leading to discontinuation                                       | 32 (16.4)                         | 8 (9.0)          | 41 (14.6)   | 15 (10.3)         |
| Serious AEs, n (%)   | 59 (30.3)                         | 19 (21.3)        | 79 (28.2)   | 35 (24.1)         |
| Any-grade pneumonitis/radiation pneumonitis <sup>b</sup> , n (%) | 72 (36.9)                         | 24 (27.0)        | 89 (31.8)   | 34 (23.4)         |
| Grade 1  | 21 (10.8)                         | 11 (12.4)        | 46 (16.4)   | 14 (9.7)          |
| Grade 2  | 39 (20.0)                         | 7 (7.9)          | 33 (11.8)   | 15 (10.3)         |
| Grade 3  | 10 (5.1)                          | 3 (3.4)          | 7 (2.5)   | 3 (2.1)           |
| Grade 4  | 0                                 | 0                | 0   | 0                 |
| Grade 5  | 2 (1.0)                           | 3 (3.4)          | 3 (1.1)   | 2 (1.4)           |

DCO 22 de março de 2018 (DCO para a análise primária da OS): seguimento médio de 25,2 meses (intervalo: 0,2-43,1 meses). EA, evento adverso; DCO, corte de dados; NSCLC, câncer de pulmão de células não pequenas; OS, sobrevida global. <sup>a</sup>Pacientes com todos os outros estágios (incluindo estágios IIIA-N0/N1 e IIIB). <sup>b</sup>Pneumonite/pneumonite por radiação é um termo composto que inclui eventos de pneumonite intersticial aguda, doença pulmonar intersticial, pneumonite, fibrose pulmonar e pneumonite por radiação (alveolite e dano alveolar difuso também foram incluídos, mas nenhum evento foi encontrado) (45)

Eventos adversos imunomediados avaliados em publicações anteriores (Antonia *et al.* 2017) foram atualizados pelo estudo Naidoo *et al.* 2022 (38). O estudo Socinski *et al.* 2021 também avaliou os eventos adversos imunomediados do estudo PACIFIC. A incidência de EAs imunomediados de qualquer grau (imAEs) foi semelhante com durvalumabe (19,8%) e placebo (14,5%) entre pacientes com idade  $\geq 70$  anos (Tabela 6). Enquanto isso, entre pacientes com idade  $< 70$  anos, a incidência de imAEs foi proporcionalmente maior com durvalumabe (25,7%) em comparação com placebo (6,1%). Entre pacientes com idade  $\geq 70$  anos, os imAEs mais comumente relatados foram pneumonite (durvalumabe, 9,9%; placebo, 10,9%), hipotireoidismo (durvalumabe, 8,9%; placebo, 3,6%), hipertireoidismo (durvalumabe 2,0%; placebo, 0%) e dermatite (durvalumabe, 1,0%; placebo, 0%). Da mesma forma, os imAEs mais comumente relatados entre pacientes com idade  $< 70$  anos foram pneumonite (durvalumabe, 11,0%; placebo, 5,6%), hipotireoidismo (durvalumabe, 9,6%; placebo,  $< 1\%$ ), hipertireoidismo (durvalumabe, 2,9%; placebo 0%) e erupção cutânea (durvalumabe, 1,3%; placebo,  $< 1\%$ ). Além da pneumonite, não foram relatados imAEs de grau 3/4 em  $\geq 1\%$  dos pacientes, independentemente da idade ou do tratamento do estudo recebido. Foi notificada pneumonite imunomediada de grau 3 em 5,0% e 3,6% dos doentes com durvalumabe e placebo, respectivamente, entre doentes com idade  $\geq 70$  anos (e 1,1% e 2,2% dos doentes, respectivamente, entre pacientes com idade  $< 70$  anos). Não foram relatados eventos de pneumonite de grau 4 (44).

O estudo de Naidoo *et al.* 2022 (38) avaliou a ocorrência de eventos adversos imunomediados (EAI) após um período de seguimento de 25,5 meses do estudo PACIFIC (38). Os eventos adversos imunomediados de qualquer gravidade foram mais frequentemente observados nos pacientes no grupo durvalumabe (24,4%, n=116) em comparação com o grupo placebo (8,1%, n=19), com destaque para a ocorrência de pneumonite imunomediada (10,7% e 6,8%, com uso do durvalumabe e placebo) e outros eventos imunomediados não-pneumonites (14,9% e 2,1%, respectivamente). Os

EAI de qualquer gravidade mais comumente observados no grupo durvalumabe foram distúrbios da tireoide (11,4%, n=54), pneumonites (10,7%, n=51), dermatites e/ou erupções cutâneas (1,9%, n=9) e diarreia e/ou colite (1,1% n=5) (38).

O estudo também avaliou a ocorrência de EAI grau 3/4 e fatais. Episódios de pneumonites imunomediadas grau 3/4 foram observados em 1,9% (n=9) dos pacientes tratados com durvalumabe e em 2,6% (n=6) daqueles no grupo placebo, fatalidades associadas a este desfecho também foram observadas nos grupos durvalumabe (0,8%, n=4) e placebo (1,7%, n=4). Os EAI não-pneumonites de grau 3/4 não foram relatados para pacientes do grupo placebo, no entanto foram observados em 1,7% dos pacientes tratados com durvalumabe, dentre as quais apresentaram distúrbios da tireoide (0,2%, n=1), dermatites e/ou erupções cutâneas (0,4%, n=2) e diarreia e/ou colite (0,4%, n=2). Não foram observados EAI não-pneumonites fatais em nenhum dos grupos (38).

#### Avaliação do Risco de Viés dos Ensaio Clínicos Randomizados – Rob 2.0

O risco de viés dos ensaios clínico randomizados incluído neste estudo foram avaliados seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, risco de viés (*Risk of Bias*, Rob 2.0), classificando o estudo em cinco domínios (Processo de randomização, Desvios das intenções pretendidas, Dados ausentes dos desfechos, Mensuração do desfecho e Seleção do resultado reportado), conforme descrito na Figura 9.

Por se tratar de artigos que realizaram análise *post hoc* dos desfechos em diferentes seguimentos de tempo (12, 18 e 24 meses e consecutivamente para 2, 3, 4 e 5 anos ) do ensaio clínico PACIFIC, que comparou durvalumabe com placebo em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, estágio III, irrissecável e sem progressão da doença após quimiorradioterapia, a avaliação metodológica dos estudos apresentou baixo risco de viés em todos os 5 domínios na avaliação geral , conforme ilustrado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

| Study                   | Risk of bias domains |    |    |    |    | Overall |
|-------------------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
|                         | D1                   | D2 | D3 | D4 | D5 |         |
| Antonia et al, 2017     | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Antonia et al, 2018     | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Faivre-Finn et al, 2020 | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Gray et al, 2020        | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Hui et al, 2019         | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Naidoo et al, 2022      | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Paz-Ares et al, 2020    | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Senan et al, 2022       | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Socinski et al, 2021    | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Spigel et al, 2022      | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
+ Low

Figura 15. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados.

Ferramenta Robvis (Risco de Visualização de Viés). Fonte: McGuinness, LA; Higgins, JPT. 2020.

### 6.3 Certeza geral da evidência (GRADE)

A qualidade das evidências dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), utilizando a avaliação dos critérios que aumentam ou diminuem a qualidade da evidência, conforme detalhado no **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Os desfechos avaliados pela equipe de revisão foram aqueles identificados nos estudos incluídos, sendo eles: Sobrevida Livre de Progressão, Sobrevida Global, Taxa de Resposta Objetiva, Sobrevida livre de metástases (TTDM) ou tempo até a morte ou metástase à distância, Qualidade de Vida e Eventos Adversos Graves (EAGs). Identificou-se uma alta qualidade da evidência em todos os desfechos analisados.

Para a avaliação da qualidade da evidência do desfecho "eventos adversos graves (EAGs)", foi identificada uma heterogeneidade da população para cada tipo de EAGs reportado, em que o estudo de Naidoo *et al.* (2022) analisa os desfechos de EAGs segundo as variáveis de pneumonite e não-pneumonite, após randomizações de seguimento de 14 e mais de 14 dias. Já o estudo de Paz-Ares *et al.* (2020) analisa o mesmo desfecho de EAGs de acordo com a expressão tumoral (PD-L1 TC), o estudo de Senan *et al.* (2022) analisa EAGs de acordo com o estágio do câncer de pulmão de células

não-pequenas (IIIA-N2), e, por fim, o estudo de Socinski *et al.* (2021) analisa o desfecho de EAGs estratificado por idade ( $\geq 70$  anos e  $< 70$  anos), não sendo possível agregar os desfechos desses estudos e aplicar a ferramenta de avaliação da qualidade metodológica (Tabela 8).

Versão preliminar

Tabela 8. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE.

| Avaliação da Evidência  |               |                |                    |            |                    |                      | Sumário de Resultados          |                 |                                 |                              |  |
|---|---------------|----------------|--------------------|------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------|--|
| Participantes (estudos)   | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza da evidência | Taxas de eventos do estudo (%) |                 | Efeito relativo (95% CI)        | Efeitos absolutos potenciais |  |
|   |               |                |                    |            |                    |                      | Com placebo                    | Com durvalumabe |                                 | Risco com placebo            | Diferença de risco com durvalumabe                       |
| <b>Sobrevida Livre de Progressão</b>  |               |                |                    |            |                    |                      |                                |                 |                                 |                              |  |
| 713 (9 ECRs)  | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum             | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta         | 175/237 (73.8%)                | 268/476 (56.3%) | <b>HR 0.52 (0.42 para 0.65)</b> | 738 por 1.000                | <b>236 menos por 1.000 (de 308 menos para 157 menos)</b> |
| <b>Sobrevida Global</b>   |               |                |                    |            |                    |                      |                                |                 |                                 |                              |  |
| 713 (8 ECRs)  | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum             | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta         | 155/237 (65.4%)                | 264/476 (55.5%) | <b>HR 0.68 (0.53 para 0.87)</b> | 654 por 1.000                | <b>140 menos por 1.000 (de 224 menos para 51 menos)</b>  |
| <b>Taxa de resposta objetiva</b>  |               |                |                    |            |                    |                      |                                |                 |                                 |                              |  |
| 656 (4 ECRs)  | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum             | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta         | 39/213 (18.3%)                 | 132/443 (29.8%) | não estimável                   | 183 por 1.000                | –  |
| <b>Sobrevida livre de metástases (TTDM) ou tempo até a morte ou metástase à distância</b> |               |                |                    |            |                    |                      |                                |                 |                                 |                              |  |
| 713 (4 ECRs)  | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum             | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta         | 149/237 (62.9%)                | 226/476 (47.5%) | <b>HR 0.59 (0.47 para 0.74)</b> | 629 por 1.000                | <b>186 menos por 1.000 (de 256 menos para 109 menos)</b> |
| <b>Qualidade de vida</b>  |               |                |                    |            |                    |                      |                                |                 |                                 |                              |  |
| 626 (1 ECR)   | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum             | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta         | 62/208 (29.8%)                 | 149/418 (35.6%) | <b>OR 1.30 (0.90 para 1.87)</b> | 298 por 1.000                | <b>58 mais por 1.000 (de 22 menos para 145 mais)</b>     |
| <b>Eventos adversos graves</b>  |               |                |                    |            |                    |                      |                                |                 |                                 |                              |  |
| 709 (2 ECRs)  | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum             | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta         | 54/234 (23.1%)                 | 138/475 (29.1%) | não estimável                   | 231 por 1.000                | –  |

## 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em uma visão geral das evidências analisadas, é possível observar que os dados de eficácia clínica do durvalumabe sustentam um efeito favorável, especialmente para melhoria de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. A ocorrência de eventos adversos não se mostrou discrepante entre os grupos, mesmo na estratificação por nível de expressão de PD-L1. Uma baixa descontinuação de tratamento devido aos eventos adversos foi baixa em ambos os braços.

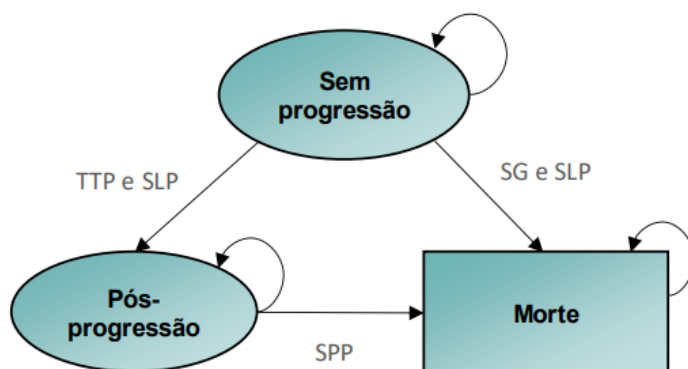
No entanto, observou-se que o aumento de mediana de sobrevida global de livre de progressão no grupo tratado não foi acompanhado de uma melhoria de qualidade de vida relacionada à saúde quando aplicados questionários para essa finalidade. Não necessariamente o período de sobrevida global mediano de 18,8 meses a mais no grupo durvalumabe e 11,3 meses de sobrevida livre de progressão estão relacionados a uma melhor percepção de saúde pelos pacientes. Esse aspecto é potencialmente ainda mais similar entre os grupos em período mais longo de seguimento, com a doença mais avançada.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

Foi apresentada pelo demandante uma avaliação econômica contendo estudo de custo-utilidade para avaliação dos custos e desfechos de saúde do uso de durvalumabe no tratamento de pacientes com CPCNP em estágio III irressecável, em esquema de consolidação, com doença sem progressão após terapia de QRT à base de platina.

O modelo econômico foi desenvolvido com base em uma cadeia de estados de saúde do tipo Semi-Markov, com transição entre os respectivos estados descritos: sem progressão, pós-progressão e morte (Figura 16.). Os autores informam ter sido elaborado conforme diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde. O Quadro 7. apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação pela equipe de revisão, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.



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

Figura 16. Estrutura do modelo de Semi-Markov proposto pelo demandante.

O demandante apresentou uma justificativa para escolha do modelo semi-Markov, alegando que seria possível aplicar mudanças de risco ao longo do tempo, e não Markov puramente. Essa escolha metodológica pode ser validada pelo uso de uma covariável para o tempo de transição entre estados de saúde. Como nesse caso as probabilidades de transição podem mudar com o tempo em cada estado de saúde, é recomendável que essa opção seja melhor justificada (46). Em relação à decisão por não utilizar uma modelagem por sobrevida particionada, o uso do modelo de Markov é uma das opções recomendadas pela diretriz metodológica, podendo ser considerado adequado para a análise proposta. Não foi encontrada justificativa clara de exclusão para o método de curva de sobrevida particionada. É preciso considerar que, como a sobrevida global extrapolada pode ser influenciada caso haja sobrevida pós-progressão precoce, seria pertinente avaliar se o modelo de sobrevida particionada é mais condizente para a modelagem.

Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

| Parâmetro  | Especificação   | Comentários  |
|--|---|--|
| <b>Tipo de estudo</b>  | Custo-utilidade   | Adequado   |
| <b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b> | Monitoramento-pós quimiorradioterapia até progressão da doença  | Adequado.  |
| <b>População em estudo e Subgrupos</b>                               | Pacientes com CPCNP estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de QRT à base de platina | Adequado.  |
| <b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>                               | Anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados por qualidade (QALY)   | Adequado para o desenho de estudo econômico selecionado. |
| <b>Horizonte temporal</b>  | 30 anos   | Adequado   |
| <b>Taxa de desconto</b>  | 5% ao ano   | Adequado.  |
| <b>Perspectiva da análise</b>  | SUS Brasil  | Adequado.  |
| <b>Medidas da efetividade</b>  | Sobrevida global e sobrevida livre de progressão  | Adequado.  |

|   |  |   |
|---|--|---|
| <b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>   | Sim.   | Foram utilizados valores de utilidade disponíveis para outros países, conforme informação da literatura em forma de metanálise. Essa limitação foi gerenciada durante a análise. Foram atribuídos valores de perda de score de utilidade para condições decorrentes de eventos adversos.  |
| <b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>                               | Apresentação de estimativas de microcusteio baseadas na tabela de procedimentos do SUS. Foi apresentada a composição dos custos diretos médicos do atendimento ao paciente em cada estado de saúde. .  | Adequado com ressalva. Embora seja usual o uso da tabela de procedimentos como proxy de custo unitário, as diretrizes de microcusteio orientam a apresentação de dados baseados na perspectiva de prestadores públicos de referência (ou de prestadores privados dos quais o sistema público compra serviços), que são provavelmente a melhor estimativa do custo real de uma tecnologia para o sistema, particularmente ao ser considerado que os gastos das esferas municipal, estadual e federal deveriam ser todos incluídos na perspectiva de sistema público. |
| <b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b> | Reais (R\$)  | Adequado.   |
| <b>Método de modelagem</b>  | Modelo de Semi-Markov  | Parcialmente adequado. Não foi encontrada justificativa clara de exclusão para o método de curva de sobrevida particionada. É preciso considerar que, como a sobrevida global extrapolada pode ser influenciada caso haja sobrevida pós-progressão precoce, seria pertinente avaliar se o modelo de sobrevida particionada é mais condizente para a modelagem.  |
| <b>Pressupostos do modelo</b>   | Duração do ciclo: 14 dias, sendo realizada correção de meio-ciclo.<br>Idade de início: 62,9 anos, sendo equivalente ao observado no Estudo PACIFIC.<br>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. Tais dados foram utilizados para calibrar as distribuições paramétricas do modelo. A taxa de mortalidade global da população foi obtida a partir de dados do IBGE. | Adequado.   |
| <b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>                | Apresentadas análises de sensibilidade determinística e probabilística.  | Adequado.   |



O demandante apresentou os parâmetros do modelo semi-Markov, de modo que as variáveis de idade e peso corporal iniciais de entrada no modelo, bem como as proporções de radioterapia pós-progressão e de incidência de metástases à distância, foram obtidos a partir do estudo de Antonia *et al.* (2017) (Tabela 9.).

Tabela 9. Tabela de parâmetros do modelo econômico apresentada pelo demandante.

| Parâmetro  | Estimativa | 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] |

A extrapolação das curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão foi realizada a partir dos dados do estudo PACIFIC em cinco anos. A seleção das distribuições adequadas para esse tipo de análise foi realizada com base no critério de informação de Akaine (AIC) e no critério de informação Bayesiano (BIC). A distribuição log-normal se mostrou mais compatível com as curvas de sobrevida global para o durvalumabe e para o grupo monitoramento. Para as curvas de sobrevida livre de progressão tempo até progressão, a distribuição gama-generalizada foi selecionada. A taxa de mortalidade global foi apresentada a partir de dados do IBGE, conforme faixa etária.

Cabe salientar que a extrapolação da curva de sobrevida global em 5 anos resultou em uma estimativa de 32,5% de pacientes vivos no grupo placebo no período, enquanto o estudo PACIFIC registrou 33,4% de pacientes ainda em seguimento após o mesmo período. No grupo durvalumabe, as proporções encontradas foram de 43% na curva estimada na extrapolação e 42,9% no dado real do seguimento do estudo PACIFIC em 5 anos. Para a curva de sobrevida livre de progressão, ao final de 5 anos, a sobrevida estimada para o grupo durvalumabe foi de 31,7% dos pacientes e do ensaio clínico foi de 33,1%. No outro braço, o placebo apresentou uma sobrevida estimada na extrapolação de 14,5% e o valor real observado no ensaio clínico foi de 19%.

Essa diferença nos dois desfechos a favor da tecnologia em análise potencialmente resultou em anos de vida cumulativamente maiores para o grupo tratado, mesmo sem considerar o efeito do medicamento. Por consequência, o impacto dessa limitação nos resultados precisa ser bem avaliado de acordo com a análise de sensibilidade determinística.

Para seleção dos índices de utilidade para o modelo, o demandante descreveu ter encontrado seis estudos observacionais, com as respectivas limitações. Portanto, optou-se por selecionar dados de metanálise realizada com vinte

e três estudos (47) (Tabela 10.). A revisão sistemática de Blom *et al.* (2020) (48) não foi trazida como uma possível fonte de valores de utilidade obtidos a partir de metanálise. Esse trabalho discute inclusive a aspectos ligados à linha de tratamento e ao tempo de sobrevida como aspectos que influenciaram os achados nos estudos sobre qualidade de vida em pacientes com câncer de pulmão. Caberia registro da informação sobre o critério de exclusão desse estudo como fonte do parâmetro.

Não foi encontrada discussão sobre a decisão de não utilizar os dados de qualidade de vida relacionada à saúde decorrentes do próprio estudo PACIFIC (40). Na publicação, é informado que os desfechos informados pelo paciente foram avaliados no momento da alocação aleatória aos grupos, na semana 4, na semana 8, a cada 8 semanas até a semana 48, depois a cada 12 semanas até a progressão da doença. A última avaliação para os pacientes que interromperam o tratamento devido à progressão foi no dia 30 após a dose final.

Os pacientes que continuaram o tratamento após a progressão, devido ao benefício clínico, continuaram a preencher questionários durante todo o tempo em que receberam o tratamento. Os pacientes que interromperam o tratamento por outros motivos, que não a progressão confirmada, continuaram a preencher os questionários até a progressão confirmada (40). Embora os dados de utilidade não estejam publicados com esses recortes, é provável que os dados de qualidade de vida estejam disponíveis para a mesma população avaliada no estudo de acordo com o desenho descrito, tendo sido o estudo PACIFIC referenciado em avaliações de incorporação em outros países.

Conforme dados da curva de sobrevida livre de progressão, a proporção de indivíduos no estado livre de progressão é maior no braço tratado com durvalumabe. Portanto, uma diferença sobrestimada de índices de utilidade entre os estados de doença em progressão e livre de progressão pode gerar um incremento de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) viesado como desfecho da avaliação econômica. Essa limitação merece ser considerada durante a interpretação dos resultados encontrados.

Foram incluídos no modelo também os descontos de utilidade relativos aos eventos adversos como anemia, dispneia, pneumonia e pneumonite.

Tabela 10. Índices de utilidade aplicados no modelo econômico proposto pelo demandante.

| Parâmetro                                  | Estimativa | Fonte  |
|--|------------|--|
| Utilidade na sobrevida livre de progressão | 0,823      | Sturza, 2010                                 |
| Utilidade após progressão                  | 0,573      | Sturza, 2010                                 |
| Desutilidade anemia                        | -0,085     | Nafees 2008                                  |
| Desutilidade dispneia                      | -0,05      | KEYNOTE-010 trial, referenciado em NICE 2016 |
| Desutilidade pneumonia                     | -0,0735    | Doyle 2008, referenciado em NICE 2016        |
| Desutilidade pneumonite                    | -0,0735    | Premissa de ser igual a pneumonia            |

Para parametrização dos custos, foram apresentadas informações detalhadas do procedimento de microcusteio adotado, de acordo com as diretrizes metodológicas. O demandante informou que o cálculo considerou aquisição de medicamentos, radioterapia, exames, consultas e hospitalizações. Os custos foram categorizados nos estados de pré-progressão, pós-progressão (custos relacionados ao evento da progressão e os custos recorrentes anuais), custos relacionados ao óbito, e custos relacionados aos eventos adversos. Cada elemento de custo foi valorado por meio de fontes de dados públicas. Os custos de manejo clínico em cada estado no grupo que realizou monitoramento foram calculados de forma equivalente entre os grupos, incluindo consultas, internações, exames, radioterapia e outros quimioterápicos.

O preço de aquisição do durvalumabe levou em conta a isenção de ICMS para o produto e um desconto alegado de 31,5% sobre o preço máximo de venda ao governo (PMVG). O valor unitário apresentado foi de R\$ 2.136,56 (Tabela 11.).

Tabela 11. Preços apresentados pelo demandante para proposta de incorporação do medicamento durvalumabe.

|                   | Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) |              | Preço Fábrica (PF) |              |
|-------------------|---|--------------|--------------------|--------------|
|                   | 0%                                      | 18%          | 0%                 | 18%          |
| 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 ofertado 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.

Para estimativa do custo por paciente por tratamento, foi aplicado o peso médio dos pacientes do estudo PACIFIC, equivalente a 71,1 kg. Não foram localizados estudos brasileiros reportando o peso médio em pacientes em estágio III. Para esse caso hipotético, prevê-se o uso de 6 caixas do medicamento (120 mg/2,4 ml por caixa) por ciclo de aplicação a cada 14 dias. O custo de referência utilizado foi R\$ 12.819,36 a cada ciclo.

Para estimar os custos no estado de saúde de sobrevida livre de progressão, foram incluídos custos de diretos médicos, como exames laboratoriais e de imagem, hospitalizações e consulta médica. A avaliação de utilização de recursos em cada estado de saúde e eventos adversos baseada em painel de cinco especialistas em 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).

Para estimar os custos de pós-progressão, a frequência de utilização de recursos também foi estimada em painel de especialistas, e os valores unitários foram obtidos a partir do 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 metastática (Tabela 12.). No caso de progressão distante, considerou-se a possibilidade de metástase para cérebro, fígado, ossos, glândula adrenal, ou outro local no pulmão. O demandante informa que foram os sítios de metástase mais frequentes no PACIFIC e similares a um estudo brasileiro (1). A proporção de cada tipo de metástase observada no Estudo PACIFIC foi aplicada para cálculo da média ponderada dos custos de cada evento (Tabela 13.).

Tabela 12. Custo estimado por evento ou local de progressão da doença.

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

Tabela 13. Custos de tratamento medicamentoso e de progressão da doença

| 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                                     |

Foi devidamente apresentada análise de sensibilidade determinística conforme diretrizes metodológicas. Foi utilizado o intervalo de confiança dos parâmetros com essa informação disponível, e alternativamente uma variação de 25% da estimativa central foi aplicada (Tabela 14.). O horizonte temporal incluiu uma redução para 20 anos de seguimento. A taxa de desconto variou de 0% a 10%. 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 14. Parâmetros de análise de sensibilidade determinística e probabilística.

| Parâmetro                                 | Estimativa   | Erro padrão | Valor mínimo | Valor máximo | Distribuição |
|---|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Custos</b>                             |              |             |              |              |              |
| 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 mínimo | Valor máximo | Distribuição |
|---|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| 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         |
| <b>Utilidade</b>  |              |             |              |              |              |
| 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         |
| <b>Parâmetros gerais</b>                                |              |             |              |              |              |
| 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       |
| <b>EAs</b>  |              |             |              |              |              |
| 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         |

Com base no modelo desenvolvido, foram apresentados os resultados da avaliação econômica de custo-efetividade. A análise apontou que o medicamento durvalumabe resultou em uma sobrevida de 6,04 anos e o grupo que

recebeu monitoramento clínico teve uma sobrevida estimada de 4,28 anos. Na comparação, um incremento de 1,77 anos de vida pelo uso de durvalumabe. Para o desfecho QALY, o grupo durvalumabe mostrou um resultado de 4,61 QALYs versus a 3,03 no grupo monitoramento (Tabela 15.).

O custo total de R\$ 314.372,62 e R\$ 96.532,62 foi calculado para o grupo durvalumabe e para o grupo com monitoramento, respectivamente. Um custo adicional de R\$ 217.840,00 foi verificado para os pacientes tratados com a tecnologia de interesse. **A razão de custo-efetividade incremental foi calculada em R\$ 123.147,19/ano de vida ganho e R\$ 137.628,59/ ano de vida ajustado pela qualidade ganho** (Tabela 15.).

Tabela 15. Resultados da análise de custo-efetividade do medicamento durvalumabe versus monitoramento clínico, conforme modelo econômico apresentado pelo demandante.

| Resultado                                 | Durvalumabe    | Monitoramento | Incremental    |
|---|----------------|---------------|----------------|
| Anos de vida ganhos                       | 6,044          | 4,275         | 1,769          |
| QALYs ganhos                              | 4,613          | 3,030         | 1,583          |
| Custo durvalumabe                         | R\$ 231 011,31 | R\$ 0,00      | R\$ 231 011,31 |
| Custo quimio e radioterapia na progressão | R\$ 44 014,57  | R\$ 59 673,87 | -R\$ 15 659,29 |
| Custo eventos progressão                  | R\$ 1 779,23   | R\$ 2 361,13  | -R\$ 581,90    |
| Custo 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 |

O demandante considerou a tecnologia custo-efetiva com um limiar de custo-efetividade de três vezes o PIB per capita do Brasil em 2022, informado como R\$ 138.465,00. Os resultados detalhados são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16. Resultados detalhados do estudo de custo-efetividade apresentado pelo demandante.

| 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          |
| Eventos adversos                  | 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                                     | <b>R\$ 314 372,62</b> | <b>R\$ 96 532,62</b> | <b>R\$ 217 840,00</b> |
| RCEI: Custo/anos de vida                        |                       |                      | <b>R\$ 123 147,19</b> |
| RCUI: Custo/QALY                                |                       |                      | <b>R\$ 137 628,59</b> |

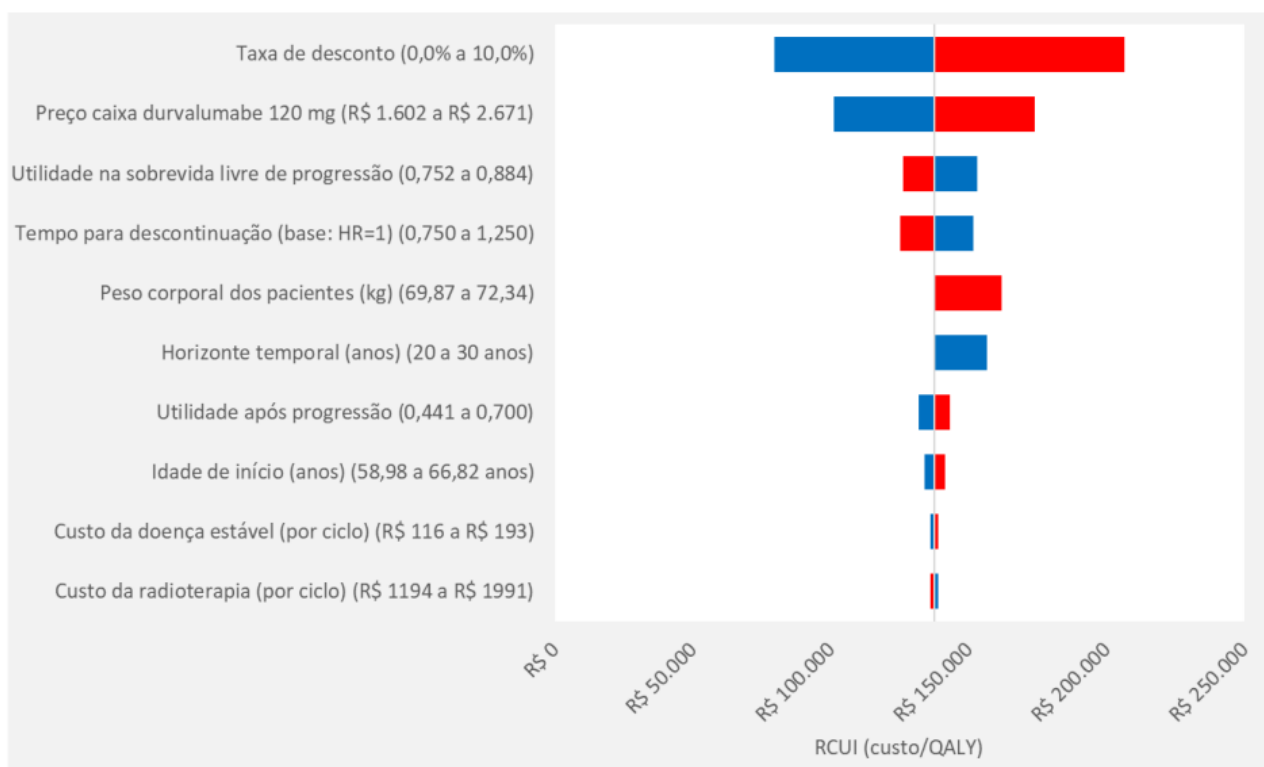
A recomendação aprovada pela Conitec indica um limiar de custo-efetividade alternativo de três vezes o valor de referência de R\$ 40.000,00 por QALY ganho, com justificativa de categoria de doença grave. O valor equivale a R\$ 120.000,00 por QALY ganho. Nesse caso, a tecnologia seria custo-efetiva a um preço unitário de R\$ 1.878,48, ou seja, um valor 39,75% menor que o PMVG 0% (R\$ 3.117,86); e 12,08% menor que o preço proposto (R\$ 2.136,56) (Tabela 17).

Tabela 17. Resultados da análise de custo-efetividade com valor unitário do durvalumabe ajustado ao limiar recomendado.

| Resultado                                 | Durvalumabe           | Monitoramento        | Incremental           |
|---|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| Anos de vida ganhos                       | <b>6,044</b>          | <b>4,275</b>         | <b>1,769</b>          |
| QALYs ganhos                              | <b>4,613</b>          | <b>3,030</b>         | <b>1,583</b>          |
| Custo durvalumabe                         | R\$ 203 108,57        | R\$ 0,00             | R\$ 203 108,57        |
| Custo quimio e radioterapia na progressão | R\$ 44 014,57         | R\$ 59 673,87        | -R\$ 15 659,29        |
| Custo eventos progressão                  | R\$ 1 779,23          | R\$ 2 361,13         | -R\$ 581,90           |
| Custo manutenção                          | R\$ 34 372,42         | R\$ 30 856,50        | R\$ 3 515,92          |
| Custo total                               | <b>R\$ 286 469,89</b> | <b>R\$ 96 532,62</b> | <b>R\$ 189 937,27</b> |
| RCEI: Custo/anos de vida                  |                       |                      | <b>R\$ 107 373,48</b> |
| RCUI: Custo/QALY                          |                       |                      | <b>R\$ 119 999,99</b> |

Na análise de sensibilidade determinística, o demandante mostrou que os parâmetros com maior peso sobre os desfechos encontrados no caso-base foram a taxa de desconto, o preço do medicamento durvalumabe e os valores de utilidade usados no estado de saúde livre de progressão, além do tempo para descontinuação do tratamento e peso corporal (Figura 17.). É possível notar que, como abordado anteriormente nessa análise crítica, a análise de sensibilidade univariada do score de utilidade no estado livre de progressão demonstra que uma redução nesse parâmetro aumenta a RCEI para R\$ 153.296,03/QALY. À medida que esse valor diminui, por consequência, é reduzido também o ganho de qualidade de vida quando comparado ao estado de progressão da doença. É plausível analisar que a validade do parâmetro adotado confere fragilidade aos resultados do modelo.





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

Figura 17. Gráfico de Tornado da análise determinística do modelo econômico proposto pelo demandante.

Foi apresentado um gráfico de dispersão com as simulações da análise de sensibilidade probabilística. Foram utilizados como propostas de limiares múltiplos do PIB per capita do Brasil de 2021, não o valor de referência publicado pela Conitec, de R\$ 40.000,00. Pelos dados mostrados, as iterações são posicionadas em sua grande maioria acima do limiar proposto de duas vezes o PIB per capita, ou seja, acima de R\$ 92.310,00 (Tabela 15.). Além disso, considerando o valor de R\$ 138.465,00 como limiar, o demandante descreve 52,5% de probabilidade de custo-efetividade. Em avaliação da curva de aceitabilidade (Figura 19.), observa-se que a tecnologia apenas a partir de mais de R\$ 210.000,00 a tecnologia apresenta mais de 90% de aceitabilidade.

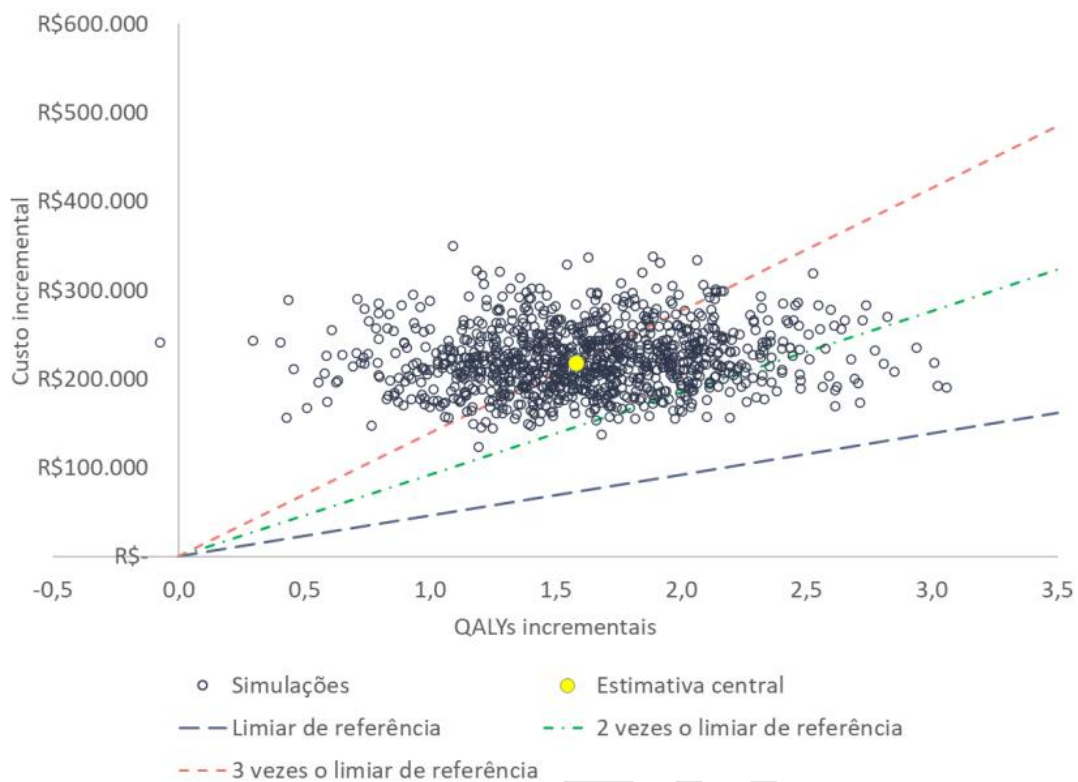


Figura 18. Gráfico de dispersão com iterações da análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante.

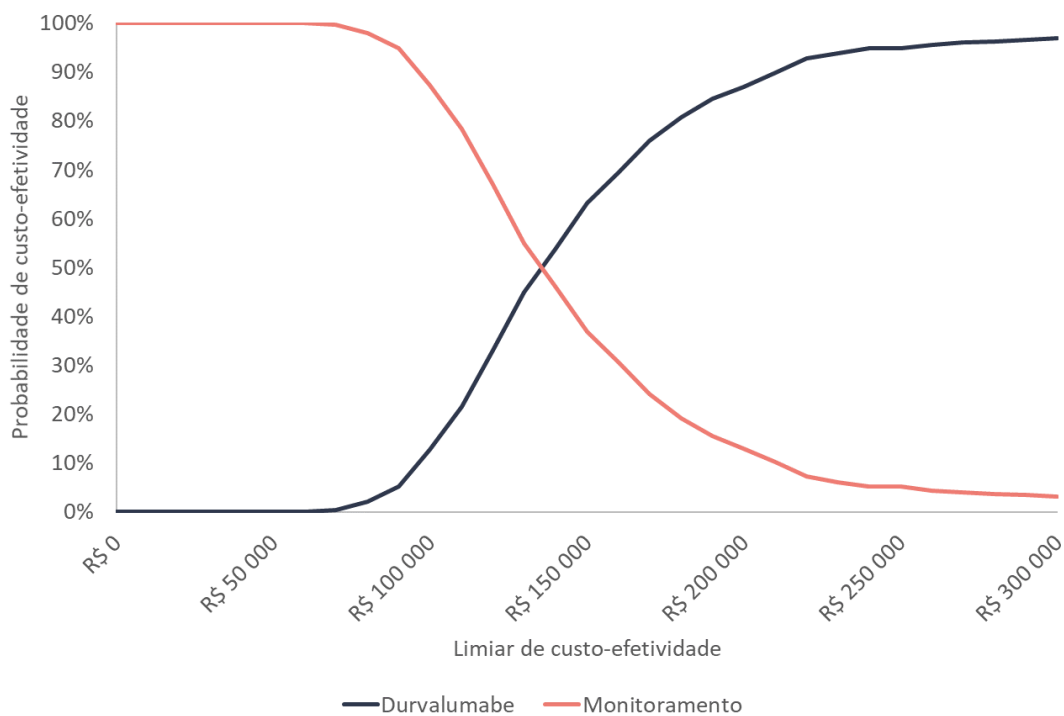


Figura 19. Curva de aceitabilidade da análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 7.2 Impacto orçamentário

Foi apresentada pelo demandante uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do SUS, de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. O objetivo da análise foi avaliar o impacto orçamentário da incorporação do durvalumabe para tratamento de consolidação de pacientes com CPCNP estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após QRT à base de platina. Foi adotado um horizonte temporal de 5 anos.

No cenário projetado principal, inicialmente foi estimada população elegível a partir das projeções populacionais de indivíduos adultos residentes no Brasil entre 2024 e 2028. A incidência de câncer de pulmão em população geral, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 2023, foi aplicada. Nessa cascata epidemiológica, foi estabelecida, a partir da literatura, a proporção de CPCNP em estágio III irressecável, de tratados com QRT e, em seguida, daqueles que finalizam a QRT e que possuem condições clínicas para realizar tratamento após QRT (Tabela 18).

Tabela 18. Estimativa de população-alvo proposta pelo demandante para tratamento com durvalumabe para subgrupo de CPCNP.

| Parâmetro  | Fonte                          | Estimativa  | Número de pacientes |
|--|--------------------------------|-------------|---------------------|
| <b>População brasileira adulta</b>                             | IBGE 2023                      | 165 649 923 | <b>165.649.923</b>  |
| <b>Incidência de câncer de pulmão (por 100.000 habitantes)</b> | INCA 2023                      | 15,06       | <b>24.947</b>       |
| <b>Proporção de CPCNP</b>                                      | Rodriguez-Canalez et al., 2016 | 85,0%       | <b>21.205</b>       |
| <b>Proporção estágio III</b>                                   | Coelho et al., 2022            | 9,4%        | <b>1.993</b>        |
| <b>Proporção irressecável</b>                                  | Datta 2003                     | 75,0%       | <b>1.495</b>        |
| <b>Pacientes tratados com QRT</b>                              | Martin et al., 2022            | 34,0%       | <b>508</b>          |
| <b>Pacientes que finalizam a QRT</b>                           | Horinouchi et al., 2020        | 92,0%       | <b>468</b>          |
| <b>Pacientes que podem receber tratamento após QRT</b>         | Horinouchi et al., 2020        | 77,0%       | <b>360</b>          |
| <b>Taxa de incorporação</b>                                    | Premissa                       | 10%         | <b>36</b>           |

Adicionalmente, foi apresentado um método alternativo de estimativa do público-alvo, utilizando dados do SIH-SUS e SIA-SUS. Os dados de APAC e AIH foram utilizados para tabular procedimentos realizados entre 2018 e 2021, com pacientes com diagnóstico com CID10 – C34 (Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões) que receberam quimioterapia, em estágio III da doença no início do tratamento informado e receberam radioterapia menos de três meses antes da quimioterapia. Os resultados desse estudo identificaram 1438 casos de CPCNP irressecáveis, dos quais 346 foram considerados candidatos ao tratamento de consolidação após QRT (Tabela 19.).

Tabela 19. Estimativa de população-alvo proposta pelo demandante para tratamento com durvalumabe para subgrupo de CPCNP, a partir de dados do 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:<br>03.04.02.021-4 - quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado<br>03.04.04.009-6 - quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (prévia)<br>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 irrisecável   | 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: quimiorradioterapia; CPNPC: câncer de pulmão de não-pequenas células.

Para o intervalo de cinco anos, foi proposta uma população elegível iniciando em 360 pacientes e atingindo 375 pacientes no quinto ano, com base no crescimento da população geral (

Tabela 20.). A taxa de incorporação foi justificada com base em análise realizada internamente da série histórica das recomendações da Conitec e das Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais (APACs) aprovadas pós-incorporação. Também foi discutida a necessidade de alterações nos protocolos clínicos regionais e dos centros de referência para implementação das atualizações nacionais.

Tabela 20. Evolução da população-alvo para o tratamento com durvalumabe e participação de mercado ao longo de cinco anos.

| Ano   | População elegível | Taxa de incorporação |
|-------|--------------------|----------------------|
| Ano 1 | 360                | 10%                  |
| Ano 2 | 364                | 20%                  |
| Ano 3 | 368                | 30%                  |
| Ano 4 | 371                | 40%                  |
| Ano 5 | 375                | 50%                  |

Os custos aplicados à análise de impacto orçamentário foram obtidos a partir do modelo de custo-efetividade, bem como a estimativa de pacientes em cada estado de saúde em cada ano e os parâmetros de evolução da história natural da doença e uso do durvalumabe. Foi apresentada uma análise de sensibilidade determinística (Tabela 21.).

Tabela 21. Parâmetros da análise de sensibilidade determinística aplicados à análise de impacto orçamentário do demandante.

| Parâmetro  | Estimativa     | ASD min        | ASD max        |
|--|----------------|----------------|----------------|
| <b>Incidência</b>                                      | 0,0151%        | 0,0113%        | 0,0188%        |
| <b>Proporção CPCNP</b>                                 | 85,0%          | 63,8%          | 100%           |
| <b>Proporção estágio III</b>                           | 9,4%           | 6,2%           | 13,1%          |
| <b>Proporção estágio III irressecável</b>              | 75,0%          | 56,3%          | 94%            |
| <b>Pacientes tratados com QRT</b>                      | 34,0%          | 28,0%          | 40,2%          |
| <b>Pacientes que finalizam a QRT</b>                   | 92,0%          | 88,0%          | 95,2%          |
| <b>Pacientes que podem receber tratamento após QRT</b> | 77,0%          | 71,1%          | 82,4%          |
| <b>Taxa de incorporação inicial</b>                    | 10,0%          | 5,0%           | 15%            |
| <b>Aumento anual na taxa de incorporação</b>           | 10,0%          | 5,0%           | 15%            |
| <b>Custo anual durvalumabe (sem desconto)</b>          | R\$ 488.056,44 | R\$ 366.042,33 | R\$ 610.070,55 |

Conforme analisado pelo demandante, a estimativa do número de pacientes inclusos para tratamento com durvalumabe aumentou de 36 no primeiro ano até 187 no quinto ano. O impacto orçamentário após a incorporação seria de R\$ 7.534.110,73 no primeiro ano, chegando a R\$ 37.452.030,28 no quinto ano (Tabela 22). Em cinco anos, o impacto total seria de R\$ 112.329.297,81 (Tabela 23) para tratar 555 pacientes. Nesse período, seriam evitadas 56 mortes a mais em relação à opção disponível atualmente.

Tabela 22. Resultado da análise de impacto orçamentário incorporação do durvalumabe proposta pelo demandante.

| Ano          | Impacto orçamentário total durvalumabe | Impacto orçamentário total comparador | Impacto orçamentário total incremental |
|--------------|--|---------------------------------------|--|
| 1            | R\$ 8 442 150,22                       | R\$ 908 039,50                        | R\$ 7 534 110,73                       |
| 2            | R\$ 17 793 135,52                      | R\$ 2 804 048,44                      | R\$ 14 989 087,08                      |
| 3            | R\$ 27 912 711,34                      | R\$ 5 475 994,86                      | R\$ 22 436 716,48                      |
| 4            | R\$ 38 686 420,07                      | R\$ 8 769 066,83                      | R\$ 29 917 353,24                      |
| 5            | R\$ 50 028 717,20                      | R\$ 12 576 686,91                     | R\$ 37 452 030,28                      |
| <b>Total</b> | <b>R\$ 142 863 134,35</b>              | <b>R\$ 30 533 836,54</b>              | <b>R\$ 112 329 297,81</b>              |

Tabela 23. Detalhamento da análise de impacto orçamentário com a incorporação do durvalumabe proposta pelo demandante.

| Custos   | Durvalumabe               | Monitoramento            | Incremental               |
|--|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Aquisição durvalumabe                              | R\$ 120.412.786,27        | R\$ 0,00                 | R\$ 120.412.786,27        |
| Outros quimioterápicos 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           |
| <b>Custo total com medicamentos e radioterapia</b> | <b>R\$ 135.314.965,65</b> | <b>R\$ 21.892.485,80</b> | <b>R\$ 113.422.479,85</b> |
| <b>Custo total eventos progressão</b>              | <b>R\$ 1.596.427,85</b>   | <b>R\$ 2.168.576,21</b>  | <b>-R\$ 572.148,36</b>    |
| <b>Custo total manutenção</b>                      | <b>R\$ 5.951.740,86</b>   | <b>R\$ 6.472.774,54</b>  | <b>-R\$ 521.033,68</b>    |
| <b>Custo total</b>                                 | <b>R\$ 142.863.134,35</b> | <b>R\$ 30.533.836,54</b> | <b>R\$ 112.329.297,81</b> |

Na análise de sensibilidade determinística, o demandante apresentou a variação dos parâmetros do modelo, demonstrando o efeito do aumento da taxa anual de incorporação do medicamento para 15%, ou seja, variando de 10% até 70% em cinco anos. Essa possibilidade pode elevar o impacto orçamentário para até R\$ 150.127.873,34 em cinco anos. Em caso de redução do custo anual do durvalumabe para R\$ 250.836,00, consequentemente, o impacto orçamentário passaria a R\$ 82.226.101,24. A variação de incidência de casos pode causar uma variação do impacto orçamentário entre R\$ 84.246.973,36 e R\$ 140.411.622,26 (Figura 20).

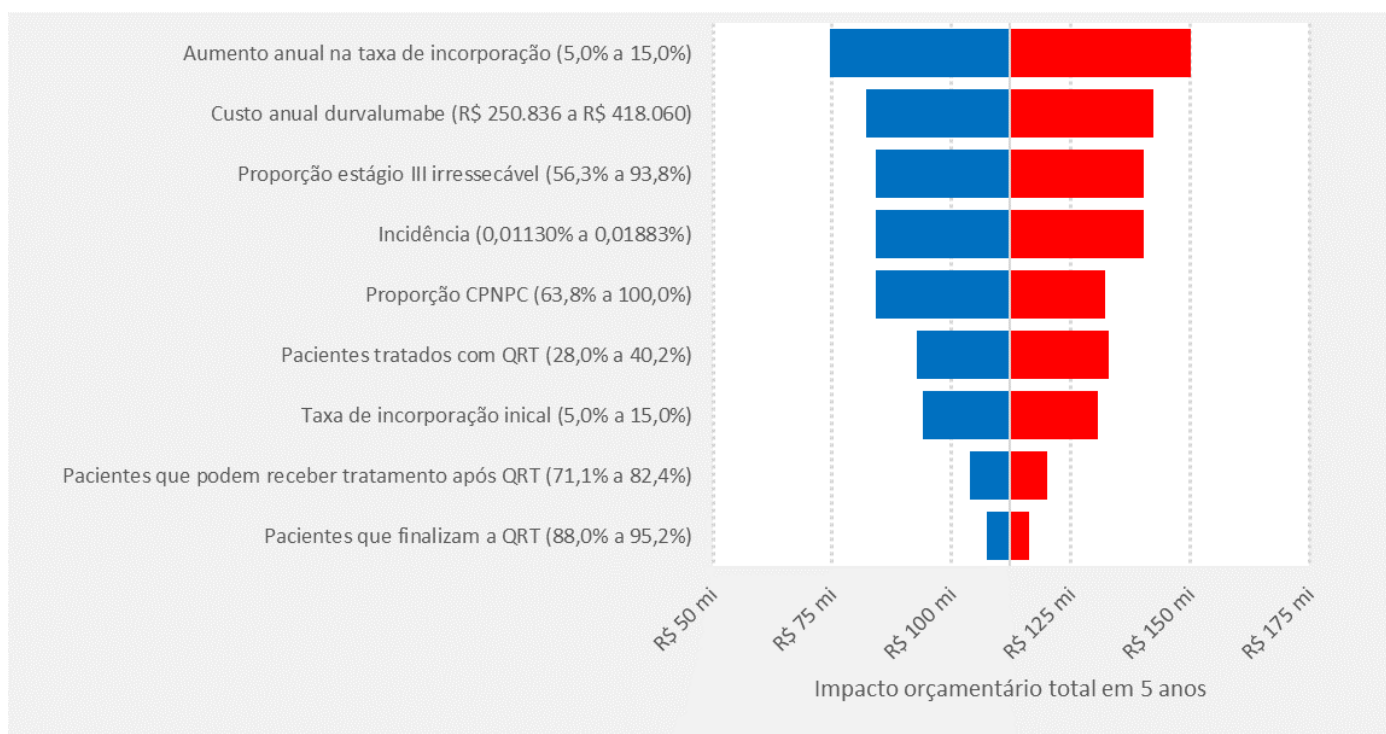


Figura 20. Resultado da análise de sensibilidade determinística de impacto orçamentário proposta pelo demandante.

O demandante apresentou uma discussão sobre a análise econômica realizada, contextualizando as decisões da Conitec para doenças oncológicas de a partir de 2019, com as respectivas razões de custo-efetividade incremental. Dentre as limitações, foi ressaltada a falta de estudos brasileiros com dados de índice de utilidade em pacientes com CPCNP. Para dirimir essa fragilidade, foram usados dados de metanálise para se aproximar do contexto brasileiro. A escassez de publicações contendo dados de custo também foi apontada e a alternativa para reduzir o impacto dessa limitação no modelo econômico foi utilizar os dados públicos para estimativa de custo unitário e levantamento dos itens e quantidade de recursos necessários a partir de painel de especialistas com experiência no SUS.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

Foram avaliados os sítios eletrônicos das Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *CADTH* – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; *IQWiG* – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; *NICE* – The National Institute for Health and Care Excellence; *PBAC* – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; *SMC* – Scottish Medicine Consortium.

### NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (Inglaterra)

O NICE recomendou a incorporação do durvalumabe, em 2019, com acompanhamento dos pacientes do estudo PACIFIC ao longo de cinco anos, pelo Fundo de Medicamentos contra o Câncer. Em 2022, a recomendação foi atualizada diante as evidências produzidas, e o medicamento foi incorporado ao NHS (Sistema de Saúde do Reino Unido) (49). Os dados sobre durvalumabe foram colhidos pelo Fundo de Medicamentos contra o Câncer, por meio da sistematização realizada pelo SACT (Terapia Anticâncer Sistêmica), subsidiando a decisão para uso do medicamento no NHS. Ademais, a recomendação do NICE aponta que o medicamento se destina a pessoas cujo cancro não progrediu após QRT à base de platina, conforme a população do estudo PACIFIC em que só é possível generalizar aos pacientes submetidos a QRT concomitante.

#### **IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Alemanha)**

O IQWiG, em janeiro de 2019, emitiu parecer positivo sobre os benefícios do durvalumabe para tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP), localmente avançado e inoperável, cujos tumores expressam morte celular programada ligante-1 (PD-L1) em  $\geq 1\%$  das células tumorais e cuja doença não progrediu após quimiorradioterapia à base de platina (50).

#### **CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá)**

O CADTH, em maio de 2019 (51), publicou uma recomendação para uso do durvalumabe em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas irrissecável (CPCNP), estágio III, que não tiveram progressão da doença após dois ou mais ciclos de quimioterapia à base de platina concomitante com radioterapia.

#### **PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia)**

Em 2019, o PBAC avaliou a tecnologia e recomendou a incorporação do durvalumabe para tratamento de pacientes com CPCNP irrissecável, em estágio III que não progrediram após quimiorradioterapia (QRT).

#### **SMC – Scottish Medicine Consortium (Escócia)**

O SMC teve decisão favorável ao uso do medicamento durvalumabe no NHS Scotland (52). Este consórcio também utilizou como parâmetros os dados do estudo PACIFIC, bem como os resultados de uma reunião do PACE, que conta com representantes de grupos de pacientes e especialistas clínicos, onde os médicos do PACE consideraram que o durvalumabe oferecia um importante avanço para o pequeno grupo de pacientes com CPCNP em estágio III, oferecendo possibilidade de potencialmente atrasar ou prevenir a progressão da doença, e até mesmo oferecer uma possível cura



para um pequeno número de pacientes. Além disso, os resultados do PACE trouxeram que o uso do durvalumabe pode prevenir a progressão para a doença em estágio IV, e reduzir a necessidade de tratamento futuro, assim como a toxicidade geral para o paciente e, conseqüentemente, melhorar substancialmente a qualidade de vida desses pacientes, familiares e cuidadores.

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais **para 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.**

A busca foi realizada no dia 24 de agosto de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(i) ClinicalTrials: **stage III | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Carcinoma, Non-Small-Cell Lung | Phase 3, 4**

(ii) Cortellis: *Current Development Status (Indication (**Non-small-cell lung cancer**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("stage AND III")*

Foram considerados estudos clínicos intervencionais de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram detectadas **duas** tecnologias potenciais.

Quadro 8. Medicamentos potenciais para tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina.

| Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de Eficácia | Aprovação para a indicação pleiteada      |
|-----------------|-------------------|----------------------|---------------------|---|
| Sugemalimabe    | Inibidor PD-L1    | Intravenoso          | Fase 3 <sup>a</sup> | <b>Anvisa, EMA e FDA:</b><br>sem registro |
| TQB-2450        | Inibidor PD-L1    | Intravenoso          | Fase 3 <sup>b</sup> | <b>Anvisa, EMA e FDA:</b><br>sem registro |

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em agosto de 2023.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; PD-L1: ligante 1 de morte celular programada

<sup>a</sup> Completo  
<sup>b</sup> Recrutando

O **sugemalimabe** é um anticorpo monoclonal IgG recombinante totalmente humanizado, inibidor do ligante de morte programada 1 (PD-L1). Em outubro de 2018, foi iniciado um estudo de **fase 3** para avaliar o sugemalimabe como tratamento de consolidação em pacientes com CPNPC localmente avançado/irressecável, estágio III, sem progressão da doença após quimiorradiação síncrona/sequencial. O estudo foi concluído em abril de 2023, com resultados favoráveis (53–57).

O **TQB-2450** é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado ao PD-L1, impedindo que se ligue aos receptores PD-1 e B7.1 na superfície das células T, restaurando a atividade das células T, aumentando assim a resposta imunológica. Em maio de 2020, foi iniciado um estudo de **fase 3** para avaliar a tecnologia como tratamento de consolidação em monoterapia ou em associação com anlotinibe em pacientes sem progressão após quimiorradioterapia síncrona/sequencial, CPNPC estágio III localmente avançado/irressecável. A previsão de conclusão é março de 2025 (53–57).

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise crítica do conjunto de evidências disponível permitiu verificar que há estudos favoráveis ao uso do durvalumabe para o tratamento de pacientes com diagnóstico de CPCNP estágio III irressecável, sem progressão da doença após quimiorradioterapia, quando comparado ao monitoramento clínico disponível no SUS. Mais especificamente, para os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de 12 a 60 meses, taxa de resposta, sobrevida livre de metástases (TTDM) ou tempo até a morte ou metástase à distância, os dados encontrados permitem observar o benefício clínico do uso do medicamento de interesse. Em relação à qualidade de vida e eventos adversos, não foi observado benefício em relação à terapia disponível no SUS.

Foram avaliados dez ensaios clínicos randomizados, sendo publicações derivadas do protocolo do estudo PACIFIC. Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos que não apresentaram progressão da doença após tratamento com QRT, concluída até 42 dias anteriores à randomização, 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.

A qualidade geral da evidência foi considerada alta após avaliação conforme metodologia GRADE. O estudo PACIFIC conseguiu recrutar e realizar o seguimento de uma amostra representativa, com baixo risco de viés e sem perdas graves de qualidade nos domínios avaliados.

Na avaliação econômica, considerou-se que a apresentação de um modelo econômico semi-Markov se mostrou apropriado para a análise de interesse. Foi possível observar algumas limitações, principalmente em relação ao uso de índices de utilidade derivados de revisão sistemática, devido à ausência de valores para o Brasil, porém sem apresentação de justificativa para exclusão de outras fontes possíveis. A variação desse parâmetro na análise de sensibilidade determinística corrobora a possibilidade de aumento importante da RCEI em relação ao caso-base.

A estimativa de custos proposta partiu de valores de referência da tabela de procedimentos do SUS, embora essa possa ser uma limitação importante para representar a perspectiva SUS, conforme apontado nas diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde. Foram apresentadas medidas para dirimir parcialmente a limitação.

Embora o dossiê do demandante traga a afirmação de que a tecnologia é custo-efetiva aplicando três vezes o PIB per capita, cabe ressaltar que essa vinculação direta não foi feita pela Conitec, tendo sido estabelecido um intervalo de até três vezes o valor de referência de R\$ 40.000,00. Nesse caso, a RCEI encontrada de R\$ 137.628,59 está acima do limiar de R\$ 120.000,00/QALY. A tecnologia seria custo-efetiva a um preço unitário de R\$ 1.878,48, ou seja, um valor 39,75% menor que o PMVG 0% (R\$ 3.117,86); e 12,08% menor que o preço proposto (R\$ 2.136,56). A análise de sensibilidade multivariada, ainda que utilizando o limiar proposto pelo demandante, atingiu uma probabilidade moderada de que a tecnologia seja custo-efetiva com a variação dos parâmetros mais relevantes no modelo.

A análise de impacto orçamentário seguiu premissas alinhadas ao modelo de custo-efetividade, com busca por alternativas embasadas para estimativa da população-alvo. Foi estimada a necessidade adicional de recurso da ordem de R\$ 112 milhões para tratar 555 pessoas em cinco anos. A taxa de incorporação da tecnologia foi baixa, haja vista a tendência à escolha do medicamento caso disponível. Essa escolha do caso-base de análise de impacto orçamentário pôde ser verificada por meio da análise de sensibilidade.

## 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 28 de 2023 no período de 14 a 28 de agosto do mesmo ano e duas pessoas se inscreveram. A definição dos representantes titular e suplente resultou do consenso entre os inscritos.

O participante de 75 anos mencionou ter diabetes tipo II, glaucoma em ambos os olhos, doença cardíaca coronariana, usar marca-passo e ser ex-fumante desde 2001. Em setembro de 2018, após realizar avaliações clínicas e exames rotineiros, foi diagnosticado com câncer de pulmão não-pequenas células do tipo adenocarcinoma (tumor de 4,2 por 3,8 centímetros situado no pulmão direito). O diagnóstico foi confirmado em novembro do mesmo ano, com identificação da lesão em estágio 3B. Até o momento, o participante não havia identificado nenhum sintoma associado à existência de quaisquer lesões pulmonares. Em janeiro de 2019, o resultado de um exame afastou o risco de a lesão ter se propagado para o mediastino.

Diante do quadro, em março de 2019, a equipe médica decidiu por intervenção cirúrgica para remoção do tumor. No entanto, por medida de segurança, durante o processo a equipe abortou o procedimento em decorrência da impossibilidade de lobectomia devido à invasão do tronco da artéria pulmonar. Com a impossibilidade de remoção cirúrgica do tumor, o tratamento do câncer iniciou em maio de 2019, com terapias que ocorreram simultaneamente: radioterapia conformada tridimensional com acelerador linear (30 sessões, cinco por semana) e quimioterapia à base de carboplatina e taxol (seis sessões, uma por semana). Durante os tratamentos, mencionou que foi realizado o monitoramento com exames de sangue semanais. Imediatamente após o término da radio e quimioterapia, realizou imunoterapia com durvalumabe sem interrupções (24 sessões, uma a cada 15 dias). Relatou que não apresentou eventos adversos e nem sentiu desconfortos com o uso do medicamento. Desde a imunoterapia até os dias atuais, realiza periodicamente exames de imagem computadorizada do tórax e PET-CT oncológico. Os resultados deste último não evidenciam a existência de tecido neoplásico no local. O tratamento ocorreu na rede privada, sendo custeado integralmente por seu plano de saúde.

Tem a sensação de que a eficácia do tratamento com durvalumabe foi decisiva para a manutenção da sua qualidade de vida, tanto física quanto psicológica, bem como para o prolongamento do seu tempo de vida. Acredita que o mais importante após o tratamento está no fato de se sentir pleno em termos de disposição física, pois não apresenta nenhum sintoma que prejudique a sua rotina cotidiana. A sensação é de que a lesão nunca existiu. Como exemplo, relatou que as atividades físicas realizadas atualmente são as mesmas que praticava antes do aparecimento da lesão pulmonar, tanto em quantidade como em constância. Atualmente, realiza exercícios aeróbicos de forma moderada a intensa, como caminhadas de três a cinco dias por semana, com percursos de quatro e meio a seis quilômetros por dia, com velocidade de seis a seis e meio quilômetros por hora. Algumas restrições que se impõem ao desenvolvimento dos exercícios, como a frequência cardíaca, são decorrentes de problemas cardiológicos obtidos anteriormente à lesão.

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 124ª Reunião Ordinária, no dia 08 de novembro de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável, pela maioria simples, à incorporação no SUS do medicamento durvalumabe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP) estágio III irrissecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina. Os membros do Comitê consideraram que, apesar de haver evidências favoráveis ao uso do durvalumabe quando comparado ao monitoramento clínico disponível no SUS, em relação aos desfechos primários de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), não foi observado benefício em comparação ao monitoramento clínico em relação à qualidade de vida e eventos adversos. Além disso, os dados econômicos demonstraram que, com base no preço ofertado pelo demandante, a tecnologia não foi considerada custo-efetiva e que

variações dos índices de utilidade podem impactar razoavelmente os resultados apresentados, bem como o horizonte temporal.

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 13. REFERÊNCIAS

1. AstraZeneca do Brasil Ltda. Dossiê Demandante. IMFINZI® (durvalumabe) no tratamento de consolidação de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, estágio III, irressecável cuja doença não progrediu após quimiorradiação à base de platina. 2023. p. 1–177.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 786 – novembro/2022. Crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+. Disponível em <[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208\\_relatorio\\_crizotinibe\\_cpnpc\\_786.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208_relatorio_crizotinibe_cpnpc_786.pdf)>. Acesso em 28 set. 2023. 2022.
3. WHO. World Health Organization. Global Cancer Observatory. 2023.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. INCA IN de CC de P. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao>. Acesso em: 22 set 2023. 2023. Câncer de Pulmão.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. . 6 ed rev atual . 2020;
6. Novaes FT et al. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. . Jornal Brasileiro de Pneumologia Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2008;34(8):595–600.
7. Lukeman JM. What Is Lung Cancer? In: Perspectives in Lung Cancer. S. Karger AG; p. 30–40.
8. Rodriguez-Canalez J PCEWI. Lung Cancer. Reckamp KL, editor. Vol. 170. Cham: Springer International Publishing; 2016.
9. Ferreira CG. ES10.05 Brazilian Health Regulatory Agency - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2019;14(10):S39. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003406663&from=export>
10. National Cancer Institute. Available from: [https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=613&data\\_type=4&graph\\_type=5&compareBy=sex&chk\\_sex\\_1=1&series=9&race=1&age\\_range=1&stage=101&adopt\\_precision=1&adopt\\_show\\_ci=on&adopt\\_display=1](https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=613&data_type=4&graph_type=5&compareBy=sex&chk_sex_1=1&series=9&race=1&age_range=1&stage=101&adopt_precision=1&adopt_show_ci=on&adopt_display=1). 2011-2017: Large Cell Carcinoma of the Lung and Bronchus. SEER Explorer by Stage.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014, que aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Disponível em: <

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0957\\_26\\_09\\_2014.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0957_26_09_2014.html)>. Acesso em: 22 set. 2023. 2014.

12. Lemjabbar-Alaoui H HOYYWBP. Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* . 2015;(1856):189–210.
13. 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 Jan;11(1):39–51.
14. Lista M BFPJKFNSM. . 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;
15. Sholl LM, Sun H, Butaney M, Zhang C, Lee C, Jänne PA, et al. ROS1 Immunohistochemistry for Detection of ROS1-Rearranged Lung Adenocarcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*. 2013 Sep;37(9):1441–9.
16. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist*. 2018 Jul 1;23(7):844–8.
17. Whitson BA GSDSSMM. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(6):1–16.
18. Lagerwaard FJ VNHCSBPMSE et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* . 2012 May 1;83(1):348–53.
19. Palma D LFRGHCSS. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2012 Mar 1;82(3):1149–56.
20. Arriagada R AABSHJDLCT et al. . Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010 Apr 10;375(9722):1267–77.
21. Bakir M FSRTSM. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? . *Interact Cardiovasc Thorac Surg* . 2011 Sep 13;3:303–10.
22. Ferreira CG AM de MBPSFPROL et al. Demographic and Clinical Outcomes of Brazilian Patients With Stage III or IV Non–SmallCell Lung Cancer: Real-World Evidence Study on the Basis of Deterministic Linkage Approach. . *JCO Glob Oncol* . 2021;1454–61.

23. Fox KM BJKJ. Metastatic non-small cell lung cancer: costs associated with disease progression. *Am J Manag Care* . 2008;14:565–71.
  24. Ahn M. Combination IO+IO. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2018;13(10):S299–300. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001208109&from=export>
  25. Tsujino K KTYSKKAIS 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.
  26. 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 Dec 10;26(35):5755–60.
  27. 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 May 20;26(15):2450–6.
  28. Flentje M HRERWASKJSS 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. . *Onkologie*. 2016;192:216–22.
  29. Butts C, Griesinger F. Immunotherapy in early and locally advanced NSCLC: challenges and perspectives. *Journal of thoracic oncology* [Internet]. 2017;12(1):S156-S157. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01718552/full>
  30. 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 Nov;51(16):2321–9.
  31. 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 Dec;(4):1–11.
  32. Câncer de pulmão - Versão para profissionais de saúde.
  33. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 168, DE 6 DE DEZEMBRO DE 2022. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+.
- Disponível em: < <https://www.gov.br/conitec/pt-80>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



- br/midias/relatorios/portaria/2022/20221208\_portaria\_sctie\_ms\_n168.pdf >. Acesso em 28 set. 2023. 2022.
34. AstraZeneca do Brasil Ltda. IMFINZI (durvalumabe): solução injetável para infusão intravenosa. Bula do medicamento . Disponível em: [https://www.azmed.com.br/content/dam/multibrand/br/pt/azmed-2022/home/bulas-profissionais/bulas/Imfinzi\\_Bula\\_Profissional.pdf](https://www.azmed.com.br/content/dam/multibrand/br/pt/azmed-2022/home/bulas-profissionais/bulas/Imfinzi_Bula_Profissional.pdf) . Acesso em: 20 set. 2023. Cotia, São Paulo : Disponível em: [https://www.azmed.com.br/content/dam/multibrand/br/pt/azmed-2022/home/bulas-profissionais/bulas/Imfinzi\\_Bula\\_Profissional.pdf](https://www.azmed.com.br/content/dam/multibrand/br/pt/azmed-2022/home/bulas-profissionais/bulas/Imfinzi_Bula_Profissional.pdf) . Acesso em: 20 set. 2023.; 2023. p. 1–81.
  35. 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.
  36. Antonia SJ, Özgüroglu M. Durvalumab in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(9):869–70. Available from: <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1716426>
  37. Naidoo J, Vansteenkiste JF, Faivre-Finn C, Özgüroglu 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* [Internet]. 2022;166:84–93. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.02.003>
  38. 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* [Internet]. 2022;40(12):1301-1311. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02364559/full>
  39. Hui R, Özgüroglu 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* [Internet]. 2019;20(12):1670–80. Available from: [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30519-4](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30519-4)
  40. 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* [Internet]. 2020;15(2):288-293. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01996833/full>
  41. 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. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021;16(5):860–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2020.12.015>

42. 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. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(6):798-806. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02147458/full>
43. 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* [Internet]. 2021;22(6):549-561. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02295216/full>
44. 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* [Internet]. 2022;7(2):100410. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02375950/full>
45. Williams C, Lewsey JD, Briggs AH, Mackay DF. Cost-effectiveness Analysis in <tt>R</tt> Using a Multi-state Modeling Survival Analysis Framework: A Tutorial. *Medical Decision Making*. 2017 May 8;37(4):340–52.
46. Sturza J. A Review and Meta-Analysis of Utility Values for Lung Cancer. *Medical Decision Making*. 2010 Nov 6;30(6):685–93.
47. Blom EF, Haaf K ten, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2020 Nov 5;38(11):1187–200.
48. NICE – The National Institute for Health and Care Excellence. Durvalumab for maintenance treatment of unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation. NICE – The National Institute for Health and Care Excellence . 2022 May;1–15.
49. IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Durvalumab (locally advanced, unresectable NSCLC). Germany; 2019 Jan.
50. CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Imfinzi for Non-Small Cell Lung Cancer – pERC Final Recommendation. CANADIAN; 2019 Mar.
51. SMC – Scottish Medicine Consortium. Durvalumab 50mg/mL concentrate for solution for infusion (Imfinzi®). Healthcare Improvement Scotland. Scotland: SMC – Scottish Medicine Consortium ; 2021 Oct.
52. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet] [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

53. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet] [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 9]. Available from: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
54. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 9]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>
55. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet] [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
56. Clarivate Analytics, Cortellis [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 9]. Available from: [www.cortellis.com](http://www.cortellis.com)

Versão preliminar

## ✓ ANEXOS

Anexo I - Estratégias de busca específicas elaboradas para pesquisa em cada base de dados selecionadas:

| Medline (via Pubmed) 11/09/2023 |  |                      |
|---------------------------------|--|----------------------|
| #1 Paciente                     | ((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MeSH Terms]) 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"))  | 99,127               |
| #2 Intervenção                  | ((("durvalumab"[Supplementary Concept]) OR ("MEDI4736")) OR ("MEDI-4736")) OR ("Imfinzi"))   | 634                  |
| Total                           | ((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MeSH Terms]) 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 ("MEDI4736")) OR ("MEDI-4736")) OR ("Imfinzi"))<br>Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review | <b>73 resultados</b> |

| Cochrane Central 11/09/2023 |   |  |
|-----------------------------|---|--|
| #1                          | MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees   | 5820   |
| #2                          | MeSH descriptor: 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" | 15749  |
| #3                          | #1 OR #2  | 17199  |
| #4                          | MeSH descriptor: MeSH descriptor: "durvalumab" OR "Imfinzi" OR "MEDI4736" OR "MEDI-4736"  | 1100   |
| #5                          | #3 AND #4:  | <b>418 resultados</b><br>(6 Revisões e 412 trials) |

| EMBASE 09/09/2023 |   |                       |
|-------------------|---|-----------------------|
| Total             | ('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') | <b>966 resultados</b> |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

|       |  |                       |
|-------|--|-----------------------|
| Total | ((mh:(carcinoma pulmonar de células não pequenas)) OR (carcinoma pulmonar de células não pequenas) OR (carcinoma, nonsmall-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)) | <b>505 resultados</b> |
|-------|--|-----------------------|

Versão preliminar



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

DISQUE SAÚDE **136**