

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

OPDIVO (NIVOLUMAB)

em monoterapia no tratamento adjuvante de melanoma em adultos, com envolvimento de gânglios linfáticos ou doença metastática que foram submetidos a ressecção completa.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

28/05/2020

Opdivo (nivolumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/05/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): nivolumab

Nome do medicamento: Opdivo

Apresentação(ões): 10 mg/ml, concentrado para solução para perfusão, 1 frasco para injetáveis de 4 ml – n.º registo 5655865;

10 mg/ml, concentrado para solução para perfusão, 1 frasco para injetáveis de 10 ml – n.º registo 5655873.

Titular da AIM:

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA: O medicamento Opdivo (nivolumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público em monoterapia no tratamento adjuvante de melanoma em adultos, com envolvimento de gânglios linfáticos ou doença metastática que foram submetidos a ressecção completa.

Face ao não tratamento, existe indicação de benefício adicional de nivolumab no tratamento adjuvante de melanoma em adultos, com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a ressecção completa, traduzido numa maior sobrevivência livre de doença, com toxicidade aceitável.

Não foi possível avaliar como é que o nivolumab como terapêutica adjuvante se compara com o não tratamento na população com melanoma em estadio IV, uma vez que não foram apresentados dados comparativos relevantes nesta subpopulação de doentes.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: assim, no tratamento em monoterapia do melanoma adjuvante em doentes adultos, apenas se encontra financiada a utilização de nivolumab em doentes com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a ressecção completa.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento 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.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O melanoma maligno, neoplasia com origem nos melanócitos, manifesta-se sobretudo a nível cutâneo (em cerca de 90% dos casos), podendo surgir também noutras localizações como a nível ocular e mucosas da cavidade oral, conjuntival e genital¹.

A irradiação UV foi identificada como carcinogénico major envolvido na origem de melanoma, que associadamente ao fenótipo cutâneo explicam a variabilidade em termos de incidência Mundial. As taxas mais elevadas são encontradas na Austrália (37 casos por 100.000/ano) e as mais baixas na região centro-sul do continente Asiático (0.2 casos/ 100.000). A incidência Europeia varia de 3 a 5 casos/ 100 000/ ano nos países Mediterrâneos a 12-25 casos/ 100 000/ano no Norte da Europa- população maioritariamente de pele clara, em que a exposição aumentada solar numa população geneticamente predisposta é responsável pelo aumento crescente na incidência. A prevenção de exposição UV, com uso regular de proteção solar, tem permitido uma diminuição na incidência de melanoma cutâneo na população Australiana¹.

O melanoma afeta uma proporção maior de doentes com idades mais jovens, com idade mediana ao diagnóstico de 57 anos¹.

Dados publicados em 2010 do Registo Oncológico Nacional mostram uma incidência bruta de 938 casos, correspondentes a uma incidência padronizada (população europeia) de 7,0/100 000 para os homens e 6,9/100 000 para as mulheres, sendo que para estas já é o 10º cancro mais frequente. A taxa de

Opdivo (nivolumab)

mortalidade por melanoma foi de 2,3 por 100 000, sendo maior nos grupos etários de idade mais avançada (> 65 anos). Apesar do aumento na incidência, e, fruto de campanhas de prevenção e sensibilização, a maioria dos casos é diagnosticado numa fase inicial da doença¹.

A exérese cirúrgica é o tratamento de base do melanoma não metastático. Doentes com melanoma estadio III ao diagnóstico (doença loco-regional, com metastização nos gânglios linfáticos regionais) têm risco acrescido de recidiva local ou à distância após ressecção cirúrgica. A sobrevida aos 10 anos para este grupo de doentes varia bastante, conforme o grau de atingimento ganglionar: se micrometástase é de 30-70%; se metástase em trânsito de 30-50%, e, para os doentes com metástases ganglionares clinicamente evidentes de 20-40%. Por esse motivo têm sido testadas estratégias terapêuticas na adjuvância, de forma a melhorar a sobrevivência.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O 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. O nivolumab potencia as respostas de células T, incluindo respostas antitumorais, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2¹.

As alternativas terapêuticas incluem o ipilimumab e o interferão. Contudo, embora o ipilimumab tenha sido aprovado pela FDA em 2015, não tem indicação terapêutica aprovada pela EMA no tratamento adjuvante de melanoma¹.

A alta dose de interferon alfa-2b (IFN- α), foi aprovado pela FDA em 1995, para o tratamento adjuvante de pacientes com melanoma que foram submetidos a ressecção cirúrgica completa, mas que são considerados de alto risco de recidiva (estádios IIB, IIC e III). Entretanto, estudos prospetivos, randomizados e multicêntricos demonstraram que doses altas de interferon alfa-2b e interferon peguilado melhoravam a sobrevivência livre de recidiva, mas não melhoram a sobrevivência global (OS).

Opdivo (nivolumab)

A EMA também deu a sua aprovação pelos dados de eficácia e toxicidade do estudo ECOG. Este ensaio clínico revelou um perfil positivo de eficácia / toxicidade. Uma análise retrospectiva de sobrevivência com qualidade ajustada também foi realizada para os dados do estudo ECOG1.

O IFN-a, tornou-se por isso uma opção de tratamento na Europa e EUA para pacientes com melanoma ressecado com gânglios positivos (estadio III) e pode ser considerado para doentes com gânglios negativos, cujo risco de recorrência é estimada em 30% a 40% ou mais (estádios IIB e IIC). O Interferon alfa-2b (IFN-a) tem indicação aprovada pela EMA para a terapêutica adjuvante de melanoma em doentes que se encontram em remissão após cirurgia mas que estejam em risco de recorrência sistémica, por ex., em doentes com envolvimento dos gânglios linfáticos, primário ou recorrente (clínica ou histologicamente). Como se trata de um medicamento antigo não foi avaliado em sede de Avaliação económica, para esta indicação. Contudo, uma serie de autores publicaram diversas metanálises sugerindo um benefício controverso e apenas modesto em termos de sobrevivência global para interferon adjuvante particularmente em doentes de alto risco e com tumores ulcerados1.

Em Portugal, provavelmente devido à incerteza sobre o seu benefício, e à toxicidade elevada, o interferão não é habitualmente utilizado na terapêutica adjuvante do melanoma nesta indicação. Atualmente, em Portugal, não é feita qualquer terapêutica adjuvante no melanoma estadio III e IV ressecado, pelo que a ausência de tratamento é o comparador selecionado para esta avaliação.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Sub-população	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com melanoma com envolvimento de gânglios linfáticos (estadio III) que foram submetidos a resseção completa	Nivolumab como terapêutica adjuvante	Não tratamento

Doentes adultos com melanoma com doença metastática (estadio IV) que foram submetidos a resseção completa	Nivolumab como terapêutica adjuvante	Não tratamento
---	--	--

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Eficácia	
Sobrevida global	crítico
Sobrevida livre de recorrência	importância
Qualidade de vida	crítico
Segurança	
Taxa de eventos adversos	importante
Taxa de eventos adversos de grau 3 ou 4	crítico
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	crítico
Mortalidade relacionada com o medicamento	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Da evidência submetida pela empresa, considerou-se que o estudo relevante para a presente avaliação era uma revisão sistemática com meta-análise em rede, comparando tratamentos adjuvantes em doentes com melanoma não metastático de risco intermédio e alto. Os estudos referências 2 a 4 foram excluídos da análise por não avaliarem a comparação de interesse (nivolumab adjuvante versus não-tratamento), uma vez que comparavam nivolumab com ipilimumab, e o estudo referência 5 foi excluído por ser apenas um resumo, com informação insuficiente para a avaliação.

Revisão sistemática e meta-análise em rede

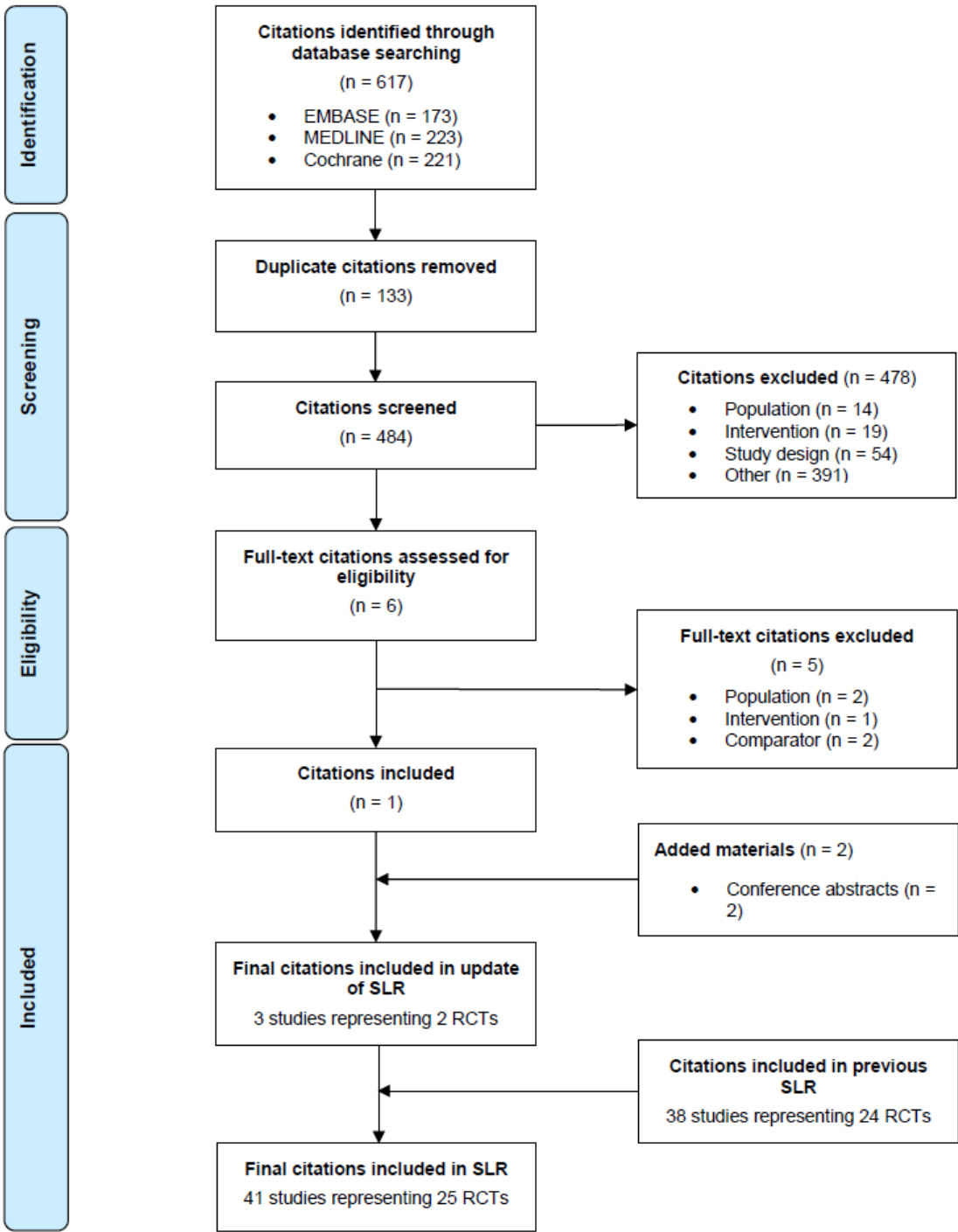
Desenho de estudo

A empresa submeteu uma revisão sistemática que teve por objetivo identificar estudos randomizados, controlados, avaliando a eficácia, segurança, e qualidade de vida, sobre tratamento adjuvante em doentes com melanoma não metastático, com risco intermédio ou elevado.

A pesquisa incluiu a Medline, Embase, e *Cochrane Central Register of Controlled trials*. Esta análise comparou através de uma meta-análise em rede, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, dabrafenib+trametinib, interferão, e outras quimioterapias, na população global, e em doentes com melanoma estádios III ou IV. A presente avaliação concentrou-se na comparação nivolumab vs placebo na população de doentes com melanoma estádios III ou IV.

Foram identificados 617 estudos, dos quais 41 citações representando 25 estudos (Figura 1). Seis estudos foram excluídos da análise por a população ou o tratamento não coincidirem com as populações ou tratamento de interesse. A população com melanoma estádios III ou IV incluiu 11 estudos. A população com melanoma estádios III ou IV, comparando nivolumab com não tratamento incluiu 2 estudos.

Figura 1: Resultados da revisão sistemática



Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Critérios de inclusão e exclusão

Criteria	Description
Population	Adults (aged 18 years and older) with: • Non-metastatic stage III melanoma* • Non-metastatic stage IV melanoma
Interventions	Eligible interventions include adjuvant treatment (given after surgery) with one of the following** • Nivolumab • Ipilimumab • Pembrolizumab • Dabrafenib in combination with trametinib • All interferon alphas (including 2a, 2b, pegylated 2a or 2b, and high and low doses)
Comparators	Eligible comparators include the following: • Any treatment listed as an eligible intervention • Placebo • Standard of care • Watchful waiting
Outcomes	Studies must report at least one of the following outcomes at a time point of 12 months or after: • Overall survival • Recurrence-free survival or disease-free survival • Distant metastatic-free survival • Adverse events grade 3/4 • Overall discontinuations • Discontinuations due to adverse events • Global quality of life as measured by EORTC QLQ C-3
Study design	Only randomized controlled trials will be included
Language	Only studies published in English will be included

* – Studies assessing combined stage II/III patients will be included in the SLR, validity of inclusion in analyses will be assessed in the feasibility assessment; ** - Patients with background therapy (such as chemotherapy) in combination with one of the interventions of interest are eligible; EORTC QLQ C-30 – European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire

Outcomes

Os *outcomes* selecionados foram sobrevivência global, sobrevivência livre de doença ou sobrevivência livre de recorrência, sobrevivência livre de metástases à distância, eventos adversos, e eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação devido a eventos adversos, e qualidade de vida.

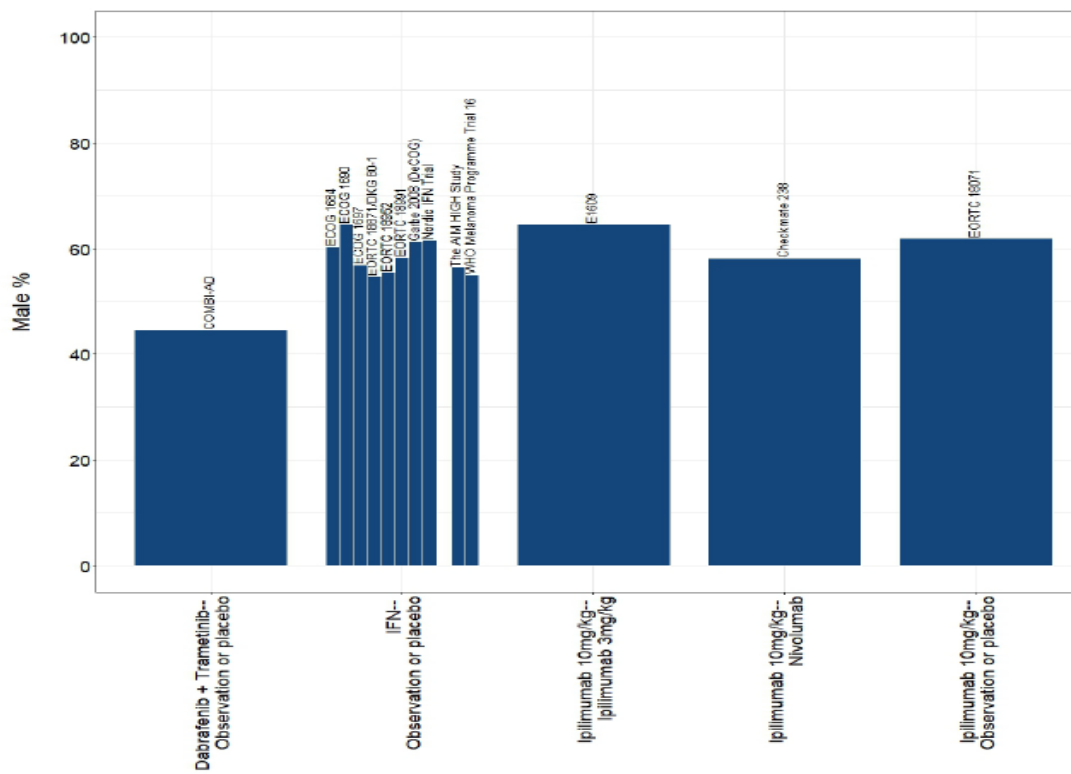
Análise estatística

Foi utilizado o software OpenBUGS, e foram utilizadas técnicas Bayesianas, usando *priors* não informativos para todos os parâmetros. Para as comparações foram utilizados os modelos *fixed-effect* e *random-effects*. Para os *outcomes* de sobrevivência estimaram-se os *hazard ratio*.

Resultados

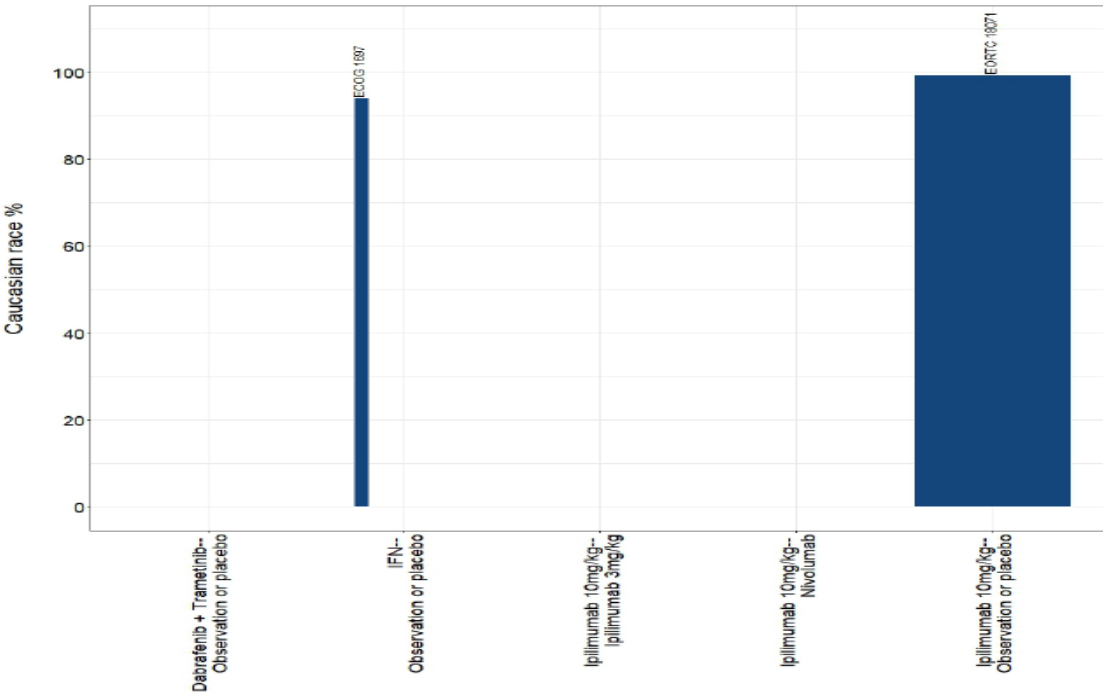
Para a comparação nivolumab vs observação ou placebo, foram incluídos 2 estudos (CheckMate 238 e EORTC18071). As características basais dos doentes são apresentadas nas Tabelas 4 a 7, e Figuras 2 a 5.

Figura 2: Distribuição por género dos estudos



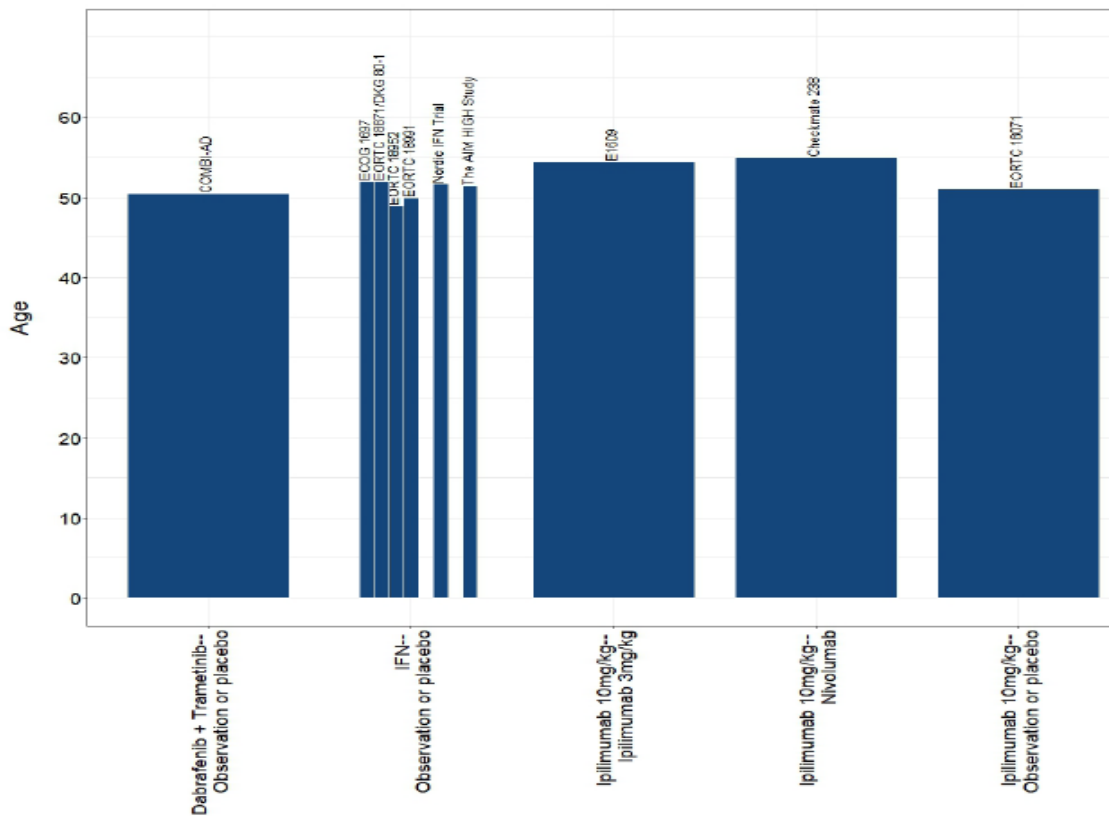
Apenas as duas últimas barras são relevantes para a presente avaliação

Figura 3: Distribuição por raça dos estudos



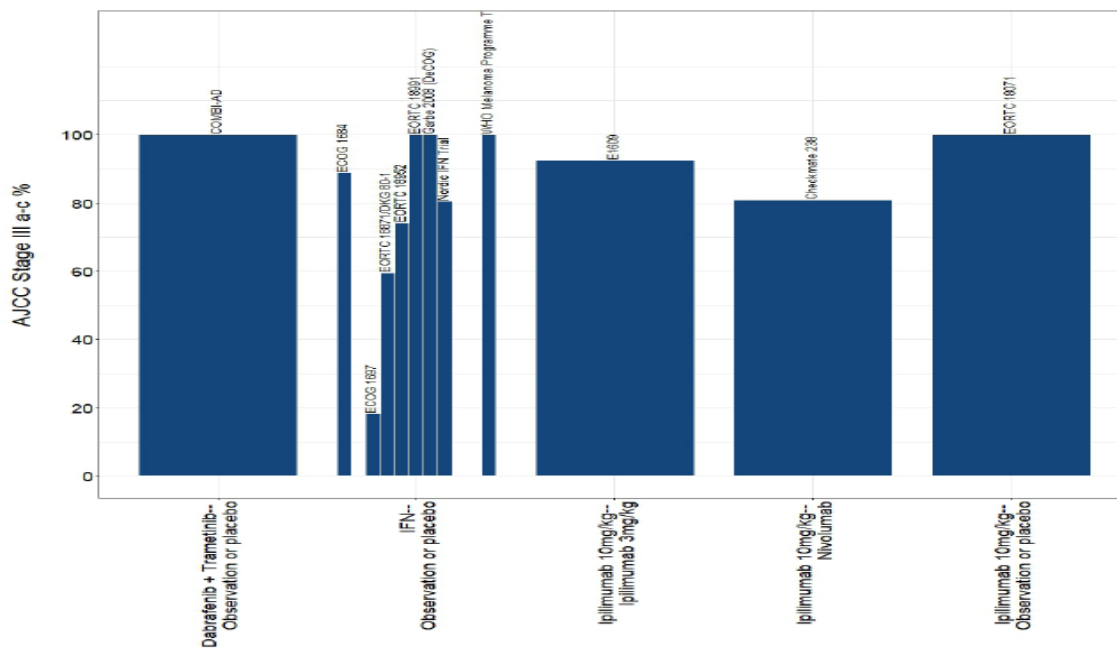
Apenas as duas últimas barras são relevantes para a presente avaliação

Figura 4: Distribuição por idades dos estudos



Apenas as duas últimas barras são relevantes para a presente avaliação

Figura 5: Distribuição por estadio III AJCC



Apenas as duas últimas barras são relevantes para a presente avaliação

Tabela 4: Definição dos outcomes dos estudos

Trial ID	Intervention	N	Subgroup	Overall Survival		Comparator	N	Recurrence/disease-free Survival		Comparator	N	Distant metastatic-free Survival		Comparator
				in months; Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)			in months; Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)			in months; Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	
EORTC 18071 ⁴²	Ipilimumab	475	Overall (subsequent publication)	86.6	0.72 (0.58-0.88)*	Placebo	--	NR	NR	NR	--	NR	NR	NR
	Placebo	476	Overall (subsequent publication)	Not reached yet	1.00	--	--	NR	NR	NR	--	NR	NR	NR
	Ipilimumab	475	Overall (subsequent publication)	NR	0.72 (0.58-0.88)*	Placebo	475	27.6 (19.3-37.2)	0.76 (0.64-0.89)	Placebo	475	48.3 (35.3-71.6)	0.76 (0.64-0.92)†	Placebo
	Placebo	476	Overall (subsequent publication)	NR	1.00	--	476	17.1 (13.6-21.6)	1.00	--	476	27.5 (21.9-34.8)	1.00	--
	Ipilimumab	475	Overall (primary publication)	NR	NR	NR	475	26.1 (19.3-39.3)	0.75 (0.64-0.90)	Placebo	--	NR	NR	NR
	Placebo	476	Overall (primary publication)	Not reached yet	NR	NR	476	17.1 (13.4-21.6)	1.00	--	--	NR	NR	NR
E CheckMate 238 ¹⁴	Nivolumab	452	Overall	NR	NR	NR	452	NR	0.66 (0.53-0.81)	Ipilimumab	369	NR	0.73 (0.55-0.95)	Ipilimumab
	Ipilimumab	453	Overall	NR	NR	NR	453	NR	1.00	--	366	NR	1.00	--

Tabela 5: Características dos estudos incluídos na meta-análise

Trial ID	Primary Publication	NCT Code	Treatment 1	Treatment 2	Treatment 3	Blinding	Phase	Multi-center	Region
Trials included in final network meta-analyses									
EORTC 18071 ⁴²	Eggermont et al 2015	NCT 00636168	Ipilimumab	Placebo	NA	Double-blind	III	Yes	USA, Australia, Austria, Belgium, Canada, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Italy, Netherlands, Norway, Poland, Russia, Spain, Sweden, Switzerland, United Kingdom
CheckMate 238 ¹⁴	Weber et al 2017	NA	Nivolumab	Ipilimumab	NA	Double-blind	III	Yes	US, Argentina, Australia, Austria, Belgium, Canada, Czech Republic, Finland, France, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Korea, Netherlands, Norway, Poland, Romania, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, UK

Tabela 6: Critérios de elegibilidade de doentes dos estudos incluídos na meta-análise

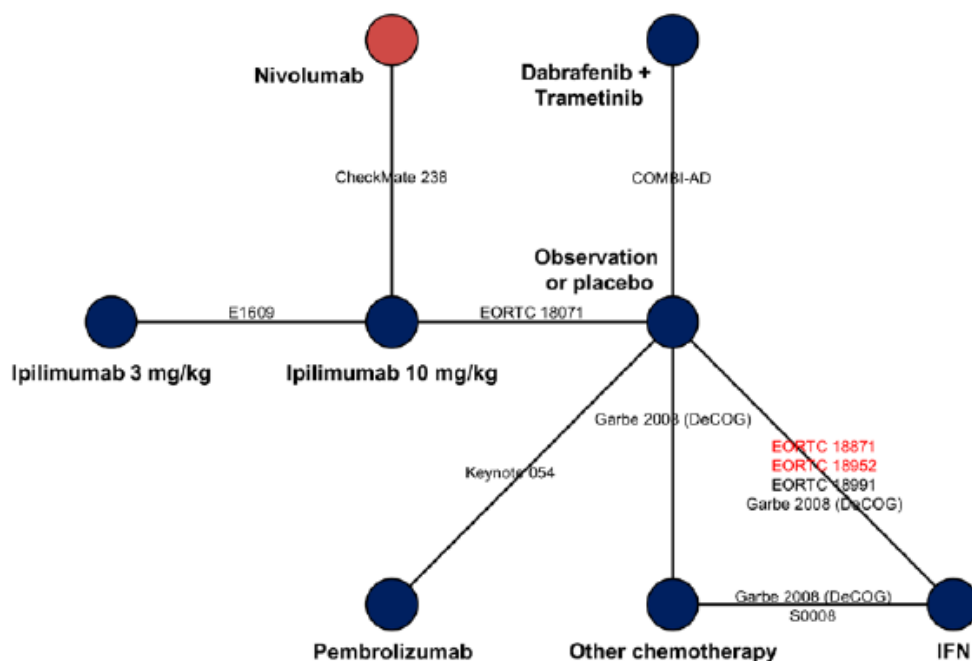
Trial ID	Age, minimum	Age, maximum	ECOG score	Karnofsky Grade	High-risk (as reported)	Sentinel node biopsy taken	Surgery details	Prior chemotherapy	Prior immune-therapy	Background Treatment
Trials included in final network meta-analyses										
EORTC 18071 ⁴²	18	--	ECOG 0-1	--	Yes	Yes	Complete resection of Stage III melanoma with histologically confirmed melanoma metastatic to lymph node	No	No	No
CheckMate 238 ¹⁴	15	--	ECOG 0-1	--	Yes	NR	Complete regional lymphadenectomy or resection was required within 12 weeks before randomization.	No	No	No

Tabela 7: Características dos tratamentos utilizados nos estudos incluídos na meta-análise

Trial ID	Treatment	Regimen 1	Regimen 2	Regimen 3	Regimen 4	Regimen 5	Follow-up (months), Median (range)
Trials included in final network meta-analyses							
EORTC 18071 ⁴²	Ipilimumab	Ipilimumab, induction, IV (10mg/kg; D1; cycle length: 3 weeks; freq of admin limit: max 4 cycles)	Ipilimumab, maintenance, IV (10mg/kg; D1; cycle length: 12 weeks; freq of admin limit: max 11 cycles (from 24-156 weeks))	--	--	--	63.6
	Placebo	--	--	--	--	--	64.8
CheckMate 238 ¹⁴	Nivolumab	Nivolumab, IV (3mg/kg; D1; cycle length: 2 weeks; freq of admin limit: max 4 cycles)	Nivolumab, IV (3mg/kg; D1; cycle length: 12 weeks; freq of admin limit: max 52 weeks from 24 weeks)	--	--	--	19.5
	Ipilimumab	Ipilimumab, IV (10mg/kg; D1; cycle length: 3 weeks; freq of admin limit: max 4 cycles)	Ipilimumab, IV (10mg/kg; D1; cycle length: 12 weeks; freq of admin limit: max 52 weeks from 24 weeks)	--	--	--	19.5

A Figura 6 mostra a rede da comparação entre nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, dabrafenib+trametinib, interferão, e outras quimioterapias.

Figura 6: *nivolumab vs comparadores (rede de evidência para a meta-análise em rede)*



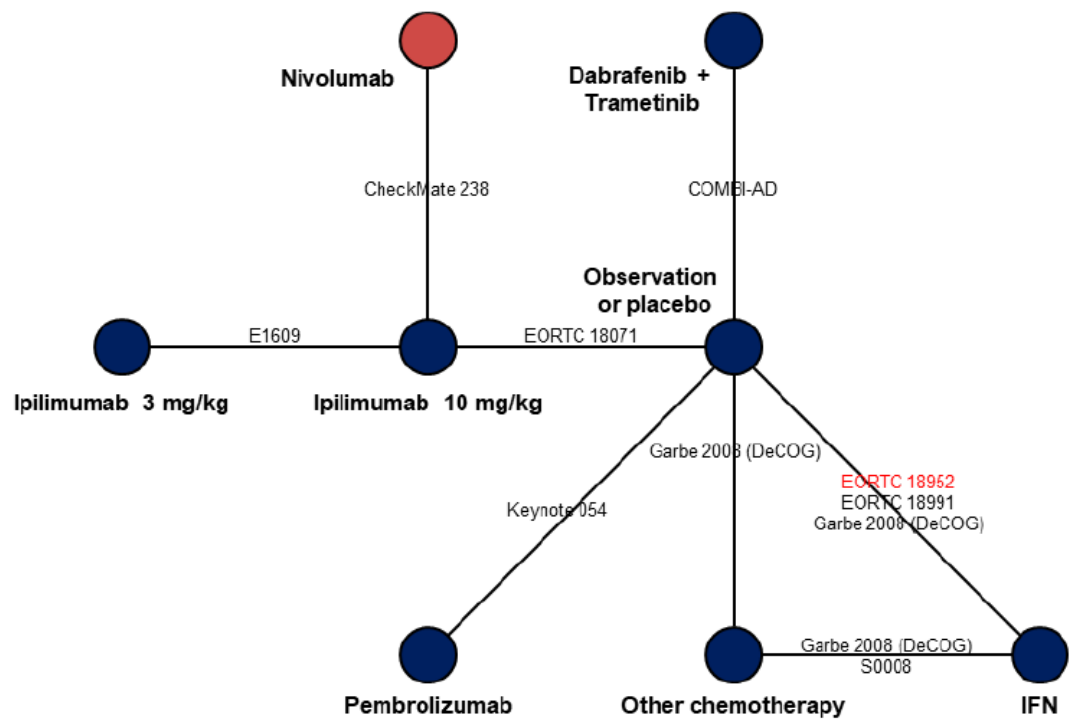
6. Avaliação da evidência por *outcome*

Eficácia

Sobrevivência livre de doença /sobrevivência livre de recorrência (SLD/SLR)

A Figura 7 mostra a rede de evidência para o *outcome* sobrevivência livre de doença /sobrevivência livre de recorrência. Em relação ao *outcome* sobrevivência livre de doença / sobrevivência livre de recorrência, na população estádios III ou IV, e tendo como pressuposto que os *hazard ratio* eram constantes ao longo do tempo (modelo *fixed effect*), o nivolumab mostrou ser superior a ausência de tratamento (*hazard ratio* 0,50; IC95% 0,39 a 0,65). A estimativa dos *hazard ratio time-varying* foi consistente com este resultado.

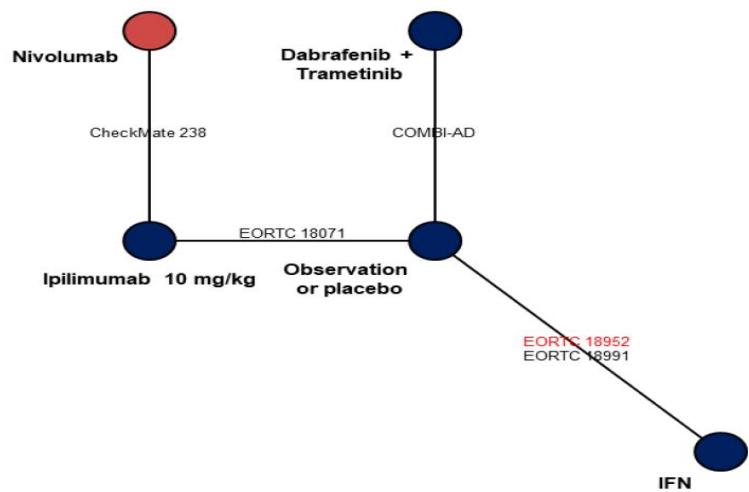
Figura 7: rede de evidência para a meta-análise em rede para o outcome SLD/SLR



Sobrevivência livre de metástases à distância

A Figura 8 mostra a rede de evidência para o *outcome* sobrevivência livre de metástases à distância.

Figura 8: rede de evidência para a meta-análise em rede para o outcome sobrevivência livre de metástases à distância



Opdivo (nivolumab)

Em relação ao *outcome* sobrevivência livre de metástases à distância, na população estádios III ou IV, e tendo como pressuposto que os *hazard ratio* eram constantes ao longo do tempo (modelo *fixed effect*), o nivolumab mostrou ser superior a ausência de tratamento (*hazard ratio* 0,58; IC95% 0,42 a 0,79). A estimativa dos *hazard ratio time-varying* não mostrou diferenças entre grupos a partir dos 18 meses de seguimento (Tabela 8).

Tabela 8: Estimativa de hazard ratios time-varying para o outcome sobrevivência livre de metástases à distância

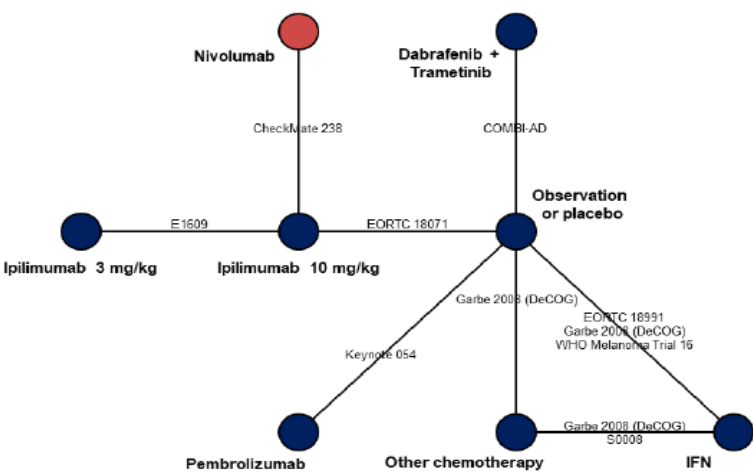
Treatment comparison	Time-varying HR (95% CrI)								
	1 months	3 months	6 months	9 months	12 months	18 months	24 months	30 months	36 months
Nivolumab vs. Observation or placebo	0.38 (0.16, 0.88)	0.47 (0.29, 0.78)	0.55 (0.39, 0.78)	0.60 (0.43, 0.83)	0.64 (0.44, 0.90)	0.69 (0.44, 1.08)	0.73 (0.43, 1.24)	0.77 (0.42, 1.40)	0.80 (0.42, 1.54)

Segurança

Eventos adversos de grau 3 ou 4

A Figura 9 mostra a rede de evidência para o outcome eventos adversos de grau 3 ou 4. Em relação ao *outcome* sobrevivência livre de eventos adversos de grau 3 ou 4, na população estádios III ou IV, utilizando o modelo *fixed effect*, o nivolumab mostrou comparabilidade com ausência de tratamento (*odds ratio* 0,93; IC95% 0,63 a 1,37).

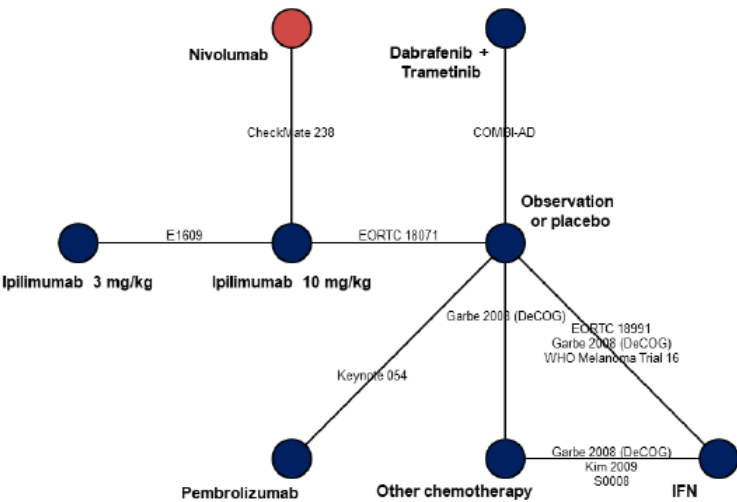
Figura 9: rede de evidência para a meta-análise em rede para o outcome eventos adversos de grau 3 ou 4



Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A Figura 10 mostra a rede de evidência para o outcome descontinuação de tratamento por eventos adversos. Em relação ao *outcome* descontinuação de tratamento por eventos adversos, na população estádios III ou IV, utilizando o modelo *fixed effect*, o nivolumab mostrou inferioridade em relação a ausência de tratamento (*odds ratio* 3,54; IC95% 1,94 a 6,60).

Figura 10: rede de evidência para a meta-análise em rede para o outcome descontinuação de tratamento por eventos adversos



7. Qualidade da evidência submetida

Analisaram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como moderada para todos os *outcomes*. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Esta classificação significa moderada certeza de resultados. Estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

O benefício adicional do nivolumab foi depois analisado para cada outcome.

A comparação entre nivolumab (como tratamento adjuvante) e não tratamento, é uma comparação indireta que inclui dois estudos: o estudo EORTC18071, que compara ipilimumab com placebo, e que excluiu doentes com melanoma em estadio IV; e o estudo CheckMate 238, que compara nivolumab com ipilimumab como terapêutica adjuvante, e que incluiu 18% dos doentes com melanoma em estadio IV. Assim, não foi possível avaliar o benefício adicional do nivolumab em relação a não tratamento, na população com melanoma em estadio IV, isoladamente. No estudo CheckMate 238, na população em estadio IV, e em comparação com ipilimumab, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos em relação ao outcome sobrevivência livre de recorrência.

Melanoma estadio III

Sobrevivência global

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* sobrevivência global.

Sobrevivência livre de recorrência

O nivolumab esteve associado a maior sobrevivência livre de recorrência, em relação a não tratamento. Em relação ao *outcome* sobrevivência livre de doença / sobrevivência livre de recorrência, na população estádios III ou IV, utilizando o modelo *fixed effect*, e tendo como pressuposto que os *hazard ratio* eram constantes ao longo do tempo, o nivolumab mostrou ser superior a ausência de tratamento (*hazard ratio* 0,50; IC95% 0,39 a 0,65). A estimativa dos *hazard ratio time-varying* foi consistente com este resultado.

Qualidade de vida por escala validada

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* qualidade de vida.

Eventos adversos

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* eventos adversos.

Eventos adversos de grau 3 ou 4

Não se observaram diferenças significativas entre grupos em relação à incidência de eventos adversos de grau 3 ou 4. Em relação ao *outcome* sobrevivência livre de eventos adversos de grau 3 ou 4, na população estádios III ou IV, utilizando o modelo *fixed effect*, o nivolumab mostrou comparabilidade com ausência de tratamento (*odds ratio* 0,93; IC95% 0,63 a 1,37).

Interrupção do tratamento por eventos adversos

O nivolumab esteve associado a maior número de interrupções do tratamento por eventos adversos. Em relação ao *outcome* descontinuação de tratamento por eventos adversos, na população estádios III ou IV, utilizando o modelo *fixed effect*, o nivolumab mostrou inferioridade em relação a ausência de tratamento (*odds ratio* 3,54; IC95% 1,94 a 6,60).

Mortalidade relacionada com o fármaco de estudo

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* mortalidade relacionada com o fármaco de estudo.

9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu, assim, que na população com melanoma estadio III, existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável do nivolumab como terapêutica adjuvante, em relação ao não tratamento.

Não foi possível avaliar como é que o nivolumab como terapêutica adjuvante se compara com o não tratamento na população com melanoma em estadio IV.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede, que incluiu 2 estudos e 1.856 doentes com melanoma em estadio III (18% dos doentes num dos estudos apresentavam estadio IV), que foram submetidos a ressecção completa, e que comparou indiretamente nivolumab como terapêutica adjuvante com não tratamento, indicou que o nivolumab esteve associado a maior sobrevivência livre de doença, com toxicidade aceitável.
- Não foram submetidos dados de comparação na população com melanoma em estadio IV.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do nivolumab, comparado com o não tratamento, no tratamento adjuvante de melanoma em adultos, com envolvimento de gânglios linfáticos ou doença metastática que foram submetidos a ressecção completa. Foi adotada a perspetiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Foi desenvolvido um modelo para estimar os resultados em saúde a longo prazo entre o nivolumab e o comparador (não tratamento), com um horizonte temporal 35 anos. O modelo foi de tipo Markov com 3 estádios de saúde após ressecção (livre de recorrência, recorrência e morte), tendo o modelo sido desenvolvido através de uma análise de sobrevivência fracionada.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Foi realizado um painel de peritos para medição da utilização de recursos, sendo os mesmos valorizados com base em fontes oficiais.

Opdivo (nivolumab)

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do nivolumab em comparação com o não tratamento.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

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.

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.

12. Referências bibliográficas

- a. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Nivolumab para tratamento adjuvante de melanoma em estádios III ou IV, ressecado). INFARMED IP. 18 de Dezembro de 2018
- b. Eggermont AM, Suciú S, Santinami M, Testori A, Kruit WH et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 522–530
- c. Eggermont AM, Suciú S, Santinami M, Testori A, Kruit WH et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016 November 10; 375(19): 1845–1855.
- d. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824–1835.
- e. Shoushtari AN et al. Indirect Treatment Comparison of Nivolumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy for Resected Melanoma- Abstract
- f. PRECISION XTRACT. Systematic literature review and network meta-analysis for adjuvant treatment of melanoma. Technical Report. Version 3. July 19, 2018