

## 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:** 25/03/2019

**Data de autorização de utilização:** 11//03/2019

**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:**

### Melanoma

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

Em doentes com expressão reduzida de PD-L1 tumoral, foi estabelecido um aumento da sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência global (OS) para a associação de nivolumab com ipilimumab, em relação a nivolumab em monoterapia (ver secções 4.4 e 5.1).

### Tratamento adjuvante do melanoma

OPDIVO em monoterapia está indicado no tratamento adjuvante de melanoma em adultos, com envolvimento de gânglios linfáticos ou doença metastática que foram submetidos a ressecção completa (ver secção 5.1).

### Cancro do Pulmão de Células Não-Pequenas (CPCNP)

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.

### Carcinoma de Células Renais (CCR)

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

OPDIVO em associação com ipilimumab é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma de células renais avançado de risco intermédio/baixo (ver secção 5.1).

### Linfoma de Hodgkin clássico (LHc)

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.

#### Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço (CCECP)

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

#### Carcinoma Urotelial (CU)

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 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.

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – Opdivo, em monoterapia, para o tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço em adultos, quando existe progressão durante ou nos 6 meses após terapêutica baseada em platina, em doentes com performance status ECOG 0 ou 1, sem metástases cerebrais ativas

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 prova de valor terapêutico acrescentado menor do nivolumab em monoterapia comparativamente à terapêutica sistémica *standard* (metotrexato, docetaxel, cetuximab) para o tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço em adultos, quando existe progressão durante ou nos 6 meses após terapêutica baseada em platina, em doentes com performance status ECOG 0 ou 1, sem metástases cerebrais ativas.

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>	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
------------------------------------	--

	<p>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 tum orais 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>Terapêutica <i>standard</i> (metotrexato, docetaxel, cetuximab).</p> <p>Opções terapêuticas utilizadas na prática clínica (quimioterapia à escolha do médico assistente, considerando a experiência terapêutica prévia, o estado geral, as comorbilidades).</p>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>Foi analisado o estudo CheckMate 141, fase 3, randomizado, aberto, multicêntrico, desenhado para avaliar o nivolumab comparativamente com a terapêutica sistémica <i>standard</i> nos doentes com carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço que progrediu durante os 6 meses após um regime de quimioterapia baseado na platina.</p> <p>Foram incluídos doentes com confirmação histológica de carcinoma das células escamosas, recorrente, da cabeça e pescoço (incluindo doença metastática) da cavidade oral, faringe ou laringe que não sejam suscetíveis de tratamento curativo; com progressão do tumor ou recorrência nos 6 meses após a última dose de quimioterapia contendo platina administrada como terapêutica adjuvante ou no contexto de doença primária ou recorrente; idade <math>\geq 18</math> anos; estado de performance ECOG 0 ou 1; função renal, hepática ou da medula óssea adequada; doença mensurável pelo RECIST.</p> <p>Foram excluídos doentes com metástases cerebrais ativas, doença autoimune ou imunossupressão sistémica, infeção VIH, VHC ou VHB, terapêutica prévia dirigida à co-estimulação das células T.</p> <p>Os doentes foram randomizados numa razão 2:1 para receberem nivolumab intravenoso ou uma terapêutica <i>standard</i> de agente único à escolha do investigador. O nivolumab foi administrado numa dose de 3 mg/kg a cada 2 semanas. A terapêutica <i>standard</i> consistiu</p>

no seguinte: metotrexato intravenoso numa dose de 40 a 60 mg/m<sup>2</sup> semanal; docetaxel intravenoso numa dose de 30 a 40 mg/m<sup>2</sup> semanal; cetuximab intravenoso numa dose de 250 mg/m<sup>2</sup> semanal após uma dose de carga inicial de 400 mg/m<sup>2</sup>.

O *endpoint* primário foi a sobrevida global. Foram *endpoints* secundários a sobrevida livre de progressão (PFS) e a taxa de resposta objetiva. Foram ainda *endpoints* pré especificados adicionais o tempo até à resposta; associação entre o nível de PD-L1 e o estado de HPV e a sobrevida global, PFS e taxa de resposta; segurança; qualidade de vida.

A sobrevida global foi de 7,5 meses (IC 95% 5,5 a 9,1 meses) no grupo do nivolumab e 5,1 meses (IC 95% 4,0 a 6,0 meses) no grupo da terapêutica *standard*. A terapêutica com nivolumab foi significativamente mais longa com o nivolumab e os doentes tratados com nivolumab apresentavam um risco 30% menor de morte HR 0,70 (IC 97,73% 0,51 a 0,96; p=0,01) (Figura 1).

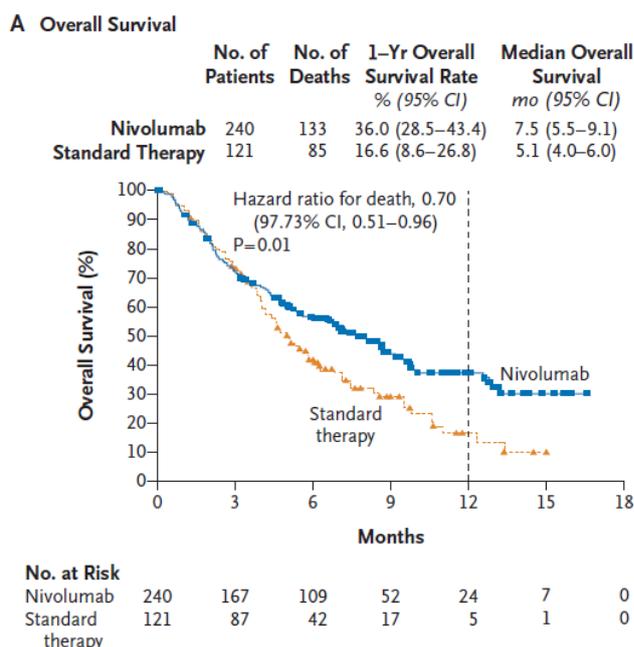


Figura 1 – Sobrevida global no estudo

O nivolumab está associado a uma mediana da sobrevida global superior a todas as opções de terapêutica *standard*: metotrexato 4,6 meses HR 0,64 (IC 95% 0,43 a 0,96); docetaxel 5,8 meses HR 0,82 (IC 95% 0,53 a 1,28); cetuximab 4,1 meses HR 0,47 (IC 95% 0,22 a 1,01). Na análise de subgrupos o HR de morte é inferior a 1 a favor do

nivolumab em todos os subgrupos (Figura 2 e 3).

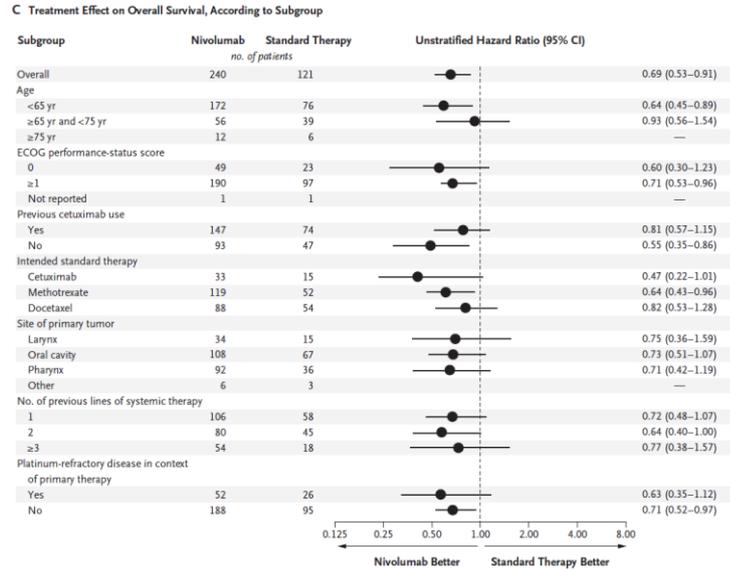


Figura 2 – Sobrevida global nos subgrupos do estudo

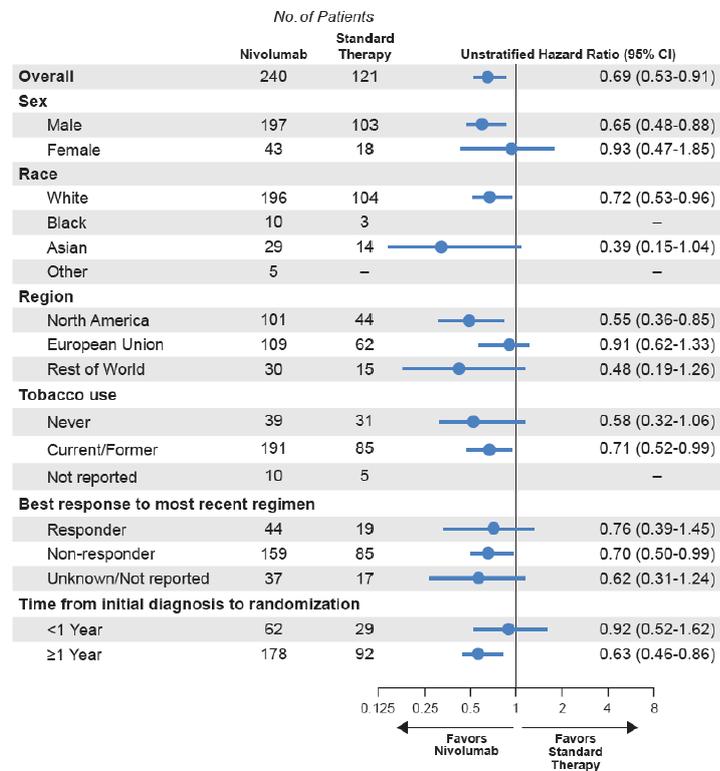


Figura 3 – Sobrevida global nos subgrupos do estudo

Não existiu diferença significativa entre os grupos de tratamento na PFS HR 0,89 (IC

95% 0,70 a 1,13, p=0,32) (Figura 4).

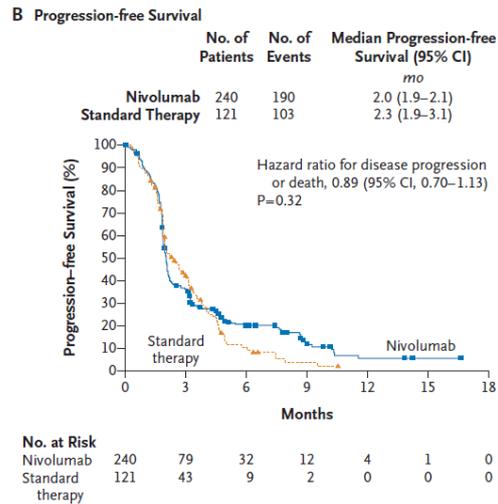


Figura 4 – PFS no estudo

A taxa de resposta no grupo do nivolumab é de 13,3% (IC 95% 9,3 a 18,3%) e no grupo da terapêutica standard é de 5,8% (IC 95% 2,5 a 11,6%), OR 2,50 (IC 95% 1,07 a 5,86; p=0,034).

A duração mediana de resposta foi sobreponível nos 2 grupos, sendo de 2,1 meses com o nivolumab e 2,0 meses com a terapêutica standard.

A tabela 1 mostra os resultados da análise exploratória da sobrevida global tendo em conta a expressão de PD-L1 e o status do p16.

Variable	Nivolumab (N=240)		Standard Therapy (N=121)		Hazard Ratio for Death (95% CI)
	Patients	Median Survival	Patients	Median Survival	
	no. (%)	mo	no. (%)	mo	
All patients	240 (100.0)	7.5	121 (100.0)	5.1	0.69 (0.53–0.91)
PD-L1 expression level					
≥1%	88 (36.7)	8.7	61 (50.4)	4.6	0.55 (0.36–0.83)
≥5%	54 (22.5)	8.8	43 (35.5)	4.6	0.50 (0.30–0.83)
≥10%	43 (17.9)	8.7	34 (28.1)	5.2	0.56 (0.31–1.01)
<1%	73 (30.4)	5.7	38 (31.4)	5.8	0.89 (0.54–1.45)
<5%	107 (44.6)	7.0	56 (46.3)	5.1	0.81 (0.55–1.21)
<10%	118 (49.2)	7.2	65 (53.7)	4.6	0.73 (0.50–1.06)
Not quantifiable	79 (32.9)	7.8	22 (18.2)	5.8	0.79 (0.44–1.44)
p16 status					
Positive	63 (26.2)	9.1	29 (24.0)	4.4	0.56 (0.32–0.99)
Negative	50 (20.8)	7.5	36 (29.8)	5.8	0.73 (0.42–1.25)
Combined subgroup					
PD-L1 ≥1% and p16-positive	23 (9.6)	8.8	14 (11.6)	3.9	0.50 (0.21–1.19)
PD-L1 ≥1% and p16-negative	17 (7.1)	8.8	16 (13.2)	5.6	0.44 (0.18–1.10)
PD-L1 <1% and p16-positive	24 (10.0)	10.0	10 (8.3)	6.4	0.55 (0.22–1.39)
PD-L1 <1% and p16-negative	14 (5.8)	7.1	12 (9.9)	7.4	0.82 (0.31–2.19)

\* Expression of the programmed death 1 ligand 1 (PD-L1) was measured in 260 patients (161 patients in the nivolumab group and 99 in the standard-therapy group), and the p16 level in 178 patients (113 in the nivolumab group and 65 in the standard-therapy group). Hazard ratios are from unstratified Cox proportional-hazards models.

Tabela 1 - Sobrevida global tendo em conta a expressão de PD-L1 e o status do p16

A figura 5 apresenta os resultados da análise exploratória da sobrevida global de acordo com a expressão de PD-L1.

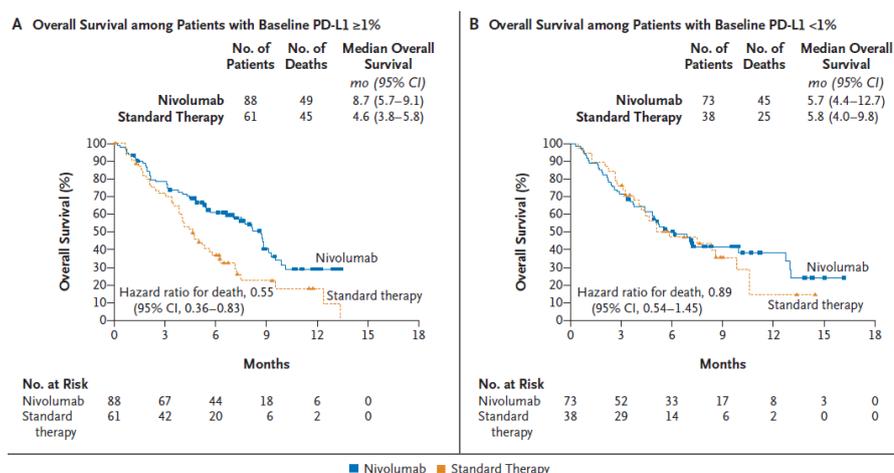


Figura 5 - Sobrevida global de acordo com a expressão de PD-L1

As medidas de qualidade de vida *baseline* foram semelhantes entre os 2 grupos. As análises comparativas limitaram-se aos dados recolhidos até à semana 15 devido a um número reduzido de respostas aos questionários no grupo da terapêutica *standard*. O nivolumab associou-se a uma melhoria significativa da qualidade de vida, nos resultados analisados às 15 semanas. No grupo do nivolumab em comparação com o grupo da terapêutica *standard*, sendo estatística e clinicamente significativa (variação de 10 pontos) a diferença nos domínios de funcionamento físico, funcionamento global, funcionamento social, problemas sensoriais e problemas de contacto social (Figura 6).

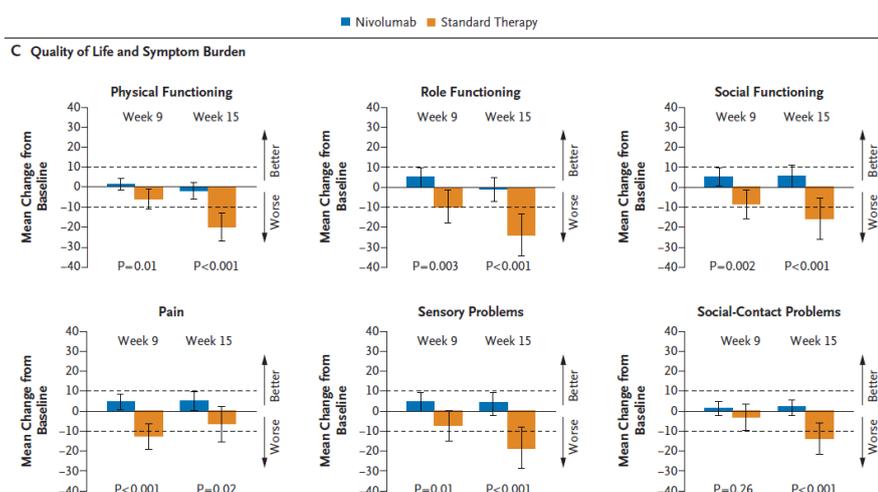


Figura 6 – Domínios da qualidade de vida com diferença significativa no estudo

A taxa de eventos adversos foi de 58,9% no grupo do nivolumab e 77,5% no grupo da terapêutica standard, HR 0,42 (IC 95% 0,25 a 0,70; p<0,001).

A taxa de eventos adversos grau 3 ou 4 foi de 13,1% no grupo do nivolumab e 35,1% no grupo da terapêutica standard, HR 0,28 (IC 95% 0,16 a 0,48; p<0,001).

Ocorreram 2 mortes relacionadas com o tratamento no grupo do nivolumab e 1 no grupo da terapêutica standard.

A tabela 2 mostra os principais eventos adversos ocorridos no estudo.

Event	Nivolumab (N= 236)		Standard Therapy (N= 111)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	139 (58.9)*	31 (13.1)	86 (77.5)†	39 (35.1)
Fatigue	33 (14.0)	5 (2.1)	19 (17.1)	3 (2.7)
Nausea	20 (8.5)	0	23 (20.7)	1 (0.9)
Rash	18 (7.6)	0	5 (4.5)	1 (0.9)
Decreased appetite	17 (7.2)	0	8 (7.2)	0
Pruritus	17 (7.2)	0	0	0
Diarrhea	16 (6.8)	0	15 (13.5)	2 (1.8)
Anemia	12 (5.1)	3 (1.3)	18 (16.2)	5 (4.5)
Asthenia	10 (4.2)	1 (0.4)	16 (14.4)	2 (1.8)
Vomiting	8 (3.4)	0	8 (7.2)	0
Dry skin	7 (3.0)	0	10 (9.0)	0
Stomatitis	5 (2.1)	1 (0.4)	10 (9.0)	3 (2.7)
Weight loss	4 (1.7)	0	6 (5.4)	0
Mucosal inflammation	3 (1.3)	0	14 (12.6)	2 (1.8)
Peripheral neuropathy	1 (0.4)	0	7 (6.3)	0
Alopecia	0	0	14 (12.6)	3 (2.7)
Neutropenia	0	0	9 (8.1)	8 (7.2)

Tabela 2 – Eventos adversos no estudo

Assim, no estudo CheckMate 141, de Fase 3, randomizado, aberto, multicêntrico, desenhado para avaliar o nivolumab comparativamente com a terapêutica sistémica *standard* nos doentes com carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço que progrediu durante os 6 meses após um regime de quimioterapia baseado na platina, a sobrevida global foi de 7,5 meses no grupo do nivolumab e 5,1 meses no grupo da terapêutica *standard*. A terapêutica com nivolumab foi significativamente mais longa com o nivolumab e os doentes tratados com nivolumab apresentavam um risco 30% menor de morte HR 0,70 (IC 97,73% 0,51 a 0,96; p=0,01).

A análise da sobrevivência global nos subgrupos do estudo é apenas exploratória, não possuindo poder estatístico para que sejam retiradas conclusões definitivas dos resultados.

Por *outcome*, o nivolumab apresentou evidência de maior eficácia nos *outcomes* sobrevivência global, taxa de resposta e qualidade de vida, não existindo benefício na sobrevida livre de progressão ou na duração mediana do tratamento.

Por *outcome*, o nivolumab apresentou evidência de menor dano no número de eventos adversos, taxa de reações adversas grau 3 ou 4 e toxicidade ou intolerância com alteração do esquema de tratamento. Não existem dados relativos ao número de eventos adversos graves, mortalidade relacionada com o tratamento ou taxa de abandono do estudo por toxicidade.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	Nivolumab vs. Terapêutica <i>standard</i> (metotrexato, docetaxel, cetuximab). As consequências foram medidas em termos de anos de vida e de anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida.
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo efetividade e custo-utilidade
<b>Vantagem económica</b>	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. EPAR do medicamento Opdivo
2. Resumo das características dos medicamentos comparadores
3. Ferris RL, et al. Nivolumab for recorrente squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. NEJM. 2016; 375: 1856-1867.
4. Documento de Valor Terapêutico acrescentado, BMS, maio 2017 [não publicado].
5. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. Stewart JS. et al. J Clin Oncol. 2009;27(11):1864. Epub 2009 Mar 16
6. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. Catimel G et al. Ann Oncol. 1994;5(6):533.
7. Docetaxel in head and neck cancer: a review. Colevas AD, Posner MR. Am J Clin Oncol. 1998;21(5):482.
8. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). Forastiere AA et al. Cancer. 1998;82(11):2270.
9. Weekly paclitaxel in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. Tahara M et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Sep;68(3):769-76.
10. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. Grau JJ et al. Acta Otolaryngol. 2009 Nov;129(11):1294-9.
11. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. Vermorken JB et al. J Clin Oncol. 2007;25(16):2171.