

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

OPDIVO (NIVOLUMAB)

tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidiva, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e tratamento com brentuximab vedotina

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

22/03/2022

Opdivo (nivolumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 14/03/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): nivolumab

Nome do medicamento: Opdivo

Apresentações: *Concentrado para solução para perfusão doseado a 10mg/ml, frasco de 4ml, nº registo: 5655865;*

Concentrado para solução para perfusão doseado a 10mg/ml, frasco de 10ml, nº registo: 5655873.

Titular da AIM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivante, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e tratamento com brentuximab vedotina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Opdivo (nivolumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivante, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e tratamento com brentuximab vedotina.

Face ao comparador gemcitabina ou bendamustina o medicamento foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, atendendo aos valores custo-efetividade incremental associados à introdução do medicamento nivolumab no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, e tendo em atenção

as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma doença neoplásica linfoproliferativa que tem origem nos linfócitos B, que contempla um grande fundo inflamatório inespecífico, bem como cerca de 1% e células neoplásicas características (células de Reed-Sternberg). O LH clássico corresponde a 95% das variantes identificadas e não existem fatores de risco claramente identificados para o seu aparecimento. Surge habitualmente como uma adenopatia indolor, frequentemente supra diafragmática e pode ou não estar associada a sintomas B (febre, sudorese noturna e perda de peso significativa). O estadiamento da doença é sobretudo feito através do sistema Ann Arbor e com a ajuda do PET-CT, Rx tórax e realização de biópsia de medula óssea.

Os doentes apresentam-se 39% nos estádios avançados e 61% nos estádios precoces e são tratados com poliquimioterapia (com ou sem radioterapia sequencial) de acordo com esse estadio. A maioria dos doentes é tratada com ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) em primeira linha, sendo que a radioterapia tem um papel nos estádios precoces (após 2-4 ciclos de poliquimioterapia) ou nas grandes massas tumorais (após 6 ciclos)¹.

Apesar da maioria dos doentes com LH alcançar uma remissão após a primeira linha de tratamento, as taxas de recidiva variam entre 10% a 20% em doentes com doença localizada (estádios I-II) e 30% a 40% em doentes com doença avançada (estádios IIIB-IV). Adicionalmente, aproximadamente 10% a 15% dos doentes apresenta progressão da doença após uma resposta inicial¹.

Os dados epidemiológicos publicados para Portugal (Registo Oncológico) revelam, no ano 2010, 342 novos casos de LH (código C81). O LH correspondeu a 16% dos casos de linfomas e a 0,7% do total de casos de cancro diagnosticados. A taxa de incidência bruta foi estimada em 3,2/100.000 habitantes (3,7/100.000 habitantes, nos homens e 2,8/100.000 habitantes nas mulheres) ¹.

Uma vez que atinge maioritariamente doentes jovens e em idade ativa, o impacto socioeconómico da paragem de atividade laboral na vida de um doente em tratamento de 2.ª linha (ou superiores) é considerável, com a impossibilidade de exercer a sua atividade por não menos do que meio ano, podendo atingir 1 ano¹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O nivolumab (Opdivo) é um anticorpo monoclonal humanizado de imunoglobulina (IgG4) dirigido aos recetores PD1, que regula a morte celular programada, bloqueia as interações com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é uma molécula reguladora negativa da atividade dos linfócitos T, envolvidos no controlo da resposta imunitária. O fármaco potencia esta resposta imunológica. Está atualmente aprovado para o melanoma avançado, cancro de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático e carcinoma de células renais avançado. É um fármaco desenvolvido tendo como doença/conceito o Linfoma de Hodgkin, onde o paradigma inflamatório circunda as células neoplásicas.

Opdivo (nivolumab)

O seu desenvolvimento clínico posiciona o fármaco no tratamento da doença recidivante/refratária após autotransplante de progenitores hematopoiéticos e após brentuximab vedotina. Nestes doentes está descrito o uso de gemcitabina e bendamustina.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: População e comparadores selecionados

Subpopulação	Intervenção	Comparador
LHc refratário ou em recidiva, após TAPH e tratamento com brentuximab vedotina	<ul style="list-style-type: none">Nivolumab	<ul style="list-style-type: none">GemcitabinaBendamustina

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

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia	
Sobrevivência global	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	Importante
Taxa de resposta	Importante
Avaliação da Qualidade de Vida	Crítico
Medidas de Segurança	
Eventos Adversos	Importante
Eventos Adversos G3 e G4	Crítico
Taxa de abandono do estudo por toxicidade	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Na evidência submetida pela empresa, não foram encontrados estudos adequados para a avaliação.

A empresa submeteu os seguintes estudos a avaliação:

Opdivo (nivolumab)

- Estudo de Ansell SM et al³ – Estudo de fase 1, não comparativo de braço único, que incluiu 23 doentes adultos com LH refratários ou recidivantes.

Este estudo não é adequado pois trata-se de um estudo de braço único não comparativo, com critérios de inclusão diferentes dos definidos nesta avaliação.

- Estudo de Younes A et al⁴ – Estudo de fase 2, não comparativo de braço único, que incluiu 80 doentes adultos com LHc que não responderam ou recidivaram após um TAPH ou falharam a responder ao brentuximab vedotina.

Este estudo apesar de se tratar de um estudo de braço único será descrito nesta avaliação uma vez que é a base da comparação indireta apresentada pela empresa.

A empresa referiu no seu documento de VTA que dada a limitação de dados disponíveis na população de interesse, em particular pela ausência de ensaios comparativos, não foi possível realizar uma análise formal quantitativa da eficácia relativa, por exemplo através de uma meta-análise em rede. Assim a empresa realizou uma comparação indireta simples de AUC de sobrevivência dos doentes tratados com nivolumab versus os doentes tratados com o *standard of care* para um horizonte temporal de 10 anos.

A comparação indireta foi analisada dada a impossibilidade demonstrada pela empresa e aceite pela CATS da existência de dados comparativos com maior robustez.

Estudo de Younes A. et al 4

Desenho do estudo

Estudo de fase 2, não comparativo de braço único, que incluiu 80 doentes adultos com LHc que não responderam ou recidivaram após um TAPH ou falharam a responder ao brentuximab vedotina

Critérios de inclusão

Foram incluídos doentes com idade ≥ 18 anos, com LHc após falência de um TAPH e brentuximab vedotina (BV) subsequente. Os doentes tinham que ter recebido terapêutica prévia com BV mas não tinham que ser refratários à BV, sendo assim os doentes que responderam à BV e que apresentaram progressão da doença mais tarde também eram elegíveis. Os doentes tinham que apresentar um estado ECOG de 0 ou 1 e apresentar recidiva ou progressão da doença. Os doentes tinham também que ter sido submetidos a quimioterapia de alta dose seguida de TAPH.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os doentes submetidos às seguintes terapêuticas: tratamento com BV antes do primeiro TAPH; TAPH à menos de 90 dias da primeira dose de nivolumab; quimioterapia prévia nas últimas 4 semanas; radioterapia prévia nas 3 semanas anteriores ou radioterapia torácica nas 24 semanas antes ad primeira dose de nivolumab; tratamento prévio com anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4; transplante prévio alogénico de células estaminais.

Opdivo (nivolumab)

Foram ainda excluídos os doentes com: pneumonite intersticial ativa; neoplasia ativa nos últimos 3 anos; doença autoimune ativa conhecida ou suspeita; doenças a requerer tratamento com corticoides ou com imunossuppressores.

Procedimentos

Os doentes receberam nivolumab intravenoso 3 mg/Kg a cada 2 semanas até à progressão da doença, morte, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento ou termino do estudo (5 anos de seguimento).

Outcomes

O *outcome* primário do estudo foi a proporção de doentes com resposta objetiva determinada por avaliação independente.

Os *outcomes* secundários foram a duração da resposta objetiva determinada por avaliação independente; a percentagem de doentes com remissão completa e parcial; a duração da remissão completa ou parcial; resposta objetiva e a sua duração, determinadas pelo investigador. São *outcomes* exploratórios a PFS determinada por avaliação independente, a sobrevida global, a segurança, a tolerabilidade, a qualidade de vida, bem como as alterações 9p24.1 e a expressão do ligando PD-1.

Análise estatística

O tamanho da amostra planeado foi de 60 doentes para obter um poder de 93% para rejeitar a hipótese nula que a proporção de doentes a atingir a resposta objetiva é de 20% ou menos, assumindo uma resposta objetiva de 40% e com um α bidirecional de 5%.

Características basais dos doentes

Foram incluídos 80 doentes no estudo. A tabela 3 mostra as características basais dos doentes do estudo.

Tabela 3 – Características basais dos doentes do estudo

Opdivo (nivolumab)

All patients (n=80)	
Age, years	
Median (IQR)	37 (28-48)
<30	7 (34%)
30-44	28 (35%)
45-59	18 (23%)
≥60	7 (9%)
Sex	
Male	51 (64%)
Female	29 (36%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status	
0	42 (53%)
1	38 (48%)
Disease stage at study entry	
I	1 (1%)
II	11 (14%)
III	14 (18%)
IV	54 (68%)
B symptoms at baseline*	
Present	18 (23%)
Absent	62 (78%)
Previous lines of therapy†	
Median (IQR)	4 (4-7)
Five or more lines of therapy	39 (49%)
Previous radiotherapy	59 (74%)
Previous autologous stem-cell transplantation	
One	74 (93%)
Two or more	6 (8%)
Previous brentuximab vedotin therapy	
After autologous stem-cell transplantation	80 (100%)
More than one line of brentuximab vedotin	6 (8%)
No response to previous brentuximab vedotin	43 (54%)
Previous lines of brentuximab vedotin, among patients with no response to prior brentuximab vedotin	
One	38/43 (88%)
Two	4/43 (9%)
Three	1/43 (2%)
Time from completion of most recent regimen to nivolumab treatment	
<3 months	44 (55%)
3-6 months	18 (23%)
>6 months	18 (23%)

Resultados de eficácia

A Tabela 4 mostra os resultados da resposta dos doentes do estudo ao nivolumab.

Tabela 4 – Resultados da resposta dos doentes do estudo

	IRRC assessed (n=80)	Investigator assessed (n=80)
Objective response	53 (66.3%; 95% CI 54.8-76.4)	58 (72.5%; 95% CI 61.4-81.9)
Best overall response		
Complete remission	7 (9%)	22 (28%)
Partial remission	46 (58%)	36 (45%)
Stable disease	18 (23%)	18 (23%)
Progressive disease	6 (8%)	3 (4%)
Unable to determine	3 (4%)*	1 (1%)†

Data are n (%), unless specified otherwise. *Two patients had no post-baseline tumour assessment available before or on the day of subsequent therapy (if any); for one patient, all post-baseline tumour assessments before or on the day of subsequent therapy (if any) were unknown. †No radiographic assessment was done after the first dose of nivolumab.

A Figura 1 mostra a redução do tamanho das lesões nos doentes no estudo, tendo apresentado quase todos os doentes com resposta objetiva uma redução de pelo menos 50% (existiu 1 doente sem redução de 50%).

Opdivo (nivolumab)

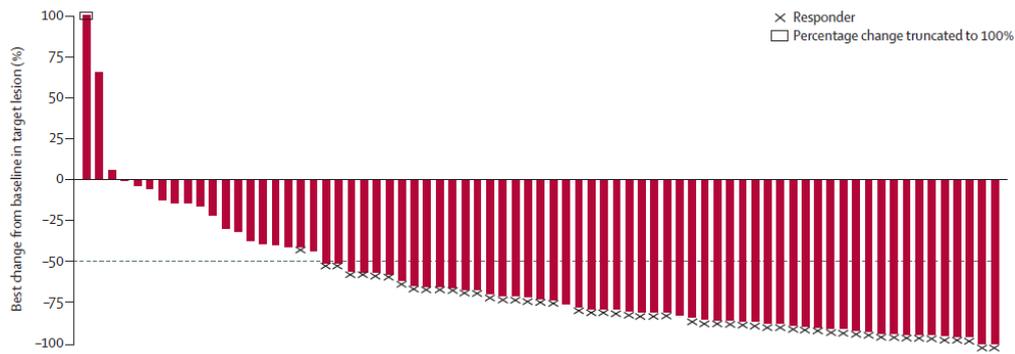


Figura 1 – Maior redução do tamanho das lesões nos doentes do estudo.

O tempo médio até à primeira resposta objetiva foi de 2,1 meses, com 31 (58%) dos 53 respondedores a atingirem a resposta na semana 9 e 33 doentes (62%) a manterem a resposta na altura do cutoff analisado.

No seguimento médio de 8,9 meses, a duração média da resposta objetiva foi de 7,8 meses (IC 95% de 6,6 a não atingido) (figura 2).

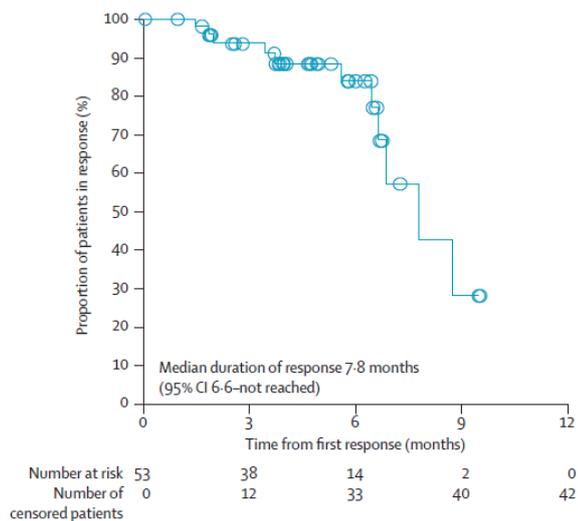
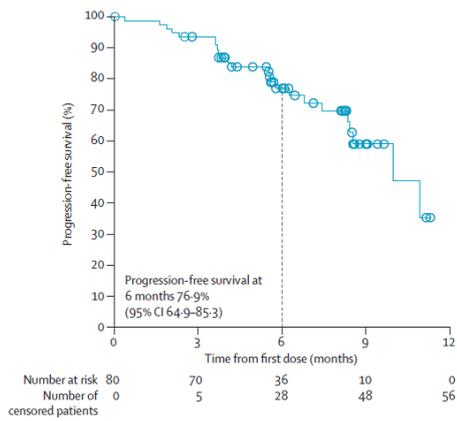


Figura 2 – Duração média da resposta.

Aos 6 meses a PFS foi de 76,9% (IC 95% 64,9 a 85,3) (Figura 3) e a taxa de sobrevivência global foi de 98,7% (IC 95% 91,0 a 99,8%).

Figura 3 – PFS do estudo

Opdivo (nivolumab)



A PFS média foi de 10 meses (IC 95% 8,4 a não atingido).

Foi avaliada a qualidade de vida, sendo apenas reportados dados de cerca de 50% dos doentes no seguimento.

Resultados de segurança

Foram reportados eventos adversos em 79 (99%) dos doentes do estudo: 46 (58%) grau 1 ou 2, 26 (33%) grau 3, 6 (8%) grau 4 e 1 (1%) faleceu devido a eventos adversos.

Tiveram eventos adversos relacionados com o fármaco do estudo 71(89%) dos doentes, sendo 25% de eventos do grau 3 ou 4.

A Tabela 5 mostra os eventos adversos mais comuns do estudo.

Tabela 5 – Eventos adversos mais comuns do estudo.

	All-cause adverse events (n=80)			Drug-related adverse events (n=80)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Fatigue	29 (36%)	0	0	20 (25%)	0	0
Pyrexia	24 (30%)	1 (1%)	0	11 (14%)	0	0
Diarrhoea	21 (26%)	0	0	8 (10%)	0	0
Nausea	19 (24%)	0	0	10 (13%)	0	0
Upper respiratory tract infection	18 (23%)	1 (1%)	0	0	0	0
Pruritus	18 (23%)	0	0	8 (10%)	0	0
Rash	15 (19%)	2 (3%)	0	12 (15%)	1 (1%)	0
Arthralgia	17 (21%)	0	0	11 (14%)	0	0
Infusion-related reaction	16 (20%)	0	0	16 (20%)	0	0
Nasopharyngitis	16 (20%)	0	0	0	0	0
Vomiting	12 (15%)	1 (1%)	0	6 (8%)	0	0
Constipation	12 (15%)	0	0	5 (6%)	0	0
Dyspnoea	8 (10%)	2 (3%)	0	2 (3%)	1 (1%)	0
Peripheral neuropathy	10 (13%)	0	0	3 (4%)	0	0
Abdominal pain	7 (9%)	2 (3%)	0	4 (5%)	2 (3%)	0
Myalgia	9 (11%)	0	0	6 (8%)	0	0
Bronchopneumonia	9 (11%)	0	0	0	0	0
Back pain	8 (10%)	1 (1%)	0	2 (3%)	0	0
Headache	8 (10%)	1 (1%)	0	2 (3%)	0	0
Anaemia	6 (8%)	2 (3%)	0	2 (3%)	0	0
Hyperglycaemia	7 (9%)	1 (1%)	0	4 (5%)	0	0
Increased lipase	3 (4%)	3 (4%)	2 (3%)	2 (3%)	2 (3%)	2 (3%)
Neutropenia	3 (4%)	4 (5%)	0	3 (4%)	4 (5%)	0
Decreased appetite	6 (8%)	1 (1%)	0	2 (3%)	0	0
Increased amylase	3 (4%)	2 (3%)	0	2 (3%)	2 (3%)	0
Increased aspartate aminotransferase	3 (4%)	2 (3%)	0	2 (3%)	2 (3%)	0
Lung infection	2 (3%)	2 (3%)	0	1 (1%)	0	0
Skin infection	3 (4%)	1 (1%)	0	0	0	0
Increased alanine aminotransferase	2 (3%)	2 (3%)	0	1 (1%)	2 (3%)	0
Increased blood alkaline phosphatase	3 (4%)	1 (1%)	0	3 (4%)	0	0
Decreased weight	3 (4%)	1 (1%)	0	0	0	0
Decreased lymphocyte count	2 (3%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Leucopenia	1 (1%)	2 (3%)	0	2 (3%)	0	0
Pneumonia	1 (1%)	2 (3%)	0	0	1 (1%)	0
Maculo-papular rash	2 (3%)	1 (1%)	0	2 (3%)	1 (1%)	0
Decreased neutrophil count	0	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)
Decreased platelet count	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Malignant neoplasm progression	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0
Arrhythmia	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0
Meningitis	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Generalised oedema	0	0	1 (1%)	0	0	0
Pleural effusion	0	1 (1%)	0	0	0	0
Arthritis	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0
Osteonecrosis	0	1 (1%)	0	0	0	0
Syncope	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0
Hypercalcaemia	0	0	1 (1%)	0	0	0
Febrile neutropenia	0	1 (1%)	0	0	0	0
Gastrointestinal stromal tumour	0	1 (1%)	0	0	0	0
Embolism	0	1 (1%)	0	0	0	0

Comparação indireta realizada pela empresa

Opdivo (nivolumab)

A empresa realizou uma revisão sistemática da literatura para os regimes de standard of care que podem ser utilizados em doentes com LHC em recidiva após TACH e BV.

A revisão sistemática identificou 7 estudos que incluíram doentes que falharam TAPH e brentuximab vedotina: 6 ensaios clínicos e 1 estudo observacional. Destes, dois estudos (Bartlett et al., 2014, e Cheah et al., 2016) reportavam curvas de Kaplan-Meier (KM) para a sobrevivência que podiam ser utilizadas para derivar os dados individuais dos doentes. Os restantes 5 estudos foram excluídos porque avaliaram um fármaco investigacional que não é considerado como SoC ou porque não reportaram as curvas de sobrevivência KM.

As principais características e resultados dos estudos Bartlett et al., 2014, e Cheah et al., 2016, considerados como os únicos de interesse, estão resumidas na Tabela 6.

Tabela 6 – Características dos estudos incluídos na análise comparativa

	Bartlett et al., 2014	Cheah et al., 2016
Características do estudo		
País	Internacional	EUA
Número de centros	11	1
Período do estudo	2009-2013	2007-2015
Desenho do estudo	Ensaio fase II aberto, de braço único	Estudo observacional retrospectivo
Mediana de <i>follow-up</i> , semanas (intervalo)	Não reportada	100 (4-296)
Intervenção	Brentuximab	Qualquer intervenção
Características dos doentes		
Número total de doentes	28	97
Número de doentes que cumpriam critérios de inclusão	20	66
Sexo feminino, %	52	47
ECOG <i>performance status</i> , %		
0	38	41
1	57	54
2	5	4
Refratoriedade, %	24	36
Presença sintomas B, %	50	Não reportada
Número de terapêuticas prévias, mediana (intervalo)	4 (2-12)	3 (0-9)
Outcomes de resposta, %		
ORR	60	56
CR	30	Não reportada
PR	30	Não reportada
SD	20	Não reportada
Recidiva/doença progressiva	20	44
Sobrevivência livre de progressão		
%	NR	0 (aos 17 meses)
Mediana, meses	9,9	3,5
Sobrevivência global		
%	Não reportada	Não reportada
Mediana, meses	Não alcançada	25,2

CR: remissão completa; ORR: taxa de resposta global; PR: remissão parcial; SD: doença estável.

Fonte: Adaptado de *Broadstreet Health Economics & Outcomes Research*, 2016

A empresa, refere que dada a limitação de dados disponíveis na população de interesse, em particular a ausência de ensaios comparativos, não foi possível realizar uma análise formal quantitativa da eficácia relativa (através, por exemplo, de uma meta-análise em rede). Assim, foi realizada uma comparação indireta simples (indirect treatment comparison) da área sob as curvas (AUC, Area Under the Curve) de sobrevivência dos doentes tratados com nivolumab versus os doentes tratados com SoC para um horizonte temporal de 10 anos.

As curvas de sobrevivência para o nivolumab foram geradas utilizando os dados integrados de eficácia dos ensaios de nivolumab e as curvas de sobrevivência para o SoC foram geradas com base nos dados recolhidos na revisão

sistemática da literatura e nos dados do BCCA. As estimativas de sobrevivência da literatura foram estimadas com base em curvas de sobrevivência digitalizadas e sobrevivências medianas reportadas, gerando-se dados individuais de doentes de acordo com a metodologia descrita por Guyot et al.

Dada a imaturidade dos dados dos ensaios clínicos de nivolumab (a mediana da sobrevivência global ainda não tinha sido alcançada), assim como a escassez de evidência para informar a sobrevivência dos doentes tratados com SoC, foram considerados 11 cenários (8 para o nivolumab e 3 para o SoC) na estimativa da sobrevivência associada ao tratamento com nivolumab e com SoC, fornecendo aproximações de acordo com diferentes pressupostos, validados por peritos clínicos, e assim melhor caracterizar a incerteza nos resultados a longo prazo.

As tabelas 7 mostra os resultados da comparação indireta e dos vários cenários assumidos.

Tabela 7 – Resultados da comparação indireta do nivolumab com o standard of care

Fonte de informação		AUC aos 10 anos, meses (IC 95%)		Nivolumab vs. SoC Δ sobrevivência, meses (IC 95%)
Nivolumab	SoC	Nivolumab	SoC	
KM (coorte B e C estudo 205 + estudo 039) + curva log-normal baseada em Cheah+Bartlett+BCCA	Curva log-normal Cheah+Bartlett+BCCA	53,2 (42,8 a 61,0)	40,4 (33,9 a 47,8)	13,0 (3,1 a 19,4)
KM (coorte B e C estudo 205 + estudo 039) + curva log-normal baseada em BCCA	Curva log-normal BCCA	29,9 (24,1 a 37,9)	7,7 (2,4 a 17,8)	22,3 (17,2 a 25,2)
KM (coorte B e C estudo 205 + estudo 039) + curva log-normal baseada em Cheah+Bartlett	Curva log-normal Cheah+Bartlett	54,9 (44,2 a 64,2)	42,8 (35,9 a 50,6)	12,2 (1,3 a 19,2)
KM até aos 12 meses (coorte B e C estudo 205 + estudo 039) + curva log-normal baseada em Cheah+Bartlett+BCCA	Curva log-normal Cheah+Bartlett+BCCA	47,3 (41,7 a 53,9)	40,4 (33,9 a 47,8)	7,0 (4,5 a 8,9)
KM (coorte B e subgrupo da coorte C que cumpre os requisitos da coorte B estudo 205 + estudo 039) + curva log-normal baseada em Cheah+Bartlett+BCCA	Curva log-normal Cheah+Bartlett+BCCA	52,9 (42,1 a 61,4)	40,4 (33,9 a 47,8)	12,5 (2,3 a 19,2)
KM até aos 12 meses (coorte B e subgrupo da coorte C que cumpre os requisitos da coorte B estudo 205 + estudo 039) + curva log-normal baseada em Cheah+Bartlett+BCCA	Curva log-normal Cheah+Bartlett+BCCA	47,2 (41,0 a 53,6)	40,4 (33,9 a 47,8)	6,7 (4,1 a 8,8)
KM (coorte B e C estudo 205) + curva log-normal baseada em Cheah+Bartlett+BCCA	Curva log-normal Cheah+Bartlett+BCCA	51,9 (46,4 a 58,1)	40,4 (33,9 a 47,8)	11,5 (8,3 a 14,0)

Fonte de evidência		AUC aos 10 anos, meses (IC 95%)		Nivolumab vs. SoC Δ sobrevivência, meses (IC 95%)
KM até aos 12 meses (coorte B e C estudo 205) + curva log-normal baseada em Cheah+Bartlett+BCCA	Curva log-normal Cheah+Bartlett+BCCA	47,4 (41,9 a 53,8)	40,4 (33,9 a 47,8)	7,0 (4,7 a 8,9)
Curva conservadora Weibull (coorte B e C estudo 205 + estudo 039)	Curva log-normal Cheah+Bartlett+BCCA	62,1 (37,8 a 89,3)	40,4 (33,9 a 47,8)	21,8 (0,0 a 50,6)
Curva otimista log-normal (coorte B e C estudo 205 + estudo 039)	Curva log-normal Cheah+Bartlett+BCCA	80,6 (61,0 a 97,5)	40,4 (33,9 a 47,8)	40,0 (20,3 a 58,3)

Os intervalos de confiança a 95% das estimativas da área sob a curva foram obtidos a partir do método de *bootstrapping*, utilizando 1000 amostras aleatórias para cada cenário analisado. AUC: área sob a curva; Bartlett: estudo Bartlett et al., 2014; BCCA: registo observacional de doentes da base de dados *British Columbia Cancer Agency*; Cheah: estudo Cheah et al., 2016; KM: *Kaplan Meier*; SoC: *standard of care*.
Fonte: Adaptado de *Broadstreet Health Economics & Outcomes Research*, 2016

A sobrevivência incremental variou entre 7 meses (para todas as comparações em que a extrapolação da curva de nivolumab começou aos 12 meses) e 40 meses (na comparação onde se utilizou a curva log-normal, menos conservadora, para extrapolar a sobrevivência do nivolumab). As comparações onde a extrapolação começou no final da curva KM do nivolumab resultaram numa sobrevivência incremental de 12 a 13 meses, comparativamente a SoC.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não foram submetidos dados comparativos entre o nivolumab e os comparadores definidos pelo INFARMED.

7. Qualidade da evidência submetida

A evidência submetida pela empresa é de uma qualidade muito baixa, existindo um grau de incerteza muito elevado e podendo os resultados obtidos ser substancialmente diferentes.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi considerada a evidência submetida pela empresa, um estudo de fase 2 que avalia a eficácia e segurança do nivolumab em doentes adultos com LHc refratário ou em recidiva após TAPH e tratamento com BV. A Comissão analisou este estudo.

A empresa apresentou evidência da impossibilidade de realização de uma análise comparativa, mesmo que indireta, com os comparadores definidos pelo INFARMED, sendo considerável aceitável a comparação com o standard of care.

Considerou-se que as opções terapêuticas existentes para a população em análise são muito limitadas.

Considerou-se que a evidência submetida pela empresa se reveste de um elevado grau de incerteza, contudo a existência de opções limitadas, levam a comissão a aceitar a evidência existente como adequada.

No estudo de fase 2 realizado, o nivolumab associou-se a uma taxa de resposta objetiva em 2/3 dos doentes, com uma PFS média de 10 meses e dados de segurança aceitáveis.

A comparação indireta submetida pela empresa reveste-se de um elevado grau de incerteza, contudo nos vários cenários testados no modelo existiu sempre um incremento de sobrevida global com o nivolumab em comparação com a terapêutica standard of care.

9. Valor terapêutico acrescentado

A empresa apresentou evidência da impossibilidade de realização de uma análise comparativa, mesmo que indireta, com os comparadores definidos pelo INFARMED, sendo considerável aceitável a comparação com o standard of care.

O nivolumab apresentou dados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável no tratamento de doentes adultos com LHC refratário ou recidiva, após TAPH e tratamento com brentuximab vedotina.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo de fase 2 realizado o nivolumab se associou a uma taxa de resposta objetiva em 2/3 dos doentes, com uma PFS média de 10 meses, com dados de segurança aceitáveis.
- Comparação indireta submetida pela empresa se reveste de um elevado grau de incerteza, contudo nos vários cenários testados no modelo existiu sempre um incremento de sobrevida global com o nivolumab em comparação com a terapêutica standard of care.

10. Avaliação económica

Foi avaliado o custo-efetividade do nivolumab no tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivante (RRLHC), após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e tratamento com brentuximab vedotina (BV), comparativamente ao *standard of care* (SOC). O SOC, no caso base, incluiu a gemcitabina e a bendamustina, em monoterapia, como comparadores.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada com três estádios de saúde mutuamente exclusivos: Pré-progressão (PF), Doença progressiva (PD) e estágio absorvente “Morte”. Os doentes entram no modelo após falharem TAPH e BV. Ao entrar no modelo, todos os doentes estão no estágio PF. Após descontinuarem, os doentes no braço nivolumab, recebem os SOC. O horizonte temporal no cenário-base foi de 20 anos.

A avaliação da eficácia do nivolumab baseou-se nos dados individuais da coorte B do ensaio CA209-205, de acordo com a avaliação da CE-CATS. As curvas de OS e PF do ensaio foram extrapoladas através de métodos paramétricos de análise de sobrevivência. É assumido que o tratamento com nivolumab é descontinuado após progressão.

Para o comparador, uma revisão sistemática da literatura publicada identificou dois estudos que reportavam curvas de Kaplan-Meier (KM) para a OS (um ensaio de fase II e um estudo observacional retrospectivo). Os dados foram complementados com dados de 12 (de entre 76) doentes na base de dados de cancro do sistema linfático da British Columbia Cancer Agency (BCCA), Canadá, que falharam BV depois de falharem TAPH.

De notar que os dados relativos a OS e PF nos SOC variam consideravelmente de acordo com a fonte, não tendo sido discutidas as razões para as diferenças, que introduzem incerteza nos resultados. Também, a consideração dos dados nos 3 estudos assume que a eficácia (OS e PF) da SOC é igual à média da eficácia de todos os regimes incluídos. Esta abordagem introduz necessariamente enviesamento nos resultados porque não diz respeito aos comparadores definidos. No entanto, a CE-CATS (2018) reconheceu que o TAIM apresentou evidência da

Opdivo (nivolumab)

impossibilidade de realização de uma análise comparativa, mesmo que indireta, com os comparadores definidos pelo INFARMED, sendo aceitável a comparação com os SOC.

O modelo inclui a taxa de eventos adversos (EA) de grau 3 e 4 de entre os ocorrerem em mais de 10% da população nos estudos. Os dados de segurança de nivolumab correspondem aos da população da Coorte B do estudo CA209-025 e da população dos estudos CA209-025 e CA209039. A ocorrência de EA na terapêutica com gemcitabina foi informada por uma revisão de literatura, ponderando os valores na literatura para os regimes considerados como comparadores no estudo, tendo sido assumida igual para a bendamustina.

No braço nivolumab foram consideradas as estimativas de utilidade eliciadas através do questionário EQ-5D em intervalos de 2 meses no estudo CA209205. No braço SoC, foram consideradas as estimativas de utilidades para pacientes com RRLHc, retiradas da literatura (Swinburn et al., 2015). No braço nivolumab foram consideradas as estimativas de utilidade eliciadas através do questionário EQ-5D em intervalos de 2 meses no estudo CA209205, valorados pela tarifa portuguesa.

A consideração de fontes distintas, para eliciação da qualidade de vida, torna difícil a interpretação e introduz muita incerteza nos resultados. No estudo de Swinburn et al. (2015) a qualidade de vida é eliciada com recurso a time trade off junto a membros da sociedade, a partir de vinhetas que descrevem os estádios de saúde e a evolução esperada da doença. A qualidade de vida foi eliciada em diferentes países, com amostras pequenas, e os resultados apresentam muita variabilidade. Existe assim uma grande incerteza nos valores eliciados no estudo e na sua comparabilidade com os resultados do CA209-205. Também, tendo em conta o número de doentes no braço nivolumab, a estratificação da utilidade por grau de resposta basear-se-á num número muito pequeno de respondentes.

A análise apresentada inclui os seguintes custos: diretos: i) Custo das terapêuticas; ii) Custos associados à gestão da doença; iii) Custos associados aos EA com grau 3 e 4 e iv) Custos associados aos cuidados de fim de vida.

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

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

O medicamento Opdivo (nivolumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivante, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e tratamento com brentuximab vedotina.

Face ao comparador gemcitabina ou bendamustina o medicamento foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação de Evidência. Relatório Farmacoterapêutico Opdivo (Nivolumab no Linfoma Hodgkin Clássico). INFARMED IP. 15 maio de 2018.

Relatório de VTA do nivolumab no tratamento do Linfoma Hodgkin Clássico submetido pela empresa.
Ansell et al., PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2015; 372: 311-319

Younes et al., Nivolumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin failure: a prospective phase 2 multi-cohort study. Lancet Oncol. 2016 17(9): 1283–1294