

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – nivolumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5655865	Opdivo	Frasco de 4 ml de concentrado para solução para perfusão doseado a 10 mg/ml	*	*	Bristol-Myers Squibb
5655873		Frasco de 10 ml de concentrado para solução para perfusão doseado a 10 mg/ml			Pharma EEIG

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

**Data do relatório:** 20/02/2018

**Data de autorização de utilização:** 04/12/2017

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.3 Imunomoduladores

**Código ATC:** L01XC Monoclonal antibodies

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:**

OPDIVO em monoterapia ou em associação com ipilimumab é indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos.

OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP), localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia em adultos.

OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma de células renais avançado após terapêutica prévia em adultos.

OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivante, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e tratamento com brentuximab vedotina.

OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço em adultos, quando existe progressão durante ou após terapêutica baseada em platina (ver secção 5.1).

OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma urotelial em adultos, localmente avançado ou metastático, após falência terapêutica prévia de regime contendo platina.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - OPDIVO em monoterapia para o tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP), localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia em adultos, histologia não escamosa.

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - Opdivo (nivolumab), em monoterapia, no tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas, histologia não escamosa, localmente avançado ou metastático que progrediu após quimioterapia contendo platina (e tratamento dirigido no caso de doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK), em doentes com ECOG 0 ou 1.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

De acordo com a avaliação farmacoterapêutica, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado moderado do nivolumab no tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas, histologia não escamosa, localmente avançado ou metastático que progrediu após quimioterapia contendo platina (e tratamento dirigido no caso de doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK). Esta avaliação apenas se aplica a doentes com bom estado funcional (ECOG 0 ou 1).

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Opdivo (nivolumab) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>Nivolumab é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb), que se liga aos recetores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controlo das respostas imunitárias das células T. A ligação do recetor PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressos por células tumorais ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação de células T e secreção de citocina. Nivolumab potencia as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2. Em modelos de ratinhos singeneicos, o bloqueio da atividade PD-1 resultou numa diminuição do crescimento do tumor.</p> <p>A associação de nivolumab (anti-PD1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) mediou resultados de inibição na melhoria das respostas antitumorais no melanoma metastático. Em modelos tumorais de ratinhos singeneicos, o bloqueio duplo de PD-1 e CTLA-4 resultou em atividade antitumoral sinérgica.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	<p>Docetaxel, frasco para injetáveis</p> <p>Doentes sem indicação para docetaxel: melhores cuidados de suporte</p>

Valor terapêutico acrescentado

O estudo **CheckMate 0572** é um estudo multicêntrico, que incluiu 582 doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas, etiologia não escamosa (NSCLC), após quimioterapia. Trata-se de um estudo randomizado, aberto, em que doentes com cancro do pulmão de células não-pequenas, que progrediram durante ou após quimioterapia à base de platina foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receber nivolumab 3 mg/Kg intravenoso cada 2 semanas (n=292), ou docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> intravenoso cada 3 semanas (n=290), e foi avaliada a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão na população global.

Doentes com uma mutação EGFR ou uma translocação ALK podiam receber ou ter recebido uma linha adicional com um inibidor da tirosina quinase, e foi permitida a todos os doentes a continuação ou mudança para terapêutica de manutenção com pemetrexedo, bevacizumab, ou erlotinib. Nos doentes do grupo do nivolumab, o tratamento continuou para além da progressão inicial se, na avaliação do investigador, o doente apresentava benefício clínico e não tinha efeitos adversos intoleráveis relacionados com o fármaco. Foram incluídos doentes adultos com um estado de performance avaliado pelo Eastern Cooperative Oncology Group de 0 ou 1.

O outcome primário foi a sobrevivência global (tempo da randomização até à morte devida a qualquer causa). Os outcomes secundários incluíram a sobrevivência livre de progressão (tempo desde a randomização até à progressão confirmada radiologicamente ou até à morte), resposta objetiva (percentagem de doentes com resposta completa ou parcial avaliada pelo RECIST), eficácia em função da expressão de PD-L1 no tumor, e patient reported outcomes. A segurança foi avaliada pela incidência de eventos adversos classificados de acordo com o National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versão 4.0. Os resultados referem-se a uma análise interina datada de 18 de Março de 2015, com dados de sobrevivência global atualizados por uma análise interina datada de 2 de Julho de 2015.

Na população total, a mediana da sobrevida global foi de 12,2 meses (IC95% 9,7 a 15,0) no grupo do nivolumab 3 mg/Kg, e de 9,4 meses (IC 95% 8,1 a 10,7) no grupo do docetaxel. O hazard ratio da sobrevida global do nivolumab 3 mg/Kg vs docetaxel foi de 0,73 (IC95% 0,58 a 0,88), e o hazard ratio do nivolumab 10 mg/Kg vs docetaxel foi de 0,61 (IC96% 0,59 a 0,89; p=0,002). Considerou-se que estes valores podem estar sobrestimados pelo facto de se tratar de uma análise interina, realizada precocemente. Por outro lado, o benefício adicional do nivolumab está associado a elevado grau de incerteza, uma vez que os intervalos de confiança a 95% da mediana da sobrevida global no grupo do nivolumab e do grupo do

docetaxel se sobrepõem, significando que podem não existir diferenças na sobrevivência global entre os grupos.

O mesmo se verificou em relação à sobrevivência livre de progressão: na população total, a mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 2,3 meses (IC95% 2,2 a 3,3) no grupo do nivolumab 3 mg/Kg, e de 4,2 meses (IC 95% 3,5 a 4,9) no grupo do docetaxel. O hazard ratio da sobrevivência livre de progressão, do nivolumab 3 mg/Kg vs docetaxel foi de 0,92 (IC95% 0,77 a 1,11;  $p=0,39$ ), ou seja, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

A taxa de resposta objetiva foi de 19% (IC95% 15 a 24) no grupo do nivolumab, e de 12% (IC95% 9 a 17) no grupo do docetaxel ( $p=0,02$ ).

Eventos adversos ocorreram em 280 de 287 doentes (98%) no grupo do nivolumab 3 mg/Kg, e em 265 de 268 doentes (99%) no grupo do docetaxel. Eventos adversos relacionados com o tratamento foram mais frequentes com o docetaxel (69% vs 88%). Eventos adversos de grau 3-4 ocorreram em 132 de 287 doentes (46%) no grupo do nivolumab 3 mg/Kg, e em 180 de 268 doentes (67%) no grupo do docetaxel.

Assim, de acordo com a avaliação farmacoterapêutica, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado moderado do nivolumab no tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas, histologia não escamosa, localmente avançado ou metastático que progrediu após quimioterapia contendo platina (e tratamento dirigido no caso de doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK). Esta avaliação apenas se aplica a doentes com bom estado funcional (ECOG 0 ou 1).

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo randomizado, aberto, em doentes com cancro do pulmão de células não-pequenas, histologia não escamosa, previamente tratados com quimioterapia contendo platina, e que comparou nivolumab 3 mg/Kg intravenoso cada 2 semanas ( $n=292$ ) com docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas ( $n=290$ ), sugeriu que o nivolumab aumentou a sobrevivência global em média em 2,8 meses em relação ao docetaxel. Esta conclusão sofre de imprecisão uma vez que os intervalos de confiança a 95% da mediana do tempo de sobrevida estão parcialmente sobrepostos (IC95% 9,7 a 15,0 no grupo do nivolumab 3 mg/Kg, e de 8,1 a 10,7 no grupo do docetaxel). Estes valores podem estar sobrestimados

	<p>por análise precoce dos dados.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência livre de progressão entre o grupo do nivolumab 3 mg/Kg e o grupo do docetaxel.</li><li>• O nivolumab 3 mg/Kg esteve associado a menor toxicidade que o docetaxel.</li></ul>
--	---

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	<p>Nivolumab vs. Docetaxel</p> <p>As consequências foram medidas em termos de anos de vida e de anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida.</p>
<b>Tipo de análise</b>	<p>Análise de custo-efetividade e custo-utilidade</p>
<b>Vantagem económica</b>	<p>De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.</p>

### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Borghaei H et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-1639