

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

OPDIVO (NIVOLUMAB)

Tratamento de doentes adultos com carcinoma de células escamosas do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático após quimioterapia prévia de associação, baseada em fluopirimidina e platina

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

28/02/2024

Opdivo (Nivolumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/02/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Nivolumab

Nome do medicamento: Opdivo

Apresentação(ões): 4 e 10 Unidades, Concentrado para solução para perfusão, 10 mg/ml, nºs registo 5655865 e 5655873

Titular da AIM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: tratamento de doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático após quimioterapia prévia de associação, baseada em fluoropirimidina e platina

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Opdivo (Nivolumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para *Tratamento de doentes adultos com carcinoma de células escamosas do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático após quimioterapia prévia de associação, baseada em fluopirimidina e platina.*

Face ao comparador regimes de docetaxel/ paclitaxel o medicamento nivolumab foi indicativo de valor terapêutico acrescentado marginal no *tratamento de doentes adultos com carcinoma de células escamosas do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático após quimioterapia prévia de associação, baseada em fluopirimidina e platina.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

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

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

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

As enormes diferenças epidemiológicas sugerem o envolvimento de fatores ambientais e alimentares, com uma predisposição genética pouco definida. Essa variabilidade também contribui para o tipo histológico do tumor.

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

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

É um cancro particularmente agressivo, com rápido crescimento tumoral, apresentando-se na maioria dos doentes já na fase de doença localmente avançada ou metastizada. Inicialmente é pouco sintomática o que implica um prognóstico reservado, com sobrevivência aos 5 anos inferior a 10%. Na altura do diagnóstico, mais de 50% dos doentes possuem doença irrissecável ou metástases à distância.

No desenvolvimento da doença, é frequente a disfagia. Com a progressão da obstrução, odinofagia e salivação excessivas ocorrem habitualmente, acompanhadas com perda ponderal progressiva, hemorragia, dor retroesternal e epigástrica e vômitos.

Os avanços nos meios de diagnóstico e terapêutica pouco impacto tiveram na sobrevivência dos doentes com cancro do esófago, independentemente do subtipo histológico.

No tratamento de indivíduos com cancro do esófago é mandatário um plano interdisciplinar e uma equipa multidisciplinar. A decisão terapêutica vai depender do estadio e localização do tumor, tipo histológico e o estado geral do doente. Assim, como ocorre com os outros tumores, o diagnóstico precoce e a conduta terapêutica adequada constituem parte fundamental do sucesso terapêutico e da sobrevivência a longo prazo.

Opdivo (Nivolumab)

As opções para tratamento do cancro do esófago são variadas, incluindo principalmente a ressecção cirúrgica e o tratamento não cirúrgico com radioterapia e/ou quimioterapia (exclusiva, paliativa, neoadjuvante e/ou adjuvante).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

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

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

Na doença ressecável, (estadio I-III ou IV-A após estadiamento clínico) o tratamento de eleição é a cirurgia com ressecção esofágica. Dependendo do estadiamento, o tratamento pode passar de ser apenas paliativo, com quimioterapia e/ou radioterapia.

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

Na falência destes regimes a opção são os melhores cuidados de suporte.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

Considera-se 12 meses como o intervalo mínimo para avaliação das consequências do medicamento, com uma análise posterior aos 2 e 4 anos.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab na indicação “*tratamento de doentes adultos com carcinoma de células escamosas do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático após quimioterapia prévia de associação, baseada em fluopirimidina e platina*”.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de nivolumab.

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none">Adultos com carcinoma de células escamosas do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático após quimioterapia prévia de associação, baseada em fluopirimidina e platina	<ul style="list-style-type: none">Nivolumab	<ul style="list-style-type: none">Docetaxel/paclitaxelIrinotecanoMelhores cuidados de suporte*

*No caso de falência dos regimes docetaxel/paclitaxel e irinotecano

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) 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 resultados e classificação da sua importância

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	7	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos grau 3 ou 4	7	Crítico
Interrupção de tratamento por efeitos adversos	8	Crítico
Mortalidade por efeitos adversos	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* dos estudos ATTRACTION-1, ATTRACTION-2 e ATTRACTION-3.

O estudo ATTRACTION-1 foi um estudo de fase 2, de braço único, pelo que não foi considerado relevante para a presente avaliação.

O estudo ATTRACTION-2 foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 493 doentes asiáticos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastro-esofágica, avançado, irressecável, recorrente ou metastático, que foram aleatorizados numa relação de 2:1, para receberem nivolumab (n= 330) ou placebo (n= 163). Esta população não coincide com a população de interesse uma vez que não inclui apenas doentes com cancro do esófago. Por este motivo este estudo foi considerado não relevante para a presente avaliação.

Assim, considerou-se que o estudo ATTRACTION-3 era o único estudo relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos avaliados

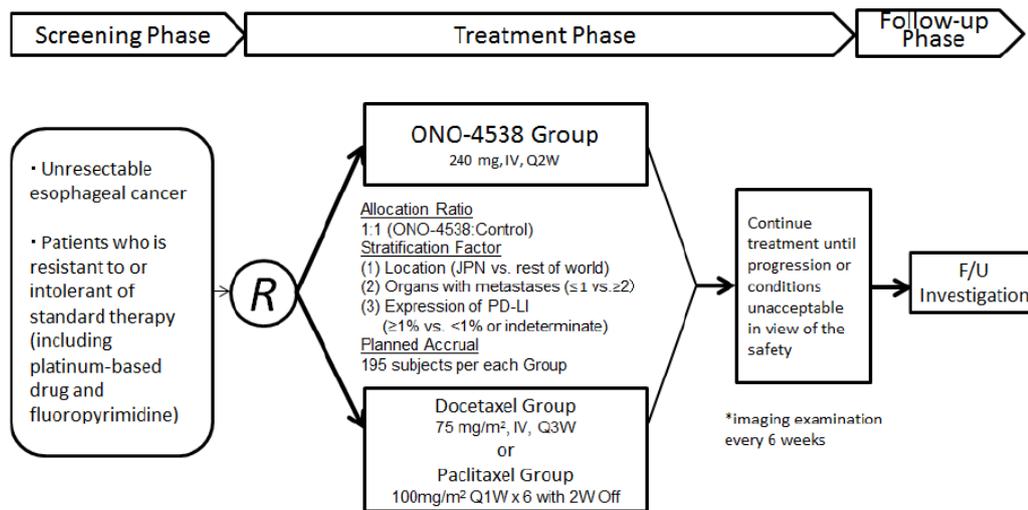
Estudo ATTRACTION-3 (ONO-4538)²

Desenho de estudo

O estudo ATTRACTION-3² foi um estudo multicêntrico que teve lugar em nove países (Dinamarca, Alemanha, Itália, Japão, Coreia do Sul, Taiwan, Reino Unido e EUA [Portugal não participou]), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 419 doentes, com idade igual ou superior a 20 anos, com cancro do esófago não ressecável, de histologia escamosa ou adeno-escamosa, que eram intolerantes ou refratários a quimioterapia prévia de associação baseada em fluopirimidina e platina, que foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem nivolumab na dose de 240 mg cada duas semanas (n= 171) ou quimioterapia à escolha do investigador (n= 158) que incluiu paclitaxel em ciclos de 8 semanas (na dose 100 mg/m² uma vez por semana durante 6 semanas seguido de duas semanas sem tratamento) ou docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas, e avaliou a sobrevivência global.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo ATTRACTION-3



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com idade igual ou superior a 20 anos, com cancro do esófago não ressecável, de histologia escamosa ou adeno-escamosa, que eram intolerantes ou refratários a quimioterapia prévia de associação baseada em fluopirimidina e platina. Para serem incluídos, a lesão principal atual ou previamente ressecada tinha de estar localizada no esófago cervical ou torácico, incluindo a junção gastro-esofágica, não podiam ter indicação para ressecção radical, e tinham de ter uma expectativa de vida de pelo menos 3 meses.

Eram ainda critérios de inclusão apresentarem um estudo funcional ECOG de 0 ou 1, ter função de órgão adequada, e possibilidade de fornecer uma amostra tumoral fresca ou de arquivo para determinação do estado PD.L1.

Foram excluídos os doentes com malnutrição significativa, com invasão de órgãos adjacentes ao esófago (por exemplo, aorta ou trato respiratório), com stent esofágico, com múltiplos cancros primários, com doenças auto-imunes, com história de doença pulmonar intersticial ou fibrose pulmonar, com metástases cerebrais ou das meninges sintomáticas ou requerendo tratamento, com história de tromboembolismo nos últimos 6 meses, com neuropatia periférica de grau 2 ou superior, a receber corticoides, imunossuppressores ou drogas anti-neoplásicas nos últimos 28 dias.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na relação de 1:1, para receberem nivolumab ou quimioterapia à escolha do investigador, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador. A aleatorização foi estratificada por região geográfica (Japão vs resto do mundo), número de metástases (≤ 1 vs ≥ 2), e expressão PD-L1 ($< 1\%$ vs $\geq 1\%$).

O estudo teve um desenho aberto. Os braços a que os doentes estavam alocados não eram ocultos para o investigador ou equipa de estudo.

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem por via endovenosa nivolumab na dose de 240 mg cada duas semanas, em infusão ao longo de 30 minutos ou quimioterapia à escolha do investigador administrada por via endovenosa ao longo de 60 minutos que incluiu paclitaxel em ciclos de 8 semanas (na dose 100 mg/m² uma vez por semana durante 6 semanas seguido de duas semanas sem tratamento) ou docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas, até à progressão da doença avaliada pelo investigador de acordo com o RECIST versão 1.1, ou toxicidade inaceitável. Foi permitido continuar o tratamento após progressão da doença ao critério do investigador.

Os tumores foram avaliados por TAC ou ressonância magnética a cada 6 semanas durante o primeiro ano, e a cada 12 semanas a partir daí, utilizando os critérios RECIST versão 1.1. As respostas completas e parciais foram confirmadas por TAC ou RMN com um intervalo de pelo menos 4 semanas.

A expressão PD-L1 foi avaliada em laboratório central por imunohistoquímica.

Os eventos adversos foram avaliados usando o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 4.0.

Os procedimentos efetuados durante o estudo encontram-se nas Tabelas 4 a 6.

Tabela 4: Procedimentos do estudo no grupo nivolumab

Item	Screening phase ¹	Treatment phase									Post-treatment observation period		
		Cycle 1			Cycle ≥2			End (or discontinuation) of the treatment phase ²	Examination 28 days after the end of treatment phase ^{2,3}	Follow-up investigation			
		1	8	15	29	43	1				15, 29	43	
Study day		Pre-dose	Post-dose										
Allowable window (day/days)	-7 to -1	≠0		-3 to +3	-3 to +7	-6 to +7	-6 to +7	≠0	-6 to +7	-6 to +7	≠3	≠7	—
Written informed consent	○ ⁴												
Demographic data, Eligibility check	○												
Administration of the investigational product ⁵		○			○	○		○ ⁶	○				
Viral tests	○												
Pregnancy testing ⁷	○	○						○ ⁸		○		○	
Performance Status	○			○	○ ⁸	○ ⁸	○	○ ^{6,8}	○ ⁸	○	○	○	
Vital signs and body weight measurement	○	○ ²	○ ⁹	○ ⁹	○ ^{8,9}	○ ^{8,9}	○	○ ^{6,8}	○ ^{8,9}	○	○	○	
Chest X-ray ¹⁰	○									○	○	○	
12-lead ECG	○	○						○ ^{8,11}	○ ¹¹	○	○	○	
Hematology, biochemistry, and urinalysis	○			○	○ ⁸	○ ⁸	○	○ ^{6,8}	○	○	○	○	
Immunological and hormone tests ¹²	○								○	○	○	○	
Serum drug concentration		○				○ ⁸		○ ^{8,13}				○ ¹⁴	● ¹⁵
Anti-nivolumab antibody		○				○ ⁸		○ ^{8,13}				○ ¹⁴	● ¹⁵
Exploratory biomarkers ¹⁶ (other blood tests)	○									○ ¹⁷			
Blood cell subset analysis	●									● ¹⁷			
Genetic testing (blood)	●												
Tumor tissue examination (PD-L1)	○ ¹⁸												
Tumor tissue examination (optional)	●												● ¹⁹
Imaging (e.g., CT, MRI) ²⁰	○ ²¹					○ ²²				○	○ ²³	○ ²³	
Tumor markers ²⁴									As needed				
Concomitant treatment and AE monitoring													○ ^{23,25}
Outcome investigation													○ ²⁶
Patient Reported Outcomes / Healthcare Resource Utilization	○								○ ²⁷	○			○ ²⁷

○ indicates mandatory items; ● indicates optional items.

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 5: Procedimentos do estudo no grupo docetaxel

Item	Screening phase ¹	Treatment phase						Post-treatment observation period				
		Cycle 1			Cycle ≥2			End (or discontinuation) of the treatment phase ²	Examination 28 days after the end of treatment phase ^{2,3}	Follow-up investigation		
		1	8	22	1	22						
Study day		Pre-dose	Post-dose									
Allowable window (day/days)	-7 to -1	≠0		-3 to +3	-6 to +7		≠0	-6 to +7	≠3	≠7	—	
Written informed consent	○ ⁴											
Demographic data, Eligibility check	○											
Administration of the investigational product		○					○ ⁵					
Serological tests	○											
Pregnancy testing ⁶	○	○					○ ⁷		○	○		
Performance Status	○			○	○		○ ^{5,7}	○	○	○		
Vital signs and body weight	○	○ ²	○ ⁸	○ ⁸	○		○ ^{5,7}	○	○	○		
Chest X-ray ⁹	○							○	○	○		
12-lead ECG	○	○			○		○ ^{7,10}	○ ¹⁰	○	○		
Hematology, biochemistry, and urinalysis	○			○	○		○ ^{5,7}	○	○	○		
Immunological and hormone tests ¹¹	○								○	○		
Exploratory biomarkers ¹² (other blood tests)	○							○ ¹³	○ ¹⁴			
Blood cell subset analysis	●							● ¹³	● ¹⁴			
Genetic testing (blood)	●											
Tumor tissue examination (PD-L1)	○ ¹⁵											
Tumor tissue examination (optional)	●										● ¹⁶	
Imaging (e.g., CT, MRI) ¹⁷	○ ¹⁸					○ ¹⁹			○	○ ²⁰	○ ²⁰	
Tumor markers ²¹												
Concomitant treatment and AE monitoring												○ ^{20,22}
Outcome investigation												○ ²³
Patient Reported Outcomes / Healthcare Resource Utilization	○					○ ²⁴			○			○ ²⁴

○ indicates mandatory items; ● indicates optional items.

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 6: Procedimentos do estudo no grupo paclitaxel

Item	Screening phase ¹	Treatment phase									Follow-up phase		
		1		Cycle 1				Cycle ≥2			End (or discontinuation) of the treatment phase ²	Examination 28 days after the end of treatment phase ^{2,3}	Follow-up investigation
		Pre dose	Post dose	8	15, 22, 29, 36	43	50	1	8, 15, 22, 29, 36	50			
Allowable window (day/days)	-7 to -1	≠0	-1 to +3	-2 to +3	-2 to +3	-6 to +7	≠0	-2 to +3	-6 to +7	≠3	≠7	—	
Written informed consent	○ ⁴												
Demographic data, Eligibility check	○												
Administration of the investigational product ⁵		○	○	○			○ ⁶	○					
Serological tests	○												
Pregnancy testing ⁷	○	○					○ ⁸			○	○		
Performance Status	○		○ ⁸			○	○ ^{6,8}		○	○	○		
Vital signs and body weight	○	○ ²	○ ⁹	○ ^{8,9}	○ ^{8,9,10}	○	○ ^{6,8}	○ ^{8,9,10}	○	○	○	○	
Chest X-ray ¹¹	○					○			○	○	○		
12-lead ECG	○	○				○	○ ^{8,12}		○ ¹²	○	○		
Hematology, biochemistry, and urinalysis	○		○ ^{8,10}	○ ^{8,10}		○	○ ^{6,8}	○ ^{8,10}	○	○	○		
Immunological and hormone tests ¹³	○					○			○	○	○		
Exploratory biomarkers ¹⁴ (other blood tests)	○				○					○ ¹⁵			
Blood cell subset analysis	●				●					● ¹⁵			
Genetic testing (blood)	●												
Tumor tissue examination (PD-L1)	○ ¹⁶											● ¹⁷	
Tumor tissue examination (optional)	●												
Imaging (e.g., CT, MRI) ¹⁸	○ ¹⁹					○ ²⁰				○	○ ²¹	○ ²¹	
Tumor markers ²²													
Concomitant treatment and AE monitoring												○ ^{21, 23}	
Outcome investigation												○ ²⁴	
Patient Reported Outcomes / and Healthcare Resource Utilization	○					○ ²⁵				○		○ ²⁵	

○ indicates mandatory items; ● indicates optional items.

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a sobrevivência global, definida como o tempo desde a aleatorização até à morte de qualquer causa.

As medidas de resultado secundárias incluíram a taxa de resposta objetiva (a percentagem de doentes em que a melhor resposta foi uma resposta completa ou parcial) avaliada pelo investigador; a melhor resposta global; sobrevivência livre de progressão; proporção de doentes com controlo da doença (resposta completa, resposta parcial, ou doença estável); duração da resposta.

Análise estatística

As análises de sobrevivência global e de sobrevivência livre de progressão foram realizadas na população intenção-de-tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados. As análises de segurança

foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seriam necessárias 331 mortes para detetar com um poder de 90%, a um nível de significância de 5%, uma razão de riscos de 0,70. Assumindo um período de recrutamento de 16 meses e um período de seguimento de 18 meses, estimou-se que seria necessário incluir 390 doentes.

De forma a controlar para um erro de tipo I global a um nível de significância de 5%, a análise estatística das principais medidas de resultado secundárias seguiu uma sequência hierárquica de testes com a seguinte ordem: taxa de resposta objetiva – sobrevivência livre de progressão.

Estava prevista uma análise interina da sobrevivência global quando tivessem ocorrido 199 mortes (60% das estimadas como necessárias). Para controlar para um erro de tipo I em 5% resultante da análise interina, o nível de significância da análise interina foi definido em 0,77% e, da análise final, em 4,76%.

Resultados

Fluxo de doentes

Foram aleatorizados 419 doentes, 210 doentes a nivolumab e 209 doentes ao grupo controlo, que foram incluídos na população intenção de tratar. Do total, 417 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. No grupo do nivolumab, 193/210 doentes (91,9%) descontinuaram tratamento a maioria (68,9%) por progressão da doença ou agravamento dos sintomas (11,9%). No grupo de quimioterapia, 205/208 doentes (98,6%) descontinuaram tratamento, a maioria por progressão da doença (66,8%) ou agravamento dos sintomas (8,3%).

Estes dados são apresentados nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 7: Fluxo de doentes

	Total
	n (%)
	N
Subjects with enrolled	590 (100.0)
Subjects with randomized	419 (71.0)
Subjects with not randomized	171 (29.0)
The subject request to withdraw from the study	11 (1.9)
The subject is found not to fulfill the inclusion criteria	77 (13.1)
The subject is found to meet any of the exclusion criteria	90 (15.3)
The subject has failed to return to the study site and thus no further study procedures can be performed.	1 (0.2)
Other	7 (1.2)
Subjects with treated	417 (70.7)
Subjects with not treated	2 (0.3)
The subject request to withdraw from the study.	1 (0.2)
The subject is found not to fulfil the inclusion criteria	0
The subject is found to meet any of the exclusion criteria	0
The investigator or subinvestigator has judged it difficult to continue with further study procedures because of adverse event	0
The subject has failed to return to the study site and thus no further study procedures can be performed.	0
Other	0
Dead	1 (0.2)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 8: Motivos para descontinuação de tratamento

	Nivolumab	Control group			
		Total	Docetaxel	Paclitaxel	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	N	209	208	65	143
Subjects with continued the treatment period	16 (7.7)	3 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	
Subjects with discontinued the treatment period	193 (92.3)	205 (98.6)	64 (98.5)	141 (98.6)	
Despite dose reductions of docetaxel or paclitaxel being performed twice, a third round of dose reduction is required due to the onset of an adverse event.	-	5 (2.4)	3 (4.6)	2 (1.4)	
Has an overall response of PD as assessed by the investigator or subinvestigator according to the RECIST Guideline Version 1.1.	133 (63.6)	137 (65.9)	42 (64.6)	95 (66.4)	
Apparent worsening of clinical symptoms determined to be due to disease progression.	23 (11.0)	17 (8.2)	4 (6.2)	13 (9.1)	
Onset of Grade \geq 3 peripheral neuropathy with or without a causal relationship to docetaxel or paclitaxel.	-	2 (1.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	
Onset of grade \geq 2 interstitial lung disease with or without a causal relationship to investigational product.	10 (4.8)	4 (1.9)	1 (1.5)	3 (2.1)	
Onset of grade \geq 2 eye disorder (eye pain or reduced visual acuity) which does not improve to grade \leq 1 with topical treatment and for which a causal relationship to ONO-4538 cannot be ruled out.	0	-	-	-	
Onset of grade \geq 3 bronchospasm, diarrhea, colitis, neurologic toxicity, hypersensitivity reaction, infusion reaction (e.g., fever, chills, nausea, pain, headache, cough, itching or rash) or uveitis for which a causal relationship to ONO-4538 cannot be ruled out.	1 (0.5)	-	-	-	
Grade 3 drug-related thrombocytopenia $>$ 7 days or associated with bleeding requires discontinuation.	0	-	-	-	
Any drug-related liver function test (LFT) abnormality that meets the following criteria require discontinuation: - AST or ALT $>$ 5-10x ULN for $>$ 2 weeks - AST or ALT $>$ 10x ULN - Total bilirubin $>$ 5x ULN - Concurrent AST or ALT $>$ 3x ULN and total bilirubin $>$ 2x ULN	1 (0.5)	-	-	-	
Not received a dose of the investigational product within the past 6 weeks for specific reasons, such as onset of an adverse event, unless study treatment is withheld for $>$ 6 weeks for steroid tapering, for which a consultation with the Sponsor is required prior to resuming study treatment.	3 (1.4)	2 (1.0)	0	2 (1.4)	

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A maioria dos doentes (96%) eram de raça asiática, e todos os doentes apresentavam carcinoma de células escamosas do esófago. Todos os doentes receberam previamente tratamento sistémico para o cancro, 49% foram previamente submetidos a cirurgia, e 70% a radioterapia.

Opdivo (Nivolumab)

O tratamento sistémico prévio para o cancro incluiu quimioterapia à base de fluoropirimidina (nivolumab 100%; controlo 98,6%) e quimioterapia à base de platina (nivolumab 98,1%; controlo 99,5%).

As características basais estavam em geral equilibradas entre grupos de tratamento.

As características das popula es incluídas no estudo ATTRACTION-3 por grupo de tratamento encontram-se nas Tabelas 9 a 11.

Tabela 9: Características demográficas das popula es

Analysis item (unit)	Nivolumab	Control group			
	n (%)	Total n (%)	Docetaxel n (%)	Paclitaxel n (%)	
	N	210	209	65	144
Sex					
Male	179 (85.2)	185 (88.5)	56 (86.2)	129 (89.6)	
Female	31 (14.8)	24 (11.5)	9 (13.8)	15 (10.4)	
Age (years)					
<65	112 (53.3)	85 (40.7)	21 (32.3)	64 (44.4)	
≥65	98 (46.7)	124 (59.3)	44 (67.7)	80 (55.6)	
65 - <75	84 (40.0)	96 (45.9)	37 (56.9)	59 (41.0)	
≥75	14 (6.7)	28 (13.4)	7 (10.8)	21 (14.6)	
Mean (SD)	62.8 (8.9)	64.9 (9.3)	65.5 (8.6)	64.6 (9.7)	
Median	64.0	67.0	67.0	67.0	
Min - Max	37 - 82	33 - 87	48 - 81	33 - 87	
Race					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	
Asian	201 (95.7)	200 (95.7)	61 (93.8)	139 (96.5)	
Black or African American	0	0	0	0	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	
White	9 (4.3)	9 (4.3)	4 (6.2)	5 (3.5)	
Other	0	0	0	0	
Ethnicity					
Hispanic or Latino	0	3 (1.4)	0	3 (2.1)	
Not Hispanic or Latino	210 (100.0)	205 (98.1)	65 (100.0)	140 (97.2)	
Not Reported	0	1 (0.5)	0	1 (0.7)	
Unknown	0	0	0	0	

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 10: Características clínicas das populações

Analysis item (unit)	Nivolumab		Control group		
	n (%)	n (%)	Total	Docetaxel	Paclitaxel
			n (%)	n (%)	n (%)
	N	210	209	65	144
ECOG Performance Status Score					
0	101 (48.1)	107 (51.2)	38 (58.5)	69 (47.9)	
1	109 (51.9)	102 (48.8)	27 (41.5)	75 (52.1)	
Time from the date of diagnosis of the primary disease (Months)					
<=12.0	170 (81.0)	174 (83.3)	60 (92.3)	114 (79.2)	
>12.0 - 24.0	29 (13.8)	31 (14.8)	5 (7.7)	26 (18.1)	
>24.0	11 (5.2)	4 (1.9)	0	4 (2.8)	
Mean (SD)	8.70 (12.20)	7.28 (5.70)	6.27 (4.50)	7.73 (6.13)	
Median	6.31	5.65	5.36	5.78	
Min - Max	0.1 - 150.2	0.1 - 38.7	0.7 - 23.1	0.1 - 38.7	
Lesion site (TNM classification)					
Cervical Esophagus	5 (2.4)	7 (3.3)	3 (4.6)	4 (2.8)	
Thoracic Esophagus	84 (40.0)	93 (44.5)	30 (46.2)	63 (43.8)	
Upper Thorax	20 (9.5)	24 (11.5)	10 (15.4)	14 (9.7)	
Middle Thorax	43 (20.5)	54 (25.8)	14 (21.5)	40 (27.8)	
Lower Thorax	34 (16.2)	34 (16.3)	10 (15.4)	24 (16.7)	
Cervical Esophagus and Thoracic Esophagus	3 (1.4)	7 (3.3)	1 (1.5)	6 (4.2)	
Unknown	118 (56.2)	102 (48.8)	31 (47.7)	71 (49.3)	
Recurrent					
No	107 (51.0)	120 (57.4)	34 (52.3)	86 (59.7)	
Yes	103 (49.0)	89 (42.6)	31 (47.7)	58 (40.3)	
Clinical classification (TNM classification) ³⁾					
T: Primary tumor					
TX	16 (15.0)	12 (10.0)	3 (8.8)	9 (10.5)	
T0	28 (26.2)	25 (20.8)	5 (14.7)	20 (23.3)	
Tis	0	0	0	0	
T1a	0	4 (3.3)	2 (5.9)	2 (2.3)	
T1b	4 (3.7)	3 (2.5)	1 (2.9)	2 (2.3)	
T2	5 (4.7)	7 (5.8)	4 (11.8)	3 (3.5)	
T3	41 (38.3)	57 (47.5)	12 (35.3)	45 (52.3)	
T4a	5 (4.7)	3 (2.5)	1 (2.9)	2 (2.3)	
T4b	0	0	0	0	
Unknown	8 (7.5)	9 (7.5)	6 (17.6)	3 (3.5)	
N: Regional lymph nodes					
NX	9 (8.4)	10 (8.3)	3 (8.8)	7 (8.1)	
N0	24 (22.4)	20 (16.7)	5 (14.7)	15 (17.4)	
N1	25 (23.4)	31 (25.8)	8 (23.5)	23 (26.7)	
N2	31 (29.0)	31 (25.8)	11 (32.4)	20 (23.3)	
N3	16 (15.0)	28 (23.3)	7 (20.6)	21 (24.4)	
Unknown	2 (1.9)	0	0	0	
M: Distant metastasis					
M0	12 (11.2)	15 (12.5)	4 (11.8)	11 (12.8)	
M1	95 (88.8)	104 (86.7)	29 (85.3)	75 (87.2)	
Unknown	0	1 (0.8)	1 (2.9)	0	
Disease stage (TNM classification) ³⁾					
0	0	0	0	0	
IA	0	0	0	0	
IB	0	0	0	0	
IIA	1 (0.9)	3 (2.5)	1 (2.9)	2 (2.3)	
IIB	0	0	0	0	
IIIA	4 (3.7)	5 (4.2)	3 (8.8)	2 (2.3)	
IIIB	1 (0.9)	1 (0.8)	0	1 (1.2)	
IIIC	2 (1.9)	4 (3.3)	1 (2.9)	3 (3.5)	
IV	94 (87.9)	100 (83.3)	27 (79.4)	73 (84.9)	
Unknown	5 (4.7)	7 (5.8)	2 (5.9)	5 (5.8)	

Analysis item (unit)	Nivolumab		Control group			
	N	n (%)	Total	Docetaxel	Paclitaxel	
		210	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Histological classification						
Squamous Cell Carcinoma	210	(100.0)	209	(100.0)	144	(100.0)
Adenosquamous Cell Carcinoma	0		0		0	
Other	0		0		0	
Unknown	0		0		0	
Presence of multiple lesions (secondary lesions)						
No	174	(82.9)	156	(74.6)	42	(64.6)
Yes	36	(17.1)	53	(25.4)	23	(35.4)
Sites of metastases						
Lymph Node	159	(75.7)	163	(78.0)	51	(78.5)
Peritoneum	5	(2.4)	11	(5.3)	3	(4.6)
Liver	57	(27.1)	54	(25.8)	18	(27.7)
Lung	98	(46.7)	92	(44.0)	28	(43.1)
Pleural Tissue	22	(10.5)	13	(6.2)	5	(7.7)
Adrenal Gland	6	(2.9)	7	(3.3)	0	
Brain	5	(2.4)	1	(0.5)	0	
Bone	23	(11.0)	25	(12.0)	8	(12.3)
Bone Marrow	0		0		0	
Skin	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(1.5)
Stomach	0		3	(1.4)	1	(1.5)
Other	26	(12.4)	28	(13.4)	6	(9.2)
Number of organs with metastases (eCRF source)						
<=1	85	(40.5)	86	(41.1)	31	(47.7)
>=2	125	(59.5)	122	(58.4)	34	(52.3)
Missing	0		1	(0.5)	0	
Mean (SD)	1.9	(1.1)	1.9	(1.1)	1.8	(1.1)
Median	2.0		2.0		2.0	
Min - Max	0 - 8		0 - 7		0 - 7	
Concurrent diseases						
No	7	(3.3)	9	(4.3)	3	(4.6)
Yes	203	(96.7)	200	(95.7)	62	(95.4)
Past treatments for esophageal cancer (surgery)						
No	99	(47.1)	115	(55.0)	36	(55.4)
Yes	111	(52.9)	94	(45.0)	29	(44.6)
Past treatments for esophageal cancer (radiotherapy)						
No	57	(27.1)	67	(32.1)	19	(29.2)
Yes	153	(72.9)	142	(67.9)	46	(70.8)
Past treatments for esophageal cancer (pharmacotherapy)						
No	0		1	(0.5)	0	
Yes	210	(100.0)	208	(99.5)	65	(100.0)
Best response to the most recent regimen for esophageal cancer						
CR	5	(2.4)	13	(6.2)	7	(10.8)
PR	48	(22.9)	44	(21.1)	11	(16.9)
SD	54	(25.7)	43	(20.6)	15	(23.1)
PD	72	(34.3)	81	(38.8)	24	(36.9)
Non-CR/Non-PD	4	(1.9)	3	(1.4)	2	(3.1)
NE	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
Unknown/Not Applicable	25	(11.9)	21	(10.0)	6	(9.2)
Missing	1	(0.5)	3	(1.4)	0	

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 11: Quimioterapia prévia

Therapeutic Class Generic Name	Nivolumab	Control group			
		Total	Docetaxel	Paclitaxel	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	N	210	209	65	144
Total	210 (100.0)	208 (99.5)	65 (100.0)	143 (99.3)	
Active form folic acid preparation levofolinic acid	0 0	1 (0.5) 1 (0.5)	0 0	1 (0.7) 1 (0.7)	
Antifolic calcium folinate	7 (3.3) 7 (3.3)	7 (3.3) 7 (3.3)	6 (9.2) 6 (9.2)	1 (0.7) 1 (0.7)	
Fluoropyrimidine-based chemotherapy capecitabine	210 (100.0) 6 (2.9)	206 (98.6) 4 (1.9)	65 (100.0) 1 (1.5)	141 (97.9) 3 (2.1)	
fluorouracil	203 (96.7)	201 (96.2)	64 (98.5)	137 (95.1)	
gimeracil;oteracil potassium;tegafur	9 (4.3)	7 (3.3)	2 (3.1)	5 (3.5)	
tegafur	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.5)	0	
Monoclonal antibodies cetuximab	0 0	1 (0.5) 1 (0.5)	0 0	1 (0.7) 1 (0.7)	
Platinum-based chemotherapy carboplatin	206 (98.1) 7 (3.3)	208 (99.5) 8 (3.8)	65 (100.0) 3 (4.6)	143 (99.3) 5 (3.5)	
cisplatin	185 (88.1)	189 (90.4)	58 (89.2)	131 (91.0)	
nedaplatin	17 (8.1)	16 (7.7)	6 (9.2)	10 (6.9)	
oxaliplatin	4 (1.9)	4 (1.9)	2 (3.1)	2 (1.4)	
Reduced folic acid folinic acid	1 (0.5) 1 (0.5)	0 0	0 0	0 0	

Fonte: Extraído de referência 2

Mais doentes no grupo quimioterapia foram subsequentemente submetidos a cirurgia (7,2% vs 3,3%). Mais doentes no grupo nivolumab receberam subsequentemente farmacoterapia para o cancro (53,3% vs 47,4%) e radioterapia (14,3% vs 11,0%).

Os tratamentos subsequentes recebidos pelos grupos de tratamento estão representados na Tabela 12.

Tabela 12: *Tratamentos subsequentes*

	Nivolumab		Control group	
	n (%)	Total	Docetaxel	Paclitaxel
		n (%)	n (%)	n (%)
N	210	209	65	144
Subjects with any subsequent therapy	119 (56.7)	115 (55.0)	36 (55.4)	79 (54.9)
Subjects with received subsequent radiotherapy	30 (14.3)	23 (11.0)	5 (7.7)	18 (12.5)
Subjects with received subsequent surgery	7 (3.3)	15 (7.2)	3 (4.6)	12 (8.3)
Subjects with received subsequent pharmacotherapy	112 (53.3)	99 (47.4)	34 (52.3)	65 (45.1)
A sclerosing agent	1 (0.5)	0	0	0
talc	1 (0.5)	0	0	0
Antifolic	2 (1.0)	4 (1.9)	0	4 (2.8)
calcium folinate	2 (1.0)	4 (1.9)	0	4 (2.8)
Bisphosphonate	1 (0.5)	0	0	0
zoledronic acid	1 (0.5)	0	0	0
Fluoropyrimidine-based chemotherapy	24 (11.4)	39 (18.7)	12 (18.5)	27 (18.8)
capecitabine	1 (0.5)	0	0	0
fluorouracil	12 (5.7)	13 (6.2)	4 (6.2)	9 (6.3)
gimeracil;oteracil potassium;tegafur	13 (6.2)	28 (13.4)	9 (13.8)	19 (13.2)
tegafur	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0
Folic acid analogue	2 (1.0)	5 (2.4)	0	5 (3.5)
methotrexate	2 (1.0)	4 (1.9)	0	4 (2.8)
methotrexate sodium	0	1 (0.5)	0	1 (0.7)
Immunotherapy	1 (0.5)	13 (6.2)	2 (3.1)	11 (7.6)
durvalumab	0	3 (1.4)	0	3 (2.1)
ipilimumab	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0
lambrolizumab	0	4 (1.9)	0	4 (2.8)
nivolumab	1 (0.5)	7 (3.3)	2 (3.1)	5 (3.5)
tremelimumab	0	3 (1.4)	0	3 (2.1)
Monoclonal antibodies	2 (1.0)	3 (1.4)	0	3 (2.1)
bevacizumab	0	3 (1.4)	0	3 (2.1)
cetuximab	2 (1.0)	0	0	0
Other systemic cancer therapy	11 (5.2)	28 (13.4)	8 (12.3)	20 (13.9)
buparlisib	0	1 (0.5)	1 (1.5)	0
cyclophosphamide	2 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (0.7)
doxorubicin hydrochloride	0	1 (0.5)	0	1 (0.7)
erlotinib	0	1 (0.5)	0	1 (0.7)
etoposide	1 (0.5)	6 (2.9)	3 (4.6)	3 (2.1)
gemcitabine hydrochloride	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (1.5)	1 (0.7)
irinotecan hydrochloride	2 (1.0)	5 (2.4)	1 (1.5)	4 (2.8)
mitomycin	0	2 (1.0)	0	2 (1.4)
vinorelbine tartrate	3 (1.4)	4 (1.9)	3 (4.6)	1 (0.7)
other	3 (1.4)	10 (4.8)	2 (3.1)	8 (5.6)
Platinum-based chemotherapy	20 (9.5)	22 (10.5)	9 (13.8)	13 (9.0)
carboplatin	3 (1.4)	4 (1.9)	2 (3.1)	2 (1.4)
cisplatin	14 (6.7)	12 (5.7)	4 (6.2)	8 (5.6)
nedaplatin	4 (1.9)	8 (3.8)	3 (4.6)	5 (3.5)
oxaliplatin	2 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (0.7)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Sobrevivência global

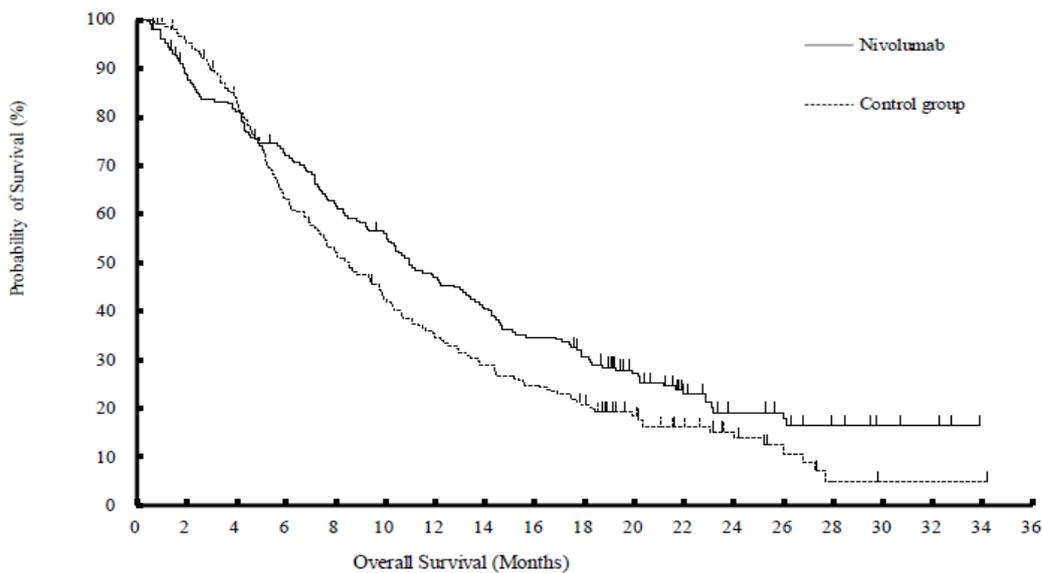
Na data do corte (12 de novembro de 2018), tinham-se observado 333 mortes das 331 mortes estimadas como necessárias: 160 mortes no grupo nivolumab, e 173 mortes no grupo quimioterapia.

A mediana do tempo de sobrevivência global foi de 10,9 meses (IC95% 9,2 a 13,3) no grupo nivolumab e 8,4 meses (IC95% 7,2 a 9,9) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,77; IC95% 0,62 a 0,96; p= 0,0189).

A sobrevivência global a 1 ano era de 46,9% (IC95% 39,9 a 53,5) no grupo nivolumab, e de 34,4% (IC95% 27,8 a 40,9) no grupo quimioterapia. A sobrevivência global a 2 anos era de 19,1% (IC95% 13,3 a 25,6) no grupo nivolumab, e de 15,1% (IC95% 10,3 a 20,9) no grupo quimioterapia.

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global são apresentadas na Figura 2.

Figura 2: Sobrevivência global



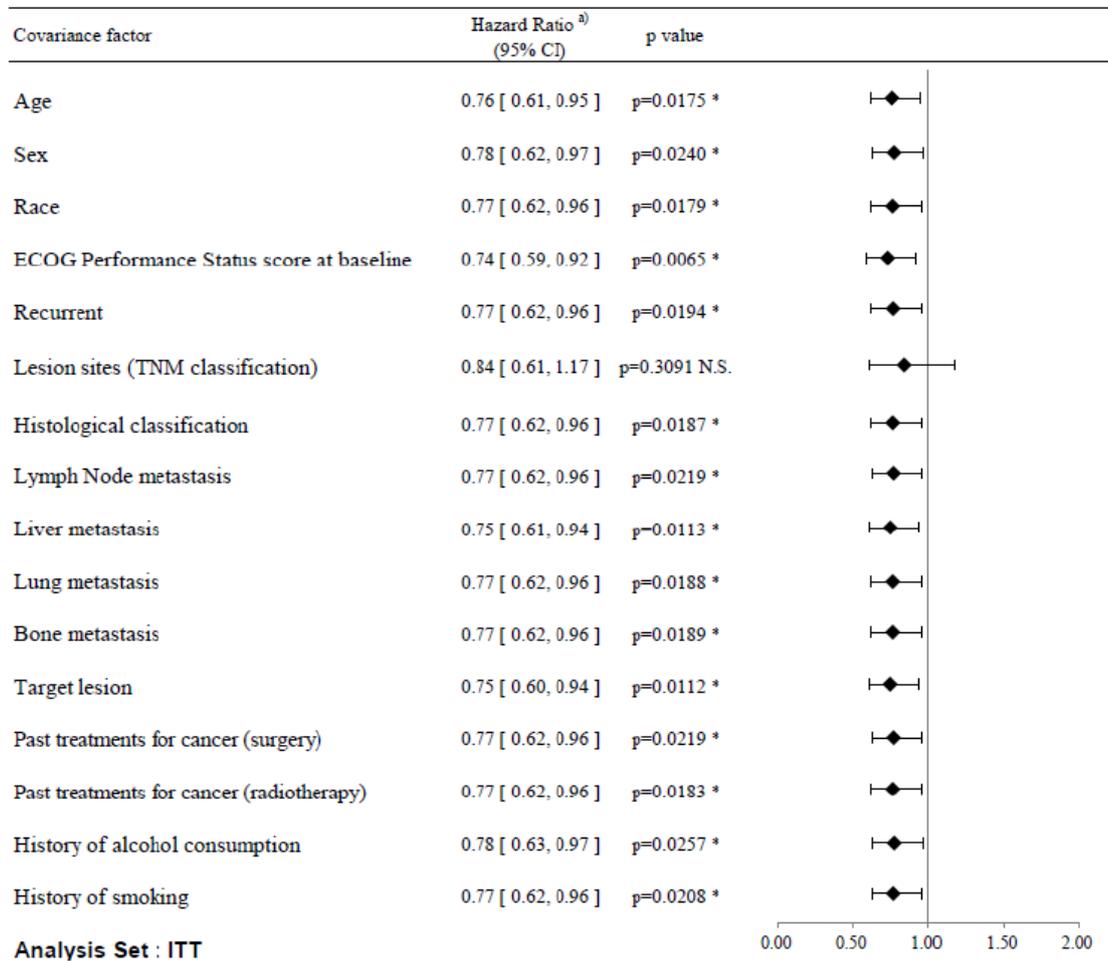
Analysis Set : ITT

At risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Nivolumab	210	182	167	147	126	111	95	82	70	60	43	25	17	13	7	4	3	0	0
Control group	209	196	169	126	105	84	68	57	49	40	27	17	12	6	2	1	1	1	0

Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento na sobrevivência global em subgrupos pré-especificados é mostrado na Figura 3. O efeito pareceu consistente em todos os subgrupos.

Figura 3: Sobrevivência global por subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

Taxa de resposta objetiva

Observou-se uma taxa de resposta objetiva (remissão completa + remissão parcial) em 33/171 doentes (19,3%) no grupo nivolumab, e em 34/158 doentes (21,5%) no grupo quimioterapia (razão de chances 0,88; IC95% 0,51 a 1,50) com uma diferença entre grupos de -2,13 (IC95% -10,9 a 6,6; p= 0,6323)

Sobrevivência livre de progressão

Observaram 187/210 eventos PFS (89,0%) no grupo nivolumab, e 176/209 eventos PFS (84,2%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 1,08; IC95% 0,87 a 1,34).

Esta medida já não deveria ser testada como consequência da hierarquia de testes para controlar para um erro de tipo I em 5%, uma vez que a medida anterior na hierarquia (taxa de resposta objetiva) já não teve significado estatístico.

Segurança

Em geral, observaram-se mais eventos adversos no grupo quimioterapia do que no grupo nivolumab, mas estes eventos não levaram a descontinuação de tratamento.

Observaram-se eventos adversos em 189/209 doentes (90,4%) no grupo nivolumab, e em 205/208 (98,6%) no grupo quimioterapia.

Observaram-se eventos adversos graves em 68/209 doentes (32,5%) no grupo nivolumab, e em 77/208 (37,0%) no grupo quimioterapia.

Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 80/209 doentes (38,3%) no grupo nivolumab, e em 147/208 (70,7%) no grupo quimioterapia.

Observaram-se eventos adversos de grau 5 em 7/209 doentes (3,3%) no grupo nivolumab, e em 5/208 (2,4%) no grupo quimioterapia.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 29/209 doentes (13,9%) no grupo nivolumab, e em 33/208 (15,9%) no grupo quimioterapia.

Estes dados podem ser observados na Tabela 13.

Tabela 13: *Resumo dos eventos adversos*

	Nivolumab			Control group			
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	N	209	209	209	208	208	208
Number of subjects with AEs	189 (90.4)	80 (38.3)	7 (3.3)	205 (98.6)	147 (70.7)	5 (2.4)	
Number of subjects with SAEs	68 (32.5)	43 (20.6)	7 (3.3)	77 (37.0)	63 (30.3)	5 (2.4)	
Number of subjects with AEs leading to discontinuation of study treatment	29 (13.9)	11 (5.3)	5 (2.4)	33 (15.9)	22 (10.6)	4 (1.9)	
Number of subjects with AEs leading to dose delay	57 (27.3)	33 (15.8)	0	120 (57.7)	90 (43.3)	0	
Number of subjects with AEs leading to dose reduction	0	0	0	77 (37.0)	38 (18.3)	0	
Number of subjects with drug-related AEs ^{a)}	137 (65.6)	38 (18.2)	0	198 (95.2)	131 (63.0)	2 (1.0)	
Number of subjects with drug-related SAEs ^{a)}	33 (15.8)	20 (9.6)	0	47 (22.6)	39 (18.8)	2 (1.0)	
Number of subjects with drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment ^{a)}	18 (8.6)	8 (3.8)	0	19 (9.1)	12 (5.8)	1 (0.5)	
Number of subjects with drug-related AEs leading to dose delay ^{a)}	34 (16.3)	15 (7.2)	0	104 (50.0)	81 (38.9)	0	
Number of subjects with drug-related AEs leading to dose reduction ^{a)}	0	0	0	75 (36.1)	37 (17.8)	0	

Fonte: Extraído de referência 2

Os eventos adversos mais frequentes, por grupo de tratamento, estão representados na Tabela 14.

Tabela 14: *Eventos adversos mais frequentes (≥5%)*

PT	AEs		
	Nivolumab	Control group	
	n (%)	n (%)	
	N	209	208
Total	189 (90.4)	205 (98.6)	
Decreased appetite	43 (20.6)	72 (34.6)	
Diarrhoea	37 (17.7)	36 (17.3)	
Constipation	35 (16.7)	40 (19.2)	
Pyrexia	33 (15.8)	38 (18.3)	
Cough	32 (15.3)	25 (12.0)	
Anaemia	26 (12.4)	61 (29.3)	
Pruritus	26 (12.4)	15 (7.2)	
Rash	26 (12.4)	40 (19.2)	
Nausea	23 (11.0)	41 (19.7)	
Hypothyroidism	21 (10.0)	3 (1.4)	
Fatigue	20 (9.6)	52 (25.0)	
Pneumonia	17 (8.1)	23 (11.1)	
Upper respiratory tract infection	16 (7.7)	13 (6.3)	
Dysphagia	15 (7.2)	5 (2.4)	
Dyspnoea	15 (7.2)	9 (4.3)	
Hypercalcaemia	14 (6.7)	9 (4.3)	
Aspartate aminotransferase increased	13 (6.2)	7 (3.4)	
Chest pain	13 (6.2)	4 (1.9)	
Malaise	13 (6.2)	50 (24.0)	
Nasopharyngitis	13 (6.2)	9 (4.3)	
Abdominal pain	12 (5.7)	10 (4.8)	
Vomiting	12 (5.7)	19 (9.1)	
Alanine aminotransferase increased	11 (5.3)	7 (3.4)	
Insomnia	11 (5.3)	13 (6.3)	
Weight decreased	11 (5.3)	11 (5.3)	
Arthralgia	10 (4.8)	25 (12.0)	
Stomatitis	7 (3.3)	26 (12.5)	
Myalgia	6 (2.9)	22 (10.6)	
Lung infection	6 (2.9)	13 (6.3)	
Dysgeusia	5 (2.4)	14 (6.7)	
Hyponatraemia	5 (2.4)	11 (5.3)	
Lymphocyte count decreased	5 (2.4)	21 (10.1)	
Alopecia	3 (1.4)	100 (48.1)	
Neutrophil count decreased	3 (1.4)	77 (37.0)	
White blood cell count decreased	2 (1.0)	72 (34.6)	
Neutropenia	1 (0.5)	40 (19.2)	
Peripheral sensory neuropathy	1 (0.5)	48 (23.1)	
Febrile neutropenia	0	22 (10.6)	
Leukopenia	0	18 (8.7)	
Neuropathy peripheral	0	23 (11.1)	

Any AEs were coded by using MedDRA version 21.1.

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global

Nivolumab mostrou benefício adicional em comparação com quimioterapia em relação a sobrevivência global.

A mediana do tempo de sobrevivência global foi de 10,9 meses (IC95% 9,2 a 13,3) no grupo nivolumab e 8,4 meses (IC95% 7,2 a 9,9) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,77; IC95% 0,62 a 0,96; p= 0,0189).

A sobrevivência global a 1 ano era de 46,9% (IC95% 39,9 a 53,5) no grupo nivolumab, e de 34,4% (IC95% 27,8 a 40,9) no grupo quimioterapia. A sobrevivência global a 2 anos era de 19,1% (IC95% 13,3 a 25,6) no grupo nivolumab, e de 15,1% (IC95% 10,3 a 20,9) no grupo quimioterapia.

Sobrevivência livre de progressão

Nivolumab não mostrou benefício adicional em comparação com quimioterapia em relação a sobrevivência livre de progressão.

Observaram 187/210 eventos PFS (89,0%) no grupo nivolumab, e 176/209 eventos PFS (84,2%) no grupo quimioterapia (razão de riscos 1,08; IC95% 0,87 a 1,34), uma diferença que favorece o grupo quimioterapia mas que não atingiu significado estatístico. Adicionalmente, esta medida já não deveria ser testada como consequência da hierarquia de testes para controlar para um erro de tipo I em 5%, uma vez que a medida anterior na hierarquia (taxa de resposta objetiva) já não teve significado estatístico.

Taxa de resposta objetiva

Nivolumab não mostrou benefício adicional em comparação com quimioterapia em relação a taxa de resposta objetiva.

Observou-se uma taxa de resposta objetiva (remissão completa + remissão parcial) em 33/171 doentes (19,3%) no grupo nivolumab, e em 34/158 doentes (21,5%) no grupo quimioterapia (razão de chances 0,88; IC95% 0,51 a 1,50) com uma diferença entre grupos de -2,13 (IC95% -10,9 a 6,6; p= 0,6323)

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário EQ-5D como uma medida de resultado exploratória, pelo que não é possível qualquer inferência em relação ao efeito do tratamento na qualidade de vida. Acresce que se trata de um estudo com um desenho aberto, e que o número de doentes que respondeu ao questionário EQ-5D reduziu-se rapidamente com o tempo (às 12 semanas apenas 130/210 doentes; 61,9%), pelo que os resultados não são confiáveis. Assim, nivolumab não mostrou benefício adicional em comparação com quimioterapia em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

A quimioterapia esteve associada a maior incidência de eventos adversos.

Observaram-se eventos adversos em 189/209 doentes (90,4%) no grupo nivolumab, e em 205/208 (98,6%) no grupo quimioterapia.

Eventos adversos grau 3 ou 4

A quimioterapia esteve associada a maior incidência de eventos adversos de grau 3 ou 4.

Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 80/209 doentes (38,3%) no grupo nivolumab, e em 147/208 (70,7%) no grupo quimioterapia.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos grau

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 29/209 doentes (13,9%) no grupo nivolumab, e em 33/208 (15,9%) no grupo quimioterapia.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em relação a mortalidade relacionada com o tratamento.

Observaram-se eventos adversos de grau 5 em 7/209 doentes (3,3%) no grupo nivolumab, e em 5/208 (2,4%) no grupo quimioterapia.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito (Tabela 15).

A certeza da evidência foi classificada como alta para a medida de resultado sobrevivência global, e como moderada para todas as outras medidas de resultado (Tabela 9). A qualidade global da evidência foi classificada como moderada.

Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente

Tabela 15: Perfil de evidência

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta (indirectness)	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade da evidência	Nº estudos
	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros					
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Não¥	NA	Moderada	1
Taxa de resposta	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Não¥	NA	Moderada	1
Qualidade de vida	Sim	Não*	Não**	Sim	Sim	Sim	NA	NA	Muito baixo	1
Eventos adversos	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	Moderada	1
Eventos adversos G3-4	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	Moderada	1
Descontinuação terapêutica por toxicidade	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	Moderada	1
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	Moderada	1

* Estudo com desenho aberto; ¥IC95% inclui o valor nulo; **Às 12 semanas apenas 61,9% dos doentes responderam ao questionário EQ-5D

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab na indicação *“tratamento de doentes adultos com carcinoma de células escamosas do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático após quimioterapia prévia de associação, baseada em fluopirimidina e platina”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de nivolumab numa única população (*adultos com carcinoma de células escamosas do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático após quimioterapia prévia de associação, baseada em fluopirimidina e platina*), em que a intervenção era nivolumab, e os comparadores eram docetaxel/paclitaxel, irinotecano, e melhores cuidados de suporte nos doentes com falência dos anteriores regimes.

Para suportar o benefício adicional de nivolumab o TAIM submeteu um único estudo (estudo OMO-4538 – ATTRACTION-3). O estudo ATTRACTION-3² foi um estudo multicêntrico que teve lugar em nove países (Dinamarca, Alemanha, Itália, Japão, Coreia do Sul, Taiwan, Reino Unido e EUA [Portugal não participou]), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 419 doentes, com idade igual ou superior a 20 anos, com cancro do esófago não ressecável, de histologia escamosa ou adeno-escamosa, que eram intolerantes ou refratários a quimioterapia prévia de associação baseada em fluopirimidina e platina, que foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem nivolumab na dose de 240 mg cada duas semanas (n= 171) ou quimioterapia à escolha do investigador (n= 158) que incluiu paclitaxel em ciclos de 8 semanas (na dose 100 mg/m² uma vez por semana durante 6 semanas seguido de duas semanas sem tratamento) ou docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas, e avaliou a sobrevivência global.

Assim, não foi possível comparar nivolumab com irinotecano na população de interesse. Também não foi possível comparar nivolumab com melhores cuidados de suporte na população de adultos com carcinoma de células escamosas do esófago avançado, irressecável, com falência anterior a tratamento com docetaxel/paclitaxel e irinotecano, por não ter sido submetido nenhum estudo nessa população.

O estudo ATTRACTION-3 mostrou que nivolumab apresenta benefício adicional em comparação com quimioterapia no que diz respeito à sobrevivência global. A mediana do tempo de sobrevivência global foi de 10,9 meses (IC95% 9,2 a 13,3) no grupo nivolumab e 8,4 meses (IC95% 7,2 a 9,9) no grupo

quimioterapia (razão de riscos 0,77; IC95% 0,62 a 0,96; $p=0,0189$). A sobrevivência global a 1 ano era de 46,9% (IC95% 39,9 a 53,5) no grupo nivolumab, e de 34,4% (IC95% 27,8 a 40,9) no grupo quimioterapia. A sobrevivência global a 2 anos era de 19,1% (IC95% 13,3 a 25,6) no grupo nivolumab, e de 15,1% (IC95% 10,3 a 20,9) no grupo quimioterapia. A magnitude do efeito foi classificada como marginal tendo em conta o limite superior do intervalo de confiança 95% (0,62 a 0,96) da medida de resultado mais importante (sobrevivência global).

Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão ou na taxa de resposta objetiva.

Em termos de eventos adversos, a quimioterapia esteve associada a maior toxicidade do que nivolumab, embora esta diferença não tenha conduzido a descontinuação de tratamento por eventos adversos. Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 80/209 doentes (38,3%) no grupo nivolumab, e em 147/208 (70,7%) no grupo quimioterapia. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 29/209 doentes (13,9%) no grupo nivolumab, e em 33/208 (15,9%) no grupo quimioterapia.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento nivolumab em monoterapia na indicação de tratamento de com carcinoma de células escamosas do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático após quimioterapia prévia de associação, baseada em fluopirimidina e platina. De notar que a avaliação económica se cingiu a segunda linha de tratamento dado que não foi apresentada evidência para o uso de nivolumab nesta indicação na terceira linha de tratamento (ou subsequentes).

Os comparadores considerados foram quimioterapia (docetaxel/paclitaxel), estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2021).

A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população do estudo ATTRACTION-3 (estudo multicêntrico de fase 3, aleatorizado, aberto) e está conforme a população definida pela avaliação farmacoterapêutica (CE-CATS, 2021).

A perspetiva dos custos adotada no caso de referência é a do Serviço Nacional de Saúde. O horizonte temporal corresponde aproximadamente ao tempo de vida restante dos doentes (10 anos). A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada (partSA), com três estadios de saúde mutuamente exclusivos: sobrevivência Livre de Progressão (PFS), sobrevivência Pósprogressão (PPS) e estágio absorvente “Morte”. Os ciclos no modelo têm uma duração de uma semana e uma correção de meio ciclo foi aplicada.

O efeito terapêutico é modelado através do impacto das diferentes alternativas terapêuticas na sobrevivência global (OS) e sobrevivência livre de progressão (PFS), na duração tratamento, e na taxa de eventos adversos. A principal fonte de dados de efeitos de tratamento relativos para PFS, OS e TTTD para nivolumab vs. quimioterapia com taxanos é o ensaio clínico ATTRACTION-3.

Resultados da avaliação do pressuposto de *proportional hazards* sugerem a sua violação em PFS e OS, pelo que curvas de sobrevivência paramétricas foram ajustadas independentemente para os dados observados dos braços nivolumab e comparador. Modelos paramétricos convencionais (exponencial, Weibull, gama generalizada, gama log-logística, log-normal, Gompertz) e modelos flexíveis com 1 e 2 splines foram ajustados. O processo de escolha dos modelos paramétricos aplicados no caso de referência para parametrizar PFS, OS e TTTD seguiu os procedimentos usuais.

Os modelos paramétricos selecionados em caso base foram: nivolumab/PFS spline 2 nós, nivolumab/OS log-logístico e nivolumab/ TTTD spline 2 nós; quimioterapia/PFS log-logístico; quimioterapia/OS spline 1 nó e quimioterapia/TTTD spline 1 nó. Existindo, no entanto, muita incerteza na extrapolação destas curvas devido a imaturidade dos dados.

O modelo considerou os eventos adversos (EA) de grau 3+ que apresentaram uma incidência superior ou igual a 5%. A incidência e a duração média dos EAs foi obtida com base no ensaio Attraction-3.

A utilidade nos estadios de saúde de pré e pós progressão foi estimada com base em dados de EQ-5D-3L recolhidos no ensaio ATTRACTION-3 e valorizados de acordo com a tarifa portuguesa (Ferreira et al., 2014). Modelos lineares de efeitos mistos foram utilizados para a estimação das utilidades pré e pós-progressão. Estimativas de utilidade por tratamento e condicionais a progressão são utilizados no

modelo. A plausibilidade clínica da manutenção de uma diferença de utilidade (e a sua magnitude) entre tratamentos durante todo o período em pós-progressão é discutível.

As categorias de recursos considerados no modelo são as associadas aos seguintes custos: aquisição e administração dos tratamentos em comparação; monitorização e suporte de doentes; gestão de eventos adversos emergentes com o tratamento; aquisição e administração de tratamentos pós-progressão da doença; e cuidados paliativos.

As fontes de evidência para os custos unitários utilizadas para valorizar os recursos de saúde incluem: o Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde (CAPS), a Portaria n.º 254/2018 e a Base de Dados de Morbilidade Hospitalar (BDMH). As fontes de evidência para as estimativas de recurso de saúde variaram dependendo da categoria de custos. Um painel de peritos foi utilizado para informar o uso de recursos de saúde nas categorias de custos relativas a monitorização e suporte de doentes, gestão de efeitos adversos e cuidados paliativos.

O cálculo dos custos está de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2021) e os RCMs dos medicamentos (posologias, ciclos de tratamento, duração de tratamento). As doses de quimioterapia são dependentes da área de superfície corporal assumida no modelo, pelo que esta informação foi obtida através da população do estudo ATTRACTION-3. As doses do nivolumab e taxanos foram ainda ajustadas para refletir a intensidade de tratamento média no ensaio ATTRACTION-3.

Concluiu-se que o estudo era válido para a tomada de decisão e que o medicamento não era custo-efetivo no contexto português, devendo o seu financiamento ser condicional a uma redução substancial do seu preço. Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos: substancial incerteza relativa à escolha do modelo de extrapolação para OS e PFS do nivolumab e QT e relativa à manutenção de diferenças em utilidade entre tratamentos no estadió de pós-progressão.

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

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab na indicação *“tratamento de doentes adultos com carcinoma de células escamosas do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático após quimioterapia prévia de associação, baseada em fluopirimidina e platina”*.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado marginal de nivolumab em monoterapia em relação a regimes de docetaxel/paclitaxel.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico (ATTRACTION-3), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 419 doentes, com idade igual ou superior a 20 anos, com cancro do esófago não ressecável, de histologia escamosa ou adeno-escamosa, que eram intolerantes ou refratários a quimioterapia prévia de associação baseada em fluopirimidina e platina, que foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem nivolumab na dose de 240 mg cada duas semanas (n= 171) ou quimioterapia à escolha do investigador (n= 158) que incluiu paclitaxel em ciclos de 8 semanas (na dose 100 mg/m² uma vez por semana durante 6 semanas seguido de duas semanas sem tratamento) ou docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas, mostrou um aumento da sobrevivência global com nivolumab: a mediana do tempo de sobrevivência global foi de 10,9 meses (IC95% 9,2 a 13,3) no grupo nivolumab e 8,4 meses (IC95% 7,2 a 9,9) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,77; IC95% 0,62 a 0,96; p= 0,0189).
- No estudo ATTRACTION-3, a quimioterapia (docetaxel/paclitaxel) esteve associada a maior toxicidade do que nivolumab em monoterapia, embora esta diferença não tenha reflexo na descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Opdivo (Nivolumab)

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

12.1 Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Nivolumab). INFARMED IP. 27 de Agosto de 2021

12.2 Clinical Study Report. A multicenter, tandomized, open-label study in patients with esophageal cancer refractory or intolerant to combination therapy with fluoropyrimidine- and platinum-based drugs. Study protocol number ONO-4538-24/BMS CA209473. Version 5.0. 12 March 2019

12.3 Clinical Study Report. A multicenter, double-blind, randomized study in patients with unresectable advanced or recurrent gastric cancer. Study protocol number ONO-4538-12. Version 2.0. 16 Dec 2016 (corrected version: 6 June 2017)