

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – NIVOLUMAB

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5655865	Opdivo	Concentrado para solução para perfusão, doseado a 10 mg/ml, frasco de 4 ml	Bristol-Myers Squibb Pharma
5655873		Concentrado para solução para perfusão, doseado a 10 mg/ml, frasco de 10 ml	EEIG

Data de indeferimento: 21/02/2019

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

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

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - OPDIVO em associação com ipilimumab é indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o Infomed.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Após análise da evidência submetida, considerou-se que não foram presentes estudos adequados para a avaliação do benefício adicional de nivolumab em associação com ipilimumab no tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos.

Deste modo, por força do disposto no artigo 25.º, n.º 11 e 12, e 26.º, n.º 2 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, este medicamento não pode ser adquirido pelos hospitais do SNS, constituindo a decisão fundamento para a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no incumprimento dos critérios definidos no n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de Junho na sua redação atual, foi comunicada ao requerente, às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e Administrações Regionais da Saúde, ao abrigo do disposto nos números 1 e 3 do artigo 14.º da Portaria 195-A/2015 de 30 de junho, com as alterações introduzidas pela Portaria, n.º 270/2017, de 12 de setembro.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

**Propriedades
farmacológicas**

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.

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. Para informação

	adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed .																		
Comparador selecionado	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Subpopulação</th> <th>Intervenção</th> <th>Comparador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.1. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT não tratado (1ª linha)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab 240mg cada 2 semanas Pembrolizumab 2mg/kg q21d </td> </tr> <tr> <td>1.2. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado apenas com quimioterapia</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Ipilimumab 3mg/kg q21d, 4 tratamentos </td> </tr> <tr> <td>1.3. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado com ipilimumab</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Dacarbazina (850mg/m² EV, q21d) Temozolomida (200mg/m²/d PO, durante 5 dias, q28d) Paclitaxel (175-200mg/m² EV, q21d ou 80mg/m² semanal) Carboplatina (AUC 5 EV) + Paclitaxel (175mg/m² EV) q21d </td> </tr> <tr> <td>1.4. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF mutado não tratado (1ª linha)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenib (150mg 2id) + Trametinib (2mg 1id) Vemurafenib (960mg 2id D1-28 q28d) + Cobimetinib (60mg 1id D1-21 q28d) </td> </tr> <tr> <td>1.5. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF mutado previamente tratado inibidor BRAF ou BRAF/MEK</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Ipilimumab 3mg/kg q21d, 4 tratamentos </td> </tr> </tbody> </table>	Subpopulação	Intervenção	Comparador	1.1. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT não tratado (1ª linha)	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab 	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab 240mg cada 2 semanas Pembrolizumab 2mg/kg q21d 	1.2. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado apenas com quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab 	<ul style="list-style-type: none"> Ipilimumab 3mg/kg q21d, 4 tratamentos 	1.3. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado com ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab 	<ul style="list-style-type: none"> Dacarbazina (850mg/m² EV, q21d) Temozolomida (200mg/m²/d PO, durante 5 dias, q28d) Paclitaxel (175-200mg/m² EV, q21d ou 80mg/m² semanal) Carboplatina (AUC 5 EV) + Paclitaxel (175mg/m² EV) q21d 	1.4. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF mutado não tratado (1ª linha)	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab 	<ul style="list-style-type: none"> Dabrafenib (150mg 2id) + Trametinib (2mg 1id) Vemurafenib (960mg 2id D1-28 q28d) + Cobimetinib (60mg 1id D1-21 q28d) 	1.5. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF mutado previamente tratado inibidor BRAF ou BRAF/MEK	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab 	<ul style="list-style-type: none"> Ipilimumab 3mg/kg q21d, 4 tratamentos
	Subpopulação	Intervenção	Comparador																
	1.1. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT não tratado (1ª linha)	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab 	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab 240mg cada 2 semanas Pembrolizumab 2mg/kg q21d 																
	1.2. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado apenas com quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab 	<ul style="list-style-type: none"> Ipilimumab 3mg/kg q21d, 4 tratamentos 																
	1.3. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado com ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab 	<ul style="list-style-type: none"> Dacarbazina (850mg/m² EV, q21d) Temozolomida (200mg/m²/d PO, durante 5 dias, q28d) Paclitaxel (175-200mg/m² EV, q21d ou 80mg/m² semanal) Carboplatina (AUC 5 EV) + Paclitaxel (175mg/m² EV) q21d 																
	1.4. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF mutado não tratado (1ª linha)	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab 	<ul style="list-style-type: none"> Dabrafenib (150mg 2id) + Trametinib (2mg 1id) Vemurafenib (960mg 2id D1-28 q28d) + Cobimetinib (60mg 1id D1-21 q28d) 																
1.5. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF mutado previamente tratado inibidor BRAF ou BRAF/MEK	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab 	<ul style="list-style-type: none"> Ipilimumab 3mg/kg q21d, 4 tratamentos 																	
Valor terapêutico acrescentado	Após análise da evidência submetida, considerou-se que não foram presentes estudos adequados para a avaliação do benefício adicional de nivolumab em																		

associação com ipilimumab no tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos.

A empresa submeteu os seguintes estudos a avaliação:

- Estudo CheckMate 069 – Estudo de fase 2, que incluiu 142 doentes adultos com melanoma avançado, não previamente tratados, com doentes BRAF WT, que compara o nivolumab + ipilimumab com o ipilimumab.
Este estudo não é adequado pois a associação nivolumab + ipilimumab não é comparado com o nivolumab ou o pembrolizumab (comparadores selecionados pelo INFARMED).
- Estudo CheckMate 067 – Estudo de fase 3, que incluiu 945 doentes adultos com melanoma avançado, não previamente tratados, sendo incluídos doentes BRAF WT e BRAF mutados, que compara o nivolumab + ipilimumab com o ipilimumab e o nivolumab.
Este estudo não é adequado para a subpopulação 1, uma vez que não existem dados comparativos individualizados a comparar o nivolumab + ipilimumab com o nivolumab na população BRAF WT. No estudo existem dados individualizados para a população BRAF WT mas apenas a comparar o nivolumab com o ipilimumab e a comparar o nivolumab + ipilimumab com o ipilimumab.
- Estudo de Zhao et al – Estudo de avaliação farmacocinética, não adequado para esta avaliação.
- Estudo CA209-004 – Estudo de Fase 1 de braço único, não comparativo.
- Meta análise de Hao et al – Meta análise que incluiu todos os estudos randomizados que comparam o nivolumab ou o pembrolizumab com a quimioterapia ou ipilimumab em doentes adultos com melanoma cutâneo avançado.
Esta meta análise não avaliou os dados de forma comparativa para os subgrupos definidos nesta avaliação.
- Meta Análise em rede de Sabater et al – Meta análise em rede a comparar o nivolumab + ipilimumab com as várias opções terapêuticas existentes, para doentes com melanoma avançado em 1ª linha.

Esta meta análise não é adequada pois não permite a avaliação dos doentes consoante são BRAF WT ou BRAF mutado. Refira-se também que não são apresentados resultados comparativos de segurança.

A empresa apresentou ainda uma meta-análise em rede que incluiu as terapêuticas BRAF/MEK direccionadas. Os ensaios que avaliaram a efetividade de cada terapêutica (COMBI-d, COMBI-v, coBRIM, BREAK-3, and BRIM-3) incluíram 100% de doentes BRAF mutados. Contudo, o ensaio que incluiu os inibidores de PD1 (CheckMate 067) continha uma mistura de doentes (de acordo com o estado BRAF), em que a maioria dos doentes (mais propriamente 68%) não tinha mutação BRAF. Este facto aumenta consideravelmente a incerteza sobre a magnitude do efeito na população de interesse, e reduz marcadamente a confiança nas estimativas de efeito de tratamento.

Assim, a meta-análise em rede poderia ser relevante para avaliar o benefício adicional da combinação nivolumab-ipilimumab na sub-população 1. Contudo, embora de forma menos marcada, levanta-se o mesmo problema do facto da população incluída no estudo CheckMate 067 não corresponde à sub-população 1: a população deste estudo, apresenta mutação BRAF em 32% dos doentes, não sendo por isso uma população com melanoma BRAF wild type.

Assim, considerou-se que os resultados do efeito dos tratamentos apresentavam elevado grau de incerteza pelo que se considerou não haver demonstração de benefício adicional de nivolumab em combinação com ipilimumab nas populações de interesse, por não ter sido possível comparar com nenhum dos comparadores seleccionados para a presente avaliação.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA: Não aplicável.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Relatório de VTA do nivolumab + ipilimumab no tratamento do melanoma avançado submetido pela empresa.
2. Hodi, F. S., J. Chesney, A. C. Pavlick, C. Robert, K. F. Grossmann, D. F. McDermott, M. A. Postow (2016). "Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial." Lancet Oncol 17 (11): 1558-1568
3. Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J. J. Grob, C. L. Cowey, C. D. Lao, J. D. Wolchok (2015). "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma." N Engl J Med 373 (1): 23-34

-
4. Zhao X et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240 mg flat dose relative to a 3mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Annals of Oncology* 2017; 28: 2002-2008
 5. Margaret K, et al. Nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced melanoma: Updated Survival, Response, and Safety Data in a Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol* 2018; 36(4): 391-398
 6. Hao C, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma. *Medicine* 2017; 96: 26
 7. Sabater J. NMA of nivolumab + ipilimumab regimen relative to competing interventions for advanced melanoma.