

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

OPDIVO (NIVOLUMAB)

Em associação com ipilimumab ou com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina para o tratamento de primeira linha de carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irresssecável, recorrente ou metastático com expressão PD-L1 $\geq$ 1% das células tumorais.

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

05/03/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/02/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Nivolumab

Nome do medicamento: Opdivo

Apresentações:

Frasco de 4ml, Concentrado para solução para perfusão, 10 mg/ml, registo n.º 5655865

Frasco de 10ml, Concentrado para solução para perfusão, 10 mg/ml, registo n.º 5655873

Titular da AIM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: nivolumab em associação com ipilimumab ou com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina para o tratamento de primeira linha de carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irresssecável, recorrente ou metastático com expressão PD-L1 $\geq$ 1% das células tumorais.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Opdivo (nivolumab) em associação com ipilimumab ou em associação com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento em primeira linha de doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irresssecável, recorrente ou metastático com expressão PD-L1 $\geq$ 1% das células tumorais.

Face a quimioterapia, existe sugestão de que nivolumab em associação com ipilimumab apresenta valor terapêutico acrescentado menor e existe sugestão de que nivolumab em associação quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina apresenta valor terapêutico acrescentado moderado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Opdivo (nivolumab), e com base nos resultados de custo-efetividade incremental e na análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Estes dois tipos de cancro do esófago são diagnosticados e tratados de forma similar. O diagnóstico é feito através da endoscopia digestiva, de estudos citológicos e de métodos com colorações especiais (azul de toluidina e lugol) para que seja possível se fazer o diagnóstico precoce. Na presença de disfagia

para alimentos sólidos é necessária a realização de um estudo radiológico contrastado, e também de uma endoscopia com biópsia ou citologia para confirmação. A extensão da doença é muito importante em função do prognóstico, já que esta doença tem uma agressividade biológica por o esófago não ter serosa.

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

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Os regimes terapêuticos em avaliação são nivolumab em associação com ipilimumab, e nivolumab em associação com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina.

Nivolumab é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb), que se liga aos recetores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controlo das respostas imunitárias das células T. A ligação do recetor PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressos por células tumorais ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação de célula T e secreção de citocina. Nivolumab, potencia as respostas das células T, incluindo respostas anti-tumorais, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2. O antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA4) é um regulador chave da atividade das células T.

O antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA4) é um regulador chave da atividade das células T. O ipilimumab é um inibidor do ponto de controlo imunológico CTLA4 que 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 objetivo do tratamento, para os doentes com carcinoma de células escamosas do esófago avançado, consiste em prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida.

No carcinoma avançado metastático e irressecável os esquemas de quimioterapia mais utilizados incluem cisplatina/carboplatina com 5-fluorouracilo, docetaxel/paclitaxel, irinotecano.

Adequação das apresentações à posologia

Não aplicável.

Horizonte temporal

O período de tempo mínimo para avaliação dos benefícios e riscos da terapêutica não deverá ser inferior a 2 anos.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento

Não aplicável.

A estimativa do número de doentes, tem como ponto de partida as estimativas de incidência disponíveis para o CE reportadas pela base de dados Globocan da IARC para o ano de 2020, as quais indicam o diagnóstico de 683 novos doentes por ano.

Importa ainda considerar o conjunto de fatores associados à indicação aprovada, nomeadamente a diferenciação histológica (escamoso/pavimentocelular), estadio (irressecável ou metastático) e caracterização molecular (expressão PD-L1 $\geq$ 1% das células tumorais). Relativamente à diferenciação histológica, a informação disponibilizada pelo RON indica que, em Portugal, 75,1% dos doentes diagnosticados com CE apresentavam uma histologia de CCS.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab em associação com ipilimumab, e de nivolumab em associação com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina “para o tratamento em primeira linha de doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático com expressão PD-L1 $\geq$ 1% das células tumorais”.

A Tabela 1 mostra a população, as intervenções, e os comparadores selecionados para avaliação de nivolumab em associação com quimioterapia, e de nivolumab em associação com ipilimumab.

Tabela 1: Populações, intervenções e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático, com expressão PD-L1 $\geq$ 1% das células tumorais, não previamente tratados	Nivolumab em associação com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina	Quimioterapia isolada
Doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático, com expressão PD-L1 $\geq$ 1% das células tumorais, não previamente tratados	Nivolumab em associação com ipilimumab	Quimioterapia isolada

Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A posologia recomendada de nivolumab difere consoante a associação em uso, sendo que: 1) para a associação com QT baseada em platina e fluoropirimidina, a dose recomendada de nivolumab é de 240 mg cada 2 semanas ou 480 mg cada 4 semanas administrado por via intravenosa durante 30 minutos; 2) para a associação com ipilimumab, o qual deverá ser administrado numa dose de 1 mg/kg por via intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas, a dose recomendada de nivolumab é de 3 mg/kg cada 2 semanas ou 360 mg cada 3 semanas, administrado por via intravenosa durante 30 minutos. O tratamento deverá ser administrado até ocorrência de progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até um período máximo de 24 meses em doentes sem progressão da doença.
	Medicamento comparador	cisplatina, 80 mg/m², administração IV durante 30 a 1201 minutos no dia 1 de cada ciclo de tratamento (ciclos de 4 semanas) cisplatina (75 mg/m²) a cada 3 semanas, por um máximo de 6 ciclos de tratamento. Oxaliplatina: 100 mg/m² IV (administrados durante 2 horas) no dia 1, sendo o tratamento foi repetido a cada 14 dias até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou 130 mg/m² IV no dia 1 a cada três semanas até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável 5-Fluoruracilo : 800 mg/m² nos dias 1 a 5
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Nivolumab+QT e nivolumab+ipilimumab são administrados em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo.
	Medicamento comparador	Administração em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e exige a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo.

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	importante
Taxa de resposta	5	importante
Qualidade de vida	9	crítica
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítico
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Para suportar o benefício na indicação de interesse, o TAIM submeteu um único estudo (estudo CA209648 – CheckMate 648).

O estudo CA209648 – CheckMate 648² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 187 centros, de 26 países (Argentina, Austrália, Austria, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, República Checa, Dinamarca, França, Hong Kong, Itália, Japão, México, Peru, Polónia, República da Coreia, Roménia, Rússia, Singapura, Espanha, Taiwan, Turquia, Reino Unido, e EUA [Portugal não participou]), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 970 doentes com pelo menos 18 anos de idade, com carcinoma de células escamosas do esófago, avançado não ressecável, recorrente, ou metastático, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem nivolumab mais quimioterapia (n= 321), nivolumab mais ipilimumab (n= 325), ou quimioterapia (n= 324), e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão.

O estudo CA209648 – CheckMate 648 foi considerado relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos avaliados

Estudo CA209648 – CheckMate 648

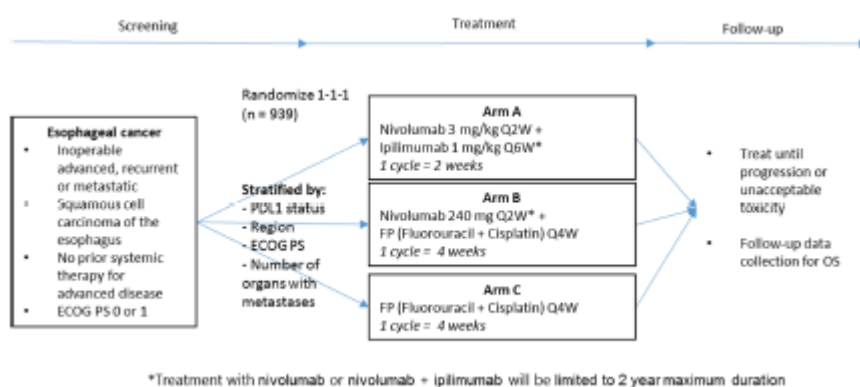
Desenho de estudo

O estudo CA209648 – CheckMate 648², foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 187 centros, de 26 países (Argentina, Austrália, Austria, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, República Checa, Dinamarca, França, Hong Kong, Itália, Japão, México, Peru, Polónia, República da Coreia, Roménia, Rússia, Singapura, Espanha, Taiwan, Turquia, Reino Unido, e EUA [Portugal não participou]), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 970 doentes com pelo menos 18 anos de idade, com carcinoma de células escamosas do esófago, avançado não ressecável, recorrente, ou metastático, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem nivolumab mais quimioterapia (n= 321), nivolumab mais ipilimumab (n= 325), ou quimioterapia (n= 324), e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão.

Os doentes alocados ao braço nivolumab mais ipilimumab, receberam nivolumab na dose de 3 mg/Kg, por via endovenosa, a cada duas semanas, e ipilimumab na dose de 1 mg/Kg a cada 6 semanas; os doentes alocados ao braço nivolumab mais quimioterapia, receberam nivolumab na dose de 240 mg, por via endovenosa, a cada duas semanas, fluorouracilo 800 mg/m² nos dias 1 a 5, e cisplatina 80 mg/m² no dia 1, em ciclos de 4 semanas; os doentes alocados ao braço de quimioterapia, receberam fluorouracilo 800 mg/m² nos dias 1 a 5, e cisplatina 80 mg/m² no dia 1, em ciclos de 4 semanas.

O desenho do estudo CA209648 – CheckMate 648 está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo CA209648 – CheckMate 648



Fonte: Extraído de referência 2

Crítérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com carcinoma do esófago de células escamosas ou adeno escamosas confirmado histologicamente, avançado não ressecável, recorrente, ou metastático, não previamente tratados com tratamento sistémico para doença avançada ou metastática (era permitido tratamento anterior com objetivo curativo), com um estado funcional ECOG de 0 ou 1, com doença mensurável pelo RECIST 1.1. Para serem incluídos os doentes tinha de haver uma amostra de tecido tumoral para análise de biomarcadores, ter uma expressão de PD-L1 classificada como ≥1% ou <1%, e terem recuperado dos efeitos de uma cirurgia major ou de lesão traumática significativa, pelo meos 14 dias antes da aleatorização.

Foram excluídos os doentes com neoplasia necessitando de tratamento ativo nos últimos 3 anos, com doença autoimune ativa, com diabetes de tipo I, com tiroidite autoimune e hipotiroidismo com necessidade de terapêutica hormonal de substituição, doenças com necessidade de corticoides sistêmicos nos 14 dias anteriores, e doentes que receberam anteriormente tratamento com anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, ou anti-CTLA-4.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1:1, para receberem nivolumab mais quimioterapia (n= 321), nivolumab mais ipilimumab (n= 325), ou quimioterapia (n= 324), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A lista de aleatorização foi gerada por computador. O estudo teve um desenho aberto. O TAIM implementou um conjunto de medidas de minimização de viés, que incluiu o uso de uma comissão de revisão independente com ocultação dos braços de tratamento para estabelecer progressão da doença.

A aleatorização foi estratificada estado por estado PD-L1 das células tumorais ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), região geográfica (Ásia Este – Japão, Coreia, Taiwan vs. Resto da Ásia – China, Hong Kong, Singapura vs. Resto do Mundo), estado funcional ECOG (0 vs. 1), e número de órgãos com metástases (≤ 1 vs. ≥ 2).

Procedimentos

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (*screening*), fase de tratamento, e fase de seguimento.

O estudo CA209648 – CheckMate 648², foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 187 centros, de 26 países (Argentina, Austrália, Austria, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, França, Hong Kong, Itália, Japão, México, Peru, Polónia, República da Coreia, Roménia, Rússia, Singapura, Espanha, Taiwan, Turquia, Reino Unido, e EUA [Portugal não participou]), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 970 doentes com pelo menos 18 anos de idade, com carcinoma de células escamosas do esófago, avançado não ressecável, recorrente, ou metastático, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem nivolumab mais

quimioterapia (n= 321), nivolumab mais ipilimumab (n= 325), ou quimioterapia (n= 324), e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão.

Os doentes alocados ao braço nivolumab mais ipilimumab, receberam nivolumab na dose de 3 mg/Kg, como uma perfusão endovenosa ao longo de 30 minutos, a cada duas semanas, e ipilimumab na dose de 1 mg/Kg a cada 6 semanas; os doentes alocados ao braço nivolumab mais quimioterapia, receberam nivolumab na dose de 240 mg, como uma perfusão endovenosa ao longo de 30 minutos, a cada duas semanas, fluorouracilo 800 mg/m² nos dias 1 a 5, como uma perfusão contínua, e cisplatina 80 mg/m² no dia 1, como uma perfusão endovenosa ao longo de 30 a 120 minutos, em ciclos de 4 semanas; os doentes alocados ao braço de quimioterapia, receberam fluorouracilo 800 mg/m² nos dias 1 a 5, como uma perfusão contínua, e cisplatina 80 mg/m² no dia 1, como uma perfusão endovenosa ao longo de 30 a 120 minutos, em ciclos de 4 semanas.

O tratamento com nivolumab ou nivolumab mais ipilimumab era para ser administrado até um máximo de 24 meses, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Contudo, foi permitido continuar com nivolumab ou nivolumab mais ipilimumab para além da progressão da doença, se, na avaliação do investigador, pudesse haver benefício clínico sem toxicidade significativa. O tratamento com fluorouracilo mais cisplatina foram continuados até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os doentes tiveram uma visita no final de cada ciclo. Foram realizados exames de imagem (TAC torácica, e TAC ou RMN do abdómen, pélvis, e todos os locais com indicação) a cada 6 semanas, até à semana 48, e depois a cada 12 semanas, até à progressão da doença.

Medidas de resultado

As medidas de resultado primárias foram sobrevivência global na população com tumores expressando PD-L1 e sobrevivência livre de progressão na população com tumores expressando PD-L1, avaliada por comissão de revisão independente com ocultação dos braços de tratamento. A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a aleatorização até à morte. Nos doentes sem documentação de morte, a sobrevivência global foi censurada à última data em que se sabia que o doente estava vivo. A sobrevivência livre de progressão foi definida pelo tempo desde a aleatorização até à data de progressão da doença documentada ou morte de qualquer causa.

As medidas de resultado secundárias foram: 1- **sobrevivência global** na população intenção de tratar; 2- **sobrevivência livre de progressão** na população intenção de tratar; 3- **taxa de resposta objetiva** na população com tumores expressando PD-L1, avaliada por comissão de revisão independente com ocultação dos braços de tratamento, definida como a proporção de doentes com resposta parcial ou resposta completa.

Análise estatística

O objetivo do estudo era comparar dois regimes terapêuticos (nivolumab mais ipilimumab; e nivolumab mais quimioterapia), com quimioterapia isoladamente.

Para todas as análises de eficácia primária foi utilizada a população com tumores expressando PD-L1. Os doentes foram analisados no grupo a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Para cada comparação, estimou-se que seriam necessárias 250 mortes, e 313 doentes com PD-L1 $\geq$ 1%, para o estudo ter um poder de 90%, a um nível de alfa de 0,015 (bilateral), para detetar uma razão de riscos de 0,60 entre grupos de tratamento, na sobrevivência global. Estimou-se que seriam necessários 250 eventos sobrevivência livre de progressão, e 313 doentes com PD-L1 $\geq$ 1%, para o estudo ter um poder de 90%, a um nível de alfa de 0,015 (bilateral), para detetar uma razão de riscos de 0,62 entre grupos de tratamento, na sobrevivência livre de progressão (PFS). Para incluir, para cada comparação, 313 doentes com PD-L1 $\geq$ 1%, seria necessário incluir 470 doentes com PD-L1 $\geq$ 1% nos três braços de tratamento, numa relação de 1:1:1. Assumindo que os doentes com PD-L1 $\geq$ 1% representam 50% da população, seria necessário incluir 939 doentes, com ou sem expressão tumoral de PD-L1, alocados numa relação de 1:1:1, aos três braços de tratamento.

A análise final PFS estava prevista ter lugar quando tivessem ocorrido 136 eventos PFS no braço da quimioterapia, na população com expressão tumoral de PD-L1, cerca de 33 meses após o início do estudo. A análise final de sobrevivência global estava prevista ter lugar quando tivessem ocorrido 140 mortes no braço da quimioterapia, na população com expressão tumoral de PD-L1, cerca de 49 meses após o início do estudo.

Estes dados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: População com expressão tumoral de PD-L1 (cálculo do tamanho da amostra, e análises planeadas)

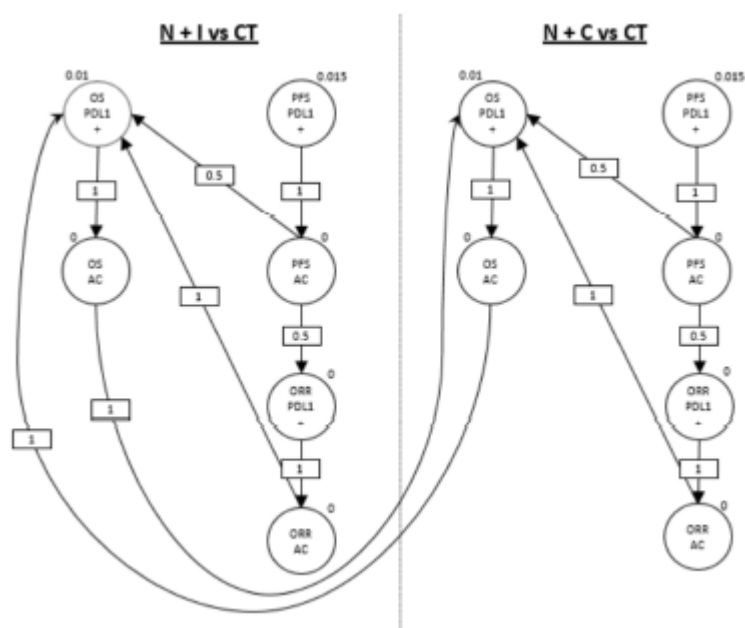
	<u>OS</u>	<u>PFS</u>
# of randomized subjects	≈313 (total in the 3 arms: ≈470)	
Hypothesized delayed effect	3 months	1 month
Hypothesized cure rate in experimental arms	15%	0
Hypothesized HR after delayed effect, in non-cure subjects	0.65	0.55
Hypothesized median: control vs experimental	9 months* vs 14.4 months	4 months vs 6.4 months
Significance level	0.01	0.015
FINAL ANALYSIS		
Criteria for time of LPLV	140 events are observed among the PD-L1 expressing subjects in the chemotherapy arm	136 events are observed among the PD-L1 expressing subjects in the chemotherapy arm
Projected time of LPLV (from randomization)	49 months	33 months
Projected # of events	250	250
Significance level	[0.009] ^a	0.015
Power	90%	90%

Fonte: Extraído de referência 2

Foi planeada uma análise interina.

Foi usado o procedimento gráfico de Maurer e Bretz para controlo de multiplicidade (valor de alfa 0,05, bilateral), em relação às medidas de resultado primárias, e medidas de resultado secundárias (Figura 2).

Figura 2: Representação gráfica da estratégia de testes para controlo de multiplicidade



Fonte: Extraído de referência 2

O alfa alocado inicialmente para as comparações entre os grupos nivolumab e quimioterapia, na população com expressão tumoral de PD-L1 era de 0,01 (bilateral), distribuído entre a análise interina e a análise final, usando a função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com os limiares de O'Brien-Fleming.

À data da análise interina, e em relação à comparação **nivolumab mais quimioterapia com quimioterapia**, o número de mortes nos doentes com expressão tumoral de PD-L1 era de 219 (87,6% do objetivo final de 250 eventos). Tendo em consideração o alfa inicialmente alocado de 0,01 para a análise interina mais análise final, o alfa alocado à análise interina era de 0,005. Uma vez que a medida de resultado primária 'sobrevivência global' na população com expressão tumoral de PD-L1, teve significado estatístico na análise interina ($p < 0,0001$), a medida de resultado secundária sobrevivência global na população ITT pôde ser testada a um nível de alfa de 0,01 passado da medida de resultado primária 'sobrevivência global'. O número de mortes observado na população ITT à data da análise interina foi de 441 (85,8% do objetivo final de 514 eventos). Com um alfa total de 0,01, o alfa alocado à análise interina na população ITT era de 0,009. Como a medida de resultado secundária 'sobrevivência global na população ITT' teve significado estatístico ($p = 0,0021$), o alfa global de 0,01 foi passado da medida de resultado secundária 'sobrevivência global na população ITT' para a medida de resultado

primária 'sobrevivência global na população com expressão tumoral de PD-L1' na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e quimioterapia.

À data da análise interina, e em relação à comparação **nivolumab mais ipilimumab com quimioterapia**, o número de mortes nos doentes com expressão tumoral de PD-L1 era de 227 (90,8% do objetivo final de 250 eventos). Tendo em consideração o alfa inicialmente alocado de 0,02 (alfa inicialmente alocado 0,01; mais alfa 0,01 passado da medida de resultado secundário 'sobrevivência global na população ITT' da comparação nivolumab mais ipilimumab vs. quimioterapia) para a análise interina mais análise final, o alfa alocado à análise interina era de 0,014. Uma vez que a medida de resultado primária 'sobrevivência global na população com expressão tumoral de PD-L1', teve significado estatístico na análise interina ($p = 0,0010$), a medida de resultado secundária sobrevivência global na população ITT pôde ser testada a um nível de alfa de 0,02 passado da medida de resultado primária 'sobrevivência global'. O número de mortes observado na população ITT à data da análise interina foi de 448 (87,2% do objetivo final de 514 eventos). Com um alfa total de 0,02, o alfa alocado à análise interina na população ITT era de 0,018, pelo que a medida de resultado secundária 'sobrevivência global na população ITT' teve significado estatístico ($p = 0,0110$).

A população ITT incluiu 970 doentes, e a população com expressão tumoral de PD-L1 incluiu 473 doentes. Estes dados podem ser observados na Tabela 5.

Tabela 5: Populações analisadas

Population	Nivo+Ipi	Nivo+Chemo	Chemo	Total
Enrolled Subjects				1358
All Randomized Subjects	325	321	324	970
All Randomized Subjects with Tumor Cell PD-L1 $\geq 1\%$	158	158	157	473
All Treated Subjects	322	310	304	936
All Treated Subjects with Tumor Cell PD-L1 $\geq 1\%$	158	155	145	458
All Randomized Subjects with Quantifiable Tumor Cell PD-L1	322	321	322	965
All Randomized Subjects with Quantifiable PD-L1 by CPS	297	305	304	906
Immunogenicity Evaluable Subjects	Nivolumab: 281 Ipilimumab: 282	276	-	

Fonte: Extraído de referência 2

Resultados

O estudo teve início a 29 de Julho de 2017, sendo a data de corte a 18 de Janeiro de 2021, referente à análise final de sobrevivência livre de progressão, e à análise interina de sobrevivência global. Nesta data, todos os doentes tinham um tempo mínimo de seguimento de 12,9 meses, que era um dos critérios para a realização desta análise. Como à data da análise interina os resultados de sobrevivência global foram positivos, esta análise foi considerada a análise final.

Fluxo de doentes

O estudo CA209648 – CheckMate 648 incluiu 970 doentes, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem nivolumab mais quimioterapia (n= 321), nivolumab mais ipilimumab (n= 325), ou quimioterapia (n= 324). Receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, 310/321 doentes (96,6%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, 322/325 doentes (99,1%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e 304/324 doentes (93,8%) no grupo quimioterapia.

Descontinuaram prematuramente o tratamento, 285/321 doentes (91,9%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, 301/325 doentes (93,5%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e 300/324 doentes (98,7%) no grupo quimioterapia, a maioria por progressão da doença (58,9%), ou por toxicidade (14,1%). Descontinuaram prematuramente o tratamento por progressão da doença, 54% no grupo nivolumab mais ipilimumab, 59,4% no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 63,5% no grupo quimioterapia.

Estes dados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Fluxo de doentes durante o período de tratamento

Status (%)	Nivo + Ipi	Nivo + Chemo	Chemotherapy	Total
ENROLLED				1858 (100.0)
RANDOMIZED (a)	325	321	324	970 (71.4)
NOT RANDOMIZED (a)				388 (28.6)
REASON FOR NOT RANDOMIZED				
DEATH				11 (0.8)
ADVERSE EVENT				6 (0.4)
SUBJECT WITHDREW CONSENT				34 (2.5)
LOST TO FOLLOW-UP				1 (0.1)
POOR/NON-COMPLIANCE				1 (0.1)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA				330 (24.3)
OTHER				5 (0.4)
TREATED (b)	322 (99.1)	310 (96.6)	304 (93.8)	936 (96.5)
NOT TREATED	3 (0.9)	11 (3.4)	20 (6.2)	34 (3.5)
REASON FOR NOT TREATED				
DISEASE PROGRESSION	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.4)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	5 (0.5)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	0	2 (0.6)	2 (0.2)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	1 (0.3)	12 (3.7)	13 (1.3)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	4 (1.2)	2 (0.6)	6 (0.6)
OTHER	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (0.4)
CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (c)	21 (6.5)	25 (8.1)	4 (1.3)	50 (5.3)
NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	301 (93.5)	285 (91.9)	300 (98.7)	886 (94.7)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD				
DISEASE PROGRESSION	174 (54.0)	184 (59.4)	193 (63.5)	551 (58.9)
STUDY DRUG TOXICITY	59 (18.3)	33 (10.6)	40 (13.2)	132 (14.1)
DEATH	5 (1.6)	3 (1.0)	4 (1.3)	12 (1.3)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	19 (5.9)	28 (9.0)	12 (3.9)	59 (6.3)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	13 (4.0)	15 (4.8)	20 (6.6)	48 (5.1)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	3 (0.9)	4 (1.3)	12 (3.9)	19 (2.0)
PREGNANCY	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (1.3)	8 (0.9)
COMPLETED TREATMENT AS PER PROTOCOL	13 (4.0)	8 (2.6)	0	21 (2.2)
OTHER	12 (3.7)	7 (2.3)	15 (4.9)	34 (3.6)
NOT REPORTED	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
CONTINUING IN THE STUDY (c)	93 (28.9)	91 (29.4)	61 (20.1)	245 (26.2)
NOT CONTINUING IN THE STUDY	229 (71.1)	219 (70.6)	243 (79.9)	691 (73.8)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE STUDY				
DEATH	206 (64.0)	196 (63.2)	216 (71.1)	618 (66.0)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	16 (5.0)	19 (6.1)	27 (8.9)	62 (6.6)
LOST TO FOLLOW-UP	2 (0.6)	1 (0.3)	0	3 (0.3)
OTHER	5 (1.6)	3 (1.0)	0	8 (0.9)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Na população ITT, os doentes tinham uma média de 62,9 anos, 88,1% eram do sexo feminino, 22,2% de raça asiática, 40,6% de raça indiana, e 25,6% de raça branca, sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: *Características demográficas*

	Nivo+Ipi N=325	Nivo+Chemo N=321	Chemo N=324	Total N=970
Age				
Mean (SD) (y)	62.2 (9.1)	63.1 (9.2)	63.3 (8.7)	62.9 (9.0)
Median (min, max) (y)	63.0 (28, 81)	64.0 (40, 90)	64.0 (26, 81)	64.0 (26, 90)
<65	185 (56.9)	167 (52.0)	166 (51.2)	518 (53.4)
≥65	140 (43.1)	154 (48.0)	158 (48.8)	452 (46.6)
≥65 - <75	116 (35.7)	123 (38.3)	129 (39.8)	368 (37.9)
≥75	24 (7.4)	31 (9.7)	29 (9.0)	84 (8.7)
Sex				
Male	269 (82.8)	253 (78.8)	275 (84.9)	797 (82.2)
Female	56 (17.2)	68 (21.2)	49 (15.1)	173 (17.8)
Race				
White	79 (24.3)	85 (26.5)	84 (25.9)	248 (25.6)
Black or African American	4 (1.2)	1 (0.3)	6 (1.9)	11 (1.1)
American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (0.4)
Asian Indian	1 (0.3)	4 (1.2)	3 (0.9)	8 (0.8)
Chinese	71 (21.8)	74 (23.1)	70 (21.6)	215 (22.2)
Japanese	131 (40.3)	126 (39.3)	137 (42.3)	394 (40.6)
Asian Other	28 (8.6)	23 (7.2)	17 (5.2)	68 (7.0)
Other	10 (3.1)	6 (1.9)	6 (1.9)	22 (2.3)
Country by Geographic Region (per CRF)				
Asia	229 (70.5)	225 (70.1)	226 (69.8)	680 (70.1)
Non-Asia	96 (29.5)	96 (29.9)	98 (30.2)	290 (29.9)

Fonte: Extraído de referência 2

Na população ITT, 98% dos doentes apresentavam carcinoma de células escamosas, 58,5% apresentavam doença metastática de novo, 21,1% apresentavam recorrência à distância, 7,3% recorrência loco-regional, e 63,9% doença em estadio IV, sem diferenças entre grupos de tratamento. A doença estava localizada na porção superior do torax em 18,0% dos doentes, na parte média do torax em 39,8%, na parte inferior do torax em 34,4%, e na junção gastroesofágica em 7,3%.

Receberam previamente terapêutica sistémica 23,3% dos doentes, sendo que, destas, 17,3% foram terapêuticas adjuvantes, 55,3% terapêuticas neoadjuvantes, e 30,1% quimio-radioterapia definitiva, com algumas diferenças entre grupos de tratamento. Foram submetidos a cirurgia prévia 29,7% dos doentes, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

As características clínicas da população ITT são apresentadas na Tabela 8. A terapêutica sistémica prévia para o cancro na população ITT podem ser observadas na Tabela 9.

Tabela 8: Características clínicas dos doentes na população ITT

	Nivo+Ipi N=325	Nivo+Chemo N=321	Chemo N=324	Total N=970
Number of organs with metastases (BICR)				
≤1	160 (49.2)	158 (49.2)	158 (48.8)	476 (49.1)
≥2	165 (50.8)	163 (50.8)	166 (51.2)	494 (50.9)
Tumor Cell PD-L1 Expression (CRF), n/N (%)				
Tumor cell PD-L1 quantifiable at baseline	322/325 (99.1)	321/321 (100.0)	322/324 (99.4)	965/970 (99.5)
≥1%	158/322 (49.1)	158/321 (49.2)	156/322 (48.4)	472/965 (48.9)
<1%	164/322 (50.9)	163/321 (50.8)	166/322 (51.6)	493/965 (51.1)
≥5%	120/322 (37.3)	120/321 (37.4)	115/322 (35.7)	355/965 (36.8)
<5%	202/322 (62.7)	201/321 (62.6)	207/322 (64.3)	610/965 (63.2)
≥10%	103/322 (32.0)	102/321 (31.8)	97/322 (30.1)	302/965 (31.3)
<10%	219/322 (68.0)	219/321 (68.2)	225/322 (69.9)	663/965 (68.7)
Indeterminate	3/325 (0.9)	0	2/324 (0.6)	5/970 (0.5)
Histology				
Squamous cell carcinoma	322 (99.1)	311 (96.9)	318 (98.1)	951 (98.0)
Adenosquamous cell carcinoma	3 (0.9)	9 (2.8)	6 (1.9)	18 (1.9)
Other	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Disease status at current diagnosis				
De novo metastatic	196 (60.3)	184 (57.3)	187 (57.7)	567 (58.5)
Recurrent - distant	73 (22.5)	72 (22.4)	60 (18.5)	205 (21.1)
Recurrent - loco-regional	25 (7.7)	21 (6.5)	25 (7.7)	71 (7.3)
Unresectable advanced	31 (9.5)	44 (13.7)	52 (16.0)	127 (13.1)
Disease stage at initial diagnosis				
Stage I-III	115 (35.4)	114 (35.5)	117 (36.1)	346 (35.7)
Stage IV	208 (64.0)	206 (64.2)	206 (63.6)	620 (63.9)
Not reported	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.4)
Location at initial diagnosis				
Upper thoracic	64 (19.7)	60 (18.7)	51 (15.7)	175 (18.0)
Middle thoracic	131 (40.3)	121 (37.7)	134 (41.4)	386 (39.8)
Lower thoracic	103 (31.7)	112 (34.9)	119 (36.7)	334 (34.4)
Gastroesophageal junction	25 (7.7)	28 (8.7)	18 (5.6)	71 (7.3)
Not reported	2 (0.6)	0	2 (0.6)	4 (0.4)
Time from Initial Disease Diagnosis to Randomization				
< 6 months	224 (68.9)	227 (70.7)	240 (74.1)	691 (71.2)
6 months - < 1 year	19 (5.8)	25 (7.8)	18 (5.6)	62 (6.4)
1 - < 2 years	51 (15.7)	38 (11.8)	34 (10.5)	123 (12.7)
2 - < 3 years	15 (4.6)	14 (4.4)	15 (4.6)	44 (4.5)
3 - < 4 years	8 (2.5)	8 (2.5)	4 (1.2)	20 (2.1)
4 - < 5 years	4 (1.2)	6 (1.9)	6 (1.9)	16 (1.6)
≥ 5 years	3 (0.9)	3 (0.9)	7 (2.2)	13 (1.3)
Not reported	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 9: *Tratamento sistêmico prévio na população ITT*

	Number of Subjects (%)			
	Nivo + Ipi N = 325	Nivo + Chemo N = 321	Chemotherapy N = 324	Total N = 970
TYPE OF PRIOR SYSTEMIC THERAPY RECEIVED (A)				
ANY PRIOR SYSTEMIC THERAPY	81 (24.9)	72 (22.4)	73 (22.5)	226 (23.3)
NO PRIOR SYSTEMIC THERAPY	244 (75.1)	249 (77.6)	251 (77.5)	744 (76.7)
SETTING OF PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN RECEIVED (A) (F)				
ADJUVANT THERAPY	17 (21.0)	10 (13.9)	12 (16.4)	39 (17.3)
METASTATIC THERAPY	10 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.4)	11 (5.0)
NEO-ADJUVANT THERAPY	42 (51.9)	45 (62.5)	38 (52.1)	125 (55.3)
DEFINITIVE CRT THERAPY	24 (29.6)	18 (25.0)	26 (35.6)	68 (30.1)
TIME FROM COMPLETION OF PRIOR ADJUVANT/NEO-ADJUVANT/DEFINITIVE THERAPY TO TREATMENT (B)				
< 6 MONTHS	2 (2.5)	1 (1.4)	3 (4.2)	6 (2.7)
6 - < 12 MONTHS	31 (38.3)	30 (41.7)	28 (38.9)	89 (39.6)
≥ 12 MONTHS	47 (58.0)	36 (50.0)	38 (52.8)	121 (53.8)
NOT REPORTED	1 (1.2)	5 (6.9)	3 (4.2)	9 (4.0)
PRIOR SURGERY RELATED TO CANCER				
YES	215 (66.2)	217 (67.6)	207 (63.9)	639 (65.9)
NO	110 (33.8)	104 (32.4)	117 (36.1)	331 (34.1)
TIME FROM PRIOR SURGERY (C)				
< 3 MONTHS	166 (77.2)	153 (70.5)	156 (75.4)	475 (74.3)
3 - < 6 MONTHS	38 (17.1)	16 (7.4)	10 (4.8)	64 (10.3)
> 6 MONTHS	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.5)	8 (1.3)
NOT REPORTED	2 (0.9)	9 (4.1)	9 (4.3)	20 (3.1)
TYPE OF SURGERY (C)				
BIOPSY	167 (77.7)	165 (76.0)	168 (81.2)	500 (78.2)
OTHER	100 (46.5)	102 (47.0)	86 (41.8)	288 (45.1)

Fonte: Extraído de referência 2

Receberam, subsequentemente, terapêutica sistêmica para o cancro em contexto de doença avançada/metastática, 46,5% dos doentes no grupo nivolumab mais ipilimumab, 46,4% dos doentes no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 55,9% dos doente no grupo de quimioterapia isolada. Uma percentagem importante de doentes (15,5%) no grupo quimioterapia recebeu um anti-PD1. Nos grupos nivo+ipi, nivo+quimio,e quimio, respetivamente, a maioria dos doentes nos três grupos de tratamento receberam fluorouracilo (45,8% vs. 46,1% vs. 51,5%), cisplatina (33,2% vs. 13,4% vs. 19,8%), paclitaxel (31,4% vs. 10,3% vs. 13,9%), docetaxel (15,7% vs. 23,4% vs. 26,2%), e oxaliplatina (9,2% vs. 13,7% vs. 12,7%).

As terapêuticas sistêmicas para o cancro subsequentes na população ITT podem ser observadas na Tabela 10.

Tabela 10: *terapêuticas sistêmicas para o cancro subsequentes, mais frequentes, na população ITT*

	Number of Subjects (%)		
	Nivo + Ipi N = 325	Nivo + Chemo N = 321	Chemotherapy N = 324
SUBJECTS WITH ANY SUBSEQUENT THERAPY (%) (1)	168 (51.7)	163 (50.8)	203 (62.7)
SUBJECTS WHO RECEIVED SUBSEQUENT RADIOTHERAPY (%)	75 (23.1)	70 (21.8)	91 (28.1)
RADIOTHERAPY FOR TREATMENT OF TUMORS (%)			
CURATIVE	5 (1.5)	9 (2.8)	8 (2.5)
PALLIATIVE	70 (21.5)	62 (19.3)	83 (25.6)
SUBJECTS WHO RECEIVED SUBSEQUENT SURGERY (%)	4 (1.2)	9 (2.8)	9 (2.8)
SURGERY FOR TREATMENT OF TUMORS (%)			
TUMOR RESECTION CURATIVE	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.2)
TUMOR RESECTION PALLIATIVE	3 (0.9)	8 (2.5)	4 (1.2)
OTHER	0	0	1 (0.3)
SUBJECTS WHO RECEIVED SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY (%)	151 (46.5)	149 (46.4)	181 (55.9)
ANTI-PD1	14 (4.3)	16 (5.0)	51 (15.7)
NIVOLUMAB	12 (3.7)	13 (4.0)	38 (11.7)
CAMRELIZUMAB	1 (0.3)	0	2 (0.6)
PEMERIZUMAB	1 (0.3)	2 (0.6)	6 (1.9)
BI 754091	0	0	1 (0.3)
SINTILIZUMAB	0	1 (0.3)	2 (0.6)
SUGEMALIZUMAB	0	0	1 (0.3)
TISLELIZUMAB	0	0	1 (0.3)
TORIPALIZUMAB	0	0	1 (0.3)
ANTI-CTLA4	1 (0.3)	0	0
IPILIMUMAB	1 (0.3)	0	0
OTHER SYSTEMIC ANTICANCER THERAPY	149 (45.8)	148 (46.1)	167 (51.5)
FLUOROURACIL	108 (33.2)	43 (13.4)	64 (19.8)
CISPLATIN	102 (31.4)	33 (10.3)	45 (13.9)
FACITAXEL	51 (15.7)	75 (23.4)	85 (26.2)
DOCEFAXEL	30 (9.2)	44 (13.7)	41 (12.7)
OXALIPLATIN	16 (4.9)	12 (3.7)	12 (3.7)
CARBOPLATIN	11 (3.4)	12 (3.7)	13 (4.0)
NEDAPLATIN	11 (3.4)	16 (5.0)	16 (4.9)
GIDRACIL/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR	10 (3.1)	16 (5.0)	15 (4.6)
IRINOTECAN	9 (2.8)	3 (0.9)	10 (3.1)
CAPECITABINE	8 (2.5)	2 (0.6)	0
ASTRAGALUS PROPINQUUS	2 (0.6)	0	1 (0.3)
ROOT/CHINATRIPE/PANAX GINSENG DRY EXTRACT			
BETACTINAB	2 (0.6)	0	1 (0.3)
GEMTATIBINE HYDROCHLORIDE	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Nivolumab mais quimioterapia vs. quimioterapia isolada

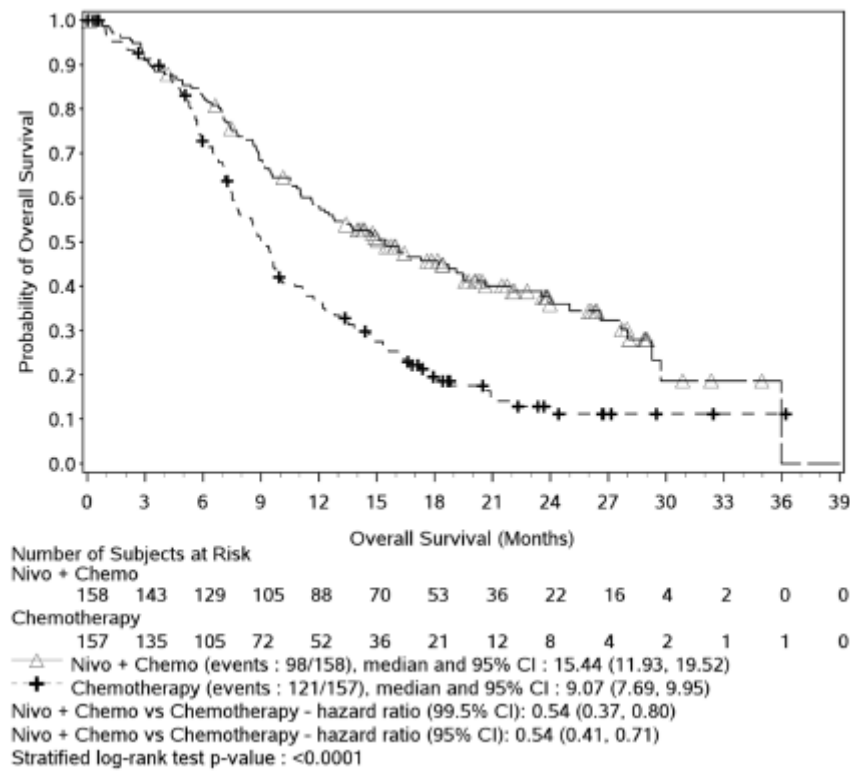
Sobrevivência global na população com PD-L1≥1%

Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência global foi 15,14 meses (IC95% 11,93 a 19,52) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 9,07 meses (IC95% 7,69 a 9,95) no grupo quimioterapia. Observaram-se mortes em 98/158 doentes (62,0%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 121/157 doentes (77,1%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,54; IC97,5% 0,37 a 0,80; $p < 0,0001$), tendo atingido o limiar de significância estatística ($p = 0,005$).

A taxa de sobrevivência a 12 meses foi de 57,99% (IC95% 49,79 a 65,32) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e de 37,07% (IC95% 29,22 a 44,91) no grupo de quimioterapia isolada.

Estes dados podem ser observados na Figura 3.

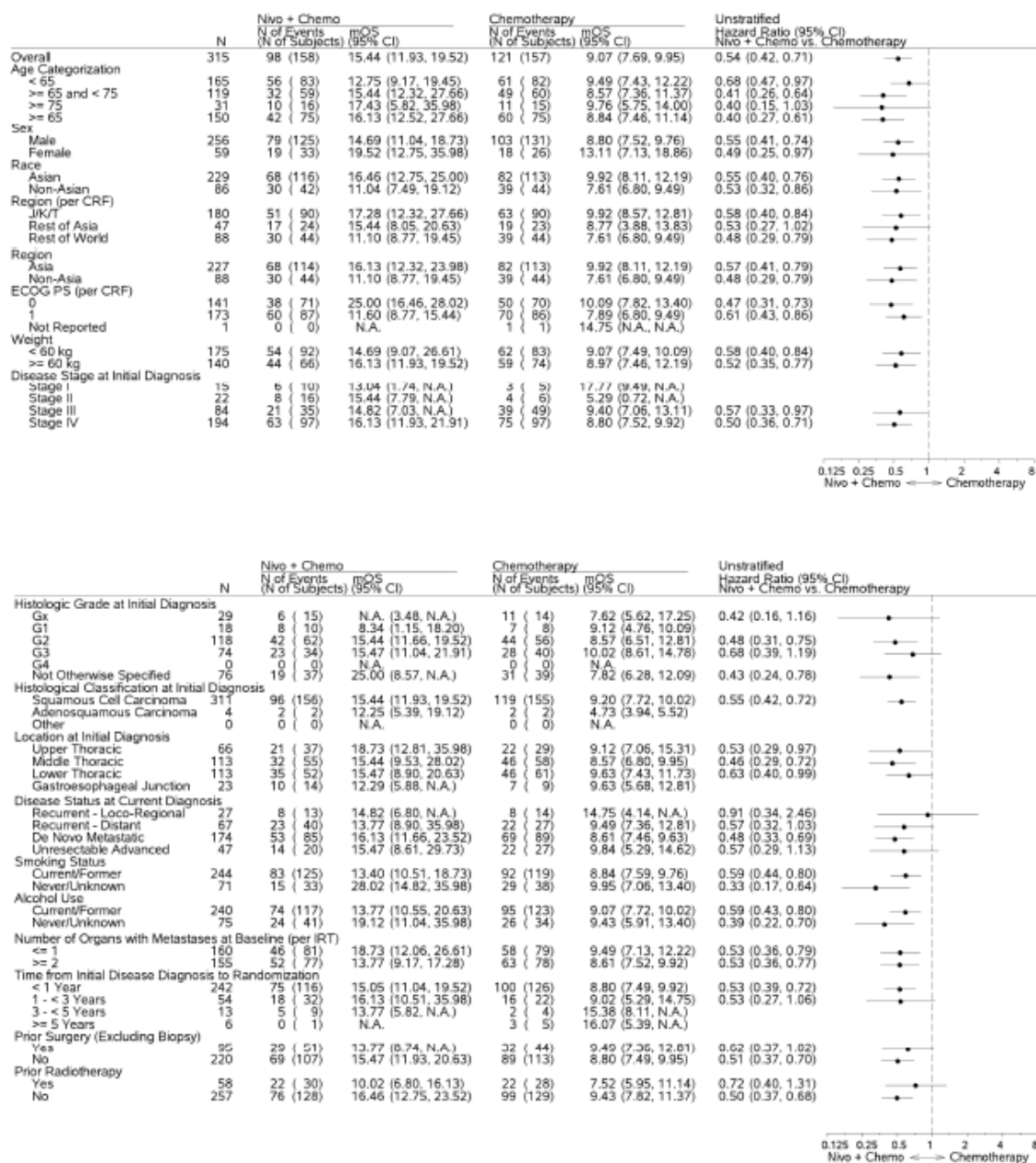
Figura 3: *Sobrevivência global na população com PD-L1≥1%*



Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento em subgrupos pré-especificados é apresentado na Figura 4. Em geral, o efeito foi consistente, favorecendo nivolumab mais quimioterapia.

Figura 4: Sobrevivência global na população com PD-L1≥1%, por subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência global na população ITT

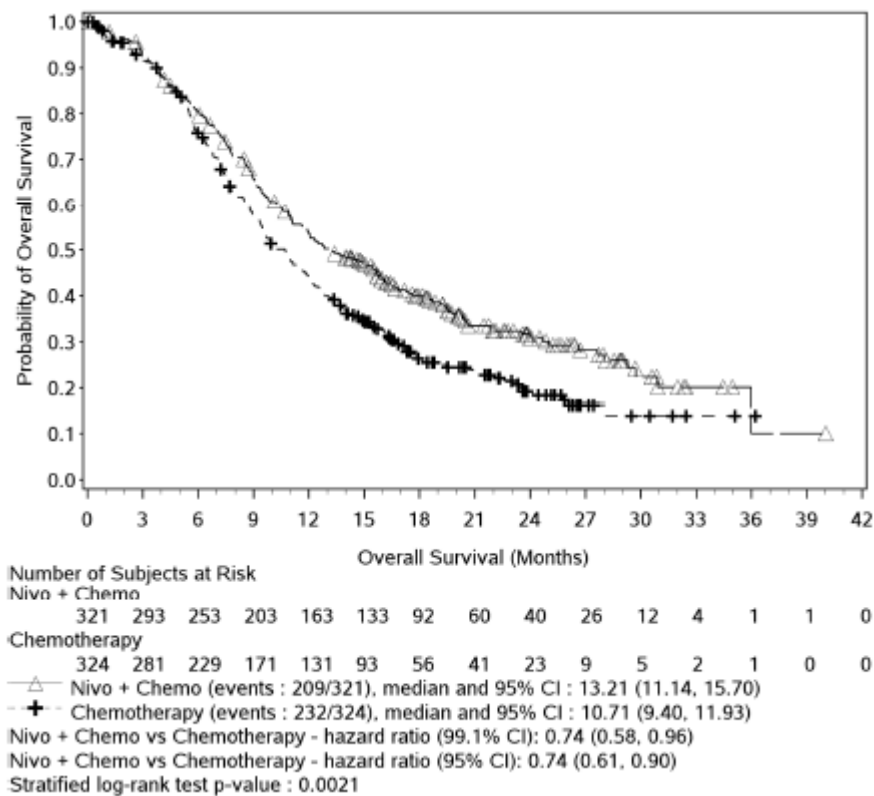
Na população ITT, a mediana de sobrevivência global foi 13,21 meses (IC95% 11,14 a 15,70) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 10,71 meses (IC95% 9,40 a 11,93) no grupo quimioterapia. Observaram-se mortes em 209/321 doentes (65,1%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em

232/324 doentes (71,6%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,74; IC99,1% 0,58 a 0,96; p= 0,0021), tendo atingido o limiar de significância estatística (p= 0,009).

A taxa de sobrevivência a 12 meses foi de 53,53% (IC95% 47,83 a 58,90) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e de 44,32% (IC95% 38,63 a 49,85) no grupo de quimioterapia isolada.

Estes dados podem ser observados na Figura 5.

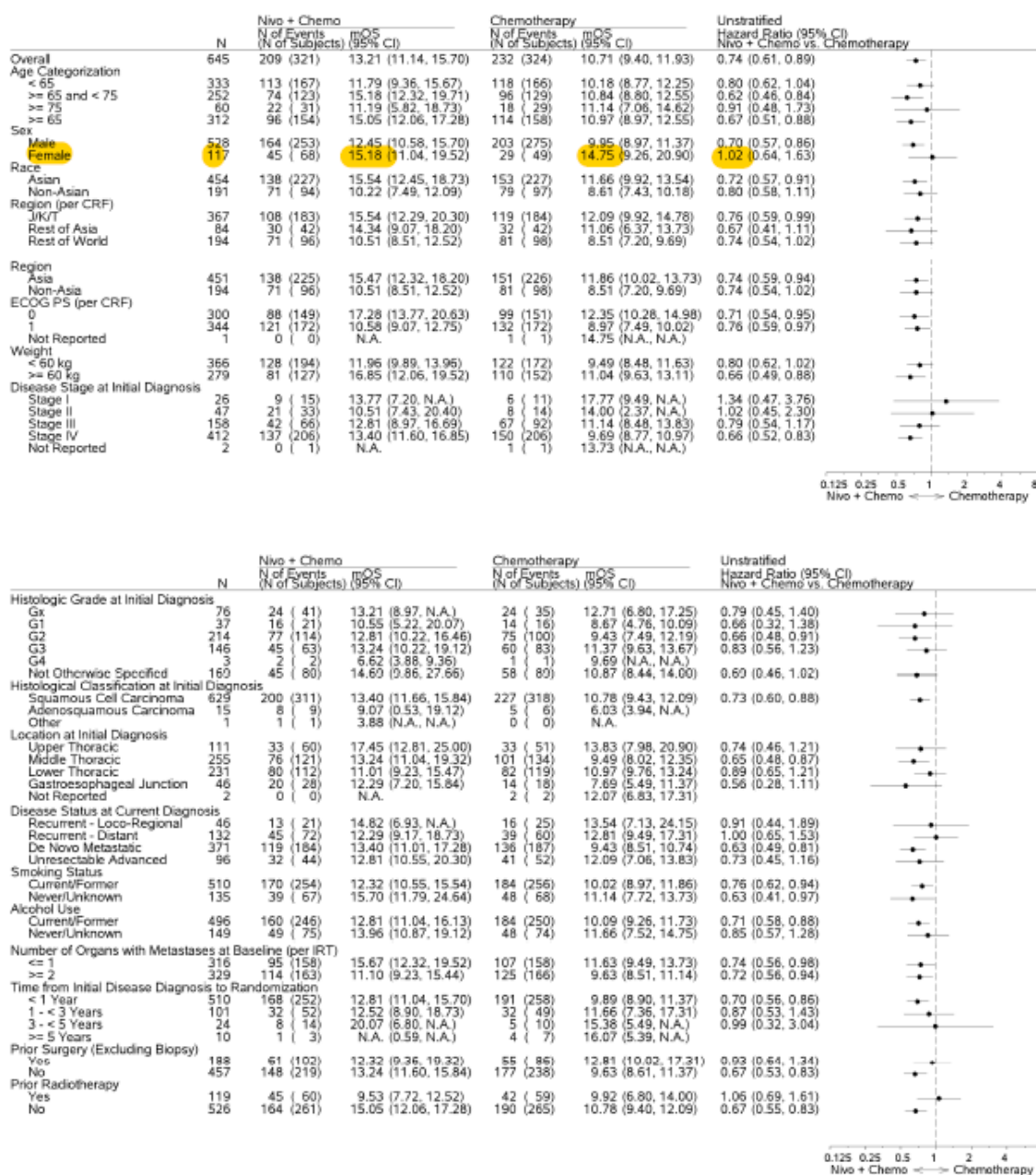
Figura 5: *Sobrevivência global na população ITT*



Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento em subgrupos pré-especificados é apresentado na Figura 6. Em geral, o efeito foi consistente, favorecendo nivolumab mais quimioterapia.

Figura 6: Sobrevivência global na população ITT, por subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência livre de progressão na população com PD-L1≥1%

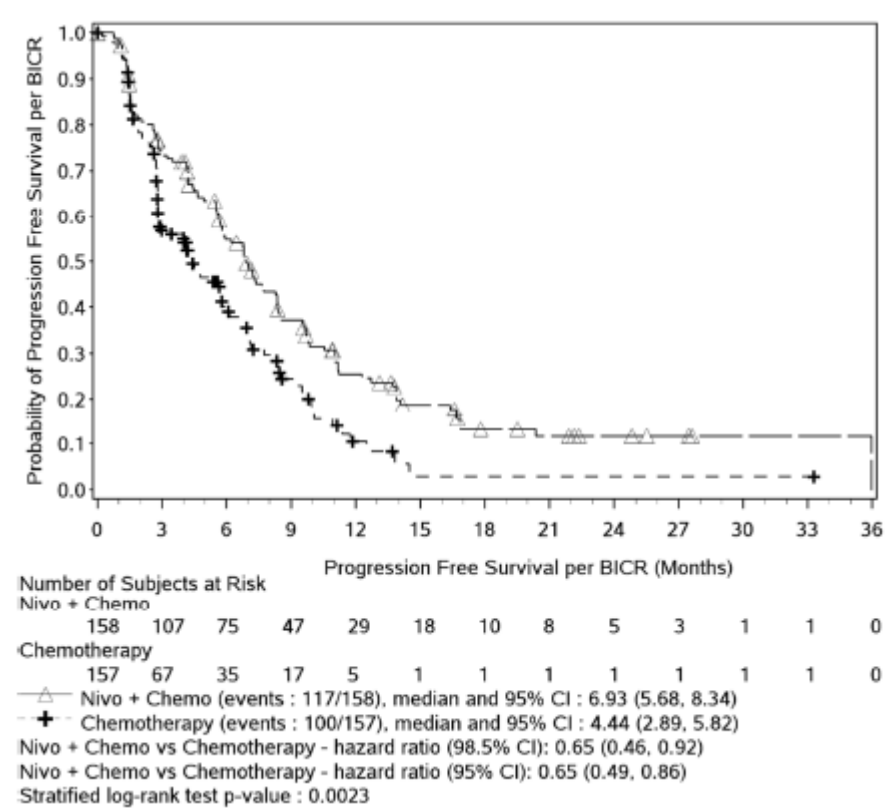
Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi 6,93 meses (IC95% 5,68 a 8,34) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 4,44 meses (IC95% 2,89 a 5,82) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos PFS em 117/158 doentes (74,1%) no grupo

nivolumab mais quimioterapia, e em 100/157 doentes (63,7%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,65; IC95% 0,49 a 0,86; p= 0,0023), tendo atingido o limiar de significância estatística (p= 0,015).

A taxa de sobrevivência livre de progressão a 12 meses foi de 25,41% (IC95% 18,24 a 33,19) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e de 10,45% (IC95% 4,71 a 18,84) no grupo de quimioterapia isolada.

Estes dados podem ser observados na Figura 7.

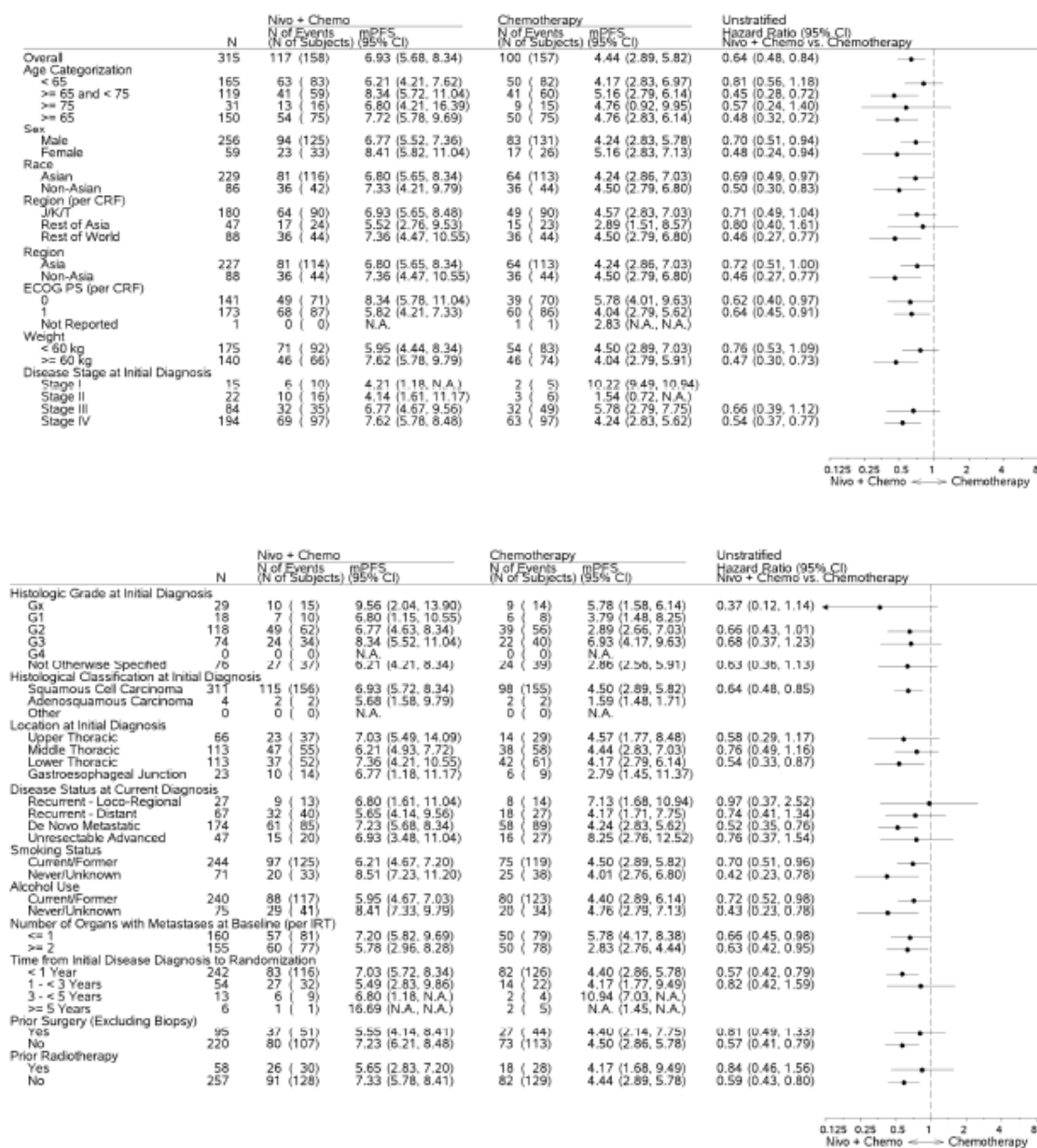
Figura 7: *Sobrevivência livre de progressão na população com PD-L1≥1%*



Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento em subgrupos pré-especificados é apresentado na Figura 8. Em geral, o efeito foi consistente, favorecendo nivolumab mais quimioterapia.

Figura 8: Sobrevivência livre de progressão na população com PD-L1≥1%, por subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência livre de progressão na população ITT

Na população ITT, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi 5,82 meses (IC95% 5,55 a 7,00) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 5,59 meses (IC95% 4,27 a 5,88) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos PFS em 235/321 doentes (73,2%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e

em 210/324 doentes (64,8%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,81; IC98,5% 0,64 a 1,04; $p=0,0355$), não tendo atingido o limiar de significância estatística ($p=0,015$).

A taxa de sobrevivência livre de progressão a 12 meses foi de 23,62% (IC95% 18,63 a 28,95) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e de 16,02% (IC95% 11,02 a 21,86) no grupo de quimioterapia isolada.

Taxa de resposta global na população com PD-L1 $\geq$ 1%

Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, observou-se uma resposta global em 84/158 doentes (53,2%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 31/157 doentes (19,7%) no grupo quimioterapia (diferença entre grupos 33,4; IC95% 23,5 a 43,4).

Taxa de resposta global na população ITT

Na população ITT, observou-se uma resposta global em 152/321 doentes (47,4%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 87/324 doentes (26,9%) no grupo quimioterapia (diferença entre grupos 20,6; IC95% 13,4 a 27,7).

Nivolumab mais ipilimumab vs. quimioterapia isolada

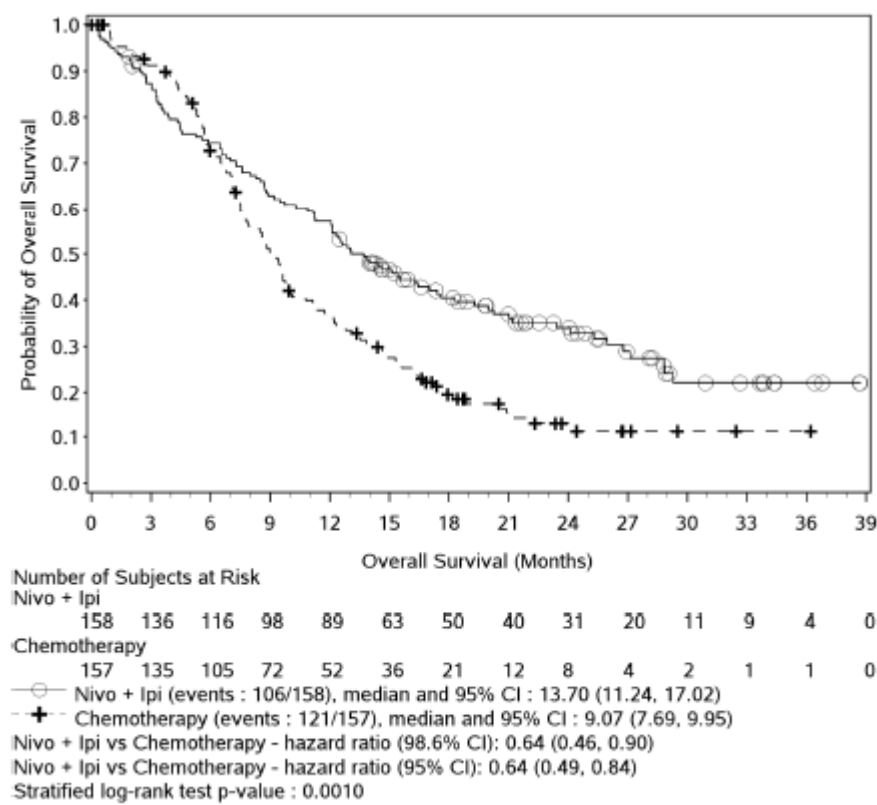
Sobrevivência global na população com PD-L1 $\geq$ 1%

Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência global foi 13,70 meses (IC95% 11,24 a 17,02) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e 9,07 meses (IC95% 7,69 a 9,95) no grupo quimioterapia. Observaram-se mortes em 106/158 doentes (67,1%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 121/157 doentes (77,1%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,64; IC98,6% 0,46 a 0,90; $p=0,0010$), tendo atingido o limiar de significância estatística ($p=0,014$).

A taxa de sobrevivência a 12 meses foi de 57,11% (IC95% 48,97 a 64,44) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e de 37,07% (IC95% 29,22 a 44,91) no grupo de quimioterapia isolada.

Estes dados podem ser observados na Figura 9.

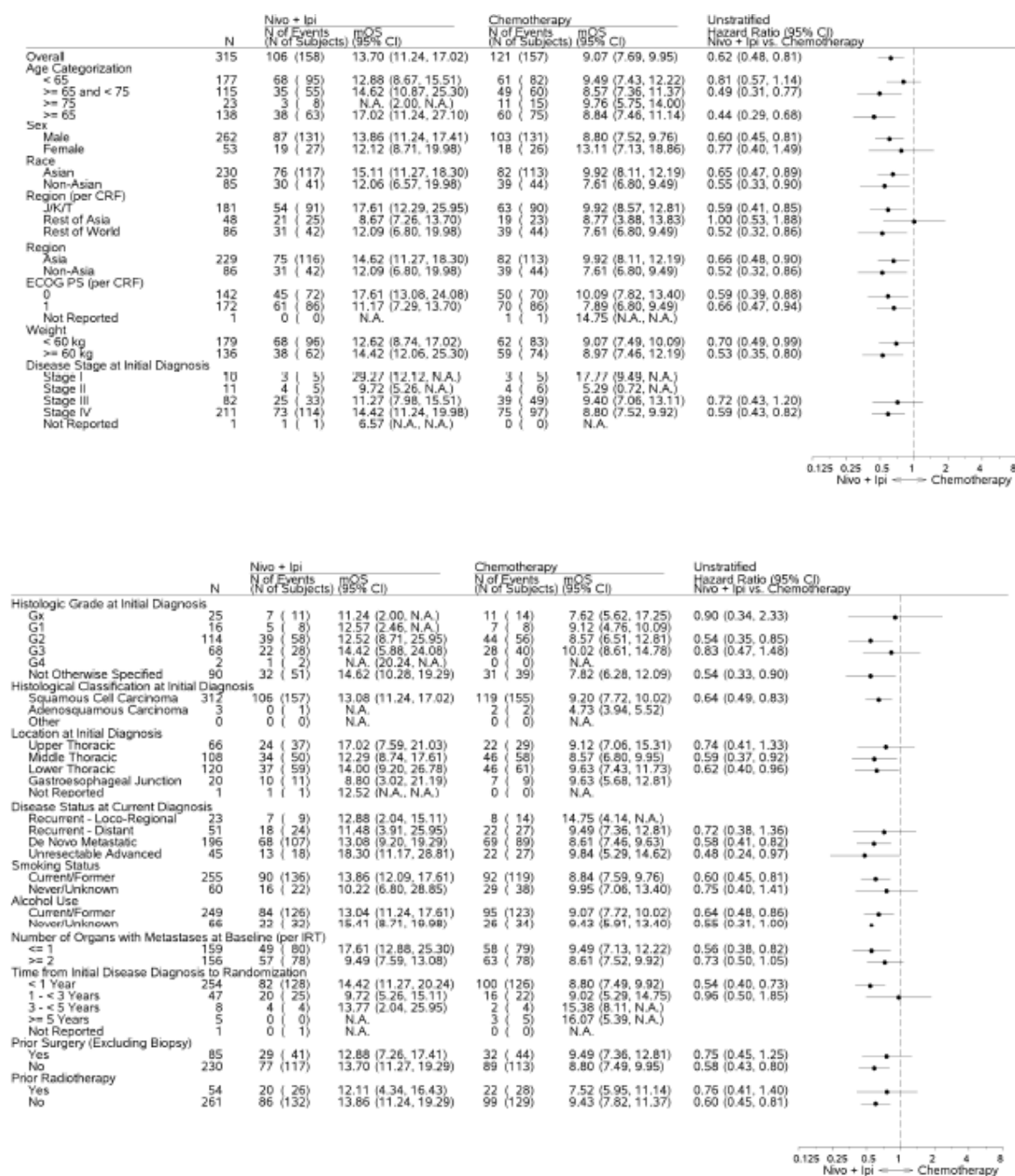
Figura 9: Sobrevivência global na população com PD-L1≥1%



Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento em subgrupos pré-especificados é apresentado na Figura 10. Em geral, o efeito foi consistente, favorecendo nivolumab mais ipilimumab.

Figura 10: Sobrevivência global na população com PD-L1≥1%, por subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

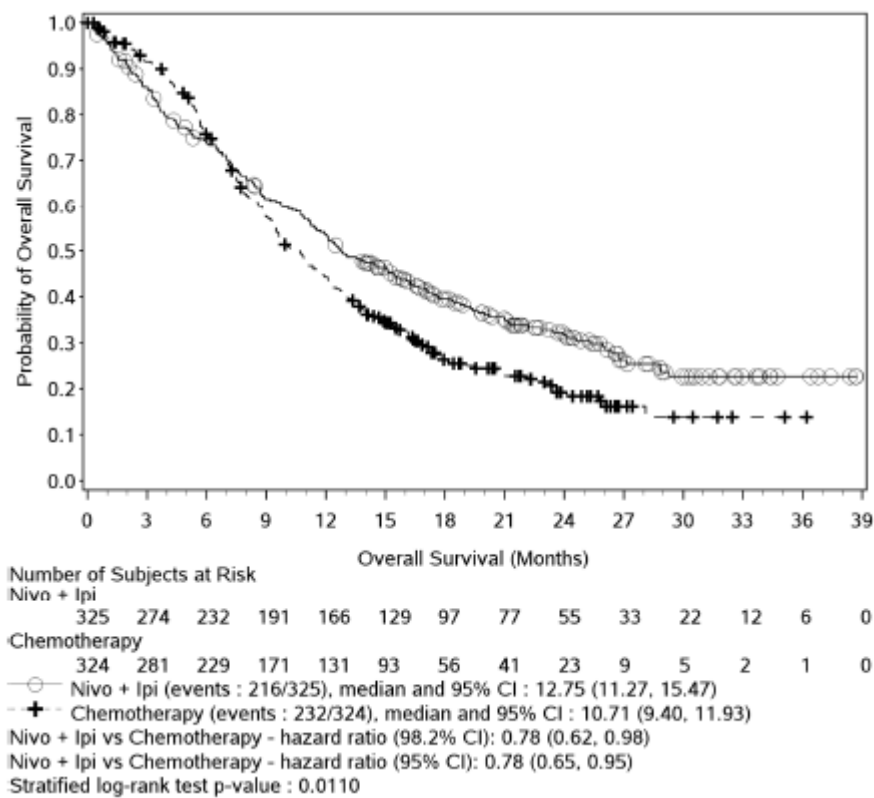
Sobrevivência global na população ITT

Na população ITT, a mediana de sobrevivência global foi 12,75 meses (IC95% 11,27 a 15,47) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e 10,71 meses (IC95% 9,40 a 11,93) no grupo quimioterapia. Observaram-se mortes em 216/325 doentes (66,5%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 232/324 doentes (71,6%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,78; IC98,2% 0,62 a 0,98; $p=0,0110$), tendo atingido o limiar de significância estatística ($p=0,018$).

A taxa de sobrevivência a 12 meses foi de 53,50% (IC95% 47,83 a 58,83) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e de 44,32% (IC95% 38,63 a 49,85) no grupo de quimioterapia isolada.

Estes dados podem ser observados na Figura 11.

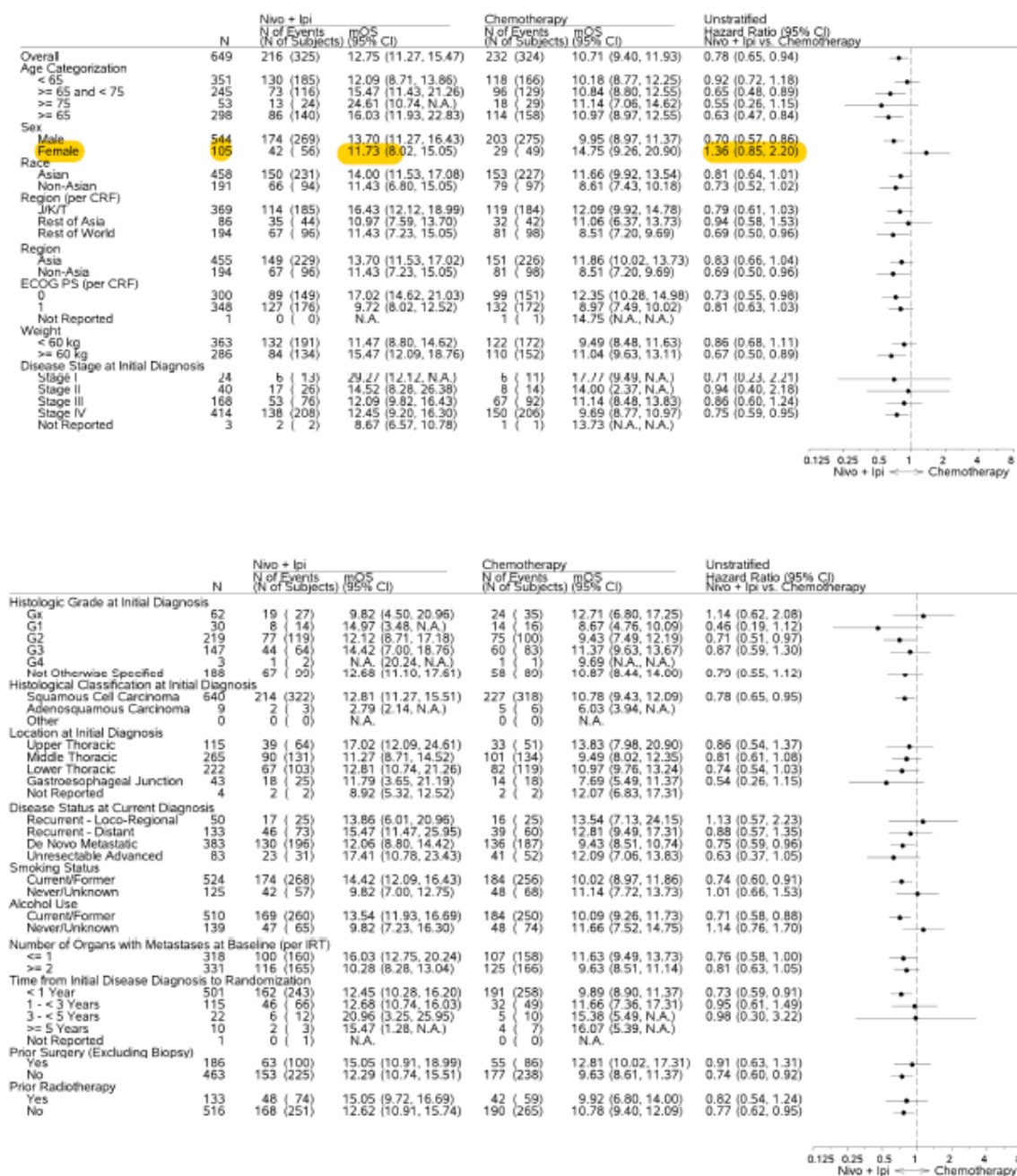
Figura 11: Sobrevivência global na população ITT



Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento em subgrupos pré-especificados é apresentado na Figura 12. Em geral, o efeito foi consistente, favorecendo nivolumab mais ipilimumab.

Figura 12: Sobrevivência global na população ITT, por subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência livre de progressão na população com PD-L1 $\geq$ 1%

Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência global foi 4,04 meses (IC95% 2,40 a 4,93) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e 4,44 meses (IC95% 2,89 a 5,82) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos PFS em 123/158 doentes (77,8%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 100/157 doentes (63,7%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 1,02; IC98,5% 0,73 a 1,43; $p=0,8958$), não tendo atingido o limiar de significância estatística ($p=0,015$).

Sobrevivência livre de progressão na população ITT

Na população ITT, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi 2,92 meses (IC95% 2,66 a 4,17) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e 5,59 meses (IC95% 4,27 a 5,88) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos PFS em 285/325 doentes (79,4%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 210/324 doentes (64,8%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 1,26 [não testado formalmente]).

Taxa de resposta global na população com PD-L1 $\geq$ 1%

Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, observou-se uma resposta global em 56/158 doentes (35,4%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 31/157 doentes (19,7%) no grupo quimioterapia (diferença entre grupos 15,7; IC95% 5,9 a 25,4).

Taxa de resposta global na população ITT

Na população ITT, observou-se uma resposta global em 90/325 doentes (27,7%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 87/324 doentes (26,9%) no grupo quimioterapia (diferença entre grupos 0,9; IC95% -5,9 a 7,6).

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelo EQ-5D-3L Utility Index, EQ-5D-3L VAS, FACT-E, FACT-G7, FACT-E ECS, e FACT-E GP5.

Os resultados sugerem que, em geral, nivolumab mais quimioterapia, e nivolumab mais ipilimumab, não agravaram a qualidade de vida. Contudo, o desenho aberto do estudo, a natureza exploratória das análises (com a existência de múltiplas comparações sem ajustamento para multiplicidade), e a perda de grande número de doentes para seguimento, tornam os resultados não válidos, não sendo informativos para a tomada de decisão.

Segurança

Durante o período de tratamento, observaram-se eventos adversos em 316/322 doentes (98,1%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, em 308/310 doentes (99,4%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 301/304 doentes (99,0%) no grupo quimioterapia isolada.

Observaram-se eventos adversos graves em 214/322 doentes (65,5%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, em 180/310 doentes (58,1%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 128/304 doentes (42,1%) no grupo quimioterapia isolada.

Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 146/322 doentes (45,3%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, em 132/310 doentes (42,6%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 96/304 doentes (31,6%) no grupo quimioterapia isolada.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 81/322 doentes (25,2%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, em 126/310 doentes (40,6%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 77/304 doentes (25,3%) no grupo quimioterapia isolada.

Morreram por eventos adversos 5/322 doentes (1,6%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, 5/310 doentes (1,6%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 4/304 doentes (1,3%) no grupo quimioterapia isolada.

Em geral, os eventos adversos não foram mais frequentes nos grupos nivolumab mais ipilimumab e nivolumab mais quimioterapia, do que no grupo de quimioterapia isolada.

Nos grupos nivolumab mais ipilimumab, nivolumab mais quimioterapia, e quimioterapia isolada, respetivamente, os eventos adversos mais frequentes foram rash (17,1% vs. 7,7% vs. 1,6%), diarreia (9,9% vs. 19,4% vs. 15,1%), fadiga (9,0% vs. 19,7% vs. 16,4%), náuseas (8,1% vs. 58,7% vs. 52,0%), anorexia (5,9% vs. 42,6% vs. 42,8%), vômitos (5,6% vs. 18,1% vs. 16,1%), estomatite (4,3% vs. 31,6% vs. 23,4%), e mal-estar (3,7% vs. 16,1% vs. 14,8%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 11.

Tabela 11: Eventos adversos

Safety Parameter	No. of Subjects (%)					
	Nivo+Ipi (N=322)		Nivo+Chemo (N=310)		Chemo (N=304)	
Deaths	215 (66.8)		200 (64.5)		224 (73.7)	
Primary Reason for Death						
Disease	176 (54.7)		168 (54.2)		204 (67.1)	
Study Drug Toxicity	5 (1.6)		5 (1.6)		4 (1.3)	
Unknown	12 (3.7)		10 (3.2)		8 (2.6)	
Other	22 (6.8)		17 (5.5)		8 (2.6)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
All-causality SAEs	214 (66.5)	146 (45.3)	180 (58.1)	132 (42.6)	128 (42.1)	96 (31.6)
Drug-related SAEs	103 (32.0)	73 (22.7)	74 (23.9)	57 (18.4)	49 (16.1)	38 (12.5)
All-causality AEs leading to DC	81 (25.2)	54 (16.8)	126 (40.6)	51 (16.5)	77 (25.3)	28 (9.2)
Drug-Related AEs leading to DC	57 (17.7)	41 (12.7)	106 (34.2)	29 (9.4)	59 (19.4)	14 (4.6)
All-causality AE	316 (98.1)	192 (59.6)	308 (99.4)	216 (69.7)	301 (99.0)	165 (54.3)
Drug-related AEs	256 (79.5)	102 (31.7)	297 (95.8)	147 (47.4)	275 (90.5)	108 (35.5)
≥ 15% Drug-related AEs in Any Treatment						
Rash	55 (17.1)	7 (2.2)	24 (7.7)	1 (0.3)	5 (1.6)	0
Diarrhoea	32 (9.9)	2 (0.6)	60 (19.4)	3 (1.0)	46 (15.1)	6 (2.0)
Fatigue	29 (9.0)	4 (1.2)	61 (19.7)	7 (2.3)	50 (16.4)	11 (3.6)
Nausea	26 (8.1)	1 (0.3)	182 (58.7)	11 (3.5)	158 (52.0)	8 (2.6)
Decreased appetite	19 (5.9)	5 (1.6)	132 (42.6)	13 (4.2)	130 (42.8)	9 (3.0)
Vomiting	18 (5.6)	4 (1.2)	56 (18.1)	7 (2.3)	49 (16.1)	9 (3.0)
Stomatitis	14 (4.3)	0	98 (31.6)	20 (6.5)	71 (23.4)	5 (1.6)
Anaemia	12 (3.7)	2 (0.6)	93 (30.0)	30 (9.7)	67 (22.0)	17 (5.6)
Malaise	12 (3.7)	0	50 (16.1)	1 (0.3)	45 (14.8)	0
Constipation	7 (2.2)	1 (0.3)	59 (19.0)	2 (0.6)	66 (21.7)	1 (0.3)
Neutrophil count decreased	2 (0.6)	0	65 (21.0)	25 (8.1)	52 (17.1)	24 (7.9)
Hiccups	2 (0.6)	0	42 (13.5)	0	53 (17.4)	0

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de nivolumab mais quimioterapia, e de nivolumab mais ipilimumab, foi depois analisado para cada medida de resultado.

Nivolumab mais quimioterapia vs. quimioterapia isolada

Em termos de eficácia comparativa, nivolumab mais quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, e não mostrou benefício adicional em relação a taxa de resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência global

Na comparação entre nivolumab mais quimioterapia e quimioterapia isolada, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global, favorecendo nivolumab mais quimioterapia.

Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência global foi 15,14 meses (IC95% 11,93 a 19,52) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 9,07 meses (IC95% 7,69 a 9,95) no grupo quimioterapia. Observaram-se mortes em 98/158 doentes (62,0%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 121/157 doentes (77,1%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,54; IC97,5% 0,37 a 0,80; $p < 0,0001$), tendo atingido o limiar de significância estatística ($p = 0,005$).

Consequentemente, foi demonstrado benefício adicional de nivolumab mais quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação entre nivolumab mais quimioterapia e quimioterapia isolada, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência livre de progressão, favorecendo nivolumab mais quimioterapia.

Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi 6,93 meses (IC95% 5,68 a 8,34) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 4,44 meses (IC95% 2,89 a 5,82) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos PFS em 117/158 doentes (74,1%) no grupo

nivolumab mais quimioterapia, e em 100/157 doentes (63,7%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,65; IC95% 0,49 a 0,86; $p=0,0023$), tendo atingido o limiar de significância estatística ($p=0,015$).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de nivolumab mais quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta global

Na comparação entre nivolumab mais quimioterapia e quimioterapia isolada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na taxa de resposta global, uma vez que esta hipótese não foi testada formalmente.

Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, observou-se uma resposta global em 56/158 doentes (35,4%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 31/157 doentes (19,7%) no grupo quimioterapia (diferença entre grupos 15,7; IC95% 5,9 a 25,4).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de nivolumab mais quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a taxa de resposta global.

Qualidade de vida

Não foram reportados dados válidos de qualidade de vida.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de nivolumab mais quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Na comparação entre nivolumab mais quimioterapia e quimioterapia isolada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na incidência de eventos adversos.

Durante o período de tratamento, observaram-se eventos adversos em 308/310 doentes (99,4%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 301/304 doentes (99,0%) no grupo quimioterapia isolada.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de de nivolumab mais quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos graves

Na comparação entre nivolumab mais quimioterapia e quimioterapia isolada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na incidência de eventos adversos graves.

Observaram-se eventos adversos graves em 180/310 doentes (58,1%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 128/304 doentes (42,1%) no grupo quimioterapia isolada.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de de nivolumab mais quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Na comparação entre nivolumab mais quimioterapia e quimioterapia isolada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 126/310 doentes (40,6%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 77/304 doentes (25,3%) no grupo quimioterapia isolada.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de nivolumab mais quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a descontinuação do tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Na comparação entre nivolumab mais quimioterapia e quimioterapia isolada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na mortalidade relacionada com o tratamento.

Morreram por eventos adversos 5/310 doentes (1,6%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 4/304 doentes (1,3%) no grupo quimioterapia isolada.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de nivolumab mais quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a mortalidade relacionada com eventos adversos.

Nivolumab mais ipilimumab vs. quimioterapia isolada

Em termos de eficácia comparativa, nivolumab mais ipilimumab, em comparação com quimioterapia isolada, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global, e não mostrou benefício adicional em relação sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, qualidade de vida,

eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência global

Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e quimioterapia isolada, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global, favorecendo nivolumab mais ipilimumab.

Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência global foi 13,70 meses (IC95% 11,24 a 17,02) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e 9,07 meses (IC95% 7,69 a 9,95) no grupo quimioterapia. Observaram-se mortes em 106/158 doentes (67,1%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 121/157 doentes (77,1%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,64; IC98,6% 0,46 a 0,90; $p=0,0010$), tendo atingido o limiar de significância estatística ($p=0,014$).

Consequentemente, foi demonstrado benefício adicional de nivolumab mais ipilimumab, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e quimioterapia isolada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência livre de progressão.

Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência global foi 4,04 meses (IC95% 2,40 a 4,93) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e 4,44 meses (IC95% 2,89 a 5,82) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos PFS em 123/158 doentes (77,8%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 100/157 doentes (63,7%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 1,02; IC98,5% 0,73 a 1,43; $p=0,8958$), não tendo atingido o limiar de significância estatística ($p=0,015$).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de nivolumab mais ipilimumab, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta global

Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e quimioterapia isolada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na taxa de resposta global, uma vez que esta hipótese não foi testada formalmente.

Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, observou-se uma resposta global em 56/158 doentes (35,4%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 31/157 doentes (19,7%) no grupo quimioterapia (diferença entre grupos 15,7; IC95% 5,9 a 25,4).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de nivolumab mais ipilimumab, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a taxa de resposta global.

Qualidade de vida

Não foram reportados dados válidos de qualidade de vida.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de nivolumab mais ipilimumab, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e quimioterapia isolada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na incidência de eventos adversos.

Observaram-se eventos adversos em 316/322 doentes (98,1%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 301/304 doentes (99,0%) no grupo quimioterapia isolada.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de de nivolumab mais ipilimumab, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos graves

Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e quimioterapia isolada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na incidência de eventos adversos graves.

Observaram-se eventos adversos graves em 214/322 doentes (65,5%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 128/304 doentes (42,1%) no grupo quimioterapia isolada.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de de nivolumab mais ipilimumab, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e quimioterapia isolada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 81/322 doentes (25,2%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 77/304 doentes (25,3%) no grupo quimioterapia isolada.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de nivolumab mais ipilimumab, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a descontinuação do tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e quimioterapia isolada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na mortalidade relacionada com o tratamento.

Morreram por eventos adversos 5/322 doentes (1,6%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e 4/304 doentes (1,3%) no grupo quimioterapia isolada.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de nivolumab mais ipilimumab, em comparação com quimioterapia isolada, em relação a mortalidade relacionada com eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

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

A certeza da evidência foi classificada como alta para a medida de resultado sobrevivência global, como baixa para a medida de resultado taxa de resposta global, e como moderada para todas as outras medidas de resultado (Tabela 12).

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Isto significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Tabela 12 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Taxa de resposta	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NãoΔ	Sim	Não***	NA	Baixa	1
Qualidade de vida	Sem dados ^β	Sem dados ^β	Sem dados ^β	Sem dados ^β	Sem dados ^β	Sem dados ^β	Sem dados ^β	Sem dados ^β	NA		0
Eventos adversos	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Eventos adversos graves	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

** Estudo com desenho aberto; ***Intervalo de confiança 95% inclui o valor nulo; Δmedida não controlada para multiplicidade;

β- o desenho aberto do estudo, a natureza exploratória das análises (com a existência de múltiplas comparações sem ajustamento para multiplicidade), e a perda de grande número de doentes para seguimento, tornam os resultados de qualidade de vida não válidos, não sendo informativos para a tomada de decisão.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab em associação com ipilimumab, e de nivolumab em associação com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina “*para o tratamento em primeira linha de doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático com expressão PD-L1 $\geq 1\%$ das células tumorais*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de nivolumab em associação com ipilimumab, e de nivolumab em associação com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina numa única população (Doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático, com expressão PD-L1 $\geq 1\%$ das células tumorais, não previamente tratados), em que a intervenção era nivolumab em associação com ipilimumab, e nivolumab em associação com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina, e o comparador era quimioterapia (docetaxel, gemcitabina, paclitaxel ou vinorelbina) em combinação com platina (carboplatina ou cisplatina).

Para suportar o benefício na indicação de interesse, o TAIM submeteu um único estudo (estudo CA209648 – CheckMate 648).

O estudo CA209648 – CheckMate 648, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 187 centros, de 26 países (Argentina, Austrália, Austria, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, República Checa, Dinamarca, França, Hong Kong, Itália, Japão, México, Peru, Polónia, República da Coreia, Roménia, Rússia, Singapura, Espanha, Taiwan, Turquia, Reino Unido, e EUA [Portugal não participou]), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 970 doentes com pelo menos 18 anos de idade, com carcinoma de células escamosas do esófago, avançado não ressecável, recorrente, ou metastático, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem nivolumab mais quimioterapia (n= 321), nivolumab mais ipilimumab (n= 325), ou quimioterapia (n= 324), e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão.

Os doentes alocados ao braço nivolumab mais ipilimumab, receberam nivolumab na dose de 3 mg/Kg, por via endovenosa, a cada duas semanas, e ipilimumab na dose de 1 mg/Kg a cada 6 semanas; os doentes alocados ao braço nivolumab mais quimioterapia, receberam nivolumab na dose de 240 mg, por via endovenosa, a cada duas semanas, fluorouracilo 800 mg/m² nos dias 1 a 5, e cisplatina 80 mg/m²

no dia 1, em ciclos de 4 semanas; os doentes alocados ao braço de quimioterapia, receberam fluorouracilo 800 mg/m² nos dias 1 a 5, e cisplatina 80 mg/m² no dia 1, em ciclos de 4 semanas. Este regime comparador está de acordo com a prática clínica em Portugal, pelo que o estudo CA209648 – CheckMate 648 foi considerado relevante para a presente avaliação. Assim, o estudo avaliou em simultâneo o efeito comparativo de dois tratamentos: nivolumab em associação com ipilimumab; e nivolumab em associação com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina, ambos em comparação com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina.

O estudo incluiu doentes com carcinoma do esófago de células escamosas ou adeno escamosas confirmado histologicamente, avançado não ressecável, recorrente, ou metastático, não previamente tratados com tratamento sistémico para doença avançada ou metastática (era permitido tratamento anterior com objetivo curativo), com um estado funcional ECOG de 0 ou 1, com doença mensurável pelo RECIST 1.1. Para serem incluídos os doentes tinha de ter uma amostra de tecido tumoral para análise de biomarcadores, ter uma expressão de PD-L1 classificada como $\geq 1\%$ ou $< 1\%$, e terem recuperado dos efeitos de uma cirurgia major ou de lesão traumática significativa, pelo menos 14 dias antes da aleatorização. Foram excluídos os doentes com neoplasia necessitando de tratamento ativo nos últimos 3 anos, com doença autoimune ativa, com diabetes de tipo I, com tiroidite autoimune e hipotireoidismo com necessidade de terapêutica hormonal de substituição, doenças com necessidade de corticoides sistémicos nos 14 dias anteriores, e doentes que receberam anteriormente tratamento com anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, ou anti-CTLA-4.

Assim, embora a indicação em avaliação seja na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, o TAIM optou por incluir, no estudo CA209648 – CheckMate 648, doentes com PD-L1 superior ou igual a 1%, e doentes com PD-L1 $< 1\%$. Os doentes com PD-L1 superior ou igual a 1% representavam 48,9% do total.

O estudo teve um desenho aberto, que o TAIM justificou com maior facilidade de implementação, e a impossibilidade de manter a ocultação devido às diferentes toxicidades dos fármacos utilizados. Concordou-se que, dadas as diferentes toxicidades, poderia ser difícil manter a ocultação. Adicionalmente, para a medida de resultado primária ‘sobrevivência global’, o desenho aberto do estudo não representa qualquer ameaça à validade do estudo. O TAIM implementou uma série de medidas de mitigação do risco de viés que parecem razoáveis: avaliação oculta centralizada de progressão da doença, uso de aleatorização gerada por computador, alocação oculta utilizando um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), e um forte controlo de erro tipo I.

O estudo teve início a 29 de Julho de 2017, sendo a data de corte a 18 de Janeiro de 2021, referente à análise final de sobrevivência livre de progressão, e à análise interina de sobrevivência global. Nesta data, todos os doentes tinham um tempo mínimo de seguimento de 12,9 meses, que era um dos critérios para a realização desta análise. Como à data da análise interina os resultados de sobrevivência global foram positivos, esta análise foi considerada a análise final de sobrevivência global. Contudo, esta interrupção precoce do estudo por benefício pode ter sobrestimado os resultados. Por este motivo, a magnitude do efeito do tratamento não pôde ser quantificada.

Na população ITT, os doentes tinham uma média de 62,9 anos, 88,1% eram do sexo feminino, 22,2% de raça asiática, 40,6% de raça indiana, e 25,6% de raça branca, sem diferenças entre grupos de tratamento. O elevado número de doentes de raça asiática, e a baixa proporção de doentes de raça caucasiana, representa uma ameaça à validade externa do estudo, no que diz respeito à sua aplicabilidade à população europeia.

Na população ITT, as características clínicas estavam, em geral, equilibradas entre grupos de tratamento. Do total, 98% dos doentes apresentavam carcinoma de células escamosas, 58,5% apresentavam doença metastática de novo, 21,1% apresentavam recorrência à distância, 7,3% recorrência loco-regional, e 63,9% doença em estadio IV, sem diferenças entre grupos de tratamento. A doença estava localizada na porção superior do torax em 18,0% dos doentes, na parte média do torax em 39,8%, na parte inferior do torax em 34,4%, e na junção gastroesofágica em 7,3%. Receberam previamente terapêutica sistémica 23,3% dos doentes, sendo que, destas, 17,3% foram terapêuticas adjuvantes, 55,3% terapêuticas neoadjuvantes, e 30,1% quimio-radioterapia definitiva, com algumas diferenças entre grupos de tratamento. Foram submetidos a cirurgia prévia 29,7% dos doentes, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Os doentes do grupo controlo, receberam mais frequentemente terapêutica subsequente para o cancro: receberam, subsequentemente, terapêutica sistémica para o cancro em contexto de doença avançada/metastática, 46,5% dos doentes no grupo nivolumab mais ipilimumab, 46,4% dos doentes no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 55,9% dos doente no grupo de quimioterapia isolada. Uma percentagem importante de doentes (15,5%) no grupo quimioterapia recebeu um anti-PD1. Nos grupos nivo+ipi, nivo+quimio, e quimio, respetivamente, a maioria dos doentes nos três grupos de tratamento receberam fluorouracilo (45,8% vs. 46,1% vs. 51,5%), cisplatina (33,2% vs. 13,4% vs. 19,8%), paclitaxel

(31,4% vs. 10,3% vs. 13,9%), docetaxel (15,7% vs. 23,4% vs. 26,2%), e oxaliplatina (9,2% vs. 13,7% vs. 12,7%).

Em termos de eficácia comparativa, nivolumab mais quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, e não mostrou benefício adicional em relação a taxa de resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação entre nivolumab mais quimioterapia e quimioterapia isolada, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global, favorecendo nivolumab mais quimioterapia. Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência global foi 15,14 meses (IC95% 11,93 a 19,52) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 9,07 meses (IC95% 7,69 a 9,95) no grupo quimioterapia. Observaram-se mortes em 98/158 doentes (62,0%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 121/157 doentes (77,1%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,54; IC97,5% 0,37 a 0,80; $p < 0,0001$), tendo atingido o limiar de significância estatística ($p = 0,005$). Na comparação entre nivolumab mais quimioterapia e quimioterapia isolada, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência livre de progressão, favorecendo nivolumab mais quimioterapia. Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi 6,93 meses (IC95% 5,68 a 8,34) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 4,44 meses (IC95% 2,89 a 5,82) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos PFS em 117/158 doentes (74,1%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 100/157 doentes (63,7%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,65; IC95% 0,49 a 0,86; $p = 0,0023$), tendo atingido o limiar de significância estatística ($p = 0,015$).

Em termos de eficácia comparativa, nivolumab mais ipilimumab, em comparação com quimioterapia isolada, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global, e não mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e quimioterapia isolada, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global, favorecendo nivolumab mais ipilimumab. Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência global foi 13,70 meses (IC95% 11,24 a 17,02) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e 9,07 meses (IC95% 7,69

a 9,95) no grupo quimioterapia. Observaram-se mortes em 106/158 doentes (67,1%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 121/157 doentes (77,1%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,64; IC95% 0,46 a 0,90; $p=0,0010$), tendo atingido o limiar de significância estatística ($p=0,014$).

Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e quimioterapia isolada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência livre de progressão. Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência global foi 4,04 meses (IC95% 2,40 a 4,93) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e 4,44 meses (IC95% 2,89 a 5,82) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos PFS em 123/158 doentes (77,8%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 100/157 doentes (63,7%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 1,02; IC95% 0,73 a 1,43; $p=0,8958$), não tendo atingido o limiar de significância estatística ($p=0,015$).

Em geral, nivolumab mais quimioterapia e nivolumab mais ipilimumab estiveram associados a maior toxicidade que a quimioterapia isolada, embora esta toxicidade não pareça ter aumentado as descontinuações do tratamento. Observaram-se eventos adversos graves em 214/322 doentes (65,5%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, em 180/310 doentes (58,1%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 128/304 doentes (42,1%) no grupo quimioterapia isolada. Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 146/322 doentes (45,3%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, em 132/310 doentes (42,6%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 96/304 doentes (31,6%) no grupo quimioterapia isolada. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 81/322 doentes (25,2%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, em 126/310 doentes (40,6%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 77/304 doentes (25,3%) no grupo quimioterapia isolada.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab em associação com ipilimumab, e de nivolumab em associação com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina *“para o tratamento em primeira linha de doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esôfago avançado irresssecável, recorrente ou metastático com expressão PD-L1 $\geq 1\%$ das células tumorais”*.

Concluiu-se que existe demonstração de valor terapêutico acrescentado menor de nivolumab em associação com ipilimumab, e valor terapêutico acrescentado moderado de nivolumab em associação com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina, em comparação com quimioterapia isolada.

Esta recomendação baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 187 centros, de 26 países (Argentina, Austrália, Austria, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, República Checa, Dinamarca, França, Hong Kong, Itália, Japão, México, Peru, Polónia, República da Coreia, Roménia, Rússia, Singapura, Espanha, Taiwan, Turquia, Reino Unido, e EUA [Portugal não participou]), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 970 doentes com pelo menos 18 anos de idade, com carcinoma de células escamosas do esófago, avançado não ressecável, recorrente, ou metastático, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem nivolumab mais quimioterapia (n= 321), nivolumab mais ipilimumab (n= 325), ou quimioterapia (n= 324), e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão, mostrou que:

- Nivolumab mais quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada, apresentou benefício adicional em relação a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, e não mostrou benefício adicional em relação a taxa de resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação entre nivolumab mais quimioterapia e quimioterapia isolada, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global, favorecendo nivolumab mais quimioterapia. Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência global foi 15,14 meses (IC95% 11,93 a 19,52) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e 9,07 meses (IC95% 7,69 a 9,95) no grupo quimioterapia. Observaram-se mortes em 98/158 doentes (62,0%) no grupo nivolumab mais quimioterapia, e em 121/157 doentes (77,1%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,54; IC97,5% 0,37 a 0,80; $p < 0,0001$), tendo atingido o limiar de significância estatística ($p = 0,005$).
- Nivolumab mais ipilimumab, em comparação com quimioterapia isolada, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global, e não mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento por eventos adversos, ou mortalidade

relacionada com o tratamento. Na comparação entre nivolumab mais ipilimumab e quimioterapia isolada, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global, favorecendo nivolumab mais ipilimumab. Na população com PD-L1 superior ou igual a 1%, a mediana de sobrevivência global foi 13,70 meses (IC95% 11,24 a 17,02) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e 9,07 meses (IC95% 7,69 a 9,95) no grupo quimioterapia. Observaram-se mortes em 106/158 doentes (67,1%) no grupo nivolumab mais ipilimumab, e em 121/157 doentes (77,1%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,64; IC98,6% 0,46 a 0,90; $p=0,0010$), tendo atingido o limiar de significância estatística ($p=0,014$).

10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Opdivo (nivolumab), e com base nos resultados de custo-efetividade incremental e na análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

O medicamento Opdivo (nivolumab) em associação com ipilimumab ou em associação com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento em primeira linha de doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irresscável, recorrente ou metastático com expressão PD-L1 $\geq$ 1% das células tumorais.

Após análise da evidência conclui-se que, face a quimioterapia, existe sugestão de que nivolumab em associação com ipilimumab apresenta valor terapêutico acrescentado menor e existe sugestão de que nivolumab em associação quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina apresenta valor terapêutico acrescentado moderado.

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

Grupo de Avaliação de Evidência. Relatório Farmacoterapêutico. Nivolumab. INFARMED IP. Versão 1.0. 27/02/2023

Clinical Study Report. Study CA209648 – CheckMate 648. Clinical data cutoff of 18-Jan-2021