

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 Pharma EEIG
5655873		Frasco de 10 ml de concentrado para solução para perfusão doseado a 10 mg/ml			

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

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - OPDIVO, em monoterapia, no tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células de histologia escamosa, estadio IIIB ou IV que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime quimioterapêutico de primeira linha contendo platina, com estado de performance, medido pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), de 0 ou 1. Não existe evidência suficientemente robusta que suporte a utilização do nivolumab em 3ª linha e posteriores.

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 indicação de que o nivolumab tem valor terapêutico acrescentado major em doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células de histologia escamosa, estadio IIIB ou IV que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime quimioterapêutico de primeira linha contendo platina, e que tivessem um estado de performance, medido pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), de 0 ou 1. A classificação da magnitude do efeito pode estar sobrestimada por o estudo ter sido interrompido precocemente por benefício.

Não existe evidência suficientemente robusta que suporte a utilização do nivolumab em 3ª linha e posteriores.

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

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<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 antigénios 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 Infomed.</p>
---	---

<p>Comparador selecionado</p>	<p>Docetaxel, frasco para injetáveis</p> <p>Segundo o NCCN, 2015, no tumor do pulmão de não-pequenas células de histologia escamosa, avançado ou metastático, a primeira linha de tratamento é um duplete com cisplatina (o de maior eficácia será cisplatina com gemcitabina); havendo progressão, o medicamento seguinte é o docetaxel ou o nivolumab (categoria 1 de recomendação).</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>Foram submetidos pela empresa os estudos CA209-003, CheckMate-017 e CheckMate-063. O estudo CA209-003 foi um estudo de fase I de escalonamento de dose (1 mg/kg, 3 mg/kg e 10mg/kg de nivolumab) que incluiu 129 doentes com CPNPC (54 com histologia escamosa). O estudo CheckMate-063 é um estudo de fase 2, de braço único, em que o nivolumab foi administrado em doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células de histologia escamosa, que tivessem recebido pelo menos dois ciclos de tratamento (3ª linha e posteriores). Assim, considerou-se pouco provável que o estudo CheckMate-063 representasse a população encontrada na prática clínica, uma vez que se trata de uma população tratada em 3ª linha de tratamento e posteriores e com um estado de performance 0 ou 1. Assim, os estudos CA209-003 e CheckMate-063, foram considerados como não relevantes para a presente avaliação.</p> <p>O estudo CheckMate-017 avaliou o efeito do nivolumab em monoterapia em doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células de células escamosas, estadio IIIB ou IV que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime quimioterapêutico de primeira linha contendo platina, e que tivessem um estado de performance, medido pelo <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG), de 0 ou 1. Doentes com metástases cerebrais estáveis após tratamento foram incluídos. Doentes previamente tratados com docetaxel foram excluídos. Trata-se de um estudo randomizado, sem ocultação.</p> <p>Foram incluídos 272 doentes, que foram aleatoriamente alocados, na relação de 1:1, a 3 mg/kg de nivolumab cada 2 semanas (135 doentes), ou a 75 mg por metro quadrado de superfície corporal cada 3 semanas (137 doentes) de docetaxel, ambos administrados por via intravenosa. O tratamento continuou até que se observasse progressão da doença ou se verificasse um nível inaceitável de efeitos tóxicos.</p> <p>O end point primário foi a sobrevivência global. Os end points secundários incluíram a sobrevivência livre de progressão (avaliada pelo investigador), eficácia de acordo com a expressão tumoral de PD-L1, patient-reported outcomes e segurança. A progressão foi avaliada de acordo com o RECIST versão 1.1</p>

(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Patient-reported outcomes relativos a sintomas relacionados com a doença e com estado de saúde foram avaliados com o uso dos questionários Lung Cancer Symptom Scale e European Quality of Life-5 Dimensions. O estudo foi interrompido precocemente por benefício. A inclusão de doentes estava completa à data da interrupção.

A sobrevida global, avaliada na análise interina, quando se verificavam 199 mortes (86 no grupo nivolumab e 113 no grupo docetaxel) das 231 mortes previstas, mostrou um aumento significativo com o nivolumab em relação ao comparador (mediana da sobrevivência global: nivolumab 9,2 meses [IC95% 7,3 a 13,3]; docetaxel 6,0 meses [IC 95% 5,1 a 7,3]; HR 0,59; IC95% 0,44 a 0,79; $p < 0,001$). As taxas de sobrevivência estimadas a 1 ano foram de 42% (IC95% 34 a 50) no grupo nivolumab e 24% (IC95% 17 a 31) no grupo docetaxel. Análises de sub-grupos pré-especificadas sugerem que o efeito benéfico se observa nos doentes com menos de 65 anos (HR 0,52; IC95% 0,35 a 0,75) e nos doentes entre os 65 e os 74 anos (HR 0,56; IC95% 0,34 a 0,91), mas não nos doentes com 75 ou mais anos (HR 1,85; IC95% 0,76 a 4,51).

A sobrevivência livre de progressão, avaliada pelo investigador, avaliada na primeira análise interina, foi a seguinte: mediana da sobrevivência com nivolumab 3,5 meses (IC95% 2,1 a 4,9); mediana da sobrevivência com docetaxel 2,8 meses (IC95% 2,1 a 3,5); HR 0,62; IC95% 0,47 a 0,81; $p < 0,001$). Assim, a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador, avaliada na primeira análise interina, pode não ser diferente entre os dois grupos, uma vez que os intervalos de confiança se sobrepõem largamente.

O rácio de resposta objetiva (avaliada pelo investigador) apresentou os seguintes resultados: nivolumab 20% (IC95% 14 a 28); docetaxel 9%; (IC95% 5 a 15); $P = 0,008$. A mediana de duração da resposta não foi atingida no grupo do nivolumab e foi de 8,4 meses no grupo do docetaxel. Assim, o rácio de resposta objetiva pode não ser diferente entre os dois grupos, uma vez que os intervalos de confiança se sobrepõem ligeiramente.

Oitenta e três por cento dos doentes randomizados (225 de 272 doentes) tinham expressão quantificável de PD-L1. A expressão de PD-L1 não foi preditiva de qualquer das medidas de avaliação da eficácia.

O estudo CheckMate-017 apresentou apenas os resultados de uma análise interina preliminar, e que a sobrevida global foi avaliada quando se verificavam 199 mortes das 231 mortes previstas. O facto do estudo CheckMate-017 ter sido interrompido

precocemente por benefício pode sobrestimar os resultados.

Relativamente ao perfil de toxicidade do nivolumab em comparação com o docetaxel, concluiu-se que nivolumab parece apresentar um perfil mais favorável do que o docetaxel. Esta conclusão baseia-se em dados do estudo CheckMate-017, nomeadamente na informação de que na população de segurança, 3% interromperam tratamento com nivolumab e 10% interromperam tratamento com docetaxel por eventos adversos. Eventos adversos graves relacionados com o tratamento ocorreram em 7% dos doentes alocados ao nivolumab e em 24% dos doentes alocados ao docetaxel. Eventos adversos graves de grau 3 ou 4 relacionados com o tratamento ocorreram em 2% dos doentes tratados com nivolumab e em 19% dos doentes tratados com docetaxel.

Assim, de acordo com a avaliação farmacoterapêutica, existe indicação de que o nivolumab tem valor terapêutico acrescentado major em doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células de histologia escamosa, estadio IIIB ou IV que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime quimioterapêutico de primeira linha contendo platina, e que tivessem um estado de performance, medido pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), de 0 ou 1. A classificação da magnitude do efeito pode estar sobrestimada por o estudo ter sido interrompido precocemente por benefício.

Não existe evidência suficientemente robusta que suporte a utilização do nivolumab em 3ª linha e posteriores.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Nivolumab vs. Docetaxel As consequências foram medidas em termos de anos de vida e de anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida.
Tipo de análise	Análise de custo efetividade e custo-utilidade
Vantagem económica	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.

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 Opdivo
2. Resumo das características do medicamento docetaxel
3. Brahmer J et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373:123-135
4. Rizvi NA et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single arm trial. Lancet Oncol 2015;16:257-265
5. CEMBE, Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de nivolumab (Nivolumab BMS) no tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas de histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia, em adultos, 2015, Não publicado
6. Reck et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology Advance Access published August 11, 2014
7. NCCN clinical practice guidelines in oncology, non-small cell lung cancer, version 7.2015