

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

OPDIVO (NIVOLUMAB)

Tratamento em primeira linha do cancro do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores não têm mutação sensibilizante EGFR nem translocação ALK

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

28/02/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/02/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Nivolumab

Nome do medicamento: Opdivo

Apresentações: *Frasco de 4 ml e 10 ml, concentrado para solução para perfusão, doseados a 10 mg/ml, nºs registo 5655865 e 5655873*

Titular da AIM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: OPDIVO em associação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina é indicado para o tratamento em primeira linha do cancro do pulmão de células não-pequenas metastático, de histologia escamosa e não escamosa, com PD-L1<50% e cujos tumores não têm mutação sensibilizante EGFR nem translocação ALK.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Opdivo (Nivolumab) foi sujeito a avaliação prévia para tratamento em primeira linha do cancro do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores não têm mutação sensibilizante EGFR nem translocação ALK.

Na subpopulação de doentes com CPNPC, escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratado (sub-população 1) existe sugestão de que o regime de nivolumab em combinação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao regime de platina mais paclitaxel.

Na subpopulação de doentes com CPNPC, não escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratado (sub-população 2), existe sugestão de que o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao regime de platina mais pemetrexedo e não foi demonstrado que o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia

à base de platina apresenta benefício adicional em relação ao regime de pembrolizumab mais platina e pemetrexedo, no entanto, concluiu-se pelo efeito benéfico do fármaco, pelo que foi recomendado o seu financiamento nesta subpopulação.

Na subpopulação de doentes com CPNPC, metastático, com PD-L1 $\geq$ 50%, não previamente tratado (subpopulação 3), não foi demonstrado que o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina apresenta benefício adicional em relação ao regime de pembrolizumab em monoterapia. Assim, foi recomendado que o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina não fosse financiado nesta subpopulação porque a utilização de vários medicamentos (com o espectro de toxicidades e impactos negativos para o doente) para obter um resultado comparável à administração de um só medicamento apenas faria sentido se houvesse vantagem terapêutica, o que não é demonstrado.

FINANCIAMENTO: Face ao exposto, foi autorizado o financiamento de nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina apenas nas seguintes subpopulações:

- doentes com CPNPC, escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratado;
- doentes com CPNPC, não escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na sequência das conclusões da avaliação farmacoterapêutica, a avaliação económica do medicamento Opdivo (nivolumab) decorreu apenas nas sub-populações 1 e 2.

Na subpopulação 1 (histologia escamosa), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica.

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

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

No âmbito da avaliação económica na **subpopulação 2** (histologia não escamosa), procedeu-se a uma análise de minimização de custos face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica, em

conjunto com o processo negocial, que abrangeu as subpopulações 1 e 2, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do pulmão é a doença oncológica mais diagnosticada em todo o mundo (excluindo as neoplasias cutâneas não-melanocíticas) e a principal causa de morte por doença oncológica. A OMS estima que em Portugal foram diagnosticados em 2018, 5284 novos casos de cancro do pulmão, representado a terceira neoplasia mais frequente no País (quarta nas mulheres). O cancro do pulmão é em Portugal a principal causa de morte por doença oncológica, estimando-se 4 671 mortes pela doença em 2018 (17.17% de todas as mortes por doença oncológica). A prevalência estimada da doença num período de 5 anos é de 5304 casos.

Globalmente, apenas 18% dos doentes estão vivos ≥ 5 anos após o diagnóstico da doença. A maioria dos doentes são diagnosticados em estadios avançados (não curáveis), pelo que os números de incidência e mortalidade são muito semelhantes.

O cancro do pulmão é diagnosticado sobretudo após os 65 anos de idade, sendo a idade mediana de diagnóstico próxima dos 70 anos. O tabaco é ainda o principal factor de risco, causando 85 a 90% dos casos de cancro do pulmão. Em países que implementaram medidas antitabágicas eficazes, a incidência de novos casos de cancro do pulmão está a diminuir sobretudo no sexo masculino (assistindo-se a uma diminuição da incidência do carcinoma de tipo escamoso) e atingiu um planalto nas mulheres. Em Portugal assiste-se ainda ao aumento do número de novos casos no sexo feminino.

Um estudo, realizado no Norte do País revelou que a maioria dos casos de cancro do pulmão em Portugal são diagnosticados em estadios avançados (25,2% dos doentes foram diagnosticados no estadio 3B e 48,6% no estadio IV) e que 22,9% dos doentes não tinham performance status para qualquer tratamento na altura do diagnóstico. Aproximadamente 57% dos doentes com CPNPC apresentam doença metastática no diagnóstico inicial, sendo a terapêutica sistémica a base do tratamento. A qualidade de vida (QdV) dos doentes com CPCNP é reduzida, tanto pelos sintomas

associados à doença, como pelos acontecimentos adversos associados aos tratamentos atualmente disponíveis, sendo que os doentes com CPCNP experienciam declínios de QdV mais acentuados quando comparados com outras neoplasias. O cancro do pulmão está associado a uma elevada carga da doença, não só atribuível aos sintomas físicos da doença, como também aos seus aspetos psicológicos, tais como depressão, ansiedade e insónia.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

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

Para a indicação terapêutica em causa -tratamento em primeira linha de carcinoma pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK e sejam PD-L1 <50% existem várias terapêuticas. Para CPNPC escamoso há vários dupletos de platina: cisplatino 80mg/m² ou carboplatina 5AUC + gencitabina 500mg/m² cada 21 dias; cisplatino 80mg/m² ou carboplatina 5AUC D1+ vinorelbina 25mg/m² D1 e 8 cada 21 dias; carboplatina 5AUC D1+ paclitaxel 1250mg/m² d1, d8 cada 21 dias. Os três esquemas apresentam sobrevivência semelhante, mas o primeiro mostrou menos toxicidade em vários estudos sendo o duplete mais utilizado na prática clínica.

No caso do CPNPC não escamoso metastático que não apresenta mutações EGFR ou ALK e tem PD-L1 < 50% a quimioterapia com dupletos de platina e pemetrexedo associada ou não a pembrolizumab está indicada como tratamento de primeira linha. Para CPNPC metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK e com PDL-1≥50% está também aprovado pembrolizumab 200mg de 21/21 dias.

Adequação das apresentações à posologia

Não aplicável.

Horizonte temporal

O período mínimo para duração da terapêutica e avaliação das suas consequências (benefícios e riscos) não deve ser inferior a 12 meses, sendo mais relevante uma avaliação a mais longo prazo (aos 2 e aos 5 anos).

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento

Globalmente, o cancro do pulmão é o cancro diagnosticado mais frequentemente, causando o maior número de mortes relacionadas com o cancro a nível mundial (IARC 2018).

Em Portugal, o cancro do pulmão, em conjunto com o da traqueia e brônquios, é o segundo tipo de cancro mais frequente no homem, tendo uma taxa de incidência de 57,7/100.000 habitantes e de 15,8/100.000 na mulher. A faixa etária em que o diagnóstico da doença é mais frequente é entre os 60 e os 79 anos. Nesta fase, são diagnosticados entre 542 e 582 casos de cancro do pulmão por ano (RON 2010, Parente 2007, Patil 2010). A sobrevivência global a 5 anos é de cerca de 15%. O prognóstico global nos doentes com metástases de neoplasia pulmonar primária é reservado, com uma sobrevida média inferior a 6 meses (WHO 2020).

A OMS estima que em Portugal foram diagnosticados, em 2018, 5 284 novos casos de cancro do pulmão, representado a terceira neoplasia mais frequente no país (WHO 2020).

Em Portugal, assiste-se, ainda ao aumento do número de novos casos no sexo feminino (Hespanhol 2013). Um estudo realizado no Norte do País revelou que a maioria dos casos de cancro do pulmão em Portugal são diagnosticados em estadios avançados (25,2% dos doentes foram diagnosticados no

estadio IIIB e 48,6% no estadio IV) e que 22,9% dos doentes não tinham Performance Status (PS) para qualquer tratamento oncológico específico na altura do diagnóstico (Hespanhol 2013).

Assim, entre 48% a 57% dos doentes com CPNPC apresentam doença metastática no diagnóstico inicial (Jemal 2011), em que a terapêutica sistémica é a base do tratamento (Planchard 2020).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional de nivolumab em combinação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina “para o tratamento em primeira linha do cancro do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores não têm mutação sensibilizante EGFR nem translocação ALK”.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados pelo Infarmed para avaliação de nivolumab em combinação o com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina.

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

Sub-população	Intervenção	Comparador
Doentes com carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPNPC) escamoso metastático com PD-L1<50%, não previamente tratados (sub-população 1)	Nivolumab em combinação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina	Platina + gemcitabina e/ou vinorelbina
Doentes com carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso sem mutações EGFR nem translocação ALK metastático com PD-L1 <50%, não previamente tratados (sub-população 2)	Nivolumab em combinação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina	- Pembrolizumab + Platina +Pemetrexedo - Platina + Pemetrexedo e/ou vinorelbina

Doentes com carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) sem mutações EGFR nem translocação ALK metastático com PD-L1 ≥50, não previamente tratados (sub-população 3)	▪ Nivolumab em combinação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina	▪ Pembrolizumab
---	---	---

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) 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

Medida de resultado	Pontuação	Importância
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 severos	7	Crítica
Abandono da terapêutica por eventos adversos	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* do estudo CHECKMATE 9LA, o relatório de uma revisão sistemática da literatura do tratamento de primeira linha de cancro do pulmão de não pequenas células avançado, o relatório de uma meta-análise em rede comparando o regime nivolumab mais ipilimumab com vários regimes terapêuticos no tratamento de primeira linha de cancro do pulmão de não pequenas células avançado, o relatório de uma ITC (método de Bucher) comparando o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina com vários regimes terapêuticos, para tratamento de primeira linha de cancro do pulmão de não pequenas células avançado, e o relatório de uma meta-análise em rede baseada em polinômios fracionais comparando o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina com vários regimes terapêuticos, para tratamento de primeira linha de cancro do pulmão de não pequenas células avançado.

A meta-análise em rede comparando vários regimes de nivolumab com outros regimes foi considerada não relevante por não avaliar a intervenção de interesse, que era nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina.

O estudo CHECKMATE 9LA, que foi um ensaio aleatorizado que comparou nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina com quimioterapia isolada, como tratamento de primeira linha de cancro do pulmão de não pequenas células avançado, foi considerado que, isoladamente, era relevante para a presente avaliação por avaliar uma das comparações de interesse (com platina mais pemetrexedo).

Os outros dois relatórios (ITC e meta-análise em rede baseada em polinômios fracionais), apresentavam limitações graves, mas foram incluídos na avaliação.

Descrição dos estudos avaliados

Comparações de nivolumab em combinação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia com os regimes comparadores de interesse

Métodos

Identificação de informação

- 5.1 A empresa submeteu uma revisão sistemática² que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança de tratamentos de primeira linha de cancro de pulmão de não pequenas células, avançado.
- 5.2 A pesquisa foi realizada em 2 de junho de 2016, e atualizada a 16 de março de 2020. Esta análise teve por objetivo fazer uma comparação entre múltiplos tratamentos, de forma direta e indireta (meta-análise em rede), e incluiu as seguintes bases de dados: Medline, Embase, e Cochrane Library.
- 5.3 A pesquisa incluiu 37 regimes de tratamento, dos quais 5 eram comparadores de interesse: platina/gemcitabina e platina/vinorelbina (sub-população 1), pemetrexedo/platina e pembrolizumab/platina/pemetrexedo (sub-população 2), e pembrolizumab (sub-população 3).
- 5.4 Foram identificados dois estudos que permitiam uma comparação indireta entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina (CHECKMATE 9LA) e pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo (KEYNOTE 189), e um estudo de comparação direta entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, e platina em combinação com pemetrexedo (CHECKMATE 9LA), que correspondiam a comparações de interesse incluídas na matriz de avaliação na sub-população 2 (doentes com carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso sem mutações EGFR nem translocação ALK metastático com PD-L1 <50%, não previamente tratados). O mesmo estudo (CHECKMATE 9LA) comparava nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina com platina mais paclitaxel foi considerado relevante para avaliar o benefício adicional na subpopulação 1.

- 5.5 Foram identificados três estudos que permitiam uma comparação indireta entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina (CHECKMATE 9LA) e pembrolizumab (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042), que correspondiam a comparações de interesse incluídas na matriz de avaliação na sub-população 3 (doentes com carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) sem mutações EGFR nem translocação ALK metastático com PD-L1 ≥ 50 , não previamente tratados).

Meta-análise e comparações múltiplas

- 5.6 Na sub-população 2, a comparação indireta (ITC) entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de platina, e pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo, incluiu dois estudos: um estudo de nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina (CHECKMATE 9LA) e um estudo de pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo (KEYNOTE 189). O TAIM efetuou comparações indiretas utilizando o método de Bucher (ITC).
- 5.7 Na sub-população 2, foi identificada uma comparação direta entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, e platina em combinação com pemetrexedo. Esta comparação incluiu um estudo de comparação direta (CHECKMATE 9LA).
- 5.8 Na sub-população 3, a comparação indireta (ITC e meta-análise em rede) entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de platina, e pembrolizumab incluiu três estudos: um estudo de nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina (CHECKMATE 9LA) e dois estudos de pembrolizumab (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042). O TAIM efetuou uma comparação indireta utilizando o método de Bucher (ITC). Para este fim, os estudos KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042 foram agrupados através de meta-análise convencional. De acordo com o TAIM, após 12 meses de seguimento do estudo CHECKMATE 9LA existe uma tendência para uma violação dos riscos proporcionais (proportional hazards) das curvas de sobrevivência livre de progressão. Assim, o TAIM utilizou também um modelo com variação ao longo do tempo para fazer esta análise (meta-análise em rede baseada em polinômios fracionais). Nesta meta-análise em rede, o TAIM optou por comparar os regimes de tratamento dois a dois, em vez de analisar conjuntamente toda a rede de evidência. Esta opção foi

considerada adequada, uma vez que a matriz de avaliação apenas previa uma única comparação entre o regime de nivolumab e pembrolizumab.

Resultados

Identificação de informação

- 5.9 A revisão sistemática identificou 11697 citações, tendo a revisão de títulos e Abstracts excluído 11442 citações. Foram revistos os textos completos das 225 citações restantes, tendo sido excluídas 158 citações, pelo que a revisão incluiu 67 estudos únicos. Destes, 4 estudos incluíam os regimes terapêuticos de interesse.

Características dos estudos incluídos

- 5.10 Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 4 estudos incluídos nas comparações de interesse.

Estudo CHECKMATE 9LA

- 5.11 O estudo **CHECKMATE 9LA** foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 19 países, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 719 doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), em estadio IV ou recorrente, escamoso ou não escamoso, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada ou metastática, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1, para receberem nivolumab na dose de 360 mg cada 3 semanas por via endovenosa, mais ipilimumab na dose de 1 mg/kg cada 6 semanas por via endovenosa, mais dois ciclos de um duplete de platina baseado na histologia (n= 361), ou quimioterapia (n= 358).
- 5.12 Os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, ter uma expectativa de vida de pelo menos 3 meses, e tinham de ter doença mensurável pelo RECIST. Os doentes que receberam previamente terapêutica adjuvante ou neo-adjuvante para doença precoce e os doentes com CPNPC localmente avançado com recorrência após quimioradioterapia tinham de ter recebido estes tratamentos há pelo menos 6 meses. Os doentes com metástases do sistema

nervoso central eram elegíveis desde que tivessem sido previamente tratados e apresentassem doença estável. Foram excluídos os doentes com mutações EGFR e translocações ALK sensíveis à terapêutica dirigida.

- 5.13 Os doentes receberam nivolumab na dose de 360 mg cada 3 semanas por via endovenosa em combinação com ipilimumab na dose de 1 mg/kg cada 6 semanas por via endovenosa e dois ciclos de um duplete de platina por via endovenosa cada três semanas ou quimioterapia isolada por via endovenosa cada três semanas durante quatro ciclos. Os regimes de quimioterapia endovenosa dos dois grupos de tratamento incluíram carboplatina (área sob a curva [AUC] 6) mais paclitaxel (200 mg/m²) nos doentes com histologia escamosa, ou carboplatina (AUC 5 ou 6) mais pemetrexedo (500 mg/m²) ou cisplatina (75 mg/m²) mais pemetrexedo (500 mg/m²) nos doentes com histologia não escamosa. Nos doentes do grupo nivolumab, o tratamento com nivolumab mais ipilimumab continuou até à progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou fim do estudo (2 anos). No grupo controlo, foi permitido tratamento de manutenção com pemetrexedo (500 mg/m²) nos doentes com histologia não escamosa, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A progressão da doença foi avaliada centralmente de forma oculta por TAC ou RMN.
- 5.14 O *endpoint* primário foi a sobrevivência global definida como o tempo desde a aleatorização até à morte de qualquer causa. Os *endpoints* secundários, analisados hierarquicamente, incluíram sobrevivência livre de progressão e resposta objetiva avaliadas de forma oculta por revisão central independente. Outros endpoints secundários foram sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e resposta objetiva por nível de expressão PD-L1.
- 5.15 As análises de eficácia foram avaliadas na população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados. Estimou-se que seriam necessários 700 doentes e 402 mortes, para ter um poder de 80%, a um nível de significância de 5%, para detetar uma razão de riscos de 0,75. Estava prevista uma análise interina quando tivessem ocorrido 322 mortes (80% do estimado como necessário). Na análise interina, o limiar de superioridade era um $p = 0,033$ e, caso se observasse superioridade, as medidas de eficácia secundárias principais seriam também testadas. Os limiares, ajustados para um erro de tipo I em 5%, eram $p = 0,0252$ para a

sobrevivência livre de progressão, e $p=0,025$ para a taxa de resposta objetiva. A análise interina teve lugar a 3 de outubro de 2019, quando tinham ocorrido 351 mortes.

- 5.16 Do total, 358/361 doentes (99,2%) no braço nivolumab e 349/358 doentes (97,5%) no braço controlo, receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. A data de corte foi a data da análise interina. Nesta data, 281 doentes (77,8%) tinham descontinuado tratamento no braço nivolumab e 221 doentes (61,7%) no braço controlo, a maioria por progressão da doença (nivolumab 48,5%; controlo 44,7%), ou por toxicidade (nivolumab 18,0%; controlo 5,9%).
- 5.17 A idade média era de 65 anos, 70% eram do sexo masculino, e 68% apresentavam um estado funcional ECOG de 1. Do total, 31% dos doentes apresentavam histologia escamosa e 68% histologia não escamosa. Apresentavam PD-L1 superior ou igual a 50% 22% dos doentes no grupo nivolumab e 29% no grupo controlo. Em geral as características basais encontravam-se equilibradas entre grupos de tratamento, mas mais doentes no grupo controlo apresentavam metástases hepáticas (24% vs 19%) e metástases ósseas (31% vs 27%).
- 5.18 À data da análise interina, o tempo mediano de seguimento era 9,7 meses. Contudo, o TAIM incluiu nos resultados de sobrevivência global dados da data de corte de 9 de março de 2020, com uma mediana de seguimento de 13,2 meses. O TAIM considerou esta análise como a análise final.
- 5.19 Na data de corte de 3 de outubro de 2019, tinham morrido 156/361 doentes (43%) no grupo nivolumab e 195/358 doentes (54%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência global era de 14,1 meses (IC95% 13,2 a 16,2) no grupo nivolumab e de 10,7 meses (IC95% 9,5 a 12,4) no grupo controlo, com uma razão de riscos estratificada de 0,69 (IC 96,71% 0,55 a 0,87; $p=0,00065$).
- 5.20 Na data de corte de 9 de março de 2020, com uma mediana de seguimento de 13,2 meses, tinham morrido 190/361 doentes (53%) no grupo nivolumab e 242/358 doentes (68%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência global era de 15,6 meses (IC95% 13,9 a 20,0) no grupo nivolumab e de 10,9 meses (IC95% 9,5 a 12,6) no grupo controlo, com uma razão de riscos estratificada de 0,66 (IC 96,71% 0,55 a 0,80).

- 5.21 Em relação à sobrevivência livre de progressão, observaram-se 232/361 eventos (64%) no grupo nivolumab e 249/358 eventos (70%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência livre de progressão era de 6,8 meses (IC95% 5,6 a 7,7) no grupo nivolumab e de 5,0 meses (IC95% 4,3 a 5,6), com uma razão de riscos estratificada de 0,70 (IC 97,48% 0,57 a 0,86; $p=0,00012$).
- 5.22 Em relação à taxa de resposta objetiva, observaram-se 136/361 eventos (37,7%; IC95% 32,7 a 42,9) no grupo nivolumab e 90/358 eventos (25,1%; IC95% 20,7 a 30,0%) no grupo controlo ($p=0,00030$).
- 5.23 Observaram-se eventos adversos em 91% dos doentes no grupo nivolumab e em 87% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 47% dos doentes no grupo nivolumab e em 38% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 30% dos doentes no grupo nivolumab e em 18% no grupo controlo. Descontinuações do tratamento por eventos adversos foram observadas em 19% dos doentes no grupo nivolumab e em 7% dos doentes no grupo controlo.

Estudo KEYNOTE-189

- 5.24 O estudo **KEYNOTE-189** foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 719 doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), metastático, não escamoso, sem mutações sensibilizantes EGFR ou ALK, que não tinham recebido previamente tratamento para doença metastática, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 2:1, para receberem pemetrexedo em combinação com platina e pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas durante 4 ciclos [grupo pembrolizumab] ($n=410$) ou pemetrexedo em combinação com platina e placebo [grupo controlo] ($n=206$), seguido de pemetrexedo mais pembrolizumab no grupo pembrolizumab ou pemetrexedo mais placebo no grupo controlo, durante um total de 35 ciclos.
- 5.25 Os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e tinham de ter doença mensurável pelo RECIST. Foram excluídos os doentes com metástases do sistema nervoso central sintomáticas e com mutações EGFR e translocações ALK sensíveis à terapêutica dirigida.

- 5.26 Todos os doentes receberam quatro ciclos de cisplatina (na dose de 75 mg/m²) ou carboplatina (AUE, 5 mg por mililitro por minuto) em combinação com pemetrexedo (500 mg/m²) cada 3 semanas, seguido de pemetrexedo cada três semanas até à progressão da doença. Adicionalmente, o grupo pembrolizumab recebeu pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas e o grupo placebo recebeu placebo cada três semanas até à progressão da doença. O tratamento foi continuado até à progressão da doença, efeitos tóxicos inaceitáveis, decisão do investigador, ou retirada do consentimento. Os doentes com progressão da doença no grupo placebo eram elegíveis para monoterapia com pembrolizumab.
- 5.27 O estudo teve dois endpoints primários: sobrevivência global definida como o tempo desde a aleatorização até à morte de qualquer causa e sobrevivência livre de progressão. Os endpoints secundários incluíram a taxa de resposta objetiva e a duração da resposta avaliadas de forma oculta por revisão central independente. Os endpoints exploratórios foram sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e resposta objetiva por nível de expressão PD-L1.
- 5.28 As análises de eficácia foram avaliadas na população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados. Os doentes do grupo placebo que cruzaram o tratamento para pembrolizumab, não foram censurados à data do cruzamento. O protocolo previa duas análises interinas e uma análise final. O erro de tipo I foi controlado a um nível de alfa de 0,025 (unilateral), através de um procedimento hierarquizado de testes. Estimou-se que seriam necessários 700 doentes e 416 mortes e 468 eventos PFS, para ter um poder de 90%, para detetar uma razão de riscos de 0,70 a um nível de significância de 0,0095 para a sobrevivência livre de progressão, e a um nível de significância de 0,0155 para morte. Estava prevista a primeira análise interina após o recrutamento estar completo e terem ocorrido 370 eventos PFS, estimando-se que por esta altura teriam ocorrido 242 mortes. A 8 de novembro de 2017 tinham ocorrido 410 eventos PFS e 235 mortes. Os dados aqui reportados referem-se à primeira análise interina. O nível significância (de alfa unilateral) ajustado para multiplicidade à data da primeira análise interina, era de 0,00559 para a sobrevivência livre de progressão e de 0,00128 para a sobrevivência global.
- 5.29 Do total, 405/410 doentes (98,8%) no braço pembrolizumab e 202/206 doentes (98,1%) no braço controlo, receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. A data de corte foi a

data da análise interina. Nesta data, 268 doentes (65,4%) tinham descontinuado tratamento no braço pembrolizumab e 166 doentes (80,6%) no braço controlo, a maioria por progressão da doença (pembrolizumab 56,0%; controlo 71,7%), ou por toxicidade (pembrolizumab 29,1%; controlo 12,7%).

- 5.30 Observaram-se algumas diferenças entre braços de tratamento nas características basais. Mais doentes no grupo pembrolizumab eram do sexo masculino (62,0% vs 52,9%), da América do Norte (27,1% vs 22,3%), e com estado funcional ECOG 0 (45,4% vs 38,8%). Mais doentes no grupo controlo tinham recebido previamente radioterapia torácica (9,7% vs 6,8%). As restantes características estavam equilibradas entre grupos.
- 5.31 Durante o estudo, 67/206 doentes (32,5%) mudaram para pembrolizumab por progressão da doença. Dezoito doentes adicionais (8,7%) receberam imunoterapia fora do estudo, totalizando 41,3% doentes do grupo placebo que receberam imunoterapia por progressão da doença.
- 5.32 À data da primeira análise interina, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida no grupo pembrolizumab e era de 11,3 meses (IC95% 8,7 a 15,1) no grupo controlo, com uma razão de riscos estratificada de 0,49 (IC 95% 0,38 a 0,64; $p < 0,001$).
- 5.33 Em relação à sobrevivência livre de progressão, a mediana de sobrevivência livre de progressão era de 8,8 meses (IC95% 7,6 a 9,2) no grupo pembrolizumab e de 4,9 meses (IC95% 4,7 a 5,5), com uma razão de riscos estratificada de 0,52 (IC 95% 0,43 a 0,64; $p < 0,001$).
- 5.34 Em relação à taxa de resposta objetiva, foi de 47,6%; IC95% 42,6 a 52,5) no grupo pembrolizumab e de 18,9%; IC95% 13,8 a 25,0) no grupo controlo ($p < 0,001$).
- 5.35 Observaram-se eventos adversos em 99,8% dos doentes no grupo pembrolizumab e em 99,0% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 67,2% dos doentes no grupo pembrolizumab e em 65,8% dos doentes no grupo controlo. Descontinuações do tratamento por eventos adversos foram observadas em 13,8% dos doentes no grupo pembrolizumab e em 7,9% dos doentes no grupo controlo.

Estudo KEYNOTE-024

- 5.36 O estudo **KEYNOTE-024** foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 305 doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), avançado, escamoso e não escamoso, com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50%, sem mutações sensibilizantes EGFR ou ALK, que não tinham recebido previamente tratamento para doença metastática, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas (n= 154) ou quimioterapia à base de platina à escolha do investigador (n= 151).
- 5.37 Os doentes eram elegíveis para o estudo se tivessem carcinoma do pulmão de não pequenas células em estadio IV confirmado histologicamente ou citologicamente, sem mutações EGFR ou translocações ALK sensibilizantes. Os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, ter doença mensurável pelo RECIST, ter uma expectativa de vida superior a 3 meses, e apresentarem uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50%. Foram excluídos os doentes com metástases do sistema nervoso central não previamente tratadas.
- 5.38 Os doentes foram aleatorizados para receberem pembrolizumab em monoterapia, administrado na dose de 200 mg cada três semanas por via endovenosa durante 35 ciclos, ou um dos seguintes cinco regimes à base de platina, durante quatro a 6 ciclos, escolhidos pelo investigador: carboplatina (AUC 5 a 6) mais pemetrexedo (500 mg/m²), cisplatina (75 mg/m²) mais pemetrexedo (500 mg/m²), carboplatina (AUC 5 a 6) mais gemcitabina (1250 mg/m²), cisplatina (75 mg/m²) mais gemcitabina (1250 mg/m²), ou carboplatina (AUC 5 a 6) mais paclitaxel (200 mg/m²).
- 5.39 O endpoint primário foi a sobrevivência livre de progressão definida como o tempo desde a aleatorização até à progressão da doença ou morte de qualquer causa. Os endpoints secundários incluíram sobrevivência global e taxa de resposta objetiva.
- 5.40 As análises de eficácia foram avaliadas na população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados. Os doentes do grupo placebo que cruzaram o tratamento para pembrolizumab, não foram censurados à data do cruzamento. O protocolo previa duas análises interinas e uma análise final. O erro de tipo I foi controlado a um nível de alfa de 0,025

(unilateral), através de um procedimento hierarquizado de testes. Estimou-se que seriam necessários 175 eventos de progressão da doença ou morte, para ter um poder de 97%, para detetar uma razão de riscos de 0,55. Estava prevista a primeira análise interina quando os primeiros 191 doentes aleatorizados tivessem um tempo de seguimento mínimo de 6 meses. Nesta data a taxa de resposta objetiva seria analisada a um alfa de 0,5%. A segunda análise interina estava prevista ocorrer quando se tivessem observado 175 eventos PFS, para avaliar a eficácia primária a um alfa unilateral de 2%. Na altura da segunda análise interina, o estudo tinha um poder de 40% para detetar uma razão de riscos de 0,65, a um nível de alfa (unilateral) de 1,18%. A segunda análise interina teve lugar a 9 de maio de 2016, quando tinham ocorrido 189 eventos de progressão da doença ou morte, e 108 mortes. Os resultados aqui descritos referem-se às análises efetuadas à data da segunda análise interina.

- 5.41 Do total, 154/154 doentes (100%) no braço pembrolizumab e 150/151 doentes (99,3%) no braço controlo, receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. A data de corte foi a data da segunda análise interina. Nesta data, 80 doentes (51,9%) tinham descontinuado tratamento no braço pembrolizumab e 106 doentes (70,2 %) no braço controlo, a maioria por progressão da doença (pembrolizumab 63,8%; controlo 65,1%).
- 5.42 Mais doentes no grupo controlo apresentavam metástases cerebrais (11,7% vs 6,6%). As restantes características basais estavam equilibradas entre braços de tratamento.
- 5.43 À data da segunda análise interina, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento. (razão de riscos 0,60; IC95% 0,41 a 0,89; $p = 0,005$).
- 5.44 Em relação à sobrevivência livre de progressão, a mediana de sobrevivência livre de progressão era de 10,3 meses (IC95% 6,7 a NA) no grupo pembrolizumab e de 6,0 meses (IC95% 4,2 a 6,2, com uma razão de riscos estratificada de 0,50 (IC 95% 0,37 a 0,68; $p < 0,001$).
- 5.45 Em relação à taxa de resposta objetiva, foi de 44,8%; IC95% 36,8 a 53,0) no grupo pembrolizumab e de 27,8%; IC95% 20,8 a 35,7) no grupo controlo.
- 5.46 Observaram-se eventos adversos em 73,4% dos doentes no grupo pembrolizumab e em 90,0% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos graves em 21,4% dos doentes

no grupo pembrolizumab e em 20,7% dos doentes no grupo controlo. Descontinuações do tratamento por eventos adversos foram observadas em 7,1% dos doentes no grupo pembrolizumab e em 10,7% dos doentes no grupo controlo.

Estudo KEYNOTE-042

- 5.47 O estudo **KEYNOTE-042** foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que teve lugar em 31 países (Portugal participou), que incluiu 1274 doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), avançado ou metastático, escamoso e não escamoso, com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 1%, sem mutações sensibilizantes EGFR ou ALK, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada ou metastática, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas (n= 637) ou quimioterapia à base de platina à escolha do investigador (n= 637).
- 5.48 Os doentes eram elegíveis para o estudo se tivessem carcinoma do pulmão de não pequenas células avançado ou metastático, sem mutações EGFR ou translocações ALK sensibilizantes. Os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, ter doença mensurável pelo RECIST, ter uma expectativa de vida superior a 3 meses, e apresentarem uma expressão PD-L1 igual ou superior a 1%. Foram excluídos os doentes com metástases do sistema nervoso central instáveis ou não previamente tratadas.
- 5.49 Os doentes foram aleatorizados para receberem pembrolizumab em monoterapia, administrado na dose de 200 mg cada três semanas por via endovenosa durante 35 ciclos, ou um dos seguintes regimes à base de platina, escolhidos pelo investigador, cada 3 semanas, durante quatro a 6 ciclos,: carboplatina (AUC 5 a 6) mais pemetrexedo (500 mg/m²), ou carboplatina (AUC 5 a 6) mais paclitaxel (200 mg/m²). Tratamento de manutenção com pemetrexedo era opcional, mas era encorajado nos doentes com histologia não escamosa alocados ao grupo controlo. Não foi permitido o cruzamento de doentes durante o estudo.

- 5.50 No protocolo original, escrito em 2014, o endpoint primário era a sobrevivência global em doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50%, e os endpoints secundários incluíram sobrevivência global em doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 1%, e a sobrevivência livre de progressão em doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 1% e igual ou superior a 50%. Em 2015, após a inclusão de 662 doentes, foi feita uma emenda ao protocolo, passando os endpoints primários a ser sobrevivência global em doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50% e superior ou igual a 1%, e os endpoints secundários passando a ser sobrevivência livre de progressão em doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 1% e igual ou superior a 50%, e taxa de resposta objetiva em doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 1% e igual ou superior a 50%. Em abril de 2017, nova emenda ao protocolo alterou os endpoints primários que passaram a ser sobrevivência global em doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50%, igual ou superior a 20% e superior ou igual a 1%.
- 5.51 As análises de eficácia foram avaliadas na população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados. O protocolo previa duas análises interinas e uma análise final. O erro de tipo I foi controlado a um nível de alfa de 0,025 (unilateral), através de um procedimento hierarquizado de testes, com a seguinte sequência: sobrevivência global em doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50%, igual ou superior a 20% e superior ou igual a 1%; sobrevivência livre de progressão em doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50%, igual ou superior a 20% e superior ou igual a 1%. Estimou-se que seriam necessários 1240 doentes, e 398 mortes, para ter um poder de 99%, para detetar uma razão de riscos de 0,65, a um nível de alfa de 0,025 (unilateral), para detetar uma diferença na sobrevivência global em doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50%. Estava prevista a primeira análise interina quando o último doente incluído tivesse um tempo de seguimento mínimo de 6 meses. A segunda análise interina estava prevista ocorrer 38,3 meses após a inclusão do primeiro doente. A segunda análise interina teve lugar a 6 de abril de 2018. Os resultados aqui descritos referem-se às análises efetuadas à data da segunda análise interina.
- 5.52 Do total, 636/637 doentes (99,8%) no braço pembrolizumab e 615/637 doentes (96,5%) no braço controlo, receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. A data de corte foi a data da segunda análise interina. Nesta data, 507 doentes (79,6%) tinham descontinuado

tratamento no braço pembrolizumab e 425 doentes (66,7 %) no braço controlo, a maioria por progressão da doença (pembrolizumab 61,7%; controlo 54,8%) ou eventos adversos (pembrolizumab 25,0%; controlo (21,6%).

- 5.53 As características basais estavam equilibradas entre braços de tratamento. Do total, 71% eram do sexo masculino, ~69% apresentavam estado funcional ECOG 1, ~38% apresentavam histologia escamosa, ~87% doença metastática, 5% tinha metástases cerebrais, e 47% dos doentes tinham uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50%.
- 5.54 À data da segunda análise interina, a mediana de seguimento era de 12,8 meses. Do total, 356 doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50% tinham morrido. A mediana de sobrevivência global era de 20,0 meses (IC95% 15,4 a 24,9) no grupo pembrolizumab e 12,2 meses (IC95% 10,4 a 14,2) no grupo controlo (razão de riscos de 0,69; IC95% 0,56 a 0,85; $p=0,0003$).
- 5.55 Do total, 496 doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 20% tinham morrido. A mediana de sobrevivência global era de 17,7 meses (IC95% 15,3 a 22,1) no grupo pembrolizumab e 13,0 meses (IC95% 11,6 a 15,3) no grupo controlo (razão de riscos de 0,77; IC95% 0,64 a 0,92; $p=0,0020$).
- 5.56 Do total, 809 doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 1% tinham morrido. A mediana de sobrevivência global era de 16,7 meses (IC95% 13,9 a 19,7) no grupo pembrolizumab e 12,1 meses (IC95% 11,3 a 13,3) no grupo controlo (razão de riscos de 0,81; IC95% 0,71 a 0,93; $p=0,0018$).
- 5.57 Em relação à sobrevivência livre de progressão, 454 doentes com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50% tiveram eventos PFS. A mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 7,1 meses (IC95% 5,9 a 9,0) no grupo pembrolizumab e de 6,4 meses (IC95% 6,1 a 6,9) no grupo controlo (razão de riscos 0,81; IC95% 0,67 a 0,99; $p=0,0170$). A significância neste grupo não alcançou o limiar de significância.

- 5.58 Na população com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50%, a taxa de resposta objetiva foi de 39% (IC95% 34 a 45) no grupo pembrolizumab e de 32% (IC95% 27 a 38) no grupo controlo (diferença: 7; IC95% 0 a 15).
- 5.59 Observaram-se eventos adversos em 63% dos doentes no grupo pembrolizumab e em 90,0% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos grau 3 a 5 em 18% dos doentes no grupo pembrolizumab e em 41% dos doentes no grupo controlo. Descontinuações do tratamento por eventos adversos foram observadas em 9% dos doentes no grupo pembrolizumab e em 9% dos doentes no grupo controlo.

Doentes com carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPNPC), escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratados (sub-população 1)

- 5.60 Na população com CPNPC, escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratados (sub-população 1) foi identificado um estudo de nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina (CHECKMATE 9LA) que teve como comparador platina mais paclitaxel na subpopulação com histologia escamosa.
- 5.61 **Eficácia:** Na população intenção de tratar, que incluiu doentes com histologia escamosa e não escamosa, e expressão de PD-L1 <50% e ≥50%, com uma mediana de seguimento de 13,2 meses, tinham morrido 190/361 doentes (53%) no grupo nivolumab e 242/358 doentes (68%) no grupo controlo. A mediana de **sobrevivência global** era de 15,6 meses (IC95% 13,9 a 20,0) no grupo nivolumab e de 10,9 meses (IC95% 9,5 a 12,6) no grupo controlo, com uma razão de riscos estratificada de 0,66 (IC 96,71% 0,55 a 0,80). Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, observaram-se 232/361 eventos (64%) no grupo nivolumab e 249/358 eventos (70%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência livre de progressão era de 6,8 meses (IC95% 5,6 a 7,7) no grupo nivolumab e de 5,0 meses (IC95% 4,3 a 5,6), com uma razão de riscos estratificada de 0,70 (IC 97,48% 0,57 a 0,86; p= 0,00012). Em relação à **taxa de resposta objetiva**, observaram-se 136/361 eventos (37,7%; IC95% 32,7 a 42,9) no grupo nivolumab e 90/358 eventos (25,1%; IC95% 20,7 a 30,0%) no grupo controlo (p= 0,00030).
- 5.62 Não existem dados na população com CPNPC não previamente tratada, de histologia escamosa, com expressão de PD-L1<50% (sub-população 2). Uma análise de subgrupos do estudo

CHECKMATE 9LA, na subpopulação escamosa, sugeriu uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento na sobrevivência global (razão de riscos 0,62; IC95% 0,45 a 0,86), favorecendo nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina. O mesmo se observou em termos de sobrevivência global, na subpopulação com PD-L1<50% (razão de riscos 0,61; IC95% 0,44 a 0,84).

Doentes com CPNPC, não escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratados (subpopulação 2)

5.63 Na população com CPNPC, não escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratados (sub-população 2) foram identificados dois estudos: um estudo de nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina (CHECKMATE 9LA) e um estudo de pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo (KEYNOTE 189) que permitiam uma comparação indireta entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina e pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo. Ambos os estudos tiveram como comparador um duplete de platina, que foi platina mais pemetrexedo no estudo KEYNOTE-189, e foi platina mais pemetrexedo (histologia não escamosa) ou platina mais paclitaxel (histologia escamosa) no estudo CHECKMATE 9LA, que foi usado para fazer a ligação entre os dois estudos e fazer a comparação indireta. Contudo, existe alguma incerteza sobre se se pode considerar que se trata de um comparador comum. Um estudo de comparação direta permitia uma comparação entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina e platina mais pemetrexedo.

Comparação indireta (ITC) entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de platina, e pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo

5.64 Esta comparação incluiu dois estudos: um estudo de nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina (CHECKMATE 9LA) e um estudo de pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo (KEYNOTE 189).

5.65 **Desenho do estudo:** O estudo CHECKMATE 9LA³ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 19 países, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 719 doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), em estadio IV ou recorrente, escamoso ou não escamoso, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada ou

metastática, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1, para receberem nivolumab na dose de 360 mg cada 3 semanas por via endovenosa, mais ipilimumab na dose de 1 mg/kg cada 6 semanas por via endovenosa, mais dois ciclos de um duplete de platina baseado na histologia (n= 361), ou quimioterapia [pemetrexedo mais platina nos não escamosos, e paclitaxel mais platina nos escamosos] (n= 358), e avaliou a sobrevivência global. O estudo **KEYNOTE-189⁴** foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 719 doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), metastático, não escamoso, sem mutações sensibilizantes EGFR ou ALK, que não tinham recebido previamente tratamento para doença metastática, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 2:1, para receberem pemetrexedo em combinação com platina e pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas durante 4 ciclos [grupo pembrolizumab] (n= 410) ou pemetrexedo em combinação com platina e placebo [grupo controlo] (n= 206), seguido de pemetrexedo mais pembrolizumab no grupo pembrolizumab ou pemetrexedo mais placebo no grupo controlo, durante um total de 35 ciclos, e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão.

- 5.66 **CrITÉrios de inclusão/exclusão:** as populações incluídas nos estudos em comparação apresentavam algumas diferenças significativas. O estudo **CHECKMATE 9LA** incluiu doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), em estadio IV ou recorrente, escamoso ou não escamoso, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada ou metastática. Os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, ter uma expectativa de vida de pelo menos 3 meses, e tinham de ter doença mensurável pelo RECIST. Os doentes que receberam previamente terapêutica adjuvante ou neo-adjuvante para doença precoce e os doentes com CPNPC localmente avançado com recorrência após quimioradioterapia tinham de ter recebido estes tratamentos há pelo menos 6 meses. Os doentes com metástases do sistema nervoso central eram elegíveis desde que tivessem sido previamente tratados e apresentassem doença estável. Foram excluídos os doentes com mutações EGFR e translocações ALK sensíveis  terapêutica dirigida. O estudo **KEYNOTE-189** incluiu doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), metastático, não escamoso, sem mutações sensibilizantes EGFR ou ALK, que não tinham recebido previamente tratamento para doença metastática. Os doentes tinham de apresentar

um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e tinham de ter doença mensurável pelo RECIST. Foram excluídos os doentes com metástases do sistema nervoso central sintomáticas e com mutações EGFR e translocações ALK sensíveis à terapêutica dirigida. Assim, enquanto os doentes incluídos no estudo CHECKMATE 9LA podiam apresentar doença avançada ou metastática o estudo KEYNOTE-189 apenas incluiu doentes com doença metastática. Adicionalmente, enquanto os doentes no estudo KEYNOTE-189 incluíram doentes com CPNPC de histologia não escamosa, o estudo CHECKMATE 9LA incluiu doentes com histologia escamosa e não escamosa.

5.67 **Características basais:** o estudo controlo incluiu apenas doentes com CPNPC de histologia não escamosa, enquanto o estudo de nivolumab incluiu uma população mista, escamosa (31%) e não escamosa 69%). As restantes características estavam razoavelmente equilibradas entre grupos de tratamento.

5.68 Estes dados podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4: Características basais dos doentes incluídos nas comparações indiretas (sub-população 2)

		CHECKMATE 9LA (n= 719)		KEYNOTE-189	
Intervenção		Nivolumab + ipilimumab + 2 ciclos platina	Platina + pemetrexedo Platina + paclitaxel	Pemetrexedo + platina + pembrolizumab	Pemetrexedo + platina
População, n		361	358	410	206
Sexo masculino, n (%)		252 (70%)	252 (70%)	254 (62)	109 (53)
Idade média, anos		65 (59-70)	65 (58-70)	65 (34-84)	64 (34-84)
Estado ECOG 0 / 1		31% / 68%	31% / 68%	45% / 54%	39 / 61
Tipo histológico do tumor, n (%)					
	Escamoso	113(31)	111 (31)	0 (0)	0 (0)
	Não escamoso	248 (69)	247 (69)	410 (100)	410 (100)
Metástases hepáticas, n (%)		68 (19)	86 (24)	NR	NR
Metástases ósseas, n (%)		97 (27)	110 (31)	NR	NR
Metástases SNS, n (%)		64 (18)	58 (16)	73 (18)	35 (17)
Estado PD-L1, n (%)					
	<1%	135 (40)	129 (39)	127 (31)	63 (31)
	≥1%	203 (60)	204 (61)	260 (63)	128 (62)
	1-49%	127 (38)	106 (32)	128 (31)	58 (28)
	≥50%	76 (22)	98 (29)	132 (32)	70 (34)

- 5.69 **Definições de medidas de resultado:** Em geral, as definições das medidas de efeito foram semelhantes nos dois estudos.
- 5.70 **Comparações indiretas:** o TAIM efetuou uma comparação indireta utilizando o método de Bucher (ITC).
- 5.71 **Eficácia:** Em relação à **sobrevivência global**, e incluindo a população ITT do estudo de nivolumab (histologia escamosa e não escamosa, e expressão de PD-L1 <50% e ≥50%), não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 1,18; IC95% 0,88 a 1,57). Nesta sub-população, e em relação à **sobrevivência livre de progressão**, observa-se uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (razão de riscos 1,42; IC95% 1,09 a 1.84), favorecendo o comparador.
- 5.72 Em termos de sobrevivência global, e incluindo apenas a sub-população de histologia não escamosa do estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA), mas incluindo doentes com expressão de PD-L1 <50% e ≥50% (que inclui doentes com expressão PD-L1<1,0%), não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 1,23; IC95% 0,90 a 1,69). Nesta sub-população, e em relação à **sobrevivência livre de progressão**, observa-se uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (razão de riscos 1,54; IC95% 1,16 a 2,05), favorecendo o grupo comparador. Os mesmos resultados se observam utilizando a sub-população do estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA) com histologia não escamosa e expressão de PD-L1 igual ou superior a 1%, tanto em termos de sobrevivência global (razão de riscos 1,07; IC95% 0,70 a 1,62), como em termos de sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 1,71; IC95% 1,17 a 2,51).

Comparação direta entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, e platina em combinação com pemetrexedo

- 5.73 Esta comparação incluiu um estudo de comparação direta (CHECKMATE 9LA).
- 5.74 **Desenho do estudo:** O estudo CHECKMATE 9LA³ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 19 países, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 719 doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), em estadio IV ou recorrente, escamoso ou não escamoso, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada ou

metastática, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1, para receberem nivolumab na dose de 360 mg cada 3 semanas por via endovenosa, mais ipilimumab na dose de 1 mg/kg cada 6 semanas por via endovenosa, mais dois ciclos de um duplete de platina baseado na histologia (n= 361), ou quimioterapia [pemetrexedo mais platina nos não escamosos, e paclitaxel mais platina nos escamosos] (n= 358), e avaliou a sobrevivência global.

5.75 **Critérios de inclusão/exclusão:** ver ponto 5.65.

5.76 **Características basais:** ver Tabela 4.

5.77 **Eficácia:** Na população intenção de tratar, que incluiu doentes com histologia escamosa e não escamosa, e expressão de PD-L1 <50% e ≥50%, com uma mediana de seguimento de 13,2 meses, tinham morrido 190/361 doentes (53%) no grupo nivolumab e 242/358 doentes (68%) no grupo controlo. A mediana de **sobrevivência global** era de 15,6 meses (IC95% 13,9 a 20,0) no grupo nivolumab e de 10,9 meses (IC95% 9,5 a 12,6) no grupo controlo, com uma razão de riscos estratificada de 0,66 (IC 96,71% 0,55 a 0,80). Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, observaram-se 232/361 eventos (64%) no grupo nivolumab e 249/358 eventos (70%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência livre de progressão era de 6,8 meses (IC95% 5,6 a 7,7) no grupo nivolumab e de 5,0 meses (IC95% 4,3 a 5,6), com uma razão de riscos estratificada de 0,70 (IC 97,48% 0,57 a 0,86; p= 0,00012). Em relação à **taxa de resposta objetiva**, observaram-se 136/361 eventos (37,7%; IC95% 32,7 a 42,9) no grupo nivolumab e 90/358 eventos (25,1%; IC95% 20,7 a 30,0%) no grupo controlo (p= 0,00030).

5.78 Não existem dados na população com CPNPC não previamente tratada, de histologia não escamosa, com expressão de PD-L1<50% (sub-população 2). Uma análise de subgrupos do estudo CHECKMATE 9LA, na subpopulação não escamosa, sugeriu uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento na sobrevivência global (razão de riscos 0,69; IC95% 0,55 a 0,87), favorecendo nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina. O mesmo se observou em termos de sobrevivência global, na subpopulação com PD-L1<50% (razão de riscos 0,61; IC95% 0,44 a 0,84).

Doentes com CPNPC, metastático, com PD-L1≥50%, não previamente tratados (sub-população 3)

Comparação indireta (ITC e meta-análise em rede) entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de platina e pembrolizumab

- 5.79 Esta comparação incluiu três estudos: um estudo de nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina (CHECKMATE 9LA) e dois estudos de pembrolizumab (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042).
- 5.80 **Desenho do estudo:** O estudo **CHECKMATE 9LA**³ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 19 países, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 719 doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), em estadio IV ou recorrente, escamoso ou não escamoso, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada ou metastática, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1, para receberem nivolumab na dose de 360 mg cada 3 semanas por via endovenosa, mais ipilimumab na dose de 1 mg/kg cada 6 semanas por via endovenosa, mais dois ciclos de um duplete de platina baseado na histologia (n= 361), ou quimioterapia [pemetrexedo mais platina nos não escamosos, e paclitaxel mais platina nos escamosos] (n= 358), e avaliou a sobrevivência global. O estudo **KEYNOTE-024**⁵ foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 305 doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), avançado, escamoso e não escamoso, com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50%, sem mutações sensibilizantes EGFR ou ALK, que não tinham recebido previamente tratamento para doença metastática, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas (n= 154) ou quimioterapia à base de platina à escolha do investigador (n= 151), e avaliou a sobrevivência livre de progressão. O estudo **KEYNOTE-042**⁵ foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que teve lugar em 31 países (Portugal participou), que incluiu 1274 doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), avançado ou metastático, escamoso e não escamoso, com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 1%, sem mutações sensibilizantes EGFR ou ALK, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada ou metastática, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas (n= 637) ou quimioterapia à base de platina à escolha do investigador (n= 637), e avaliou a sobrevivência global.

5.81 **CrITÉrios de inclusão/exclusão:** as populações incluídas nos estudos em comparação apresentavam algumas diferenças significativas. O estudo **CHECKMATE 9LA** incluiu doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), em estdio IV ou recorrente, escamoso ou não escamoso, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada ou metastática. Os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, ter uma expectativa de vida de pelo menos 3 meses, e tinham de ter doença mensurável pelo RECIST. Os doentes que receberam previamente terapêutica adjuvante ou neo-adjuvante para doença precoce e os doentes com CPNPC localmente avançado com recorrência após quimioradioterapia tinham de ter recebido estes tratamentos há pelo menos 6 meses. Os doentes com metástases do sistema nervoso central eram elegíveis desde que tivessem sido previamente tratados e apresentassem doença estável. Foram excluídos os doentes com mutações EGFR e translocações ALK sensíveis  terapêutica dirigida. O estudo **KEYNOTE-024** incluiu doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), avançado, escamoso e não escamoso, com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50%, sem mutações sensibilizantes EGFR ou ALK, que não tinham recebido previamente tratamento para doença metastática, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas (n= 154) ou quimioterapia  base de platina  escolha do investigador (n= 151). Os doentes eram elegíveis para o estudo se tivessem carcinoma do pulmão de não pequenas células em estdio IV confirmado histologicamente ou citologicamente, sem mutações EGFR ou translocações ALK sensibilizantes. Os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, ter doença mensurável pelo RECIST, ter uma expectativa de vida superior a 3 meses, e apresentarem uma expressão PD-L1 igual ou superior a 50%. Foram excluídos os doentes com metástases do sistema nervoso central não previamente tratadas. O estudo **KEYNOTE-042** incluiu doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), avançado ou metastático, escamoso e não escamoso, com uma expressão PD-L1 igual ou superior a 1%, sem mutações sensibilizantes EGFR ou ALK, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada ou metastática, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas (n= 637) ou quimioterapia  base de platina  escolha do investigador (n= 637). Os doentes eram elegíveis para o estudo se tivessem carcinoma do pulmão de não pequenas células avançado ou metastático, sem mutações EGFR ou

translocações ALK sensibilizantes. Os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, ter doença mensurável pelo RECIST, ter uma expectativa de vida superior a 3 meses, e apresentarem uma expressão PD-L1 igual ou superior a 1%. Foram excluídos os doentes com metástases do sistema nervoso central instáveis ou não previamente tratadas. Assim, enquanto os doentes incluídos nos estudos CHECKMATE 9LA e KEYNOTE-042 podiam apresentar doença avançada ou metastática, o estudo KEYNOTE-024 incluiu apenas doentes com doença avançada. Adicionalmente, enquanto os doentes no estudo KEYNOTE-024 incluíram doentes com CPNPC com expressão de PD-L1 superior ou igual a 50%, o estudo KEYNOTE-042 incluiu doentes com expressão PD-L1 superior ou igual a 1%, e o estudo CHECKMATE 9LA incluiu doentes independentemente da expressão PD-L1 (também incluiu doentes com expressão PD-L1<1%).

- 5.82 **Características basais:** o estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA) incluiu doentes independentemente da expressão PD-L1. Dos estudos controlos, o KEYNOTE-024 incluiu apenas doentes com expressão de PD-L1 igual ou superior a 50%, enquanto o estudo KEYNOTE-042 incluiu doentes com expressão PD-L1 $\geq$ 1%. O estudo KEYNOTE-024 incluiu uma menor proporção com histologia escamosa. Observaram-se diferenças entre estudos na proporção de doentes com metástases cerebrais. As restantes características estavam razoavelmente equilibradas entre grupos de tratamento. Estes dados podem ser observados na Tabela 5.

Tabela 5: Características basais dos doentes incluídos nas comparações indiretas (sub-população 3)

		CHECKMATE 9LA (n= 719)		KEYNOTE-024 (n= 305)		KEYNOTE-042 (n= 1274)	
Intervenção		Nivolumab + ipilimumab + 2 ciclos platina	Platina + pemetrexedo Platina + paclitaxel	Pembrolizumab	Quimioterapia	Pembrolizumab	Quimioterapia
População, n		361	358	154	151	637	637
Sexo masculino, n (%)		252 (70%)	252 (70%)	92 (60)	95 (63)	450 (71)	452 (71)
Idade média, anos (*mediana)		65 (59-70)	65 (58-70)	64,5*	66,0*	63,0	63,0
Estado ECOG 0 / 1		31% / 68%	31% / 68%	35% / 64%	35% / 65%	31% / 69%	30% / 70%
Tipo histológico do tumor, n (%)							
	Escamoso	113(31)	111 (31)	29 (19)	27 (18)	243 (38)	249 (39)
	Não escamoso	248 (69)	247 (69)	125 (81)	124 (82)	394 (62)	388 (61)
Metástases hepáticas, n (%)		68 (19)	86 (24)	NR	NR	NR	NR
Metástases ósseas, n (%)		97 (27)	110 (31)	NR	NR	NR	NR
Metástases SNS, n (%)		64 (18)	58 (16)	18 (11,7)	10 (6,6)	35 (5)	35 (5)
Estado da doença, n (%)	Local/ avançado	NR	NR	0 (0)	0 (0)	76 (12)	84 (13)
	Metastático	NR	NR	154 (100)	151 (100)	561 (88)	553 (87)
Estado PD-L1, n (%)							
	<1%	135 (40)	129 (39)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	≥1%	203 (60)	204 (61)	0 (0)	0 (0)	637 (100)	637 (100)
	1-49%	127 (38)	106 (32)	0 (0)	0 (0)	338 (53)	337 (52)
	≥50%	76 (22)	98 (29)	154 (100)	151 (100)	299 (47)	300 (47)

- 5.83 **Definições de medidas de resultado:** Em geral, as definições das medidas de efeito foram semelhantes nos três estudos.
- 5.84 **Comparações indiretas:** o TAIM efetuou uma comparação indireta utilizando o método de Bucher (ITC). Para este fim, os estudos KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042 foram agrupados através de meta-análise convencional. De acordo com o TAIM, após 12 meses de seguimento do estudo CHECKMATE 9LA existe uma tendência para uma violação dos riscos proporcionais (*proportional hazards*) das curvas de sobrevivência livre de progressão. Assim, o TAIM utilizou também um modelo com variação ao longo do tempo para fazer esta análise (meta-análise em rede baseada em polinômios fracionais).
- 5.85 **Eficácia:** O TAIM reporta os resultados da comparação indireta utilizando a metodologia descrita anteriormente. Em relação à **sobrevivência global**, utilizando o método de Bucher (ITC), e incluindo a população ITT do estudo de nivolumab (expressão de PD-L1 <50% e ≥50%) e a população com expressão PD-L1≥50% dos grupos comparadores, não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,96; IC95% 0,74 a 1,23). O mesmo se observou em relação à **sobrevivência livre de progressão** (razão de riscos 0,94; IC95% 0,74 a 1,20).
- 5.86 Em termos de **sobrevivência global**, e incluindo apenas a sub-população com expressão PD-L1≥50% do estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA) e dos estudos comparadores (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042), não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,96; IC95% 0,62 a 1,48). O mesmo se observou em relação à **sobrevivência livre de progressão** (razão de riscos 0,85; IC95% 0,56 a 1,27).
- 5.87 O TAIM reporta depois os resultados de uma comparação indireta utilizando meta-análise em rede baseada em polinômios fracionais. Esta comparação inclui a população intenção de tratar do estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA), que inclui doentes sem qualquer limitação em relação à expressão de PD-L1, e as populações dos estudos de pembrolizumab (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042) com expressão PD-L1≥50%. Na comparação entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina e pembrolizumab, não se observam diferenças com significado estatístico na **sobrevivência global** avaliadas a 6 meses (razão de riscos 0,99; IC95% 0,74 a 1,33) ou 12 meses (razão de riscos 0,94; IC95% 0,70 a 1,23).

de seguimento. O mesmo se verifica em relação à **sobrevivência livre de progressão** avaliada aos 6 meses (razão de riscos 1,02; IC95% 0,80 a 1,30), ou 12 meses (razão de riscos 1,28; IC95% 0,89 a 1,85) de seguimento.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

População com CPNPC, escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratada (sub-população 1)

- 6.1 Não existem dados na população com CPNPC não previamente tratada, de histologia não escamosa, com expressão de PD-L1<50% (sub-população 2). Este facto limita a interpretação dos resultados.
- 6.2 Nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina esteve associado a maior sobrevivência global, maior sobrevivência livre de progressão e maior taxa de resposta objetiva. A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que utilizou três questionários diferentes (LCSS ASBI, EQ-5D VAS e EQ-5D UI). Devido às suas limitações não serão mais aqui referidas.
- 6.3 Na população intenção de tratar, que incluiu doentes com histologia escamosa e não escamosa, e expressão de PD-L1 <50% e ≥50%, com uma mediana de seguimento de 13,2 meses, tinham morrido 190/361 doentes (53%) no grupo nivolumab e 242/358 doentes (68%) no grupo controlo. A mediana de **sobrevivência global** era de 15,6 meses (IC95% 13,9 a 20,0) no grupo nivolumab e de 10,9 meses (IC95% 9,5 a 12,6) no grupo controlo, com uma razão de riscos estratificada de 0,66 (IC 96,71% 0,55 a 0,80). Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, observaram-se 232/361 eventos (64%) no grupo nivolumab e 249/358 eventos (70%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência livre de progressão era de 6,8 meses (IC95% 5,6 a 7,7) no grupo nivolumab e de 5,0 meses (IC95% 4,3 a 5,6), com uma razão de riscos estratificada de 0,70 (IC 97,48% 0,57 a 0,86; p= 0,00012). Em relação à **taxa de resposta objetiva**, observaram-se 136/361 eventos (37,7%; IC95% 32,7 a 42,9) no grupo nivolumab e 90/358 eventos (25,1%; IC95% 20,7 a 30,0%) no grupo controlo (p= 0,00030).
- 6.4 Uma análise de subgrupos do estudo CHECKMATE 9LA, na subpopulação escamosa, sugeriu uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento na sobrevivência global (razão

de riscos 0,62; IC95% 0,45 a 0,86), favorecendo nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina. O mesmo se observou em termos de sobrevivência global, na subpopulação com PD-L1<50% (razão de riscos 0,61; IC95% 0,44 a 0,84).

- 6.5 Nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina esteve associado a maior toxicidade. Observaram-se eventos adversos em 91% dos doentes no grupo nivolumab e em 87% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 47% dos doentes no grupo nivolumab e em 38% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 30% dos doentes no grupo nivolumab e em 18% no grupo controlo. Descontinuações do tratamento por eventos adversos foram observadas em 19% dos doentes no grupo nivolumab e em 7% dos doentes no grupo controlo.

População com CPNPC, não escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratada (sub-população 2)

Comparação indireta (ITC) entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de platina e pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo

- 6.6 Não se observou benefício adicional de nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina em comparação com pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo, em termos de sobrevivência global ou sobrevivência livre de progressão. Para esta comparação, não foi possível avaliar o efeito do tratamento na taxa de resposta, qualidade de vida, ou eventos adversos.
- 6.7 Em relação à **sobrevivência global**, e incluindo a população ITT do estudo de nivolumab (histologia escamosa e não escamosa, e expressão de PD-L1 <50% e ≥50%), não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 1,18; IC95% 0,88 a 1,57). Nesta sub-população, e em relação à **sobrevivência livre de progressão**, observa-se uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (razão de riscos 1,42; IC95% 1,09 a 1,84), favorecendo o comparador.
- 6.8 Em termos de sobrevivência global, e incluindo apenas a sub-população de histologia não escamosa do estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA), mas incluindo doentes com expressão de

PD-L1 <50% e ≥50% (que inclui doentes com expressão PD-L1<1,0%), não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 1,23; IC95% 0,90 a 1,69). Nesta sub-população, e em relação à **sobrevivência livre de progressão**, observa-se uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (razão de riscos 1,54; IC95% 1,16 a 2,05), favorecendo o grupo comparador. Os mesmos resultados se observam utilizando a sub-população do estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA) com histologia não escamosa e expressão de PD-L1 igual ou superior a 1%, tanto em termos de sobrevivência global (razão de riscos 1,07; IC95% 0,70 a 1,62), como em termos de sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 1,71; IC95% 1,17 a 2,51).

Comparação direta entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina e pemetrexedo em combinação com platina

- 6.9 Não existem dados na população com CPNPC não previamente tratada, de histologia não escamosa, com expressão de PD-L1<50% (sub-população 2). Este facto limita a interpretação dos resultados.
- 6.10 Nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina esteve associado a maior sobrevivência global, maior sobrevivência livre de progressão e maior taxa de resposta objetiva.
- 6.11 Na população intenção de tratar, que incluiu doentes com histologia escamosa e não escamosa, e expressão de PD-L1 <50% e ≥50%, com uma mediana de seguimento de 13,2 meses, tinham morrido 190/361 doentes (53%) no grupo nivolumab e 242/358 doentes (68%) no grupo controlo. A mediana de **sobrevivência global** era de 15,6 meses (IC95% 13,9 a 20,0) no grupo nivolumab e de 10,9 meses (IC95% 9,5 a 12,6) no grupo controlo, com uma razão de riscos estratificada de 0,66 (IC 96,71% 0,55 a 0,80). Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, observaram-se 232/361 eventos (64%) no grupo nivolumab e 249/358 eventos (70%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência livre de progressão era de 6,8 meses (IC95% 5,6 a 7,7) no grupo nivolumab e de 5,0 meses (IC95% 4,3 a 5,6) no grupo controlo, com uma razão de riscos estratificada de 0,70 (IC 97,48% 0,57 a 0,86; p= 0,00012). Em relação à **taxa de resposta objetiva**, observaram-se 136/361 eventos (37,7%; IC95% 32,7 a 42,9) no grupo nivolumab e 90/358 eventos (25,1%; IC95% 20,7 a 30,0%) no grupo controlo (p= 0,00030).

- 6.12 Uma análise de subgrupos do estudo CHECKMATE 9LA, na subpopulação não escamosa, sugeriu uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento na **sobrevivência global** (razão de riscos 0,69; IC95% 0,55 a 0,87), favorecendo nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina. O mesmo se observou em termos de **sobrevivência global**, na subpopulação com PD-L1<50% (razão de riscos 0,61; IC95% 0,44 a 0,84).
- 6.13 Para toxicidade, ver ponto 6.5.

População com CPNPC, metastático, com PD-L1≥50%, não previamente tratada (sub-população 3)

Comparação indireta (ITC e meta-análise em rede) entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de platina, e pembrolizumab

- 6.14 Não se observou benefício adicional de nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina em comparação com pembrolizumab, em termos de sobrevivência global ou sobrevivência livre de progressão. Para esta comparação, não foi possível avaliar o efeito do tratamento na taxa de resposta, qualidade de vida, ou eventos adversos.
- 6.15 Em relação à **sobrevivência global**, utilizando o método de Bucher (ITC), e incluindo a população ITT do estudo de nivolumab (expressão de PD-L1 <50% e ≥50%) e a população com expressão PD-L1≥50% dos grupos comparadores, não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,96; IC95% 0,74 a 1,23). O mesmo se observou em relação à **sobrevivência livre de progressão** (razão de riscos 0,94; IC95% 0,74 a 1,20).
- 6.16 Em termos de **sobrevivência global**, e incluindo apenas a sub-população com expressão PD-L1≥50% do estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA) e dos estudos comparadores (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042), não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,96; IC95% 0,62 a 1,48). O mesmo se observou em relação à **sobrevivência livre de progressão** (razão de riscos 0,85; IC95% 0,56 a 1,27).
- 6.17 O TAIM reporta depois os resultados de uma comparação indireta utilizando meta-análise em rede baseada em polinômios fracionais. Esta comparação inclui a população intenção de tratar

do estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA), que inclui doentes sem qualquer limitação em relação à expressão de PD-L1, e as populações dos estudos de pembrolizumab (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042) com expressão PD-L1 $\geq$ 50%. Na comparação entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, e pembrolizumab, não se observam diferenças com significado estatístico na **sobrevivência global** avaliadas a 6 meses (razão de riscos 0,99; IC95% 0,74 a 1,33) ou 12 meses (razão de riscos 0,94; IC95% 0,70 a 1,23) de seguimento. O mesmo se verifica em relação à **sobrevivência livre de progressão** avaliada aos 6 meses (razão de riscos 1,02; IC95% 0,80 a 1,30), ou 12 meses (razão de riscos 1,28; IC95% 0,89 a 1,85) de seguimento.

7. Qualidade da evidência submetida

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

Foi avaliado o risco de viés de cada estudo incluído na rede de evidência (Tabela 6). Salienta-se que o risco de viés de cada estudo não reflete o risco de viés das comparações indiretas estabelecidas através da rede de evidência. Em geral o risco de viés dos estudos individuais foi considerado baixo.

A certeza de resultados (Tabela 7 a 10) foi classificada como muito baixa para todas as medidas de resultado.

A certeza de resultados global foi classificada como muito baixa (Tabelas 7 a 10). Qualidade muito baixa significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada, e que o verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

Tabela 6: Risco de viés a nível dos estudos individuais incluídos nas comparações de interesse

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
CHECKMATE 9LA	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**
KEYNOTE-189	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**
KEYNOTE-024	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**
KEYNOTE-042	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**

*Estudo com desenho aberto. Este facto pode ter influenciado as decisões relativas aos tratamentos subsequentes, favorecendo o grupo nivolumab; **Estudo interrompido precocemente por benefício. Este facto pode ter sobrestimado os resultados

Tabela 7: Perfil de evidência subpopulação 1 (comparação nivolumab+ipilimumab+quimioterapia vs platina+ paclitaxel)

	Risco de viés									
Outcomes	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta (indirectness)	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade da evidência	Nº estudos
Sobrevivência global	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Muito baixa	1
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Muito baixa	1
Taxa de resposta	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Muito baixa	1
Qualidade de vida	Sem dados€	Sem dados€	Sem dados€	Sem dados€	Sem dados€	Sem dados€	Sem dados€	Sem dados€		0
Eventos adversos	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Muito baixa	1
Eventos adversos graves	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Muito baixa	1
Descontinuação do tratamento por EA	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Muito baixa	1
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0

* Estudo CHECKMATE 9LA com desenho aberto; **Estudos interrompidos precocemente por benefício. Resultados podem estar sobrestimados; ***População do estudo CHECKMATE 9LA não coincide com a população de interesse (subpopulação 2); €medida de resultado exploratória com limitações importantes

Tabela 8: Perfil de evidência subpopulação 2 (comparação nivolumab+ipilimumab+quimioterapia vs pembrolizumab+platina+pemetrexedo)

	Risco de viés									
<i>Outcomes</i>	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta (indirectness)	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade da evidência	Nº estudos
Sobrevivência global	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Não [§]	NA	Muito baixa	2
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Muito baixa	2
Taxa de resposta	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Qualidade de vida	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Eventos adversos	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Eventos adversos graves	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Descontinuação do tratamento por EA	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0

* Estudo CHECKMATE 9LA com desenho aberto; **Estudos interrompidos precocemente por benefício. Resultados podem estar sobrestimados; ***População do estudo CHECKMATE 9LA não coincide com a população de interesse (subpopulação 2); § Intervalo de confiança 95% inclui o valor nulo

Tabela 9: Perfil de evidência subpopulação 2 (comparação nivolumab+ipilimumab+quimioterapia vs platina+ pemetrexedo)

	Risco de viés									
Outcomes	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta (indirectness)	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade da evidência	Nº estudos
Sobrevivência global	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Muito baixa	1
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Muito baixa	1
Taxa de resposta	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Muito baixa	1
Qualidade de vida	Sem dados€	Sem dados€	Sem dados€	Sem dados€	Sem dados€	Sem dados€	Sem dados€	Sem dados€		0
Eventos adversos	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Muito baixa	1
Eventos adversos graves	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Muito baixa	1
Descontinuação do tratamento por EA	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Muito baixa	1
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0

* Estudo CHECKMATE 9LA com desenho aberto; **Estudos interrompidos precocemente por benefício. Resultados podem estar sobrestimados; ***População do estudo CHECKMATE 9LA não coincide com a população de interesse (subpopulação 2); €medida de resultado exploratória com limitações importantes

Tabela 10: Perfil de evidência subpopulação 3 (comparação nivolumab+ipilimumab+quimioterapia vs pembrolizumab)

	Risco de viés									
Outcomes	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta (indirectness)	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade da evidência	Nº estudos
Sobrevivência global	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Sim	Não ^β	NA	Muito baixa	3
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Sim	Não ^β	NA	Muito baixa	3
Taxa de resposta	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Qualidade de vida	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Eventos adversos	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Eventos adversos graves	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Descontinuação do tratamento por EA	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0

* Estudo CHECKMATE 9LA com desenho aberto; **Estudos interrompidos precocemente por benefício. Resultados podem estar sobrestimados; ^β Intervalo de confiança 95% inclui o valor nulo

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional de nivolumab em combinação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina *“para o tratamento em primeira linha do cancro do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores não têm mutação sensibilizante EGFR nem translocação ALK”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do de nivolumab em combinação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina em três sub-populações: 1- população com CPNPC, escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratada (sub-população 1), em que a intervenção era nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, e os comparadores eram platina mais gemcitabina e/ou vinorelbina; 2- população com CPNPC, não escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratada (sub-população 2), em que a intervenção era nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, e os comparadores eram pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo e platina e pemetrexedo; 3- população com CPNPC, metastático, com PD-L1≥50%, não previamente tratada (sub-população 3) em que a intervenção era nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, e os comparadores eram pembrolizumab.

A avaliação previa a avaliação do efeito relativo do tratamento com nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, nas seguintes medidas de resultado: sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos severos, abandono da terapêutica por eventos adversos, e mortalidade relacionada com o tratamento.

A avaliação desviou-se do previsto na matriz de avaliação nos seguintes aspetos:

Na **sub-população 2**, e para a comparação com pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo, o efeito comparativo do tratamento com nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, nas medidas de resultado qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos severos, abandono da terapêutica por eventos adversos, e mortalidade

relacionada com o tratamento, não foi reportado pelo TAIM e, conseqüentemente, não foi possível ser avaliado.

Na **sub-população 3**, e para a comparação com pembrolizumab, o efeito comparativo do tratamento com nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, nas medidas de resultado qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos severos, abandono da terapêutica por eventos adversos, e mortalidade relacionada com o tratamento, também não foi reportado pelo TAIM e, conseqüentemente, não foi possível ser avaliado.

Na sub-população 1, foi identificada uma comparação direta entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, e platina em combinação com paclitaxel. Esta comparação incluiu um estudo de comparação direta (CHECKMATE 9LA).

Na sub-população 2, a comparação indireta (ITC) entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de platina, e pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo, incluiu dois estudos: um estudo de nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina (CHECKMATE 9LA) e um estudo de pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo (KEYNOTE 189). O TAIM efetuou uma comparação indireta utilizando o método de Bucher (ITC).

Ainda na sub-população 2, foi identificada uma comparação direta entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, e platina em combinação com pemetrexedo. Esta comparação incluiu um estudo de comparação direta (CHECKMATE 9LA).

Na sub-população 3, a comparação indireta (ITC e meta-análise em rede) entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de platina, e pembrolizumab, incluiu três estudos: um estudo de nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina (CHECKMATE 9LA) e dois estudos de pembrolizumab (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042). O TAIM efetuou uma comparação indireta utilizando o método de Bucher (ITC). Para este fim, os estudos KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042 foram agrupados através de meta-análise convencional. De acordo com o TAIM, após 12 meses de seguimento do estudo CHECKMATE 9LA existe uma tendência para uma violação dos riscos proporcionais (*proportional hazards*) das curvas de sobrevivência livre de progressão. Assim, o TAIM

utilizou também um modelo com variação ao longo do tempo para fazer esta análise (meta-análise em rede baseada em polinómios fracionais).

Salienta-se que a análise desta evidência só é possível desde que se aceite o pressuposto de equivalência entre os vários regimes de quimioterapia: platina + gemcitabina, platina + vinorelbina, e platina + paclitaxel. Na verdade, na subpopulação 1, apenas existem dados de comparação entre a intervenção e platina mais paclitaxel que não era um comparador de interesse. Adicionalmente, na subpopulação 3, o ‘comparador comum’ que permitiu a ligação da rede e a comparação indireta entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina e pembrolizumab, era composto por platina mais pemetrexado ou platina mais paclitaxel do lado do estudo de nivolumab, e por platina mais pemetrexado, ou platina mais gemcitabina, ou platina mais paclitaxel do lado dos estudos de pembrolizumab. A Comissão discutiu este assunto e concluiu pela razoabilidade da equivalência entre estes três regimes de quimioterapia.

Na **subpopulação 1**, não existem dados na população com CPNPC não previamente tratada, de histologia não escamosa, com expressão de PD-L1 <50%. Este facto limita a interpretação dos resultados. Nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina esteve associado a maior sobrevivência global, maior sobrevivência livre de progressão e maior taxa de resposta objetiva. Na população intenção de tratar, que incluiu doentes com histologia escamosa e não escamosa, e expressão de PD-L1 <50% e ≥50%, com uma mediana de seguimento de 13,2 meses, tinham morrido 190/361 doentes (53%) no grupo nivolumab e 242/358 doentes (68%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência global era de 15,6 meses (IC95% 13,9 a 20,0) no grupo nivolumab e de 10,9 meses (IC95% 9,5 a 12,6) no grupo controlo, com uma razão de riscos estratificada de 0,66 (IC 96,71% 0,55 a 0,80). Em relação à sobrevivência livre de progressão, observaram-se 232/361 eventos (64%) no grupo nivolumab e 249/358 eventos (70%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência livre de progressão era de 6,8 meses (IC95% 5,6 a 7,7) no grupo nivolumab e de 5,0 meses (IC95% 4,3 a 5,6), com uma razão de riscos estratificada de 0,70 (IC 97,48% 0,57 a 0,86; $p = 0,00012$). Em relação à taxa de resposta objetiva, observaram-se 136/361 eventos (37,7%; IC95% 32,7 a 42,9) no grupo nivolumab e 90/358 eventos (25,1%; IC95% 20,7 a 30,0%) no grupo controlo ($p = 0,00030$). Uma análise de subgrupos do estudo CHECKMATE 9LA, na subpopulação escamosa, sugeriu uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento na sobrevivência global (razão de riscos 0,62; IC95% 0,45 a 0,86), favorecendo nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à

base de platina. O mesmo se observou em termos de sobrevivência global, na subpopulação com PD-L1<50% (razão de riscos 0,61; IC95% 0,44 a 0,84). Nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina esteve associado a maior toxicidade. Observaram-se eventos adversos em 91% dos doentes no grupo nivolumab e em 87% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 47% dos doentes no grupo nivolumab e em 38% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 30% dos doentes no grupo nivolumab e em 18% no grupo controlo. Descontinuações do tratamento por eventos adversos foram observadas em 19% dos doentes no grupo nivolumab e em 7% dos doentes no grupo controlo.

Na **subpopulação 2**, e para a comparação entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina e platina em combinação com pemetrexedo, não existem dados na população com CPNPC não previamente tratada, de histologia não escamosa, com expressão de PD-L1<50%. Este facto limita a interpretação dos resultados. Nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina esteve associado a maior sobrevivência global, maior sobrevivência livre de progressão e maior taxa de resposta objetiva. Na população intenção de tratar, que incluiu doentes com histologia escamosa e não escamosa, e expressão de PD-L1 <50% e ≥50%, com uma mediana de seguimento de 13,2 meses, tinham morrido 190/361 doentes (53%) no grupo nivolumab e 242/358 doentes (68%) no grupo controlo. A mediana de **sobrevivência global** era de 15,6 meses (IC95% 13,9 a 20,0) no grupo nivolumab e de 10,9 meses (IC95% 9,5 a 12,6) no grupo controlo, com uma razão de riscos estratificada de 0,66 (IC 96,71% 0,55 a 0,80). Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, observaram-se 232/361 eventos (64%) no grupo nivolumab e 249/358 eventos (70%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência livre de progressão era de 6,8 meses (IC95% 5,6 a 7,7) no grupo nivolumab e de 5,0 meses (IC95% 4,3 a 5,6) no grupo controlo, com uma razão de riscos estratificada de 0,70 (IC 97,48% 0,57 a 0,86; p= 0,00012). Em relação à **taxa de resposta objetiva**, observaram-se 136/361 eventos (37,7%; IC95% 32,7 a 42,9) no grupo nivolumab e 90/358 eventos (25,1%; IC95% 20,7 a 30,0%) no grupo controlo (p= 0,00030). Uma análise de subgrupos do estudo CHECKMATE 9LA, na subpopulação não escamosa, sugeriu uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento na **sobrevivência global** (razão de riscos 0,69; IC95% 0,55 a 0,87), favorecendo nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina. O mesmo se observou em termos de **sobrevivência global**, na subpopulação com PD-L1<50%

(razão de riscos 0,61; IC95% 0,44 a 0,84). Nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina esteve associado a maior toxicidade.

Ainda na **subpopulação 2**, e para a comparação entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina e pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo, também não existem dados na população com CPNPC não previamente tratada, de histologia não escamosa, com expressão de PD-L1<50%. Este facto limita a interpretação dos resultados. Na comparação indireta (ITC) entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de platina, e pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo, não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 1,18; IC95% 0,88 a 1,57) na **sobrevivência global**. Contudo, esta comparação incluiu a população ITT do estudo de nivolumab (que incluía histologia escamosa e não escamosa, e expressão de PD-L1 <50% e ≥50%). Nestas populações, e em relação à **sobrevivência livre de progressão**, observa-se uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (razão de riscos 1,42; IC95% 1,09 a 1.84), mas favorecendo o comparador. Em termos de **sobrevivência global**, e incluindo apenas a sub-população de histologia não escamosa do estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA), mas incluindo doentes com expressão de PD-L1 <50% e ≥50% (que inclui doentes com expressão PD-L1<1,0%), também não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 1,23; IC95% 0,90 a 1,69). Nesta mesma população, e em relação à **sobrevivência livre de progressão**, observa-se uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (razão de riscos 1,54; IC95% 1,16 a 2,05), favorecendo o grupo comparador. Os mesmos resultados se observam utilizando a sub-população do estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA) com histologia não escamosa e expressão de PD-L1 igual ou superior a 1%, tanto em termos de sobrevivência global (razão de riscos 1,07; IC95% 0,70 a 1,62), como em termos de sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 1,71; IC95% 1,17 a 2,51). Assim, concluiu-se que não foi possível comparar nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de platina, com pembrolizumab em combinação com platina e pemetrexedo, ou com platina e pemetrexedo, na população com CPNPC, não escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratada, e que as comparações possíveis, que não incluíam as populações de interesse, não mostraram benefício adicional do regime de nivolumab em relação a este comparador. Adicionalmente, o estudo CHECKMATE 9LA foi interrompido precocemente por benefício, sendo os dados disponíveis de sobrevivência (global e livre de progressão) ainda muito imaturos. Este facto pode ter sobrestimado os resultados na comparação com platina mais pemetrexedo, favorecendo o grupo nivolumab. Ao

contrário do estudo KEYNOTE-189, o estudo CHECKMATE 9LA foi um estudo com um desenho aberto. Este facto pode ter influenciado as decisões relativas aos tratamentos subsequentes, favorecendo o grupo nivolumab.

Na população com CPNPC, metastático, com PD-L1 $\geq$ 50%, não previamente tratada (**sub-população 3**), a comparação indireta (ITC) entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de platina, e pembrolizumab, e incluindo apenas a sub-população com expressão PD-L1 $\geq$ 50% do estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA) e dos estudos comparadores (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042), não mostrou diferenças na **sobrevivência global**, entre grupos de tratamento, com significado estatístico (razão de riscos 0,96; IC95% 0,62 a 1,48). O mesmo se observou em relação à **sobrevivência livre de progressão** (razão de riscos 0,85; IC95% 0,56 a 1,27). O TAIM reporta depois os resultados de uma comparação indireta utilizando meta-análise em rede baseada em polinómios fracionais. Esta comparação inclui a população intenção de tratar do estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA), que inclui doentes sem qualquer limitação em relação à expressão de PD-L1, e as populações dos estudos de pembrolizumab (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042) com expressão PD-L1 $\geq$ 50%. Na comparação entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, e pembrolizumab, não se observam diferenças com significado estatístico na **sobrevivência global** avaliadas a 6 meses (razão de riscos 0,99; IC95% 0,74 a 1,33) ou 12 meses (razão de riscos 0,94; IC95% 0,70 a 1,23) de seguimento. O mesmo se verifica em relação à **sobrevivência livre de progressão** avaliada aos 6 meses (razão de riscos 1,02; IC95% 0,80 a 1,30), ou 12 meses (razão de riscos 1,28; IC95% 0,89 a 1,85) de seguimento.

Os dados do estudo de nivolumab (CHECKMATE 9LA) foram baseados num período de seguimento relativamente curto (12,7 meses) que é insuficiente para avaliar o benefício adicional a longo prazo de nivolumab em combinação com ipilimumab e quimioterapia.

A população incluída no estudo CHECKMATE 9LA era uma população mista, tanto do ponto de vista histológico (CPNPC escamoso e não escamoso), como do ponto de vista de expressão PD-L1 (PD-L1 <50% e PD-L1 $\geq$ 50%), não tendo o estudo poder estatístico para avaliar separadamente cada um destes subgrupos. Adicionalmente, a análise de subgrupos (que permitiria que as populações analisadas coincidissem com as populações definidas na matriz de avaliação), não mantém a aleatorização, sendo

este problema agravado pelo facto de não serem conhecidas as características basais destes mesmos subgrupos.

Contudo, para a comparação entre o regime de nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de platina e o regime comparador na subpopulação 1, e para a comparação entre nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de platina, e platina mais pemetrexedo na subpopulação 2, foi considerado que a consistência de resultados na população ITT, nas duas histologias (escamosa e não escamosa), e nas diferentes expressões de PD-L1 (<50% e >50%), é evidência suficiente para demonstrar o benefício adicional do regime de nivolumab.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional de nivolumab em combinação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina *“para o tratamento em primeira linha do cancro do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores não têm mutação sensibilizante EGFR nem translocação ALK”*.

Concluiu-se que:

Na subpopulação 1 (doentes com CPNPC, escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratada) existe sugestão de que o regime de nivolumab em combinação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao regime de platina mais paclitaxel.

Na subpopulação 2 (doentes com CPNPC, não escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratada), existe sugestão de que o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao regime de platina mais pemetrexedo.

Ainda na subpopulação 2, não foi demonstrado que o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina apresenta benefício adicional em relação ao regime de pembrolizumab mais platina mais pemetrexedo. Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Na subpopulação 3 (doentes com CPNPC, metastático, com PD-L1 $\geq$ 50%, não previamente tratada), não foi demonstrado que o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina apresenta benefício adicional em relação ao regime de pembrolizumab em monoterapia. Assim, foi recomendado que o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina não fosse financiado nesta subpopulação.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

Um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 719 doentes adultos, com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), em estadio IV ou recorrente, escamoso ou não escamoso, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada ou metastática, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1, para receberem nivolumab na dose de 360 mg cada 3 semanas por via endovenosa, mais ipilimumab na dose de 1 mg/kg cada 6 semanas por via endovenosa, mais dois ciclos de um duplete de platina baseado na histologia (n= 361), ou quimioterapia [platina + paclitaxel na população escamosa; e platina mais pemetrexedo na população não escamosa] (n= 358), mostrou que nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina esteve associado a maior sobrevivência global, maior sobrevivência livre de progressão e maior taxa de resposta objetiva. Na população intenção de tratar, que incluiu doentes com histologia escamosa e não escamosa, e expressão de PD-L1 <50% e $\geq$ 50%, a mediana de **sobrevivência global** foi de 15,6 meses (IC95% 13,9 a 20,0) no grupo nivolumab e de 10,9 meses (IC95% 9,5 a 12,6) no grupo controlo, com uma razão de riscos estratificada de 0,66 (IC 96,71% 0,55 a 0,80). Uma análise de subgrupos, sugeriu que, em termos de sobrevivência global, tanto na subpopulação escamosa (razão de riscos 0,62; IC95% 0,45 a 0,86), como na não escamosa (razão de riscos 0,69; IC95% 0,55 a 0,87), se observaram resultados consistentes. Nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina, quando comparado com quimioterapia, esteve associado a maior toxicidade.

Um estudo de comparação indireta entre o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina e o regime pembrolizumab mais platina e pemetrexedo, e incluindo a população ITT do estudo de nivolumab (histologia escamosa e não escamosa, e expressão de PD-L1 <50% e $\geq$ 50%), não mostrou diferenças na sobrevivência global entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 1,18; IC95% 0,88 a 1,57).

Um estudo de comparação indireta entre o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina e o regime pembrolizumab em monoterapia, e incluindo a população ITT do estudo de nivolumab (histologia escamosa e não escamosa, e expressão de PD-L1 <50% e ≥50%), não mostrou diferenças na sobrevivência global entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0.96; IC95% 0,74 a 1,23).

10. Avaliação económica

Na sequência das conclusões da avaliação farmacoterapêutica, a avaliação económica decorreu apenas nas sub-populações 1 e 2.

Na **subpopulação 1**, foi realizada uma avaliação económica do tratamento com nivolumab em combinação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia dupla baseada em platina (PDC) (doravante NIVO+IPI+PDC), para o tratamento de primeira linha de doentes com cancro de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) metastático em adultos cujos tumores não têm mutação sensibilizante EGFR nem translocação ALK.

Foi selecionado como comparador a PDC, consistente com o braço comparador do ensaio clínico CheckMate 9LA.

A recomendação farmacoterapêutica da CE-CATS considerou 3 sub-populações:

- Sub-população 1: pacientes adultos, naïve, com CPNPC metastático, de histologia escamosa confirmada histologicamente e níveis de expressão de PD-L1 <50%.
- Sub-população 2: doentes com CPNPC não escamoso sem mutações EGFR nem translocação ALK metastático com PD-L1 <50%, não previamente tratados.
- Sub-população 3: doentes com CPNPC sem mutações EGFR nem translocação ALK metastático com PD-L1 ≥50, não previamente tratados.

A população-alvo de interesse para este estudo económico corresponde a sub-população 1. De facto, não foi demonstrado VTA para as outras subpopulações.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência particionada (também conhecida como área sob a curva) com 3 estádios - livre de progressão (PF), pós-progressão (PD) e morte (D) – que correspondem aos endpoints primários e secundários do ensaio clínico CM9LA.

O estudo concluiu que usar curvas paramétricas baseadas apenas no ensaio clínico CM9LA não seria razoável para extrapolar as curvas de sobrevivência para o longo prazo, uma vez que existem resultados de longo prazo para uma população idêntica (ensaio clínico CM227). Como tal, o estudo económico estimou curvas “piecewise” para estimar curvas de sobrevivência global e livre de progressão de longo prazo, o que envolveu uma combinação de: curvas Kaplan-Meier do ensaio CM9LA até aos 2 anos (ponto de mudança); curvas paramétricas baseadas em dados individuais do ensaio CM227, o qual incluiu 4 anos de seguimento (extrapoladas até 17 anos).

A extrapolação de sobrevivência global resultante destas curvas paramétricas foram validadas até 17 anos de seguimento, usando dados dos ensaios CM017 e CM057 (entre 4 e 5 anos), registos oncológicos da Suécia e Noruega (entre 5 e 10 anos) e a base de dados oncológica SEER (entre 10 e 17 anos).

O estudo económico assumiu que o efeito de tratamento se manteve durante o horizonte temporal do modelo económico (25 anos).

A duração do tratamento para NIVO+IPI+PDC e PDC foi modelada com base nas curvas de duração do tratamento observadas no CheckMate 9LA, as quais foram utilizadas para a análise dos custos do tratamento. Para NIVO+IPI+PDC, uma regra de interrupção de tratamento aos 2 anos foi aplicada de acordo com o estudo CheckMate 9LA e a prática clínica comum.

Foram considerados os eventos adversos (EA) de grau 3, 4 e 5, avaliados com base no ensaio clínico CM9LA. Os EA foram incorporados no primeiro ciclo (semana) do modelo, ambos sob a forma de custos e desutilidades.

Para a qualidade de vida em saúde, o estudo económico utilizou os dados obtidos com EQ-5D-3L dos doentes no ensaio clínico CM9LA, avaliado em vários pontos do tempo. O EQ-5D-3L foi mapeado para EQ-5D-5L usando um algoritmo comum na literatura, e foi aplicada a tarifa portuguesa.

Foram considerados os custos da gestão da doença nos estádios livre de progressão e pós-progressão, de administração e monitorização da terapêutica, de tratamento dos EA, e dos tratamentos subsequentes. Os recursos relacionados com a gestão da doença, o tratamento dos EA e tratamentos subsequentes (2ª linha) foram baseados num painel de peritos portugueses.

Foi considerado que o estudo era válido para a tomada de decisão e que o medicamento não era custo-efetivo no contexto português, sendo os RCEI mais plausíveis aqueles baseados no pressuposto de uma duração do efeito limitada a 3 ou 5 anos. Assim, recomendou-se que o financiamento do medicamento fosse condicional a uma redução substancial do seu preço.

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

No âmbito da avaliação económica, na **subpopulação 2**, com base nos resultados da análise de minimização de custos 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

- Na subpopulação 1 (doentes com CPNPC, escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratada) existe sugestão de que o regime de nivolumab em combinação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao regime de platina mais paclitaxel.
- Na subpopulação 2 (doentes com CPNPC, não escamoso, metastático, com PD-L1<50%, não previamente tratada), existe sugestão de que o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao regime de platina mais pemetrexedo.
- Ainda na subpopulação 2, não foi demonstrado que o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina apresenta benefício adicional em relação ao regime de pembrolizumab mais platina mais pemetrexedo. Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que foi recomendado o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.
- Na subpopulação 3 (doentes com CPNPC, metastático, com PD-L1≥50%, não previamente tratada), não foi demonstrado que o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina apresenta benefício adicional em relação ao regime de

pembrolizumab em monoterapia. Assim, foi recomendado que o regime nivolumab em combinação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia à base de platina não fosse financiado nesta subpopulação porque a utilização de vários medicamentos (com o espectro de toxicidades e impactos negativos para o doente) para obter um resultado comparável à administração de um só medicamento apenas faria sentido se houvesse vantagem terapêutica, o que não é demonstrado.

- 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 da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Nivolumab em combinação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina). INFARMED IP. 8 de Junho de 2021

Nivolumab. Systematic literature review of 1st line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Version 7.1. 4 August 2020

Nivolumab. Network meta-analysis of 1st line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Final version 1.0. 20 September 2018

Nivolumab. Fraccional polynomial NMA of 1st line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Version 3.0. 31 July 2020
Nivolumab. Indirect Treatment Comparison non-interventional study report for study CA209-9LA. Version 1.0. 18 August 2020

Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de nivolumab (Opdivo®) em associação com ipilimumab (Yervoy®) e dois ciclos de quimioterapia (baseada em platina), no tratamento de primeira linha do cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP), em adultos (sem mutação sensibilizante de EGFR nem translocação de ALK). Abril de 2021