

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

OPDIVO (NIVOLUMAB)

Em associação com o ipilimumab para tratamento em primeira linha do mesotelioma pleural maligno não ressecável, em adultos

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):

Opdivo - 4 Unidades, Concentrado para solução para perfusão, 10 mg/ml, registo n.º 5655865

Opdivo - 10 Unidades, Concentrado para solução para perfusão, 10 mg/ml, registo n.º 5655873

Titular da AIM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: OPDIVO em associação com ipilimumab é indicado para o tratamento em primeira linha do mesotelioma pleural maligno não ressecável, em adultos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Opdivo (Nivolumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento em primeira linha do mesotelioma pleural maligno não ressecável, em adultos, em associação com ipilimumab.

Face ao comparador platina + pemetrexedo, existe sugestão de que nivolumab em combinação com ipilimumab apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável no tratamento em primeira linha do mesotelioma pleural maligno não ressecável, em adultos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Opdivo (nivolumab), e com base nos resultados de custo-efetividade incremental e na análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos

face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Anteriormente considerado raro, o mesotelioma pleural maligno (MPM) é um tumor altamente agressivo que se tornou uma questão muito importante nos últimos anos. A Exposição ao amianto é o principal fator envolvido na patogénese, o que pode explicar o aumento da incidência de MPM desde 1960. Apesar da proibição do uso de amianto na Europa em 2005, como na maioria dos outros países desenvolvidos, as projeções epidemiológicas estimam que a incidência de MPM ainda está aumentando e atingirá o pico dentro nos próximos 10 anos. Além disso, alguns países ainda produzem grandes quantidades de amianto, com os "cinco primeiros" incluindo a Rússia (que é de longe o maior produtor), China, Cazaquistão, Brasil e Canadá. A evolução do tratamento do mesotelioma irressecável tem sido lenta. O MPM continuará a ser um grande problema de saúde pública por muitos anos. A raridade da doença dificulta a realização e compromete os resultados dos ensaios clínicos, pelo que as opções terapêuticas aprovadas são escassas.

O diagnóstico de MPM é difícil porque a doença pode ocorrer até 30-40 anos após a exposição ao amianto, e o diagnóstico diferencial na biópsia pleural entre MPM e doença benigna pleural ou metástase de adenocarcinoma pode ser difícil em alguns casos, mesmo com o uso da imunohistoquímica.

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

Opdivo (Nivolumab)

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. 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. Em modelos de ratinhos singeneicos, o bloqueio da atividade PD-1 resultou numa diminuição do crescimento do tumor.

O antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA4) é um regulador chave da atividade das células T. O ipilimumab é um inibidor do ponto de controlo imunológico CTLA4 que bloqueia os sinais inibitórios das células T induzidos por via do CTLA4, aumentando o número de células T efetoras reativas que se mobilizam para criar um ataque imunológico direto das células T contra as células tumorais. O bloqueio de CTLA4 pode também reduzir a função reguladora da célula T, o que pode contribuir para uma resposta imunológica antitumoral.

Ipilimumab pode reduzir seletivamente as células T reguladoras no local do tumor, levando a um aumento do rácio células T efetoras intratumorais/ células T reguladoras, o que conduz à morte das células tumorais.

A associação de nivolumab (anti-PD1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) mediou resultados de inibição na melhoria das respostas antitumorais no melanoma metastático. Em modelos tumorais de ratinhos singeneicos, o bloqueio duplo de PD-1 e CTLA-4 resultou em atividade antitumoral sinérgica.

Em doentes com bom *performance status* (PS) com mesotelioma irresssecável, a realização de cisplatina e pemetrexedo a cada 3 semanas ficou estabelecida como tratamento padrão, mantendo-se assim até à atualidade, em todas as recomendações internacionais. Em doentes que possam não tolerar a cisplatina é apropriada a realização de carboplatina.

Não há recomendações específicas, nem evidência suficiente, para o tratamento dos doentes que apresentam progressão. Com base na experiência prévia com gemcitabina este é o fármaco utilizados neste contexto. Se não tiver sido usado em 1.ª linha, o pemetrexedo poderá ser uma opção possível.

Adequação das apresentações à posologia

Não aplicável.

Horizonte temporal

O período de tempo mínimo para duração da terapêutica e avaliação das suas consequências (benefícios e riscos) não deve ser inferior a 12 meses, com uma análise posterior aos 2 e aos 5 anos.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento

O mesotelioma pleural maligno (MPM) é a forma mais comum de mesotelioma, representado 70-80% do número total de casos. A etiopatogenia desta neoplasia está intimamente relacionada com a exposição ao amianto (maioritariamente laboral/ocupacional), sendo responsável por 80% dos casos.

De acordo com os dados mais recentes disponibilizados pelo Registo Oncológico nacional (RON), foram registados, em Portugal Continental e na Região Autónoma da Madeira, 73 novos casos de mesotelioma em 2018, o equivalente a uma taxa bruta de incidência de 0,73/100.000 habitantes, afetando predominantemente o sexo masculino (74%) e as faixas etárias a partir dos 65 anos (82%). Com base na fonte internacional Globocan, em 2020, foram diagnosticados em Portugal 73 novos casos de mesotelioma, um valor coincidente com o reportado pelo RON para 2018. Relativamente ao MPM em particular, o estudo clínico-epidemiológico apresentado nas XXIII Jornadas ROR-Sul identificou, ao longo de um período de 10 anos, 223 casos, que representaram no mínimo 86% do total de casos de mesotelioma diagnosticados na região Sul de Portugal. Este estudo reportou ainda uma sobrevivência global a 1, 3 e 5 anos dos 223 doentes diagnosticados de 42,7%, 2,3% e 1,8%, respetivamente, confirmando assim o prognóstico desfavorável característico desta patologia. Quanto à mortalidade, a aplicação online da DGS Mortalidade em Portugal indica que ocorreram, em 2018, 27 óbitos por mesotelioma pleural. Adicionalmente, registaram-se nesse ano 32 óbitos por mesotelioma não especificado (a maioria provavelmente pleural).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab em associação com o ipilimumab para tratamento em primeira linha do mesotelioma pleural maligno não ressecável, em adultos.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de nivolumab em combinação com ipilimumab.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com mesotelioma pleural maligno não ressecável, não previamente tratados	Nivolumab + ipilimumab	Pemetrexedo + platina

Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Nivolumab na dose de 360 mg administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas em associação com 1 mg/kg de ipilimumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas. O tratamento é recomendado até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses em doentes sem progressão da doença.
	Medicamento comparador	Cisplatina (75 mg/m ²) ou carboplatina (área sob a curva: 5 mg/ml/min) + pemetrexedo (500 mg/m ²) a cada 3 semanas, por um máximo de 6 ciclos de tratamento.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de Resposta	5	Importante
Duração da resposta	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos grau 3 ou 4	7	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu um único estudo (CA209743 – CheckMate 743).

O estudo CheckMate 743, foi um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 103 centros de 21 países, que incluiu doentes adultos com mesotelioma pleural maligno não previamente tratado, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem nivolumab na dose de 3 mg/Kg IV a cada duas semanas em combinação com ipilimumab na dose de 1 mg/Kg IV cada 6 semanas (n= 303), até um prazo máximo de 2 anos, ou quimioterapia à base de platina (cisplatina 75 mg/m² IV ou carboplatina área sob a curva 5 mg/mL por minuto IV) e pemetrexedo na dose de 500 mg/m² IV (n= 302), a cada 3 semanas durante 6 ciclos, e avaliou a sobrevivência global.

Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos avaliados

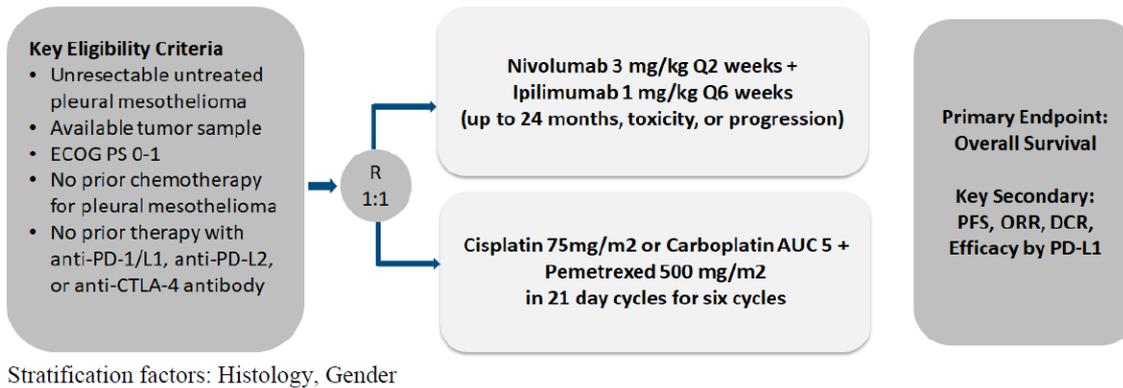
Estudo CHECKMATE 743 (CA209743)

Desenho de estudo

O estudo CheckMate 743, foi um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 103 centros de 21 países, que incluiu doentes adultos com mesotelioma pleural maligno não previamente tratado, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem nivolumab na dose de 3 mg/Kg IV a cada duas semanas em combinação com ipilimumab na dose de 1 mg/Kg IV cada 6 semanas (n= 303), até um prazo máximo de 2 anos, ou quimioterapia à base de platina (cisplatina 75 mg/m² IV ou carboplatina área sob a curva 5 mg/mL por minuto IV) e pemetrexedo na dose de 500 mg/m² IV (n= 302), a cada 3 semanas durante 6 ciclos, e avaliou a sobrevivência global.

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (*screening*) com 28 dias de duração, fase de tratamento, e fase de seguimento. O desenho do estudo CheckMate 743 está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo CheckMate 731*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com mesotelioma pleural maligno não previamente tratado, não suscetível de tratamento curativo (cirurgia com ou sem quimioterapia), e com um estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. A irressecabilidade da doença foi determinada pelo investigador usando os critérios da prática local. Qualquer radioterapia paliativa prévia tinha de ter tido lugar há pelo menos 2 semanas e não apresentarem sinais de toxicidade residual.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar doença mensurável pelo RECIST modificado para mesotelioma pleural, e terem amostras tumorais que permitissem a realização de teste PD-L1.

Foram excluídos os doentes com metástases cerebrais (a menos que ressecadas e tratadas com radioterapia estereotáctica e assintomáticas, e sem qualquer evolução nos últimos 3 meses), com doenças auto-imunes, ou com tratamentos prévios da via do checkpoint.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, na proporção de 1:1, para receberem nivolumab em combinação com ipilimumab (n= 303), ou quimioterapia à base de platina e pemetrexedo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo teve um desenho aberto, sem ocultação a doentes, investigadores/restante

peçoal de estudo, ou promotor. A aleatorização foi estratificada por sexo e histologia (epitelióide vs não-epitelióide)

Procedimentos

Os doentes receberam nivolumab na dose de 3 mg/Kg IV a cada duas semanas em combinação com ipilimumab na dose de 1 mg/Kg IV cada 6 semanas (n= 303), até um prazo máximo de 2 anos, ou quimioterapia à base de platina (cisplatina 75 mg/m² IV ou carboplatina área sob a curva 5 mg/mL por minuto IV) e pemetrexedo na dose de 500 mg/m² IV (n= 302), a cada 3 semanas durante 6 ciclos. O tratamento foi continuado até à progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou durante 2 anos para a imunoterapia.

O nivolumab foi sempre administrado em primeiro lugar, em perfusão endovenosa ao longo de 30 minutos. O ipilimumab era depois administrado após um intervalo livre de 30 minutos, também em perfusão endovenosa ao longo de 30 minutos. O tratamento com nivolumab em combinação com ipilimumab podia ser continuado para além da progressão se, na opinião do investigador, o doente apresentava benefício do tratamento.

Foram permitidas reduções de dose para a quimioterapia, mas não para o nivolumab ou ipilimumab. O uso concomitante de corticoides foi permitido. Os doentes podiam receber tratamento subsequente ao critério do investigador após descontinuação do tratamento de estudo.

Foram realizadas avaliação tumoral 6 semanas após início de tratamento e depois a cada 6 semanas durante os primeiros 12 meses. Após os primeiros 12 meses, as avaliações tumorais eram realizadas a cada 12 semanas até à progressão da doença. A progressão radiológica era inicialmente avaliada pelo investigador e depois confirmada por revisão centralizada ocultada. Apenas foram consideradas para efeitos de interrupção do tratamento as progressões da doença confirmadas por revisão centralizada.

Medidas de resultado

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

As medidas de resultado secundárias foram a sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, tempo até à resposta, duração da resposta, e taxa de controlo da doença. A sobrevivência livre de progressão foi definida pelo tempo desde a aleatorização até à data da primeira progressão tumoral documentada ou morte de qualquer causa. Os doentes que receberam tratamento subsequente sem progressão documentada, foram considerados com progressão na data da morte, ou foram censurados na data da última avaliação tumoral antes do início do tratamento subsequente. Uma versão mais conservadora seria considerar que estes doentes progrediram.

Emendas ao protocolo

O estudo teve 2 Emendas ao protocolo: 13 de Outubro de 2017 (Emenda 1), e 25 de Abril de 2019 (Emenda 2).

A Emenda 2 foi a que incluiu alterações mais relevantes, em que a sobrevivência livre de progressão passou de medida de resultado primário (juntamente com a sobrevivência global), para medida de resultado secundária, e foi removida a sequência hierarquizada de testes para avaliar as medidas de resultado secundárias. Esta alteração transformou as medidas de resultado secundárias em medidas exploratórias, e permitiu alocar mais alfa à medida de resultado primária. Foram também atualizados os pressupostos estatísticos para a análise primária, à luz de dados emergentes de estudos externos.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar.

O estudo foi desenhado para mostrar superioridade de nivolumab em combinação com ipilimumab em relação ao comparador, na medida de resultado primária.

Estimou-se que seria necessário incluir 600 doentes e 473 mortes, num relação de 1:1, para detetar uma razão de riscos na sobrevivência global de 0,72 na população ITT, com um poder de 90%, a um nível de significância de 0,05 (bilateral). Estava planeado fazer uma análise interina quando tivessem ocorrido 85% das mortes planeados (~403 mortes).

Opdivo (Nivolumab)

Na altura da análise interina, quando tinham morrido 419 doentes (89% dos eventos previstos), o limiar para declarar superioridade em relação à mortalidade global, era 0,0345, baseado na função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com limiares de O'Brien-Fleming. Nenhuma das medidas de resultado secundárias foram incluídas no procedimento de testes.

As análises foram estratificadas por sexo e histologia, usando o modelo de regressão de Cox.

Resultados

O estudo teve início a 29 de Novembro de 2016, sendo a data de corte de 3 de Abril de 2020. O estudo reporta a análise interina, com um tempo mediano de seguimento de 17,4 meses no grupo nivolumab, e de 13,3 meses no grupo quimioterapia, quando tinham ocorrido 419 eventos sobrevivência global (200 eventos no grupo nivolumab e 219 eventos no grupo quimioterapia).

Fluxo de doentes

O estudo CheckMate 743 (CA209743) incluiu 605 doentes com mesotelioma pleural maligno não previamente tratado, dos quais 303 alocados a nivolumab mais ipilimumab, e 302 alocados a quimioterapia. Três doentes (1,0%) no grupo nivolumab, e 18 doentes (6,0%) no grupo quimioterapia não receberam o tratamento de estudo. Na altura do corte, 295 doentes (98,3%) no grupo nivolumab, e 284 doentes (100%) no grupo quimioterapia tinham descontinuado o tratamento. Os principais motivos da descontinuação de tratamento, nos grupos nivolumab e quimioterapia foram, respetivamente: progressão da doença 60,7% vs 15,5%; toxicidade 19,7% vs 8,5%; motivo não reportado 1,3% vs 66,5%. Na data de corte, continuavam no estudo 87% dos doentes no grupo nivolumab, e 93,3% no grupo quimioterapia.

Estes dados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Fluxo de doentes

Status (%)	Nivo+Ipi	Chemo	Total
RANDOMIZED	303	302	605
TREATED	300 (99.0)	284 (94.0)	584 (96.5)
NOT TREATED	3 (1.0)	18 (6.0)	21 (3.5)
REASON FOR NOT TREATED			
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	3 (1.0)	3 (0.5)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (0.3)	11 (3.6)	12 (2.0)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
NOT REPORTED	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Status (%)	Nivo+Ipi N = 300	Chemo N = 284	Total N = 584
CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	5 (1.7)	0	5 (0.9)
NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	295 (98.3)	284 (100.0)	579 (99.1)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD			
DISEASE PROGRESSION	182 (60.7)	44 (15.5)	226 (38.7)
STUDY DRUG TOXICITY	59 (19.7)	24 (8.5)	83 (14.2)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	12 (4.0)	9 (3.2)	21 (3.6)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	4 (1.3)	10 (3.5)	14 (2.4)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	6 (2.0)	3 (1.1)	9 (1.5)
LOST TO FOLLOW-UP	0	1 (0.4)	1 (0.2)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	10 (3.3)	2 (0.7)	12 (2.1)
POOR/NON-COMPLIANCE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	4 (1.3)	0	4 (0.7)
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	2 (0.7)	0	2 (0.3)
OTHER	11 (3.7)	2 (0.7)	13 (2.2)
NOT REPORTED [A]	4 (1.3)	189 (66.5)	193 (33.0)
CONTINUING IN THE STUDY	261 (87.0)	265 (93.3)	526 (90.1)
NOT CONTINUING IN THE STUDY	39 (13.0)	19 (6.7)	58 (9.9)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE STUDY			
DEATH	24 (8.0)	10 (3.5)	34 (5.8)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	11 (3.7)	6 (2.1)	17 (2.9)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
OTHER	3 (1.0)	1 (0.4)	4 (0.7)

Percentages based on subjects entering period.

[A] Includes subjects who achieved max duration of therapy per protocol, i.e: Chemo: 6 cycles, Nivo+Ipi: 2 years

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 68,2 anos, 22,8% eram do sexo feminino, 85,3% de raça branca e 10,7% de raça negra. Mais doentes no grupo nivolumab apresentavam mais de 65 anos (76,6% vs 68,2%).

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Características demográficas dos doentes

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302	Total N = 605
AGE (YEARS)			
N	303	302	605
MEAN	68.7	67.8	68.2
MEDIAN	69.0	69.0	69.0
MIN , MAX	32 , 85	25 , 89	25 , 89
Q1 , Q3	65.0 , 75.0	62.0 , 75.0	64.0 , 75.0
SD	8.5	9.7	9.1
AGE (%)			
< 65	71 (23.4)	96 (31.8)	167 (27.6)
>= 65	232 (76.6)	206 (68.2)	438 (72.4)
>= 65 AND < 75	154 (50.8)	127 (42.1)	281 (46.4)
>= 75 AND < 85	75 (24.8)	76 (25.2)	151 (25.0)
>= 85	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
SEX (%)			
MALE	234 (77.2)	233 (77.2)	467 (77.2)
FEMALE	69 (22.8)	69 (22.8)	138 (22.8)
RACE (%)			
WHITE	266 (87.8)	250 (82.8)	516 (85.3)
ASIAN	26 (8.6)	39 (12.9)	65 (10.7)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	2 (0.7)	4 (1.3)	6 (1.0)
OTHER	9 (3.0)	9 (3.0)	18 (3.0)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	19 (6.3)	19 (6.3)	38 (6.3)
NOT HISPANIC OR LATINO	122 (40.3)	136 (45.0)	258 (42.6)
NOT REPORTED	162 (53.5)	147 (48.7)	309 (51.1)
COUNTRY BY GEOGRAPHIC REGION (%)			
NORTH AMERICA	32 (10.6)	27 (8.9)	59 (9.8)
EUROPE	177 (58.4)	175 (57.9)	352 (58.2)
ASIA	26 (8.6)	39 (12.9)	65 (10.7)
ROW	68 (22.4)	61 (20.2)	129 (21.3)

Abbreviations: ROW = rest of world, US = United States

Fonte: Extraído de referência 2

Do total 97% dos doentes apresentavam um diagnóstico de mesotelioma pleural maligno há menos de 1 ano, 51,1% estavam em estadio IV e 34,5% em estadio 3, 59,8% apresentavam um estado funcional ECOG de 1, e 75,4% apresentavam uma histologia epiteloide, sem diferenças entre grupos de tratamento.

Estes dados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Características clínicas dos doentes

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302	Total N = 605
DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY			
STAGE I	12 (4.0)	20 (6.6)	32 (5.3)
STAGE II	23 (7.6)	22 (7.3)	45 (7.4)
STAGE III	103 (34.0)	106 (35.1)	209 (34.5)
STAGE IV	160 (52.8)	149 (49.3)	309 (51.1)
NOT REPORTED	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.7)
ECOG PERFORMANCE STATUS			
0	114 (37.6)	128 (42.4)	242 (40.0)
1	189 (62.4)	173 (57.3)	362 (59.8)
2	0	1 (0.3)	1 (0.2)
TUMOR HISTOLOGY			
EPITHELIOID	229 (75.6)	227 (75.2)	456 (75.4)
NON-EPITHELIOID	74 (24.4)	75 (24.8)	149 (24.6)
SMOKING STATUS			
NEVER	127 (41.9)	122 (40.4)	249 (41.2)
FORMER	155 (51.2)	163 (54.0)	318 (52.6)
CURRENT	18 (5.9)	8 (2.6)	26 (4.3)
UNKNOWN	3 (1.0)	9 (3.0)	12 (2.0)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION (YEARS)			
N	303	302	605
MEDIAN	0.15	0.15	0.15
MIN - MAX	0.0 - 4.8	0.0 - 7.5	0.0 - 7.5
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION (%)			
< 1 YEAR	296 (97.7)	291 (96.4)	587 (97.0)
>= 1 YEAR	7 (2.3)	11 (3.6)	18 (3.0)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PD-L1 = programmed death ligand 1

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 0,5% dos doentes não tinham informação sobre a expressão PD-L1 do tumor, e 77,0% tinham expressão de PD-L1 superior a 1,0% (nivolumab 80,3%; quimioterapia 73,7%).

Tinham sido submetidos a cirurgia prévia 52,7% dos doentes, e a radioterapia 9,4% dos doentes, sem diferenças entre grupos de tratamento.

Receberam tratamento sistémico subsequente, 44,2% dos doentes no grupo nivolumab, e 40,7% dos doentes no grupo quimioterapia.

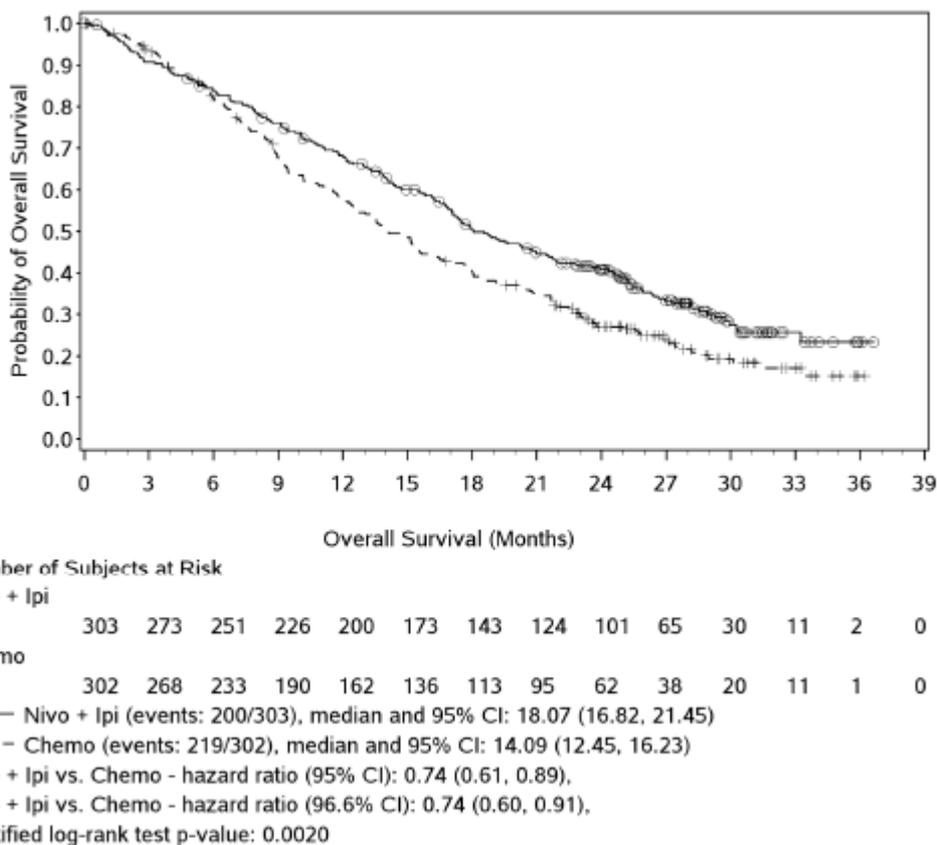
Eficácia

Sobrevivência global

Na população ITT, na análise interina, tinham ocorrido mortes em 200 de 303 doentes (66,0%) no grupo nivolumab, e em 219 de 302 doentes (72,5%) no grupo quimioterapia. O tempo mediano de sobrevivência global era de 18,1 meses (IC95% 16,8 a 21,5) no grupo nivolumab, e de 14,1 meses (IC95% 12,5 a 16,2) no grupo quimioterapia, uma diferença de 4 meses (razão de riscos 0,74; IC95% 0,61 a 0,89; $p=0,0020$), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,0345).

Estes dados são apresentados na Figura 2.

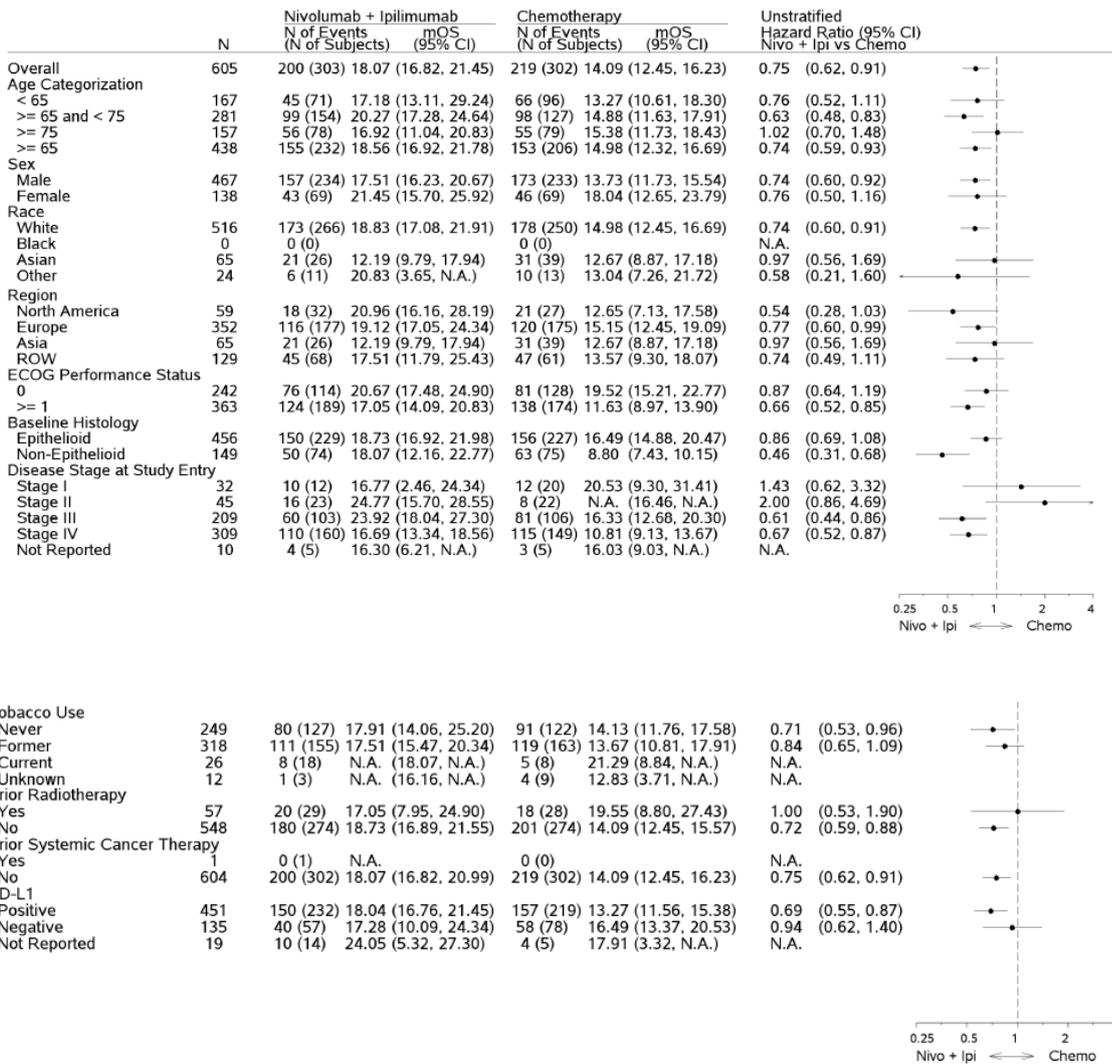
Figura 2: sobrevivência livre de progressão



Fonte: Extraído de referência 2

Na Figura 3 apresenta-se o efeito do tratamento na sobrevivência global em subgrupos pré-especificados e, nomeadamente, em função da histologia e do estadiu da doença. Embora o grupo com histologia epitelióide fosse o mais numeroso, a diferença do efeito entre grupos de tratamento não atingiu significado estatístico.

Figura 3: sobrevivência global em subgrupos pré-especificados



Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, na análise interina, o tempo mediano de sobrevivência livre de progressão era de 6,8 meses (IC95% 5,6 a 7,4) no grupo nivolumab, e de 7,2 meses (IC95% 6,9 a 8,1) no grupo quimioterapia (razão de riscos 1,00; IC95% 0,82 a 1,21).

Taxa de resposta objetiva

Apresentaram resposta objetiva 120/303 doentes (39,6%; IC95% 34,1 a 45,4) no grupo nivolumab, e 129/302 doentes (42,7%; IC95% 37,1 a 48,5) no grupo quimioterapia.

Observou-se uma resposta completa em 5/303 doentes (1,7%) no grupo nivolumab, e em 0/302 doentes (0%) no grupo quimioterapia.

Tempo até à resposta (TTR)

O tempo mediano até à resposta foi de 2,7 meses no grupo nivolumab, e de 2,5 meses no grupo quimioterapia.

Duração da resposta

A duração da resposta foi de 11,0 meses (IC95% 8,1 a 16,5) no grupo nivolumab, e de 6,7 meses (IC95% 5,3 a 7,1).

Taxa de controlo da doença

A taxa de controlo da doença foi de 76,6% (IC95% 71,4 a 81,2) no grupo nivolumab, e de 85,1% (IC95% 80,6 a 88,9) no grupo quimioterapia.

Qualidade de vida

Foram usados os questionários EQ-5D-3L UI, EQ-5D-3L VAS, e escalas LCSS-Meso. Os resultados são apenas apresentados sob a forma de resumo pelo que não tendo sido possível avaliar estas análises, não serão aqui descritas.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 299/300 doentes (99,7%) no grupo nivolumab, e em 277/284 doentes (97,5%) no grupo quimioterapia.

Observaram-se eventos adversos graves em 164/300 doentes (54,7%) no grupo nivolumab, e em 72/284 doentes (25,4%) no grupo quimioterapia.

Observaram-se eventos adversos de grau 3-4 em 103/300 doentes (34,3%) no grupo nivolumab, e em 54/284 doentes (19,0%) no grupo quimioterapia.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 88/300 doentes (29,3%) no grupo nivolumab, e 58/284 doentes (20,4%) no grupo quimioterapia.

Eventos adversos de grau 3-4 mais frequentes, em que se observaram diferenças entre grupos de tratamento entre o grupo nivolumab e o grupo quimioterapia, foram diarreia/colite (4,0% vs 0,4%), hepatite (4,7% vs 0%), pneumonite (2,0% vs 0%), rash (2,7% vs 0%), e nefrite/disfunção renal (1,7% vs 0%),

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: eventos adversos mais frequentes

Safety Parameters	No. of Subjects (%)			
	Nivo + Ipi (N = 300)		Chemotherapy (N = 284)	
	Adverse Event Grades			
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
All-causality IMAEs within 100 days of last dose				
Treated with Immune Modulating Medication				
Diarrhea/Colitis	26 (8.7)	12 (4.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hepatitis	18 (6.0)	14 (4.7)	0	0
Pneumonitis	20 (6.7)	6 (2.0)	0	0
Nephritis/Renal Dysfunction	8 (2.7)	5 (1.7)	0	0
Rash	39 (13.0)	8 (2.7)	3 (1.1)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	5 (1.7)	1 (0.3)	0	0
All-causality Endocrine IMAEs within 100 days of last dose				
With or Without Immune Modulating Medication				
Adrenal Insufficiency	7 (2.3)	2 (0.7)	0	0
Hypophysitis	12 (4.0)	3 (1.0)	0	0
Hypothyroidism/Thyroiditis	35 (11.7)	0	1 (0.4)	0
Hyperthyroidism	11 (3.7)	0	1 (0.4)	0
Diabetes Mellitus	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
All-causality OESIs within 100 days of last dose				
With or Without Immune Modulating Medication				
Pancreatitis	4 (1.3)	1 (0.3)	0	0
Encephalitis	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
Myositis	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Myasthenic Syndrome	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Demyelination	0	0	0	0
Guillain-Barré Syndrome	0	0	0	0
Uveitis	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
Myocarditis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Rhabdomyolysis	0	0	0	0
Graft Versus Host Disease	0	0	0	0

Fonte: Extraído de referência 2

Tiveram morte relacionada com toxicidade 3/300 doentes (1,0%) no grupo nivolumab, e 1/284 doentes (0,4%) no grupo quimioterapia. As causas de morte foram, no grupo nivolumab, pneumonite, complicações neurológicas, e insuficiência cardíaca aguda e, no grupo quimioterapia, mielossupressão e sépsis a Salmonella.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de nivolumab em combinação com ipilimumab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, nivolumab em combinação com ipilimumab mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia (platina mais pemetrexedo) em termos de sobrevivência global, não tendo demonstrado benefício adicional em termos de sobrevivência livre de progressão, qualidade de vida, taxa de resposta, ou duração da resposta. Nivolumab em combinação com ipilimumab esteve associado a maior toxicidade do que platina mais pemetrexedo.

Em relação à sobrevivência global, na análise interina, tinham ocorrido mortes em 200 de 303 doentes (66,0%) no grupo nivolumab, e em 219 de 302 doentes (72,5%) no grupo quimioterapia. O tempo mediano de sobrevivência global era de 18,1 meses (IC95% 16,8 a 21,5) no grupo nivolumab, e de 14,1 meses (IC95% 12,5 a 16,2) no grupo quimioterapia, uma diferença de 4 meses (razão de riscos 0,74; IC95% 0,61 a 0,89; $p=0,0020$), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,0345).

Observaram-se eventos adversos graves em 164/300 doentes (54,7%) no grupo nivolumab, e em 72/284 doentes (25,4%) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos adversos de grau 3-4 em 103/300 doentes (34,3%) no grupo nivolumab, e em 54/284 doentes (19,0%) no grupo quimioterapia. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 88/300 doentes (29,3%) no grupo nivolumab, e 58/284 doentes (20,4%) no grupo quimioterapia. Tiveram morte relacionada com toxicidade 3/300 doentes (1,0%) no grupo nivolumab, e 1/284 doentes (0,4%) no grupo quimioterapia. As causas de morte foram, no grupo nivolumab, pneumonite, complicações neurológicas, e insuficiência cardíaca aguda e, no grupo quimioterapia, mielossupressão e sépsis a *Salmonella*.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado (Tabela 8).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada, e que o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 8 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência Global	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não	Sim	Sim	NA	baixa	1
Sobrevivência Livre de Progressão	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não	Sim	Sim	NA	baixa	1
Taxa de Resposta completa	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não	Sim	Sim	NA	baixa	1
Duração de resposta	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não	Sim	Sim	NA		1
Tempo até à resposta	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não	Sim	Sim	NA		1
Qualidade de vida	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados			0
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não	Sim	Sim	NA	baixa	1
Eventos adversos grau 3 ou 4	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não	Sim	Sim	NA	baixa	1
Descontinuação de tratamento por toxicidade	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não	Sim	Sim	NA	baixa	1
Mortalidade associada ao fármaco	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não	Sim	Sim	NA	baixa	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* O facto de, no grupo controlo, haver um número elevado de doentes que não receberam o tratamento ou com descontinuações de tratamento por decisão do investigador não motivado por progressão da doença ou eventos adversos, num estudo com um desenho aberto, levanta a possibilidade de um viés sistemático a favor do grupo controlo.

** Interrupção precoce por benefício. Pode ter sobrestimado os resultados

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab em associação com o ipilimumab para tratamento em primeira linha do mesotelioma pleural maligno não ressecável, em adultos.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de nivolumab em combinação com ipilimumab, numa única população (doentes adultos com mesotelioma pleural maligno não ressecável, não previamente tratados), em que a intervenção era nivolumab em combinação com ipilimumab, e o comparador era platina (cisplatina ou carboplatina) mais pemetrexedo.

O TAIM submeteu um único estudo (CA209743 – CheckMate 743). O estudo CheckMate 743, foi um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 103 centros de 21 países, que incluiu doentes adultos com mesotelioma pleural maligno não previamente tratado, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem nivolumab na dose de 3 mg/Kg IV a cada duas semanas em combinação com ipilimumab na dose de 1 mg/Kg IV cada 6 semanas (n= 303), até um prazo máximo de 2 anos, ou quimioterapia à base de platina (cisplatina 75 mg/m² IV ou carboplatina área sob a curva 5 mg/mL por minuto IV) e pemetrexedo na dose de 500 mg/m² IV (n= 302), a cada 3 semanas durante 6 ciclos, e avaliou a sobrevivência global. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com mesotelioma pleural maligno não previamente tratado, não suscetível de tratamento curativo (cirurgia com ou sem quimioterapia), e com um estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. A irressecabilidade da doença foi determinada pelo investigador usando os critérios da prática local. Qualquer radioterapia paliativa prévia tinha de ter tido lugar há pelo menos 2 semanas e não apresentarem sinais de toxicidade residual. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar doença mensurável pelo RECIST modificado para mesotelioma pleural, e terem amostras tumorais que permitissem a realização de teste PD-L1. Foram excluídos os doentes com metástases cerebrais (a menos que ressecadas e tratadas com radioterapia estereotática e assintomáticas, e sem qualquer evolução nos últimos 3 meses), com doenças auto-imunes, ou com tratamentos prévios da via do checkpoint.

Na sequência da Emenda 2 ao Protocolo, que teve lugar a 25 de Abril de 2019, a sobrevivência livre de progressão passou de medida de resultado primário (juntamente com a sobrevivência global), para

medida de resultado secundária, e foi removida a sequência hierarquizada de testes para avaliar as medidas de resultado secundárias. Esta alteração transformou as medidas de resultado secundárias em medidas exploratórias, e permitiu alocar mais alfa à medida de resultado primária. Assim, nenhuma das medidas de resultado secundárias foram incluídas no procedimento de testes. Esta questão foi discutida, manifestando-se preocupação com a possibilidade de esta alteração ter sido decidida na sequência de inspeção de dados.

Estava planeado fazer uma análise interina de eficácia quando tivessem ocorrido 85% das mortes planeadas (~403 mortes). Na altura da análise interina, quando tinham morrido 419 doentes (89% dos eventos previstos), o limiar para declarar superioridade em relação à mortalidade global era 0,0345 baseado na função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com limiares de O'Brien-Fleming, este limiar tinha sido atingido. Assim, a análise interina passou a ser a análise final.

À data da análise interina, em termos de eficácia comparativa, nivolumab em combinação com ipilimumab mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia (platina mais pemetrexedo) em termos de sobrevivência global, não tendo demonstrado benefício adicional em termos de sobrevivência livre de progressão, qualidade de vida, taxa de resposta, ou duração da resposta. Nivolumab em combinação com ipilimumab esteve associado a maior toxicidade do que platina mais pemetrexedo. Em relação à sobrevivência global, na análise interina, tinham ocorrido mortes em 200 de 303 doentes (66,0%) no grupo nivolumab, e em 219 de 302 doentes (72,5%) no grupo quimioterapia. O tempo mediano de sobrevivência global era de 18,1 meses (IC95% 16,8 a 21,5) no grupo nivolumab, e de 14,1 meses (IC95% 12,5 a 16,2) no grupo quimioterapia, uma diferença de 4 meses (razão de riscos 0,74; IC95% 0,61 a 0,89; $p= 0,0020$), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,0345). Observaram-se eventos adversos graves em 164/300 doentes (54,7%) no grupo nivolumab, e em 72/284 doentes (25,4%) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos adversos de grau 3-4 em 103/300 doentes (34,3%) no grupo nivolumab, e em 54/284 doentes (19,0%) no grupo quimioterapia. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 88/300 doentes (29,3%) no grupo nivolumab, e 58/284 doentes (20,4%) no grupo quimioterapia. Tiveram morte relacionada com toxicidade 3/300 doentes (1,0%) no grupo nivolumab, e 1/284 doentes (0,4%) no grupo quimioterapia. As causas de morte foram, no grupo nivolumab, pneumonite, complicações neurológicas, e insuficiência cardíaca aguda e, no grupo quimioterapia, mielossupressão e sépsis a Salmonella.

O estudo CheckMate 743 (CA209743) incluiu 605 doentes com mesotelioma pleural maligno não previamente tratado, dos quais 303 alocados a nivolumab mais ipilimumab, e 302 alocados a quimioterapia. Na altura do corte, 295 doentes (98,3%) no grupo nivolumab, e 284 doentes (100%) no grupo quimioterapia tinham descontinuado o tratamento. Os principais motivos da descontinuação de tratamento, nos grupos nivolumab e quimioterapia foram, respetivamente: progressão da doença 60,7% vs 15,5%; toxicidade 19,7% vs 8,5%; motivo não reportado 1,3% vs 66,5%. O facto de haver um número tão elevado de descontinuações de tratamento no grupo quimioterapia por decisão do investigador, não motivado por progressão da doença ou eventos adversos, num estudo com um desenho aberto, levanta a possibilidade de existência de um viés sistemático, a favor do grupo nivolumab. No mesmo sentido, salienta-se que apenas 3 doentes (1,0%) no grupo nivolumab não receberam o tratamento de estudo, enquanto no grupo quimioterapia não receberam o tratamento de estudo 18 doentes (6,0%).

O estudo foi interrompido precocemente por benefício. Como consequência, é possível que este facto tenha sobrestimado os resultados. Por este motivo, não foi possível classificar a magnitude do efeito do tratamento.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab em associação com o ipilimumab para tratamento em primeira linha do mesotelioma pleural maligno não ressecável, em adultos.

Concluiu-se que existe sugestão de que nivolumab em combinação com ipilimumab apresenta benefício adicional não quantificável em relação a platina mais pemetrexedo.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- ✓ Um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 103 centros de 21 países, que incluiu doentes adultos com mesotelioma pleural maligno não previamente tratado, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem nivolumab na dose de 3 mg/Kg IV a cada duas semanas em combinação com ipilimumab na dose de 1 mg/Kg IV cada 6 semanas (n= 303), até um prazo máximo de 2 anos, ou quimioterapia à base de platina (cisplatina 75 mg/m² IV ou carboplatina área sob a curva 5 mg/mL por minuto IV) e

pemetrexedo na dose de 500 mg/m² IV (n= 302), a cada 3 semanas durante 6 ciclos, mostrou uma diferença na sobrevivência global com significado estatístico, favorecendo o grupo nivolumab. Em relação à sobrevivência global, na análise interina, tinham ocorrido mortes em 200 de 303 doentes (66,0%) no grupo nivolumab, e em 219 de 302 doentes (72,5%) no grupo quimioterapia. O tempo mediano de sobrevivência global era de 18,1 meses (IC95% 16,8 a 21,5) no grupo nivolumab, e de 14,1 meses (IC95% 12,5 a 16,2) no grupo quimioterapia, uma diferença de 4 meses (razão de riscos 0,74; IC95% 0,61 a 0,89; p= 0,0020), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,0345).

- ✓ Nivolumab mais ipilimumab esteve associado a maior toxicidade. Observaram-se eventos adversos graves em 164/300 doentes (54,7%) no grupo nivolumab, e em 72/284 doentes (25,4%) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos adversos de grau 3-4 em 103/300 doentes (34,3%) no grupo nivolumab, e em 54/284 doentes (19,0%) no grupo quimioterapia. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 88/300 doentes (29,3%) no grupo nivolumab, e 58/284 doentes (20,4%) no grupo quimioterapia. Tiveram morte relacionada com toxicidade 3/300 doentes (1,0%) no grupo nivolumab, e 1/284 doentes (0,4%) no grupo quimioterapia. As causas de morte foram, no grupo nivolumab, pneumonite, complicações neurológicas, e insuficiência cardíaca aguda e, no grupo quimioterapia, mielossupressão e sépsis a Salmonella.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab em associação com o ipilimumab para tratamento em primeira linha do mesotelioma pleural maligno não ressecável, em adultos.

Concluiu-se que existe sugestão de que nivolumab em combinação com ipilimumab apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a platina mais pemetrexedo.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- ✓ Um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 103 centros de 21 países, que incluiu doentes adultos com mesotelioma pleural maligno não previamente tratado, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem nivolumab na dose de 3 mg/Kg IV a cada duas semanas em combinação com ipilimumab na dose de 1 mg/Kg IV cada 6 semanas (n= 303), até um prazo máximo de 2 anos, ou quimioterapia à base de platina (cisplatina 75 mg/m² IV ou carboplatina área sob a curva 5 mg/mL por minuto IV) e pemetrexedo na dose de 500 mg/m² IV (n= 302), a cada 3 semanas durante 6 ciclos, mostrou uma diferença na sobrevivência global com significado estatístico, favorecendo o grupo nivolumab. Em relação à sobrevivência global, na análise interina, tinham ocorrido mortes em 200 de 303 doentes (66,0%) no grupo nivolumab, e em 219 de 302 doentes (72,5%) no grupo quimioterapia. O tempo mediano de sobrevivência global era de 18,1 meses (IC95% 16,8 a 21,5) no grupo nivolumab, e de 14,1 meses (IC95% 12,5 a 16,2) no grupo quimioterapia, uma diferença de 4 meses (razão de riscos 0,74; IC95% 0,61 a 0,89; p= 0,0020), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,0345).
- ✓ Nivolumab mais ipilimumab esteve associado a maior toxicidade. Observaram-se eventos adversos graves em 164/300 doentes (54,7%) no grupo nivolumab, e em 72/284 doentes (25,4%) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos adversos de grau 3-4 em 103/300 doentes (34,3%) no grupo nivolumab, e em 54/284 doentes (19,0%) no grupo quimioterapia. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 88/300 doentes (29,3%) no grupo nivolumab, e 58/284 doentes (20,4%) no grupo quimioterapia. Tiveram morte relacionada com toxicidade 3/300 doentes (1,0%) no grupo nivolumab, e 1/284 doentes (0,4%) no grupo quimioterapia. As causas de morte foram, no grupo nivolumab,

pneumonite, complicações neurológicas, e insuficiência cardíaca aguda e, no grupo quimioterapia, mielossupressão e sépsis a Salmonella.

10. Avaliação económica

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

11. Conclusões

O medicamento Opdivo (nivolumab), em associação com Yervoy (ipilimumab), foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público, na seguinte indicação terapêutica: tratamento em primeira linha do mesotelioma pleural maligno não ressecável, em adultos.

Após análise da evidência conclui-se que existe sugestão de que nivolumab em combinação com ipilimumab apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a platina mais pemetrexedo no tratamento em primeira linha do mesotelioma pleural maligno não ressecável, em adultos.

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 de Avaliação Farmacoterapêutico (Nivolumab). INFARMED IP. Versão 1.0. 14/02/2022

Clinical Study Report. Study CA209743. A phase III, randomized, open-label trial of nivolumab in combination with ipilimumab versus pemetrexedo with cisplatin or carboplatin as first line therapy in unresectable pleural mesothelioma. 3 August 2020

Clinical Protocol CA209743. A phase III, randomized, open-label trial of nivolumab in combination with ipilimumab versus pemetrexedo with cisplatin or carboplatin as first line therapy in unresectable pleural mesothelioma. Revised Protocol Number 02. V4.0. 25 April 2019

Statistical Analysis Plan for Clinical Study Report. Protocol CA209-743. Version 1.0. 26 June 2019

CEMBE. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de Opdivo® (nivolumab) + Yervoy® (ipilimumab) no tratamento em primeira linha de doentes adultos com mesothelioma pleural malign irresssecável. 30 de Setembro de 2021