



Brasília, DF | Março de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 885

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

2024 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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

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

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente

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

Melina Sampaio de Ramos Barros

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública

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

Melina Sampaio de Ramos Barros

Andrea Brígida de Souza

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

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

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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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.	16
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.	16
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante (1).	25
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.	26
Figura 5. Sobrevida global atualizada (revisão central independente e cega) na população com intenção de tratar.	31
Figura 6. Sobrevida global atualizada pelo status de expressão do tumor PD-L1.	32
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.	34
Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global.	35
Figura 9. Sobrevida livre de progressão atualizada (revisão central independente e cega) na população com intenção de tratar.	36
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) ≥ 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.	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.	54
Figura 17. Gráfico de Tornado da análise determinística do modelo econômico proposto pelo demandante.	64
Figura 18. Gráfico de dispersão com iterações da análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante.	65
Figura 19. Curva de aceitabilidade da análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante.	65
Figura 20. Resultado da análise de sensibilidade determinística de impacto orçamentário proposta pelo demandante.	69
Figura 21. Frequência de palavras relacionadas ao uso de outros medicamentos utilizados para asma alérgica grave presentes na Consulta Pública nº 57/2023. Fonte: Consulta Pública nº 57/2023, Conitec.	95

QUADROS

Quadro 1. Estadiamento do CPCNP, IASLC, 8ª edição.....	18
Quadro 2. Estadiamento de câncer de pulmão por grupos.	19
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	21
Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	23
Quadro 5. Pergunta PICOS (População, Intervenção, Comparação, "Outcomes" [desfechos] e desenho do estudo) revisada.	24
Quadro 6. Avaliação da equipe de revisão sobre os estudos apresentados pelo demandante.	26
Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	54
Quadro 8. Medicamentos potenciais para tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células estágio III irrissecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina.	72
Quadro 9. Referências citadas e/ou encaminhadas na Consulta Pública e os motivos para não inclusão nas evidências após análise.....	78
Quadro 10. Comentários de opiniões favoráveis à incorporação do medicamento avaliado na Consulta Pública nº 57/2023.	92
Quadro 11. Contribuições dos respondentes de formulário de experiência ou opinião acerca dos efeitos positivos ou facilidades e efeitos negativos ou dificuldades do durvalumabe para o tratamento de CPCNP estágio III.....	94
Quadro 12. Contribuições dos respondentes do formulário de experiência ou opinião acerca dos efeitos positivos e negativos de outros medicamentos utilizados para CPCNP estágio III.	96

TABELAS

Tabela 1 - Tempo até a morte ou metástase distante e taxa de resposta objetiva em pacientes com ou sem doença em estágio IIIA-N2.....	42
Tabela 2 - Resposta Antitumoral (revisão central independente cega) em pacientes com idade ≥ 70 anos e < 70 anos.	43
Tabela 3 - Desfechos reportados pelos pacientes (PROs) no estudo clínico PACIFIC.....	44
Tabela 4 - Terapia anticâncer relacionada à doença pós-descontinuação na população com intenção de tratar.....	45
Tabela 5 - Resumo de segurança por status de expressão tumoral PD-L1 na população tratada.	47
Tabela 6. Eventos adversos em pacientes com idade ≥ 70 anos e < 70 anos.	48
Tabela 7 - Perfil de segurança para pacientes com e sem doença estágio IIIA-N2.	49
Tabela 8. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE.	52
Tabela 9. Tabela de parâmetros do modelo econômico apresentada pelo demandante.	56
Tabela 10. Índices de utilidade aplicados no modelo econômico proposto pelo demandante.....	57
Tabela 11. Preços apresentados pelo demandante para proposta de incorporação do medicamento durvalumabe.....	58

Tabela 12. Custo estimado por evento ou local de progressão da doença.....	59
Tabela 13. Custos de tratamento medicamentoso e de progressão da doença.....	59
Tabela 14. Parâmetros de análise de sensibilidade determinística e probabilística.....	60
Tabela 15. Resultados da análise de custo-efetividade do medicamento durvalumabe versus monitoramento clínico, conforme modelo econômico apresentado pelo demandante.....	62
Tabela 16. Resultados detalhados do estudo de custo-efetividade apresentado pelo demandante.....	62
Tabela 17. Resultados da análise de custo-efetividade com valor unitário do durvalumabe ajustado ao limiar recomendado.....	63
Tabela 18. Estimativa de população-alvo proposta pelo demandante para tratamento com durvalumabe para subgrupo de CPCNP.....	66
Tabela 19. Estimativa de população-alvo proposta pelo demandante para tratamento com durvalumabe para subgrupo de CPCNP, a partir de dados do DATASUS.....	67
Tabela 20. Evolução da população-alvo para o tratamento com durvalumabe e participação de mercado ao longo de cinco anos.....	68
Tabela 21. Parâmetros da análise de sensibilidade determinística aplicados à análise de impacto orçamentário do demandante.....	68
Tabela 22. Resultado da análise de impacto orçamentário incorporação do durvalumabe proposta pelo demandante...68	68
Tabela 23. Detalhamento da análise de impacto orçamentário com a incorporação do durvalumabe proposta pelo demandante.....	69
Tabela 24. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 62, de acordo com a origem.....	76
Tabela 25. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 62, no formulário técnico-científico...77	77
Tabela 26. Impacto orçamentário para incorporação do durvalumabe para câncer de pulmão de células não-pequenas, para apresentação de 120 mg, com taxa de incorporação de 10 a 50% em cinco anos, preço inicial.....	86
Tabela 27. Impacto orçamentário para incorporação do durvalumabe para câncer de pulmão de células não-pequenas, para apresentação de 120 mg, com taxa de incorporação de 10 a 50% em cinco anos, preço reduzido.....	86
Tabela 28. Caracterização dos respondentes de formulário de experiência ou opinião da Consulta Pública nº 57/2023.	91

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	11
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	11
3.	RESUMO EXECUTIVO	12
4.	INTRODUÇÃO.....	15
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	15
	4.2 Diagnóstico e Estadiamento	17
	4.3 Tratamento recomendado	19
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	21
	5.1 Preço proposto para incorporação	23
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	24
	6.2 Evidência Clínica	28
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	30
	Sobrevida Global (SG)	30
	Sobrevida Livre de Progressão (SLP)	36
	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.....	53
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	53
	7.1 Avaliação econômica	53
	7.2 Impacto orçamentário	66
8.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS	70
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	71
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	74
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	75
13.	CONSULTA PÚBLICA.....	75

13.1. Contribuições técnico-científicas	76
11.2. Contribuições de experiência ou opinião.....	90
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	96
15. DECISÃO	97
16. REFERÊNCIAS	98
✓ ANEXOS	102

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.

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 publicadas pela Portaria SAS/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 tratamento de pacientes com CPCNP 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. 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.

Consulta pública: Na Consulta Pública nº 57/2023, realizada entre os dias 26/12/2023 e 17/01/2024, foram recebidas 143 contribuições técnico-científicas e 50 de experiência ou opinião. Dentre as contribuições técnico-científicas, 141 discordaram da recomendação preliminar da Conitec e duas não tiveram opinião formada sobre o tema. Os principais temas abordados foram: ganhos em SG e SLP; perfil de segurança em relação aos eventos adversos; e desigualdade de acesso aos tratamentos oncológicos entre pacientes do SUS e saúde suplementar. Destaca-se que o demandante

apresentou uma nova proposta de preço e análises adicionais, em resposta aos pontos levantados pela Conitec na apreciação inicial. Em relação as contribuições de experiência ou opinião, a maioria manifestou-se desfavorável à recomendação preliminar da Conitec e apenas dois respondentes mencionaram não ter opinião formada sobre o tema. Os principais temas abordados acerca da opinião sobre a recomendação foram: direito à saúde (garantia de acesso e opções de tratamento no SUS); benefícios do medicamento (sobrevida, qualidade de vida e controle da doença), especialmente em tumores localmente avançados e em casos iniciais; incidência da doença no país; potencial curativo do medicamento; gravidade da doença em termos de mortalidade; robustez das evidências científicas sobre a tecnologia; redução de custos ao SUS e apoio social para o alcance de negociação econômica entre a empresa fabricante e a Conitec a partir de desconto na aquisição do medicamento.

Recomendação final da Conitec: O Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 127ª Reunião Ordinária, no dia 06 de março de 2024, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação do 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, conforme Protocolo Clínico publicado pelo Ministério da Saúde. Os membros do Comitê consideraram que as dúvidas e questionamentos encontrados, principalmente em relação à avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, na apreciação inicial do medicamento, foram respondidos pelo demandante durante a consulta pública. Além disso, o novo desconto no preço proposto e as análises adicionais apresentadas pelo demandante; as evidências favoráveis ao uso do durvalumabe quando comparado ao monitoramento clínico disponível no SUS, em relação aos desfechos primários de sobrevida global e sobrevida livre de progressão na população de interesse, foram considerados pontos importantes na decisão. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 882/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o durvalumabe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 77, seção 1, página 177, em 22 de abril de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED (PMVG 0%*)	Apresentação de 120 mg/2,4ml: R\$ 2.446,58 por caixa Apresentação de 500 mg/10mL: R\$ 10.194,16 por caixa
Preço final proposto para incorporação	Apresentação de 120 mg/2,4ml: R\$ 1.852,01 por caixa Apresentação de 500 mg/10mL: R\$ 7.716,74 por caixa
Desconto sobre preço CMED (PMVG 0%*)	Apresentação de 120 mg/2,4ml: 24,30% Apresentação de 500 mg/10mL: 24,30%
Custo de tratamento por paciente	Apresentação de 120 mg/2,4ml: R\$ 289.905,53 por ano Apresentação de 500 mg/10mL: R\$ 301.986,47 por ano
RCEI final	Apresentação de 120 mg/2,4ml: R\$ 118.191,63/QALY e R\$ 105.755,41/ano de vida ganho Apresentação de 500 mg/10mL: R\$ 123.463,39/QALY e R\$ 110.472,46/ano de vida ganho
População estimada	36 pacientes no 1º ano e 187 no 5º ano
Impacto orçamentário	Apresentação de 120 mg/2,4ml: R\$ 6.493.405,84 no 1º ano e R\$ 96.292.491,91 em 5 anos Apresentação de 500 mg/10mL: R\$ 6.775.669,36 no 1º ano e R\$ 100.642.049,04 em 5 anos

* 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.

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).

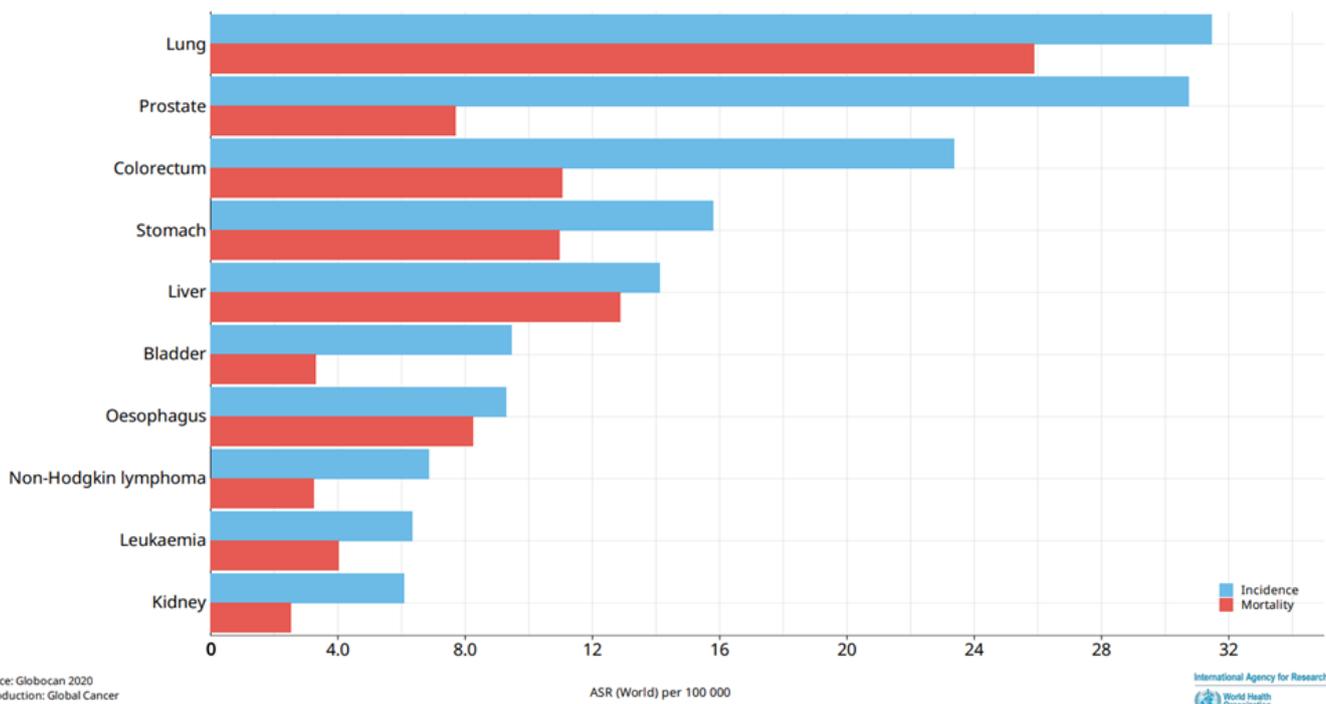


Figura 1. Taxas de incidência e mortalidade de câncer de pulmão em 2020 em indivíduos do sexo masculino na população mundial, com exclusão de dados de câncer de pele não melanoma.

Fonte: International Agency for Research on Cancer (IARC), disponível em <https://gco.iarc.fr/today/home> (3).

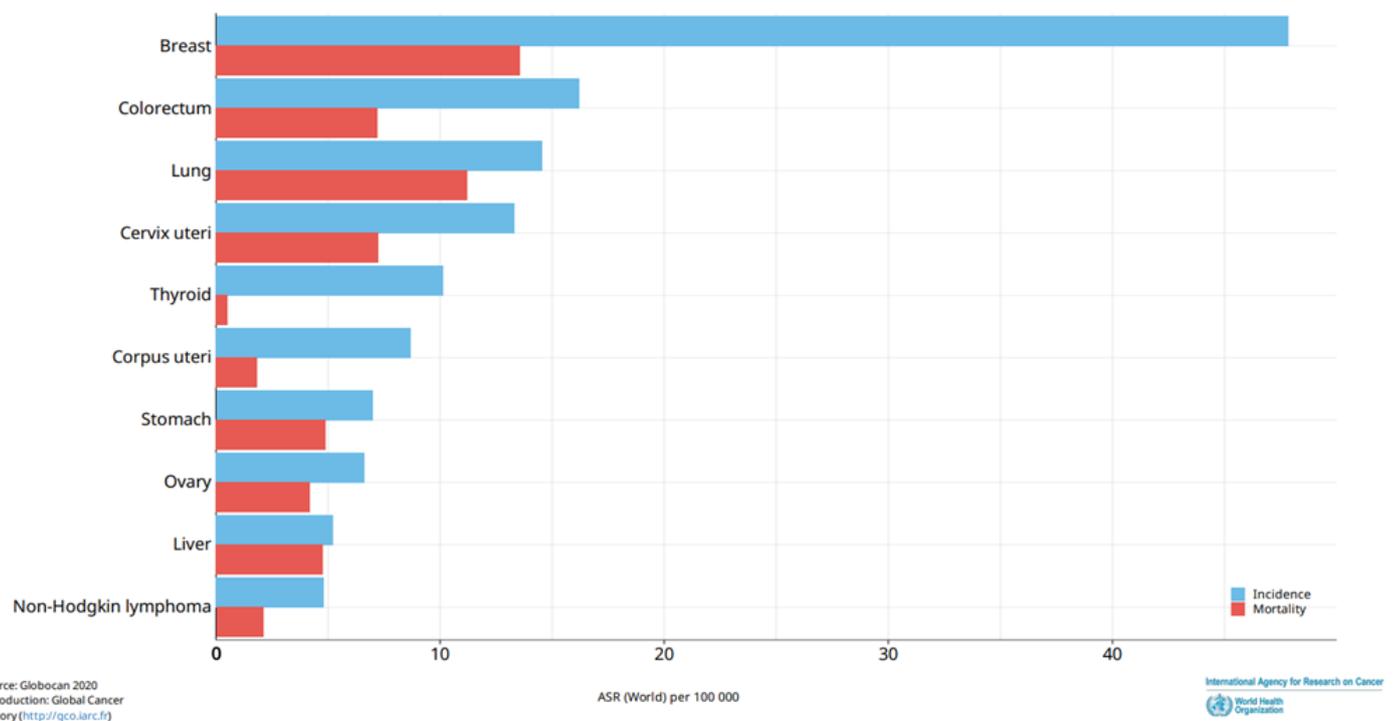


Figura 2. Taxas de incidência e mortalidade de câncer de pulmão em 2020 em indivíduos do sexo feminino na população mundial, com exclusão de dados de câncer de pele não melanoma.

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 sobrevida 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: - Associação com atelectasia ou pneumonia obstrutiva sem envolvimento de todo o pulmão; - Envolvimento do brônquio principal independente da distância da carina principal, mas sem invasão da carina; - 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.
N – LINFONODOS	
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
M – METÁSTASES A DISTÂNCIA	
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 conseqüentes 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 belagenpumatucl-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. 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	<p>Câncer de pulmão não pequenas células (CPCNP) IMFINZI (durvalumabe) é indicado 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.</p> <p>Câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) 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) 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) IMFINZI (durvalumabe), em combinação com tremelimumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado ou irressecável.</p>
Indicação proposta	IMFINZI™ (durvalumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CPCNP de estágio III irressecável, 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.
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"> - Pacientes com peso corporal superior a 30 kg: 10 mg/kg a cada 2 semanas ou 1500 mg a cada 4 semanas - 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.

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

Contraindicações: Não há contra-indicações (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, piroxia, erupção cutânea e prurido (frequência muito comum) e ainda pneumonia, pneumonite, hipertireoidismo, disfonia, disúria, sudorese noturna, edema periférico, mialgia e candidíase oral (frequência comum).

5.1 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 ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% ²	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
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

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê (1);

² 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).

³ 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 irressecável, 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

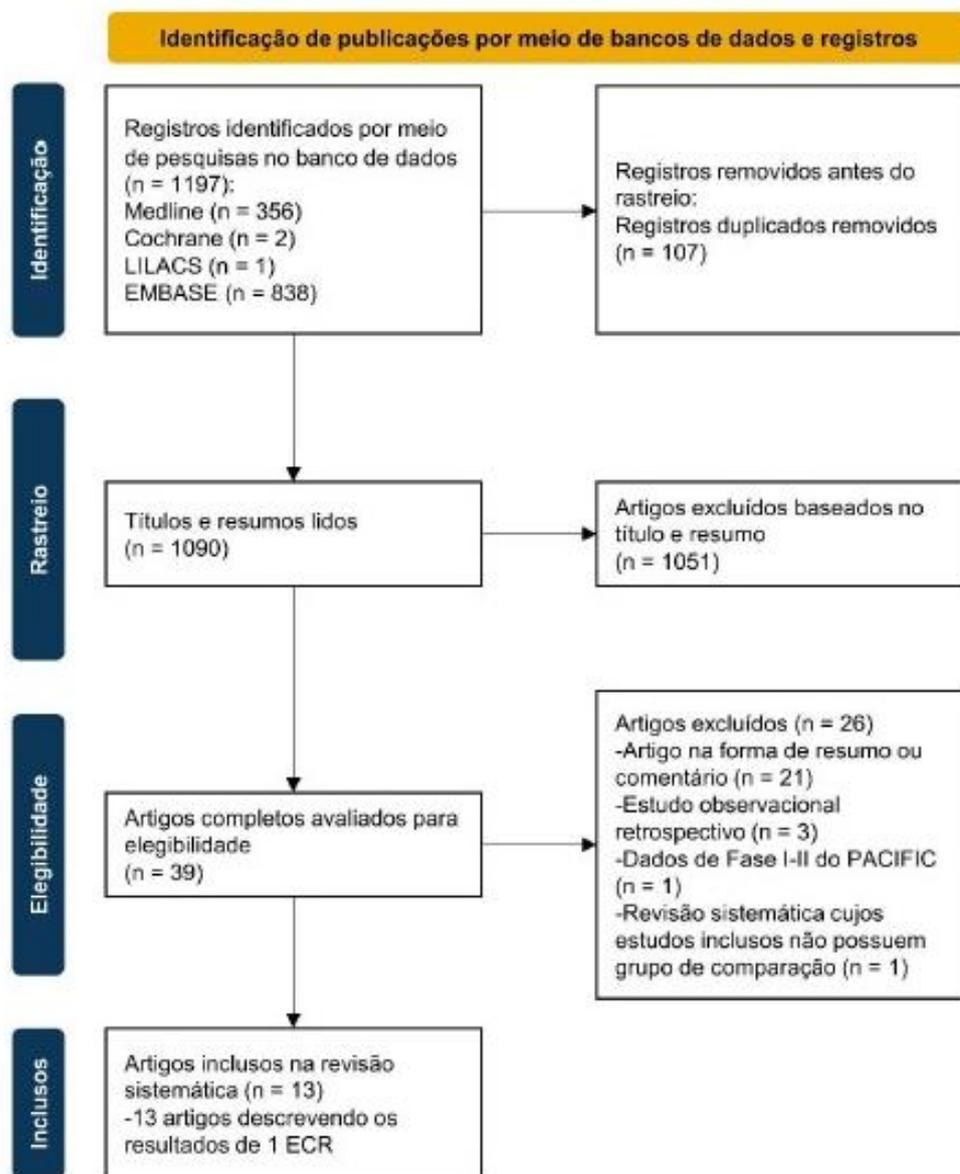
Após revisão, a pergunta de pesquisa abaixo foi considerada para busca e seleção de evidências (Quadro 5).

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

População	Pacientes adultos com câncer de pulmão de células não-pequenas estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de QRT à base de platina.
Intervenção (tecnologia)	Durvalumabe em esquema de consolidação
Comparação	Monitoramento pós quimiorradioterapia até progressão da doença
Desfechos (Outcomes)	Sobrevida global, sobrevivida livre de progressão, sobrevivida livre de metástases, qualidade de vida relacionada à saúde, desfechos reportados pelos pacientes, segurança.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, 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).

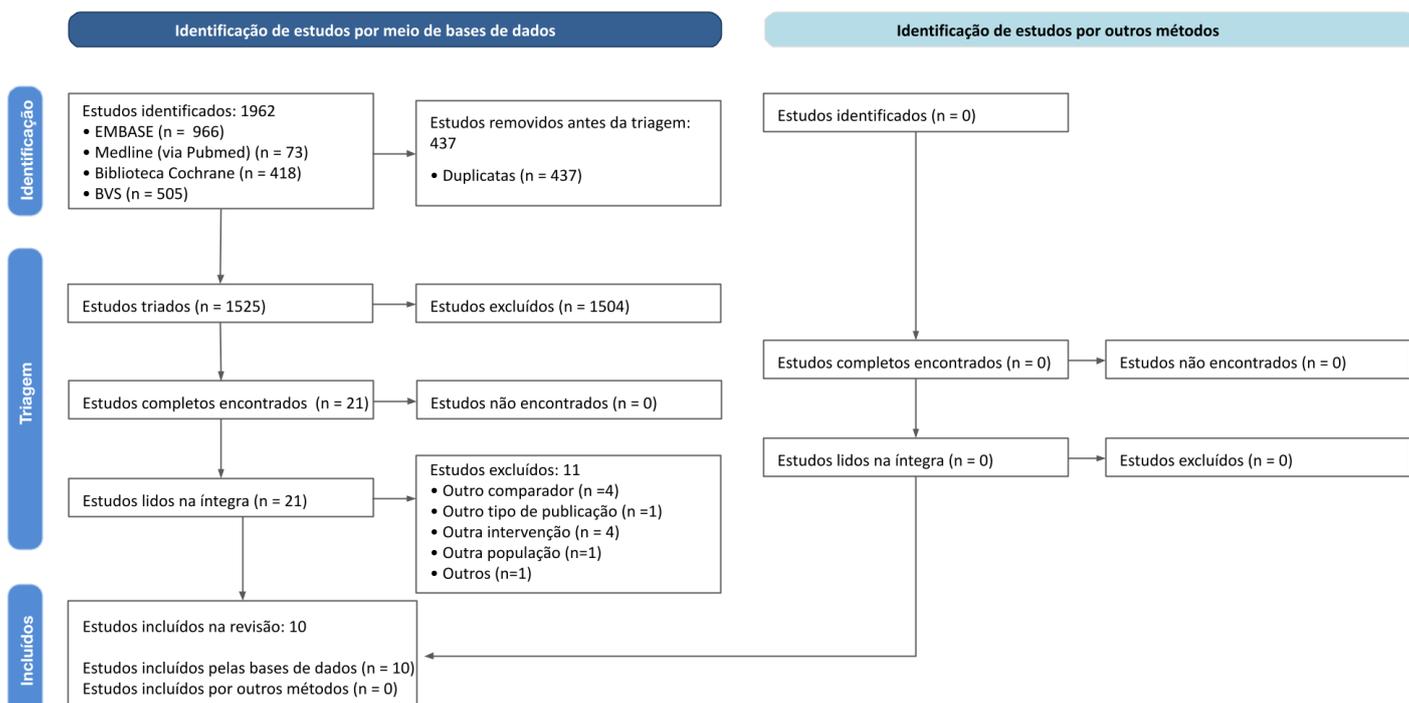


Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.

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
Incluídos pelo demandante e pela equipe de revisão		
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 desfecho 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.
Incluídos pelo demandante, mas excluídos pela equipe de revisão		
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.
Excluídos pela equipe de revisão		
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 irressecável, 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'

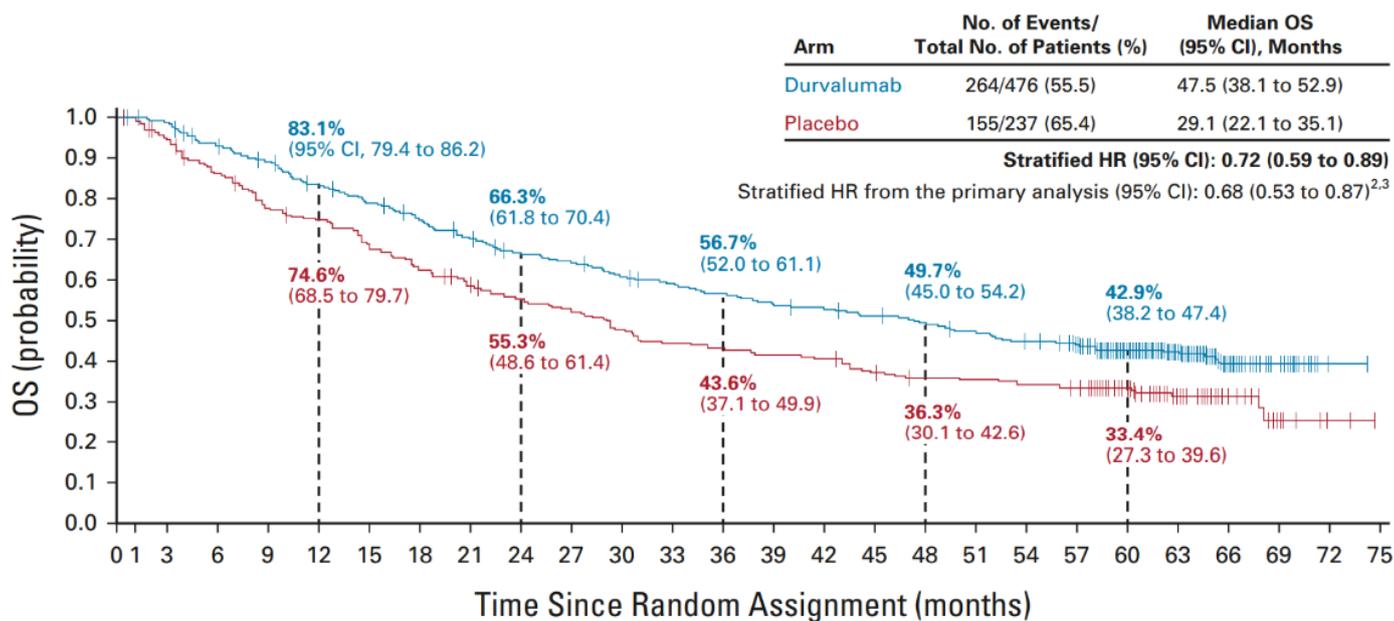
foram definidos como EAs que ocorreram no tratamento do estudo dentro de 90 dias após a última dose do tratamento do estudo, ou antes do início da terapia anticancerígena subsequente, enquanto um “EA imunomediado” foi definido como um EA de interesse especial que requer o uso de esteróides sistêmicos ou outros imunossupressores, 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 (≥ 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 ≥ 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).

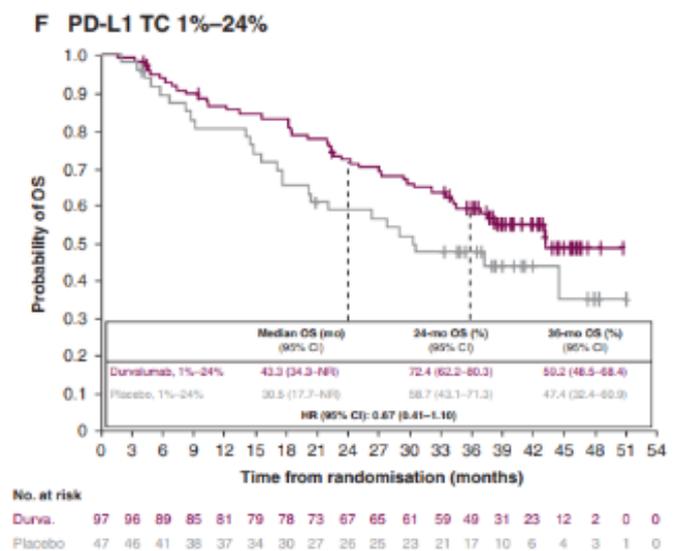
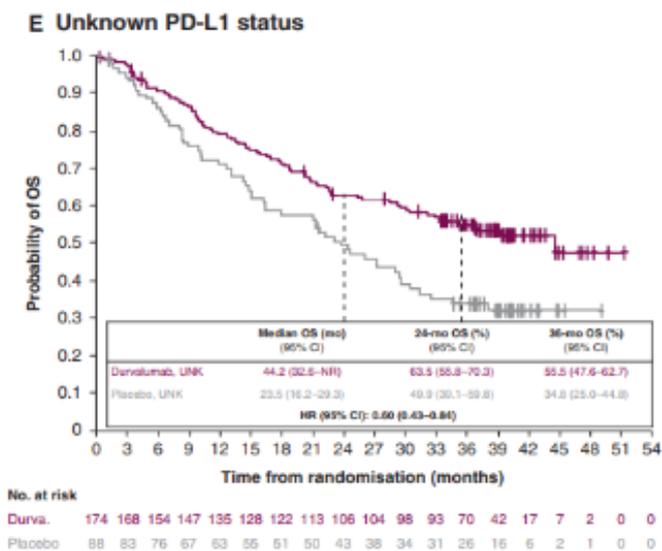
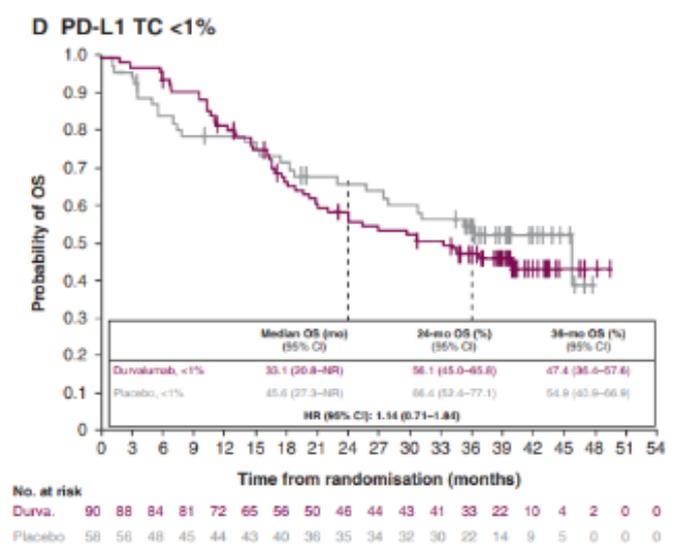
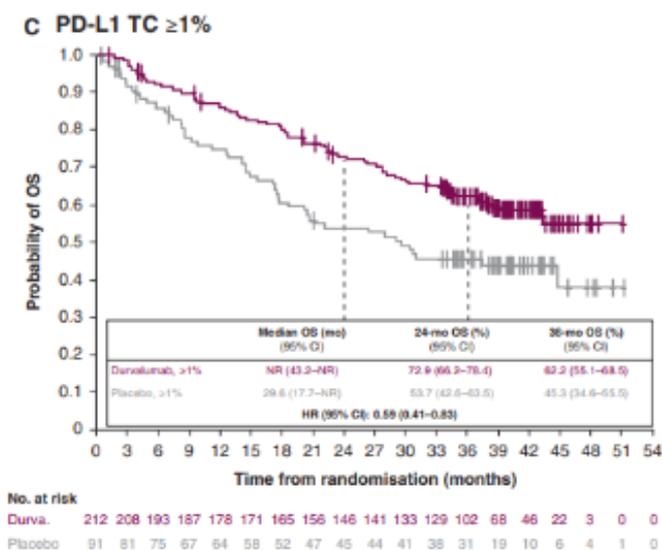
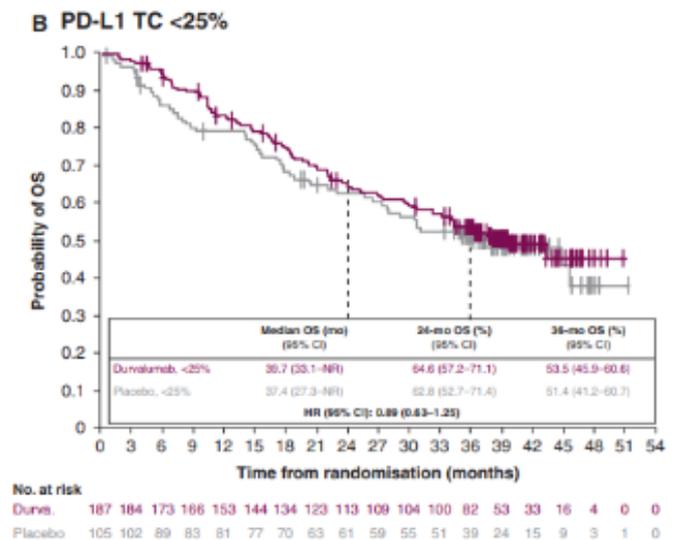
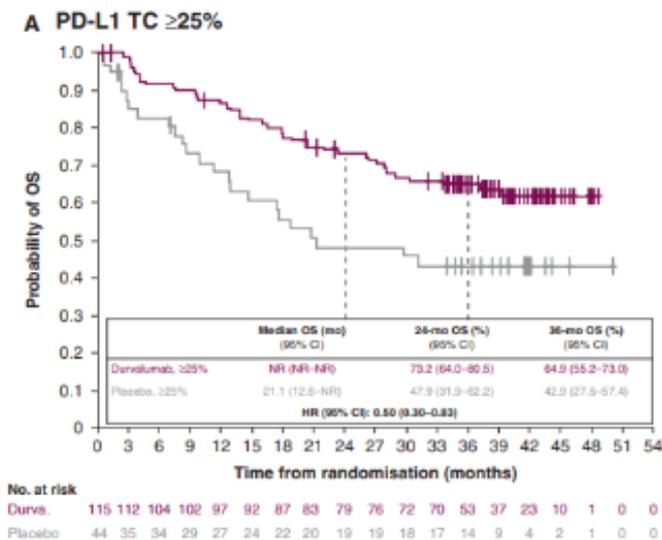


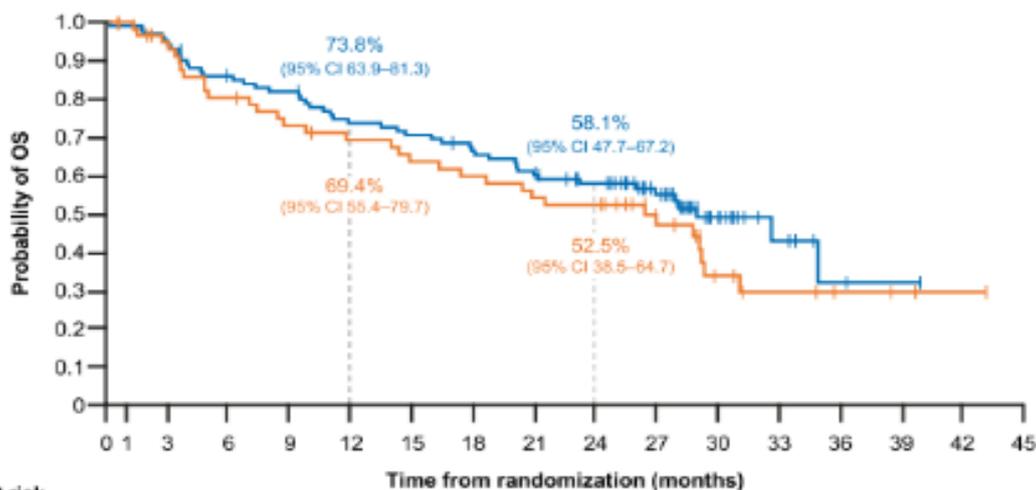
Figura 6. Sobrevida global atualizada pelo status de expressão do tumor PD-L1.

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 ≥ 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).

A)

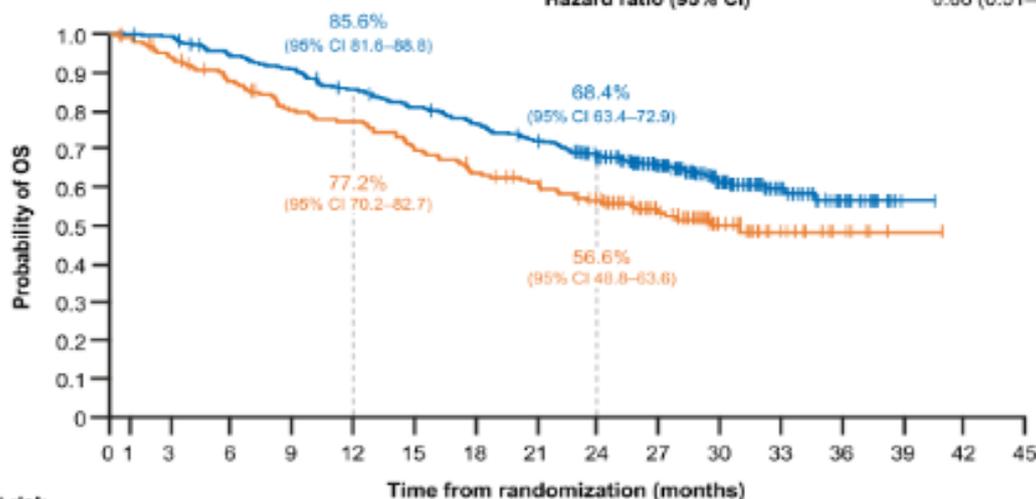
Aged ≥70 years	No. events/No. patients (%)	Median OS (95% CI), months
Durvalumab	48/101 (47.5)	29.0 (21.0–NE)
Placebo	33/57 (57.9)	26.9 (14.9–29.3)
Hazard ratio (95% CI)		0.78 (0.50–1.22)



No. at risk	Time from randomization (months)															
Durvalumab	101	95	85	81	72	69	64	58	51	37	15	7	3	1	0	0
Placebo	57	53	45	40	37	34	32	29	28	18	9	5	3	2	1	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)		0.68 (0.51–0.87)



No. at risk	Time from randomization (months)															
Durvalumab	375	369	346	334	313	295	279	261	223	173	100	50	20	1	0	0
Placebo	180	167	153	138	133	121	109	101	89	60	33	16	6	1	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).

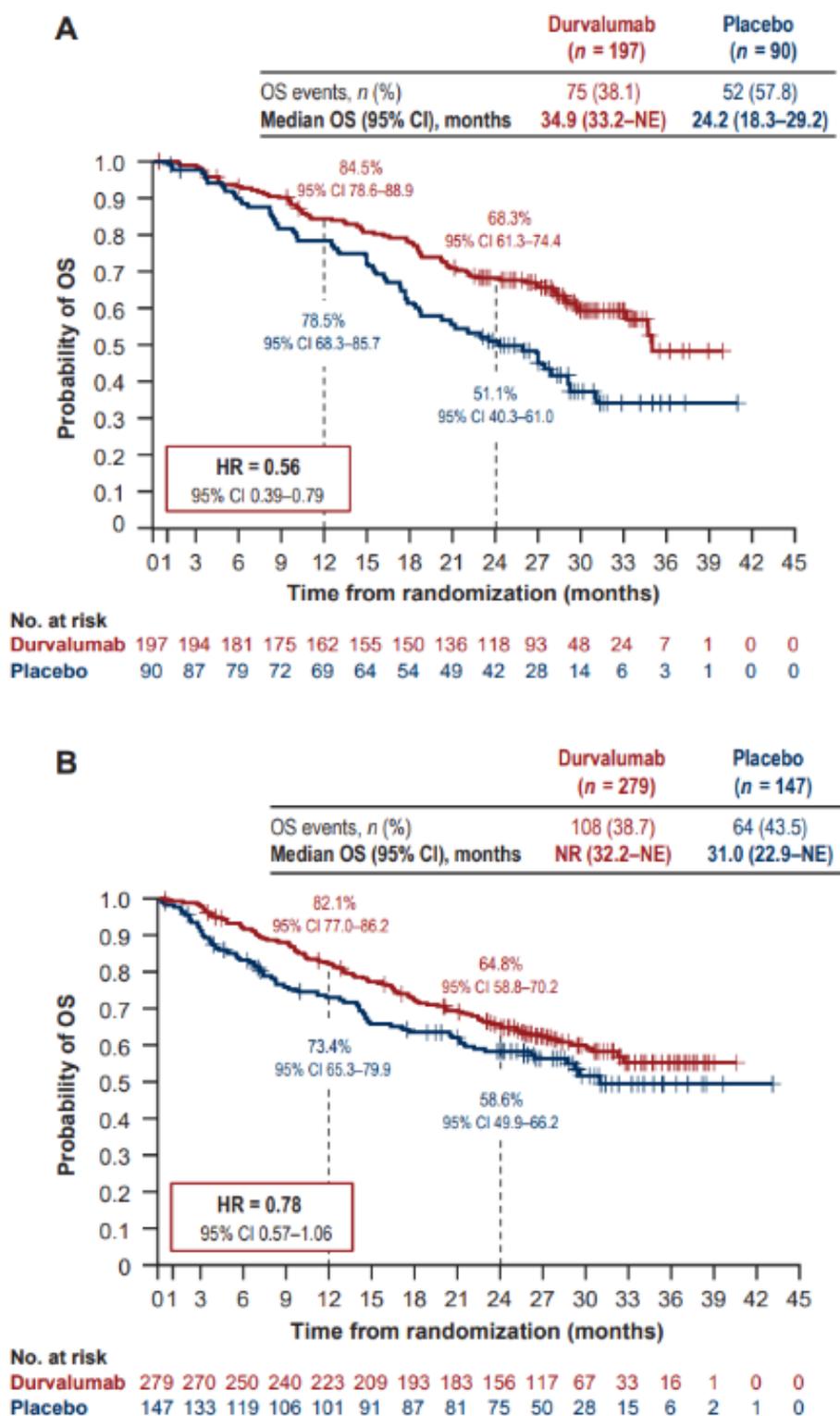


Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global.

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 IIB). 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).

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).

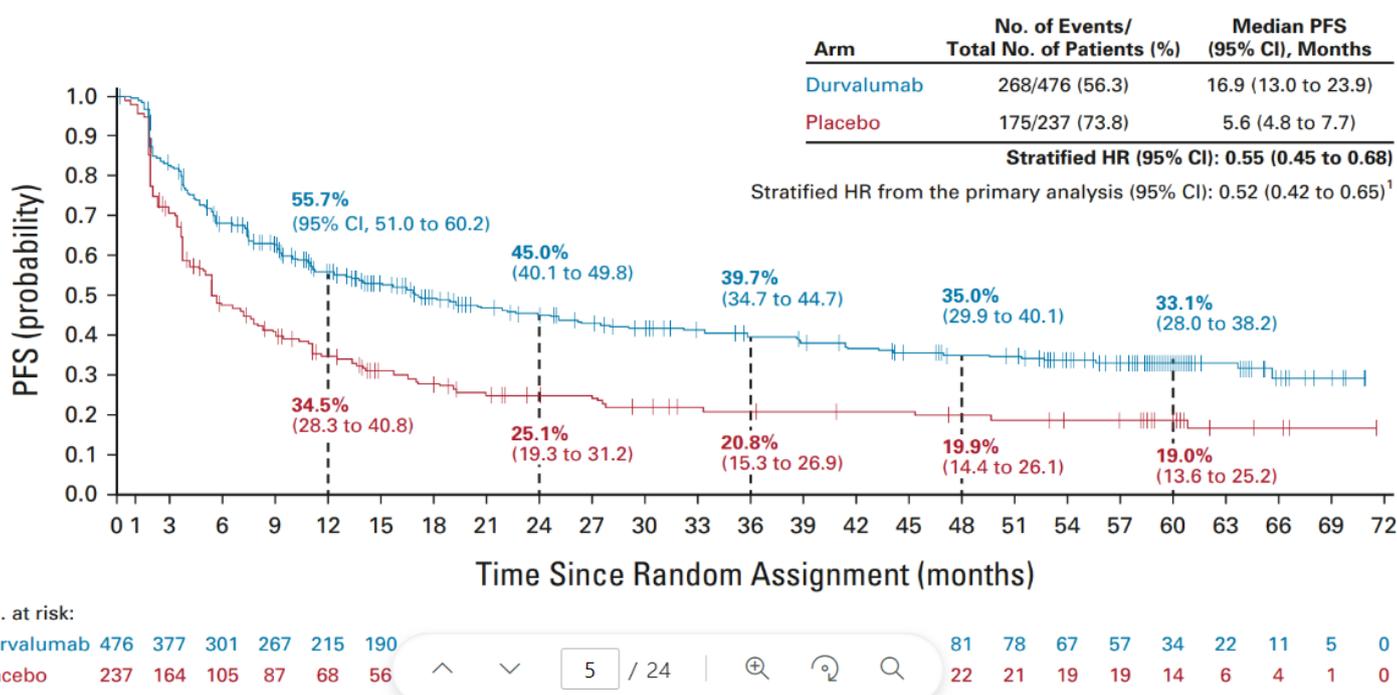


Figura 9. Sobrevida livre de progressão atualizada (revisão central independente e cega) na população com intenção de tratar.

As linhas tracejadas verticais indicam marcos anuais; os valores numéricos associados representam as taxas de sobrevida livre de progressão no ponto de referência. A sobrevida 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, sobrevida 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).

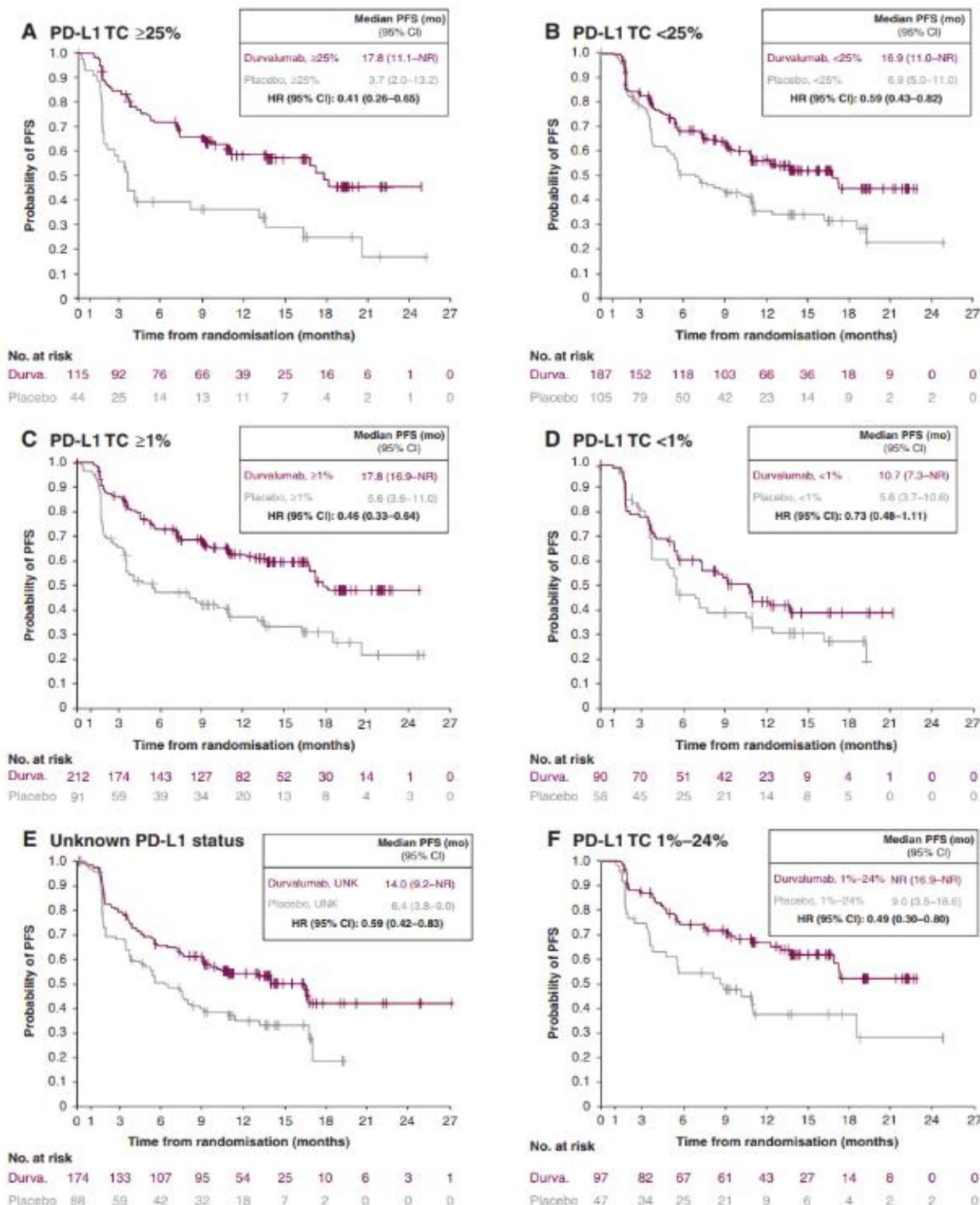


Figura 10. Sobrevida livre de progressão por status de expressão tumoral PD-L1 (população com intenção de tratar).

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 ≥ 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).

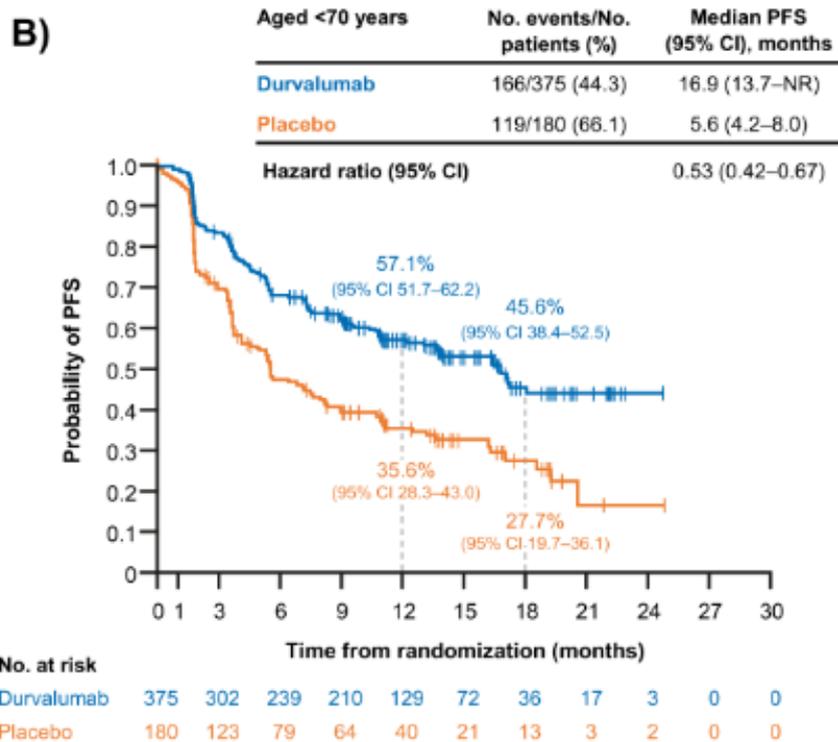
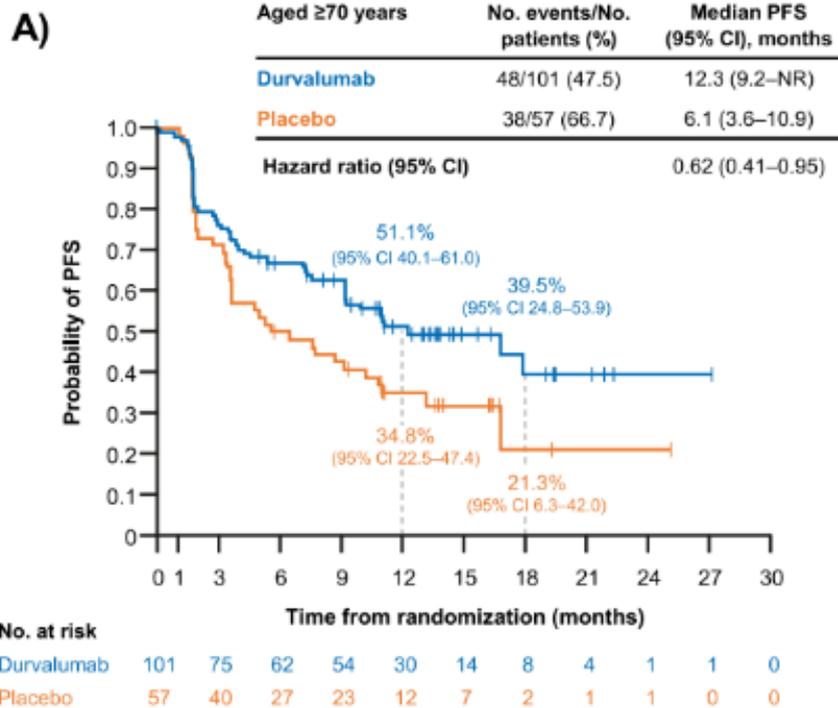


Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (revisão central independente cega) em pacientes com idade (A) ≥ 70 anos e (B) < 70 anos com base na população com intenção de tratar.

As marcas verticais indicam observações censuradas. As linhas verticais tracejadas indicam os tempos das análises de referência para sobrevida 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).

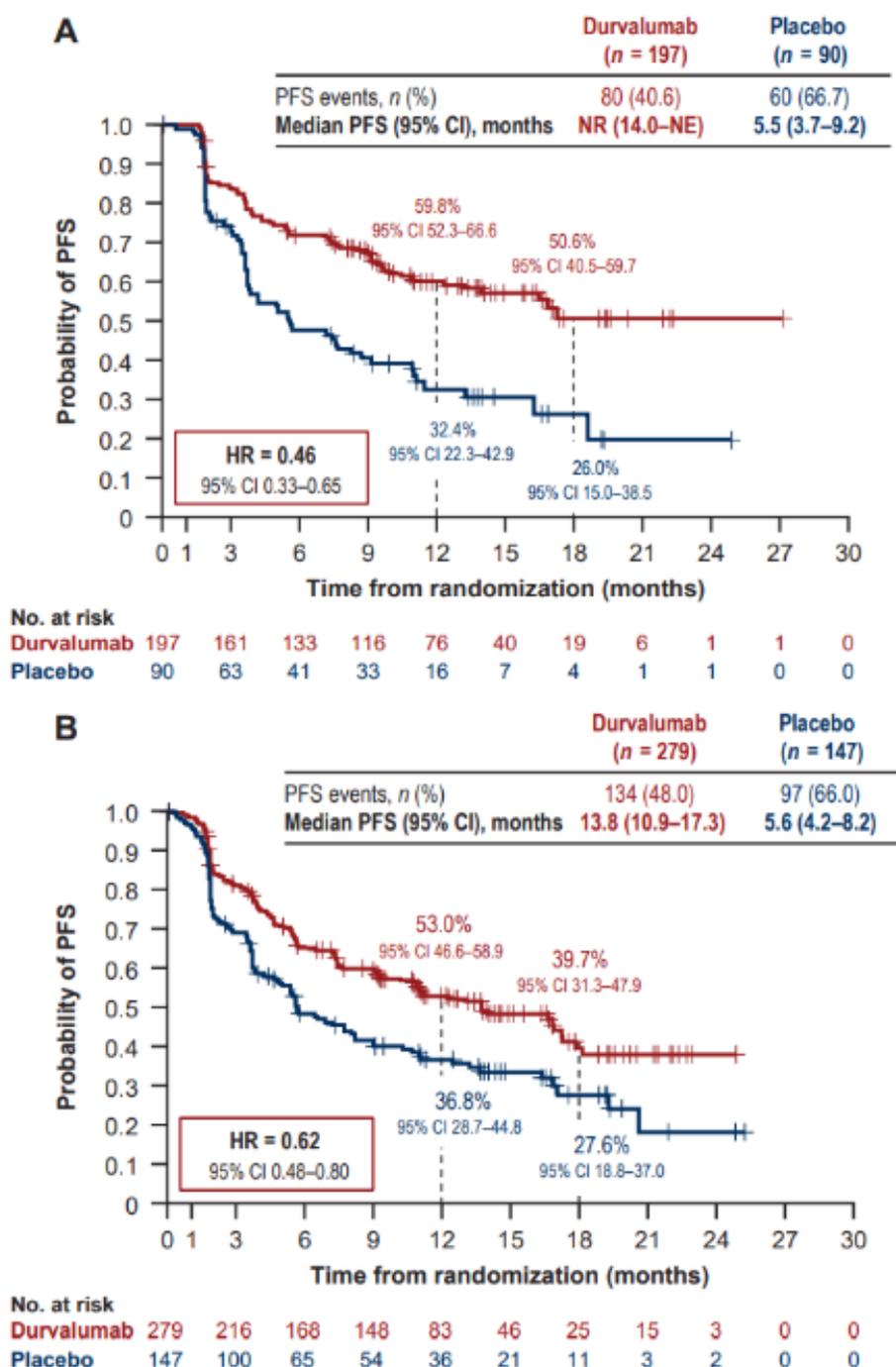


Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão em 30 meses. As marcas indicam dados censurados e as linhas verticais tracejadas indicam os tempos das análises de referência da PFS. PFS em pacientes (A) com ou (B) sem CPCNP estágio IIIA-N2. IC, intervalo de confiança; DCO, corte 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) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Metástases cerebrais foram detectadas em 6,5% *versus* 11,8% dos pacientes, *respectivamente* (39).

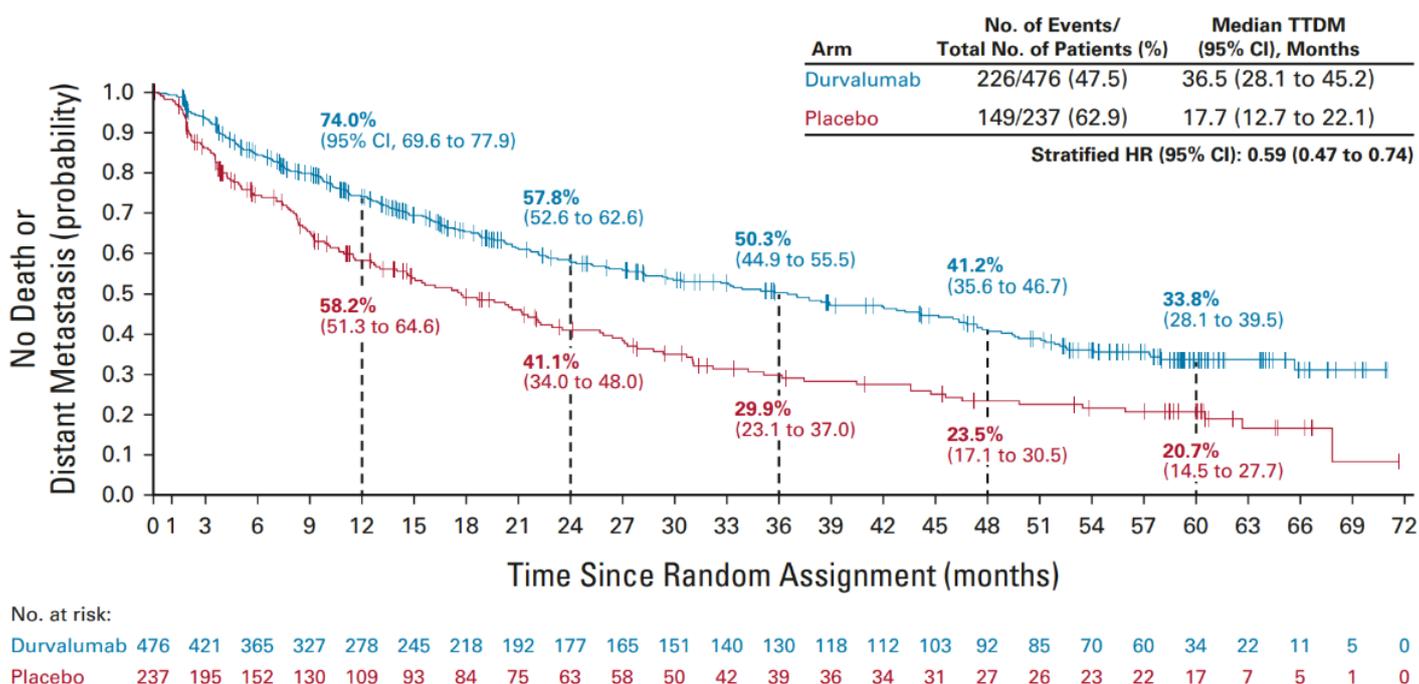


Figura 13. Tempo até a morte ou metástase distante atualizado (revisão central independente cega) na população com intenção de tratar.

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 ≥ 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 ^a	
	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 (%) ^b	62/185 (33.5)	13/83 (15.7)	64/258 (24.8)	21/130 (16.2)
[95% CI] ^c	[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 ≥70 anos e <70 anos.

	Aged ≥70 Years		Aged <70 Years	
	Durvalumab (N = 91)	Placebo (N = 51)	Durvalumab (N = 352)	Placebo (N = 162)
ORR ^a				
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 ^a	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 ^{a, b}				
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. ^aResumo baseado em pacientes avaliáveis. ^bCalculado 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 ≥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: MMA (IC 95%)	Placebo MMA (IC 95%)	Diferença entre durvalumabe e placebo (IC 95%)
Tosse	1,8 (0,06 a 3,54)	0,7 (-1,91 a 3,30)	1,1 (-1,89 a 4,11)
Dispneia	3,1 (1,75 a 4,36)	1,4 (-0,51 a 3,34)	1,6 (-0,58 a 3,87)
Dor torácica	-3,1 (-4,57 a -1,60)	-3,5 (-5,68 a -1,29)	0,4 (-2,13 a 2,93)
Fadiga	-3,0 (-4,53 a -1,50)	-5,2 (-7,45 a -2,98)	2,2 (-0,38 a 4,78)
Perda de apetite	-5,8 (-7,28 a -4,36)	-7,0 (-9,17 a -4,87)	1,2 (-1,27 a 3,67)
Capacidade funcional	0,1 (-1,10 a 1,28)	2,0 (0,22 a 3,73)	-1,9 (-3,91 a 0,15)
Estado de saúde global ou qualidade de vida	2,6 (1,21 a 3,94)	1,8 (-0,25 a 3,81)	0,8 (-1,55 a 3,14)

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

Fonte: Relatório do demandante, 2023 (1).

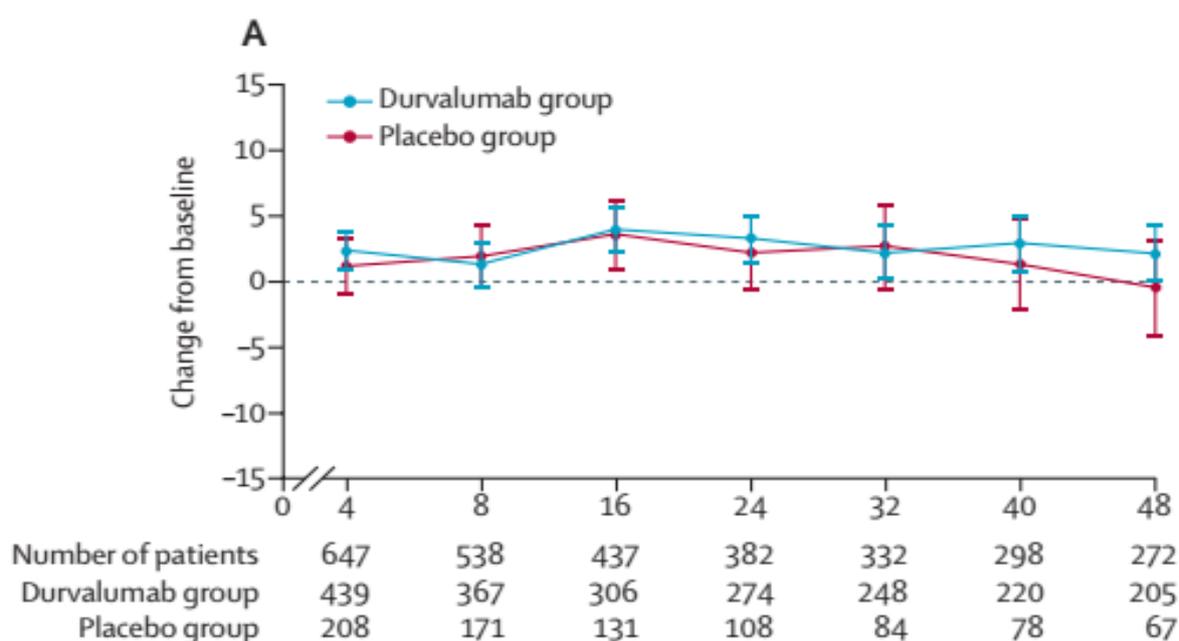


Figura 14. Mudanças entre a linha de base e a semana 48 do estudo clínico PACIFIC, relacionadas ao estado de saúde global ou qualidade de vida dos pacientes.

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 ≥ 70 anos, não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre os braços (diferença ≥ 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 ≥ 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 ^a	60 (12.6)	69 (29.1)
Cytotoxic chemotherapy	157 (33.0)	85 (35.9)
Other systemic therapies ^b	53 (11.1)	35 (14.8)
Other	2 (0.4) ^c	0

^aPrincipalmente nivolumabe (durvalumabe, n = 37; placebo, n = 53) ou pembrolizumabe (durvalumabe, n = 16; placebo, n = 10).

^bIncluindo inibidores de tirosina quinase, entre outros tratamentos. ^cDescodificado (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 ≥ 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 ≥ 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 (n = 91)	Placebo (n = 57)	Durvalumab (n = 213)	Placebo (n = 90)	Durvalumab (n = 189)	Placebo (n = 103)	Durvalumab (n = 115)	Placebo (n = 44)	Durvalumab (n = 98)	Placebo (n = 46)	Durvalumab (n = 171)	Placebo (n = 87)
Any-grade all-causality AEs	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)
Serious AEs	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 ≥ 70 anos e < 70 anos.

AE Category*	Aged ≥ 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 (%) ^a	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)
Pneumonitis/radiation pneumonitis ^b				
Any grade ^c	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). ^aUm 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. ^bPneumonite 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). ^cNão 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 ^a	
	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 ^b , 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. ^aPacientes com todos os outros estágios (incluindo estágios IIIA-N0/N1 e IIIB). ^bPneumonite/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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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, irressecável 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 (≥ 70 anos e < 70 anos), não sendo possível agregar os desfechos desses estudos e aplicar a ferramenta de avaliação da qualidade metodológica (Tabela 8).

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
Sobrevida Livre de Progressão											
713 (9 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	175/237 (73.8%)	268/476 (56.3%)	HR 0.52 (0.42 para 0.65)	738 por 1.000	236 menos por 1.000 (de 308 menos para 157 menos)
Sobrevida Global											
713 (8 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	155/237 (65.4%)	264/476 (55.5%)	HR 0.68 (0.53 para 0.87)	654 por 1.000	140 menos por 1.000 (de 224 menos para 51 menos)
Taxa de resposta objetiva											
656 (4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	39/213 (18.3%)	132/443 (29.8%)	não estimável	183 por 1.000	–
Sobrevida livre de metástases (TTDM) ou tempo até a morte ou metástase à distância											
713 (4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	149/237 (62.9%)	226/476 (47.5%)	HR 0.59 (0.47 para 0.74)	629 por 1.000	186 menos por 1.000 (de 256 menos para 109 menos)
Qualidade de vida											
626 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	62/208 (29.8%)	149/418 (35.6%)	OR 1.30 (0.90 para 1.87)	298 por 1.000	58 mais por 1.000 (de 22 menos para 145 mais)
Eventos adversos graves											
709 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ 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.

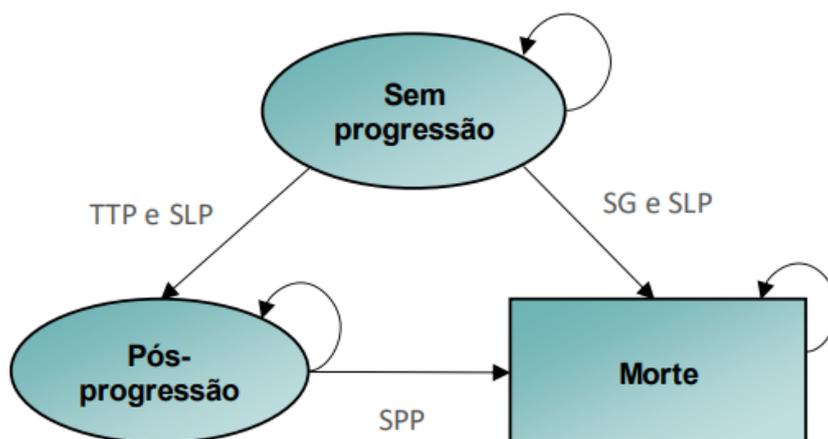
No entanto, observou-se que o aumento de mediana de sobrevida global de livre de progressão no grupo tratado não foi acompanhado de uma melhoria de qualidade de vida relacionada à saúde quando aplicados questionários para essa finalidade. Não necessariamente o período de sobrevida global mediano de 18,8 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
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Monitoramento-pós quimiorradioterapia até progressão da doença	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com CPCNP estágio III irrissecável, cuja doença não progrediu após a terapia de QRT à base de platina	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado para o desenho de estudo econômico selecionado.
Horizonte temporal	30 anos	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado.
Perspectiva da análise	SUS Brasil	Adequado.
Medidas da efetividade	Sobrevida global e sobrevida livre de progressão	Adequado.

Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	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.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	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.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	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.
Pressupostos do modelo	Duração do ciclo: 14 dias, sendo realizada correção de meio-ciclo. Idade de início: 62,9 anos, sendo equivalente ao observado no Estudo PACIFIC. 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.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	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	Estima- tiva	Fonte
Taxa de desconto (%)	5	CONITEC, 2014 [94]
Horizonte temporal (anos)	30	CONITEC, 2014 [94]
Proporção de metástases à distância (%)	37,4	Antonia, 2017 [65]
Proporção de pacientes que na progressão passam a fazer radioterapia (%)	42,1	Antonia, 2017 [65]
Idade de início (anos)	62,9	Antonia, 2017 [65]
Peso médio (kg)	71,1	Antonia, 2017 [65]

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 sobrevivida 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 sobrevivida 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) enviesado 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 sobrevivida 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
Progressão local	62,6%	R\$ 3.563,00	R\$ 1.638,83	03.04.01.038-3	Radioterapia de traqueia, brônquio, pulmão, pleura e mediastino
Metástase cerebral	10,3%	R\$ 2.439,00	R\$ 1.121,84	03.04.01.052-9	Radioterapia de metástase em sistema nervoso central
Metástase hepática	3,4%	R\$ 4.148,00	R\$ 1.907,91	03.04.01.037-5	Radioterapia do aparelho digestivo
Metástase óssea	2,8%	R\$ 3.118,00	R\$ 1.434,15	03.04.01.039-1	Radioterapia de ossos/cartilagens/partes moles
Metástase adrenal	1,6%	R\$ 4.093,00	R\$ 1.882,61	03.04.01.047-2	Radioterapia do aparelho urinário
Metástase pulmonar	19,3%	R\$ 3.563,00	R\$ 1.638,83	03.04.01.038-3	Radioterapia de traqueia, brônquio, pulmão, pleura e mediastino
Média ponderada		R\$ 3.462,55	R\$ 1.592,63		

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

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor 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
Utilidade					
Utilidade na sobrevivida livre de progressão	0,823	0,034	0,752	0,884	Beta
Utilidade após progressão	0,573	0,067	0,441	0,700	Beta
Desutilidade anemia	-0,085	-0,009	-0,069	-0,102	Beta
Desutilidade dispneia	-0,05	-0,005	-0,041	-0,060	Beta
Desutilidade pneumonia	-0,0735	-0,007	-0,060	-0,089	Beta
Desutilidade pneumonite	-0,0735	-0,007	-0,060	-0,089	Beta
Parâmetros gerais					
Taxa de desconto	0,050	-	0,000	0,100	Fixo
Horizonte temporal (anos)	30	-	20	30	Fixo
Proporção de metástases à distância	0,374	0,005	0,364	0,384	Beta
Proporção de progressão que passam a fazer radioterapia	0,421	0,027	0,368	0,475	Beta
Idade de início (anos)	62,9	2,000	58,980	66,820	Normal
EAs					
Probabilidade de anemia por ciclo - durvalumabe	0,001	0,002	0,000	0,005	Beta
Probabilidade de dispneia por ciclo - durvalumabe	0,001	0,001	0,000	0,004	Beta
Probabilidade de pneumonia por ciclo - durvalumabe	0,002	0,002	0,000	0,007	Beta
Probabilidade de pneumonite por ciclo - durvalumabe	0,001	0,002	0,000	0,006	Beta
Probabilidade de anemia por ciclo - placebo	0,001	0,002	0,000	0,008	Beta

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

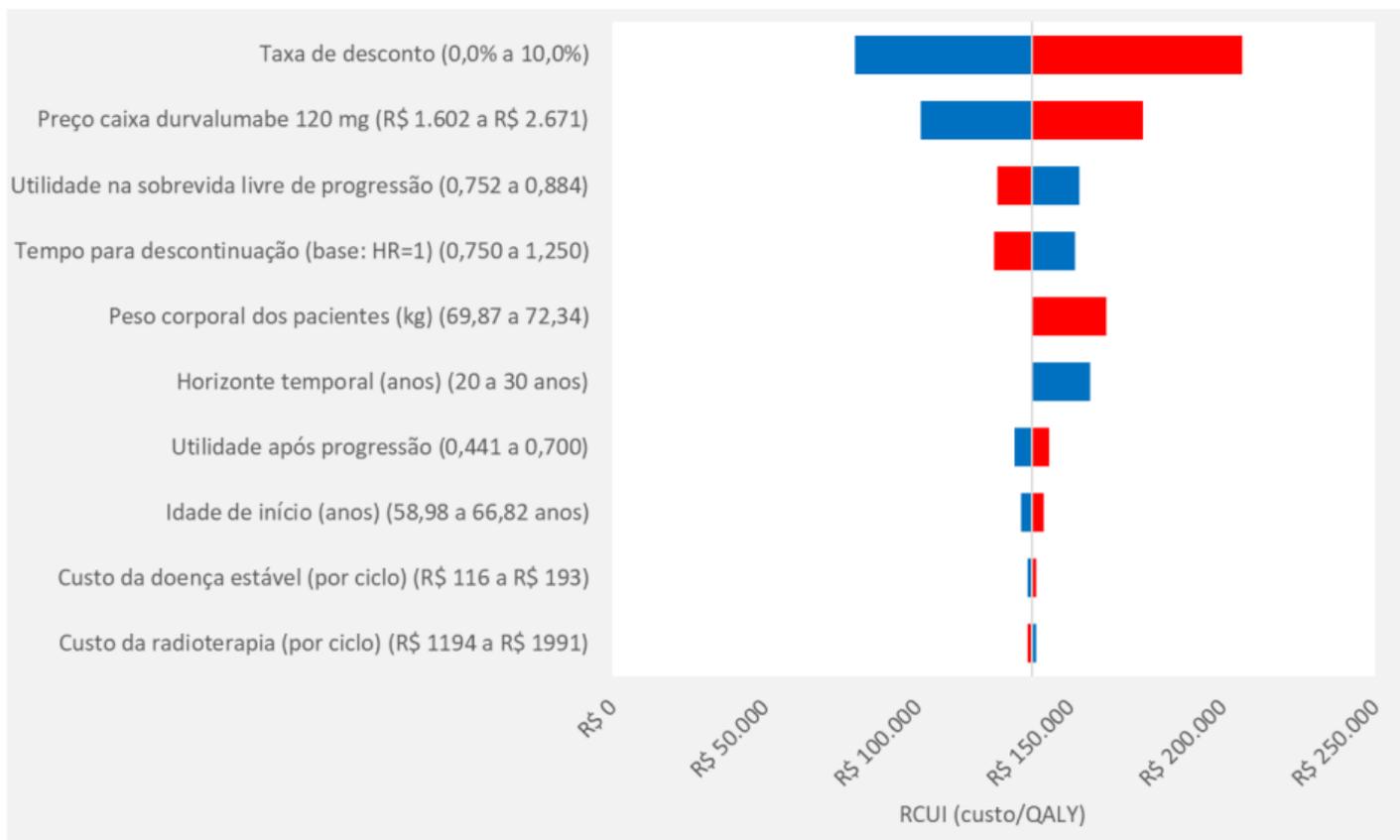
Evento progressão distante	R\$ 952,74	R\$ 1.264,33	-R\$ 311,59
Evento óbito	R\$ 3.147,37	R\$ 3.593,80	-R\$ 446,43
Eventos adversos	R\$ 47,72	R\$ 47,32	R\$ 0,40
Manutenção sem progressão	R\$ 18.521,62	R\$ 9.366,38	R\$ 9.155,24
Manutenção progressão local	R\$ 9.272,45	R\$ 12.571,35	-R\$ 3.298,91
Manutenção 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	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

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	6,044	4,275	1,769
QALYs ganhos	4,613	3,030	1,583
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	R\$ 286.469,89	R\$ 96.532,62	R\$ 189.937,27
RCEI: Custo/anos de vida			R\$ 107.373,48
RCUI: Custo/QALY			R\$ 119.999,99

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.

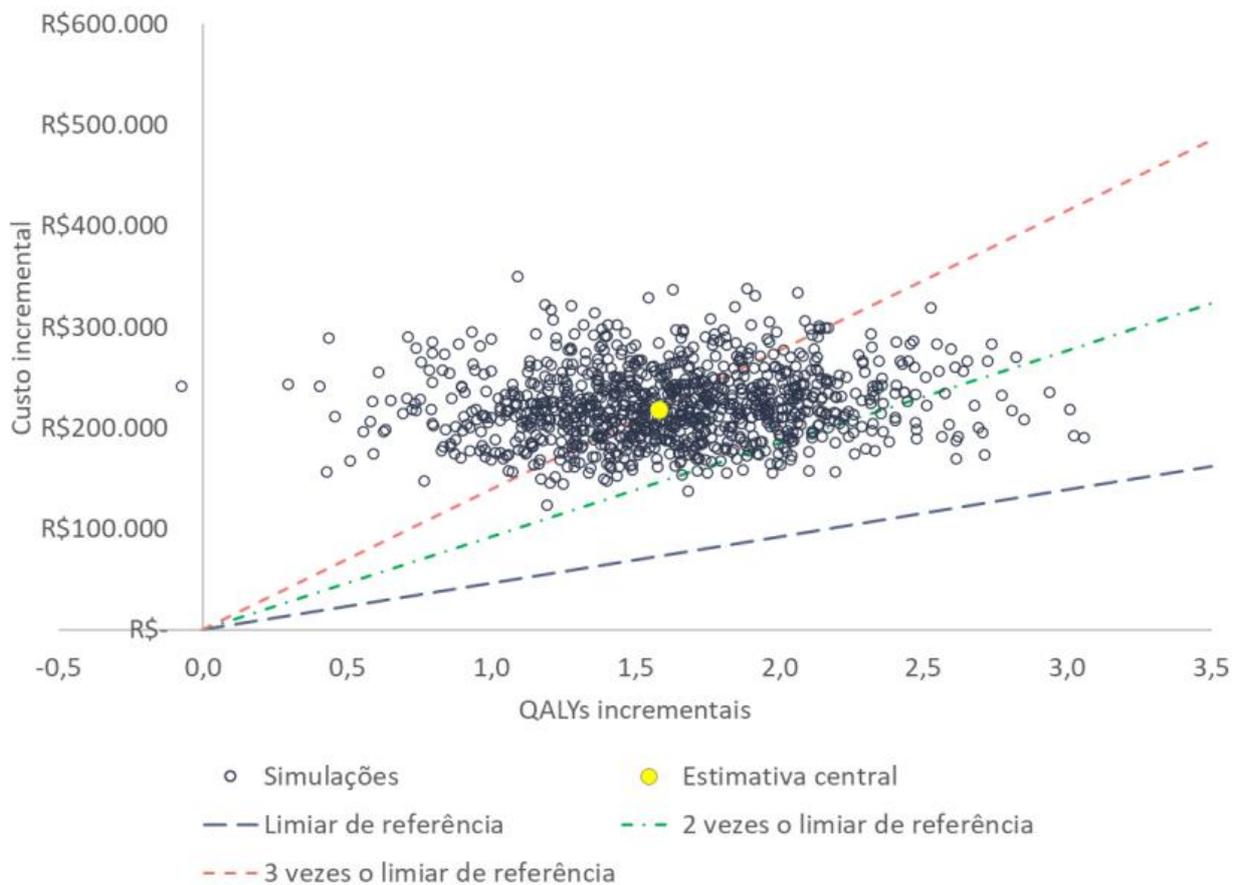


Figura 18. Gráfico de dispersão com iterações da análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante.

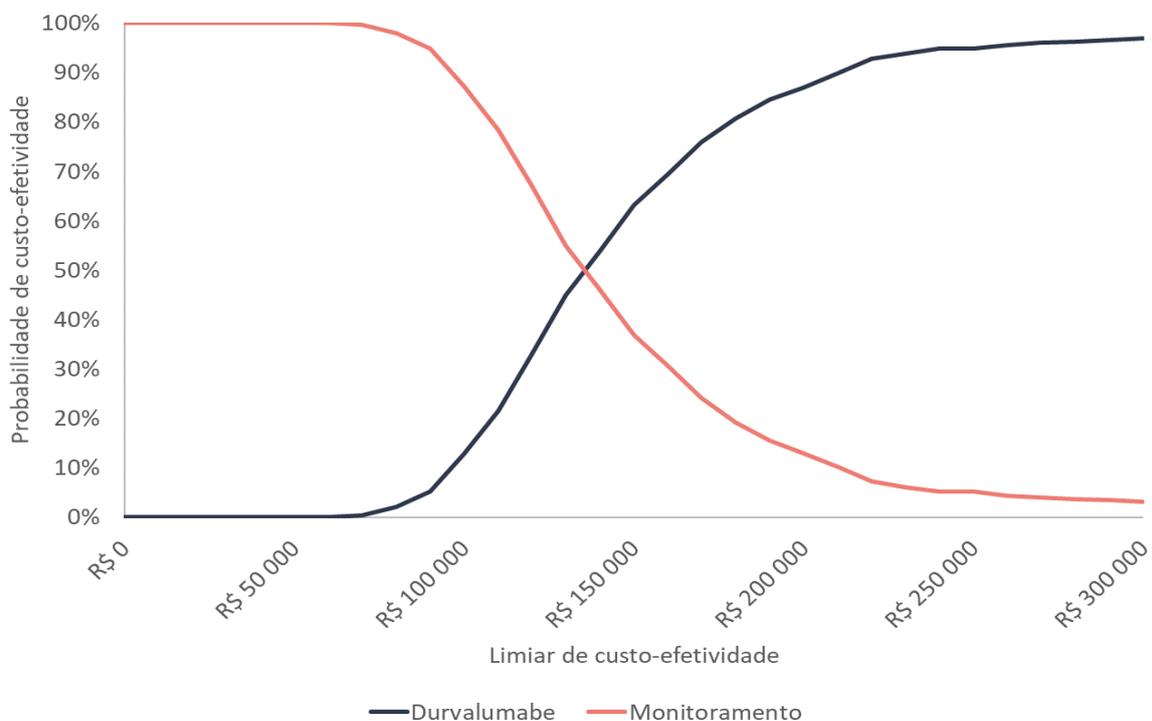


Figura 19. Curva de aceitabilidade da análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante.

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

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: 03.04.02.021-4 - quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado 03.04.04.009-6 - quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (prévia) 03.04.05.017-2 - quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (adjuvante)	7.023
Proporção estágio III	Filtro no momento da quimioterapia no campo AP_ESTAD (reflete o estadiamento no momento do tratamento) - entre 2018 e 2021	1.472
Proporção irressuscável	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
Incidência	0,0151%	0,0113%	0,0188%
Proporção CPCNP	85,0%	63,8%	100%
Proporção estágio III	9,4%	6,2%	13,1%
Proporção estágio III irressecável	75,0%	56,3%	94%
Pacientes tratados com QRT	34,0%	28,0%	40,2%
Pacientes que finalizam a QRT	92,0%	88,0%	95,2%
Pacientes que podem receber tratamento após QRT	77,0%	71,1%	82,4%
Taxa de incorporação inicial	10,0%	5,0%	15%
Aumento anual na taxa de incorporação	10,0%	5,0%	15%
Custo anual durvalumabe (sem desconto)	R\$ 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
Total	R\$ 142.863.134,35	R\$ 30.533.836,54	R\$ 112.329.297,81

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
Custo total com medicamentos e radioterapia	R\$ 135.314.965,65	R\$ 21.892.485,80	R\$ 113.422.479,85
Custo total eventos progressão	R\$ 1.596.427,85	R\$ 2.168.576,21	-R\$ 572.148,36
Custo total manutenção	R\$ 5.951.740,86	R\$ 6.472.774,54	-R\$ 521.033,68
Custo total	R\$ 142.863.134,35	R\$ 30.533.836,54	R\$ 112.329.297,81

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).

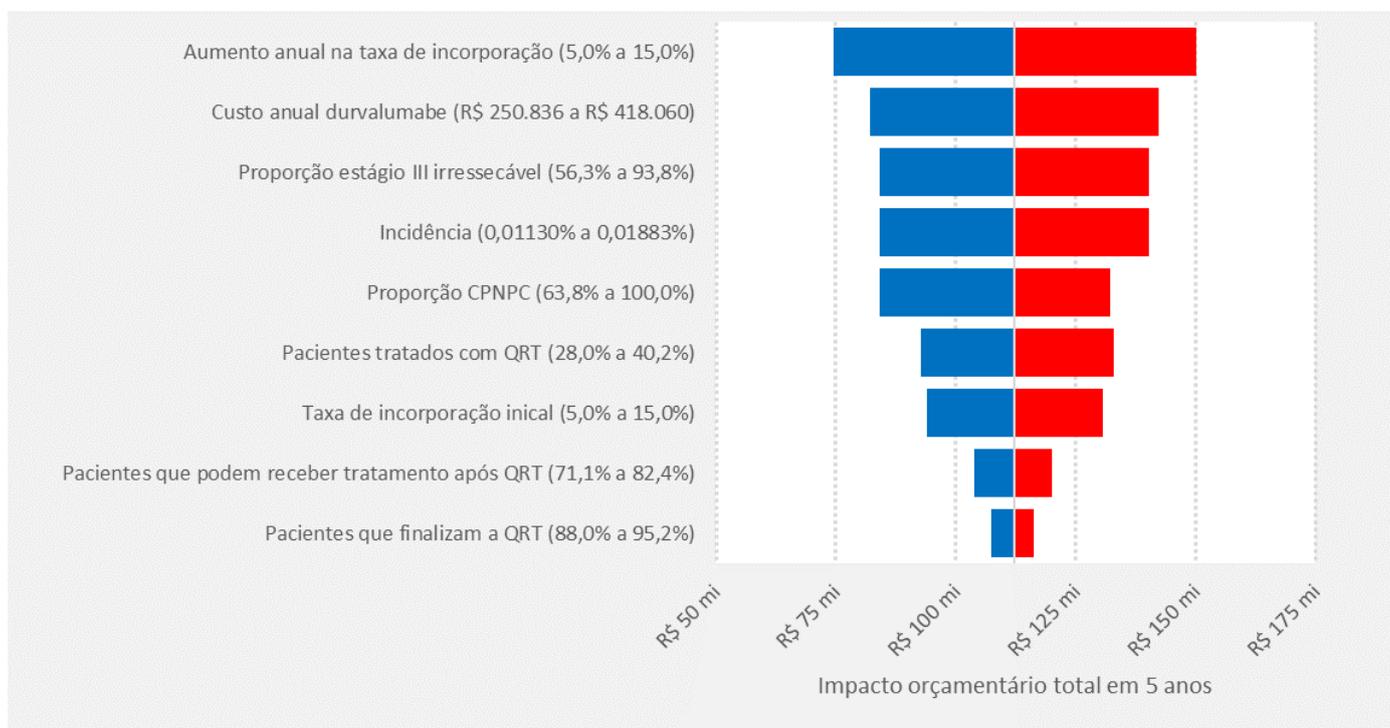


Figura 20. Resultado da análise de sensibilidade determinística de impacto orçamentário proposta pelo demandante.

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 sites 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 (CPCNP) estágio III irrissecável, 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 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
TQB-2450	Inibidor PD-L1	Intravenoso	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA: sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e 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

^a Completo

^b 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 CPCNP 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, CPCNP 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 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.

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 irressecável, 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.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 57/2023 foi realizada entre os dias 26/12/2023 e 17/01/2024. Foram recebidas 193 contribuições, sendo 143 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 50 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1. Contribuições técnico-científicas

Das 143 contribuições técnico-científico recebidas, 141 contribuições discordaram da recomendação preliminar desfavorável, pela maioria simples, à incorporação no SUS do medicamento durvalumabe. Somente duas contribuições informaram não ter opinião formada sobre, sendo que uma delas diz ser a favor de incorporação desde que seja custo efetivo dentro dos limiares estabelecidos, e que não diminua a chance de outros tratamentos mais impactantes serem incorporados.

Perfil dos participantes

Foram recebidas 143 respostas no formulário de contribuições técnico-científicas, sendo 97% destas realizadas por pessoa física (n=138), predominantemente por profissionais de saúde (n=105, 73%) e interessados no tema (n=20, 14%) (Tabela 24). Quanto às características demográficas dos contribuintes com esta consulta pública, a maioria se identificou como adultos com faixa etária predominantemente entre 25 e 39 anos (n=75, 52%), homens cisgênero (n=73, 51%), autodeclarados brancos (n=109, 76%) e provenientes da região sul do país (n=75, 54%) (Tabela 25). As contribuições de pessoas jurídicas corresponderam a 3% (n=5) de todas as contribuições recebidas, sendo representadas por Organizações da Sociedade Civil (n=4, 3%) e empresa fabricante da tecnologia avaliada (n=1; 1%) (Tabela 24).

Tabela 24. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 62, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	138 (97%)
Paciente	2 (1%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	11 (8%)
Profissional de saúde	105 (73%)
Interessado no tema	20 (14%)
Pessoa jurídica	5 (3%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (1%)
Organização da Sociedade Civil	4 (3%)

Tabela 25. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 62, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	143 (100%)
Homem cisgênero	73 (51%)
Mulher cisgênero	70 (49%)
Cor ou Etnia	143 (100%)
Amarelo	3 (2%)
Branco	109 (76%)
Indígena	0 (0%)
Pardo	29 (20%)
Preto	2 (1%)
Faixa etária	143 (100%)
Menor de 18 anos	0 (0%)
18 a 24 anos	2 (1%)
25 a 39 anos	75 (52%)
40 a 59 anos	60 (42%)
60 anos ou mais	6 (4%)
Regiões brasileiras	143 (100%)
Norte	3 (2%)
Nordeste	27 (19%)
Sul	25 (17%)
Sudeste	75 (52%)
Centro-oeste	13 (9%)

Evidências clínicas

Dentre as 143 contribuições recebidas, 35 não escreveram qualquer comentário acerca deste tópico. Todas as 108 (75%) contribuições que emitiram opinião sobre as evidências clínicas apresentaram-se contrárias à recomendação inicial da Conitec de não incorporação da tecnologia ao SUS.

Dentre as contribuições enviadas, apenas oito encaminharam documentos em anexo, na forma de contribuições em texto emitidas por Organizações da Sociedade Civil, Secretaria de Estado de Saúde e empresa fabricante da tecnologia avaliada. Tais contribuições não apresentaram novas evidências acerca de eficácia e segurança do durvalumabe para o tratamento de pacientes com CPCNP estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina. Os artigos citados no texto das contribuições foram avaliados pela equipe de revisão e não incluídos na análise pelos motivos listados abaixo (Quadro 12).

Quadro 9. Referências citadas e/ou encaminhadas na Consulta Pública e os motivos para não inclusão nas evidências após análise.

Estudos	Título	Justificativa
Antonia et al. 2017	<i>Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer</i>	Estudo já incluído pela equipe de revisão.
Antonia et al. 2018	<i>Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC</i>	Estudo já incluído pela equipe de revisão.
Spiegel 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 já incluído pela equipe de revisão.
Coelho et al. 2022	<i>Non-Small-Cell Lung Cancer With CNS Metastasis: Disparities From a Real-World Analysis (GBOT-LACOG 0417)</i>	Não atende à pergunta PICO, coorte retrospectiva
Dias et al., 2023	<i>Outcomes and Health-Related Costs of Patients with Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer in the Brazilian Public Health System</i>	Não atende à pergunta PICO, estudo disponibilizado na forma de pôster
Duarte et al., 2023	<i>Patients' epidemiology in stage III, unresectable non-small-cell lung carcinoma: A real-world analysis in Brazil</i>	Não atende à pergunta PICO, estudo epidemiológico

Os principais argumentos contrários à recomendação inicial da Conitec, em relação às evidências clínicas, são referentes aos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e eventos adversos das diferentes publicações do estudo PACIFIC, já analisados neste relatório. Abaixo estão transcritas algumas das contribuições de evidências clínicas apresentadas na Consulta Pública:

“Até a publicação do estudo PACIFIC em 2017, e a atualização de resultados após 5 anos em 2022, o prognóstico de pacientes com CPCNP localmente avançado irressuscável tratados com quimiorradioterapia era bastante reservado, com sobrevida em 5 anos estimada entre 13% e 36%. , Os resultados deste estudo (Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer), corroborados por evidências de mundo real mostraram aumento expressivo da taxa de resposta ao tratamento, da duração da resposta, da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global nos pacientes tratados com durvalumabe, comparados aos que receberam placebo após quimiorradioterapia. Dados de segurança mostraram incidência de eventos adversos significativamente aumentada, mas sobretudo por eventos não graves (Graus inferiores a 3). Explorações adicionais desses estudos não revelaram efeito detrimental do durvalumabe em desfechos reportados pelos pacientes e em qualidade de vida.)”

“(…) No estudo PACIFIC, após o término do tratamento com radioquimioterapia, os pacientes foram randomizados para receber durvalumabe ou placebo por até 12 meses. As ferramentas da EORTC (questionários QLQ-C30 e QLQ-LC13) foram aplicadas na

randomização entre os grupos, nas semanas 4 e 8, depois a cada 8 semanas até a semana 48 e depois a cada 12 semanas até a progressão tumoral. Conforme foi descrito no Relatório da CONITEC, não houve diferença entre os grupos no que diz respeito à deterioração dos desfechos PRO pré-especificados. Isso deve ser ressaltado como um desfecho positivo: os pacientes no grupo durvalumabe receberam um tratamento medicamentoso durante um ano que, além do efeito benéfico de aumento de sobrevida global, não teve impacto na qualidade de vida. , Em relação aos eventos adversos, descritos no tópico 6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia (págs. 46 a 50), realmente não foram notadas diferenças clinicamente relevantes entre o tratamento com durvalumabe e o placebo. Novamente, este é um desfecho positivo, pois o tratamento ativo, além de não aumentar de forma significativa a taxa de eventos graus 3 ou 4, levou a um aumento de sobrevida global., Por isso, no item 10. Considerações Finais (pg. 74), seria mais adequado trocar “em relação à qualidade de vida e eventos adversos, não foi observado benefício em relação à terapia disponível no SUS” por outra redação, como por exemplo “tais desfechos favoráveis foram obtidos sem que houvesse comprometimento da qualidade de vida e sem aumento clinicamente significativo dos eventos adversos em relação ao placebo”.

“O estudo Pacific demonstrou redução do risco de morte, redução de taxa de recidiva bem como aumento de sobrevida global no paciente exposto a imunoterapia, independente do nível de PDL1.”

“(…) Existem evidências favoráveis para os desfechos primários quanto ao uso do Durvalumabe quando comparado apenas ao acompanhamento dos pacientes no SUS (seguimento hoje utilizado). Esses desfechos estão relacionados ao ganho em sobrevida global, demonstrando que cerca de 43% dos pacientes com câncer de pulmão localmente avançado permaneceram vivos após 5 anos de acompanhamento, e relacionados à sobrevida livre de progressão, onde na mediana de 14 meses de acompanhamento demonstrou uma diferença de 11,2 meses a favor do tratamento ativo com Durvalumabe em relação ao placebo. Esses dados reforçam que a intervenção precoce é capaz de curar e evitar a evolução da doença.”

“Os estudos relacionados ao tratamento com imunoterapia no Estadio III irrissecável, mostram a efetividade da droga em relação aos endpoints principais para um paciente com câncer de pulmão: Sobrevida livre de progressão e sobrevida global. O impacto é significativo quando os dados mostram 1/3 dos pacientes na intenção curativa

, dado mostrado na publicação de Spigel et al 2022, o qual teve como objetivo avaliar a população estudo após 5 anos do início do tratamento. Desta forma, a incorporação da medicação aos pacientes do SUS faz se necessária. ”

“ (...) Não houve maior incidência de eventos adversos durante o estudo índice nas duas populações, tanto pacientes que receberam durvalumabe quanto pacientes submetidos somente a observação. Nota-se que eventos mais graves, ou seja, graus 3 e 4 ocorreram em 29,9% dos pacientes em uso de durvalumabe e 26,1% daqueles no braço placebo, ou seja, somente em observação. Ademais, óbitos em decorrência de eventos adversos – que podem ter ocorrido tanto por efeito colateral da medicação como por fatores relacionados a doença foram numericamente inferiores no grupo em uso de durvalumabe (4,4 vs 5.6%). Os eventos sabidamente relacionados a medicação em questão, que são os eventos imuno-mediados, de graus 3 ou 4 ocorreram em uma parcela pequena de pacientes – 3,4% do grupo que recebeu durvalumabe (5). Sabe-se também que uma parcela significativa de pacientes na prática clínica apresenta idade superior a 70 anos, tornando a avaliação cautelosa de eventos adversos ainda mais relevante nesta população. Destaca-se em estudo incluído no relatório técnico que pacientes acima de 70 anos submetidos a tratamento com durvalumabe apresentaram a mesma taxa de descontinuação do tratamento quando comparado a placebo, ressaltando que os eventos apresentados por esta população são manejáveis. Também se observou uma taxa de óbito durante o tratamento (toxicidade grau 5) significativamente inferior para o tratamento, com 2% no grupo durvalumabe contra 7.3% no grupo placebo (7).”

“Considerando a afirmação na recomendação preliminar da CONITEC, sobre o não benefício em relação a qualidade de vida para o uso de Durvalumabe, enfatizamos o não malefício, ou seja não decréscimo na qualidade de vida com a utilização de um medicamento ativo (Durvalumabe) em comparação ao placebo, o que demonstra que eventos adversos que podem esta associados ao tratamento não interferiram na qualidade de vida dos pacientes.”

Quanto à população alvo e critérios de uso do medicamento, as contribuições apresentaram argumentos desfavoráveis ao uso do durvalumabe em subgrupos de pacientes que não apresentem os benefícios esperados com uso do medicamento:

“Uma outra questão fundamental é a determinação da população ótima de uso desta estratégia. Em outro cenário, como é o caso da doença metastática, o uso da

imunoterapia isolada em pacientes sem expressão de PD-L1 ou com alvos conhecidos de não tabagistas como mutação do EGFR e translocação de ALK não apresenta benefício claro. Desta forma, estudos sugerem que o uso durvalumabe de manutenção pós quimiorradioterapia para CPCNP estágio III em pacientes com expressão de PD-L1 <1% ou mutação de EGFR ou translocação de ALK não apresenta um benefício claro de sobrevida global. Sendo assim, pode-se considerar somente observação nestes cenários (8-10)."

Avaliação econômica

Dentre as 143 contribuições recebidas, 111 não escreveram qualquer comentário acerca de avaliação econômica do durvalumabe para o tratamento de pacientes com CPCNP. Dentre as 32 (22%) contribuições que emitiram opinião, todas apresentaram posicionamento contrário à recomendação inicial da Conitec.

Os principais argumentos identificados ao longo das contribuições recebidas são referentes à possível redução de custos hospitalares indiretos relacionados a um aumento da sobrevida global e sobrevida livre de progressão, à previsibilidade de custos de tratamento devido ao durvalumabe apresentar um esquema terapêutico finito, e sugestões de negociação de preços com a empresa fabricante. Tais argumentos podem ser representados pelas seguintes contribuições:

"O acréscimo desta medicação no SUS implicará em menos gastos com internações devido aos dados que mostram superioridade em termos de sobrevida livre de progressão. "

"Impacto econômico reduzido uma vez que o paciente manterá economicamente ativo e com menores números de internações."

"O valor da tecnologia apresentada no relatório técnico parece ser custo-efetiva e estar no limiar aceitável. Outras tecnologias foram incorporadas com valor de custo-efetividade até mais altos, e aqui o potencial é curativo."

"O acréscimo desta medicação no SUS implicará em menos gastos com internações devido aos dados que mostram superioridade em termos de sobrevida livre de progressão."

"Os custos com paciente de Câncer de pulmão são altos , durvalumabe traz uma previsibilidade de tratamento de 1 ano e sobrevida superior a 5 anos."

“Deve ser barganhada a aprovação mediante extenso desconto, para que o cálculo de custo-efetividade seja favorável à incorporação.”

A empresa fabricante do medicamento participou da consulta pública apresentando proposta de redução de preço para incorporação do durvalumabe ao SUS para as apresentações de 120mg/2,4ml e 500 mg/10 mL:

“A fim de incorporar as apreciações sobre os resultados econômicos de durvalumabe, a AstraZeneca propõe um novo preço de incorporação, adicionando 13,3% de desconto à proposta inicial, correspondendo a um desconto de 40,60% sobre o preço fábrica (PF) com 0% de ICMS e incidência de 12% de PIS/COFINS, que reduzirá o preço do frasco de durvalumabe, com apresentação de 120mg/2,4ml, de R\$ 2.136,56 para R\$ 1.852,01. O mesmo desconto é proposto para a apresentação de 500 mg/10 mL, passando de R\$ 8.902,50 para R\$ 7.716,74., Nestas condições, para a apresentação de 120 mg/2,4 ml razão de custo-efetividade incremental (RCEI) é agora estimada em R\$ 105.755,41 e a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) é de R\$ 118.191,63. Já para a apresentação de 500 mg/10 mL, a RCEI é de R\$ 110.472,46 e a RCUI é de R\$ 123.463,39., Nesta nova análise, aplicando o desconto adicional proposto para ambas as apresentações, as estimativas centrais do modelo, bem como a variação do parâmetro de utilidades na análise de sensibilidade determinística, geraram resultados de RCUI dentro do limiar alternativo de 3 vezes o PIB per capita atualizado de 2022 (R\$ 138.465,00)., Informações detalhadas podem ser verificadas no Ofício anexado a esta contribuição e nos modelos econômicos enviados ao DGITS.”

O demandante apresentou questionamento quanto ao valor de referência para o limiar de custo-efetividade aplicado ao caso concreto:

“(…) o documento “O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS” [49] afirma que: “os valores calculados do limiar de custo-efetividade foram: R\$ 40.000,00 por QALY e R\$ 35.000,00 por “anos de vida ganhos” para o ano de 2022” e “os valores de limiar serão atualizados anualmente conforme variação do PIB per capita brasileiro”

Por fim, temos que “os membros da CONITEC concordaram que o valor de referência deveria ser atualizado anualmente, evitando sua desvalorização, e que a melhor forma de fazer isso é usando o valor do PIB per capita brasileiro” [49].“

“sustenta o uso do limiar alternativo de disponibilidade a pagar de 3 PIB per capita atualizado para o ano de 2022 (R\$ 138.465,00 [/QALY])”

Foi apresentado ao Plenário que a análise em discussão é condizente com o uso do 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, ou seja, R\$ 120.000,00 por QALY ganho, definido em 2022. Em caráter ilustrativo, foi demonstrado que a atualização desse valor para 4º trimestre 2023, com base no dado oficial de variação do PIB brasileiro pelo IBGE, seria de R\$ 123.480,00/QALY. Não foi possível reproduzir o cálculo apresentado pelo demandante para confirmar a alegação apresentada.

Em relação à justificativa do método utilizado de uma coorte de semi-Markov, em detrimento do método curva de sobrevida particionada, foram apresentados pelo demandante elementos adicionais para justificar que este último método, quando aplicado ao durvalumabe, apresentaria uma inconsistência de sobrepor a curva de sobrevida livre de progressão à curva de sobrevida global. Com base nessa informação, foi compreendido não ser essa uma opção viável.

Sobre os valores de utilidade utilizados no modelo econômico, na deliberação inicial foi apresentado questionamento da equipe de revisão sobre a motivação de uso da referência de Sturza (2010), sendo que não foram apresentados elementos que justifiquem uma diferença tão acentuada entre os valores do estado de saúde livre de progressão e o estado pós-progressão. Foi ponderando que essa diferença traz uma desvantagem intrínseca ao comparador com monitoramento clínico. Os dados do estudo PACIFIC trazem uma transição de um estado de saúde ao outro mais acelerada neste último grupo. Portanto, os pacientes do grupo monitoramento clínico seriam acentuadamente penalizados em termos de qualidade de vida, permanecendo por mais tempo no estado pós-progressão com menor valor de utilidade, enquanto os pacientes do grupo durvalumabe passariam mais ciclos com valor de utilidade mais alto devido à transição mais lenta para o estado pós-progressão.

Como exemplo, foi questionado não haver justificativa para exclusão da revisão de Blom *et al.* (2020) como fonte de valores de utilidade, ao que o demandante argumenta que:

(...) a revisão sistemática de Blom et. al., 2020 [55] (...) não permite a diferenciação da qualidade de vida de pacientes em estágio III e IV, pois todos os resultados reportados no estudo estão estratificados em pacientes com câncer de pulmão em estágio I-II e estágio

III-IV. Sem uma diferenciação entre os estágios III e IV, não é possível capturar o impacto de durvalumabe em prevenir a progressão da doença do estágio III para o estágio IV, onde a doença passa a ser incurável com maior impacto clínico e na qualidade de vida.”

Não foi apresentada uma revisão da literatura para seleção da fonte mais recomendável. Sobre a informação trazida pelo demandante, cabe salientar que mesmo não diferenciando os estágios III e IV, o valor de utilidade pós progressão dessa referência seria de 0,69, portanto com uma variação mais conservadora em relação ao adotado no modelo.

Ademais, os valores de utilidade considerados pelo NICE no Reino Unido foram: de 0,803 (durvalumabe) / 0,827 (placebo) na doença sem progressão e 0,793 na doença com progressão. Valores alternativos de 0,79 e 0,76, respectivamente, também foram relatados. Dados esses elementos, reiterou-se que seria recomendável abordagem conservadora para considerar uma perda de utilidade mais estreita na progressão da doença. Esse parâmetro se mostrou muito sensível para os resultados da modelagem econômica proposta.

Em relação ao método de extrapolação das curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do estudo PACIFIC, o demandante discutiu que:

c) Curvas projetadas de SG

(...)Ainda que 0,9% de diferença absoluta entre a SG em cinco anos na curva observada no grupo placebo do estudo PACIFIC versus a curva extrapolada (...) os pacientes do PACIFIC, após a descontinuação do tratamento do estudo (durvalumabe ou placebo), poderiam realizar outros tratamentos antineoplásicos, incluindo outros imunoterápicos. (...) pacientes que utilizaram imunoterápicos após a progressão da doença no grupo placebo (25,3%) em comparação ao grupo durvalumabe (18,7%)[58].

Como é sabido, a imunoterapia para o câncer de pulmão metastático não está rotineiramente disponível no SUS. (...), favorece a curva de SG do placebo quando comparado ao cenário de prática clínica no sistema público.”

Esse questionamento não foi considerado válido pelo grupo de revisão já que a referência escolhida demandante foi considerada adequada, portanto, os dados utilizados na avaliação econômica devem ser coerentes com a referência de escolha feita pelo próprio responsável pela elaboração do modelo.

Sobre o horizonte temporal adotado inicialmente de 30 anos, os membros do plenário ponderaram que tal horizonte favorece o durvalumabe, computando possíveis benefícios durante um tempo mais longo. O demandante complementou a informação inicial fornecida:

(...)Dada que a idade média de início do tratamento são 62,9 anos, com variação de 31 a 84 anos [40], há muitos pacientes jovens que receberão o tratamento. Portanto, a redução do horizonte temporal não capturaria todos os impactos da doença e negligenciaria ganhos de longo prazo de um número significativo de pacientes.

Num cenário alternativo de adoção de um horizonte temporal de 20 anos, após aplicado o novo desconto proposto, a RCUI é de R\$ 134.622,97, estimativa próxima ao resultado central do modelo e ainda abaixo do limiar de custo-efetividade, considerando 3 vezes o PIB per capita atualizado de 2022.

Impacto orçamentário

Dentre as 143 contribuições recebidas, 117 não escreveram qualquer argumentação sobre o impacto orçamentário do durvalumabe para o tratamento de pacientes com CPCNP. Dentre as 26 (18%) contribuições que emitiram opinião neste tópico, todas apresentaram posicionamento contrário à recomendação inicial da Conitec de não incorporação ao SUS.

De maneira similar às contribuições referentes à avaliação econômica, as contribuições de impacto orçamentário favoráveis à incorporação do durvalumabe ao SUS baseiam suas argumentações na redução de custos para o sistema de saúde em decorrência dos melhores desfechos de sobrevida observados com o uso do medicamento. Abaixo estão transcritas algumas das contribuições que ilustram os argumentos apresentados:

“Pacientes em cenário irrissecável (III) não tratados impactariam negativamente o orçamento ao serem tratados de forma mais longa no cenários metastático em regimes de combinação. Além do tratamento precoce aumentar a razão probabilística dos pacientes permanecerem vivos após 5 anos, há um benefício orçamentário nos pacientes que levarão mais tempo para atingir morte ou metástase distante, consequentemente diminuindo o impacto orçamentário para o sistema único de saúde.”

“O CPCNP estadio III Irressecavel tem um baixa prevalência é o último estágio de tornar a doença curável, portanto, baixo impacto orçamentário.”

“O impacto orçamentário, considerando que trata-se de uma tecnologia de potencial curativo, pode até ter arrefecido considerando que o paciente não vai mais desenvolver o cancer metastatico e gerar novos custos para o sistema.”

“O acréscimo desta medicação no SUS implicará em menos gastos com internações devido aos dados que mostram superioridade em termos de sobrevida livre de progressão.”

A empresa fabricante do medicamento participou da consulta pública apresentando proposta de redução de preço para incorporação do durvalumabe ao SUS, com resultados apresentados nas tabelas 26 e 27:

“Considerando o novo preço proposto para a incorporação de durvalumabe, os resultados da nova análise de impacto orçamentário indicam um custo incremental de R\$ 6.493.405,84 no primeiro ano chegando a R\$ 32.039.054,66 no quinto ano, totalizando R\$ 96.292.491,91 em 5 anos, considerando a participação de mercado de 10% no primeiro ano até 50% no quinto ano no caso-base para a apresentação de 120 mg/2,4ml. A nova estimativa representa uma redução de 14,30% do impacto orçamentário inicialmente calculado., Para a apresentação de 500 mg/10mL, o impacto orçamentário incremental foi calculado em R\$ 100.642.049,04 em cinco anos, considerando a taxa anual de incorporação variando de 10% até 50%.”

Tabela 26. Impacto orçamentário para incorporação do durvalumabe para câncer de pulmão de células não-pequenas, para apresentação de 120 mg, com taxa de incorporação de 10 a 50% em cinco anos, preço inicial.

Ano	IO durvalumabe	IO comparador	IO 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
Total	R\$ 142.863.134,35	R\$ 30.533.836,54	R\$ 112.329.297,81

Tabela 27. Impacto orçamentário para incorporação do durvalumabe para câncer de pulmão de células não-pequenas, para apresentação de 120 mg, com taxa de incorporação de 10 a 50% em cinco anos, preço reduzido.

Ano	IO durvalumabe	IO comparador	IO incremental
1	R\$ 7.401.445,33	R\$ 908.039,50	R\$ 6.493.405,84
2	R\$ 15.689.317,47	R\$ 2.804.048,44	R\$ 12.885.269,03
3	R\$ 24.724.828,51	R\$ 5.475.994,86	R\$ 19.248.833,65
4	R\$ 34.394.995,57	R\$ 8.769.066,83	R\$ 25.625.928,73
5	R\$ 44.615.741,57	R\$ 12.576.686,91	R\$ 32.039.054,66
Total	R\$ 126.826.328,45	R\$ 30.533.836,54	R\$ 96.292.491,91

Sobre a taxa de difusão da tecnologia, que foi questionada pelo plenário da deliberação inicial, o demandante justifica que:

(...)

Em relação à taxa de difusão da tecnologia no dossiê proposto, de 10 a 50% em 5 anos, é importante ressaltar que a escolha dos valores considerou a inclusão de uma nova tecnologia no SUS adquirida de modo descentralizado.

(...)

notou-se que diante de todos os cenários possíveis, a própria sugestão final de taxa de difusão para a incorporação dos três medicamentos (abemaciclibe, palbociclibe, ribociclibe) na CONITEC foi de 5 a 25%, market share coerente com tecnologias novas.

Foi realizada uma análise alternativa utilizando a taxa de difusão acelerada proposta na 124ª da CONITEC - Comitê de Medicamentos, de 40 a 70% em 5 anos. Os resultados demonstraram que mesmo num cenário agressivo de adoção da tecnologia, o impacto orçamentário incremental com durvalumabe (dose calculada pelo peso) é estimado em R\$ 174.339.094,32, consideravelmente menor do que o impacto orçamentário da imunoterapia para o melanoma avançado recomendada pela CONITEC em 2020., Convém ressaltar ainda que comparações de outros casos de medicamentos oncológicos incorporados pela CONITEC mostraram que 70% de taxa de adoção do medicamento em cinco anos pode estar superestimada para a realidade brasileira., Informações detalhadas podem ser verificadas no Ofício anexado a esta contribuição e nos modelos econômicos enviados ao DGITS

Número de pacientes e impacto orçamentário total considerando a incorporação estimada em 40% no primeiro ano, com aumento anual de 7,5%, chegando a 70% no último ano – cenário agressivo

Ano	Novos pacientes	Durvalumabe	Monitoramento	Incremental
Ano 1	144	R\$ 29.605.781,32	R\$ 3.632.157,98	R\$ 25.973.623,34
Ano 2	173	R\$ 38.443.601,86	R\$ 8.233.293,82	R\$ 30.210.308,04
Ano 3	202	R\$ 47.388.097,38	R\$ 12.696.148,41	R\$ 34.691.948,97
Ano 4	232	R\$ 56.445.956,91	R\$ 17.101.657,28	R\$ 39.344.299,63
Ano 5	262	R\$ 65.653.699,46	R\$ 21.534.785,12	R\$ 44.118.914,33
Total	1013	R\$ 237.537.136,94	R\$ 63.198.042,62	R\$ 174.339.094,32

Contribuição além dos aspectos citados

Dentre as 143 contribuições recebidas, 124 (87%) não emitiram opinião no tópico de contribuição além dos aspectos citados acerca da incorporação do durvalumabe para o tratamento de pacientes com CPCNP. Dentre as 19 (13%) contribuições que emitiram opinião, todas apresentaram posicionamento contrário à recomendação inicial da Conitec.

Os principais pontos presentes na argumentação destas contribuições fazem menção à possibilidade de acordo de compartilhamento de risco, atrelando o pagamento ao benefício observado, e definição de critérios mais específicos de uso do medicamento, visando melhores resultados de sobrevida global:

“Contratos de performance podem ser usados de diversas maneiras nesse caso, conectando um melhor preço com uma melhor entrega de resultados, trazendo inclusive oportunidade única de sinergia entre o ente público e privado.”

“(…) Mais uma vez, deve ser ressaltado que o efeito benéfico de aumento de sobrevida global foi obtido sem que houvesse comprometimento de qualidade de vida ou aumento clinicamente significativo de eventos adversos. , Em relação à análise das evidências econômicas e ao tópico 10. Considerações Finais (pg. 74), seria importante lembrar que se trata um tratamento de uma neoplasia maligna em uma fase mais precoce (estágio III, ou seja, sem evidência de metástases), em que é feito um tratamento com intenção radical. Dessa forma, trata-se de um tratamento que não somente pode aumentar a sobrevida global, mas também deixar alguns pacientes curados. Por isso, gostaria de deixar duas sugestões: 1) avaliar limitar a aprovação para pacientes com expressão de PD-L1 maior ou igual a 1%, uma vez que no grupo com expressão <1% não pode ser demonstrado aumento de sobrevida global (pág. 28 do Relatório) , 2) avaliar alternativas para a redução de preço (por exemplo, para pacientes sem progressão 20 meses após o início do tratamento, o demandante faria o estorno de X frascos do medicamento. ”

Além dos pontos citados anteriormente, a empresa fabricante do medicamento destaca ainda a autonomia dos CACONs e UNACONs na escolha das apresentações a serem padronizadas em suas instituições com base nos princípios de economicidade e comodidade posológica, além de reiterar a nova proposta de desconto apresentada, conforme segue

“(…) De forma complementar a esta contribuição, os arquivos em Excel com macro habilitada do modelo econômico da apresentação de 500 mg/10 mL (dose fixa) e da apresentação de 120 mg/2,4 mL (dose calculada pelo peso) com o novo desconto proposto

foram enviados à Diretoria do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS)(...). Como observado, os resultados das duas apresentações da tecnologia são similares e sustentam que CACONs e UNACONs têm autonomia e respaldo em bula para decisão da dosagem mais adequada em termos de comodidade posológica, logística e gerenciamento de desperdício. ”

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das 143 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, apenas duas contribuições declararam não ter opinião formada sobre a recomendação preliminar da Conitec, todas as demais 141 (99%) contribuições foram contrárias à recomendação da Conitec e favoráveis à inclusão do durvalumabe para o tratamento de pacientes com CPCNP estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina. No total das contribuições, 10 (7%) não apresentaram argumentação quanto a este tópico da contribuição.

Dentre as contribuições que argumentam a inclusão do durvalumabe ao SUS podem ser majoritariamente observados comentários relacionados ao aumento das chances de cura para uma população que atualmente não dispõe de alternativas terapêuticas padronizadas no SUS após quimiorradioterapia, destacando ainda os resultados de eficácia e segurança apresentados no estudo PACIFIC e a desigualdade de acesso aos tratamentos oncológicos entre pacientes do SUS e da saúde suplementar. Tais argumento pode ser representado pelas seguintes contribuições:

“Demonstração de ganho de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, com qualidade de vida em estudos de fase 3., Cenário complexo, porém com perspectiva de tratamento curativo. Imunoterapia faz toda diferença conforme estudos clínicos.”

“De acordo com os dados, a incorporação do tratamento além de promover significativa melhora no quadro clínico do paciente, apresenta-se como uma estratégia curativa para pacientes com doença irressecável. Além disso, o acesso ao tratamento por pacientes do sistema público, poderia mudar a realidade dos pacientes que descobrem a doença em estágio III e que são atendidos pelo SUS.”

“O câncer de pulmão tem grande relevância na sociedade sendo um dos cânceres com alta mortalidade representando um impacto significativo na vida social e econômica do paciente e da população. O Estadio III do câncer de pulmão é o último estágio com chance de cura para os pacientes com esta doença, terapias disponíveis no SUS não apresentam possibilidade de cura para estes pacientes e a imunoterapia já se mostrou

efetiva neste cenário possibilitando uma mudança significativa na jornada de vida deste paciente e conseqüentemente para seus familiares e para a sociedade, uma vez que este paciente ativo e retorna ao mercado de trabalho contribuindo economicamente. A incorporação é de suma importância para melhora efetiva da doença, com chance de cura evitando inclusive gastos no tratamento deste paciente em cenários posteriores em caso de progressão. Vale ressaltar que os custos dos pacientes no cenário metastático é o mais elevado entre todos os estágios de tratamento.”

“Os dados de Sobrevida Livre de Progressão e Sobrevida Global já justificam sua incorporação. O Durvalumabe, é o único medicamento no perfil de pacientes estágio III Irressecavel com dados robustos de eficácia e segurança para Paciente com CPCNP - protocolo Pacific.”

“O durvalumabe usado em tratamento de cancer de pulmão avançado tem mostrado nos pacientes de convênios respostas melhores mais duradouras que nos pacientes de SUS que não tem acesso, Deve ser escolhido para pacientes mais jovens com bom performance. No sistema público, em média, 9,4% dos pacientes descobrem a doença em estágio III, O tratamento com durvalumabe pode contribuir para respostas melhores e mais duradouras, mantendo o paciente socialmente competente inclusive voltando ao trabalho dada a facilidade de manejo e pouco efeito colateral.”

11.2. Contribuições de experiência ou opinião

Método de análise de dados qualitativos

Para a análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática. A análise foi desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Análise das contribuições de experiência ou opinião

A Consulta Pública recebeu 50 contribuições de experiência ou opinião válidas e cinco anexos, mas apenas um foi considerado válido na análise, pois os outros remetentes não responderam ao formulário de experiência ou opinião. O anexo trata-se de documento de contribuição elaborado por uma organização da sociedade civil.

A maioria das contribuições foi enviada por mulheres cisgênero (n=33), pessoas autodeclaradas brancas (n=32), com faixa etária de 25 a 39 anos (n=27) e que residem na região Sudeste do país (n=28). Entre os segmentos sociais que responderam ao formulário de experiência ou opinião, os profissionais de saúde (n=22) e interessados no tema (n=14) correspondem à maior parte.

Tabela 28. Caracterização dos respondentes de formulário de experiência ou opinião da Consulta Pública nº 57/2023.

Variáveis	número	%
Identidade de gênero		
Homem cisgênero	17	34
Homem transgênero	0	0
Mulher cisgênero	33	66
Mulher transgênero	0	0
Não-binária	0	0
Intersexo	0	0
Outro	0	0
Cor ou etnia		
Amarelo	1	2
Branco	32	64
Indígena	0	0
Pardo	14	28
Preto	3	6
Faixa etária		
Menor 18	0	0
18 a 24	1	2
25 a 39	27	54
40 a 59	17	34
60 ou mais	5	10
Regiões Brasileiras		
Norte	1	2
Nordeste	5	10
Sul	10	20
Sudeste	28	56
Centro-oeste	6	12
Tipo de contribuição		
Organização da Sociedade Civil	5	10
Paciente	1	2
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	8	16
Profissional de saúde	22	44
Interessado no tema	14	28
Empresa	0	0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0	0

Fonte: Consulta Pública nº 57/2024, Conitec.

A maioria dos respondentes foi desfavorável à recomendação preliminar da Conitec de não incorporar, ao SUS, o durvalumabe para o tratamento de pacientes CPCNP estágio III irrissecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina. Dois respondentes manifestaram não ter opinião formada sobre o tema e um deles justificou que necessita de mais detalhes acerca da temática.

Entre as opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia, o tema com maior ênfase, em termos de relevância e frequência nas respostas, foi o direito à saúde, englobando aspectos de garantia de acesso e ampliação das opções de tratamento no SUS, com o argumento de que a maior parte dos pacientes na rede pública já são diagnosticados em estágio III e que a imunoterapia com o durvalumabe já é consolidada para este tratamento na rede privada de saúde. Os benefícios do medicamento foram avaliados como o segundo aspecto mais aparente entre as respostas, contemplando resultados que otimizam o tratamento e interferem na melhora dos desfechos. Houve menção ao alcance de sobrevida, à qualidade de vida e ao controle da doença, com a prevenção da progressão, de recidivas e de metástase. Os respondentes destacaram que os benefícios ocorrem, especialmente, em tumores localmente avançados e em casos iniciais.

Ademais, foram enfatizados os seguintes temas: incidência da doença no Brasil; potencial curativo da tecnologia, principalmente em pacientes que apresentam boa tolerância ao medicamento; gravidade da doença em termos de mortalidade; robustez das evidências científicas, especialmente relacionadas à segurança; redução de custos ao SUS por alcançar melhora no quadro clínico dos pacientes; e apoio social para a necessidade de negociação econômica entre a empresa fabricante e a Conitec para estabelecerem desconto na aquisição, possibilitando a recomendação favorável da Comissão.

Quadro 10. Comentários de opiniões favoráveis à incorporação do medicamento avaliado na Consulta Pública nº 57/2023.

Códigos		Trechos ilustrativos
Direito à saúde	Garantia de acesso	<p>“No cenário de câncer de pulmão hoje não existe tratamento sem imunoterapia ou droga alvo. Os pacientes do SUS estão claramente desfavorecidos em sobrevida global e o grupo que está na curva abaixo da mediana perde a chave de ter um prolongamento da vida ainda maior. É extremamente frustrante que os pacientes tratados no SUS não tenham acesso a tecnologias que hoje são BÁSICAS no tratamento do câncer de pulmão. Não tem nenhum <i>guidline</i> que seja com quimioterapia isolada. Quimioterapia isolada é hoje considerada subtratamento.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Precisamos diminuir a distância entre o acesso aos tratamentos das rede públicas e privadas!” (Interessado no tema)</p> <p>“Infelizmente nem todos tem condições de pagar por plano de saúde ou por medicamentos, muito menos pagar por um tratamento contra o câncer.” (Interessado no tema)</p>
	Opções de tratamento	<p>“Importante e fundamental para a Sociedade e uma grande conquista na Saude para que se amplie o leque de opcoes terapeuticas para milhares de pacientes que dependem do SUS para tratamento do Cancer de Pulmao.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Existe hoje uma necessidade de novos medicamentos para o tratamento do câncer de pulmão no SUS, havendo espaço para uma revisão no arsenal terapêutico atualmente disponível. Além disso, é evidente a discrepância entre o sistema público e privado de saúde, tendo em vista as opções</p>

		disponíveis para os pacientes beneficiários de planos de saúde em comparação com pacientes exclusivamente dependentes do SUS, que hoje só possuem acesso à quimioterapia padrão. A imunoterapia representou uma revolução no cenário oncológico, com destaque para o câncer de pulmão, proporcionando melhores desfechos e mais qualidade de vida aos pacientes.” (Anexo - organização da sociedade civil)
Benefícios	Sobrevida	<p>“O durvalumabe é uma importante imunoterapia no tratamento do câncer, é visível a melhora na sobrevida e na qualidade de vida de pacientes que já fazem uso desse medicamento em outros sitios tumorais ou que já o fazem uso em clinical trials, o paciente além de ganhar tempo em vida também ganha em qualidade de vida, sendo um benefício não só para o paciente mas para a família como um todo que recupera sua saúde tendo seu ente com uma melhor qualidade de vida enquanto utiliza o durvalumabe.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Esses desfechos estão relacionados ao ganho em sobrevida global, demonstrando que cerca de 43% dos pacientes com câncer de pulmão localmente avançado permaneceram vivos após 5 anos de acompanhamento, e relacionados à sobrevida livre de progressão, onde na mediana de 14 meses de acompanhamento demonstrou uma diferença de 11,2 meses a favor do tratamento ativo com Durvalumabe em relação ao placebo. Esses dados reforçam que a intervenção precoce é capaz de curar e evitar a evolução da doença.” (Anexo - organização da sociedade civil)</p>
	Qualidade de vida	<p>“O tratamento traz benefícios grandes, como aumento de sobrevida e qualidade de vida.” (Profissional de saúde)</p> <p>“A maior chance de vida e menor chance de recorrência da doença tem um impacto importante na saúde psicológica dos pacientes e seus familiares, trazendo também benefícios clínicos e sociais da disponibilização da tecnologia.” (Organização da sociedade civil)</p> <p>“Porque é a melhor oportunidade do paciente tratar a doença antes que ela se torne metastática. Aumento muito a qualidade de vida e até chance de cura.” (Familiar, amigo ou cuidador do paciente)</p>
	Controle da doença	<p>“Há um estágio da doença, estágio III, onde o paciente não tem metástases, mas uma alta chance de recidiva, e que muitas vezes não pode ser tratado com cirurgia. Neste caso, quimioterapia com radioterapia é o caminho. Mesmo estes pacientes que se beneficiaram do tratamento com quimioterapia e radioterapia, a recidiva é significativa - mais da metade dos pacientes recidivam. Contudo, o tratamento com imunoterapia a base de durvalumabe conseguiu melhorar as chances do tumor não voltar e as chances do paciente viver mais” (Profissional de saúde)</p> <p>“Otimizar o tratamento de casos iniciais/localmente avançados é fundamental para melhorar os desfechos dos pacientes acometidos e evitar a progressão da doença para um cenário metastático, reduzindo morbimortalidade e custos também” (Profissional de saúde)</p>
Incidência da doença		<p>“O câncer de pulmão é a quarta neoplasia mais incidente no Brasil e é a principal causa de mortalidade por câncer. Apenas em 2020, ocorreram 28.618 óbitos pela doença no país, segundo dados disponíveis no Radar do Câncer.” (Anexo)</p> <p>“Câncer é uma problemática da saúde pública e a cada dia aumenta os dados dessa doença no mundo. Entendo que assim como outras enfermidades que são de grande incidência na população, merecemos o direito de receber essa medicação gratuitamente.” (Profissional de saúde)</p>
Potencial curativo		<p>“A incorporação dessa droga ao SUS vai aumentar a taxa de cura dos pacientes com câncer de pulmão localmente avançado em mais de 30%. No atual cenário a taxa é de 5%.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Visto que no sistema público, em média, 9,4% dos pacientes descobrem a doença em estágio III, julgo ser necessário o acesso desta medicação, que traz intento de cura, a esta população.” (Organização da sociedade civil)</p>
Gravidade da doença		<p>“Por se tratar de uma doença de progressão rápida e que está entre as que mais matam no mundo, acredito que os médicos devem ter todo e qualquer medicamento para tratar o câncer.” (Familiar, amigo ou cuidador do paciente)</p>

Evidências científicas	<p>“O Dirvalumab já tem evidencia científica solida e robusta, não se pode segregar grande parcela da população de um terapia que melhora vida e aumenta tempo de vida simplesmente por questões financeiras.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>“Mais um oportunidade para pessoas que estão passando pelo tratamento, além disso, um vertente segura pala ciência.” (Interessado no tema)</p>
Redução de custos ao SUS	<p>“Ao reduzir as chances de recidiva e de ocorrência da metástase, o tratamento evita que pacientes retornem ao sistema, com quadros clínicos agravados, e portanto gerando custos elevados e evitáveis.” (Organização da sociedade civil)</p> <p>“Otimizar o tratamento de casos iniciais/localmente avançados é fundamental para melhorar os desfechos dos pacientes acometidos e evitar a progressão da doença para um cenário metastático, reduzindo morbimortalidade e custos também” (Profissional de saúde)</p>
Negociação econômica	<p>“Ainda, ressaltamos a discussão relativa à custo-efetividade do durvalumabe, ponto que parece ter sido central para a recomendação preliminar desfavorável. A este respeito, a SBOC se colocou à disposição para apoiar a Conitec e o demandante da análise a chegarem a um modelo de disponibilização que possibilite a custo-efetividade do tratamento, o que entendemos que pode ser muito benéfico para ambas as partes e, especialmente, para os pacientes. Trata-se de um tratamento potencialmente curativo, por isso consideramos que todos os esforços devem ser colocados para estressar a discussão e usar de todas as ferramentas disponíveis para buscar meios de melhorar o tratamento do paciente com câncer de pulmão no SUS.” (Organização da sociedade civil)</p>

Fonte: Consulta Pública nº 57/2023, Conitec.

Trinta respondentes afirmaram possuir experiência com a tecnologia em avaliação: 19 como profissional de saúde, nove como cuidador ou responsável e dois como paciente. Acerca dos efeitos positivos e facilidades atribuídos a ela, foram mencionados os benefícios do medicamento, como aumento da qualidade de vida e da sobrevida, prevenção da progressão da doença e de recidivas; eventos adversos mais leves, quando comparado aos outros medicamentos utilizados no tratamento do público-alvo; resposta rápida ao tratamento; facilidade para a administração; facilidade para o armazenamento do medicamento; e segurança da tecnologia. No que se refere aos efeitos negativos e dificuldades do medicamento, alguns respondentes citaram a ocorrência de eventos adversos, considerados controláveis e já esperados, e a dificuldade de acesso.

Quadro 11. Contribuições dos respondentes de formulário de experiência ou opinião acerca dos efeitos positivos ou facilidades e efeitos negativos ou dificuldades do durvalumabe para o tratamento de CPCNP estágio III.

Códigos		Trechos ilustrativos
Efeitos positivos ou facilidades	Benefícios Qualidade de vida	<p>“A sensação que tenho com relação ao tratamento, me traz a certeza de que a sua eficácia, indubitavelmente, contribuiu de forma decisiva à manutenção de minha qualidade de vida, tanto física quanto psicológica, assim como no prolongamento da expectativa de tempo de vida., , O mais importante, é que me sinto na plenitude de minha disposição física, sem, ABSOLUTAMENTE, nenhum sintoma que prejudique, minimamente, o exercício normal de minha rotina cotidiana, como se a lesão de que fui acometido não tivesse ocorrido. Minhas atividades físicas, por exemplo, são exatamente as mesmas àquelas praticadas anteriormente ao aparecimento da lesão pulmonar, tanto em intensidade quanto em constância.” (Paciente)</p> <p>“Paciente está sem sinal de doença e vivendo com qualidade de vida” (Familiar,</p>

		amigo ou cuidador)
	Sobrevida	“O tratamento traz benefícios grandes, como aumento de sobrevida e qualidade de vida” (Profissional de saúde)
	Eventos adversos mais leves	“Maioria não apresentada efeitos adversos consideráveis, e quando apresentavam, eram em grau leve. Fácil de administrar e armazenar. Pacientes se e familiares se sentem mais seguros por estarem recebendo o tratamento hoje considerado hoje o mais adequado.” (Profissional de saúde)
	Resposta rápida ao tratamento	“Baixíssimos efeitos colaterais e tratamento com resposta rápida.” (Familiar, amigo ou cuidador)
Efeitos negativos ou dificuldades	Eventos adversos	“efeitos colaterais que podem ser controlados com o uso de corticoterapia” (Profissional de saúde) “ef colaterais dentro do esperado, como fadiga e hipotireoidismo.” (Profissional de saúde)
	Dificuldade de acesso	“A principal dificuldade enfrentada é o acesso à medicação, pelo custo.” (Profissional de saúde) “A aquisição destes medicamentos é muito difícil, e poucos pacientes tem acesso” (Interessado no tema)

Fonte: Consulta Pública nº 57/2023, Conitec.

Sobre a experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde, os participantes relataram ter experiência com quimioterapia, imunoterapia, radioterapia e terapias-alvo. Sobre os medicamentos especificados nas respostas, tiveram ênfase as terapias à base platina.

pazopanibe
pembrolizumabe
ipilimumabe
 nintedanibe **platina** taxol
nivolumabe
 afatinibe

Figura 21. Frequência de palavras relacionadas ao uso de outros medicamentos utilizados para asma alérgica grave presentes na Consulta Pública nº 57/2023. Fonte: Consulta Pública nº 57/2023, Conitec.

No que se refere aos efeitos positivos de outras tecnologias, foram mencionados a sobrevida, a resposta ao tratamento, embora a considerem temporária, a possibilidade de uso em metástase e o controle da doença. Em termos de efeitos negativos, os respondentes mencionaram os eventos adversos, como a alta toxicidade, e alto custo.

Quadro 12. Contribuições dos respondentes do formulário de experiência ou opinião acerca dos efeitos positivos e negativos de outros medicamentos utilizados para CPCNP estágio III.

Códigos		Outras tecnologias	Trechos ilustrativos
Efeitos positivos	Sobrevida	quimioterapia e radioterapia	“Possibilidade de sobrevida porém muito inferior sem a incorporação da imunoterapia.” (Profissional de saúde)
		outras imunoterapias e drogas-alvo quando o paciente apresentava <i>drive mutation</i> .	“O benefício esperado pela incorporação de qualquer medicamento com estudos Fase III demonstrando benefício em sobrevida global em câncer” (Profissional de saúde)
	Resposta temporária	quimioterapia e radioterapia	“resposta ao tratamento, mas ainda com chances de recidiva” (Profissional de saúde)
	Uso em metástase	pazopanibe	“Pacientes que utilizaram o produto em metástases”
Efeitos negativos	Eventos adversos	Quimioterapia, radioterapia, terapia-alvo e imunoterapia	“Nauseas, vômitos, fraqueza” (Profissional de saúde) “EVENTOS DE TOXICIDADE” (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 57/2023, Conitec.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 127ª Reunião Ordinária, no dia 06 de março de 2024, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação do 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, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Os membros do Comitê consideraram que as dúvidas e questionamentos encontrados, principalmente em relação à avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, na apreciação inicial do medicamento, foram respondidos pelo demandante durante a consulta pública. Além disso, o novo desconto no preço proposto e as análises adicionais apresentadas pelo demandante; as evidências favoráveis ao uso do durvalumabe quando comparado ao monitoramento clínico disponível no SUS, em relação aos desfechos primários de sobrevida global e sobrevida livre de progressão na população de interesse, foram considerados pontos importantes na decisão. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 882/2024.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 21, DE 18 DE ABRIL DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o durvalumabe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.109010/2023-35.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o durvalumabe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>. Art.

4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. 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, irresssecável 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 de células não-pequenas (CPCNP) avançado ALK+. Disponível em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208_relatorio_crizotinibe_CPCNP_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&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_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://bvsms.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 de células não-pequenas (CPCNP) avançado ALK+. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-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 . 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 . 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, Özgüroglu 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, Özgüroglu 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, Özgüroglu 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
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

✓ 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")) Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	73 resultados

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:	418 resultados (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')	966 resultados

BVS (bvsalud.org) 09/09/2023		
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))	505 resultados



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136