

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

OPDIVO (NIVOLUMAB)

Tratamento adjuvante de adultos com carcinoma urotelial músculo invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo invasivo.

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

05/03/2024

Opdivo (Nivolumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/02/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Nivolumab

Nome do medicamento: Opdivo

Apresentações:

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

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

Titular da AIM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Nivolumab em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma urotelial músculo invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo invasivo, sem indicação para quimioterapia adjuvante.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Opdivo (Nivolumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma urotelial músculo invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo invasivo”.

Face ao comparador vigilância ativa, e na população sem indicação para quimioterapia adjuvante (porque realizaram quimioterapia neoadjuvante, porque não têm condições clínicas ou porque recusam), existe sugestão de valor terapêutico acrescentado, não quantificável, de nivolumab em monoterapia como terapêutica adjuvante.

Não foram reportados dados na subpopulação de adultos com carcinoma urotelial músculo-invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção

radical do carcinoma urotelial músculo-invasivo, com indicação para quimioterapia adjuvante, pelo que nivolumab adjuvante não foi financiado nesta subpopulação.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Assim, apenas se encontra financiada a indicação OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma urotelial músculo invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo invasivo, sem indicação para quimioterapia adjuvante.

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

Os tumores do trato urotelial podem ter origem em diversas localizações. A bexiga é a localização mais frequente, correspondendo a >95% dos casos. Outras localizações incluem o trato urotelial alto, como o ureter e a pélvis renal.

Em 2018, segundo o Registo Oncológico Nacional (RON), foram diagnosticados 2092 novos casos de carcinomas da bexiga, 40 novos casos do ureter e 53 novos casos da pélvis renal. Sabendo que 90% destes tumores têm histologia de carcinoma urotelial, teremos cerca de 1967 novos casos. Importante referir que destes, 25% são músculo-invasores logo ao diagnóstico (492 casos) e que dos restantes, cerca de 15% irão evoluir para este estágio (mais 221 casos).

Assim, este tipo de tumor será o 11º cancro mais frequente no mundo e o 7º em Portugal, sendo responsável por cerca de 4% das mortes por cancro no nosso país.

Existem alguns fatores de risco conhecidos, como o tabagismo, responsável por aproximadamente metade dos casos, e a exposição ocupacional, nomeadamente a aminas aromáticas, existentes em tintas, colas e outros produtos químicos. (4) A incidência é maior no sexo masculino (3-4 vezes superior do que no sexo feminino) e aumenta com a idade, com a maioria dos casos a ser diagnosticada depois dos 65 anos. Nos fumadores, a idade de diagnóstico parece ser inferior, podendo relacionar-se também com o tempo de exposição ao respetivo fator de risco.

A principal queixa à apresentação é a hematúria, que deverá ser sempre investigada. No caso dos carcinomas uroteliais músculo-invasores (CUMI) será necessário realizar exames de estadiamento para excluir metastização loco-regional e à distância.

A estratégia terapêutica dos CUMI deverá ser discutida e definida em consulta de grupo multidisciplinar. A evidência disponível é mais robusta no que concerne à abordagem dos tumores da bexiga. Assim, na maioria dos casos com doença local/loco-regional o tratamento incluirá a cirurgia, que no caso dos tumores da bexiga será uma cistectomia radical. Trata-se de uma cirurgia complexa e com risco elevado de complicações e/ou sequelas, com impacto importante na vida dos doentes. 6

Está recomendada a utilização quimioterapia (QT) neoadjuvante baseada em cisplatino, com base numa meta-análise que revelou benefício em sobrevivência global (SG) e sobrevivência livre de doença (SLD)(5). A utilização de combinações de quimioterapia contendo cisplatino neste setting aportou um ganho absoluto de 5% em SG aos 5 anos (HR = 0.86, 95% CI 0.77-0.95, p = 0.003) e de 9% em SLD (HR = 0.78 95% CI 0.71-0.86, p < 0.0001)(5). Nos doentes em que não foi realizado tratamento neoadjuvante, poderá ser equacionada quimioterapia adjuvante, apesar de a evidência que o suporta ser mais escassa.

Em doentes mais frágeis, não candidatos a cirurgia, poderá ser equacionada uma estratégia preservadora de órgão, habitualmente multimodal. Este tipo de abordagem não constitui um standard-of-care, pelo que deverá ser ponderada em situações específicas e discutida caso a caso.

Apesar dos avanços alcançados, mesmo em situações não metastizadas, o risco de recorrência e morte é elevado, com SG a rondar os 6 anos e SLD inferior a 2 anos. Esse risco é maior nos doentes que apresentem estádios mais avançados (T3 ou T4), envolvimento ganglionar (N+) ou doença patológica residual após QT neoadjuvante. Relativamente a este último ponto, a resposta patológica completa

(ypTON0) temse mostrado um favorável indicador prognóstico em diversas patologias, parecendo correlacionar-se com a SG.

A abordagem dos tumores uroteliais com origem em outras localizações deverá ser ainda mais individualizada, dada a sua raridade e conseqüente menor evidência científica. A cirurgia mantém-se como o tratamento standard, podendo ser complementado com QT peri-operatória (neoadjuvante ou adjuvante).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O medicamento em avaliação – nivolumab – é um anticorpo monoclonal humano constituído por uma imunoglobulina G4 (IgG4), que se liga aos recetores celulares de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com os respetivos ligandos, designados por PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 funciona fisiologicamente como um regulador negativo da atividade das células T, e demonstrou estar envolvido no controlo das respostas imunitárias destas células. Os seus ligandos PD-L1 e PD-L2 são expressos em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressos por células tumorais ou outras células presentes no microambiente tumoral. A estimulação do PD-1 pelos ligandos resulta na inibição da proliferação das células T e da secreção de citocinas envolvidas na resposta imunitária. A administração de nivolumab, por intermédio do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos (e, conseqüentemente, da respetiva ação inibitória), potencia assim as respostas imunológicas das células T, incluindo a sua atividade antitumoral.^{1,2}

Em relação à sua aplicabilidade no carcinoma urotelial, o nivolumab, em monoterapia, encontra-se já aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para o tratamento do carcinoma localmente avançado ou metastático, após falência de terapêutica prévia com um regime de quimioterapia contendo platina. A aprovação nesta população surgiu na sequência dos resultados do ensaio clínico CheckMate 275.^{1,2} Neste contexto, a posologia recomendada é a administração de 240mg por via endovenosa (EV), durante 30 minutos, a cada 2 semanas. Não obstante, e à semelhança de outros inibidores de checkpoints imunitários, a sua utilização fora do contexto metastático não se encontra até à data recomendada, incluindo pelas mais recentes guidelines da EAU-ESMO (European Association of Urology / European Society for Medical Oncology).³

A cistectomia radical com linfadenectomia alargada é considerada, de uma forma geral, o standard of care no tratamento de carcinomas uroteliais musculo-invasores (CUMI), e é efetuada primordialmente com intenção curativa. Quanto à terapêutica farmacológica, e como anteriormente referido, está recomendada neste contexto a utilização de quimioterapia (QT) neoadjuvante baseada em cisplatina.

2-4

Mais controversa é a utilização de quimioterapia adjuvante. Apesar do benefício em termos de Sobrevida Livre de Doença (SLD) demonstrado em tumores do trato urotelial alto, a utilização indiscriminada de quimioterapia baseada em cisplatina não é consensual, e muitos doentes não são elegíveis ou recusam tratamento com estes esquemas. Apesar do considerável risco de recidiva metastática destes doentes – particularmente dos doentes com tumores primários de características patológicas de maior risco, conforme anteriormente demonstrado – não existe, portanto, um tratamento adjuvante de benefício claramente demonstrado.²⁻⁴

Não obstante, aos doentes elegíveis para cisplatina cujos tumores demonstrem características patológicas de alto risco, e que não tenham recebido por qualquer motivo quimioterapia neoadjuvante, deve posteriormente ser oferecida a oportunidade de tratamento com terapia adjuvante após cistectomia radical. Apesar de nenhum ensaio clínico aleatorizado (RCT) ter demonstrado, por si só, um benefício de Sobrevida Global (SG) com a utilização de quimioterapia adjuvante neste contexto, duas meta-análises de RCTs baseadas em dados de qualidade moderada sugerem um potencial benefício de regimes de quimioterapia baseados em cisplatina, nomeadamente das combinações MVAC – metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatina – ou GC – gemcitabina e cisplatina.⁵⁻⁷

Adequação das apresentações à posologia

Não aplicável.

Horizonte temporal

Atendendo a que aos 30 meses, cerca de 53.4% dos doentes no braço do nivolumab estavam livres de recorrência e atendendo a necessidade de um maior follow-up para avaliar outros dados, nomeadamente de sobrevivência global, recomenda-se um horizonte temporal de 5 anos.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab “para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma urotelial músculo invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo invasivo”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de nivolumab.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos com carcinoma urotelial músculo-invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo-invasivo, sem indicação para QT adjuvante (porque realizou QT neoadjuvante, porque não tem condições clínicas ou porque recusa)	Nivolumab 240mg EV, 2/2 semanas	– Nenhuma intervenção. Vigilância
Adultos com carcinoma urotelial músculo-invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo-invasivo, com indicação para QT adjuvante	Nivolumab 240mg EV, 2/2 semanas	Quimioterapia à base de cisplatina <input type="checkbox"/> MVAC – metotrexato, vinblastina, doxorrubicina e cisplatina <input type="checkbox"/> GC – gemcitabina e cisplatina)

Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de Opdivo (nivolumab) é 240 mg a cada 2 semanas, administrado ao longo de uma perfusão endovenosa de 30 minutos. Duração do tratamento: 1 ano, exceto em caso de recidiva da doença ou toxicidade inaceitável.
	Medicamento comparador	Sem comparador farmacológico, dado que nivolumab não foi estudado na subpopulação com indicação para QT adjuvante (ver Subpopulação 2 definida Tabela 1). O comparador “Vigilância” representa vigilância clínica e imagiológica equivalente à que é efetuada em concomitância com o tratamento com nivolumab.
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 Doença	6	Importante
Sobrevivência Livre de Doença fora do Trato Urotelial	6	Importante
Qualidade de Vida	9	Crítico
Eventos adversos globais	6	Importante
Eventos adversos de grau 3 ou 4	8	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu um único estudo (estudo CA209274 – CheckMate 274)²⁻³ para suportar o benefício adicional de nivolumab como terapêutica adjuvante do carcinoma urotelial musculo-invasivo com elevado risco de recorrência.

O estudo CA209274 – CheckMate 274²⁻³, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 156 centros de 29 países (Portugal não participou), que incluiu 709 doentes adultos com carcinoma urotelial musculo- invasivo, submetidos a cirurgia radical, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem nivolumab como terapêutica adjuvante (n= 353), ou placebo (n= 356), e avaliou a sobrevivência livre de doença.

Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos analisados

Estudo CA209274 – CheckMate274

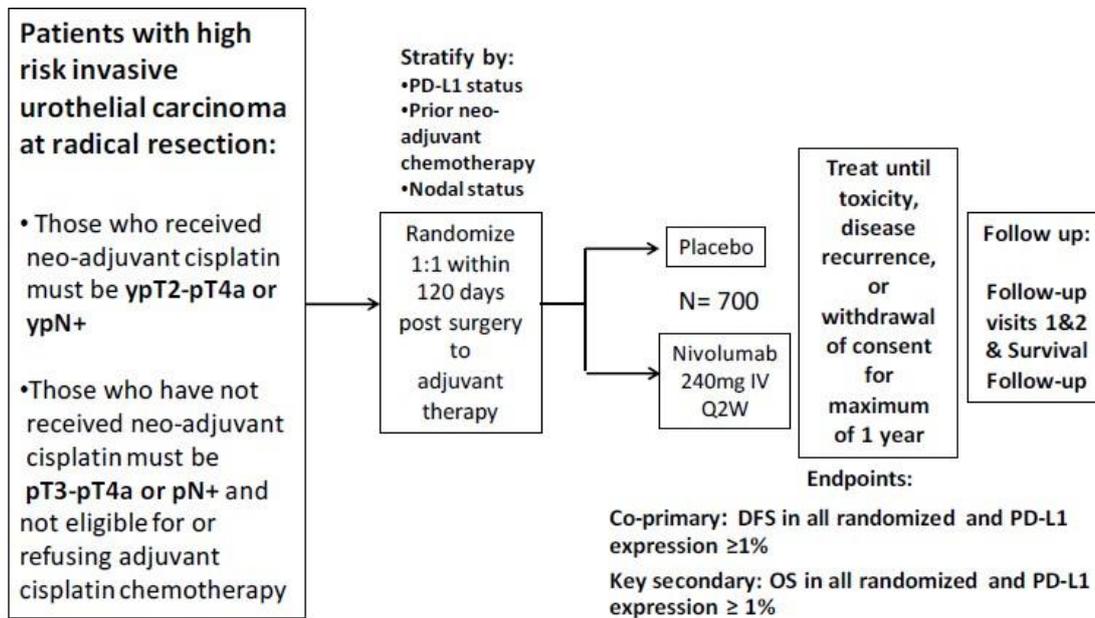
Desenho de estudo

O estudo CA209274 – CheckMate 274, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 156 centros de 29 países (Portugal não participou), que incluiu 709 doentes adultos com carcinoma urotelial musculo- invasivo, submetidos a cirurgia radical, em estadio ypT2-pT4a ou ypN+ que receberam quimioterapia à base de platina como terapêutica neoadjuvante ou doentes em estadio pT3-pT4a ou pN+ que não receberam quimioterapia à base de platina neoadjuvante e não eram elegíveis ou recusaram quimioterapia à base de platina adjuvante, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem nivolumab, na dose de 240 mg cada duas semanas, por via endovenosa, como terapêutica adjuvante (n= 353), ou placebo (n= 356), e avaliou a sobrevivência livre de doença. O tratamento adjuvante foi continuado até 1 ano.

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (*screening*) com duração de até 28 dias, fase de tratamento com até um ano, e fase de seguimento até à morte, segunda progressão da doença,

perda para seguimento, ou fim do estudo. O desenho do estudo CA209274 – CheckMate 274 está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo CA209274 – CheckMate 274*



Abbreviations: DFS = disease-free survival, IV = intravenous, OS = overall survival, PD-L1 = programmed death ligand-1, Q2W = every 2 weeks

Fonte: Extraído de referências 2 e 3

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos com carcinoma urotelial musculo-invasivo, localizado na bexiga, uretero, ou pélvis renal, submetidos a cirurgia radical nos 120 antes da aleatorização, em elevado risco de recorrência baseado no estadiopatológico do tecido de cirurgia radical. O elevado risco de recorrência foi definido por estadiopatológico ypT2-pT4a ou ypN+ que receberam quimioterapia à base de platina como terapêutica neoadjuvante ou estadiopatológico pT3-pT4a ou pN+ que não receberam quimioterapia à base de platina neoadjuvante e não eram elegíveis ou recusaram quimioterapia à base de platina adjuvante. Foram considerados não elegíveis para terapêutica adjuvante à base de platina, os doentes com depuração de creatinina inferior a 60 mL/minuto, que apresentassem perda de audição audiométrica grau 2 ou superior (CTCAE), que apresentassem neuropatia

periférica grau 2 ou superior (CTCAE), com um estado funcional ECOG de 2, ou com insuficiência cardíaca classe III ou IV NYHA.

Para serem incluídos os doentes tinham de estar livre de doença, documentado por exame clínico e imagiológico nas 4 semanas antes da aleatorização.

Foram excluídos os doentes com cistectomia parcial por carcinoma primário da bexiga, ou nefrectomia parcial por tumor primário da pélvis renal, ou que tivessem recebido tratamento sistémico ou radioterapia em contexto adjuvante para carcinoma prostático ou urotelial após resseção cirúrgica radical do carcinoma urotelial.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem nivolumab, (n= 353), ou placebo (n= 356), 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 em dupla ocultação. A aleatorização foi estratificada por nível de expressão de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ou indeterminado), tratamento neoadjuvante à base de cisplatina (sim vs. não), estado patológico da doença nos gânglios linfáticos (N+ vs. N0/x com menos de 10 gânglios removidos vs. N0 com ≥ 10 gânglios removidos).

Procedimentos

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (*screening*) com duração de até 28 dias, fase de tratamento com até um ano, e fase de seguimento até à morte, segunda progressão da doença, perda para seguimento, ou fim do estudo.

Os doentes alocados a nivolumab, receberam nivolumab, na dose de 240 mg cada duas semanas, por infusão endovenosa durante 30 minutos, até um máximo de ano tratamento, ou até à recorrência da doença, toxicidade inaceitável, morte, ou decisão do doente. Não foram permitidas quaisquer alterações da dose.

Os doentes fizeram avaliações de imagem (não cistoscopia) a cada 12 semanas, até à semana 96,

da semana 96 à semana 160 a cada 16 semanas, e a partir a cada 24 semanas até ao fim do estudo.

Medidas de resultado

As medidas de resultado primárias foram a sobrevivência livre de eventos avaliada na população intenção de tratar (que incluiu todos os doentes aleatorizados) e na população PD-L1>1%.

As medidas de resultado secundárias foram a sobrevivência global, a sobrevivência livre de recorrência não-trato urotelial, e a sobrevivência específica de doença. Estas medidas foram analisadas em duas populações: população intenção de tratar, e população com PD-L1≥1%.

Análise estatística

Para todas as análises de eficácia foi utilizada a população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados. Os doentes foram analisados no grupo a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seriam necessários 700 doentes (350 doentes por grupo de tratamento), e 410 eventos sobrevivência livre de eventos (DFS), para o estudo ter um poder de 87%, a um nível de alfa de 0,025 (bilateral), para detetar uma superioridade de 28% (razão de riscos 0,72). Estimou-se que seriam necessários 294 doentes com um nível de expressão de PD-L1 superior ou igual a 1%, e 162 eventos DFS, para o estudo ter um poder de 80% para detetar uma razão de riscos de 0,61, a um nível de alfa de 0,025 (bilateral).

Estava planeada uma análise interina DFS, quando tivessem ocorrido 85% dos eventos DFS estimados como necessários (348 eventos na população ITT, e 137 eventos na população com PD-L1≥1%.

O nível de alfa para a análise DFS foi ajustado utilizando a função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com limiares de O'Brien-Fleming, para alocar o alfa entre as análises interinas e a análise final.

O esquema de análises da medida de resultado primária, na população intenção de tratar, e na população com PD-L1 $\geq 1\%$, encontra-se na Tabela 4 e na Tabela 5.

Tabela 4: Análises da medida de resultado primária na população ITT

	Interim DFS analysis	Final DFS analyses
Conditions	When 348 events of DFS are observed in all randomized subjects	When 410 events of DFS are observed in all randomized subjects
Population	All randomized subjects	All randomized subjects
Expected timing	45 months	60 months (43 months of accrual + 17 months of follow-up)
Nominal significance level/Power	0.01349149	0.02108499 / 87%
Lower boundary for statistical significance	Observed hazard ratio of 0.76	Observed hazard ratio of 0.79

Fonte: Extraído de referências 2 e 3

Tabela 5: Análises da medida de resultado primária na população com PD-L1 $\geq 1\%$

	Interim DFS analysis	Final DFS analyses
Conditions	When 137 events of DFS are observed in subjects with PD-L1 expression level $\geq 1\%$	When 162 events of DFS are observed in subjects with PD-L1 expression level $\geq 1\%$
Population(s)	Subjects with PD-L1 expression level $\geq 1\%$	Subjects with PD-L1 expression level $\geq 1\%$
Expected timing	45 months	60 months (43 months of accrual + 17 months of follow-up)
Nominal significance level / Power	0.01349149	0.02108499 / 80%
Lower boundary for statistical significance	Observed hazard ratio of 0.65	Observed hazard ratio of 0.69

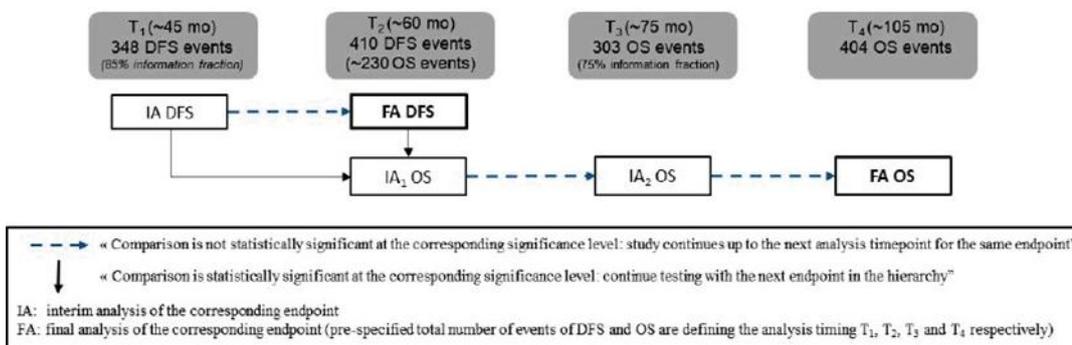
Fonte: Extraído de referências 2 e 3

Estavam planejadas duas análises interinas de sobrevivência global, e uma análise final. A primeira análise interina de sobrevivência global, que se estimava ocorrer aos 60 meses (análise final DFS), deveria ter lugar quando tivessem ocorrido 230 eventos sobrevivência global. A segunda análise interina de sobrevivência global, que se previa ocorrer aos 75 meses, quando tivessem ocorrido 303 eventos sobrevivência global. A análise final de sobrevivência global, estava estimada ter lugar

aos 105 meses, quando tivessem ocorrido 404 eventos sobrevivência global. Foi usado um esquema hierarquizado de testes para comparar formalmente a sobrevivência global na população ITT e na população com PD-L1 \geq 1%. O nível de alfa para a análise de sobrevivência global foi ajustado utilizando a função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com limiares de O’Brien-Fleming, para alocar o alfa entre as análises interinas e a análise final.

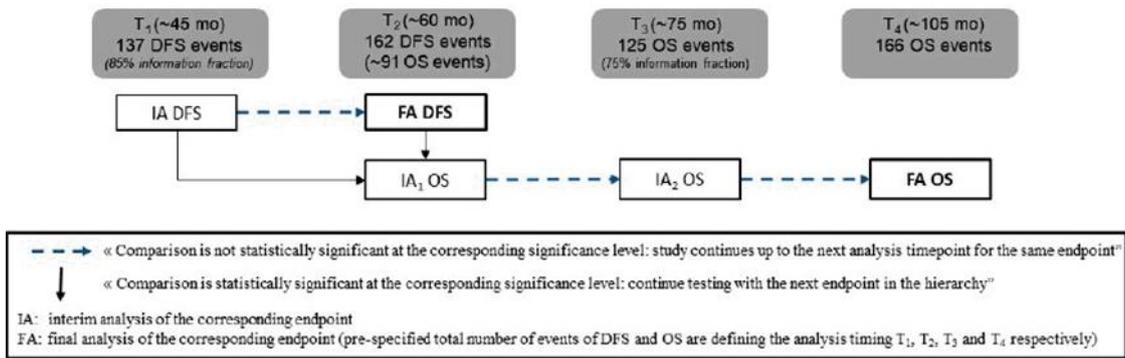
O procedimento hierarquizado de testes para controlo de multiplicidade, na população ITT, e na população com PD-L1 \geq 1%, está representada nas Figuras 2 e 3. Se uma comparação não tivesse significado estatístico ao correspondente nível de significância, o estudo continuava para a análise do próximo ponto temporal da mesma medida de resultado. Se a comparação tivesse significado estatístico no nível de significância correspondente, seria testada a seguinte medida de resultado na hierarquia (DBS - sobrevivência global). As medidas de resultado secundárias sobrevivência livre de recorrência não-trato urotelial e sobrevivência específica de doença não foram formalmente testadas (não houve ajustamento para multiplicidade).

Figura 2: Estratégia de multiplicidade na população ITT



Fonte: Extraído de referências 2 e 3

Figura 3: Estratégia de multiplicidade na população com PD-L1≥1%



Fonte: Extraído de referências 2 e 3

As populações analisadas encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: Populações analisadas

Population	Placebo N	Nivolumab N	Total N
All enrolled subjects: All subjects who signed an informed consent form and obtained a subject number			1075
All randomized subjects: All subjects who were randomized through the IRT	356	353	709
All treated subjects: All randomized subjects who received at least one dose of any study treatment (nivolumab or placebo).	348	351	699
Immunogenicity evaluable subjects: All treated subjects with available serum time-concentration data at baseline and at least one post-baseline, from randomized subjects dosed with nivolumab.	N/A	305	305

Abbreviation: IRT = interactive response technology, N/A = not applicable

Fonte: Extraído de referências 2 e 3

Resultados

O estudo teve início a 26 de Março de 2016, sendo a data de corte a 17 de Julho de 2020. Esta data corresponde à análise interina de sobrevivência livre de eventos.

Fluxo de doentes

O estudo CA209274 – CheckMate 274, incluiu 709 doentes, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem nivolumab (n= 353), ou placebo (n= 356). Receberam tratamento 348/356 doentes (97,8%) no grupo placebo, e 351/353 doentes (99,4%) no grupo nivolumab. Na data de corte, continuavam em tratamento 20/348 doentes (5,7%) no grupo placebo, e 21/351 doentes (6%) no grupo nivolumab. Descontinuaram tratamento 196/348 doentes (56,3%) no grupo placebo, e 187/351 doentes (53,3%) no grupo nivolumab, a maioria por recorrência da doença (nivolumab: 25,6%; placebo: 42,2%). Saíram precocemente do estudo 31/356 doentes (8,7%) no grupo placebo, e 17/353 doentes (4,8%) no grupo nivolumab.

Estes dados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Fluxo de doentes

	Placebo	Nivolumab	Total
SUBJECTS ENROLLED			1075
SUBJECTS RANDOMIZED	356	353	709
NOT RANDOMIZED (%)			366 (34.0)
REASON FOR NOT RANDOMIZED (%)			
ADVERSE EVENT			1 (<0.1)
SUBJECT WITHDREW CONSENT			50 (4.7)
DEATH			3 (0.3)
LOST TO FOLLOW-UP			1 (<0.1)
POOR/NON-COMPLIANCE			13 (1.2)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA			273 (25.4)
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR			2 (0.2)
OTHER			23 (2.1)
SUBJECTS TREATED (%)	348 (97.8)	351 (99.4)	699 (98.6)
SUBJECTS NOT TREATED (%)	8 (2.2)	2 (0.6)	10 (1.4)

Opdivo (Nivolumab)

REASON FOR NOT TREATED (%)			
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	0	1 (0.3)	1 (0.1)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	5 (1.4)	0	5 (0.7)
OTHER	1 (0.3)	0	1 (0.1)
	Placebo N = 348	Nivolumab N = 351	Total N = 699
ONGOING TREATMENT (%) ^a	20 (5.7)	21 (6.0)	41 (5.9)
COMPLETED TREATMENT (%) ^a	132 (37.9)	143 (40.7)	275 (39.3)
DISCONTINUED TREATMENT (%) ^a	196 (56.3)	187 (53.3)	383 (54.8)
REASON FOR DISCONTINUATION OF TREATMENT (%) ^a			
DISEASE RECURRENCE	147 (42.2)	90 (25.6)	237 (33.9)
STUDY DRUG TOXICITY	8 (2.3)	49 (14.0)	57 (8.2)
DEATH	1 (0.3)	0	1 (0.1)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	15 (4.3)	16 (4.6)	31 (4.4)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	4 (1.1)	19 (5.4)	23 (3.3)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	7 (2.0)	5 (1.4)	12 (1.7)
LOST TO FOLLOW-UP	0	1 (0.3)	1 (0.1)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	1 (0.3)	0	1 (0.1)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	3 (0.9)	0	3 (0.4)
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	0	1 (0.3)	1 (0.1)
OTHER	10 (2.9)	6 (1.7)	16 (2.3)
ONGOING STUDY (%) ^a	297 (85.3)	313 (89.2)	610 (87.3)
DISCONTINUED STUDY (%) ^a	31 (8.9)	17 (4.8)	48 (6.9)
REASON FOR DISCONTINUATION OF STUDY (%) ^a			
DEATH	11 (3.2)	4 (1.1)	15 (2.1)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	17 (4.9)	8 (2.3)	25 (3.6)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
OTHER	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)

Fonte: Extraído de referências 2 e 3

Características basais dos doentes

Os doentes tinham uma média de 65,6 anos, 23,8% eram do sexo feminino, 75,6% de raça branca e 21,9% de raça asiática, sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: Características demográficas dos doentes na população ITT

	Placebo N = 356	Nivolumab N = 353	Total N = 709
AGE (YEARS)			
N	356	353	709
MEAN	65.9	65.3	65.6
MEDIAN	67.0	66.0	67.0
MIN , MAX	42 , 88	30 , 92	30 , 92
Q1 , Q3	60.0 , 72.0	59.0 , 72.0	60.0 , 72.0
STANDARD DEVIATION	8.9	10.1	9.5
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	136 (38.2)	155 (43.9)	291 (41.0)
>= 65 AND < 75	164 (46.1)	131 (37.1)	295 (41.6)
>= 75 AND < 85	54 (15.2)	63 (17.8)	117 (16.5)
>= 85	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (0.8)
>= 75	56 (15.7)	67 (19.0)	123 (17.3)
>= 65	220 (61.8)	198 (56.1)	418 (59.0)
SEX (%)			
MALE	275 (77.2)	265 (75.1)	540 (76.2)
FEMALE	81 (22.8)	88 (24.9)	169 (23.8)
RACE (%)			
WHITE	272 (76.4)	264 (74.8)	536 (75.6)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
ASIAN	75 (21.1)	80 (22.7)	155 (21.9)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	1 (0.3)	1 (0.1)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	5 (1.4)	6 (1.7)	11 (1.6)
NOT REPORTED	1 (0.3)	0	1 (0.1)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	21 (5.9)	16 (4.5)	37 (5.2)
NOT HISPANIC OR LATINO	143 (40.2)	142 (40.2)	285 (40.2)
NOT REPORTED	192 (53.9)	195 (55.2)	387 (54.6)

Fonte: Extraído de referências 2 e 3

Do total, 62,8% apresentavam estado funcional ECOG de 0, e 34,8% estado funcional ECOG de 1. Apresentavam cancro da bexiga 79,0%, cancro da pélvis renal 13,5%, e cancro do uretero 7,5%. Do total, 14,4% apresentava adenocarcinoma, 10,6% carcinoma de células escamosas, e 6,8% miropapilar. Em relação ao atingimento ganglionar, 27,2% apresentavam N0/x com menos de 10 gânglios removidos, 25,2% N0 com 10 ou mais gânglios removidos, 20,2% N1, 22,6% N2, e 4,5% N3. Apresentavam expressão PD-L1 <1% 59,1%. Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento em relação às características clínicas basais.

As características clínicas dos doentes são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Características clínicas dos doentes na população ITT

	Number of Subjects (%)		
	Placebo N = 356	Nivolumab N = 353	Total N = 709
BASELINE ECOG PERFORMANCE STATUS			
0	221 (62.1)	224 (63.5)	445 (62.8)
1	125 (35.1)	122 (34.6)	247 (34.8)
2	9 (2.5)	7 (2.0)	16 (2.3)
NOT REPORTED	1 (0.3)	0	1 (0.1)
BASELINE WEIGHT (KG)			
N	355	353	708
MEAN	73.327	73.175	73.251
MEDIAN	71.900	72.000	71.900
MIN, MAX	38.70, 140.00	38.90, 125.30	38.70, 140.00
SMOKING STATUS			
CURRENT/FORMER	247 (69.4)	237 (67.1)	484 (68.3)
NEVER SMOKED	104 (29.2)	111 (31.4)	215 (30.3)
UNKNOWN	5 (1.4)	5 (1.4)	10 (1.4)
TUMOR TYPE			
URINARY BLADDER	281 (78.9)	279 (79.0)	560 (79.0)
RENAL PELVIS	52 (14.6)	44 (12.5)	96 (13.5)
URETER	23 (6.5)	30 (8.5)	53 (7.5)
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS			
YES	141 (39.6)	145 (41.1)	286 (40.3)
NO	215 (60.4)	208 (58.9)	423 (59.7)
TYPE OF MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS			
NONE	215 (60.4)	208 (58.9)	423 (59.7)
ADENOCARCINOMA	48 (13.5)	54 (15.3)	102 (14.4)
SQUAMOUS CELL CARCINOMA	34 (9.6)	41 (11.6)	75 (10.6)
SMALL CELL CARCINOMA	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
MICROPAPILLARY	24 (6.7)	24 (6.8)	48 (6.8)
NESTED	8 (2.2)	6 (1.7)	14 (2.0)
PLASMACYTOID	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
SARCOMATOID	10 (2.8)	6 (1.7)	16 (2.3)
OTHER	11 (3.1)	9 (2.5)	20 (2.8)
TIME FROM INITIAL DISEASE DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION (YEARS)			
< 1 YEAR	324 (91.0)	325 (92.1)	649 (91.5)
>= 1 YEARS	32 (9.0)	28 (7.9)	60 (8.5)
PATHOLOGIC STAGE AT RESECTION ALL RANDOMIZED			
TUMOR STAGE			
PTX	0	5 (1.4)	5 (0.7)
PT0	7 (2.0)	5 (1.4)	12 (1.7)
PTIS	3 (0.8)	4 (1.1)	7 (1.0)
PT1	14 (3.9)	13 (3.7)	27 (3.8)
PT2	65 (18.3)	62 (17.6)	127 (17.9)
PT3	204 (57.3)	206 (58.4)	410 (57.8)
PT4A	62 (17.4)	57 (16.1)	119 (16.8)
NOT REPORTED	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
NODES STAGE WITH NODE DENSITY			
NO/X WITH <10 NODES REMOVED	99 (27.8)	94 (26.6)	193 (27.2)
NO WITH >= 10 NODES REMOVED	88 (24.7)	91 (25.8)	179 (25.2)
N1	72 (20.2)	71 (20.1)	143 (20.2)
N2	76 (21.3)	84 (23.8)	160 (22.6)
N3	20 (5.6)	12 (3.4)	32 (4.5)
NOT REPORTED	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
BASELINE CREATININE CLEARANCE (CRCL)			
<30 ML/MIN	8 (2.2)	7 (2.0)	15 (2.1)
30- <60 ML/MIN	150 (42.1)	144 (40.8)	294 (41.5)
>=60 ML/MIN	189 (53.1)	199 (56.4)	388 (54.7)
NOT REPORTED	9 (2.5)	3 (0.8)	12 (1.7)
BASELINE PD-L1 EXPRESSION STATUS [A]			
< 1%	209 (58.7)	210 (59.5)	419 (59.1)
>= 1% AND < 5%	35 (9.8)	29 (8.2)	64 (9.0)
>= 5% AND < 10%	11 (3.1)	13 (3.7)	24 (3.4)
>= 10%	95 (26.7)	97 (27.5)	192 (27.1)
>= 5%	106 (29.8)	110 (31.2)	216 (30.5)
>= 1%	141 (39.6)	139 (39.4)	280 (39.5)
INDETERMINATE	2 (0.6)	0	2 (0.3)
NOT EVALUABLE	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
NOT REPORTED	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)

[A] Source of baseline PD-L1 status is the clinical database.

Abbreviations: CRCL = creatinine clearance, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, LLN = lower limit of normal, MAX = maximum, MIN = minimum

Fonte: Extraído de referências 2 e 3

De notar, 45,0% dos doentes tinham recebido tratamento sistémico prévio em contexto neoadjuvante, sobretudo com quimioterapia à base de platina (43,4%). Os principais motivos para não receberem este tratamento foram decisão do doente (32,6%), e serem ineligíveis devido à função renal (15,0%), sem diferenças entre grupos de tratamento.

Estes dados são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: História médica da população ITT

	Number of Subjects (%)		
	Placebo N = 356	Nivolumab N = 353	Total N = 709
SUBJECTS WITH PRIOR SYSTEMIC THERAPY			
TYPE OF PRIOR SYSTEMIC THERAPY RECEIVED (A)			
ANTI-PD1	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY	158 (44.4)	156 (44.2)	314 (44.3)
UNASSIGNED (B)	149 (41.9)	153 (43.3)	302 (42.6)
PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN SETTING			
NEO-ADJUVANT THERAPY	159 (44.7)	160 (45.3)	319 (45.0)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC REGIMEN IN NEO-ADJUVANT SETTING			
0	197 (55.3)	193 (54.7)	390 (55.0)
1	159 (44.7)	160 (45.3)	319 (45.0)
TIME FROM COMPLETION OF PRIOR ADJUVANT/NEOADJUVANT THERAPY TO RANDOMIZATION (C)			
0-30 DAYS	0	1 (0.6)	1 (0.3)
>30-60 DAYS	1 (0.6)	0	1 (0.3)
>60-90 DAYS	20 (12.6)	18 (11.3)	38 (11.9)
>90-120 DAYS	54 (34.0)	51 (31.9)	105 (32.9)
>120 DAYS	83 (52.2)	90 (56.3)	173 (54.2)
NOT REPORTED	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PRIOR CISPLATIN THERAPY			
YES	155 (43.5)	153 (43.3)	308 (43.4)
NO	201 (56.5)	200 (56.7)	401 (56.6)
REASON NOT TREATED WITH CISPLATIN:			
UNWILLING TO TAKE	108 (30.3)	123 (34.8)	231 (32.6)
INELIGIBLE, RENAL FUNCTION	53 (14.9)	53 (15.0)	106 (15.0)
INELIGIBLE, NEUROPATHY	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
INELIGIBLE, AUDIOMETRIC LOSS	15 (4.2)	4 (1.1)	19 (2.7)
INELIGIBLE, PERFORMANCE STATUS	12 (3.4)	7 (2.0)	19 (2.7)
INELIGIBLE, HEART FUNCTION	4 (1.1)	4 (1.1)	8 (1.1)
OTHER	6 (1.7)	6 (1.7)	12 (1.7)
NOT REPORTED	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
SURGERY FOR INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA			
YES	356 (100.0)	353 (100.0)	709 (100.0)
NO	0	0	0
TYPE OF SURGERY (A)			
RADICAL CYSTECTOMY	93 (26.1)	88 (24.9)	181 (25.5)
RADICAL CYSTOPROSTATECTOMY	186 (52.2)	192 (54.4)	378 (53.3)
RADICAL NEPHROURETERECTOMY	73 (20.5)	71 (20.1)	144 (20.3)
RADICAL URETERECTOMY	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
OTHER	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION			
0-30 DAYS	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
>30-60 DAYS	70 (19.7)	79 (22.4)	149 (21.0)
>60-90 DAYS	177 (49.7)	165 (46.7)	342 (48.2)
>90-120 DAYS	95 (26.7)	103 (29.2)	198 (27.9)
>120 DAYS	11 (3.1)	4 (1.1)	15 (2.1)
PRIOR RADIOTHERAPY			
YES	11 (3.1)	8 (2.3)	19 (2.7)
NO	345 (96.9)	345 (97.7)	690 (97.3)
TIME FROM COMPLETION OF MOST RECENT RADIOTHERAPY TO RANDOMIZATION			
0-30 DAYS	0	0	0
>30-60 DAYS	0	0	0
>60-90 DAYS	0	0	0
>90-120 DAYS	0	0	0
>120 DAYS	7 (2.0)	3 (0.8)	10 (1.4)
NOT REPORTED	4 (1.1)	5 (1.4)	9 (1.3)
PRIOR LOCAL/INTRAVESICAL ANTI-CANCER AGENT RECEIVED (A)			
BCG	6 (1.7)	7 (2.0)	13 (1.8)
MITOMYCIN	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
OTHER INTRAVESICAL CHEMOTHERAPY	2 (0.6)	5 (1.4)	7 (1.0)

Fonte: Extraído de referências 2 e 3

Eficácia

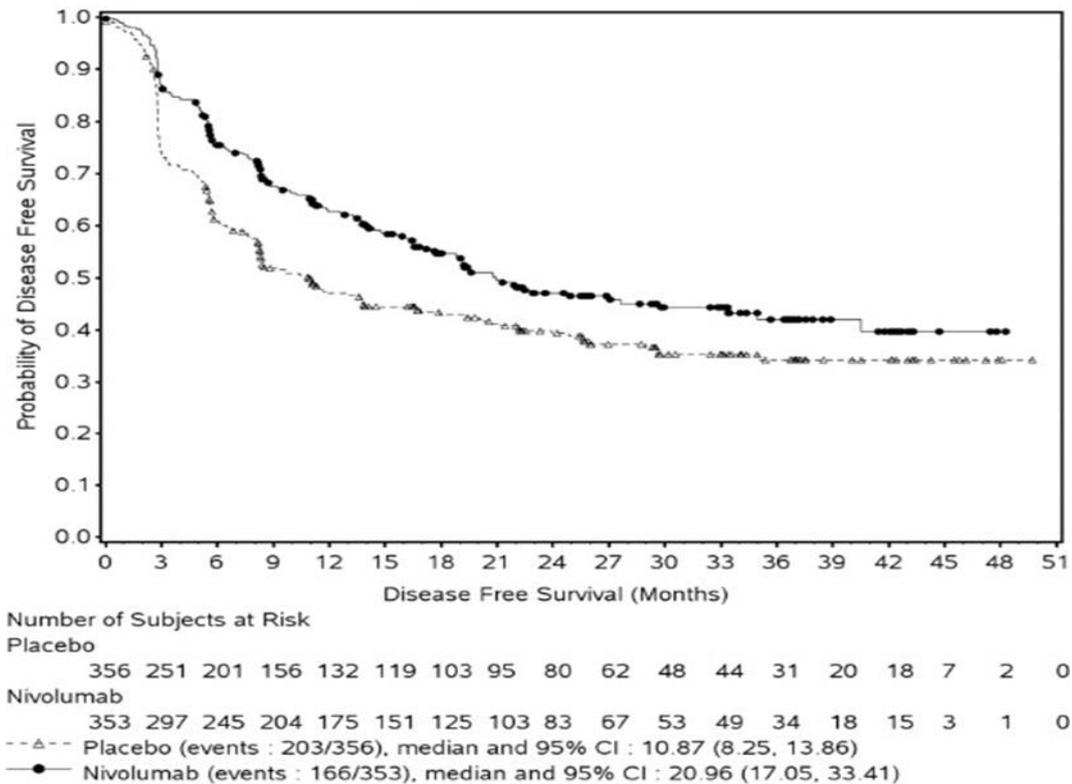
Sobrevivência livre de eventos

Na população ITT, na data da análise interina, quando se tinham observado 369 eventos sobrevivência livre de eventos (dos 410 eventos DFS estimados como necessário), apresentaram eventos DFS 203/356 doentes (57,0%) no grupo placebo, e 166/353 doentes (47,0%) do grupo nivolumab. A mediana de DFS era de 10,87 meses (IC95% 8,25 a 13,86) no grupo placebo, e de 20,96 meses (IC95% 17,05 a 33,41) no grupo nivolumab (razão de riscos 0,70; IC95% 0,54 a 0,89; $p=0,0006$).

A taxa de DFS aos 6 meses era de 61,2% (IC95% 55,8 a 66,2) no grupo placebo, e de 75,5% (IC95% 70,6 a 79,7) no grupo nivolumab.

Estes dados podem ser observados na Figura 4.

Figura 4: sobrevivência livre de eventos na população ITT



Fonte: Extraído de referências 2 e 3

Opdivo (Nivolumab)

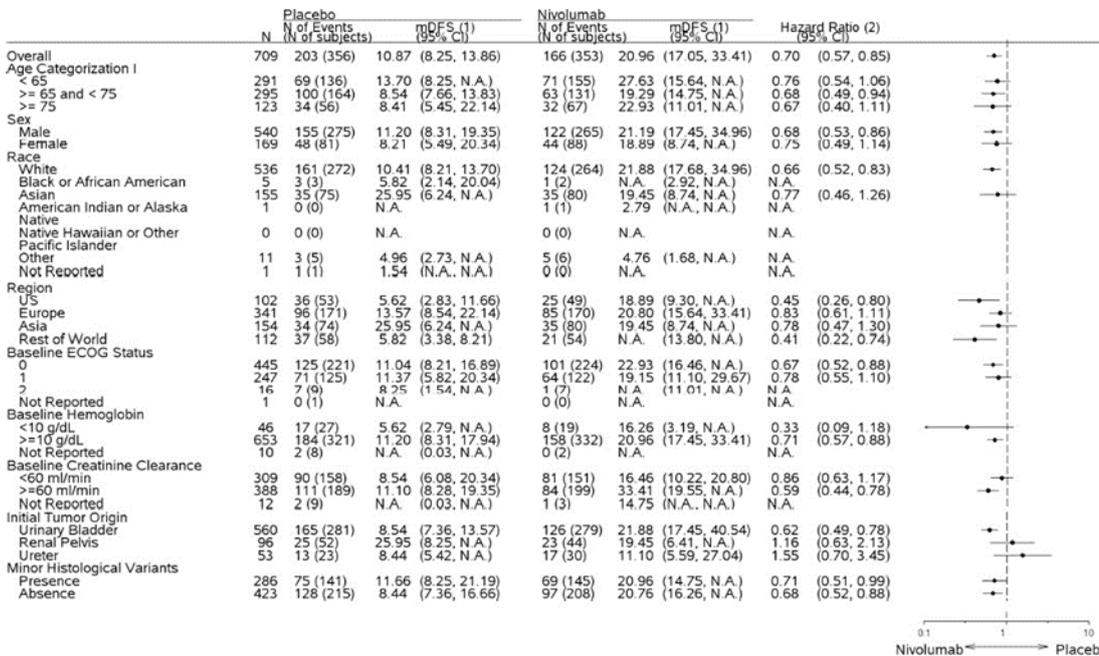
Na população com PD-L1≥1%, na data da análise interina, quando se tinham observado 132 eventos sobrevivência livre de eventos (dos 162 eventos DFS estimados como necessários), apresentaram eventos DFS 80/142 doentes (56,3%) no grupo placebo, e 52/140 doentes (37,1%) do grupo nivolumab. A mediana de DFS era de 10,84 meses (IC95% 5,65 a 21,19) no grupo placebo, e não atingida (IC95% 22,01 a NA) no grupo nivolumab (razão de riscos 0,53; IC95% 0,34 a 0,84; p= 0,0004).

A taxa de DFS aos 6 meses era de 56,4% (IC95% 47,5 a 64,3) no grupo placebo, e de 74,5% (IC95% 66,2 a 81,1) no grupo nivolumab.

O efeito do tratamento parece consistente em todos os subgrupos pré-especificados e, nomeadamente, nos doentes com PD-L1≥1% e <1%.

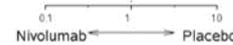
Estes dados podem ser observados na Figura 5.

Figura 5: Sobrevivência livre de eventos por subgrupos



Opdivo (Nivolumab)

	Placebo		Nivolumab		Hazard Ratio (2) (95% CI)
	N of Events N (N of subjects)	mDFS (1) (95% CI)	N of Events N (N of subjects)	mDFS (1) (95% CI)	
Pathological Lymph Node Status					
N+	335	115 (168)	95 (167)	15.64 (11.10, 19.55)	0.65 (0.49, 0.86)
N0/x With <10 Nodes Removed	193	50 (99)	44 (94)	20.76 (10.22, N.A.)	0.82 (0.54, 1.24)
N0 With >= 10 Nodes Removed	179	37 (88)	27 (91)	N.A. (27.63, N.A.)	0.64 (0.39, 1.06)
Not Reported	2	1 (1)	0 (1)	N.A.	N.A.
Pathological Status					
pT0-2	166	40 (86)	36 (80)	27.63 (14.75, 40.54)	0.93 (0.58, 1.51)
pT3	410	119 (204)	94 (206)	20.96 (16.26, N.A.)	0.62 (0.47, 0.82)
pT4a	119	40 (62)	34 (57)	17.45 (7.62, 20.80)	0.74 (0.45, 1.21)
Other	12	3 (3)	1 (9)	N.A. (13.96, N.A.)	N.A.
Not Reported	2	1 (1)	1 (1)	13.67 (N.A., N.A.)	N.A.
Use of Prior Neo-adjuvant Cisplatin Therapy					
Yes	308	99 (155)	69 (153)	19.29 (15.64, N.A.)	0.53 (0.39, 0.72)
No	401	104 (201)	97 (200)	21.19 (15.05, 34.96)	0.89 (0.67, 1.18)
Prior Cisplatin Status					
Received Neo-adjuvant Unwilling to Receive	308	99 (155)	69 (153)	19.29 (15.64, N.A.)	0.53 (0.39, 0.72)
Neo-adjuvant	231	47 (108)	59 (123)	22.93 (15.05, N.A.)	1.06 (0.72, 1.57)
Not Eligible to Receive	155	53 (85)	34 (70)	20.76 (8.41, N.A.)	0.73 (0.47, 1.13)
Neo-adjuvant	12	3 (6)	4 (6)	5.65 (2.56, N.A.)	N.A.
No Neo-adjuvant for Other Reason	3	1 (2)	0 (1)	N.A.	N.A.
Not Reported					
Use of Any Prior Neo-adjuvant Systemic Therapy					
Yes	319	103 (159)	74 (160)	19.15 (14.75, N.A.)	0.53 (0.39, 0.72)
No	390	100 (197)	92 (193)	22.01 (16.46, 34.96)	0.89 (0.66, 1.18)
Time from IUC Surgery to Randomization (Days)					
0-30	5	2 (3)	0 (2)	N.A.	N.A.
>30-60	149	39 (70)	43 (79)	14.42 (9.23, 22.01)	0.70 (0.43, 1.12)
>60-90	342	93 (177)	76 (165)	21.19 (16.46, N.A.)	0.73 (0.53, 1.00)
>90-120	198	62 (95)	45 (103)	27.63 (16.26, N.A.)	0.64 (0.42, 0.96)
>120	15	7 (11)	2 (4)	N.A. (2.40, N.A.)	N.A.
Smoking Status					
Current/Former	484	140 (247)	112 (237)	21.19 (16.46, 34.96)	0.70 (0.54, 0.90)
Never Smoked	215	61 (104)	53 (111)	19.45 (11.01, N.A.)	0.67 (0.46, 0.98)
Unknown	10	2 (5)	1 (5)	N.A. (0.03, N.A.)	N.A.
PD-L1 Status					
>=1%	280	78 (141)	52 (139)	N.A. (22.01, N.A.)	0.55 (0.39, 0.78)
<1%	419	120 (209)	113 (210)	16.49 (13.67, 20.76)	0.82 (0.63, 1.06)
Indeterminate/Not Evaluable	8	4 (5)	1 (3)	N.A. (10.22, N.A.)	N.A.
Not Reported	2	1 (1)	0 (1)	N.A.	N.A.



Fonte: Extraído de referências 2 e 3

Sobrevivência livre de recorrência no trato não urotelial (NUTRFS)

A sobrevivência livre de recorrência no trato não urotelial foi uma medida de resultado exploratória (medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade).

Na população ITT, na data da análise interina DFS, apresentaram eventos NUTRFS 189/356 doentes (53,1%) no grupo placebo, e 159/353 doentes (45,0%) do grupo nivolumab. A mediana de NUTRFS era de 13,70 meses (IC95% 8,41 a 20,70) no grupo placebo, e de 24,57 meses (IC95% 19,15 a 34,96) no grupo nivolumab (razão de riscos 0,72; IC95% 0,58 a 0,89).

Segurança

Observaram-se eventos adversos graves em 105/348 doentes (30,2%) no grupo placebo, e em 104/351 doentes (29,6%) no grupo nivolumab.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 32/348 doentes (9,2%) no grupo placebo, e em 64/351 doentes (18,2%) no grupo nivolumab.

Morreram por eventos adversos 0/348 doentes (0%) no grupo placebo, e em 2/351 doentes (0,6%) no grupo nivolumab.

Eventos adversos mais frequentes no grupo nivolumab foram, entre outros, rash (11,4% vs. 2,3%), pneumonite (4,8% vs. 0,6%), diarreia (4,0% vs. 0,9%), hepatite (2,8% vs. 0,3%), disfunção renal (2,0% vs. 0,9%), reações à infusão/hipersensibilidade (0,6% vs. 0%), hipotireoidismo (10,5% vs. 1,4%), e hipertireoidismo (9,1% vs. 0,9%).

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

Tabela 11: Eventos adversos mais frequentes

Safety Parameters	No. of Subjects (%)			
	Placebo (N = 348)		Nivolumab (N = 351)	
Gastrointestinal	39 (11.2)	3 (0.9)	65 (18.5)	6 (1.7)
Hepatic	17 (4.9)	1 (0.3)	29 (8.3)	6 (1.7)
Pulmonary	5 (1.4)	0	19 (5.4)	5 (1.4)
Renal	12 (3.4)	0	25 (7.1)	4 (1.1)
Skin	62 (17.8)	0	143 (40.7)	6 (1.7)
Hypersensitivity/Infusion Reactions	3 (0.9)	0	16 (4.6)	2 (0.6)
All-causality IMAEs within 100 days of last dose				
Treated with Immune Modulating Medication				
Rash	8 (2.3)	0	40 (11.4)	9 (2.6)
Pneumonitis	2 (0.6)	0	17 (4.8)	8 (2.3)
Diarrhoea/Colitis	3 (0.9)	1 (0.3)	14 (4.0)	8 (2.3)
Hepatitis	1 (0.3)	1 (0.3)	10 (2.8)	7 (2.0)
Nephritis/Renal Dysfunction	3 (0.9)	0	7 (2.0)	4 (1.1)
Hypersensitivity/Infusion Reactions	0	0	2 (0.6)	0
All-causality Endocrine IMAEs within 100 days of last dose				
With or Without Immune Modulating Medication				
Hypothyroidism	5 (1.4)	0	37 (10.5)	0
Hyperthyroidism	3 (0.9)	0	32 (9.1)	0
Adrenal Insufficiency	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)
Thyroiditis	0	0	3 (0.9)	0
Diabetes Mellitus	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Hypophysitis	0	0	0	0
All-causality OESIs within 100 days of last dose				
With or Without Immune Modulating Medication				
Myocarditis	0	0	3 (0.9)	2 (0.6)
Myositis/Rhabdomyolysis	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
Myasthenic Syndrome	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
Pancreatitis	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Demyelination	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Uveitis	0	0	1 (0.3)	0
Encephalitis	0	0	0	0
Guillain-Barre Syndrome	0	0	0	0
Graft Versus Host Disease	0	0	0	0

MedDRA version 23.0; CTC version 4.0. All events are within 30 days of the last dose of study drug, unless otherwise indicated.

Abbreviations: AE = adverse event, DC = discontinuation, IMAE = immune-mediated adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, CTC = Common Terminology Criteria, OESI = other event of special interest, SAE = serious adverse event

Fonte: Extraído de referências 2 e 3

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de nivolumab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, nivolumab como terapêutica adjuvante, em comparação com não tratamento, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência livre de doença, e não demonstrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, sobrevivência global, sobrevivência livre de doença fora do trato urotelial, ou segurança.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelos questionários EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-3L. Os resultados de qualidade de vida sugeriram, em geral, que não se observou um agravamento da qualidade de vida com nivolumab. Trata-se, no entanto, de uma medida de resultado exploratória, que não pode ser usada para inferir o efeito do tratamento. Acresce que se observaram perdas significativas de respostas aos questionários, sendo as taxas de respostas durante o período de tratamento de cerca 80%.

Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de nivolumab como terapêutica adjuvante, em comparação com não tratamento, em relação a qualidade de vida.

Sobrevivência global

Não foram reportados dados de sobrevivência global.

Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de nivolumab como terapêutica adjuvante, em comparação com não tratamento, em relação a sobrevivência global.

Sobrevivência livre de doença fora do trato urotelial

Na população ITT, na data da análise interina DFS, apresentaram eventos NUTRFS 189/356 doentes (53,1%) no grupo placebo, e 159/353 doentes (45,0%) do grupo nivolumab. A mediana de NUTRFS era de 13,70 meses (IC95% 8,41 a 20,70) no grupo placebo, e de 24,57 meses (IC95% 19,15 a 34,96) no grupo nivolumab (razão de riscos 0,72; IC95% 0,58 a 0,89).

Contudo, a sobrevivência livre de recorrência no trato não urotelial foi uma medida de resultado exploratória (medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade), pelo que os resultados não podem ser usados para inferir o efeito do tratamento.

Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de nivolumab como terapêutica adjuvante, em comparação com não tratamento, em relação a Sobrevivência livre de doença fora do trato urotelial.

Sobrevivência livre de doença

Na população ITT, na data da análise interina, quando se tinham observado 369 eventos sobrevivência livre de eventos (dos 410 eventos DFS estimados como necessário), apresentaram eventos DFS 203/356 doentes (57,0%) no grupo placebo, e 166/353 doentes (47,0%) do grupo nivolumab. A mediana de DFS era de 10,87 meses (IC95% 8,25 a 13,86) no grupo placebo, e de 20,96 meses (IC95% 17,05 a 33,41) no grupo nivolumab (razão de riscos 0,70; IC95% 0,54 a 0,89; $p=0,0006$). A taxa de DFS aos 6 meses era de 61,2% (IC95% 55,8 a 66,2) no grupo placebo, e de 75,5% (IC95% 70,6 a 79,7) no grupo nivolumab.

Na população com PD-L1 \geq 1%, na data da análise interina, quando se tinham observado 132 eventos sobrevivência livre de eventos (dos 162 eventos DFS estimados como necessários), apresentaram eventos DFS 80/142 doentes (56,3%) no grupo placebo, e 52/140 doentes (37,1%) do grupo nivolumab. A mediana de DFS era de 10,84 meses (IC95% 5,65 a 21,19) no grupo placebo, e não atingida (IC95% 22,01 a NA) no grupo nivolumab (razão de riscos 0,53; IC95% 0,34 a 0,84; $p=0,0004$). A taxa de DFS aos 6 meses era de 56,4% (IC95% 47,5 a 64,3) no grupo placebo, e de 74,5% (IC95% 66,2 a 81,1) no grupo nivolumab.

O efeito do tratamento parece consistente em todos os subgrupos pré-especificados e, nomeadamente, nos doentes com PD-L1 \geq 1% e <1%.

Assim, ficou demonstrado benefício adicional de nivolumab como terapêutica adjuvante, em comparação com não tratamento, em relação a sobrevivência livre de doença.

Eventos adversos

Observaram-se eventos adversos em 95,4% no grupo placebo, e em 98,9% no grupo nivolumab.

Conseqüentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de nivolumab como terapêutica adjuvante, em comparação com não tratamento, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos graves

Observaram-se eventos adversos graves em 105/348 doentes (30,2%) no grupo placebo, e em 104/351 doentes (29,6%) no grupo nivolumab.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de nivolumab como terapêutica adjuvante, em comparação com não tratamento, em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 32/348 doentes (9,2%) no grupo placebo, e em 64/351 doentes (18,2%) no grupo nivolumab.

Conseqüentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de nivolumab como terapêutica adjuvante, em comparação com não tratamento, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Morreram por eventos adversos 0/348 doentes (0%) no grupo placebo, e em 2/351 doentes (0,6%) no grupo nivolumab.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de nivolumab como terapêutica adjuvante, em comparação com não tratamento, em relação a mortalidade relacionada com o tratamento.

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 a medida de resultado 'mortalidade relacionada com o tratamento', e como moderada para todas as outras medidas de resultado (Tabela 12).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa (por ausência de dados nas medidas de eficácia classificadas como críticas). Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 12 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência Global	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados		0
Sobrevivência Livre de Doença	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	N.A.	moderada	1
Sobrevivência Livre de Doença fora do Trato Urotelial	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	N.A.	moderada	1
Qualidade de Vida	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados		0
Eventos adversos globais	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados		0
Eventos adversos de grau 3 ou 4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	N.A.	moderada	1
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	N.A.	moderada	1
Mortalidade relacionada com o medicamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não***	N.A.	baixa	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* Análise interina com dados imaturos; **Medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade, ou seja, trata-se de um resultado exploratório que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento; *** Nº eventos muito pequeno

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab “*para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma urotelial músculo invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo invasivo*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de nivolumab em duas subpopulações: 1- adultos com carcinoma urotelial músculo-invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo-invasivo, sem indicação para QT adjuvante (porque realizou QT neoadjuvante, porque não tem condições clínicas ou porque recusa), em que a intervenção era nivolumab em monoterapia como terapêutica adjuvante, e o comparador ausência de tratamento; 2- adultos com carcinoma urotelial músculo-invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo-invasivo, com indicação para QT adjuvante, em que a intervenção era nivolumab em monoterapia como terapêutica adjuvante, e o comparador quimioterapia à base de cisplatina.

O TAIM submeteu um único estudo (CA209274 – CheckMate 274). O estudo CA209274 – CheckMate 274, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 156 centros de 29 países (Portugal não participou), que incluiu 709 doentes adultos com carcinoma urotelial musculo-invasivo, submetidos a cirurgia radical, em estadio ypT2-pT4a ou ypN+ que receberam quimioterapia à base de platina como terapêutica neoadjuvante ou doentes em estadio pT3-pT4a ou pN+ que não receberam quimioterapia à base de platina neoadjuvante e não eram elegíveis ou recusaram quimioterapia à base de platina adjuvante, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem nivolumab, na dose de 240 mg cada duas semanas, por via endovenosa, como terapêutica adjuvante (n= 353), ou placebo (n= 356), e avaliou a sobrevivência livre de doença. O tratamento adjuvante foi continuado até 1 ano. Os doentes alocados a nivolumab, receberam nivolumab, na dose de 240 mg cada duas semanas, por infusão endovenosa durante 30 minutos, até um máximo de ano tratamento, ou até à recorrência da doença, toxicidade inaceitável, morte, ou decisão do doente. Não foram permitidas quaisquer alterações da dose.

O estudo incluiu doentes adultos com carcinoma urotelial musculo-invasivo, localizado na bexiga, uretero, ou pélvis renal, submetidos a cirurgia radical nos 120 antes da aleatorização, em elevado risco de recorrência baseado no estadio patológico do tecido de cirurgia radical. O elevado risco de recorrência foi definido por estadio ypT2-pT4a ou ypN+ que receberam quimioterapia à base de platina como terapêutica neoadjuvante ou estadio pT3-pT4a ou pN+ que não receberam quimioterapia à base de platina neoadjuvante e não eram elegíveis ou recusaram quimioterapia à base de platina adjuvante.

Foram considerados não elegíveis para terapêutica adjuvante à base de platina, os doentes com depuração de creatinina inferior a 60 mL/minuto, que apresentassem perda de audição audiométrica grau 2 ou superior (CTCAE), que apresentassem neuropatia periférica grau 2 ou superior (CTCAE), com um estado funcional ECOG de 2, ou com insuficiência cardíaca classe III ou IV NYHA. Para serem incluídos os doentes tinham de estar livre de doença, documentado por exame clínico e imagiológico nas 4 semanas antes da aleatorização.

Os doentes tinham uma média de 65,6 anos, 23,8% eram do sexo feminino, 75,6% de raça branca e 21,9% de raça asiática, sem diferenças entre grupos de tratamento.

Do total, 62,8% apresentavam estado funcional ECOG de 0, e 34,8% estado funcional ECOG de 1. Apresentavam cancro da bexiga 79,0%, cancro da pélvis renal 13,5%, e cancro do uretero 7,5%. Do total, 14,4% apresentava adenocarcinoma, 10,6% carcinoma de células escamosas, e 6,8% micropapilar. Em relação ao atingimento ganglionar, 27,2% apresentavam N0/x com menos de 10 gânglios removidos, 25,2% N0 com 10 ou mais gânglios removidos, 20,2% N1, 22,6% N2, e 4,5% N3. Apresentavam expressão PD-L1 <1% 59,1%. Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento em relação às características clínicas basais. De notar, 45,0% dos doentes tinham recebido tratamento sistémico prévio em contexto neoadjuvante, sobretudo com quimioterapia à base de platina (43,4%). Os principais motivos para não receberem este tratamento foram decisão do doente (32,6%), e serem inelegíveis devido à função renal (15,0%), sem diferenças entre grupos de tratamento.

Em termos de eficácia comparativa, nivolumab como terapêutica adjuvante, em comparação com não tratamento, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência livre de doença, e não demonstrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, sobrevivência global, sobrevivência livre de doença fora do trato urotelial, ou segurança.

Em relação à sobrevivência livre de eventos, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento, com significado estatístico, favorecendo nivolumab. Na população ITT, na data da análise interina, quando se tinham observado 369 eventos sobrevivência livre de eventos (dos 410 eventos DFS estimados como necessário), apresentaram eventos DFS 203/356 doentes (57,0%) no grupo placebo, e 166/353 doentes (47,0%) do grupo nivolumab. A mediana de DFS era de 10,87 meses (IC95% 8,25 a 13,86) no grupo placebo, e de 20,96 meses (IC95% 17,05 a 33,41) no grupo nivolumab (razão de riscos 0,70; IC95% 0,54 a 0,89; p= 0,0006). A taxa de DFS aos 6 meses era de 61,2% (IC95% 55,8 a 66,2) no

grupo placebo, e de 75,5% (IC95% 70,6 a 79,7) no grupo nivolumab. Na população com PD-L1 \geq 1%, na data da análise interina, quando se tinham observado 132 eventos sobrevivência livre de eventos (dos 162 eventos DFS estimados como necessários), apresentaram eventos DFS 80/142 doentes (56,3%) no grupo placebo, e 52/140 doentes (37,1%) do grupo nivolumab. A mediana de DFS era de 10,84 meses (IC95% 5,65 a 21,19) no grupo placebo, e não atingida (IC95% 22,01 a NA) no grupo nivolumab (razão de riscos 0,53; IC95% 0,34 a 0,84; p= 0,0004). A taxa de DFS aos 6 meses era de 56,4% (IC95% 47,5 a 64,3) no grupo placebo, e de 74,5% (IC95% 66,2 a 81,1) no grupo nivolumab.

Não foram reportados dados de sobrevivência global.

Nivolumab apresentou maior toxicidade do que o comparador. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 32/348 doentes (9,2%) no grupo placebo, e 64/351 doentes (18,2%) no grupo nivolumab. Morreram por eventos adversos 0/348 doentes (0%) no grupo placebo, e em 2/351 doentes (0,6%) no grupo nivolumab.

A evidência submetida pelo TAIM apenas suporta o benefício adicional de nivolumab como terapêutica adjuvante, na subpopulação 1, ou seja, em doentes sem indicação para quimioterapia adjuvante (porque realizaram quimioterapia neoadjuvante, porque não têm condições clínicas ou porque recusam).

Adicionalmente, a evidência de benefício adicional de nivolumab é ainda muito limitada. Os dados reportados referem-se à primeira análise interina (análise interina DFS), quando o tempo de seguimento mínimo na população com PD-L1 \geq 1% era de apenas 6,3 meses. Assim, na data de corte, apenas existiam dados de sobrevivência livre de eventos, não estando ainda disponíveis quaisquer dados de sobrevivência global. De salientar que, na data de corte, os dados de sobrevivência livre de eventos estavam ainda imaturos, não tendo sido atingida a mediana de sobrevivência livre de eventos no grupo nivolumab. Este facto aumenta o risco de os resultados se encontrarem sobrestimados, e dificulta a quantificação da magnitude do efeito do tratamento. De salientar, a sobrevivência livre de eventos não foi validada como um sub-rogado de sobrevivência global neste contexto (imunoterapia adjuvante). A incerteza sobre o benefício adicional levanta ainda preocupações adicionais, uma vez que a toxicidade do tratamento adjuvante com nivolumab não pode ser considerada desprezível.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab “para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma urotelial músculo invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo invasivo”.

Concluiu-se que, na população sem indicação para quimioterapia adjuvante (porque realizaram quimioterapia neoadjuvante, porque não têm condições clínicas ou porque recusam), existe sugestão de benefício adicional de nivolumab em monoterapia como terapêutica adjuvante, em comparação com não tratamento.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 156 centros de 29 países (Portugal não participou), que incluiu 709 doentes adultos com carcinoma urotelial musculo-invasivo, submetidos a cirurgia radical, em estadio ypT2-pT4a ou ypN+ que receberam quimioterapia à base de platina como terapêutica neoadjuvante ou doentes em estadio pT3-pT4a ou pN+ que não receberam quimioterapia à base de platina neoadjuvante e não eram elegíveis ou recusaram quimioterapia à base de platina adjuvante, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem nivolumab, na dose de 240 mg cada duas semanas, por via endovenosa, como terapêutica adjuvante (n= 353), ou placebo (n= 356), mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência livre de doença, e não demonstrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, sobrevivência global, sobrevivência livre de doença fora do trato urotelial, ou segurança.

Em relação à sobrevivência livre de eventos, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento, com significado estatístico, favorecendo nivolumab. Na população com PD-L1 \geq 1%, na data da análise interina, quando se tinham observado 132 eventos sobrevivência livre de eventos (dos 162 eventos DFS estimados como necessários), apresentaram eventos DFS 80/142 doentes (56,3%) no grupo placebo, e 52/140 doentes (37,1%) do grupo nivolumab. A mediana de DFS era de 10,84 meses (IC95% 5,65 a 21,19) no grupo placebo, e não atingida (IC95% 22,01 a NA) no grupo nivolumab (razão de riscos 0,53; IC95% 0,34 a 0,84; p= 0,0004).

Não foram reportados dados de sobrevivência global.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de nivolumab “para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma urotelial músculo invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo invasivo”.

Concluiu-se que, na população sem indicação para quimioterapia adjuvante (porque realizaram quimioterapia neoadjuvante, porque não têm condições clínicas ou porque recusam), existe sugestão de valor terapêutico acrescentado, não quantificável, de nivolumab em monoterapia como terapêutica adjuvante, em comparação com não tratamento.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 156 centros de 29 países (Portugal não participou), que incluiu 709 doentes adultos com carcinoma urotelial musculo-invasivo, submetidos a cirurgia radical, em estadio ypT2-pT4a ou ypN+ que receberam quimioterapia à base de platina como terapêutica neoadjuvante ou doentes em estadio pT3-pT4a ou pN+ que não receberam quimioterapia à base de platina neoadjuvante e não eram elegíveis ou recusaram quimioterapia à base de platina adjuvante, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem nivolumab, na dose de 240 mg cada duas semanas, por via endovenosa, como terapêutica adjuvante (n= 353), ou placebo (n= 356), mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência livre de doença, e não demonstrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, sobrevivência global, sobrevivência livre de doença fora do trato urotelial, ou segurança.
- Em relação à sobrevivência livre de eventos, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento, com significado estatístico, favorecendo nivolumab. Na população com PD-L1 \geq 1%, na data da análise interina, quando se tinham observado 132 eventos sobrevivência livre de eventos (dos 162 eventos DFS estimados como necessários), apresentaram eventos DFS 80/142 doentes (56,3%) no grupo placebo, e 52/140 doentes (37,1%) do grupo nivolumab. A mediana de DFS era de 10,84 meses (IC95% 5,65 a 21,19) no grupo placebo, e não atingida (IC95% 22,01 a NA) no grupo nivolumab (razão de riscos 0,53; IC95% 0,34 a 0,84; p= 0,0004).
- Não foram reportados dados de sobrevivência global.

Não foram reportados dados na subpopulação 2 (ver secção 3), ou seja, em adultos com carcinoma urotelial músculo-invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado

de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo-invasivo, com indicação para QT adjuvante, pelo que se recomenda que nivolumab adjuvante não seja financiado nesta subpopulação.

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) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma urotelial músculo invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo invasivo”.

Face ao comparador vigilância ativa, e na população sem indicação para quimioterapia adjuvante (porque realizaram quimioterapia neoadjuvante, porque não têm condições clínicas ou porque recusam), existe sugestão de valor terapêutico acrescentado, não quantificável, de nivolumab em monoterapia como terapêutica adjuvante.

Não foram reportados dados na subpopulação de adultos com carcinoma urotelial músculo-invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo-invasivo, com indicação para quimioterapia adjuvante, pelo que nivolumab adjuvante não foi financiado nesta subpopulação.

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.

Opdivo (Nivolumab)

O financiamento de nivolumab na subpopulação de doentes sem indicação para quimioterapia adjuvante ficou condicional à submissão de dados maduros de eficácia, nomeadamente de sobrevivência global e sobrevivência livre de eventos.

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

1. Registo Oncológico Nacional (RON) - de todos os tumores na população residente em Portugal, 2018
2. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Grünwald V, Gillessen S, Horwich A. *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):706-720.
3. Globocan 2020, Global Cancer Observatory. IARC, WHO
4. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Burger M et al. *Eur Urol*. 2013;63(2):234. Epub 2012 Jul 25
5. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005 Aug;48(2):202-5; discussion 205-6
6. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):859-66. doi: 10.1056/NEJMoa022148. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 Nov 6;349(19):1880.
7. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, Albers P, Oudard S, Castellano D, Daneshmand S, Nishiyama H, Majchrowicz M, Degaonkar V, Shi Y, Mariathasan S, Grivas P, Drakaki A, O'Donnell PH, Rosenberg JE, Geynisman DM, Petrylak DP, Hoffman-Censits J, Bedke J, Kalebasty AR, Zakharia Y, van der Heijden MS, Sternberg CN, Davarpanah NN, Powles T; IMvigor010 Study Group. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):525-537. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00004-8. Epub 2021 Mar 12.
8. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, Bamias A, Lebret T, Shariat SF, Park SH, Ye D, Agerbaek M, Enting D, McDermott R, Gajate P, Peer A, Milowsky MI, Nosov A, Neif Antonio J Jr, Tupikowski K, Toms L, Fischer BS, Qureshi A, Collette S, Unsal-Kacmaz K, Broughton E, Zardavas D, Koon HB, Galsky MD. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Jun 3;384(22):2102-2114. doi: 10.1056/NEJMoa2034442. Erratum in: *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):864.
9. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(3):666-75.
10. NCCN Guidelines Bladder Cancer v. 1.2022 - Upper Tract Urothelial Carcinoma Grupo de Avaliação da Evidência.
11. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Nivolumab). INFARMED IP. Versão 1.0. 23-11-2022

12. Clinical Protocol CA209274. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma (CheckMate 274: CHECKpoint pathway and nivoluMAB clinical Trial Evaluation 274). Revised Protocol Number: 05

13. Clinical Study Report. CA209274 (CheckMate 274). A phase 3 randomized, double-blind, multicenter study of adjuvant nivolumab versus placebo in subjects with high risk invasive urothelial carcinoma. 4 Dec 2020