

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

OPDIVO (NIVOLUMAB)

Tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimiorradioterapia neoadjuvante

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

29/02/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/02/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Nivolumab

Nome do medicamento: Opdivo

Apresentações:

Opdivo – 1 Unidade, Concentrado para solução para perfusão, 10 mg/ml, registo n.º 5655873

Titular da AIM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: nivolumab em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimioradioterapia neoadjuvante prévia

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Opdivo (Nivolumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público no tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimioradioterapia neoadjuvante prévia.

Face a melhores cuidados de suporte, nivolumab em monoterapia apresenta valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável no tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimioradioterapia neoadjuvante prévia.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Opdivo (nivolumab), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Cancro do esófago e da junção gastro Eeofágica tem demonstrado um aumento considerável de incidência ao longo das últimas décadas. A maioria dos doentes com este tipo de tumor possuem doença em estado avançado à altura do diagnóstico, reflectindo o seu rápido crescimento e a grande capacidade de metastização.

O cancro do esófago é um dos mais letais em todo o mundo, sendo o 8º cancro mais comum em todo o mundo e representando a 6ª causa de morte por cancro. O risco ao longo da vida desta neoplasia é de 0,8 % para os homens e 0,3% para as mulheres. A idade média ao diagnóstico é de 67 anos.

O cancro do esófago apresenta uma alta taxa de incidência em países como a China, Japão, Singapura e Porto Rico.

Os indivíduos de etnia africana possuem uma maior incidência deste cancro comparativamente com outras etnias. As áreas de elevada prevalência incluem a Ásia, sul e este do continente africano e o norte de França.

Mais de 90% das neoplasias do esófago são adenocarcinomas ou carcinoma de células escamosas. Os restantes 10% são representados por outros carcinomas, melanomas, leiomiossarcomas, tumores carcinóides e linfomas.

Em Portugal, em 2018, de acordo com dados do RON, foram diagnosticados 463 casos em doentes do sexo masculino e 73 em doentes do sexo feminino.

O carcinoma pavimentoso, pavimento-celular, epidermóide, espinocelular ou escamoso, em que as células têm origem no epitélio estratificado, é mais frequente nas partes anatómicas cervical e torácica; o adenocarcinoma, tem origem nas células do epitélio de uma camada glandular da parte abdominal do esófago, junto ao estômago.

O mais frequente é o carcinoma pavimento-celular embora o adenocarcinoma tenha vindo a aumentar significativamente, principalmente em casos de esófago de Barrett, quando há crescimento anormal de células do tipo gástrico para dentro do esófago. Nas sociedades ocidentais o adenocarcinoma superou o carcinoma de células escamosas como o tipo histológico mais prevalente, facto principalmente relacionado com a elevada prevalência da doença de Refluxo Gastro-Esofágico, a qual é um importante fator de risco para o desenvolvimento de esófago de Barrett e, consequentemente, para o desenvolvimento de adenocarcinoma do esófago.

A incidência de cancro do esófago aumenta com a idade, sendo que em média, o adenocarcinoma atinge preferencialmente a faixa etária dos 50 aos 60 anos, em média 10 anos mais cedo do que o carcinoma pavimento-celular.

No mundo ocidental, a incidência por sexo é também diferente entre os dois tipos de cancro do esófago, sendo que o carcinoma pavimento-celular é 3 a 4 vezes mais frequente no sexo masculino enquanto no adenocarcinoma a incidência é ainda mais destacada, sendo cerca de 6 a 8 vezes mais frequente nos homens.

Esta neoplasia está associada ao alto consumo de bebidas alcoólicas e de produtos derivados do tabaco (tabagismo). Outras condições que podem ser predisponentes para a maior incidência deste tumor são a tílose (hiperceratose nas palmas das mãos e na planta dos pés), a acalasia, o esôfago de Barrett, lesões cáusticas no esôfago, síndrome de Plummer-Vinson (deficiência de ferro).

Para prevenir o cancro do esófago é importante a adoção de uma dieta rica em frutas e legumes, e evitar o consumo frequente de bebidas quentes, alimentos defumados, bebidas alcoólicas e produtos derivados do tabaco.

Estes dois tipos de cancro do esófago são diagnosticados e tratados de forma similar. O diagnóstico é feito através da endoscopia digestiva, de estudos citológicos e de métodos com colorações especiais (azul de toluidina e lugol) para que seja possível se fazer o diagnóstico precoce. Na presença de disfagia para alimentos sólidos é necessária a realização de um estudo radiológico contrastado, e também de uma endoscopia com biópsia ou citologia para confirmação. A extensão da doença é muito importante em função do prognóstico, já que esta doença tem uma agressividade biológica por o esófago não ter serosa.

A grande maioria dos adenocarcinomas do esófago são encontrados no terço distal, com atingimento frequente da junção gastro-esofágica e a principal queixa clínica que os doentes apresentam é disfagia progressiva.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

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 das células T, incluindo respostas antitumorais, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2.

A dose recomendada de nivolumab é de 240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas

Não existem alternativas terapêuticas à monoterapia para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimiorradioterapia neoadjuvante prévia.

Adequação das apresentações à posologia

Não se aplica.

Número de doentes

A informação mais recente disponível provém da base de dados *Globocan*, segundo a qual se estimam terem sido diagnosticados em Portugal, no ano de 2020, 683 novos casos de CE. Para caracterizar o CE/CEJG por estadió, considerou-se relevante um estudo observacional retrospectivo (*Then et al., 2020*). De acordo com esta fonte, dos 32.767 doentes com CE para os quais existiam dados relativos ao estadió, 43,4% (n=14.233) apresentavam doença em estadió II/III ao diagnóstico. Aplicando esta proporção, estima-se a existência de 509 novos doentes com CE/CJGE em estadió II/III em Portugal Continental. Posteriormente, é necessário ter em consideração a proporção de doentes que efetuam tratamento neoadjuvante com quimiorradioterapia e cirurgia de resseção, recorrendo para isso à informação apresentada no estudo conduzido por *Singh et al. (2021)*, que indica que 31,5% dos doentes identificados efetuaram tratamento neoadjuvante com quimiorradioterapia, seguido de cirurgia. De acordo com o estudo de *Singh et al. (2021)*, do conjunto de doentes submetidos a cirurgia, 70,7% resultaram numa resseção completa, dos quais 62,1% apresentavam doença patológica residual. Estima-se que, por ano e em Portugal, existam 70 novos doentes com CE/CEJG, com estadió II/III ao diagnóstico, que efetuam quimiorradioterapia neoadjuvante e cirurgia de resseção, e que apresentam doença patológica residual.

1º Ano: 61433 diagnósticos, 0,6% de multirresistência = 369 doentes

2º Ano: 369 + 369 - (24% taxa de mortalidade) = 561 doentes

Horizonte temporal

Considera-se 12 meses como o intervalo mínimo para avaliação das consequências do medicamento.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Foi analisado o benefício adicional do nivolumab na indicação “em monoterapia no tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimioradioterapia neoadjuvante prévia”.

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação
1	tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimioradioterapia neoadjuvante prévia.	nivolumab	Melhor terapêutica de suporte	Sem alternativas participadas

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de nivolumab para esta indicação corresponde a 240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas, durante as primeiras 16 semanas, seguido de 480 mg a cada 4 semanas até ao término do tratamento. A administração deste fármaco é efetuada por perfusão intravenosa, durante um período de 30 minutos. O tratamento deverá ser administrado enquanto se observar benefício clínico ou até intolerância por parte do doente, podendo ser prolongado até um período máximo de 12 meses.
	Medicamento comparador	NA

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Nivolumab é administrado em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e exige a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo. Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07 Aprova o Regulamento e as Tabelas de Preços das Instituições e Serviços Integrados no Serviço Nacional de Saúde
	Medicamento comparador	NA

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela II. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de doença	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Medidas de Segurança		
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- **Estudo CheckMate 577^{7,8}:** ensaio clínico multicêntrico de fase III, aleatorizado com dupla ocultação, desenhado para avaliar a eficácia e a segurança de nivolumab no tratamento adjuvante de doentes com cancro do esófago/cancro da junção gastro-esofágica (CE/CJGE), com doença patológica residual após quimioradioterapia neoadjuvante e cirurgia com resseção completa R0.

Estudos excluídos na avaliação:

- Nenhum.

Estudos incluídos na avaliação:

Estudo CheckMate 577^{7,8}

Desenho do estudo

O estudo CheckMate 577 é um ensaio clínico multicêntrico de fase III, aleatorizado e duplamente ocultado, desenhado para avaliar a eficácia e a segurança de nivolumab no tratamento adjuvante de doentes com cancro do esófago/cancro da junção gastro-esofágica (CE/CJGE), com doença patológica residual após quimioradioterapia neoadjuvante e cirurgia com resseção completa R0.

Figure 3.1-1: Study Design Schematic

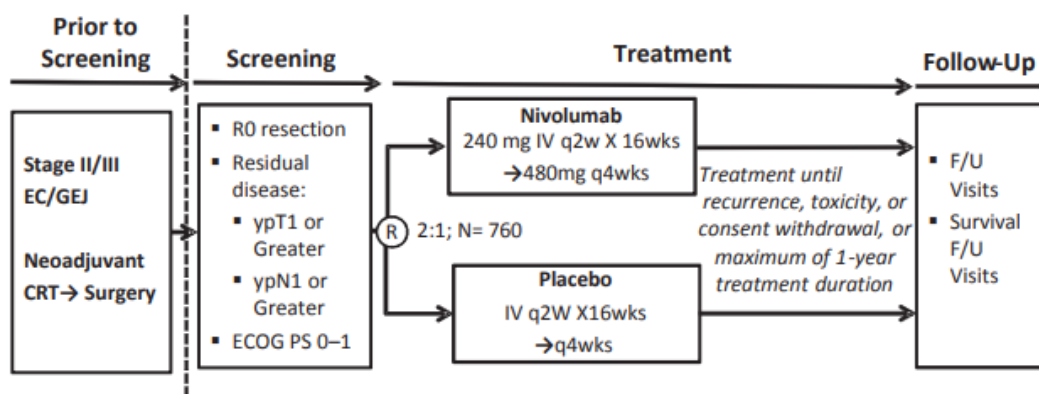


Figura.1 Desenho do estudo. Fonte: Primary Clinical Study Report CA209577

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo doentes com:

- idade ≥ 18 anos;
- diagnóstico inicial de CE ou CJGE em estadio II ou III (de acordo com a 7ª edição da classificação TNM da AJCC), como histologia predominante confirmada de CCS ou adenocarcinoma;
- realização de quimioradioterapia neoadjuvante com agentes à base de platino e cirurgia de resseção, tendo esta última sido efetuada necessariamente num período compreendido entre 4-16 semanas anteriores à data de aleatorização no estudo;
- a resseção deverá ter sido completa (R0), levando a que os doentes fossem classificados cirurgicamente como livres de doença, com margens negativas nos tumores extraídos, definidos como ausência de massa tumoral no espaço de 1 mm das margens de resseção proximais, distais e circunferenciais;
- estado livre de doença documentado através de exame físico completo e estudo imagiológico através de CT/MRI toraco-abdominal nas 4 semanas anteriores à aleatorização;
- presença de doença patológica residual confirmada pelo investigador, definido como um estadio mínimo de ypT1 ou ypN1 na análise patológica dos tumores extraídos;
- pontuação do estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 ou 1.

Os critérios de exclusão foram:

- CE localizado na zona cervical;
- doença autoimune ativa, suspeita ou historial da mesma, com exceção das situações pré-especificadas em protocolo;
- condição clínica que levou à necessidade de tratamento com corticosteroides (> 10 mg diários de prednisolona ou equivalente) ou outros fármacos imunossuppressores nos 14 dias anteriores à aleatorização;
- tratamento prévio com agentes antagonistas dirigidos ao PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137 ou CTLA-4.

Aleatorização e ocultação

A aleatorização foi efetuada na proporção de 2:1 para um dos seguintes braços, respetivamente, nivolumab administrado por perfusão IV (30 minutos), 240 mg, a cada 2 semanas durante 16 semanas, seguido de 480 mg a cada 4 semanas ou placebo, administrado por perfusão IV (30 minutos), seguindo o mesmo esquema posológico do nivolumab.

A aleatorização foi estratificada de acordo com a expressão de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$, indeterminado ou não-avaliável), estado patológico ganglionar ($\geq$ ypN1 vs. ypN0) e histologia (carcinoma de células escamosas (CCS) vs. adenocarcinoma).

A aleatorização foi realizada através de um sistema de *Interactive Web Response System* (IWRS) para assegurar a ocultação da aleatorização.

Os clínicos e doentes e investigadores envolvidos no estudo estavam ocultados em relação aos braços de tratamento.

Não é claro se os avaliadores de resultados estavam ocultados.

Outcomes

O *endpoint* primário do estudo foi a avaliação da eficácia de nivolumab comparativamente a placebo através do *outcome* de sobrevivência livre de doença (*Disease-free survival*, DFS) (de acordo com o investigador).

Os objetivos secundários foram a avaliação das mesmas intervenções pelo *outcome* de sobrevivência global (SG) e as suas respetivas taxas a 1, 2 e 3 anos.

Os objetivos exploratórios consistiram na avaliação da sobrevivência livre de doença metastática (DFS metastática - *Distant metastasis-free survival*, DMFS) e do impacto das intervenções na qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) dos doentes avaliada com recurso às ferramentas de auto-reporte *Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal* (FACT-E) e a sua *Esophageal Cancer Subscale* (ECS), bem como pelo *European Quality of Life Scale, 5 Dimensions, 3 Levels* (EQ-5D-3L).

A avaliação da segurança foi efetuada com base na análise de diversas variáveis, incluindo a incidência de eventos adversos (EA), classificados por grau de intensidade de acordo com a classificação *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE) *version 4.0*.

Procedimentos

Os doentes foram alocados na proporção de 2:1 para um dos seguintes braços, respetivamente, nivolumab administrado por perfusão IV (30 minutos), 240 mg, a cada 2 semanas durante 16 semanas, seguido de 480 mg a cada 4 semanas ou placebo, administrado por perfusão IV (30 minutos), seguindo o mesmo esquema posológico do nivolumab.

A avaliação da eficácia teve por base a avaliação de recidivas por meio imagiológico (CT ou MRI), efetuado à data da *baseline* e a cada 12 semanas do primeiro e segundo ano, com tolerâncias de ± 7 dias e ± 14 dias, respetivamente.

A calendarização das avaliações seguiu os padrões locais, com uma avaliação mínima a cada 6-12 meses durante o período compreendido entre o 3º e o 5º ano (inclusive).

Análise estatística

O tamanho da amostra necessário para a realização do estudo foi calculado tendo em consideração a comparação do *outcome* primário de DFS entre os braços de tratamento, estimando-se a necessidade de recrutar um total de 760 doentes.

Foi planeada a realização de uma análise interina da DFS quando ocorressem 85% dos eventos de DFS necessários para a análise final, a qual seria realizada posteriormente após observação de 440 eventos, permitindo atingir um poder estatístico de 91% para detetar um *Hazard ratio* (HR) pressuposto de 0,72, com um valor bilateral de *alfa* de 0,05.

Para a SG, foram planeadas duas análises interinas: a primeira à data da análise interina da DFS e a segunda à data da análise final da DFS, nas quais foi estimada a ocorrência de, respetivamente, 65% (n=299) e 80% (n=368) do total de eventos de SG necessários para a análise final deste *outcome*. A análise final, cuja realização foi planeada quando se observassem 460 eventos, terá um poder estatístico de aproximadamente 90% para detetar um HR pressuposto de 0,73, com um valor *alfa* bilateral de 0,05.

A análise de SG seria efetuada após demonstração de superioridade do fármaco em estudo no *outcome* de DFS, recorrendo a uma função *Lan-DeMets alpha spending* com um limite *O'Brien-Fleming*.

A análise de eficácia foi efetuada na população *Intent-to-treat* (ITT) que inclui todos os doentes aleatorizados.

A comparação de cada um dos *outcomes* de sobrevivência (DFS e SG) entre os braços de tratamento foi efetuada recorrendo a um teste log rank estratificado com base nos fatores usados na aleatorização dos doentes (por IWRS), estimando-se os respetivos HR através de um modelo de Cox estratificado. Para cada um dos braços, os resultados foram estimados e representados através da metodologia de *Kaplan-Meier* e os intervalos de confiança (IC) a 95% das medianas calculadas com base numa transformação *log-log*, sendo apresentadas taxas estimadas para determinados pontos temporais fixos.

Resultados

Uma vez que a análise interina da DFS alcançou significância estatística de acordo com os critérios pré-especificados, sendo observados 90% do total de eventos planeados, esta análise foi considerada com

sendo a análise final. Na mesma data, os dados referentes ao *outcome* de SG foram considerados imaturos (observando-se 49,6% de eventos de SG, um valor inferior aos 65% planeados) e o limite pré-especificado de significância estatística não foi atingido, pelo que se decidiu pelo prolongamento da ocultação destes dados até à data da análise interina seguinte. A análise primária, foi realizada à data de cutoff de 03 de julho de 2020 com um tempo de seguimento mediano de 24,4 meses. Com o intuito de recolher dados com maior maturidade, foi efetuada uma análise *ad hoc* referente ao *outcome* de DFS e à incidência de EA. Esta análise foi realizada à data de cutoff de 18 de fevereiro de 2021 e compreendeu um tempo de seguimento mediano de 32,2 meses.

Table 2: Subject Disposition - All Enrolled, Randomized, and Treated Subjects

	Nivolumab	Placebo	Total
SUBJECTS ENROLLED			1085
SUBJECTS RANDOMIZED	532	262	794
SUBJECTS TREATED (%) (A)	532 (100.0)	260 (99.2)	792 (99.7)
SUBJECTS NOT TREATED (%) (A)	0	2 (0.8)	2 (0.3)
REASON FOR NOT BEING TREATED (%) (A)			
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	1 (0.4)	1 (0.1)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	1 (0.4)	1 (0.1)
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%) (B)	31 (5.8)	19 (7.3)	50 (6.3)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%) (B)	501 (94.2)	241 (92.7)	742 (93.7)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%) (B)			
COMPLETED TREATMENT	229 (43.0)	99 (38.1)	328 (41.4)
DISEASE RECURRENCE	149 (28.0)	113 (43.5)	262 (33.1)
STUDY DRUG TOXICITY	57 (10.7)	8 (3.1)	65 (8.2)
DEATH	1 (0.2)	0	1 (0.1)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	15 (2.8)	9 (3.5)	24 (3.0)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	30 (5.6)	5 (1.9)	35 (4.4)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	12 (2.3)	4 (1.5)	16 (2.0)
LOST TO FOLLOW-UP	0	1 (0.4)	1 (0.1)
POOR/NON-COMPLIANCE	1 (0.2)	0	1 (0.1)
OTHER	7 (1.3)	2 (0.8)	9 (1.1)
CONTINUING IN THE STUDY (C) (D)	507 (95.3)	248 (95.4)	755 (95.3)
NOT CONTINUING IN THE STUDY (C)	25 (4.7)	12 (4.6)	37 (4.7)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE STUDY			
DEATH	8 (1.5)	4 (1.5)	12 (1.5)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	13 (2.4)	5 (1.9)	18 (2.3)
LOST TO FOLLOW-UP	3 (0.6)	2 (0.8)	5 (0.6)
OTHER	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)

(A) Percentages based on subjects randomized

(B) Percentages based on subjects that were treated

(C) Subject status at end of treatment

(D) Includes subjects still on treatment and subjects off treatment continuing in the follow-up period

Figura.2 Disposição dos doentes no estudo. Fonte: Primary Clinical Study Report CA209577

À data da análise primária, a proporção de doentes que tinha descontinuado o tratamento era similar entre braços de tratamento (94,2% no braço nivolumab e 92,7% no braço placebo). Os motivos mais comuns para descontinuação foram o término do período de tratamento no braço nivolumab e a ocorrência de progressão da doença no braço placebo, ambos observados em aproximadamente 43% dos doentes em cada braço e uma porção marginal e similar de doentes no braço nivolumab e placebo continuava em período de tratamento (5,8% e 7,3%, respetivamente).

As características clínico-demográficas dos doentes recrutados foram, de uma forma geral, equilibradas e similares entre os braços de tratamento do estudo, sendo a maioria dos doentes de sexo masculino e de raça caucasiana, com uma idade mediana a variar entre os 61 e 62 anos. Relativamente às características clínicas, mais de metade dos doentes em ambos os braços de tratamento, apresentava uma pontuação ECOG 1 (58% no braço nivolumab e 60% no braço placebo), com os restantes a apresentar uma pontuação ECOG 0. À data do diagnóstico, a maioria dos doentes nos braços nivolumab e placebo tinham doença em estadio III (66% vs. 62%, respetivamente), em termos de localização anatómica, verificou-se uma proporção ligeiramente superior de CE (60% vs. 59%, respetivamente) face ao CJGE (40% vs. 41%, respetivamente).

No que respeita às características histológicas, mais de dois terços dos doentes de ambos os braços apresentavam adenocarcinoma (71% em ambos os braços), com os restantes a corresponderem a histologia de CCS. Adicionalmente, a nível molecular, apenas 17% dos doentes no braço nivolumab e 15% no braço placebo apresentavam uma expressão de PD-L1 $\geq 1\%$, com a maioria dos doentes a apresentar uma expressão inferior ou indeterminada desse marcador.

Considerando o estadiamento patológico neoadjuvante da doença à entrada no estudo, no qual apenas foram elegíveis os doentes com doença residual, as distribuições de doentes pelas diversas categorias foram similares entre braços de tratamento, sendo a maior diferença correspondente a 3%. O estadiamento tumoral mais comum dizia respeito ao ypT3 ou ypT4 (56% no braço nivolumab e 53% no braço placebo) e a maioria dos doentes apresentavam um estadio ganglionar positivo $\geq$ ypN1 (57% no braço nivolumab e 58% no braço placebo).

Tabela.1 Características clínicas e demográficas dos doentes no estudo. Fonte: Primary Clinical Study Report CA209577

Table 3: Demographic Characteristics Summary - All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 262	Total N = 794
AGE (YEARS)			
N	532	262	794
MEAN	60.8	59.9	60.5
MEDIAN	62.0	61.0	62.0
MIN , MAX	26 , 82	26 , 86	26 , 86
Q1 , Q3	55.0 , 67.0	54.0 , 66.0	55.0 , 67.0
SD	9.2	10.1	9.5
AGE CATEGORIZATION 1 (%)			
< 65	333 (62.6)	174 (66.4)	507 (63.9)
>= 65 AND < 75	175 (32.9)	70 (26.7)	245 (30.9)
>= 75 AND < 85	24 (4.5)	17 (6.5)	41 (5.2)
>= 85	0	1 (0.4)	1 (0.1)
AGE CATEGORIZATION 2 (%)			
< 65	333 (62.6)	174 (66.4)	507 (63.9)
>= 65	199 (37.4)	88 (33.6)	287 (36.1)
AGE CATEGORIZATION 3 (%)			
< 75	508 (95.5)	244 (93.1)	752 (94.7)
>= 75	24 (4.5)	18 (6.9)	42 (5.3)
SEX (%)			
MALE	449 (84.4)	222 (84.7)	671 (84.5)
FEMALE	83 (15.6)	40 (15.3)	123 (15.5)
RACE (%)			
WHITE	432 (81.2)	216 (82.4)	648 (81.6)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	7 (1.3)	2 (0.8)	9 (1.1)
ASIAN	83 (15.6)	34 (13.0)	117 (14.7)
ASIAN INDIAN	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
CHINESE	21 (3.9)	13 (5.0)	34 (4.3)
JAPANESE	50 (9.4)	13 (5.0)	63 (7.9)
ASIAN OTHER	11 (2.1)	7 (2.7)	18 (2.3)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	2 (0.8)	2 (0.3)
OTHER	10 (1.9)	7 (2.7)	17 (2.1)
NOT REPORTED	0	1 (0.4)	1 (0.1)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	33 (6.2)	11 (4.2)	44 (5.5)
NOT HISPANIC OR LATINO	268 (50.4)	144 (55.0)	412 (51.9)
NOT REPORTED	231 (43.4)	107 (40.8)	338 (42.6)
COUNTRY BY GEOGRAPHIC REGION (%)			
US/CANADA	167 (31.4)	88 (33.6)	255 (32.1)
CANADA	21 (3.9)	16 (6.1)	37 (4.7)
UNITED STATES OF AMERICA	146 (27.4)	72 (27.5)	218 (27.5)
EUROPE	202 (38.0)	101 (38.5)	303 (38.2)
BELGIUM	26 (4.9)	12 (4.6)	38 (4.8)
CZECHIA	3 (0.6)	5 (1.9)	8 (1.0)
DENMARK	3 (0.6)	3 (1.1)	6 (0.8)
FRANCE	39 (7.3)	21 (8.0)	60 (7.6)
GERMANY	33 (6.2)	21 (8.0)	54 (6.8)
HUNGARY	2 (0.4)	0	2 (0.3)
IRELAND	6 (1.1)	3 (1.1)	9 (1.1)
NETHERLANDS	16 (3.0)	5 (1.9)	21 (2.6)
POLAND	35 (6.6)	15 (5.7)	50 (6.3)
ROMANIA	10 (1.9)	5 (1.9)	15 (1.9)
RUSSIAN FEDERATION	9 (1.7)	6 (2.3)	15 (1.9)
SPAIN	12 (2.3)	3 (1.1)	15 (1.9)
SWITZERLAND	3 (0.6)	2 (0.8)	5 (0.6)
UNITED KINGDOM	5 (0.9)	0	5 (0.6)
ASIA	77 (14.5)	29 (11.1)	106 (13.4)
CHINA	16 (3.0)	7 (2.7)	23 (2.9)
HONG KONG	1 (0.2)	0	1 (0.1)
JAPAN	50 (9.4)	13 (5.0)	63 (7.9)
REPUBLIC OF KOREA	6 (1.1)	4 (1.5)	10 (1.3)
SINGAPORE	1 (0.2)	0	1 (0.1)
TAIWAN	3 (0.6)	5 (1.9)	8 (1.0)
ROW	86 (16.2)	44 (16.8)	130 (16.4)
ARGENTINA	25 (4.7)	10 (3.8)	35 (4.4)
AUSTRALIA	23 (4.3)	15 (5.7)	38 (4.8)
BRAZIL	22 (4.1)	11 (4.2)	33 (4.2)
ISRAEL	7 (1.3)	5 (1.9)	12 (1.5)
MEXICO	6 (1.1)	2 (0.8)	8 (1.0)
TURKEY	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.5)

Abbreviations: MAX = maximum, MIN = minimum, Q1 = quartile 1, Q3 = quartile 3, ROW = rest of world, SD = standard deviation, US = United States

Table 4: Baseline Characteristics Summary - All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab N = 532	Placebo N = 262	Total N = 794
BASELINE WEIGHT			
N	532	262	794
MEAN	71.66	73.70	72.33
MEDIAN	70.90	73.60	71.25
MIN - MAX	34.5 - 118.9	32.0 - 129.0	32.0 - 129.0
Q1 - Q3	59.20 - 82.20	62.40 - 85.30	60.00 - 83.00
SD	16.42	17.12	16.67
SMOKING STATUS			
CURRENT/FORMER	378 (71.1)	183 (69.8)	561 (70.7)
ELECTRONIC CIGARETTES	8 (1.5)	1 (0.4)	9 (1.1)
NEVER SMOKED	148 (27.8)	76 (29.0)	224 (28.2)
UNKNOWN	6 (1.1)	3 (1.1)	9 (1.1)
BASELINE ECOG PS			
0	308 (57.9)	156 (59.5)	464 (58.4)
1	224 (42.1)	106 (40.5)	330 (41.6)
DISEASE AT INITIAL DIAGNOSIS			
EC	320 (60.2)	155 (59.2)	475 (59.8)
GEJ CANCER	212 (39.8)	107 (40.8)	319 (40.2)
DISEASE STAGE AT INITIAL DIAGNOSIS			
STAGE I	0	0	0
STAGE II	179 (33.6)	99 (37.8)	278 (35.0)
STAGE III	351 (66.0)	163 (62.2)	514 (64.7)
STAGE IV	0	0	0
NOT REPORTED	2 (0.4)	0	2 (0.3)
DISEASE AT STUDY ENTRY			
EC	311 (58.5)	151 (57.6)	462 (58.2)
LOWER THIRD	202 (38.0)	96 (36.6)	298 (37.5)
MIDDLE THIRD	82 (15.4)	46 (17.6)	128 (16.1)
UPPER THIRD	27 (5.1)	9 (3.4)	36 (4.5)
GEJ CANCER	221 (41.5)	111 (42.4)	332 (41.8)
TYPE I	91 (17.1)	49 (18.7)	140 (17.6)
TYPE II	99 (18.6)	46 (17.6)	145 (18.3)
TYPE III	26 (4.9)	14 (5.3)	40 (5.0)
NOT REPORTED	5 (0.9)	2 (0.8)	7 (0.9)
HISTOLOGY (CRF)			
ADENOCARCINOMA	376 (70.7)	187 (71.4)	563 (70.9)
SQUAMOUS CELL CARCINOMA	155 (29.1)	75 (28.6)	230 (29.0)
OTHER	1 (0.2)	0	1 (0.1)

HISTOLOGICAL GRADE (CRF)			
G1	70 (13.2)	26 (9.9)	96 (12.1)
G2	232 (43.6)	110 (42.0)	342 (43.1)
G3	163 (30.6)	88 (33.6)	251 (31.6)
G4	2 (0.4)	0	2 (0.3)
GX	65 (12.2)	36 (13.7)	101 (12.7)
NOT REPORTED	0	2 (0.8)	2 (0.3)
PATHOLOGIC TN CLASSIFICATION AT STUDY ENTRY (CRF): TUMOR			
YPT0	31 (5.8)	16 (6.1)	47 (5.9)
YPT1	83 (15.6)	33 (12.6)	116 (14.6)
YPT2	119 (22.4)	73 (27.9)	192 (24.2)
YPT3	286 (53.8)	138 (52.7)	424 (53.4)
YPT4	10 (1.9)	2 (0.8)	12 (1.5)
UNKNOWN	3 (0.6)	0	3 (0.4)
PATHOLOGIC TN CLASSIFICATION AT STUDY ENTRY (CRF): NODES			
YPN0	227 (42.7)	109 (41.6)	336 (42.3)
YPN1	186 (35.0)	87 (33.2)	273 (34.4)
YPN2	94 (17.7)	49 (18.7)	143 (18.0)
YPN3	25 (4.7)	16 (6.1)	41 (5.2)
UNKNOWN	0	1 (0.4)	1 (0.1)
TIME FROM COMPLETE RESECTION TO RANDOMIZATION			
< 4 WEEKS	5 (0.9)	4 (1.5)	9 (1.1)
4 - < 10 WEEKS	177 (33.3)	70 (26.7)	247 (31.1)
10 - < 16 WEEKS	329 (61.8)	178 (67.9)	507 (63.9)
>= 16 WEEKS	21 (3.9)	10 (3.8)	31 (3.9)
TIME FROM RANDOMIZATION TO FIRST DOSE DATE			
<= 3 DAYS	526 (98.9)	257 (98.1)	783 (98.6)
4 - 5 DAYS	3 (0.6)	2 (0.8)	5 (0.6)
6 - 7 DAYS	0	1 (0.4)	1 (0.1)
8 - 14 DAYS	2 (0.4)	0	2 (0.3)
15 - 21 DAYS	0	0	0
> 21 DAYS	1 (0.2)	0	1 (0.1)
NOT REPORTED OR NOT TREATED	0	2 (0.8)	2 (0.3)
HER-2 STATUS AT STUDY ENTRY (CRF)			
POSITIVE	41 (7.7)	22 (8.4)	63 (7.9)
NEGATIVE	131 (24.6)	76 (29.0)	207 (26.1)
UNKNOWN	2 (0.4)	0	2 (0.3)
NOT REPORTED	358 (67.3)	164 (62.6)	522 (65.7)
BASELINE LDH			
<= ULN	496 (93.2)	242 (92.4)	738 (92.9)
> ULN	26 (4.9)	13 (5.0)	39 (4.9)
NOT REPORTED	10 (1.9)	7 (2.7)	17 (2.1)
BASELINE LDH			
<= 2XULN	522 (98.1)	255 (97.3)	777 (97.9)
> 2XULN	0	0	0
NOT REPORTED	10 (1.9)	7 (2.7)	17 (2.1)
BASELINE HEMOGLOBIN			
< 10 G/DL	14 (2.6)	10 (3.8)	24 (3.0)
>= 10 G/DL	515 (96.8)	248 (94.7)	763 (96.1)
NOT REPORTED	3 (0.6)	4 (1.5)	7 (0.9)
BASELINE PD-L1 STATUS (LAB) BASED ON A 1% CUT OFF*			
>= 1%	89 (16.7)	40 (15.3)	129 (16.2)
< 1%	374 (70.3)	196 (74.8)	570 (71.8)
INDETERMINATE / NON-EVALUABLE	69 (13.0)	26 (9.9)	95 (12.0)
INDETERMINATE	2 (0.4)	0	2 (0.3)
NON-EVALUABLE	67 (12.6)	26 (9.9)	93 (11.7)
BASELINE PD-L1 STATUS (LAB) BASED ON A 5% CUT OFF*			
>= 5%	60 (11.3)	28 (10.7)	88 (11.1)
< 5%	403 (75.8)	208 (79.4)	611 (77.0)
INDETERMINATE / NON-EVALUABLE	69 (13.0)	26 (9.9)	95 (12.0)
INDETERMINATE	2 (0.4)	0	2 (0.3)
NON-EVALUABLE	67 (12.6)	26 (9.9)	93 (11.7)
BASELINE PD-L1 STATUS (LAB) BASED ON A 10% CUT OFF*			
>= 10%	47 (8.8)	24 (9.2)	71 (8.9)
< 10%	416 (78.2)	212 (80.9)	628 (79.1)
INDETERMINATE / NON-EVALUABLE	69 (13.0)	26 (9.9)	95 (12.0)
INDETERMINATE	2 (0.4)	0	2 (0.3)
NON-EVALUABLE	67 (12.6)	26 (9.9)	93 (11.7)

Electronic cigarette is considered in the current/former smoking status.

Abbreviations: CRF = case report form, EC = esophageal cancer, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, GEJ = gastroesophageal junction, HER-2 = human epidermal growth factor 2, LAB = central laboratory, LDH = lactate dehydrogenase, MAX = maximum, MIN = minimum, PD-L1 = programmed death-ligand 1, PS = performance status, Q1 = quartile 1, Q3 = quartile 3, SD = standard deviation, ULN = upper limit of normal.

Resultados

Resultados de eficácia e efetividade comparadas:

Sobrevivência global (SG) crítica

À data da análise primária, o número de eventos de SG observados foi inferior ao valor pré-estabelecido para esta data (49,6% de eventos observados vs. 65% de eventos necessários), não cumprindo os requisitos para declarar significância estatística ao nível de alfa pré-estabelecido. A SG foi considerada imatura na primeira análise interina e mantida oculta até à análise interina posterior.

Sobrevivência livre de progressão (SLP) = Sobrevivência livre de doença (SLD) importante

A avaliação do *outcome* de SLD, que representou o objetivo primário do estudo, foi definida como o tempo entre a aleatorização e a ocorrência de recidiva (i.e., o surgimento de uma ou mais lesões a nível local, regional ou à distância relativamente à localização do tumor primário ressecado) ou morte por qualquer causa.

Na primeira análise interina do *outcome* de SLD, avaliada pelo investigador na população ITT, uma menor proporção de doentes teve eventos de recidiva ou morte no braço nivolumab (45,3%) comparativamente ao braço placebo (59,2%). Esta diferença traduz-se, para o tratamento com nivolumab, numa redução significativa de 31% no risco de recidiva ou morte, quando comparado com placebo (HR=0,69; IC 96,4%: 0,56 a 0,86, p=0,0003).

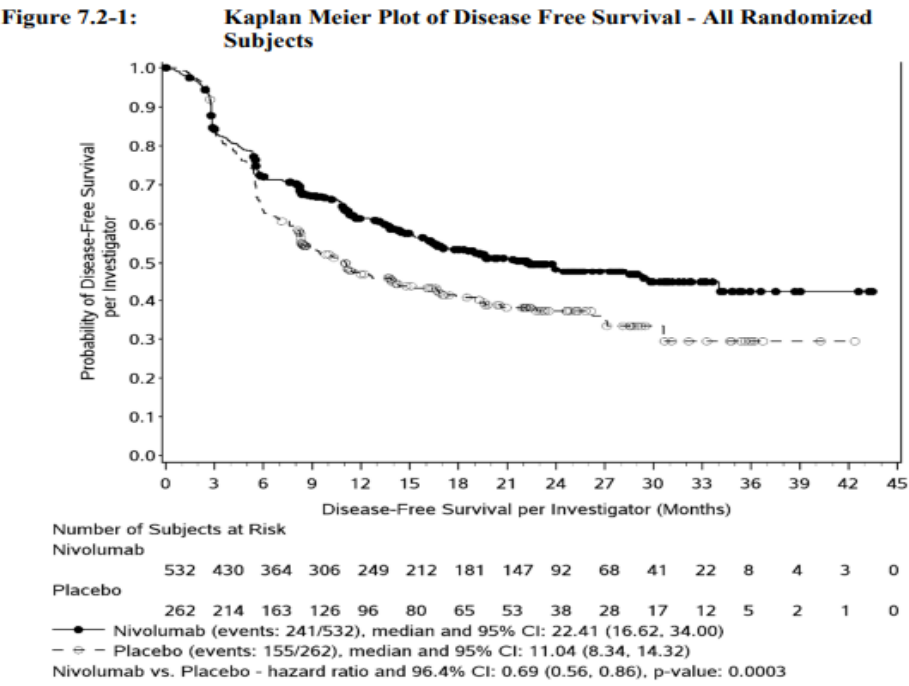


Fig.6 Gráfico de Kaplan Meier da SLD. Fonte: Primary Clinical Study Report CA209577

A duração mediana da SLD no braço nivolumab foi cerca do dobro relativamente à registada no braço placebo (22,41 meses vs. 11,04 meses, respetivamente), mostrando um ganho adicional de 11,37 meses de sobrevivência sem recidiva com nivolumab. Aos 6 meses após início do tratamento, a taxa de SLD foi de 72,3% no braço nivolumab e de 63,4% no braço placebo.

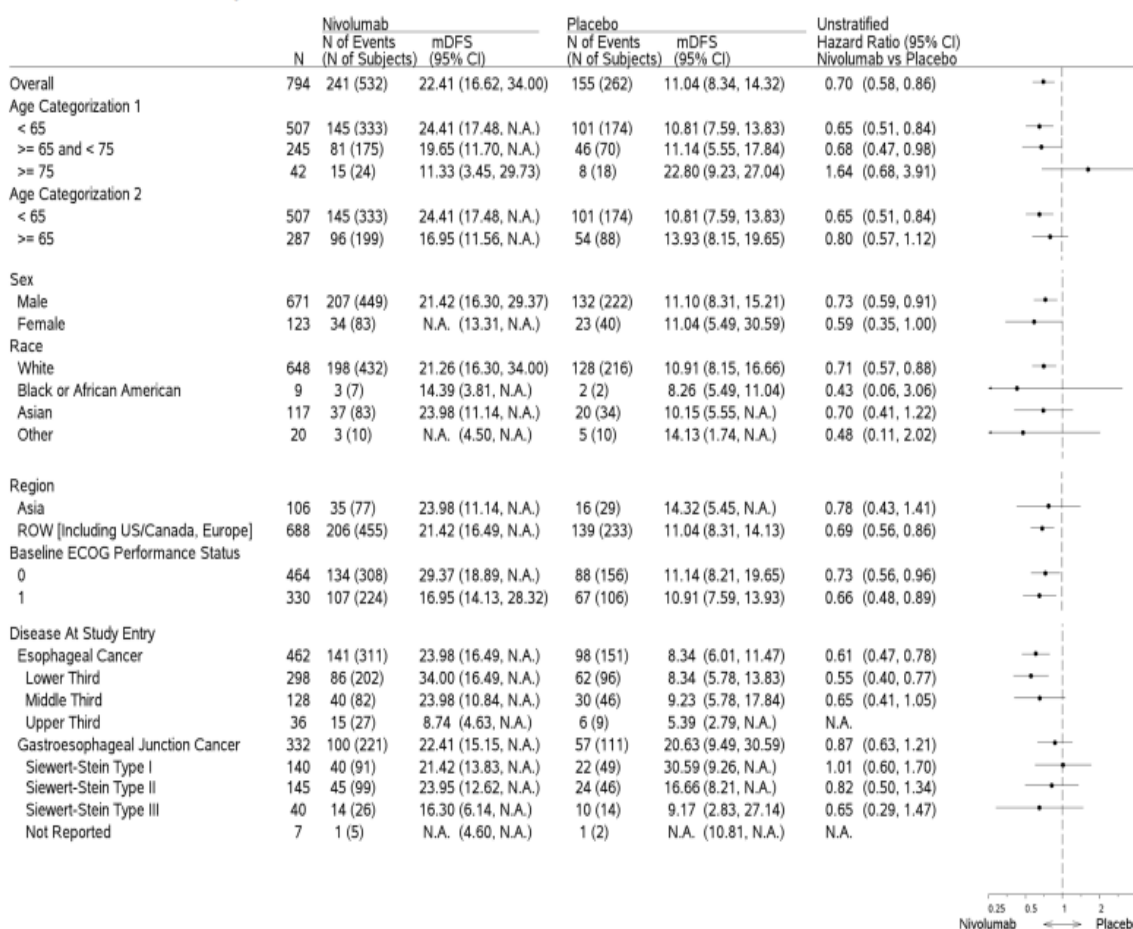
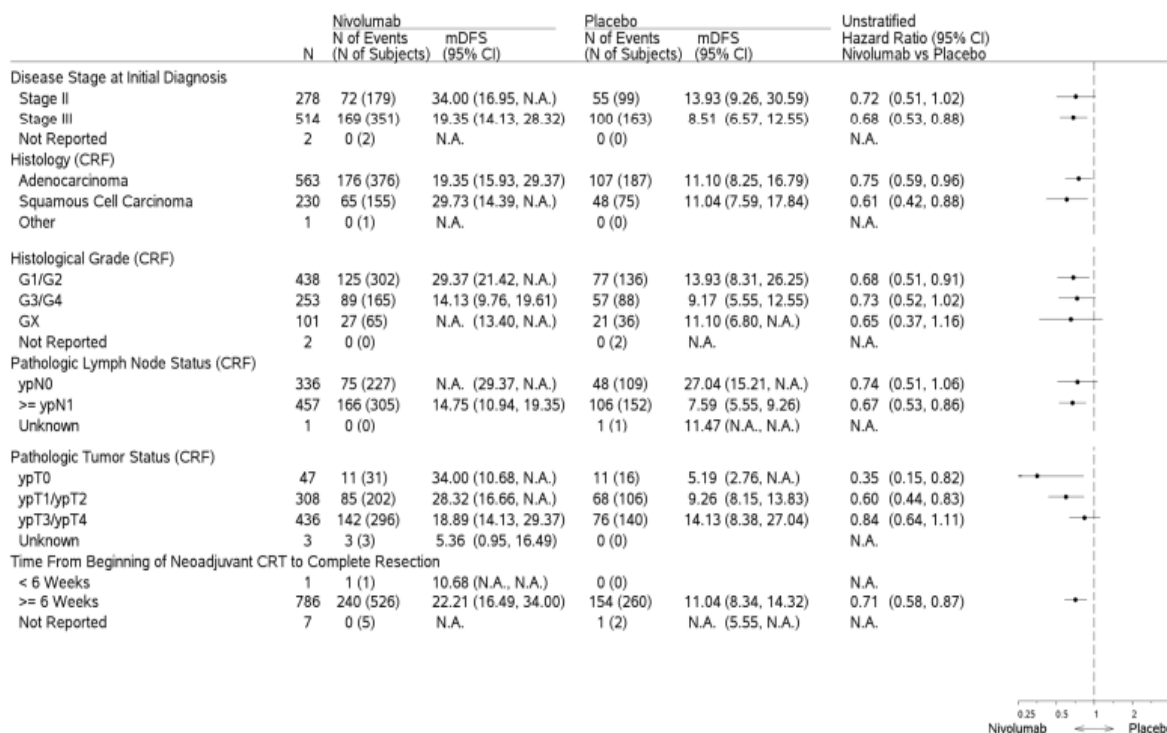
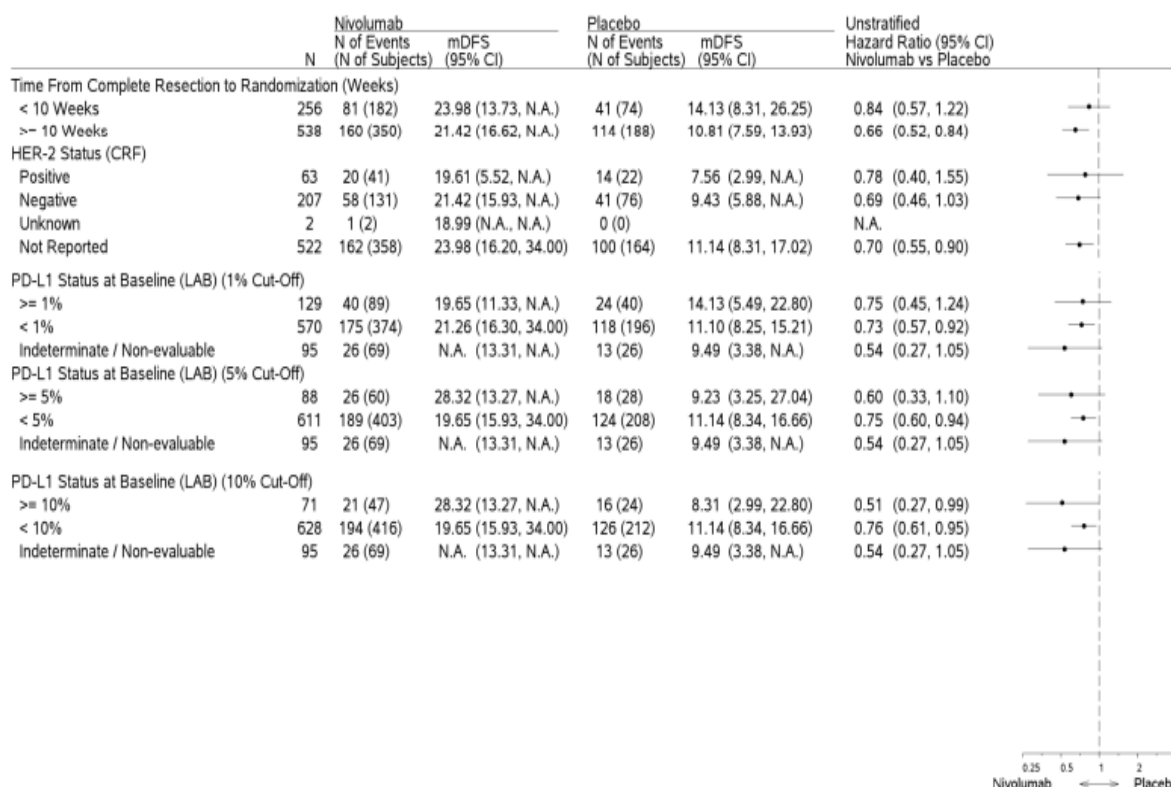
Figure 7.2.1-1: Forest Plot of Treatment Effect on Disease-Free Survival in Predefined Subsets - All Randomized Subjects**Figure 7.2.1-1: Forest Plot of Treatment Effect on Disease-Free Survival in Predefined Subsets - All Randomized Subjects**

Figure 7.2.1-1: Forest Plot of Treatment Effect on Disease-Free Survival in Predefined Subsets - All Randomized Subjects**Fig.7 Forest Plot do efeito do tratamento na SLD. Primary Clinical Study Report CA209577**

Dos resultados obtidos nesta data, uma análise detalhada mostrou que, do conjunto de eventos de SLD observados, a maioria (92,4%, n=366) correspondia a recidivas. Verificou-se que o braço nivolumab registou uma proporção inferior de doentes recidivantes face ao braço placebo, tanto ao nível das recidivas locoregionais (12,2% vs. 16,8%, respetivamente), como no caso das recidivas à distância, 28,9% no braço nivolumab vs. 39,3% no braço placebo.

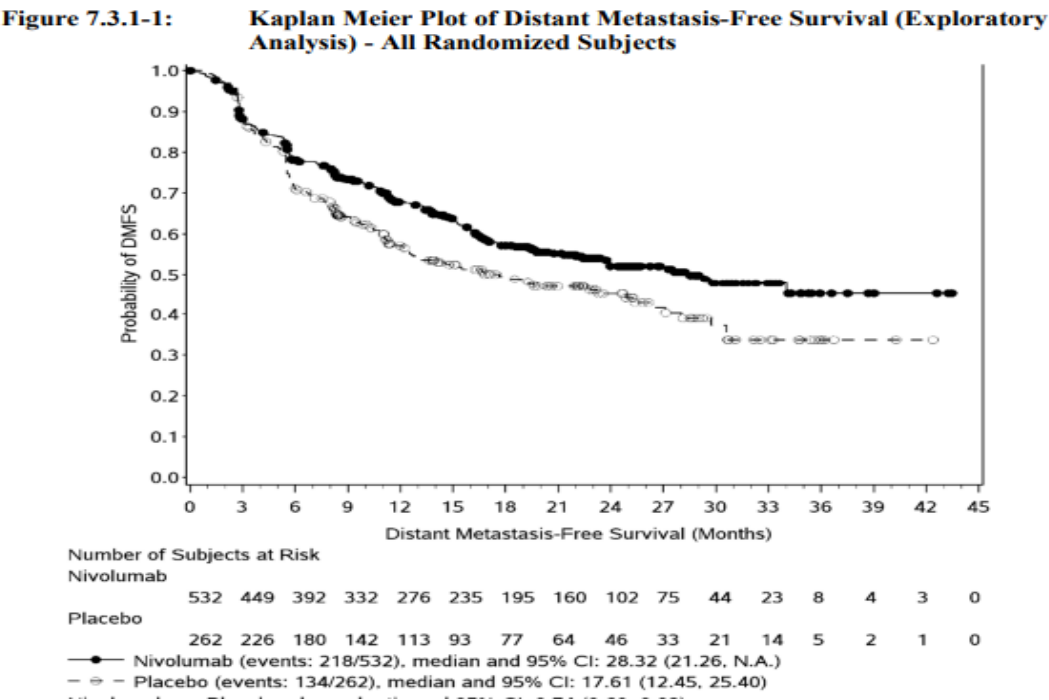
Na análise de subgrupos para a população ITT, obtiveram-se resultados sobreponíveis entre as diversas subpopulações e transversalmente favoráveis ao tratamento com nivolumab, com valores de HR que variaram entre os 0,35 e 0,87.

O tratamento com nivolumab correspondeu a uma redução no risco de recidiva ou morte independente do subtipo histológico (HR=0,61 [IC 95%: 0,42 a 0,88] no CCS e HR=0,75 [IC 95%: 0,59 a 0,96] no adenocarcinoma), bem como em subgrupos com características prognósticas desfavoráveis, como acontece na população com estadiamento patológico ganglionar positivo (HR=0,67; IC 95%: 0,53 a 0,86).

Foi também avaliada a sobrevivência livre de doença metatática (SLDM), como *outcome* exploratório.

Registaram-se eventos de SLDM em 41,0% e 51,1% dos doentes dos braços nivolumab e placebo, o que se traduz numa redução de 26% no risco de ocorrência de recidiva metastática ou morte nos doentes tratados com nivolumab (HR=0,74; IC 95%: 0,60 a 0,92).

O tratamento com nivolumab esteve associado a uma duração mediana de SLDM superior a placebo (28,32 meses vs. 17,61 meses, respetivamente), com um ganho adicional de quase 11 meses sem recidiva metastática.



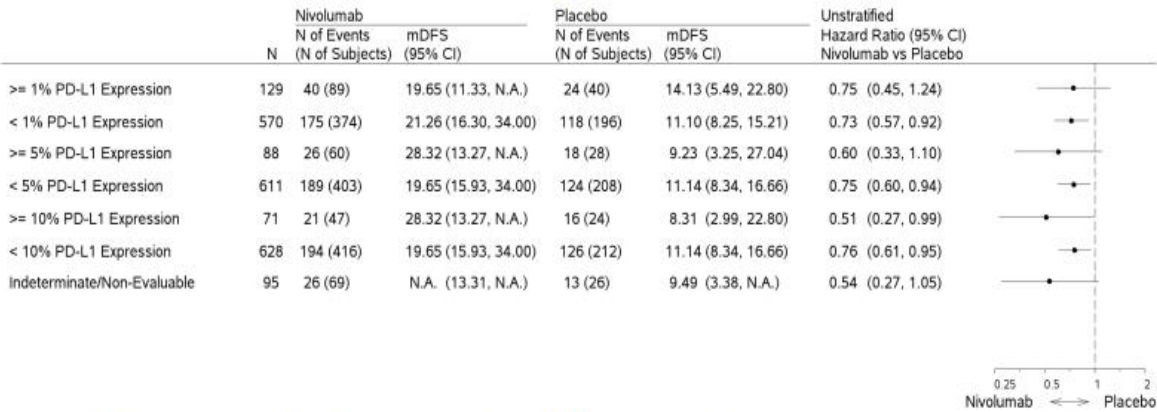
Fonte: Primary Clinical Study Report CA209577

Observou-se um efeito benéfico na SLD de nivolumab vs. placebo independentemente do *status* de PD-L1 das células tumorais (< 1%, ≥ 1%, < 5%, ≥ 5%, < 10%, ≥ 10% e indeterminado/não avaliável). No entanto, para níveis mais elevados de PD-L1 ≥ 5% e ≥ 10%, verifica-se uma melhoria no HR para a SLD

(HR = 0.75 [IC 95%: (0.45, 1.24)] para ≥ 1%, HR = 0.60 [IC 95%: (0.33, 1.10)] para ≥ 5%, HR = 0.51 [IC 95%: (0.27, 0.99)] para ≥ 10%).

O teste de interação com um valor de p de 0,9306, para a interação do *status* do tumor PD-L1 (<1%, ≥ 1%) e tratamento, adicionalmente no modelo de risco proporcional Cox não estratificado o tratamento e *status* do tumor PD-L1 para SLD, indicaram que não houve interação entre o *status* de PD-L1 das células tumorais na *baseline* e o tratamento.

Figure 7.3.2-1: Forest Plot of Treatment Effect on Disease-Free Survival per Investigator - in Subsets by PD-L1 (Lab) Status at Baseline - All Randomized Subjects



Abbreviations: CI = confidence interval, mDFS = median disease-free survival, PD-L1 = programmed death-ligand 1
Source: [Figure S.9.2.2](#)

Fig.8 Forest Plot do efeito do tratamento na SLD com base no status PD-L1. Fonte: Primary Clinical Study Report CA209577

Table 5: Summary of Efficacy - All Randomized Subjects

	Nivolumab N= 532 (%)	Placebo N= 262 (%)
DFS (per Investigator)		
Events, n (%)	241 (45.3)	155 (59.2)
Median DFS (95% CI), mo. ^a	22.41 (16.62, 34.00)	11.04 (8.34, 14.32)
HR ^b (96.4% CI) (95% CI)		0.69 (0.56, 0.86) (0.56, 0.85)
p-value ^c		0.0003
6-month DFS Rates (95% CI), % ^a	72.3 (68.2, 76.0)	63.4 (57.2, 69.0)
DMFS		
Events, n (%)	218 (41.0)	134 (51.1)
Median DMFS (95% CI), mo. ^a	28.32 (21.26, N.A.)	17.61 (12.45, 25.40)
HR ^b (95% CI)		0.74 (0.60, 0.92)
6-month DMFS Rates (95% CI), % ^a	78.1 (74.3, 81.5)	71.1 (65.1, 76.2)
PFS2		
Events, n (%)	163 (30.6)	100 (38.2)
Median PFS (95% CI), mo. ^a	N.A. (34.00, N.A.)	32.07 (24.15, N.A.)
HR ^b (95% CI)		0.77 (0.60, 0.99)

Database lock: 03-Jul-2020

Fig.9 Resumo dos outcomes de eficácia avaliados. Fonte: Primary Clinical Study Report CA209577**Análise *ad hoc***

Embora a análise anterior tenha sido considerada a análise final para o outcome de SLD, foi realizada posteriormente uma análise *ad hoc* para avaliar resultados a longo prazo. À data desta análise, que compreende um período de seguimento adicional de 7,8 meses face à análise primária, verificou-se igualmente uma menor proporção de eventos de SLD no braço nivolumab (50,4%) comparativamente ao braço placebo (65,3%). Esta diferença traduz-se igualmente numa redução significativa de 33% no risco de recidiva ou morte (HR=0,67; IC 95%: 0,55 a 0,81) a favor de nivolumab.

A diferença na mediana da SLD foi consistente com os resultados da análise primária, com nivolumab associado a um ganho adicional de cerca de 1 ano de sobrevivência sem recidiva relativamente ao braço placebo (22,41 meses vs. 10,35 meses, respetivamente). Por outro lado, as taxas de SLD foram superiores no braço nivolumab face a placebo, sendo que, aos 24 meses, 48,3% dos doentes tratados

com nivolumab permaneciam livres de recidiva, comparativamente a 36,0% dos doentes tratados com placebo.

Os resultados da SLDM ocorreu menor proporção de eventos de DMF no braço nivolumab relativamente ao braço placebo (47,6% vs. 58,8%) o que se traduziu numa redução significativa de 29% no risco de recidiva metastática ou morte nos doentes tratados com nivolumab (HR=0,71; IC 95%: 0,58 a 0,87). Nesta mesma data, a duração mediana de SLDM foi estimada em 29,37 meses no braço nivolumab e 16,62 meses no braço placebo, representando uma diferença de cerca de 13 meses, favorecendo nivolumab.

Table 6-1: Overall Summary of Efficacy - All Randomized Subjects

	Primary Analysis 03-Jul-2020		Updated Analysis 18-Feb-2021	
	Nivolumab N= 532	Placebo N= 262	Nivolumab N= 532	Placebo N= 262
DFS (per Investigator)				
Events, n (%)	241 (45.3)	155 (59.2)	268 (50.4)	171 (65.3)
Median DFS (95% CI), mo. ^a	22.41 (16.62, 34.00)	11.04 (8.34, 14.32)	22.41 (16.95, 33.64)	10.35 (8.31, 13.93)
HR ^b	0.69		0.67	
(96.4% CI)	(0.56, 0.86)		-	
(95% CI)	(0.56, 0.85)		(0.55, 0.81)	
p-value ^c	0.0003		-	
DMFS				
Events, n (%)	218 (41.0)	134 (51.1)	253 (47.6)	154 (58.8)
Median DMFS (95% CI), mo. ^a	28.32 (21.26, N.A.)	17.61 (12.45, 25.40)	29.37 (23.66, 36.63)	16.62 (11.37, 24.87)
HR ^b	0.74		0.71	
(95% CI)	(0.60, 0.92)		(0.58, 0.87)	
PFS2				
Events, n (%)	163 (30.6)	100 (38.2)	203 (38.2)	120 (45.8)
Median PFS (95% CI), mo. ^a	N.A. (34.00, N.A.)	32.07 (24.15, N.A.)	N.A. (36.63, N.A.)	30.72 (24.15, N.A.)
HR ^b	0.77		0.77	
(95% CI)	(0.60, 0.99)		(0.61, 0.96)	

Database lock: 03-Jul-2020; Minimum follow-up was 6.2 months. Median follow-up was 24.4 months (range: 6.2 to 44.9 months)

Database lock: 18-Feb-2021: Minimum follow-up was 14.0 months. Median follow-up was 32.2 months (range: 14.0 to 52.7 months)

Fig. 10 Resumo dos outcomes de eficácia nas análises primária e a 18/02/2021. Fonte: Assessment report EMA/CHMP/395647/2021

Validade da DFS como outcome subrogado da SG no CE/CJGE

Com o propósito de validar a SLD ou sobrevivência livre de progressão (*Progression-free survival*, SLP) como *outcome* subrogado da SG, no tratamento neoadjuvante, perioperatório e adjuvante de doentes adultos com CE/CEJG ressecável, o titular da autorização de introdução no mercado (TAIM) promoveu a realização de uma revisão sistemática da literatura (*Systematic literature review*, SLR) e uma meta-regressão dos estudos identificados. A análise dos 26 ensaios clínicos identificados revelou uma correlação de força média entre a SLD/SLP e a SG ($R=0,83$; IC 95%: 0,70 a 0,90) e um limiar do efeito no subrogado (*Surrogate threshold effect*, STE) de 0,82 ($HR=0,82$).

Deste modo, verifica-se que os resultados mais robustos de SLD (correspondentes à análise *ad hoc*) sugerem a existência de um benefício em termos de ganhos na SG, sendo que o limite superior do IC a 95% do HR da SLD (0,81) é inferior ao STE (0,82).

Qualidade de vida (QVRS) – crítica

O impacto dos tratamentos na QVRS dos doentes foi avaliado com recurso a 2 instrumentos de autoreporte, o *Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal* (FACT-E) e o *European Quality of Life-5 Dimensions-3 Levels Questionnaire* (EQ-5D-3L).

A resposta aos questionários em ambos os braços de tratamento, à data da *baseline* foram > 90% e mantiveram-se acima dos 80% ao longo de todo o período de tratamento.

Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal (FACT-E)

O questionário FACT-E consiste numa ferramenta de autoreporte destinada especificamente a doentes adultos com CE que compreende 4 subescalas distintas relativas a diversos domínios (bem-estar físico, social e familiar, emocional e funcional) e a subescala específica ECS, num total de 44 itens. A avaliação da pontuação total do FACT-E na *baseline* revelou pontuações similares entre braços de tratamento (133,40 pontos no braço nivolumab e 134,03 pontos no braço placebo). Verificou-se um ligeiro aumento e posterior estabilização das pontuações médias em ambos os braços face à *baseline*, ao longo das 53 semanas de tratamento. No geral, não foram identificadas diferenças significativas entre os braços de tratamento (diferença de -2,1 pontos; IC 95%: -4,4 a 0,3). Adicionalmente, não se observaram diferenças entre tratamentos na análise do tempo até deterioração dos diferentes domínios.

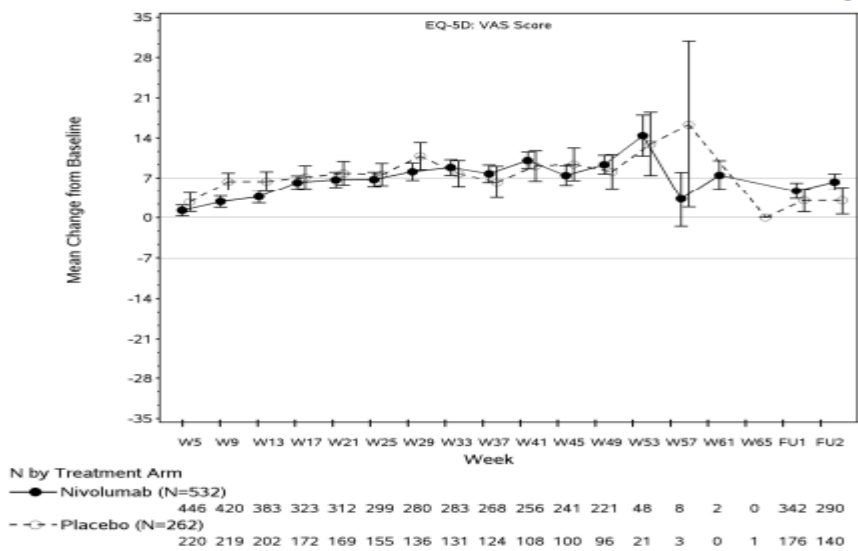
European Quality of Life-5 Dimensions-3 Levels Questionnaire (EQ-5D-3L)

A avaliação da QVRS também foi efetuada com recurso ao EQ-5D-3L, que permite avaliar a proporção de doentes que reportam problemas de saúde no âmbito de 5 dimensões distintas, nomeadamente a mobilidade, o autocuidado, as atividades quotidianas, a dor/desconforto e a ansiedade/depressão.

Também os valores à data da *baseline* foram similares entre braços de tratamento, quer ao nível das utilidades do EQ-5D (0,8203 no braço nivolumab vs. 0,8310 no braço placebo), quer na sua escala VAS (70,4 no braço nivolumab vs. 69,1 no braço placebo).

As pontuações médias aumentaram após início do tratamento, ocorrendo imediatamente na avaliação da semana 9 no braço nivolumab e na avaliação da semana 13, no caso do braço placebo. Ainda assim, não se verificaram diferenças clinicamente significativas ao longo do tratamento face à QVRS reportada na *baseline* e os valores médios não diferiram significativamente entre braços de tratamento (diferença=-0,008; IC 95%: -0,030 a 0,015).

Figure 11.2.2-1: Overall Self-Rated Health Status EQ-VAS and Change from Baseline Means and Standard Errors over Time - All Randomized Subjects



Source: Figure S.10.1

Fonte: Primary Clinical Study Report CA209577

A avaliação efetuada recorrendo à escala VAS do EQ-5D revelou igualmente um aumento progressivo das pontuações médias face à *baseline*, em ambos os braços de tratamento. Este aumento alcançou a diferença mínima significativa à semana 41, correspondendo a um benefício clínico em ambos os braços de tratamento, sem que se verificassem diferenças significativas entre braços ao longo do tratamento (diferença=-0,2; IC 95%: -2,8 a 2,5) e o tempo até deterioração destes resultados não foi diferente entre tratamentos.

Resultados de segurança comparada:

A análise de segurança incluiu todos os doentes que receberam, pelo menos, uma dose de qualquer um dos tratamentos em estudo (população PAS), num total de 532 doentes no braço nivolumab e 260 doentes no braço placebo.

De acordo com o objetivo principal do estudo, a informação de segurança recolhida foi alvo de uma análise em dois momentos distintos (análise primária e *ad hoc*).

À data da análise primária, os doentes do braço nivolumab e placebo tinham recebido, respetivamente, uma mediana de 15 e 14 doses das respetivas intervenções. A grande maioria dos doentes (86%) tratados com nivolumab registaram uma intensidade relativa de dose $\geq 90\%$, tendo estes sido tratados durante um período mediano ligeiramente superior (10,1 meses) comparativamente aos doentes do braço placebo (9,0 meses).

Table 8.1-1: Summary of Safety - All Treated Subjects

Safety Parameters	No. of Subjects (%)			
	Nivolumab (N = 532)		Placebo (N = 260)	
	Adverse Event Grades			
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
All-causality SAEs	158 (29.7)	107 (20.1)	78 (30.0)	53 (20.4)
Drug-related SAEs	40 (7.5)	29 (5.5)	7 (2.7)	3 (1.2)
All-causality AEs leading to DC	68 (12.8)	38 (7.1)	20 (7.7)	16 (6.2)
Drug-related AEs leading to DC	48 (9.0)	26 (4.9)	8 (3.1)	7 (2.7)
All-causality AEs	510 (95.9)	183 (34.4)	243 (93.5)	84 (32.3)
Most Frequent AEs (≥ 10% of Any Grade in any Treatment Arm)				
Diarrhoea	155 (29.1)	5 (0.9)	76 (29.2)	2 (0.8)
Fatigue	144 (27.1)	7 (1.3)	63 (24.2)	3 (1.2)
Nausea	121 (22.7)	4 (0.8)	55 (21.2)	0
Cough	98 (18.4)	1 (0.2)	48 (18.5)	1 (0.4)
Vomiting	80 (15.0)	3 (0.6)	42 (16.2)	3 (1.2)
Decreased appetite	79 (14.8)	5 (0.9)	26 (10.0)	2 (0.8)
Dysphagia	69 (13.0)	4 (0.8)	43 (16.5)	9 (3.5)
Weight decreased	69 (13.0)	2 (0.4)	23 (8.8)	0
Pruritus	68 (12.8)	2 (0.4)	16 (6.2)	0
Rash	63 (11.8)	4 (0.8)	17 (6.5)	1 (0.4)
Abdominal pain	62 (11.7)	3 (0.6)	37 (14.2)	3 (1.2)
Constipation	61 (11.5)	0	32 (12.3)	0
Hypothyroidism	56 (10.5)	0	4 (1.5)	0
Dyspnoea	54 (10.2)	3 (0.6)	27 (10.4)	1 (0.4)
Arthralgia	53 (10.0)	1 (0.2)	21 (8.1)	0
Gastroesophageal reflux disease	41 (7.7)	1 (0.2)	34 (13.1)	0
Headache	41 (7.7)	1 (0.2)	29 (11.2)	0
Drug-related AEs	376 (70.7)	71 (13.3)	119 (45.8)	15 (5.8)
≥ 5% of Subjects in any Treatment Arm				
Fatigue	90 (16.9)	6 (1.1)	29 (11.2)	1 (0.4)
Diarrhoea	88 (16.5)	2 (0.4)	39 (15.0)	2 (0.8)
Pruritus	53 (10.0)	2 (0.4)	9 (3.5)	0
Rash	52 (9.8)	4 (0.8)	10 (3.8)	1 (0.4)
Hypothyroidism	50 (9.4)	0	4 (1.5)	0
Nausea	47 (8.8)	0	13 (5.0)	0
Hyperthyroidism	35 (6.6)	0	1 (0.4)	0
Arthralgia	30 (5.6)	1 (0.2)	4 (1.5)	0
Aspartate aminotransferase increased	29 (5.5)	2 (0.4)	10 (3.8)	0
Asthenia	28 (5.3)	0	4 (1.5)	0
All-causality Select AEs				
Skin	169 (31.8)	7 (1.3)	48 (18.5)	1 (0.4)
Gastrointestinal	157 (29.5)	6 (1.1)	77 (29.6)	3 (1.2)
Endocrine	101 (19.0)	5 (0.9)	8 (3.1)	0
Hepatic	79 (14.8)	14 (2.6)	31 (11.9)	6 (2.3)

Table 8.1-1: Summary of Safety - All Treated Subjects

Safety Parameters	No. of Subjects (%)			
	Nivolumab (N = 532)		Placebo (N = 260)	
	Adverse Event Grades			
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Pulmonary	29 (5.5)	6 (1.1)	5 (1.9)	1 (0.4)
Hypersensitivity/Infusion Reactions	15 (2.8)	1 (0.2)	5 (1.9)	0
Renal	12 (2.3)	1 (0.2)	7 (2.7)	0
Drug-Related Select AEs				
Skin	130 (24.4)	7 (1.3)	28 (10.8)	1 (0.4)
Endocrine	93 (17.5)	5 (0.9)	6 (2.3)	0
Gastrointestinal	91 (17.1)	4 (0.8)	40 (15.4)	3 (1.2)
Hepatic	49 (9.2)	6 (1.1)	18 (6.9)	4 (1.5)
Pulmonary	23 (4.3)	6 (1.1)	4 (1.5)	1 (0.4)
Hypersensitivity/Infusion Reactions	10 (1.9)	0	3 (1.2)	0
Renal	7 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.8)	0
All-causality non-endocrine IMAEs within 100 days of last dose				
Treated with immune modulating medication				
Rash	42 (7.9)	5 (0.9)	4 (1.5)	1 (0.4)
Pneumonitis	24 (4.5)	9 (1.7)	4 (1.5)	1 (0.4)
Diarrhea/Colitis	10 (1.9)	4 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)
Hepatitis	6 (1.1)	4 (0.8)	3 (1.2)	3 (1.2)
Nephritis and Renal Dysfunction	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0
Hypersensitivity	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0
All-causality endocrine IMAEs within 100 days of last dose				
With or Without Immune Modulating Medication				
Hypothyroidism/ Thyroiditis	59 (11.1)	2 (0.4)	3 (1.2)	0
Hyperthyroidism	35 (6.6)	0	1 (0.4)	0
Adrenal Insufficiency	5 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.4)	0
Diabetes Mellitus	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0
Hypophysitis	1 (0.2)	0	0	0
All-causality OESIs within 100 days of last dose				
With or without immune modulating medication				
Myocarditis	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
Pancreatitis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Guillain-Barré Syndrome	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

MedDRA version 23.0 CTCAE version 4.0. All events are within 30 days of the last dose of study drug, unless otherwise indicated.

Fig. 11 Resultados da avaliação de segurança. Fonte: Primary Clinical Study Report CA209577

Taxa de eventos adversos – importante

À data da análise *ad hoc*, a quase totalidade dos doentes de ambos os braços de tratamento tinham reportado a ocorrência de, pelo menos, um EA (96,4% no braço nivolumab e 93,5% no braço placebo). A maioria dos eventos reportados foram classificados de baixa intensidade (grau 1-2).

Os EA de maior incidência nos braços nivolumab e placebo foram, respetivamente, a diarreia (29,3% vs. 29,6%), fadiga (27,4% vs. 24,6%), náusea (23,3% vs. 21,5%), tosse (19,4% vs. 19,2%) e vômitos (15,6% vs. 16,2%), em proporções similares de doentes entre braços de tratamento.

Os EA de grau 3 ou 4, tiveram uma incidência marginalmente superior no braço nivolumab (35,0%) comparativamente ao braço placebo (32,3%). No geral, as taxas de incidência para cada EA específico foram relativamente baixas, destacando-se a fadiga (1,3%) no braço nivolumab e a disfagia (3,5%) no braço placebo. Da mesma forma, os EA de especial interesse de grau 3 e 4 foram também pouco frequentes em ambos os braços de tratamento, sendo os EA hepáticos a categoria com maior incidência (1,1% no braço nivolumab e 1,5% no braço placebo).

Table 8.3-2: Drug-Related Serious Adverse Events Reported in ≥ 1% of All Treated Subjects

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N = 532			Placebo N = 260		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	40 (7.5)	29 (5.5)	1 (0.2)	7 (2.7)	3 (1.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (2.1)	6 (1.1)	0	3 (1.2)	1 (0.4)	0
Pneumonitis	6 (1.1)	3 (0.6)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0

MedDRA Version: 23.0. CTCAE Version 4.0. Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
Source: Table S.6.3.1.2.2

Fig. 12 Eventos adversos graves relacionados com o tratamento. Fonte: Primary Clinical Study Report CA209577

Os EA de especial interesse mais comuns nos braços nivolumab e placebo foram, respetivamente, eventos do foro dermatológico (24,6% vs. 10,8%), endócrino (17,7% vs. 2,3%) e gastrointestinal (17,3% vs. 15,4%). A maior parte dos doentes tratados com este fármaco tinha recuperado à data de *cutoff*.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade - crítica

O abandono da terapêutica por toxicidade ocorreu em 13,3% dos doentes do braço nivolumab, uma proporção superior aos 8,1% registados no braço placebo. Quando analisados apenas os abandonos causados por EA classificados com severidade de grau 3-4, verifica-se que as taxas de incidência entre braços de tratamento são comparáveis (7,3% no braço nivolumab vs. 6,2% no braço placebo).

Table 8.4-2: Drug-Related Adverse Events Leading to Discontinuation in ≥ 2 Subjects - All Treated Subjects

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N = 532			Placebo N = 260		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	48 (9.0)	26 (4.9)	1 (0.2)	8 (3.1)	7 (2.7)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (2.6)	4 (0.8)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0
Pneumonitis	10 (1.9)	3 (0.6)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (1.5)	3 (0.6)	0	0	0	0
Rash	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	0	0
Pruritus	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0
Psoriasis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0
Cardiac disorders	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	0
Myocarditis	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0	0	0
Infections and infestations	4 (0.8)	3 (0.6)	0	0	0	0
Pneumonia	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0
Sepsis	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	3 (0.6)	2 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0
Autoimmune hepatitis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0
Investigations	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Alanine aminotransferase increased	2 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0

MedDRA Version: 23.0. CTCAE Version 4.0. Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.

Source: [Table S.6.4.2.2](#)

Fig. 13 Descontinuação do tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento. Fonte: Primary Clinical Study Report CA209577

Mortalidade relacionada com o tratamento – crítica

À data da última análise, foram registados EA fatais (grau 5) em 5,3% (n=28) dos doentes tratados com nivolumab e em 6,9% (n=18) dos doentes tratados com placebo. Durante o período entre as análises primárias e *ad hoc*, não foram registadas mortes por toxicidade relacionada com o tratamento em nenhum dos braços de tratamento.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global (Crítico, 9)

À data da análise primária, o número de eventos de SG observados foi inferior ao valor pré-estabelecido para esta data (49,6% de eventos observados vs. 65% de eventos necessários), não cumprindo os requisitos para declarar significância estatística ao nível de alfa pré-estabelecido. A SG foi considerada imatura na primeira análise interina e mantida oculta até à análise interina posterior.

Sobrevivência livre de doença (importante, 6)

Na primeira análise interina do *outcome* de SLD, avaliada pelo investigador na população ITT, uma menor proporção de doentes teve eventos de recidiva ou morte no braço nivolumab (45,3%) comparativamente ao braço placebo (59,2%). Esta diferença traduz-se, para o tratamento com nivolumab, numa redução significativa de 31% no risco de recidiva ou morte, quando comparado com placebo (HR=0,69; IC 96,4%: 0,56 a 0,86, p=0,0003).

Embora a análise anterior tenha sido considerada a análise final para o outcome de SLD, foi realizada posteriormente uma análise *ad hoc* para avaliar resultados a longo prazo. À data desta análise, que compreende um período de seguimento adicional de 7,8 meses face à análise primária, verificou-se igualmente uma menor proporção de eventos de SLD no braço nivolumab (50,4%) comparativamente ao braço placebo (65,3%). Esta diferença traduz-se igualmente numa redução significativa de 33% no risco de recidiva ou morte (HR=0,67; IC 95%: 0,55 a 0,81) a favor de nivolumab.

Qualidade de vida (Crítico, 9)

Na através do questionário FACT-E não foram identificadas diferenças significativas entre os braços de tratamento (diferença de -2,1 pontos; IC 95%: -4,4 a 0,3). Adicionalmente, não se observaram diferenças entre tratamentos na análise do tempo até deterioração dos diferentes domínios.

Taxa de eventos adversos (importante, 6)

À data da análise *ad hoc*, a quase totalidade dos doentes de ambos os braços de tratamento tinham reportado a ocorrência de, pelo menos, um EA (96,4% no braço nivolumab e 93,5% no braço placebo). A maioria dos eventos reportados foram classificados de baixa intensidade (grau 1-2).

Os EA de maior incidência nos braços nivolumab e placebo foram, respetivamente, a diarreia (29,3% vs. 29,6%), fadiga (27,4% vs. 24,6%), náusea (23,3% vs. 21,5%), tosse (19,4% vs. 19,2%) e vômitos (15,6% vs. 16,2%), em proporções similares de doentes entre braços de tratamento.

Os EA de especial interesse mais comuns nos braços nivolumab e placebo foram, respetivamente, eventos do foro dermatológico (24,6% vs. 10,8%), endócrino (17,7% vs. 2,3%) e gastrointestinal (17,3% vs. 15,4%). A maior parte dos doentes tratados com este fármaco tinha recuperado à data de *cutoff*.

Taxa de eventos adversos G3-4 (Crítico, 7)

Os EA de grau 3 ou 4, tiveram uma incidência marginalmente superior no braço nivolumab (35,0%) comparativamente ao braço placebo (32,3%). No geral, as taxas de incidência para cada EA específico foram relativamente baixas, destacando-se a fadiga (1,3%) no braço nivolumab e a disfagia (3,5%) no braço placebo. Da mesma forma, os EA de especial interesse de grau 3 e 4 foram também pouco frequentes em ambos os braços de tratamento, sendo os EA hepáticos a categoria com maior incidência (1,1% no braço nivolumab e 1,5% no braço placebo).

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (Crítico, 8)

O abandono da terapêutica por toxicidade ocorreu em 13,3% dos doentes do braço nivolumab, uma proporção superior aos 8,1% registados no braço placebo. Quando analisados apenas os abandonos causados por EA classificados com severidade de grau 3-4, verifica-se que as taxas de incidência entre braços de tratamento são comparáveis (7,3% no braço nivolumab vs. 6,2% no braço placebo).

Mortalidade relacionada com o medicamento (Crítico, 9)

À data da última análise, foram registados EA fatais (grau 5) em 5,3% (n=28) dos doentes tratados com nivolumab e em 6,9% (n=18) dos doentes tratados com placebo. Durante o período entre as análises primárias e *ad hoc*, não foram registadas mortes por toxicidade relacionada com o tratamento em nenhum dos braços de tratamento.

7. Qualidade da evidência submetida

A avaliação do risco de viés encontra-se na tabela abaixo.

Tabela 3 - Avaliação do risco de viés.

	Risco de viés					
Estudos	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
CheckMate-577	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Não (ensaio interrompido precocemente)

Tabela 1 - Avaliação da qualidade da evidência

<i>Outcomes</i>	Risco de viés	Inconsistência	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
Sobrevivência global						Crítico	1
Sobrevivência livre de doença	Grave ^(a)	NA	Não grave	Não grave	Elevada	Importante	1
Qualidade de vida	Grave ^(a)	NA	Não grave	Grave ^(b)	Moderada	Crítico	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Não grave	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos grau 3-4	Não grave	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos	Não grave	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Baixa	Importante	1
Mortalidade por toxicidade	Não grave	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Baixa	Crítico	1

(a) Ensaio interrompido precocemente; (b) IC que incluem valores positivos e negativos (c) eventos raros

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do nivolumab na indicação *“em monoterapia no tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimioradioterapia neoadjuvante prévia”*.

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo CheckMate 577, que comparou a eficácia e segurança de nivolumab com placebo.

Os resultados do estudo CheckMate 577 são indicativos de superioridade do nivolumab face a melhores cuidados de suporte, considerando o *outcome* sobrevida livre de doença. Não existem ainda dados sobre sobrevida global, e não se verificaram diferenças significativas relativamente a qualidade de vida entre os braços de tratamento. Não foram identificadas preocupações relativas ao perfil de segurança.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na análise interina do *outcome* de SLD, avaliada pelo investigador na população ITT, uma menor proporção de doentes teve eventos de recidiva ou morte no braço nivolumab (45,3%) comparativamente ao braço placebo (59,2%). Esta diferença traduz-se, para o tratamento com nivolumab, numa redução significativa de 31% no risco de recidiva ou morte, quando comparado com placebo (HR=0,69; IC 96,4%: 0,56 a 0,86, p=0,0003).
- À data de uma análise *ad hoc*, que compreendeu um período de seguimento adicional de 7,8 meses face à análise primária, verificou-se igualmente uma menor proporção de eventos de SLD no braço nivolumab (50,4%) comparativamente ao braço placebo (65,3%). Esta diferença traduz-se igualmente numa redução significativa de 33% no risco de recidiva ou morte (HR=0,67; IC 95%: 0,55 a 0,81) a favor de nivolumab.
- À data da análise primária, o número de eventos de SG observados foi inferior ao valor pré-estabelecido para esta data (49,6% de eventos observados vs. 65% de eventos necessários), não cumprindo os requisitos para declarar significância estatística ao nível de alfa pré-estabelecido. A SG foi considerada imatura na primeira análise interina e mantida oculta até à análise interina posterior.

- Na através do questionário FACT-E não foram identificadas diferenças significativas entre os braços de tratamento (diferença de -2,1 pontos; IC 95%: -4,4 a 0,3). Adicionalmente, não se observaram diferenças entre tratamentos na análise do tempo até deterioração dos diferentes domínios.
- Os EA de maior incidência nos braços nivolumab e placebo foram, respetivamente, a diarreia (29,3% vs. 29,6%), fadiga (27,4% vs. 24,6%), náusea (23,3% vs. 21,5%), tosse (19,4% vs. 19,2%) e vômitos (15,6% vs. 16,2%), em proporções similares de doentes entre braços de tratamento.
- Os EA de especial interesse mais comuns nos braços nivolumab e placebo foram, respetivamente, eventos do foro dermatológico (24,6% vs. 10,8%), endócrino (17,7% vs. 2,3%) e gastrointestinal (17,3% vs. 15,4%). A maior parte dos doentes tratados com este fármaco tinha recuperado à data de *cutoff*.
- Os EA de grau 3 ou 4, tiveram uma incidência marginalmente superior no braço nivolumab (35,0%) comparativamente ao braço placebo (32,3%). No geral, as taxas de incidência para cada EA específico foram relativamente baixas, destacando-se a fadiga (1,3%) no braço nivolumab e a disfagia (3,5%) no braço placebo. Da mesma forma, os EA de especial interesse de grau 3 e 4 foram também pouco frequentes em ambos os braços de tratamento, sendo os EA hepáticos a categoria com maior incidência (1,1% no braço nivolumab e 1,5% no braço placebo).
- O abandono da terapêutica por toxicidade ocorreu em 13,3% dos doentes do braço nivolumab, uma proporção superior aos 8,1% registados no braço placebo. Quando analisados apenas os abandonos causados por EA classificados com severidade de grau 3-4, verifica-se que as taxas de incidência entre braços de tratamento são comparáveis (7,3% no braço nivolumab vs. 6,2% no braço placebo).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do nivolumab na indicação “*em monoterapia no tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimioradioterapia neoadjuvante prévia*”.

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo CheckMate 577, que comparou a eficácia e segurança de nivolumab com placebo.

Os resultados do estudo CheckMate 577 são indicativos de superioridade do nivolumab face a melhores cuidados de suporte, considerando o *outcome* sobrevida livre de doença. Não existem ainda dados sobre sobrevida global, e não se verificaram diferenças significativas relativamente a qualidade de vida entre os braços de tratamento. Não foram identificadas preocupações relativas ao perfil de segurança.

Conclui-se por valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável do nivolumab face a melhores cuidados de suporte.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na análise interina do *outcome* de SLD, avaliada pelo investigador na população ITT, uma menor proporção de doentes teve eventos de recidiva ou morte no braço nivolumab (45,3%) comparativamente ao braço placebo (59,2%). Esta diferença traduz-se, para o tratamento com nivolumab, numa redução significativa de 31% no risco de recidiva ou morte, quando comparado com placebo (HR=0,69; IC 96,4%: 0,56 a 0,86, p=0,0003).
- À data de uma análise *ad hoc*, que compreendeu um período de seguimento adicional de 7,8 meses face à análise primária, verificou-se igualmente uma menor proporção de eventos de SLD no braço nivolumab (50,4%) comparativamente ao braço placebo (65,3%). Esta diferença traduz-se igualmente numa redução significativa de 33% no risco de recidiva ou morte (HR=0,67; IC 95%: 0,55 a 0,81) a favor de nivolumab.
- À data da análise primária, o número de eventos de SG observados foi inferior ao valor pré-estabelecido para esta data (49,6% de eventos observados vs. 65% de eventos necessários), não cumprindo os requisitos para declarar significância estatística ao nível de

alfa pré-estabelecido. A SG foi considerada imatura na primeira análise interina e mantida oculta até à análise interina posterior.

- Na através do questionário FACT-E não foram identificadas diferenças significativas entre os braços de tratamento (diferença de -2,1 pontos; IC 95%: -4,4 a 0,3). Adicionalmente, não se observaram diferenças entre tratamentos na análise do tempo até deterioração dos diferentes domínios.
- Os EA de maior incidência nos braços nivolumab e placebo foram, respetivamente, a diarreia (29,3% vs. 29,6%), fadiga (27,4% vs. 24,6%), náusea (23,3% vs. 21,5%), tosse (19,4% vs. 19,2%) e vômitos (15,6% vs. 16,2%), em proporções similares de doentes entre braços de tratamento.
- Os EA de especial interesse mais comuns nos braços nivolumab e placebo foram, respetivamente, eventos do foro dermatológico (24,6% vs. 10,8%), endócrino (17,7% vs. 2,3%) e gastrointestinal (17,3% vs. 15,4%). A maior parte dos doentes tratados com este fármaco tinha recuperado à data de *cutoff*.
- Os EA de grau 3 ou 4, tiveram uma incidência marginalmente superior no braço nivolumab (35,0%) comparativamente ao braço placebo (32,3%). No geral, as taxas de incidência para cada EA específico foram relativamente baixas, destacando-se a fadiga (1,3%) no braço nivolumab e a disfagia (3,5%) no braço placebo. Da mesma forma, os EA de especial interesse de grau 3 e 4 foram também pouco frequentes em ambos os braços de tratamento, sendo os EA hepáticos a categoria com maior incidência (1,1% no braço nivolumab e 1,5% no braço placebo).
- O abandono da terapêutica por toxicidade ocorreu em 13,3% dos doentes do braço nivolumab, uma proporção superior aos 8,1% registados no braço placebo. Quando analisados apenas os abandonos causados por EA classificados com severidade de grau 3-4, verifica-se que as taxas de incidência entre braços de tratamento são comparáveis (7,3% no braço nivolumab vs. 6,2% no braço placebo).

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento nivolumab no tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago (CE) ou da junção gastroesofágica (CJGE) com doença patológica residual após quimiorradioterapia neoadjuvante prévia.

De acordo com a avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS, o nivolumab foi comparado com a melhor terapêutica de suporte (MTS) por não existirem alternativas comparticipadas.

A população considerada no modelo corresponde à do ensaio CheckMate 577, ou seja, doentes adultos com CE ou CJGE, com doença patológica residual após quimiorradioterapia neoadjuvante prévia. Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico de fase III, aleatorizado com dupla ocultação, que serviu de base para a avaliação farmacoterapêutica.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada com 3 estádios. Os doentes iniciam a simulação no estádio de pré-recorrência, em tratamento com nivolumab ou MTS. Com a progressão da doença, os doentes transitam para o estádio de pós-recorrência. Em qualquer um dos estádios, pré-recorrência ou pós-recorrência, os doentes podem morrer. A duração dos ciclos é de um mês. O horizonte temporal foi de 30 anos, o que corresponde ao tempo de vida da população analisada.

Para ultrapassar o curto limite temporal do ensaio clínico, foram estimadas curvas paramétricas para extrapolar os resultados para o horizonte temporal pretendido. Para a sobrevivência livre de doença (*outcome*=recorrência), foi selecionado um modelo de tipo *spline odds 1-knot*, cujos resultados foram validados com dados de registos ou de estudos publicados. Para a sobrevivência no estádio de pré-recorrência (*outcome*=morte), foi assumido um *hazard ratio* (HR) de 1,45 para o risco de morte em comparação com a população geral, com base no risco de morte no ensaio CheckMate 577. Este HR aplicou-se nos primeiros 3 anos, assumindo a ausência de risco acrescido a partir daí. A sobrevivência pós-recorrência foi estimada com base no registo IKNL da Holanda, ajustado à população do CheckMate 577. Finalmente, os doentes permanecem em tratamento de acordo com a curva de tempo em tratamento proveniente do ensaio CheckMate 577.

O modelo considerou os eventos adversos (EA) de grau ≥ 3 relacionados com o tratamento observados em, pelo menos, 5% dos doentes do ensaio CheckMate 577.

Os ponderadores de qualidade de vida utilizados no modelo foram retirados dos dados EQ-5D-3L recolhidos no ensaio CheckMate 577 e convertidos em utilidades valorizadas pelas tarifas portuguesas. Para estimar as utilidades médias para cada estágio, foi utilizado um modelo misto para contabilizar as medições repetidas por indivíduo em cada estágio.

A quantificação de recursos consumidos pela população alvo foi realizada com recurso a um painel de peritos. Os recursos de saúde considerados incluíram consultas, episódios de urgência, internamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT) e medicação.

Considerou-se que o estudo era válido para a tomada de decisão, embora o estudo fosse marcado por uma incerteza relevante, nomeadamente (i) o facto do risco de morte no estágio de pós-progressão ter sido estimado com base em dados de um registo para uma população diferente em relação ao ensaio clínico; (ii) o modelo assumir uma hipótese de cura ao fim de 3 anos que, quando eliminada, aumenta substancialmente o RCEI. Assim, considerou-se que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, devendo o seu financiamento ser condicional a uma redução do preço do medicamento.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

O medicamento Opdivo (nivolumab), foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público, na seguinte indicação terapêutica: em monoterapia no tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimioradioterapia neoadjuvante prévia.

Após análise da evidência conclui-se que nivolumab em monoterapia apresenta valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável face a melhores cuidados de suporte no tratamento adjuvante de

doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimiorradioterapia neoadjuvante prévia.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, 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

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2021 [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>

Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v50–7.

Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Mar;6(2):119–30.

Costa Miranda A, Mayer-da-Silva A, Glória L, Brito C, Ferraz J. Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2018. Lisboa; 2021.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Gastric Cancer - Version 2.2022. 2022.

Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de nivolumab (Opdivo®) no tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimioradioterapia neoadjuvante prévia, Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A. 22 de abril de 2022

CLINICAL PROTOCOL CA209577, A Randomized, Multicenter, Double Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer (CheckMate 577: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 577), Revised Date: 06-Jun-2019.

Primary Clinical Study Report for Study CA209577 A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer (CheckMate 577: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 577), 07-Oct-2020

Disease-free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Adults with Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer Receiving Neoadjuvant, Perioperative, and Adjuvant Therapies: A Correlation Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, Bristol Myers Squibb Company

Resumo das Características do Medicamento. Nivolumab. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pt.pdf