

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## OPDIVO (NIVOLUMAB)

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

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

16/09/2022

---

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 08/09/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** nivolumab

**Nome do medicamento:** Opdivo

**Apresentações:** *Frasco de 4 ml, concentrado para solução para perfusão, doseado a 10 mg/ml, n.º registo 5655865;*

*Frasco de 10 ml, concentrado para solução para perfusão, doseado a 10 mg/ml, n.º registo 5655873.*

**Titular da AIM:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** OPDIVO em associação com ipilimumab é indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em doentes adultos sem tratamento prévio, com mutação BRAF V600 ou sem mutação BRAF (BRAF *wild-type*).

**RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Opdivo (nivolumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público, em associação com ipilimumab para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos.

Na população de doentes adultos com melanoma avançado com mutação BRAF V600 sem tratamento prévio (sub-população 1), o regime nivolumab + ipilimumab demonstrou valor terapêutico acrescentado (VTA) em relação aos regimes vemurafenib mais cobimetinib e dabrafenib mais trametinib.

Nos doentes adultos com melanoma avançado sem mutação BRAF (BRAF wild-type), sem tratamento prévio (sub-população 2), o regime nivolumab + ipilimumab demonstrou VTA em relação a pembrolizumab em monoterapia, mas não em relação a nivolumab em monoterapia.

Nos doentes adultos com melanoma avançado (com ou sem mutação BRAF V600), previamente tratados (sub-população 3), o regime nivolumab + ipilimumab não demonstrou VTA em relação a ipilimumab em monoterapia ou em relação a quimioterapia.

**RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO:** Assim, e face à indicação submetida para avaliação, Opdivo apenas foi financiado na seguinte indicação terapêutica: *OPDIVO em associação com ipilimumab é indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em doentes adultos sem tratamento prévio, com mutação BRAF V600 ou sem mutação BRAF (BRAF wild-type).*

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:**

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Opdivo (nivolumab) em associação com Yervoy (ipilimumab), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face aos comparadores selecionados na avaliação Farmacoterapêutica, relativamente aos quais se tinha concluído existir VTA, i.e. sub-população 1 e 2..

Dessa análise, foi considerado que o medicamento é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado o seu financiamento/recomendada a comparticipação pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS).

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

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

A incidência anual europeia de melanoma maligno varia de 3 a 5 / 100.000 nos países do Mediterrâneo a 12 a 35 / 100.000 nos países nórdicos, enquanto pode atingir mais de 50/100.000 na Austrália ou na Nova Zelândia. A incidência de melanoma tem aumentado constantemente e de forma dramática nos últimos 40 anos, com uma tendência à estabilização da mortalidade, exceto em homens idosos. A incidência de melanoma atinge o pico aos 65 anos, embora qualquer idade possa ser afetada. O melanoma é menos comum que outras neoplasias de pele, mas é mais letal, representando quase 73% das mortes relacionadas ao cancro de pele.

O prognóstico do melanoma depende do estágio em que a doença é diagnosticada. A exérese cirúrgica é o tratamento de referência do melanoma não metastático. A sobrevida aos 5 anos é superior a 90% para tumores localizados com até 1 mm de espessura. Para doentes com melanomas localizados com mais de 1 mm de espessura, a sobrevida aos 5 anos varia entre 50 e 90%, dependendo da espessura do tumor, presença de ulceração ou índice mitótico. Doentes com melanoma estágio III ao diagnóstico (doença loco-regional, com metastização nos gânglios linfáticos regionais) têm risco acrescido de recidiva local ou à distância após ressecção cirúrgica, pelo que estão indicadas terapêuticas adjuvantes. Historicamente, a taxa de sobrevida aos 5 anos cai para 64% na doença loco-regional e a para 23% para melanoma metastático. No entanto, nos últimos anos o prognóstico de doentes com melanoma estágio III irresssecável ou estágio IV melhorou significativamente com o surgimento de novas terapêuticas sistémicas (imunoterapia e terapêuticas alvo), sendo possível controlar a doença a longo prazo numa grande proporção dos doentes.

Dados publicados em 2010 do Registo Oncológico Nacional em Portugal mostram uma incidência bruta de 938 casos, correspondentes a uma incidência padronizada (população europeia) de 7,0/100 000 para os homens e 6,9/100 000 para as mulheres, sendo que para estas já é o 10º cancro mais frequente. A taxa de mortalidade por melanoma foi de 2,3 por 100 000, sendo maior nos grupos etários de idade mais avançada (> 65 anos).

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O nivolumab é um anticorpo monoclonal humano (IgG4) que se liga aos recetores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controlo das respostas imunitárias das células T. A ligação do recetor PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressos por células tumorais ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação de células T e secreção de citocina. O nivolumab potencia as respostas de células T, incluindo respostas antitumorais, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2.

O nivolumab está indicado em adultos no tratamento adjuvante do melanoma com envolvimento dos gânglios linfáticos ou doença metastática e que foram submetidos a ressecção completa e em monoterapia ou em associação com ipilimumab para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático). Em Portugal o nivolumab está financiado para tratamento de primeira linha em monoterapia de doentes adultos com melanoma irressecável ou metastático, sem mutação BRAF (BRAF wild-type), com um bom estado de performance [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1], e que não apresentem metástases cerebrais ativas.

O ipilimumab é um anticorpo monoclonal humano (IgG1) que se liga ao antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA4). O CTLA-4 é um regulador chave da atividade das células T, o ipilimumab bloqueia os sinais inibitórios das células T induzidos por via do CTLA4, aumentando o número de células T efetoras reativas que se mobilizam para criar um ataque imunológico direto das células T contra as células tumorais. O bloqueio de CTLA4 pode também reduzir a função reguladora da célula T, o que pode contribuir para uma resposta imunológica antitumoral. Ipilimumab pode reduzir seletivamente as células T reguladoras no local do tumor, levando a um aumento do rácio células T efetoras intratumorais/ células T reguladoras, o que conduz à morte das células tumorais.

O ipilimumab está indicado em monoterapia para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e em associação com nivolumab é indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos. O ipilimumab está financiado em Portugal para tratamento de primeira e segunda linha em monoterapia do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos. A combinação nivolumab + ipilimumab é indicada para o tratamento de primeira e segunda linha do melanoma avançado.

Tendo em conta as alternativas terapêuticas financiadas em Portugal para o tratamento de doentes com melanoma avançado em primeira linha, optámos por definir 2 subpopulações de doentes:

1) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado sem mutação BRAF (BRAF wild-type) as alternativas terapêuticas disponíveis são: nivolumab em monoterapia, pembrolizumab em monoterapia, ipilimumab em monoterapia

2) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado com mutação BRAF as alternativas terapêuticas disponíveis são: ipilimumab em monoterapia e a combinação de inibidores BRAF/MEK (vemurafenib/cobimetinib, dabrafenib/trametinib). A alternativa encorafenib/binimetinib ainda não se encontra financiada em Portugal à data de elaboração do PICO.

A escolha da terapêutica de segunda linha de doentes com melanoma avançado depende do medicamento escolhido em primeira linha e das alternativas terapêuticas financiadas em Portugal. Assim, as alternativas terapêuticas disponíveis são as mesmas; independentemente da existência ou não de mutação BRAF: ipilimumab em monoterapia e quimioterapia (dacarbazina, temozolomida, carboplatina/paclitaxel).

#### Adequação das apresentações à posologia

Várias autoridades reguladoras dos medicamentos, incluindo a FDA (US Food and Drug Administration) e a EMA (European Medicines Agency) aprovaram a modificação da dose de nivolumab quando usado em monoterapia, com substituição da dose de 3 mg/Kg, de 2/2 semanas, pela dose fixa de 240mg IV, de 2/2 semanas. Esta alteração foi baseada em análises de farmacocinética populacional e de resposta à exposição.

Posteriormente, foi também aprovada a dose fixa de 480mg, de 4/4 semanas, como alternativa para doentes com melanoma avançado e carcinoma de células renais previamente tratado.

De acordo com o RCM em vigor, a dose recomendada na indicação em questão é de 1 mg/kg de nivolumab em associação com ipilimumab 3 mg/kg administrado por via intravenosa cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses. Estas doses são seguidas por uma segunda fase em que é administrado nivolumab em monoterapia por via intravenosa 240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg cada 4 semanas.

A dose opcional de 480 mg de 4/4 semanas permite uma menor frequência de administrações, o que poderá beneficiar os doentes que estejam sob tratamento durante um período prolongado, sobretudo se residirem longe da instituição onde estão a ser tratados, e diminuir

os custos associados às deslocações. A dose fixa poderá também minorar o período de preparação do medicamento a nível da farmácia comparativamente com a dose baseada no peso.

Atendendo a que a empresa submeteu para financiamento os dois frascos atualmente autorizados do medicamento (40 mg e 100 mg), estes permitem perfazer tanto a dose de 240 mg como a de 480 mg sem que exista desperdício.

No entanto, considera-se que a dosagem anteriormente aprovada pela EMA para o tratamento do melanoma avançado, isto é, nivolumab 3mg/kg a cada 2 semanas (e usada no ensaio CheckMate 067), poderá continuar a ser utilizada em alguns doentes durante a fase de manutenção do tratamento, considerando o seu peso individual (por exemplo, um doente com 65 kg necessitaria de apenas 195 mg de nivolumab, ou seja dois frascos de 100 mg, poupando-se a utilização de um frasco adicional de 40 mg).

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com melanoma avançado com mutação BRAF V600, sem tratamento prévio (sub-população 1)	Nivolumab + Ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vemurafenib/ cobimetinib</li> <li>▪ Dabrafenib/ trametinib</li> </ul>
Doentes adultos com melanoma avançado sem mutação BRAF (BRAF wild-type), sem tratamento prévio (sub-população 2)	Nivolumab + Ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab monoterapia</li> <li>▪ Pembrolizumab monoterapia</li> </ul>

<p>Doentes adultos com melanoma avançado (com ou sem mutação BRAF V600), previamente tratados</p> <p>(sub-população 3)</p>	<p>Nivolumab + Ipilimumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ipilimumab monoterapia</li> <li>▪ Quimioterapia (dacarbazina, temozolamida, carboplatina, paclitaxel)</li> </ul>
--	---------------------------------------	---

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

Tabela 2: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Intervalo livre de tratamento subsequente	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos grau 3-4	8	Crítico
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### *Revisão sistemática da literatura*

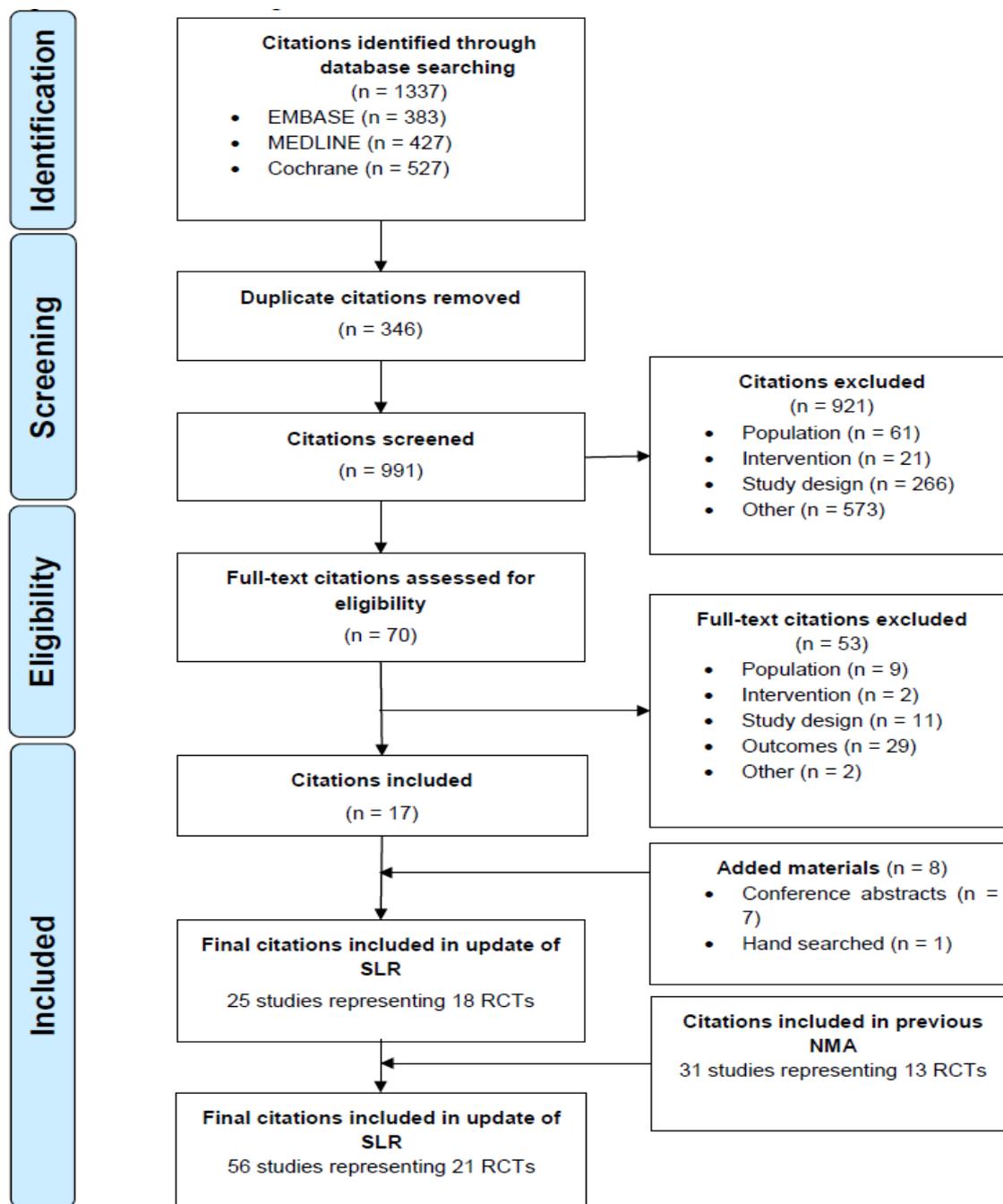
O TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura<sup>2</sup>, em Julho de 2017 e atualizada em Novembro de 2018, para identificar estudos aleatorizados que incluíssem doentes com melanoma em estadio III ou IV não ressecável não previamente tratados para doença avançada avaliassem a eficácia e segurança dos seguintes tratamentos, isoladamente ou em combinação: nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, dabrafenib, vemurafenib, trametinib, cobimetinib, encorafenib, dacarbazina, temozolomida e fotemustina.

A revisão sistemática pesquisou as seguintes bases de dados: Medline, Embase, e Cochrane Library. Foram também pesquisados os *Conference Proceedings*, de quatro sociedades médicas (literatura cinzenta): *European Society of Medical Oncology (2017 e 2018)*, *Society for Melanoma Research Congress (2018)*, *Society for Immunotherapy of Cancer (2018)* e *American Society of Clinical Oncology (2017 e 2018)*. Devido à data da pesquisa (há cerca de 18 meses) a literatura identificada pode não estar atualizada. A Comissão recomenda que as revisões sistemáticas da literatura submetidas para avaliação não tenham sido realizadas há mais de 3 meses.

A revisão sistemática da literatura identificou 1.337 citações, tendo após o processo de seleção sido incluídos 21 estudos na análise de exequibilidade. Destes 21 estudos, dois foram excluídos por estarem desconectados na rede e quatro foram excluídos por não avaliarem os comparadores ou a população de interesse. Assim, foram incluídos 15 estudos na meta-análise em rede, que permitiam 17 comparações, sendo que, destas, quatro eram comparações de interesse, que incluíam: dois estudos de nivolumab + ipilimumab (CHECKMATE 067<sup>3</sup>, CHECKMATE 069<sup>4</sup>), um estudo de pembrolizumab em monoterapia (KEYNOTE 006<sup>5</sup>), dois estudos de nivolumab em monoterapia (CHECKMATE 066<sup>6</sup> e CHECKMATE 067<sup>3</sup>), um estudo de vemurafenib e cobimetinib (coBRIM<sup>11</sup>), e dois estudos de dabrafenib + trametinib (COMBI-v<sup>10</sup> e COMBI-d<sup>8</sup>). Para além destes sete estudos (CHECKMATE-066, CHECKMATE-067, CHECKMATE-069, KEYNOTE 006, coBRIM, COMBI-v e COMBI-d), dois estudos adicionais eram relevantes por permitirem uma ligação à rede das intervenções anteriores (BREAK-3<sup>7</sup> e BRIM-3<sup>9</sup>). Assim, nesta avaliação foram analisados nove dos quinze estudos identificados.

O fluxo de estudos da revisão sistemática está representado na Figura 1.

Figura 1: Fluxo de estudos



Fonte: Extraído de referência 2

A revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre o regime nivolumab + ipilimumab e a maioria dos comparadores de interesse. Assim, o TAIM realizou uma comparação indireta utilizando meta-análise em rede.

### *Características dos estudos incluídos nas comparações de interesse*

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos nove estudos incluídos na rede de evidência que suporta as comparações de interesse.

O **estudo CHECKMATE-067<sup>3</sup>** foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 945 doentes, com 18 ou mais anos, com melanoma em estadio IV ou em estadio III não ressecável que não tivessem recebido previamente tratamento sistémico para doença avançada, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem nivolumab na dose de 3 mg por quilo de peso cada 2 semanas (n= 316), nivolumab 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas (durante 2 ciclos) em combinação com ipilimumab 3 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg por quilo de peso cada 2 semanas a partir do terceiro ciclo (n= 314), ou ipilimumab em monoterapia na dose de 3 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 doses (n= 315). As doses de nivolumab do estudo CHECKMATE-067 não coincidem com a dose aprovada, que é, em monoterapia, de 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab cada 4 semanas e, em combinação com ipilimumab, que é de 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 ciclos (e não durante 2 ciclos) e depois 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab cada 4 semanas. Tanto o nivolumab como o ipilimumab foram administrados por via endovenosa. O tratamento foi continuado até à progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou decisão do doente de sair do estudo. Contudo, foi permitido o tratamento para além da progressão se, na avaliação do investigador, o doente apresentasse benefício clínico. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, doença mensurável de acordo com o RECIST versão 1.1, e estado de mutação BRAF V600 conhecido. As medidas de eficácia primária foram a sobrevivência global (definida como o tempo entre a aleatorização e a morte de qualquer causa) e a sobrevivência livre de progressão (definida como o tempo entre a aleatorização e a progressão da doença ou morte de qualquer causa, o que ocorrer primeiro). As medidas de eficácia secundárias incluíram a taxa de resposta objetiva em comparação com ipilimumab, sobrevida global e sobrevida livre de progressão entre a combinação nivolumab mais ipilimumab e nivolumab em monoterapia, e avaliação de PD-L1 como marcador preditivo de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. A aleatorização foi estratificada de acordo com o estado PD-L1 (positivo vs negativo), estado de mutação BRAF (mutação V600 positiva vs wild type), e estadio da doença (M0, M1a ou M1b vs M1c). A aleatorização foi realizada através de um sistema de voz interativo utilizando uma técnica de aleatorização permutada em blocos de seis. Na altura do corte (2 de Julho de 2019), apenas 36 doentes continuavam a receber tratamento: 12/314

(3,8%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, 24/316 no grupo nivolumab (7,6%), e 0/315 doentes (0%) no grupo ipilimumab. No grupo nivolumab mais ipilimumab, dos 301 doentes que interromperam tratamento, 90 doentes (28,7%) interromperam por progressão da doença, 139 doentes (44,3%) por toxicidade do tratamento, e 27 doentes (8,6%) a pedido do doente. No grupo do nivolumab em monoterapia, dos 289 doentes que interromperam tratamento, 179 doentes (56,6%) interromperam por progressão da doença, 45 (14,2%) por toxicidade do tratamento, e 33 (10,4%) por decisão do doente. No grupo ipilimumab, dos 311 doentes que interromperam tratamento, 224 doentes (71,1%) interromperam por progressão da doença, 52 doentes (16,5%) por toxicidade do medicamento, e 13 doentes (4,1%) por decisão do doente. Os doentes tinham em média 60 anos, 26,% apresentavam um estado funcional ECOG de 1, com algumas diferenças entre grupos de tratamento (nivolumab: 24,4%; nivolumab+ipilimumab: 26,4%; ipilimumab 28,9%), 58% apresentavam estadio M1c, 3,6% apresentavam metástases cerebrais com algumas diferenças entre grupos de tratamento (nivolumab: 2,5%; nivolumab+ipilimumab: 3,5%; ipilimumab: 4,8%), 23,6% eram PD-L1 positivo, e 31,5% apresentavam mutação BRAF V600. Na data de corte de 17 de Fevereiro de 2015, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 11,5 meses (IC95% 8,9 a 16,7) com nivolumab+ipilimumab, 2,9 meses (IC95% 2,8 a 3,4) com ipilimumab, e 6,9 meses (IC95% 4,3 a 9,5) com nivolumab. Estes dados foram atualizados a 2 de Julho de 2019, sendo a mediana de sobrevivência global superior a 60 meses (IC95% 38,2 a NA) no grupo nivolumab mais ipilimumab, de 36,9 meses (IC95% 28,2 a 58,7) no grupo nivolumab, e de 19,9 meses (IC95% 16,8 a 24,6) no grupo ipilimumab. Este estudo permitiu a comparação direta entre nivolumab+ipilimumab e um dos comparadores de interesse (nivolumab) na sub-população 2.

O estudo **CHECKMATE-069<sup>4</sup>** foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 142 doentes, com 18 ou mais anos, com melanoma em estadio IV ou em estadio III não ressecável que não tivessem recebido previamente tratamento sistémico para doença avançada, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem nivolumab 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas em combinação com ipilimumab 3 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg por quilo de peso cada 2 semanas a partir do quarto ciclo (n= 95), ou ipilimumab em monoterapia na dose de 3 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 doses (n= 47). As doses de nivolumab do estudo CHECKMATE-069 não coincidem com a dose aprovada, que é, em combinação com ipilimumab, de 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 ciclos e depois 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab cada 4 semanas. Tanto o nivolumab como o ipilimumab foram administrados por via endovenosa. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, doença mensurável de acordo com o RECIST versão 1.1, e estado de mutação BRAF V600 conhecido. A medida de eficácia primária foi a resposta objetiva confirmada avaliada pelo investigador. A aleatorização foi estratificada de acordo com o estado de mutação BRAF (mutação V600 positiva vs wild type). Na altura do corte (30 de Janeiro de 2015), apenas 36 doentes continuavam a receber tratamento: 22/94 doentes (23,4%) no grupo nivolumab mais ipilimumab e 14/46 doentes (30,4%) no grupo

ipilimumab. No grupo nivolumab mais ipilimumab, dos 72 doentes que interromperam tratamento, 15 doentes (16,0%) interromperam por progressão da doença, 42 doentes (44,7%) por toxicidade do tratamento, e 3 doentes (3,2%) a pedido do doente. No grupo ipilimumab, dos 32 doentes que interromperam tratamento, 17 doentes (37,0%) interromperam por progressão da doença, 10 doentes (21,7%) por toxicidade do medicamento, e 0 doentes (0%) por decisão do doente. Os doentes tinham em média 65 anos, 17% apresentavam um estado funcional ECOG de 1, com algumas diferenças entre grupos de tratamento (nivolumab+ipilimumab: 15%; ipilimumab 21%), 46% apresentavam estadio M1c, 3,0% apresentavam metástases cerebrais com algumas diferenças entre grupos de tratamento (nivolumab+ipilimumab: 4%; ipilimumab: 0%), e 23% apresentavam mutação BRAF V600. Do total, 22% no grupo nivolumab+ipilimumab e 0% no grupo ipilimumab apresentaram resposta completa. Este estudo permitiu uma comparação indireta entre nivolumab+ipilimumab e pembrolizumab (estudo KEYNOTE-006) através de um comparador comum (ipilimumab). Contudo, como veremos a seguir, o estudo KEYNOTE-006 não incluiu a população de interesse, uma vez que cerca de 30% dos doentes receberam previamente terapêutica sistémica para doença avançada, não sendo por isso uma população naive para tratamento.

O **estudo KEYNOTE-006<sup>5</sup>** foi um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que incluiu 834 doentes, com 18 ou mais anos, com melanoma em estadio IV ou em estadio III não ressecável que não tivessem recebido previamente mais do que um tratamento sistémico para doença avançada, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem pembrolizumab 10 mg por quilo de peso cada duas semanas (n= 279), pembrolizumab 10 mg por quilo de peso cada 3 semanas (n= 277), ou ipilimumab em monoterapia na dose de 3 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 doses (n= 278). As doses de pembrolizumab do estudo KEYNOTE-006 não coincidem com a dose aprovada, que é pembrolizumab em monoterapia 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos. A população incluída no estudo KEYNOTE-006 não coincide com a população de interesse, que inclui doentes com melanoma em estadio IV ou em estadio III não ressecável que não tivessem recebido previamente tratamento sistémico para doença avançada. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, doença mensurável de acordo com o RECIST versão 1.1, e estado de mutação BRAF V600 conhecido. As medidas de eficácia primária foram sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão. A aleatorização foi estratificada de acordo com o estado funcional ECOG (0 vs 1), linha de tratamento (0 vs 1), e expressão de PD-L1 (positivo vs negativo). Na altura do corte, 150/279 doentes (53,7%) no grupo pembrolizumab 10 mg/Kg cada duas semanas, 152/277 doentes (54,9%) no grupo pembrolizumab 10 mg/Kg cada três semanas e (35,9%) no grupo ipilimumab tinham descontinuado tratamento. No grupo pembrolizumab 10 mg/Kg cada duas semanas, 111 doentes (39,8%) interromperam por progressão da doença, 20 doentes (7,2%) por toxicidade do tratamento, e 10 doentes (3,6%) a pedido do doente. No grupo pembrolizumab 10 mg/Kg cada três semanas, 103 doentes (37,2%) interromperam por progressão da doença, 29 doentes (10,5%) por toxicidade do tratamento, e 8 doentes (2,9%)

a pedido do doente. No grupo ipilimumab, 41 doentes (14,7%) interromperam por progressão da doença, 37 doentes (13,3%) por toxicidade do medicamento, e 7 doentes (2,5%) por decisão do doente. A mediana de idade era de 61 anos no grupo pembrolizumab cada 2 semanas, 63 anos para o grupo pembrolizumab cada 3 semanas, e 62 anos para o grupo ipilimumab e apresentavam estado funcional ECOG 1 cerca de 30% dos doentes. Apresentavam estadio M1c 64,2% no grupo pembrolizumab cada 2 semanas, 68,2% no grupo pembrolizumab cada 3 semanas, e 63,7% no grupo ipilimumab. Apresentavam tumor PD-L1 positivo cerca de 80% dos doentes, mutação BRAF V600 cerca de 35% dos doentes, e uma linha prévia de tratamento cerca de 35% dos doentes. Apresentavam metástases cerebrais 8,2% dos doentes no grupo pembrolizumab cada 2 semanas, 9,7% dos doentes no grupo pembrolizumab cada 3 semanas, e 10,1% no grupo ipilimumab. Este estudo permitiu uma comparação indireta entre nivolumab+ipilimumab e pembrolizumab (estudos CHECKMATE 067 e 069) através de um comparador comum (ipilimumab). Contudo, o estudo KEYNOTE-006 não incluiu a população de interesse, uma vez que cerca de 30% dos doentes receberam previamente terapêutica sistémica para doença avançada, não sendo por isso uma população naïve para tratamento.

O estudo **CHECKMATE-066**<sup>6</sup> foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 418 doentes, com 18 ou mais anos, com melanoma sem mutação BRAF, em estadio IV ou em estadio III não ressecável, que não tivessem recebido previamente tratamento sistémico para doença avançada, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem nivolumab 3 mg por quilo de peso cada 2 semanas (n= 210), ou dacarbazina 1000 mg por metro quadrado de superfície corporal cada 3 semanas (n= 208). Não temos informação sobre o peso dos doentes incluídos neste estudo, mas as doses de nivolumab do estudo CHECKMATE-066 não parecem coincidir com a dose aprovada, que é, em monoterapia, de 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab cada 4 semanas. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1. A medida de eficácia primária foi a sobrevivência global. A aleatorização foi estratificada de acordo com o estado PD-L1 (positivo ou negativo) e estadio das metástases (M1c vs não M1c). Na altura do corte, continuavam a receber tratamento 95/206 doentes (46,1%) no grupo nivolumab e 13/205 doentes (6,3%) no grupo dacarbazina. No grupo nivolumab, dos 111 doentes que interromperam tratamento, 96 doentes (46,6%) interromperam por progressão da doença, 5 doentes (2,4%) por toxicidade do tratamento, e 5 doentes (2,4%) a pedido do doente. No grupo dacarbazina, dos 192 doentes que interromperam tratamento, 175 doentes (85,4%) interromperam por progressão da doença, 7 doentes (3,4%) por toxicidade do medicamento, e 2 doentes (1,0%) por decisão do doente. Os doentes tinham uma mediana de 65 anos, 34,4% apresentavam um estado funcional ECOG de 1, com algumas diferenças entre grupos de tratamento (nivolumab: 28,6%; dacarbazina 40,4%), 61% apresentavam estadio M1c, 3,6% apresentavam metástases cerebrais, e 35,4% apresentavam PD-L1 positivo. A sobrevivência global era de 10,8 meses (9,3 a 12,1) no grupo dacarbazina e não tinha sido atingida no grupo nivolumab. Este estudo, em conjunto com

outros estudos, permitiu uma ligação de rede entre nivolumab+ipilimumab, por um lado, e dabrafenib+ trametinib e vemurafenib+ cobimetinib, por outro.

O **estudo BREAK-3<sup>7</sup>** foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 250 doentes, com 18 ou mais anos, com melanoma com mutação BRAF V600 positivo, em estadio IV ou em estadio III não ressecável, que não tivessem recebido previamente tratamento sistémico para doença avançada, que foram aleatorizados, numa relação de 3:1, para receberem dabrafenib oral 150 mg duas vezes por dia (n= 187), ou dacarbazina 1000 mg por metro quadrado de superfície corporal cada 3 semanas por via endovenosa (n= 59). Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1. A medida de eficácia primária foi a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador. A aleatorização foi estratificada de acordo com o estadio das metástases (M1c vs não M1c). Os doentes tinham uma mediana de 53 anos no grupo dabrafenib e 50 anos no grupo dacarbazina, 33% no grupo dabrafenib e 25% no grupo dacarbazina apresentavam um estado funcional ECOG de 1, e 66% no grupo dabrafenib e 63% no grupo dacarbazina apresentavam estadio M1c. Embora nos critérios de inclusão haja referência a que não era permitida terapêutica anterior para melanoma metastático ou irressecável, nas características basais das populações incluídas é referida a existência de ‘imunoterapia’ prévia em 28% dos doentes no grupo dabrafenib e em 24% dos doentes no grupo dacarbazina. Na altura do corte (19 de Dezembro de 2011), tinham descontinuado tratamento 80/187 doentes (42,8%) no grupo dabrafenib e 46/63 doentes (73,0%) no grupo dacarbazina. Dos doentes que descontinuaram tratamento no grupo dabrafenib, 66 doentes (82,5%) interromperam por progressão da doença, 5 doentes (6,3%) por toxicidade do tratamento, e 5 doentes (6,3%) a pedido do doente. Dos doentes que descontinuaram tratamento no grupo dacarbazina, 24 doentes (52,1%) cruzaram para dabrafenib, e 1 doente (2,2%) por decisão do doente. A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 5,1 meses no grupo dabrafenib e de 2,7 meses no grupo dacarbazina (razão de probabilidades 0,30; IC95% 0,18 a 0,51; p<0,0001). Este estudo, em conjunto com outros estudos, permitiu uma ligação de rede entre nivolumab+ipilimumab, por um lado, e dabrafenib+ trametinib e vemurafenib+ cobimetinib, por outro (ver diagrama da rede de evidência).

O **estudo COMBI-d<sup>8</sup>** foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 423 doentes, com 18 ou mais anos, com melanoma com mutação BRAF V600 positivo, em estadio IV ou em estadio III não ressecável, que não tivessem recebido previamente tratamento sistémico para doença avançada, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dabrafenib oral 150 mg duas vezes por dia e trametinib 2 mg por dia por via oral (n= 211), ou dabrafenib oral 150 mg duas vezes por dia (n= 212). Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1. A medida de eficácia primária foi a sobrevivência livre de progressão e a medida de eficácia secundária era a sobrevivência global. A aleatorização foi efetuada através de um sistema centralizado de resposta voz interativo, e foi estratificada de acordo com a concentração de desidrogenase láctica e o genótipo BRAF. Na altura do corte (12 de Janeiro de 2015), tinham descontinuado

tratamento 145/211 doentes (68,7%) no grupo dabrafenib mais trametinib e 176/212 doentes (83,0%) no grupo dabrafenib em monoterapia. Dos doentes que descontinuaram tratamento no grupo dabrafenib mais trametinib, 115 doentes (54,5%) interromperam por progressão da doença, 22 doentes (10,4%) por toxicidade do tratamento, e 4 doentes (1,9%) a pedido do doente. Dos doentes que descontinuaram tratamento no grupo dabrafenib em monoterapia, 150 doentes (85,2%) interromperam por progressão da doença, 13 doentes (7,4%) por toxicidade do tratamento e 9 doentes (5,1%) por decisão do doente. Os doentes tinham uma mediana de 55 anos no grupo dabrafenib+trametinib e 56,5 anos no grupo dabrafenib em monoterapia, 73% no grupo dabrafenib+trametinib e 71% no grupo dabrafenib apresentavam um estado funcional ECOG de 0, e 67% no grupo dabrafenib+trametinib e 65% no grupo dabrafenib apresentavam estadio M1c. A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 11,0 meses no grupo dabrafenib+trametinib e de 8,8 meses no grupo dabrafenib (razão de probabilidades 0,67; IC95% 0,53 a 0,84; p:0,0004). A sobrevivência global foi de 25,1 meses (IC95% 19,2 a NA) no grupo dabrafenib+trametinib e de 18,7 meses (15,2 a 23,7) no grupo dabrafenib (razão de probabilidades 0,71; IC95% 0,55 a 0,92; p= 0,0107). Este estudo, em conjunto com outros estudos, permitiu uma ligação de rede entre nivolumab+ipilimumab, por um lado, e dabrafenib+ trametinib e vemurafenib+ cobimetinib, por outro (ver diagrama da rede de evidência).

O **estudo BRIM-3<sup>9</sup>** foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 675 doentes, com 18 ou mais anos, com melanoma com mutação BRAF V600 positivo, em estadio IV ou em estadio III não ressecável, que não tivessem recebido previamente tratamento sistémico para doença avançada, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dabrafenib oral 150 mg duas vezes por dia e trametinib 2 mg por dia por via oral (n= 351) ou vemurafenib oral 960 mg duas vezes por dia (n= 350). Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar doença mensurável de acordo com o RECIST versão 1.1, e um estado funcional ECOG de 0 ou 1. A medida de eficácia primária foi a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global. A aleatorização foi estratificada de acordo com a concentração de desidrogenase láctica (normal vs elevada), estadio (M1c vs não M1c), estado funcional ECOG (0 ou 1), ou região geográfica. Os doentes tinham uma mediana de 56 anos no grupo vemurafenib e 52 anos no grupo dacarbazina, 68% no grupo vemurafenib e 68% no grupo dacarbazina apresentavam um estado funcional ECOG de 0, e 66% no grupo vemurafenib e 65% no grupo dacarbazina apresentavam estadio M1c. A razão de probabilidades da sobrevivência livre de progressão foi de 0,26 (IC95% 0,20 a 0,33; p<0,001). A razão de probabilidades da sobrevivência global foi de 0,37 (IC95% 0,26 a 0,55; p<0,001. Este estudo, em conjunto com outros estudos, permitiu uma ligação de rede entre nivolumab+ipilimumab, por um lado, e dabrafenib+ trametinib e vemurafenib+ cobimetinib, por outro (ver diagrama da rede de evidência).

O **estudo COMBI-v<sup>10</sup>** foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 701 doentes, com 18 ou mais anos, com melanoma com mutação BRAF V600 positivo, em estadio IV ou em estadio III não ressecável, que não tivessem recebido previamente tratamento sistémico para doença avançada, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem vemurafenib

oral 960 mg duas vezes por dia (n= 350), ou dabrafenib oral 150 mg duas vezes por dia e trametinib 2 mg por dia por via oral (n= 351). Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1. A medida de eficácia primária foi a sobrevivência global. Na altura do corte, tinham descontinuado tratamento 16/352 doentes (5%) no grupo dabrafenib mais trametinib e 28/352 doentes (28,8%) no grupo vemurafenib em monoterapia. Dos doentes que descontinuaram tratamento no grupo dabrafenib mais trametinib, 10 doentes (2,8%) interromperam o tratamento a pedido do doente. Dos doentes que descontinuaram tratamento no grupo vemurafenib em monoterapia, 18 doentes (5,1%) interromperam o tratamento por decisão do doente. Os doentes tinham uma mediana de 55 anos, 71% apresentava um estado funcional ECOG de 0, e 61% apresentava estadio M1c. A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 11,4 meses no grupo dabrafenib+trametinib e de 7,3 meses no grupo vemurafenib (razão de probabilidades 0,56; IC95% 0,46 a 0,69; p<0,001). A mediana de sobrevivência global era de 17,2 meses no grupo vemurafenib e não tinha sido atingida no grupo dabrafenib+trametinib. Este estudo, em conjunto com outros estudos, permitiu uma ligação de rede entre nivolumab+ipilimumab, por um lado, e dabrafenib+ trametinib e vemurafenib+ cobimetinib, por outro (ver diagrama da rede de evidência).

O **estudo coBRIM<sup>11</sup>** foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 495 doentes, com 18 ou mais anos, com melanoma com mutação BRAF V600 positivo, em estadio IV ou em estadio III não ressecável, que não tivessem recebido previamente tratamento sistémico para doença avançada, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem, em ciclos de 30 dias, vemurafenib oral 960 mg duas vezes por dia (n= 248), ou vemurafenib oral 960 mg duas vezes por dia em combinação com cobimetinib na dose de 60 mg por dia durante 21 dias seguido de 7 dias sem medicação (n= 247). A aleatorização foi efetuada através de um sistema centralizado de resposta voz interativo, e foi estratificada por estadio metastático (estadio IIIc não ressecável, M1a, e M1b; M1c) e região. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1 e ter doença mensurável avaliada pelo RECIST versão 1.1. A medida de eficácia primária foi a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador. Na altura do corte, tinham descontinuado tratamento 139/248 doentes (56,0%) no grupo vemurafenib e 107/247 doentes (43,3%) no grupo vemurafenib mais cobimetinib. Nos grupos de vemurafenib e de terapêutica combinada os doentes apresentavam, respetivamente, uma mediana de idade de 55 anos e 56 anos, um estado funcional ECOG de 0 em 67% e 76%, e um estadio M1c em 62% e 59%. Ou seja, mais doentes no grupo vemurafenib apresentavam estado funcional ECOG de 1. Apresentavam história de metástases cerebrais cerca de 1% dos doentes em cada grupo de tratamento. A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 9,9 meses no grupo da terapêutica combinada e de 6,2 meses no grupo vemurafenib (razão de probabilidades 0,51; IC95% 0,39 a 0,68; p<0,001).

### *Análise e comentários relacionados com os estudos incluídos na rede de evidência*

Como referido anteriormente, foram incluídos na rede de evidência 15 estudos, que permitiam 17 comparações, sendo que, destas, apenas quatro eram comparações de interesse, a saber: dois estudos de nivolumab + ipilimumab (CHECKMATE 067, CHECKMATE 069), um estudo de pembrolizumab em monoterapia (KEYNOTE 006), dois estudos de nivolumab em monoterapia (CHECKMATE 066 e CHECKMATE 067), um estudo de vemurafenib e cobimetinib (coBRIM), e dois estudos de dabrafenib + trametinib (COMBI-v e COMBI-d). Para além destes sete estudos (CHECKMATE-066, CHECKMATE-067, CHECKMATE-069, KEYNOTE 006, coBRIM, COMBI-v e COMBI-d), dois estudos adicionais eram relevantes por permitirem uma ligação à rede das intervenções anteriores (BREAK-3 e BRIM-3). Assim, nesta avaliação foram analisados nove dos quinze estudos identificados.

O TAIM apresenta a rede de evidência (Figura 2), e estimou os efeitos relativos do tratamento por meta-análise em rede (Bayesiana).



mas a dose aprovada em monoterapia, é de 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab cada 4 semanas.

**Critérios de inclusão/exclusão:** os critérios de inclusão dos dois estudos em comparação foram em geral semelhantes, tendo como principal diferença o facto de os doentes incluídos no estudo CHECKMATE-067 necessitarem de ter o estado de mutação BRAF V600 conhecido, enquanto no estudo coBRIM os doentes tinham de apresentar mutação BRAF V600.

**Características basais:** os doentes do estudo de nivolumab+ipilimumab diferiam essencialmente dos doentes do estudo de vemurafenib+cobimetinib por apresentarem um maior número de metástases cerebrais (3,5% vs <1%), e apresentarem menor prevalência de mutação BRAF (32,2% vs 79,0%). Assim, a população incluída nos estudo CHECKMATE-067 não pode ser considerada uma população com melanoma com mutação BRAF V600, que era a sub-população de interesse.

Estes dados estão resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4: Características basais - Comparação nivolumab+ipilimumab vs vemurafenib+cobimetinib**

	CHECKMATE-067 (n= 314)	CoBRIM (n= 247)
<b>Regime</b>	Nivolumab + ipilimumab	Vemurafenib + cobimetinib
<b>Idade (anos)</b>	59*	56**
<b>Sexo masculino, %</b>	65,6	59,0
<b>Raça branca, %</b>	NR	92
<b>ECOG 0 / 1 (%)</b>	73,2 / 26,4	76 / 24
<b>Metástases M1c (%)</b>	57,6	59,0
<b>Metástases cerebrais (%)</b>	3,5	<1
<b>PD-L1 positivo (%)</b>	21,7	NR
<b>Mutação BRAF (%)</b>	32,2	79,0 <sup>‡</sup>
<b>Desidrogenase láctica elevada (%)</b>	36,3	46,0

\*média; \*\*mediana; ‡ em 21% não pode ser avaliado

**Definições de medidas de resultado:** os diferentes estudos utilizaram em regra definições semelhantes das medidas de resultado.

**Eficácia:** observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o regime nivolumab + ipilimumab e o regime vemurafenib+cobimetinib, favorecendo nivolumab + ipilimumab, em relação a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, não se tendo observado uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos. Observou-se também uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento em relação à taxa de resposta, mas favorecendo o tratamento comparador. Em relação à **sobrevivência global**, avaliada aos 12 meses, não se observou uma diferença estatisticamente significativa (razão de probabilidades 0,69; IC95% 0,43 a 1,11). Contudo, observou-se uma diferença estatisticamente significativa a partir dos 18 meses, favorecendo nivolumab + ipilimumab, que se mantinha aos 24 meses (razão de probabilidades 0,43; IC95% 0,22 a 0,83). As estimativas de sobrevivência global a partir dos 24 meses são extrapoladas. Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, avaliada aos 12 meses, observou-se uma diferença estatisticamente significativa (razão de probabilidades 0,18; IC95% 0,09 a 0,36), que se mantinha aos 18 meses (razão de probabilidades 0,08; IC95% 0,03 a 0,21). Em relação à **resposta objetiva**, observou-se uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,25; IC95% 0,11 a 0,54), favorecendo vemurafenib+cobimetinib. Em relação à **descontinuação de tratamento por eventos adversos**, não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre grupos (razão de chances 1,08; IC95% 0,30 a 3,95). De salientar que, em relação à sobrevivência global avaliada aos 18 meses, embora exista uma diferença estatisticamente significativa entre grupos, a estimativa de efeito sofre de imprecisão.

### ***Comparação nivolumab+ipilimumab vs dabrafenib+trametinib***

Esta comparação incluiu três estudos (CHECKMATE 067, COMBI-c e COMBI-v), mas necessitou de dois estudos por uma via (CHECKMATE 066 e BREAK-3), e dois estudos por outra via (CHECKMATE 066 e BRIM-3) para ligar indiretamente esses estudos em rede.

**Desenho do estudo:** globalmente, o desenho dos estudos em comparação não mostrava diferenças significativas. Contudo, a dose de nivolumab utilizada no estudo de nivolumab+ipilimumab não foi totalmente coincidente com a dose/regime aprovado. O regime utilizado no estudo CHECKMATE-067 foi nivolumab 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas (durante 2 ciclos) em combinação com ipilimumab 3 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg por quilo de peso cada 2 semanas a partir do terceiro ciclo enquanto a dose aprovada é, em combinação com ipilimumab, de 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 ciclos (e não durante 2 ciclos) e depois 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab cada 4 semanas.

**Crítérios de inclusão/exclusão:** os critérios de inclusão dos dois estudos em comparação foram em geral semelhantes, tendo como principal diferença o facto de os doentes incluídos no estudo CHECKMATE-067 necessitarem de ter o estado de mutação BRAF V600 conhecido, enquanto nos estudos COMBI-d e COMBI-v os doentes tinham de apresentar mutação BRAF V600.

**Características basais:** os doentes do estudo de nivolumab+ipilimumab diferiam essencialmente dos doentes do estudo de dabrafenib+trametinib por apresentarem um menor número de doentes em estadio M1c (57,6% vs 67% e 63%), e apresentarem menor prevalência de mutação BRAF (32,2% vs 100%).

Estes dados estão resumidos na Tabela 5.

**Tabela 5: Características basais - Comparação nivolumab+ipilimumab vs dabrafenib+trametinib**

	CHECKMATE-067 (n= 314)	COMBI-d (n= 211)	COMBI-v (n= 352)
Regime	Nivolumab + ipilimumab	Dabrafenib + trametinib	Dabrafenib + trametinib
Idade (anos)	59*	55**	55**
Sexo masculino, %	65,6	53,0	59,0
Raça branca, %	NR	NR	NR
ECOG 0 / 1 (%)	73,2 / 26,4	73 / 26	71 /29
Metástases M1c (%)	57,6	67,0	63,0
Metástases cerebrais (%)	3,5	NR	NR
PD-L1 positivo (%)	21,7	NR	NR
Mutação BRAF (%)	32,2	100	100
Desidrogenase láctica elevada (%)	36,3	36,0	34,0

**Definições de medidas de resultado:** os diferentes estudos utilizaram em regra definições semelhantes das medidas de resultado.

**Eficácia:** observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o regime nivolumab + ipilimumab e o regime dabrafenib+trametinib, favorecendo nivolumab + ipilimumab, em

relação a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, não se tendo observado uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos. Observou-se também uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento em relação à taxa de resposta, mas favorecendo o tratamento comparador. Em relação à **sobrevivência global**, avaliada aos 12 meses observava-se uma diferença estatisticamente significativa (razão de probabilidades 0,62; IC95% 0,40 a 0,94), que se mantinha aos 42 meses (razão de probabilidades 0,24; IC95% 0,11 a 0,51). Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, avaliada aos 12 meses, observou-se uma diferença estatisticamente significativa (razão de probabilidades 0,18; IC95% 0,09 a 0,35), que se mantinha aos 18 meses (razão de probabilidades 0,09; IC95% 0,04 a 0,21). Em relação à **resposta objetiva**, observou-se uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,35; IC95% 0,17 a 0,72), favorecendo dabrafenib+trametinib. Em relação à **descontinuação de tratamento por eventos adversos**, não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre grupos (razão de chances 1,11; IC95% 0,32 a 3,79).

**Doentes adultos com melanoma avançado sem mutação BRAF (BRAF wild-type), sem tratamento prévio (sub-população 2)**

#### *Comparação nivolumab + ipilimumab vs nivolumab em monoterapia*

Para esta comparação contribuíram dois estudos (CHECKMATE 067 e CHECKMATE-069). As comparações desenham uma ansa, permitindo avaliar separadamente as estimativas de efeito da comparação direta e indireta. Contudo, o TAIM não apresenta estes resultados. O estudo CHECKMATE-067 inclui todas as comparações da ansa (nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab, ipilimumab vs nivolumab, e nivolumab+ipilimumab vs nivolumab), enquanto o estudo CHECKMATE-069 inclui a comparação nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab.

**Desenho do estudo:** globalmente, o desenho dos estudos em comparação não mostrava diferenças significativas. Contudo, a dose de nivolumab administrada, tanto no estudo CHECKMATE-067 como no estudo CHECKMATE-069 não coincidem com a dose aprovada. No estudo CHECKMATE-067 os doentes receberam nivolumab na dose de 3 mg por quilo de peso cada 2 semanas (n= 316), nivolumab 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas (durante 2 ciclos) em combinação com ipilimumab 3 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg por quilo de peso cada 2 semanas a partir do terceiro ciclo (n= 314), ou ipilimumab em monoterapia na dose de 3 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 doses (n= 315). Estas doses não coincidem com a dose aprovada, que é, em monoterapia, de 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab cada 4 semanas e, em combinação com ipilimumab, que é de 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 ciclos (e não durante 2 ciclos) e depois 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab cada 4 semanas. No estudo CHECKMATE-069 os doentes receberam nivolumab 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas em combinação com ipilimumab 3 mg por

quilo de peso cada 3 semanas durante 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg por quilo de peso cada 2 semanas a partir do quarto ciclo (n= 95). As doses de nivolumab do estudo CHECKMATE-069 não coincidem com a dose aprovada, que é, em combinação com ipilimumab, de 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 ciclos e depois 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab cada 4 semanas.

**Critérios de inclusão/exclusão:** os critérios de inclusão dos dois estudos em comparação foram em geral semelhantes. De salientar, que tanto no estudo CHECKMATE-067 como no estudo CHECKMATE-069, os critérios de inclusão não requeriam que os doentes apresentassem estado BRAF wild-type, mas apenas que o estado de mutação BRAF V600 fosse conhecido.

**Características basais:** as populações incluídas nos dois estudos não apresentavam diferenças significativas nas características basais. De salientar que a população incluída nos estudos CHECKMATE-067 e CHECKMATE-069 não era uma população exclusivamente BRAF *wild-type*. No estudo CHECKMATE-067 31,5% dos doentes apresentava mutação BRAF V600, e no estudo CHECKMATE-069 a população com mutação BRAF V600 incluía 23% dos doentes. Contudo, como 70 a 80% dos doentes apresentava melanoma BRAF *wild-type*, as populações destes estudos podem ser consideradas representativas da população BRAF *wild-type*.

Estes dados estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6: Características basais - Comparação nivolumab + ipilimumab vs nivolumab em monoterapia

	CHECKMATE-067			CHECKMATE-069	
Nº doentes	314	316	315	95	47
Regime	Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab	Ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab	Ipilimumab
Idade (anos)	59*	59	61	64	67
Sexo masculino, %	65,6	63,9	64,1	66,0	68,0
Raça branca, %	NR	NR	NR	NR	NR
ECOG 0 / 1 (%)	73,2 / 26,4	75,3 / 24,4	71,1 / 28,9	83,0 / 15,0	79,0 / 21,0
Metástases M1c (%)	57,6	58,2	58,1	46,0	45,0
Metástases cerebrais (%)	3,5	2,5	4,8	4,0	0
PD-L1 positivo (%)	21,7	25,3	23,8	NR	NR
Mutação BRAF (%)	32,2	31,6	30,8	24,0	21,0
Desidrogenase láctica elevada (%)	36,3	35,4	36,5	25,0	23,0

**Definições de *medidas de resultado*:** os diferentes estudos utilizaram em regra definições semelhantes das medidas de resultado.

**Eficácia:** observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o regime nivolumab + ipilimumab e o regime nivolumab em monoterapia, favorecendo nivolumab + ipilimumab, em relação taxa de resposta, não se tendo observado uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento em relação a sobrevivência global ou a sobrevivência livre de progressão, e tendo-se observado uma diferença estatisticamente significativa em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, favorecendo nivolumab em monoterapia. Em relação à **sobrevivência global**, avaliada aos 12 meses, não se observava uma diferença estatisticamente significativa (razão de probabilidades 0,85; IC95% 0,69 a 1,07), ou avaliada aos 48 meses (razão de probabilidades 0,71; IC95% 0,47 a 1,06). Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, avaliada aos 12 meses, também não se observava uma diferença estatisticamente significativa (razão de probabilidades 0,88; IC95% 0,65 a 1,17), ou avaliada aos 48 meses (razão de probabilidades 1,02; IC95% 0,57 a 1,82). Em relação à **resposta objetiva**, observou-se uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,43; IC95% 1,05 a 1,95), favorecendo nivolumab + ipilimumab. Em relação à **descontinuação de tratamento por eventos adversos**, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre grupos (razão de chances 7,11; IC95% 4,47 a 11,68), favorecendo nivolumab em monoterapia.

### ***Comparação nivolumab + ipilimumab vs pembrolizumab em monoterapia***

Para esta comparação contribuíram três estudos (CHECKMATE-067, CHECKMATE-069 e KEYNOTE-006). Contudo, no estudo KEYNOTE-006 os doentes receberam pembrolizumab 10 mg por quilo de peso cada duas semanas ou pembrolizumab 10 mg por quilo de peso cada 3 semanas. As doses de pembrolizumab do estudo KEYNOTE-006 não coincidem com a dose aprovada, que é pembrolizumab em monoterapia 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos.

**Desenho do estudo:** globalmente, o desenho dos estudos em comparação não mostrava diferenças significativas. Contudo, no estudo KEYNOTE-006 os doentes receberam pembrolizumab 10 mg por quilo de peso cada duas semanas ou pembrolizumab 10 mg por quilo de peso cada 3 semanas. As doses de pembrolizumab do estudo KEYNOTE-006 não coincidem com a dose aprovada, que é pembrolizumab em monoterapia 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos.

**Critérios de inclusão/exclusão:** os critérios de inclusão dos dois estudos em comparação apresentaram algumas diferenças. Nomeadamente, a população incluída no estudo KEYNOTE-006 não coincide com a população de interesse (doentes com melanoma avançado sem

tratamento prévio), uma vez que o estudo incluiu doentes com melanoma em estadio IV ou em estadio III não ressecável que não tivessem recebido previamente mais do que um tratamento sistémico para doença avançada. Do total, cerca de 35% dos doentes receberam tratamento sistémico para doença invasiva. Contudo, como 65% dos doentes incluídos no estudo KEYNOTE-006 não tinham recebido previamente tratamento sistémico para o mieloma, a Comissão considera que a população deste estudo representa, de forma razoável, a população de interesse.

**Características basais:** as populações incluídas no estudo de pembrolizumab em monoterapia (KEYNOTE-006) apresentam algumas diferenças nas características basais em relação aos estudos de nivolumab + ipilimumab, nomeadamente, o estudo de pembrolizumab em monoterapia incluía uma maior proporção de doentes num estadio M1c e uma maior proporção de doentes com metástases cerebrais. Adicionalmente, o estudo KEYNOTE-006 apresentava uma maior proporção de doentes PD-L1 positivo que os estudos de nivolumab + ipilimumab. De salientar que a população incluída nos estudos CHECKMATE-067, CHECKMATE-069 e KEYNOTE-006 não era uma população exclusivamente BRAF *wild-type*. No estudo CHECKMATE-067 31,5% dos doentes apresentava mutação BRAF V600, no estudo CHECKMATE-069 a população com mutação BRAF V600 incluía 23% dos doentes, e no estudo KEYNOTE-006 cerca de 35% apresentava mutação BRAF V600. Contudo, como 65 a 80% dos doentes apresentava melanoma BRAF *wild-type*, as populações destes estudos podem ser consideradas razoavelmente representativas da população BRAF *wild-type*. Estes dados estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6: Características basais - Comparação nivolumab + ipilimumab vs pembrolizumab em monoterapia

	CHECKMATE-067			CHECKMATE-069		KEYNOTE-006		
Nº doentes	314	316	315	95	47	279	277	278
Regime	Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab	Ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab	Ipilimumab	Pembrolizumab 2/2 semanas	Pembrolizumab 3/3 semanas	Ipilimumab
Idade (anos)	59*	59	61	64	67	61	63	62
Sexo masculino, %	65,6	63,9	64,1	66,0	68,0	57,7	62,8	58,3
Raça branca, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ECOG 0 / 1 (%)	73,2 / 26,4	75,3 / 24,4	71,1 / 28,9	83,0 / 15,0	79,0 / 21,0	70,3/29,7	68,2/31,8	67,6/32,4
Metástases M1c (%)	57,6	58,2	58,1	46,0	45,0	64,2	68,2	63,7
Metástases cerebrais (%)	3,5	2,5	4,8	4,0	0	8,2	9,7	10,1
PD-L1 positivo (%)	21,7	25,3	23,8	NR	NR	80,6	79,8	80,9
Mutação BRAF (%)	32,2	31,6	30,8	24,0	21,0	35,1	35,0	38,5
Desidrogenase láctica elevada (%)	36,3	35,4	36,5	25,0	23,0	29,0	35,4	32,7

**Definições de *medidas de resultado*:** os diferentes estudos utilizaram em regra definições semelhantes das medidas de resultado.

**Eficácia:** observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o regime nivolumab + ipilimumab e o regime pembrolizumab em monoterapia, favorecendo nivolumab + ipilimumab, em relação a sobrevivência global. Em relação à **sobrevivência global**, só se observou diferença com significado estatístico a partir dos 18 meses (razão de probabilidades 0,58; IC95% 0,39 a 0,86), que se mantinha aos 36 meses (razão de probabilidades 0,40; IC95% 0,23 a 0,71). Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, observou-se uma diferença entre grupos com significado estatístico aos 6 meses (razão de probabilidades 0,68; IC95% 0,48 a 0,95), que já não se observava aos 12 meses (razão de probabilidades 0,60; IC95% 0,36 a 1,00).

**Doentes adultos com melanoma avançado com ou sem mutação BRAF previamente tratados (sub-população 3)**

Não foi submetida qualquer evidência suportando o benefício comparativo nesta sub-população.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

Apresenta-se aqui um resumo do benefício adicional de nivolumab mais ipilimumab em relação a cada medida de resultado definida na matriz de avaliação. Nesta secção apenas é descrito o efeito de tratamento por medida de resultado. A análise crítica destes dados pode ser encontrada na secção 9 deste relatório.

**Doentes adultos com melanoma avançado com mutação BRAF V600, sem tratamento prévio (sub-população 1)**

Não foram identificados dados que permitissem avaliar o efeito relativo do tratamento sobre as medidas de resultado ‘intervalo livre de tratamento subsequente’, ‘qualidade de vida’, ‘eventos adversos’, ‘eventos adversos de grau 3 ou 4’, ou ‘morte relacionada com o tratamento’.

***Comparação nivolumab+ipilimumab vs vemurafenib+cobimetinib***

***Sobrevivência global***

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o regime nivolumab + ipilimumab e o regime vemurafenib+cobimetinib, favorecendo nivolumab + ipilimumab, em relação a sobrevivência global.

Em relação à **sobrevivência global**, avaliada aos 12 meses, não se observou uma diferença estatisticamente significativa (razão de probabilidades 0,69; IC95% 0,43 a 1,11). Contudo, observou-se uma diferença estatisticamente significativa a partir dos 18 meses, favorecendo nivolumab + ipilimumab, que se mantinha aos 24 meses (razão de probabilidades 0,43; IC95% 0,22 a 0,83). As estimativas de sobrevivência global a partir dos 24 meses são extrapoladas.

### ***Sobrevivência livre de progressão***

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o regime nivolumab + ipilimumab e o regime vemurafenib+cobimetinib, favorecendo nivolumab + ipilimumab, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, avaliada aos 12 meses, observou-se uma diferença estatisticamente significativa (razão de probabilidades 0,18; IC95% 0,09 a 0,36), que se mantinha aos 18 meses (razão de probabilidades 0,08; IC95% 0,03 a 0,21).

### ***Taxa de resposta***

Em relação à **resposta objetiva**, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento (razão de chances 0,25; IC95% 0,11 a 0,54), favorecendo vemurafenib+cobimetinib.

### ***Descontinuação de tratamento por eventos adversos***

Em relação à **descontinuação de tratamento por eventos adversos**, não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre grupos (razão de chances 1,08; IC95% 0,30 a 3,95).

### ***Comparação nivolumab+ipilimumab vs dabrafenib+trametinib***

#### ***Sobrevivência global***

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o regime nivolumab + ipilimumab e o regime dabrafenib+trametinib, favorecendo nivolumab + ipilimumab, em relação a sobrevivência global.

Em relação à **sobrevivência global**, avaliada aos 12 meses observava-se uma diferença estatisticamente significativa (razão de probabilidades 0,62; IC95% 0,40 a 0,94), que se mantinha aos 42 meses (razão de probabilidades 0,24; IC95% 0,11 a 0,51).

#### ***Sobrevivência livre de progressão***

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o regime nivolumab + ipilimumab e o regime dabrafenib+trametinib, favorecendo nivolumab + ipilimumab, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, avaliada aos 12 meses, observou-se uma diferença estatisticamente significativa (razão de probabilidades 0,18; IC95% 0,09 a 0,35), que se mantinha aos 18 meses (razão de probabilidades 0,09; IC95% 0,04 a 0,21).

### ***Taxa de resposta objetiva***

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento em relação à taxa de resposta, mas favorecendo o tratamento comparador.

Em relação à **resposta objetiva**, observou-se uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,35; IC95% 0,17 a 0,72), favorecendo dabrafenib+trametinib.

### ***Descontinuação de tratamento por eventos adversos***

Não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos (razão de chances 1,11; IC95% 0,32 a 3,79).

### **Doentes adultos com melanoma avançado sem mutação BRAF (BRAF wild-type), sem tratamento prévio (sub-população 2)**

Não foram identificados dados que permitissem avaliar o efeito relativo do tratamento sobre o 'intervalo livre de tratamento subsequente', 'qualidade de vida', 'eventos adversos', 'eventos adversos de grau 3 ou 4', ou 'morte relacionada com o tratamento'.

### ***Comparação nivolumab + ipilimumab vs nivolumab em monoterapia***

#### ***Sobrevivência global***

Não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento em relação a sobrevivência global.

Em relação à **sobrevivência global**, não se observou uma diferença estatisticamente significativa tanto aos 12 meses (razão de probabilidades 0,85; IC95% 0,69 a 1,07), como avaliada aos 48 meses (razão de probabilidades 0,71; IC95% 0,47 a 1,06).

#### ***Sobrevivência livre de progressão***

Não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento em relação a sobrevivência livre de progressão.

Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, não se observou uma diferença estatisticamente significativa tanto aos 12 meses (razão de probabilidades 0,88; IC95% 0,65 a 1,17), como avaliada aos 48 meses (razão de probabilidades 1,02; IC95% 0,57 a 1,82).

#### ***Taxa de resposta objetiva***

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o regime nivolumab + ipilimumab e o regime nivolumab em monoterapia, favorecendo nivolumab + ipilimumab.

Em relação à **resposta objetiva**, observou-se uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,43; IC95% 1,05 a 1,95), favorecendo nivolumab + ipilimumab.

#### ***Descontinuação de tratamento por eventos adversos***

Em relação à **descontinuação de tratamento por eventos adversos**, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre grupos (razão de chances 7,11; IC95% 4,47 a 11,68), favorecendo nivolumab em monoterapia.

#### ***Comparação nivolumab + ipilimumab vs pembrolizumab em monoterapia***

##### ***Sobrevivência global***

Em relação à sobrevivência global, observou-se diferença com significado estatístico a partir dos 18 meses (razão de probabilidades 0,58; IC95% 0,39 a 0,86), que se mantinha aos 36 meses (razão de probabilidades 0,40; IC95% 0,23 a 0,71).

##### ***Outras medidas de resultado***

Não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão, não havendo dados de efeito de tratamento nas outras medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

#### **Doentes adultos com melanoma avançado com ou sem mutação BRAF previamente tratados (sub-população 3)**

Não foi submetida qualquer evidência suportando o benefício comparativo nesta sub-população.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

O risco de viés foi avaliado para cada estudo incluído na rede de evidência (Tabela 7 e Figura 3).

Salienta-se que o risco de viés de cada estudo não reflete o risco de viés das comparações indiretas estabelecidas através da rede de evidência.

Os métodos convencionais não são apropriados para avaliar a qualidade da evidência de meta-análise em rede. De salientar que a qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa.

A análise de limiares pode ser usada para descrever a confiança nos resultados das meta-análises em rede Bayesianas. Contudo, para fazer esta análise é necessário ter os resultados da meta-análise em rede para os limiares (ou ter oportunidade de voltar a correr as análises com o código original), pelo que esta análise deverá ser efetuada pelo TAIM.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de nivolumab mais ipilimumab em três sub-populações: doentes adultos com melanoma avançado com mutação BRAF V600, sem tratamento prévio (sub-população 1), em que a intervenção era nivolumab mais ipilimumab, e os comparadores eram vemurafenib mais cobimetinib e dabrafenib mais trametinib; doentes adultos com melanoma avançado sem mutação BRAF (BRAF *wild-type*), sem tratamento prévio (sub-população 2), em que a intervenção era nivolumab mais ipilimumab, e os comparadores eram nivolumab em monoterapia e pembrolizumab em monoterapia; e doentes adultos com melanoma avançado (com ou sem mutação BRAF V600), previamente tratados (sub-população 3), em que a intervenção era nivolumab mais ipilimumab, e os comparadores eram ipilimumab em monoterapia e quimioterapia.

O TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura<sup>2</sup>, em Julho de 2017 e atualizada em Novembro de 2018, para identificar estudos aleatorizados que incluíssem doentes com melanoma em estadio III ou IV não ressecável não previamente tratados para doença avançada, que avaliassem a eficácia e segurança dos seguintes tratamentos, isoladamente ou em combinação: nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, dabrafenib, vemurafenib, trametinib, cobimetinib, encorafenib, dacarbazina,

temozolomida e fotemustina. Contudo, devido à data da pesquisa (há cerca de 18 meses) a literatura identificada pode não estar atualizada. A Comissão recomenda que as revisões sistemáticas da literatura submetidas para avaliação não tenham sido realizadas há mais de 3 meses.

A revisão sistemática da literatura identificou 1.337 citações, tendo após o processo de seleção sido incluídos 21 estudos na análise de exequibilidade. Destes 21 estudos, dois foram excluídos por estarem desconectados na rede e quatro foram excluídos por não avaliarem os comparadores ou a população de interesse. Assim, foram incluídos 15 estudos na meta-análise em rede, que permitiam 17 comparações, sendo que, destas, quatro eram comparações de interesse, que incluíam: dois estudos de nivolumab + ipilimumab (CHECKMATE 067, CHECKMATE 069), um estudo de pembrolizumab em monoterapia (KEYNOTE 006), dois estudos de nivolumab em monoterapia (CHECKMATE 066 e CHECKMATE 067), um estudo de vemurafenib e cobimetinib (coBRIM), e dois estudos de dabrafenib + trametinib (COMBI-v e COMBI-d). Para além destes sete estudos, dois estudos adicionais eram relevantes por permitirem uma ligação à rede das intervenções anteriores (BREAK-3 e BRIM-3). Assim, nesta avaliação foram analisados nove dos quinze estudos identificados.

Observou-se um desvio significativo em relação à avaliação planeada uma vez que o TAIM não submeteu qualquer revisão sistemática em doentes adultos com melanoma avançado com ou sem mutação BRAF previamente tratados (sub-população 3). Adicionalmente, e para as sub-populações 1 e 2, não foram identificados dados que permitissem avaliar o efeito relativo do tratamento sobre as seguintes medidas de resultado: intervalo livre de tratamento subsequente, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou morte relacionada com o tratamento.

Em relação à população de doentes adultos com melanoma avançado com mutação BRAF V600 sem tratamento prévio (sub-população 1), o regime nivolumab + ipilimumab esteve associado a melhor sobrevivência global que o regime vemurafenib mais cobimetinib e que o regime dabrafenib mais trametinib. Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e vemurafenib mais cobimetinib, não se observou uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global até aos 12 meses (razão de probabilidades 0,69; IC95% 0,43 a 1,11), mas observou-se uma diferença estatisticamente significativa a partir dos 18 meses, favorecendo nivolumab + ipilimumab, que se mantinha aos 24 meses (razão de probabilidades 0,43; IC95% 0,22 a 0,83). As estimativas de sobrevivência global a partir dos 24 meses são extrapoladas. Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e dabrafenib mais trametinib, este benefício adicional em termos de sobrevivência global já se observava aos 12 meses (razão de probabilidades 0,62; IC95% 0,40 a 0,94), e mantinha-se aos 42 meses (razão de probabilidades 0,24; IC95% 0,11 a 0,51). Embora a população incluída no estudo CHECKMATE-067 (o estudo de nivolumab mais ipilimumab incluído na comparação indireta), não possa ser considerada uma população com melanoma com mutação BRAF V600, que era a sub-população de interesse, uma vez que apenas 32,2% dos doentes incluídos no estudo apresentavam esta mutação, a Comissão considerou não existirem motivos para esperar que a resposta ao tratamento na população com mutação BRAF V600 seja diferente da resposta ao tratamento na população *wild-type*.

Em relação à população de doentes adultos com melanoma avançado sem mutação BRAF V600 (BRAF *wild-type*) sem tratamento prévio (sub-população 2), o regime nivolumab + ipilimumab não esteve associado a melhor sobrevivência global que nivolumab em monoterapia. Em relação à sobrevivência global, não se observou uma diferença estatisticamente significativa tanto aos 12 meses (razão de probabilidades 0,85; IC95% 0,69 a 1,07), como aos 48 meses (razão de probabilidades 0,71; IC95% 0,47 a 1,06). Globalmente, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o regime nivolumab mais ipilimumab e o regime nivolumab em monoterapia, favorecendo nivolumab mais ipilimumab, em relação a ‘taxa de resposta’, não se tendo observado uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento em relação a ‘sobrevivência global’ ou a ‘sobrevivência livre de progressão’, e tendo-se observado uma diferença estatisticamente significativa em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, favorecendo nivolumab em monoterapia. Assim, a Comissão considera que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado do regime nivolumab mais ipilimumab em relação a nivolumab em monoterapia, na população de doentes adultos com melanoma avançado sem mutação BRAF V600 (BRAF *wild-type*) sem tratamento prévio (sub-população 2). De salientar que a população incluída nos estudos CHECKMATE-067 e CHECKMATE-069 (os estudos de nivolumab mais ipilimumab incluídos na comparação indireta) não era uma população exclusivamente BRAF *wild-type*. No estudo CHECKMATE-067 31,5% dos doentes apresentava mutação BRAF V600, e no estudo CHECKMATE-069 a população com mutação BRAF V600 incluía 23% dos doentes. Contudo, como 70 a 80% dos doentes incluídos nos dois estudos apresentava melanoma BRAF *wild-type*, as populações destes estudos podem ser consideradas como razoavelmente representativas da população BRAF *wild-type*.

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o regime nivolumab + ipilimumab e o regime pembrolizumab em monoterapia, favorecendo nivolumab + ipilimumab, em relação a sobrevivência global a partir dos 18 meses (razão de probabilidades 0,58; IC95% 0,39 a 0,86), que se mantinha aos 36 meses (razão de probabilidades 0,40; IC95% 0,23 a 0,71). Em relação à sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença entre grupos com significado estatístico aos 6 meses (razão de probabilidades 0,68; IC95% 0,48 a 0,95), que já não se observava aos 12 meses (razão de probabilidades 0,60; IC95% 0,36 a 1,00). De salientar que os critérios de inclusão dos estudos em comparação apresentaram algumas diferenças. Nomeadamente, a população incluída no estudo KEYNOTE-006 não coincide com a população de interesse (doentes com melanoma avançado sem tratamento prévio), uma vez que o estudo incluiu doentes com melanoma em estadios IV ou em estadios III não ressecáveis que não tivessem recebido previamente mais do que um tratamento sistémico para doença avançada. Do total, cerca de 35% dos doentes receberam tratamento sistémico para doença invasiva. Contudo, como 65% dos doentes incluídos no estudo KEYNOTE-006 não tinham recebido previamente tratamento sistémico para o mieloma, a Comissão considera que a população deste estudo representa, de forma razoável, a população de interesse.

De salientar que as populações incluídas no estudo de pembrolizumab em monoterapia (KEYNOTE-006) apresentam algumas diferenças nas características basais em relação aos estudos de nivolumab + ipilimumab (CHECKMATE-067 e CHECKMATE-069), nomeadamente, o estudo de pembrolizumab em

monoterapia incluía uma maior proporção de doentes num estadio M1c e uma maior proporção de doentes com metástases cerebrais. Adicionalmente, o estudo KEYNOTE-006 apresentava uma maior proporção de doentes PD-L1 positivo que os estudos de nivolumab + ipilimumab. De salientar que a população incluída nos estudos CHECKMATE-067, CHECKMATE-069 e KEYNOTE-006 não era uma população exclusivamente BRAF *wild-type*. No estudo CHECKMATE-067 31,5% dos doentes apresentava mutação BRAF V600, no estudo CHECKMATE-069 a população com mutação BRAF V600 incluía 23% dos doentes, e no estudo KEYNOTE-006 cerca de 35% apresentava mutação BRAF V600. Contudo, como 65 a 80% dos doentes apresentava melanoma BRAF *wild-type*, as populações destes estudos podem ser consideradas razoavelmente representativas da população BRAF *wild-type*.

De salientar que, e em relação à sub-população 1, a dose de nivolumab utilizada no estudo de nivolumab+ipilimumab não foi totalmente coincidente com a dose/regime aprovado. O regime utilizado no estudo CHECKMATE-067 foi nivolumab 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas (durante 2 ciclos) em combinação com ipilimumab 3 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg por quilo de peso cada 2 semanas a partir do terceiro ciclo enquanto a dose aprovada é, em combinação com ipilimumab, de 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 ciclos (e não durante 2 ciclos) e depois 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab cada 4 semanas. O mesmo se observou nos estudos que avaliam o efeito comparativo do tratamento na sub-população 2: a dose de nivolumab administrada, tanto no estudo CHECKMATE-067 como no estudo CHECKMATE-069 não coincidem com a dose aprovada. Como já referido, no estudo CHECKMATE-067 os doentes receberam nivolumab na dose de 3 mg por quilo de peso cada 2 semanas; nivolumab 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas (durante 2 ciclos) em combinação com ipilimumab 3 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg por quilo de peso cada 2 semanas a partir do terceiro ciclo; ou ipilimumab em monoterapia na dose de 3 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 doses. Estas doses não coincidem com a dose aprovada, que é, em monoterapia, de 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab cada 4 semanas e, em combinação com ipilimumab, que é de 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 ciclos (e não durante 2 ciclos) e depois 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab cada 4 semanas. No estudo CHECKMATE-069 os doentes receberam nivolumab 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas em combinação com ipilimumab 3 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg por quilo de peso cada 2 semanas a partir do quarto ciclo. As doses de nivolumab do estudo CHECKMATE-069 não coincidem com a dose aprovada, que é, em combinação com ipilimumab, de 1 mg por quilo de peso cada 3 semanas durante 4 ciclos e depois 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab cada 4 semanas. Este facto cria incerteza sobre os termos de comparação e, nomeadamente, sobre quais as doses de nivolumab a que os resultados se aplicam.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Em relação à população de doentes adultos com melanoma avançado com mutação BRAF V600 sem tratamento prévio (sub-população 1), o regime nivolumab + ipilimumab demonstrou valor terapêutico acrescentado em relação aos regimes vemurafenib mais cobimetinib e dabrafenib mais trametinib.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- **Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e vemurafenib mais cobimetinib**, não se observou uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global até aos 12 meses (razão de probabilidades 0,69; IC95% 0,43 a 1,11), mas observou-se uma diferença estatisticamente significativa a partir dos 18 meses, favorecendo nivolumab + ipilimumab, que se mantinha aos 24 meses (razão de probabilidades 0,43; IC95% 0,22 a 0,83). As estimativas de sobrevivência global a partir dos 24 meses são extrapoladas.
- **Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e dabrafenib mais trametinib**, este benefício adicional em termos de sobrevivência global já se observava aos 12 meses (razão de probabilidades 0,62; IC95% 0,40 a 0,94), e mantinha-se aos 42 meses (razão de probabilidades 0,24; IC95% 0,11 a 0,51).

A Comissão concluiu que, em doentes adultos com melanoma avançado sem mutação BRAF (BRAF *wild-type*), sem tratamento prévio (sub-população 2), o regime nivolumab + ipilimumab demonstrou valor terapêutico acrescentado em relação a pembrolizumab em monoterapia, mas não em relação a nivolumab em monoterapia.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- **Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e nivolumab**, e em relação à sobrevivência global, não se observou uma diferença estatisticamente significativa tanto aos 12 meses (razão de probabilidades 0,85; IC95% 0,69 a 1,07), como aos 48 meses (razão de probabilidades 0,71; IC95% 0,47 a 1,06). Globalmente, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o regime nivolumab mais ipilimumab e o regime nivolumab em monoterapia, favorecendo nivolumab mais ipilimumab, em relação a 'taxa de resposta', não se tendo observado uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento em relação a 'sobrevivência livre de progressão', e tendo-se observado uma diferença estatisticamente significativa em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, favorecendo nivolumab em monoterapia.
- **Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e pembrolizumab**, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o regime nivolumab + ipilimumab e o regime

pembrolizumab em monoterapia, favorecendo nivolumab + ipilimumab, em relação a sobrevivência global a partir dos 18 meses (razão de probabilidades 0,58; IC95% 0,39 a 0,86), que se mantinha aos 36 meses (razão de probabilidades 0,40; IC95% 0,23 a 0,71).

Concluiu-se que, em doentes adultos com melanoma avançado (com ou sem mutação BRAF V600), previamente tratados (sub-população 3), o regime nivolumab + ipilimumab não demonstrou valor terapêutico acrescentado em relação a ipilimumab em monoterapia ou em relação a quimioterapia.

A Comissão recomendou que o regime nivolumab mais ipilimumab não fosse financiado nesta indicação por não ter sido possível avaliar como é que o regime nivolumab mais ipilimumab se compara com os comparadores de interesse, por não ter sido submetida nenhuma evidência comparativa nesta sub-população.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do nivolumab em combinação com ipilimumab (nivo+ipi) no tratamento de primeira linha de doentes com melanoma avançado em adultos.

Os comparadores diferem de acordo com a sub-população considerada:

- Subpopulação 1, doentes adultos com melanoma avançado com mutação BRAF V600, sem tratamento prévio: vemurafenib + cobimetinib (vem + cob) ou dabrafenib + trametinib (dab + tram)
- Subpopulação 2, doentes adultos com melanoma avançado sem mutação BRAF (BRAF wild-type), sem tratamento prévio: Pembrolizumab em monoterapia. Neste caso, não foi considerado um dos comparadores indicado pela CE-CATS (nivolumab em monoterapia), por não existir VTA em relação a este comparador.

Como referido na avaliação farmacoterapêutica da CATS, a dose de nivolumab utilizada nos estudos de nivo+ipi (CHECKMATE-067 e -069) não foi totalmente coincidente com a dose/regime aprovado. Isto poderá afetar a eficácia relativa do tratamento em ambas as subpopulações. Como tal existe incerteza sobre os termos de comparação e, nomeadamente, sobre quais as doses de nivolumab a que os resultados se aplicam.

O modelo segue uma abordagem de análise de sobrevivência particionada com 3 estádios: pré-progressão, pós-progressão e morte. O efeito terapêutico é modelizado através do impacto das diferentes alternativas terapêuticas na sobrevivência global (OS) e sobrevivência livre de progressão (PFS), na duração tratamento, e na taxa de eventos adversos.

## Opdivo (nivolumab)

A principal fonte de dados de efeitos de tratamento relativos é uma meta-análise em rede (NMA). Para a OS, a NMA sintetizou razões de risco (HR) para cada um dos comparadores em relação ao ipilimumab, assumindo HR variáveis no tempo.

Para extrapolar a OS uma *baseline* comum foi gerada aplicando uma distribuição lognormal à Kaplan Meier para o braço do ipilimumab no ensaio CHECKMATE-067; esta opção foi justificada pela maturidade dos dados observados neste ensaio (74% da curva OS observada). A OS da intervenção e comparadores foi gerada aplicando os HR variáveis no tempo. Foi assumido que a partir dos 60 meses o HR para cada um dos tratamentos mantém-se constante e igual ao valor calculado para os 60 meses.

O modelo considera o tratamento até à progressão com o máximo de 2 anos de tratamento a partir dos quais os doentes deixam de acumular custos de tratamento, mesmo que ainda não tenham sofrido progressão. O TAIM afirma que dados do ensaio CheckMate 067 mostram que na mediana de *follow up* (12 meses), 30% dos doentes em tratamento com nivo+ipi permaneceram em tratamento, enquanto aos 60 meses, os doentes vivos e ainda em tratamento eram 8%.

O modelo considera os custos e desutilidade associados aos eventos adversos (EA) de grau 3/4 para cada um dos tratamentos. A frequência dos eventos foi identificada por revisão sistemática, e os EA foram modelados assumindo que uma proporção constante de doentes sofre estes eventos durante cada ciclo enquanto em tratamento.

As utilidades associadas aos estádios de saúde foram informadas pelo ensaio CHECKMATE 067 e a tarifa portuguesa para EQ-5D-3L foi aplicada para valorizar os resultados.

As categorias de recursos considerados no modelo são as associadas aos seguintes custos: aquisição e administração de fármacos, *follow-up* de doentes, EA, tratamentos subsequentes. Os recursos foram informados por um painel de peritos.

A CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão. O nivo+ipi pode ser considerado custo-efetivo no contexto português.

## 11. Conclusões

O medicamento Opdivo (nivolumab), em associação com Yervoy (ipilimumab), foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público, na seguinte indicação terapêutica: tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos.

## Opdivo (nivolumab)

Após análise da evidência conclui-se que em relação à população de doentes adultos com melanoma avançado com mutação BRAF V600 sem tratamento prévio (sub-população 1), o regime nivolumab + ipilimumab demonstrou valor terapêutico acrescentado em relação aos regimes vemurafenib mais cobimetinib e dabrafenib mais trametinib.

Em doentes adultos com melanoma avançado sem mutação BRAF (BRAF wild-type), sem tratamento prévio (sub-população 2), o regime nivolumab + ipilimumab demonstrou valor terapêutico acrescentado em relação a pembrolizumab em monoterapia, mas não em relação a nivolumab em monoterapia.

Em doentes adultos com melanoma avançado (com ou sem mutação BRAF V600), previamente tratados (sub-população 3), o regime nivolumab + ipilimumab não demonstrou valor terapêutico acrescentado em relação a ipilimumab em monoterapia ou em relação a quimioterapia

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

- 1.1. Grupo de Avaliação de Evidência. Relatório da Avaliação Farmacoterapêutica de nivolumab em combinação com ipilimumab. Versão 3. 31 de Maio de 2020
- 1.2. PRECISION XTRACT. Technical Report. Systematic literature review and network meta-analysis of nivolumab + ipilimumab regimen relative to competing interventions for advanced melanoma. August 20, 2019. Version 2
- 1.3. Larkin J et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 373:23-34 (CHECKMATE-067)
- 1.4. Postow MA et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015; 372:2006-2017 (CHECKMATE-069)
- 1.5. Robert C et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015; 372:2521-2532 (KEYNOTE-006)
- 1.6. Robert C et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 2015; 372:320-330 (CHECKMATE-066)
- 1.7. Hauschild A et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicenter, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012; 380: 358-365 (BREAK-3)
- 1.8. Long GV et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicenter, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015 386(9992):444-451 (COMBI-d)
- 1.9. Chapman PB et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516 (BRIM-3)
- 1.10. Robert C et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015; 372:30-39 (COMBI-v)
- 1.11. Larkin J et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 371: 1867-1876 (coBRIM).