

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

OPDIVO (NIVOLUMAB)

Em associação com quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma HER2 negativo avançado ou metastático gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - combined positive score) > ou igual a 5

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

05/03/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/02/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Nivolumab

Nome do medicamento: Opdivo

Apresentações:

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

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

Titular da AIM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Nivolumab em associação com quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina no tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma HER2 negativo avançado ou metastático gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - combined positive score) superior ou igual a 5.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Opdivo (Nivolumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: em associação com quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma HER2 negativo avançado ou metastático gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - combined positive score) > ou igual a 5.

Face ao comparador quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina nivolumab apresentou prova de valor terapêutico acrescentado moderado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do esófago e da junção gastroesofágica tem demonstrado um aumento considerável de incidência ao longo das últimas décadas. A maioria dos doentes com este tipo de tumor possuem doença em estadio avançado à altura do diagnóstico, refletindo o seu rápido crescimento e a grande capacidade de metastização. O cancro do esófago é um dos mais letais em todo o mundo, sendo o 8º cancro mais comum em todo o mundo e representando a 6ª causa de morte por cancro. O risco ao longo da vida desta neoplasia é de 0,8 % para os homens e 0,3% para as mulheres. A idade média de diagnóstico é de 67 anos de idade. O cancro do esófago apresenta uma alta taxa de incidência em países como a China, Japão, Singapura e Porto Rico. Os indivíduos de etnia africana possuem uma maior incidência deste cancro comparativamente com outras etnias. As áreas de elevada prevalência incluem a Ásia, sul e este do continente africano e o norte de França.

Mais de 90% das neoplasias do esófago são adenocarcinomas ou carcinoma de células escamosas. Os restantes 10% são representados por outros carcinomas, melanomas, leiomiiossarcomas, tumores carcinóides e linfomas. Em Portugal, em 2018, de acordo com dados do RON, foram diagnosticados 463 casos em doentes do sexo masculino e 73 em doentes do sexo feminino.

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

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

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

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

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

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

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

em função do prognóstico, já que esta doença tem uma agressividade biológica por o esófago não ter serosa.

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

Considerando também o adenocarcinoma gástrico, que está incluído na indicação terapêutica que solicita avaliação, e de acordo com os dados do GLOBOCAN 2020, estimam-se pelo menos 2950 novos casos em Portugal.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

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

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

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

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

Nº doentes estimado para o 1º e 2º anos de contrato:

Em Portugal, de acordo com os últimos dados publicados pelo RON para o ano de 2018, registaram-se 536 novos casos de CE, correspondendo a uma taxa de incidência bruta de 5,34/100.000 habitantes (9,76/100.000 habitantes nos homens e 1,38/100.000 habitantes nas mulheres). No mesmo ano, foram contabilizados 2.644 novos casos de CG, correspondendo a uma taxa de incidência bruta de 26,33/100.000 habitantes (34,36/100.000 habitantes nos homens e 19,15/100.000 habitantes nas mulheres). Desta forma, os tumores gastroesofágicos (CE+CG) corresponderam a cerca de 6,3% do total de casos de cancro diagnosticados no ano de 2018 em Portugal.

Ainda no âmbito da incidência, a informação mais recente disponível provém da base de dados Globocan, segundo a qual se estimam terem sido diagnosticados, em Portugal, no ano de 2020, 3.633 doentes com cancro gastroesofágico (683 doentes com CE e 2.950 doentes com CG).

A classificação histológica destas neoplasias provem dos dados disponibilizados pelo RON para o ano de 2010. De acordo com esta fonte, a histologia de adenocarcinoma na população com CE foi identificada numa franja minoritária de doentes (17,2%), contrastando com a população de doentes com CG, na qual a maioria (90,9%) apresentava esta histologia. Quanto à caracterização da extensão da neoplasia, a informação disponível provém de dados institucionais publicados pelo IPO-Porto, referentes aos doentes seguidos por esta instituição no biénio 2009-2010, incluindo doentes com CE (n=244) e CG (n=989). Após ajuste para os doentes com extensão desconhecida, verificou-se que a doença localmente avançada e metastática foi reportada em 8% e 40% dos doentes com CE (respetivamente) e em 13% e 33% dos doentes com CG.

Relativamente à prevalência, os únicos dados disponíveis provêm igualmente das estimativas da base de dados Globocan, da autoria da IARC. De acordo com esta fonte, em Portugal e para o ano de 2020, foi estimada uma prevalência a 5 anos de 783 doentes com CE e 4.464 doentes com CG, num total de 5.247 casos. Neste ano, excluindo os doentes com cancro cutâneo não-melanoma, o cancro gastroesofágico (CE+CG) representou cerca de 3,3% do total de doentes com cancro em Portugal.

No que diz respeito à sobrevivência, embora não esteja disponível informação a nível nacional, são reportados dados de índole regional e institucional para os doentes com CE e CG. Neste contexto, os dados mais recentes reportados pelo ROR-Sul caracterizam a sobrevivência dos doentes oncológicos diagnosticados em 2013 na respetiva área de abrangência, incluindo 242 doentes com CE e 1.116 doentes com CG. Os resultados estimados reportam taxas de sobrevivência a 1, 3 e 5 anos para os doentes com CE de 37%, 15% e 10%, respetivamente. Da mesma forma, as taxas de sobrevivência também diminuem consideravelmente ao longo do tempo nos doentes com CG, sendo estimadas taxas a 1, 3 e 5 anos de 52%, 30% e 23%, respetivamente.

Horizonte temporal da doença

Com base nos resultados do estudo CheckMate 649, o período de tempo mínimo para avaliação das consequências da terapêutica (benefícios e riscos) é de 6 meses, com análises de sensibilidade aos 12, 24 e 36 meses.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Foi avaliado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Nivolumab em associação com quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina na indicação “para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma HER2 negativo avançado ou metastático gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - combined positive score) > ou igual a 5”.

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

Tabela 1: População e comparadores selecionados

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	<i>Tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma HER2 negativo avançado ou metastático gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - combined positive score) ≥ 5</i>	Nivolumab em associação com quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina	Quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina	Utilizado habitualmente na prática clínica.

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

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

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de nivolumab é de 360 mg administrado por via intravenosa durante 30 minutos em associação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina administrada cada 3 semanas ou 240 mg de nivolumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos em associação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina administrada cada 2 semanas. O tratamento deverá ser administrado até ocorrência de progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até um período máximo de 24 meses em doentes sem progressão da doença.
	Medicamento comparador	Esquemas de quimioterapia com sais de platina (oxaliplatina): XELOX= capecitabina 1000 mg/m ² duas vezes por dia por via oral, dia 1-14; oxaliplatina 130 mg/m ² por via endovenosa, dia 1, cada 3 semanas FOLFOX (leucovorina 400 mg/m ² , dia 1, fluorouracil 400 mg/m ² , dia 1 e 1200 mg/m ² , dias 1-2, e oxaliplatina 85 mg/m ² , dia 1, cada 2 semanas)
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Nivolumab é administrado em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e exige a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo. Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07 - Aprova o Regulamento e as Tabelas de Preços das Instituições e Serviços Integrados no Serviço Nacional de Saúde
	Medicamento comparador	Administração em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e exige a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo. Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07 - Aprova o Regulamento e as Tabelas de Preços das Instituições e Serviços Integrados no Serviço Nacional de Saúde

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

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Medidas de Segurança		
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o estudo Estudo CheckMate 649, que foi considerado relevantes para a presente avaliação. Não foi excluído nenhum estudo.

Descrição do estudo CheckMate 649

Desenho do estudo

O estudo CheckMate 649 é um ensaio clínico multicêntrico de fase III, aleatorizado e sem ocultação, desenhado para avaliar a eficácia e a segurança comparativa de três intervenções, nomeadamente:

- 1) nivolumab associado a quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina (nivoQT);
- 2) nivolumab associado a ipilimumab; e
- 3) quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina (QT)

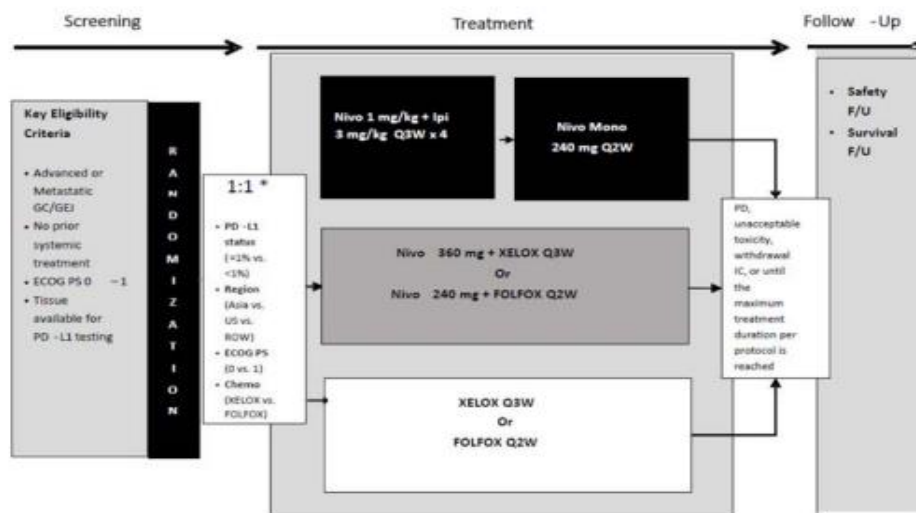
Os doentes foram aleatorizados entre nivolumab + quimioterapia (XELOX= capecitabina e oxaliplatina) ou FOLFOX = leucovarina, fluoruracil e oxaliplatina) ou nivolumab + ipilimumab versus quimioterapia, numa razão de 1:1:1 após o grupo de tratamento com nivolumab e quimioterapia ter sido adicionado e mais tarde, numa razão de 1:1, após o recrutamento do grupo de tratamento de nivolumab + ipilimumab ter sido encerrado.

O estudo teve início em outubro de 2016 e está a ser conduzido em 175 centros de investigação de 29 países da América, Ásia, Europa e Oceânia (incluindo 2 centros Portugueses), tendo conclusão estimada em maio de 2024.

A aleatorização foi realizada usando tecnologia de resposta web interativa (blocos de 6) e a estratificação dos doentes elegíveis foi feita com base na expressão de PD-L1 pelas células tumorais ($\geq$ 1% vs. < 1% ou indeterminado), região (Ásia vs. América do Norte vs. restantes zonas geográficas), estado ECOG (0 vs. 1) e quimioterapia administrada (XELOX vs. FOLFOX).

O desenho do estudo é sem ocultação, pelo que os investigadores e doentes conheciam o tratamento alocado.

Figura.1 Desenho do estudo



Fonte: Refª 47 - CLINICAL PROTOCOL CA209649

Participantes

Os principais critérios de inclusão no estudo foram:

- idade ≥ 18 anos;
- pontuação do estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ou 1;
- diagnóstico de adenocarcinoma esofágico, adenocarcinoma da junção gastro-esofágica ou adenocarcinoma gástrico, metastáticos, avançados ou irresssecáveis, independentemente da expressão de PD-L1;
- ausência de tratamento sistémico prévio (incluindo inibidores HER2) para a doença avançada ou metastática;
- foi permitido o tratamento prévio com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, radioterapia e/ou quimioradioterapia, desde que a última dose tivesse sido administrada no mínimo até 6 meses antes da aleatorização no estudo;
- foi também permitido o tratamento de radioterapia em contexto paliativo, desde que tenha sido completado no mínimo até 2 semanas antes da aleatorização no estudo;

- doença avaliável ou presença de, pelo menos, uma lesão mensurável, através de imagiologia com recurso a tomografia computadorizada ou ressonância magnética, através dos critérios Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1;
- função hepática, hematológica e renal adequadas, de acordo com os critérios pré-estabelecidos em protocolo.

Os principais critérios de exclusão foram:

- estado conhecido de HER2 positivo (o teste para este biomarcador não era obrigatório para a participação no estudo);
- lesões metastáticas no sistema nervoso central (SNC) não tratadas; no entanto, os doentes eram considerados elegíveis se as lesões tivessem sido tratadas de forma adequada e na condição de se verificar um retorno à baseline da função neurológica (com exceção de sinais sequelares ou sintomas associados ao tratamento das lesões) por um período mínimo de 2 semanas previamente à aleatorização no estudo;
- presença de neuropatia periférica de grau > 1;
- ascite não controlada com as intervenções apropriadas;
- neoplasia prévia ativa nos 3 anos prévios, com exceção de neoplasias locais com potencial curativo e que foram aparentemente curadas;
- doença autoimune ativa, conhecida ou suspeita, com exceção das patologias pré-especificadas em protocolo;
- apresentar uma condição que necessitasse de tratamento sistémico com corticosteroides (dose superior a 10 mg de prednisona diária ou equivalente) ou outro tratamento imunossupressor, durante os 14 dias anteriores à administração do tratamento em estudo;
- tratamento prévio com anticorpos dirigidos ao anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4, ou qualquer outro anticorpo ou terapêutica específica para a co-estimulação das células T ou para as vias de checkpoint;
- história de teste positivo para o vírus da imunodeficiência humana (VIH), teste positivo para os vírus da hepatite B e/ou C.

Durante o recrutamento, a população primária do estudo foi modificada para doentes cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - combined positive score) ≥ 5 . Os

doentes continuaram a ser recrutados independentemente da expressão de PD-L1 e a estratificação com base na expressão de PD-L1 pelas células tumorais manteve-se em $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ou indeterminado.

Tratamento e avaliações

Os doentes foram tratados com nivolumab (360 mg a cada 3 semanas ou 240 mg a cada 2 semanas) mais quimioterapia à escolha do investigador (XELOX= capecitabina 1000 mg/m² duas vezes por dia por via oral, dia 1-14; oxaliplatina 130 mg/m² por via endovenosa, dia 1, cada 3 semanas) ou FOLFOX (leucovorina 400 mg/m², dia 1, fluorouracil 400 mg/m², dia 1 e 1200 mg/m², dias 1-2, e oxaliplatina 85 mg/m², dia 1, cada 2 semanas) ou quimioterapia.

O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável, desistência do doente ou final de estudo. Nivolumab foi administrado por um tempo máximo de 2 anos. Os doentes alocados ao grupo de tratamento com quimioterapia + nivolumab podiam continuar tratamento após progressão inicial (por RECIST versão 1.1), por decisão do investigador.

A avaliação tumoral foi realizada centralmente, de forma independente e cega, por tomografia computadorizada ou ressonância magnética, com base nos critérios de RECIST 1.1, na baseline, a cada 6 semanas a partir do início do C1 durante 48 semanas, e depois a cada 12 semanas até progressão da doença.

A avaliação da expressão de PD-L1 foi realizada centralmente.

Eventos adversos relacionados com o tratamento incluíram eventos relatados pelos investigadores entre a primeira dose e 30 dias após a última dose do tratamento de acordo com a versão 4.0 do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* e o *Medical Dictionary for Regulatory Activities version 23.0*.

Medidas de resultado

Os objetivos primários do estudo CheckMate 649 foram estabelecidos para a comparação nivolumab + quimioterapia vs. quimioterapia, na subpopulação com PD-L1 CPS ≥ 5 , e consistiram na avaliação da sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada centralmente por revisores independentes (Blinded independent central review, BICR) e da sobrevivência global (OS).

Os objetivos secundários do estudo testados hierarquicamente foram a OS nos doentes com PD-L1 CPS ≥ 1 e em todos os doentes aleatorizados.

Objetivos secundários adicionais do estudo (exploratórios) incluíram a avaliação da PFS e da taxa de resposta global (ORR) pelo BICR para diferentes cutoffs de PD-L1 (PD-L1 CPS ≥ 10 , CPS ≥ 5 e CPS ≥ 1) e em todos os doentes aleatorizados.

Outros objetivos exploratórios, incluíram a duração da resposta (DOR), avaliada pelo BICR, taxas de sobrevivência e biomarcadores preditivos de eficácia.

A qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) dos doentes foi um outcome exploratório, através do FACT-Ga, incluindo a avaliação do tempo até à deterioração dos sintomas (Time to symptom deterioration, TTSD) usando subescala do CG (Gastric Cancer Subscale, GaCS). Foi também avaliada a diferença na QVRS dos doentes face à baseline, recorrendo ao instrumento EQ-5D-3L e respetiva VAS.

A avaliação da segurança, inclui diversas variáveis, nomeadamente incidência de eventos adversos (EA), classificados por grau de intensidade de acordo com a classificação Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

Análise estatística

O plano estatístico considerou que a análise final do outcome PFS e uma análise interina do outcome OS seriam conduzidas após um período mínimo de seguimento de 12 meses, sendo a análise final de OS, posteriormente efetuada após um período mínimo de seguimento de 24 meses. O tamanho

amostral necessário foi inicialmente calculado tendo por base uma prevalência assumida de PD-L1 CPS ≥ 5 de 35%. Como a prevalência observada nos doentes recrutados (60%) excedeu consideravelmente o valor estimado, foi necessário recalculer o número de eventos de morte e/ou progressão necessários para atingir os pressupostos estatísticos estipulados. O tamanho amostral necessário foi estimado em 949 doentes com PD-L1 CPS ≥ 5 aleatorizados para os braços Nivolumab + quimioterapia vs quimioterapia.

A PFS foi modelada através de um hazard ratio (HR) separado em 2 partes, iniciando com um atraso no efeito do tratamento (HR=1) nos primeiros 3 ou 6 meses, seguido de um efeito constante de redução de risco (HR=0,56). Com base nestes critérios e após atualização dos valores, aos 12 meses, estimou-se ser necessário ocorrerem 841 e 857 eventos de PFS com um atraso do efeito de 3 meses ou 6 meses, por forma a obter um poder de 99,9% e 84% (respetivamente), com um erro tipo I de 2%.

A OS foi modelada assumindo-se um atraso no efeito do tratamento nos primeiros 6 meses, seguido de um efeito constante de redução de risco (HR=0,65), e foi estimada a necessidade de ocorrerem 800 eventos aos 24 meses, por forma a obter um poder de 97,9% com um erro tipo I bilateral de 3%.

Foi implementada uma estratégia de teste hierárquico de modo a controlar a taxa de erro de tipo I nos outcomes de eficácia primários e secundários, mais relevantes.

A análise da PFS e OS à data da análise primária, na população PD-L1 CPS ≥ 5 , teve por base a alocação de um nível de alfa bilateral de 2% para a PFS e de 3% para a OS, nas quais apenas um resultado estatisticamente significativo permitiria a análise sequencial da OS noutras populações incluídas no plano estatístico (PD-L1 CPS ≥ 1 e global) e a análise do tempo até deterioração de sintomas (TTSD). Os níveis de significância nas análises interina e final foram obtidas usando uma função de consumo de alfa de Lan-DeMets com um limite do tipo O'Brien-Fleming.

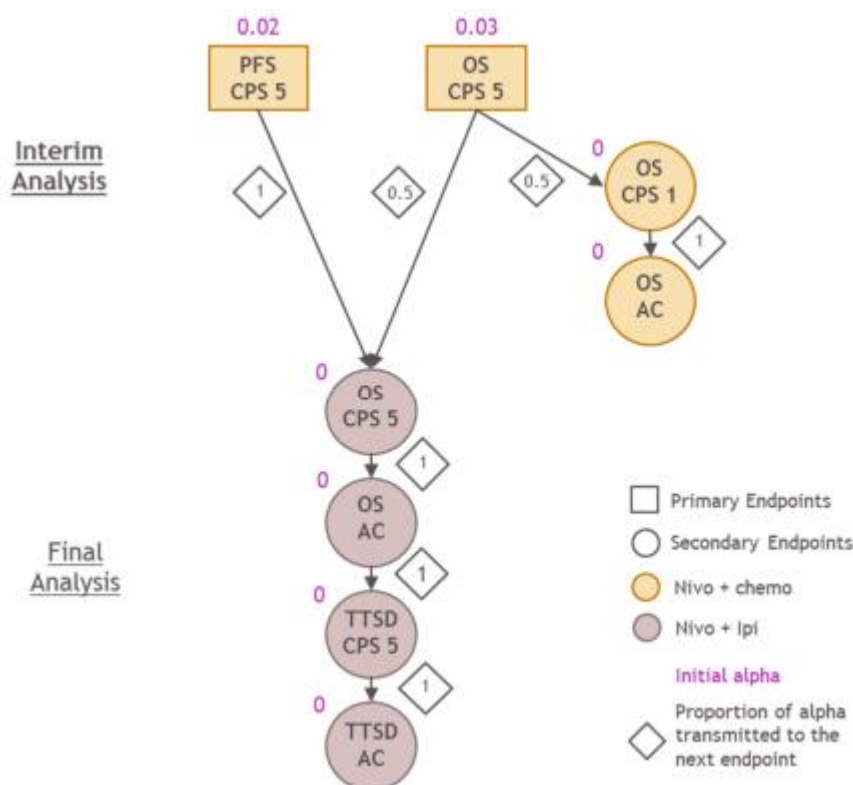
A PFS e OS foram comparadas entre os braços nivolumab + quimioterapia e quimioterapia, na população PD-L1 CPS ≥ 5 , através de um teste log rank estratificado bilateral e usando um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado de modo a calcular o valor de HR.

As medianas de tempo para cada um dos braços de tratamento foram calculadas através do método de transformação log-log. As curvas de sobrevivência e as taxas estimadas em períodos específicos foram derivadas usando o método de Kaplan-Meier e a fórmula de Greenwood para os respectivos intervalos de confiança (IC) a 95%. Para estes outcomes, foram efetuadas diversas análises de sensibilidade, incluindo análises não estratificadas e utilizando os fatores de estratificação como covariáveis.

A ORR foi descrita para cada um dos grupos com os IC a 95% calculados através do método de Clopper-Pearson e a avaliação comparativa entre tratamentos foi efetuada usando a metodologia de Cochran-Mantel-Haenszel.

Quanto à QVRS, a análise do TTSD foi efetuada usando um modelo de riscos proporcionais de Cox e aplicando o método log-log para derivar as medianas e respectivos IC 95%, tendo as restantes análises para a QVRS e para a segurança sido efetuadas recorrendo exclusivamente a métodos de estatística descritiva.

Figura.2 Hierarquização de testes aplicada aos outcomes primários e secundários



População do estudo

O estudo CheckMate 649 incluiu, entre Abril de 2017 e Maio de 2019, um total de 1.581 doentes, dos quais 789 foram aleatorizados para o braço nivolumab + quimioterapia e 792 para o braço quimioterapia. Deste conjunto de doentes, 955 (60,4%) apresentavam PD-L1 CPS $\geq$ 5, dos quais 473 e 482 foram aleatorizados, respetivamente, para os braços nivolumab + quimioterapia e quimioterapia, correspondendo à população de interesse para esta avaliação.

Disposição dos doentes

À data de cutoff, para os doentes randomizados com PD-L1 CPS $\geq$ 5, a mediana do tempo de follow-up era de 13,57 meses para o braço nivolumab + quimioterapia e 10,66 meses para o braço quimioterapia.

A taxa global de descontinuação, nos doentes PD-L1 CPS $\geq$ 5, durante o tratamento foi 86,8% e 94,6% para nivolumab + quimioterapia e quimioterapia, respetivamente. A principal razão para descontinuação do tratamento foi progressão da doença (609 doentes, 65,3%): 291 (62,2%) no braço nivolumab + quimioterapia e 318 (68,4%) no braço QT. 34 (3,6%) dos doentes retiraram o consentimento e não completaram o período de estudo: 10 (2,1%) no grupo nivolumab + quimioterapia e 24 (5,2%) no grupo quimioterapia. A descontinuação por toxicidade relacionada com o tratamento foi similar entre os dois braços; 40 (8,5%) e 28 (6,0%) doentes para nivolumab + quimioterapia e quimioterapia, respetivamente.

As características clínico-demográficas dos doentes com PD-L1 CPS $\geq$ 5, eram equilibradas entre os braços de tratamento. A população era composta maioritariamente por homens (70,0% e 72,4% nos braços nivolumab + quimioterapia e quimioterapia, respetivamente), com cerca de dois terços de doentes caucasianos (69,3% e 67,8% nos braços nivolumab + quimioterapia e quimioterapia, respetivamente), e com uma idade mediana entre os 62,0 e os 63,0 anos. Mais de metade dos doentes apresentavam uma pontuação ECOG 1 (57,3% e 57,1%, respetivamente) e a restante população tinha uma pontuação de 0.

Tabela1. Características clínicas e demográficas na baseline dos doentes PD-L1 CPS ≥ 5

	Nivo + Chemo N = 473	Chemo N = 482	Total N = 955
AGE (YEARS)			
MEAN	61.2	60.7	60.9
MEDIAN	63.0	62.0	62.0
MIN , MAX	18 , 88	23 , 90	18 , 90
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	266 (56.2)	286 (59.3)	552 (57.8)
≥ 65 AND < 75	151 (31.9)	147 (30.5)	298 (31.2)
≥ 75 AND < 85	55 (11.6)	46 (9.5)	101 (10.6)
≥ 85	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)
≥ 75	56 (11.8)	49 (10.2)	105 (11.0)
≥ 65	207 (43.8)	196 (40.7)	403 (42.2)
SEX (%)			
MALE	331 (70.0)	349 (72.4)	680 (71.2)
FEMALE	142 (30.0)	133 (27.6)	275 (28.8)
RACE (%)			
WHITE	328 (69.3)	327 (67.8)	655 (68.6)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2 (0.4)	7 (1.5)	9 (0.9)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	10 (2.1)	10 (2.1)	20 (2.1)
ASIAN	119 (25.2)	117 (24.3)	236 (24.7)
ASIAN INDIAN	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
CHINESE	86 (18.2)	89 (18.5)	175 (18.3)
JAPANESE	27 (5.7)	21 (4.4)	48 (5.0)
ASIAN OTHER	4 (0.8)	6 (1.2)	10 (1.0)
OTHER	14 (3.0)	21 (4.4)	35 (3.7)
REGION (%)			
ASIA [INCLUDING CHINA]	117 (24.7)	111 (23.0)	228 (23.9)
ASIA [EXCLUDING CHINA]	42 (8.9)	30 (6.2)	72 (7.5)
CHINA	75 (15.9)	81 (16.8)	156 (16.3)
US	67 (14.2)	70 (14.5)	137 (14.3)
REST OF WORLD	289 (61.1)	301 (62.4)	590 (61.8)
INITIAL DIAGNOSIS			
GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CANCER (A)	84 (17.8)	86 (17.8)	170 (17.8)
GASTRIC CANCER	333 (70.4)	334 (69.3)	667 (69.8)
ESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA (B)	56 (11.8)	62 (12.9)	118 (12.4)
DISEASE STAGE AT INITIAL DIAGNOSIS			
STAGE I	4 (0.8)	4 (0.8)	8 (0.8)
STAGE II	15 (3.2)	23 (4.8)	38 (4.0)
STAGE III	66 (14.0)	65 (13.5)	131 (13.7)
STAGE IV	387 (81.8)	389 (80.7)	776 (81.3)
NOT REPORTED	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
DISEASE STATUS CLASSIFICATION			
LOCALLY RECURRENT	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)
METASTATIC	454 (96.0)	461 (95.6)	915 (95.8)
LOCALLY ADVANCED	16 (3.4)	20 (4.1)	36 (3.8)
LAUREN CLASSIFICATION			
INTESTINAL TYPE	171 (36.2)	176 (36.5)	347 (36.3)
DIFFUSE TYPE	137 (29.0)	141 (29.3)	278 (29.1)
MIXED	37 (7.8)	30 (6.2)	67 (7.0)
UNKNOWN	128 (27.1)	135 (28.0)	263 (27.5)
WHO HISTOLOGIC CLASSIFICATION (CELL TYPE)			
ADENOSQUAMOUS CARCINOMA	58 (12.3)	64 (13.3)	122 (12.8)
MUCINOUS ADENOCARCINOMA	26 (5.5)	27 (5.6)	53 (5.5)
PAPILLARY SEROUS ADENOCARCINOMA	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (0.7)
SIGNET RING CELL	72 (15.2)	69 (14.3)	141 (14.8)
TUBULAR ADENOCARCINOMA	84 (17.8)	88 (18.3)	172 (18.0)
OTHER	229 (48.4)	230 (47.7)	459 (48.1)
NOT REPORTED	0	1 (0.2)	1 (0.1)

TNM CLASSIFICATION			
TUMORS			
TX	151 (31.9)	142 (29.5)	293 (30.7)
T0	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.6)
TIS	0	0	0
T1	5 (1.1)	5 (1.0)	10 (1.0)
T2	15 (3.2)	19 (3.9)	34 (3.6)
T3	108 (22.8)	115 (23.9)	223 (23.4)
T4	123 (26.0)	137 (28.4)	260 (27.2)
UNKNOWN	47 (9.9)	44 (9.1)	91 (9.5)
NOT REPORTED	20 (4.2)	18 (3.7)	38 (4.0)
NODES			
NX	154 (32.6)	140 (29.0)	294 (30.8)
N0	33 (7.0)	26 (5.4)	59 (6.2)
N1	67 (14.2)	75 (15.6)	142 (14.9)
N2	66 (14.0)	91 (18.9)	157 (16.4)
N3	84 (17.8)	88 (18.3)	172 (18.0)
UNKNOWN	49 (10.4)	44 (9.1)	93 (9.7)
NOT REPORTED	20 (4.2)	18 (3.7)	38 (4.0)
METASTASES			
MX	6 (1.3)	3 (0.6)	9 (0.9)
M0	18 (3.8)	19 (3.9)	37 (3.9)
M1	428 (90.5)	441 (91.5)	869 (91.0)
UNKNOWN	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
NOT REPORTED	19 (4.0)	18 (3.7)	37 (3.9)
SMOKING STATUS			
CURRENT/FORMER	214 (45.2)	238 (49.4)	452 (47.3)
NEVER SMOKED	246 (52.0)	229 (47.5)	475 (49.7)
UNKNOWN	13 (2.7)	15 (3.1)	28 (2.9)
CNS METASTASES (C)			
YES	1 (0.2)	0	1 (0.1)
NO	458 (96.8)	467 (96.9)	925 (96.9)
NOT REPORTED	14 (3.0)	15 (3.1)	29 (3.0)
LIVER METASTASES (C)			
YES	191 (40.4)	217 (45.0)	408 (42.7)
NO	268 (56.7)	250 (51.9)	518 (54.2)
NOT REPORTED	14 (3.0)	15 (3.1)	29 (3.0)
PERITONEAL METASTASES (C)			
YES	101 (21.4)	96 (19.9)	197 (20.6)
NO	358 (75.7)	371 (77.0)	729 (76.3)
NOT REPORTED	14 (3.0)	15 (3.1)	29 (3.0)

Fonte: Refª 46 – CLINICAL STUDY REPORT PROTOCOL CA209649

A distribuição dos doentes com PD-L1 CPS ≥ 5 pelos regimes de QT pré-especificados em protocolo foi equitativa e sobreponível entre braços de tratamento, verificando-se que os regimes FOLFOX e XELOX foram administrados, respetivamente, em 51% e 49% dos doentes do braço nivolumab + quimioterapia e em 52% e 48% dos doentes do braço nivolumab + quimioterapia.

O cancro gástrico (CG) foi o diagnóstico inicial mais frequente nos braços nivolumab + quimioterapia e nivolumab + quimioterapia (70,4% e 69,3%), com os restantes doentes a serem diagnosticados com cancro da junção gastroesofágica (CJGE) ou adenocarcinoma gastroesofágico, em proporções similares entre braços de tratamento.

Mais de metade dos doentes tinham um estado de expressão HER2 negativo (57,2% no braço nivolumab + quimioterapia e 56,2% no braço quimioterapia), não tendo sido reportada esta informação para 41,4% e 42,3% dos doentes dos braços nivolumab + quimioterapia e quimioterapia (respetivamente). Quase todos os doentes dos braços nivolumab + quimioterapia e quimioterapia apresentavam doença metastática (96,0% e 95,6%, respetivamente), na sua maioria com 2 ou mais lesões (76,3% e 75,1%, respetivamente), localizadas sobretudo no fígado (40,4 % e 45,0%, respetivamente) e peritoneu (21,4% e 19,9%, respetivamente).

Proporções similares de doentes foram submetidos previamente a um procedimento cirúrgico para esta neoplasia (20,5% no braço nivolumab + quimioterapia e 21,8% no braço quimioterapia) e uma pequena proporção de doentes realizou uma terapêutica sistémica prévia (13,5% no braço NivoQT e 12,2% no braço QT), efetuada exclusivamente em contexto neoadjuvante ou adjuvante, de acordo com os critérios de inclusão do protocolo.

Resultados

A população com intenção de tratar (ITT) corresponde aos doentes aleatorizados com CPS ≥ 5 e corresponde à população especificada em protocolo para a comparação nivolumab + quimioterapia vs. quimioterapia ao nível dos resultados primários (PFS e OS), sendo também a população de análise para os diversos resultados secundários de eficácia.

Relativamente à segurança, a incidência de EA foi analisada na população global de doentes aleatorizados no estudo, apresentam-se os resultados para a população PD-L1 CPS ≥ 5 .

A análise primária do estudo pré-especificada (correspondendo à análise final da PFS e interina da OS) foi efetuada à data de cutoff de 10/07/2020.

Foram ainda efetuadas as seguintes análises: análise post hoc à data de cutoff de 16/02/2021 (análise A1) e uma análise pré-especificada à data de cutoff de 08/07/2021 (análise A2) em que os resultados compreendem o maior tempo de seguimento disponível à data. As análises A1 e A2 são estritamente descritivas.

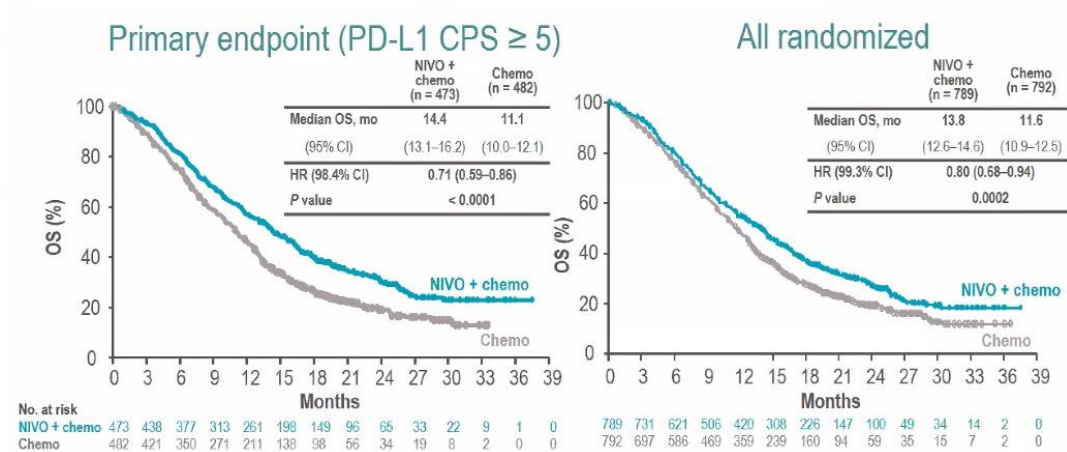
Eficácia

Sobrevivência global (OS) – crítica (9)

À data da análise primária, registou-se uma menor proporção de mortes no braço nivolumab + quimioterapia versus o braço quimioterapia (65,3% vs. 75,1%, respetivamente), o que permitiu estimar tempos medianos de OS de 14,39 meses e 11,10 meses (respetivamente), indicando um ganho de 3,29 meses com nivolumab + quimioterapia.

Nivolumab esteve associado a uma redução significativa de 29% no risco de morte (*Hazard ratio* (HR)=0,71; intervalo de confiança (IC) 98,87%: 0,59 a 0,86; $p<0,0001$) na análise primária e de 30% (HR=0,70; IC 95%: 0,61 a 0,81) na análise A2, *versus* (vs.) quimioterapia.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global: estudo CheckMate 649 (população PD-L1 CPS ≥ 5 [ITT], análise primária).

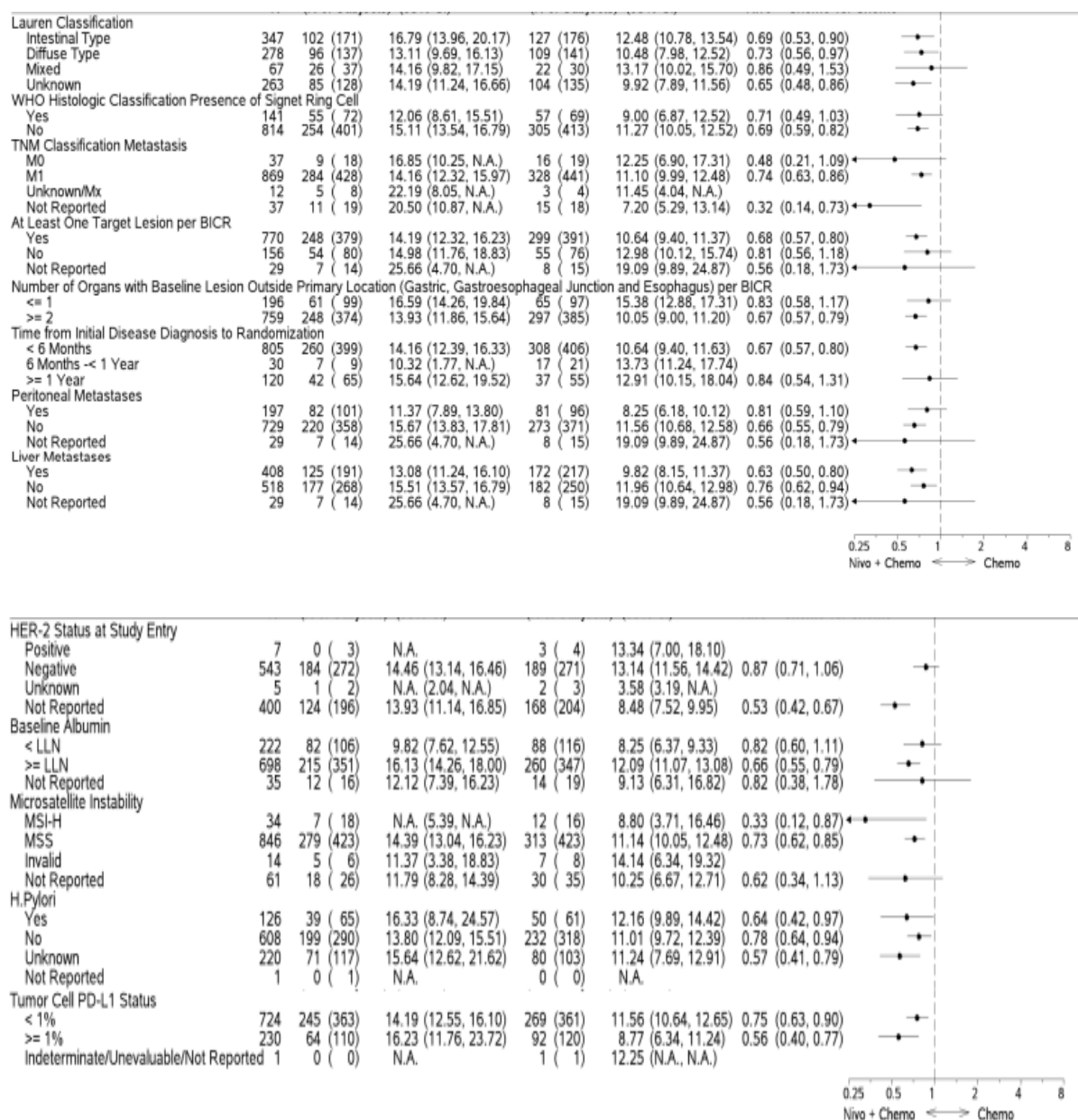


Fonte: ESMO 2020

Tabela2. Resultados de sobrevivência global por subgrupos: estudo CheckMate 649 (população PD-L1 CPS ≥ 5 [ITT], análise primária).

	N	Nivo + Chemo		Chemo		Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Chemo vs. Chemo	
		N of Events (N of Subjects)	mOS (95% CI)	N of Events (N of Subjects)	mOS (95% CI)		
Overall	955	309 (473)	14.39 (13.11, 16.23)	362 (482)	11.10 (10.02, 12.09)	0.70 (0.60, 0.81)	
Region 1							
Asia	228	74 (117)	15.64 (12.94, 21.09)	86 (111)	11.79 (9.00, 13.93)	0.64 (0.47, 0.87)	
US	137	37 (67)	16.79 (11.79, 25.99)	47 (70)	12.55 (11.24, 15.15)	0.67 (0.43, 1.03)	
Rest of World	590	198 (289)	13.57 (11.37, 15.67)	229 (301)	10.38 (9.13, 11.56)	0.74 (0.61, 0.89)	
Region 2							
Asia (without China)	72	28 (42)	16.30 (11.56, 23.95)	20 (30)	16.82 (12.52, 24.77)	1.03 (0.58, 1.83)	
US	137	37 (67)	16.79 (11.79, 25.99)	47 (70)	12.55 (11.24, 15.15)	0.67 (0.43, 1.03)	
RoW (including China)	746	244 (364)	13.83 (12.09, 15.64)	295 (382)	10.15 (9.00, 11.33)	0.69 (0.58, 0.81)	
ECOG Performance Status							
0	397	114 (194)	17.64 (14.98, 20.50)	131 (203)	13.77 (12.48, 16.23)	0.79 (0.61, 1.02)	
1	557	195 (279)	12.62 (11.14, 14.26)	230 (278)	8.77 (7.82, 10.12)	0.63 (0.52, 0.76)	
Not Reported	1	0 (0)	N.A.	1 (1)	7.00 (N.A., N.A.)		
Chemotherapy Regimen							
XELOX	454	158 (231)	15.01 (12.94, 16.46)	172 (223)	11.01 (9.23, 12.58)	0.69 (0.55, 0.85)	
FOLFOX	479	147 (237)	14.32 (12.06, 16.79)	178 (242)	11.27 (10.05, 12.62)	0.71 (0.57, 0.88)	
Age Categorization							
< 65	552	170 (266)	14.82 (12.39, 16.46)	215 (286)	11.04 (9.92, 12.52)	0.69 (0.56, 0.84)	
≥ 65 and < 75	298	100 (151)	14.16 (11.86, 17.54)	109 (147)	11.24 (8.77, 13.17)	0.68 (0.52, 0.90)	
≥ 75	105	39 (56)	14.26 (9.86, 16.59)	38 (49)	11.02 (6.90, 13.77)	0.84 (0.54, 1.31)	
≥ 65	403	139 (207)	14.26 (12.19, 16.79)	147 (196)	11.24 (9.33, 12.71)	0.72 (0.57, 0.91)	
Sex							
Male	680	210 (331)	14.42 (13.11, 16.79)	261 (349)	10.78 (9.72, 11.96)	0.67 (0.56, 0.80)	
Female	275	99 (142)	14.39 (11.24, 16.43)	101 (133)	12.09 (9.82, 13.08)	0.78 (0.59, 1.03)	
Race							
Asian	236	75 (119)	16.10 (13.77, 23.06)	90 (117)	11.48 (8.48, 13.93)	0.63 (0.46, 0.85)	
White	655	216 (328)	14.00 (12.19, 16.23)	246 (327)	11.07 (9.95, 12.39)	0.71 (0.59, 0.86)	
Other	64	18 (26)	9.79 (5.36, 23.92)	26 (38)	10.55 (7.56, 13.73)	0.93 (0.51, 1.71)	
Primary Tumor Location at Initial Diagnosis							
GEJ Cancer (A)	170	53 (84)	14.19 (11.76, 20.50)	57 (86)	13.08 (10.84, 16.23)	0.84 (0.57, 1.22)	
Gastric Cancer	667	219 (333)	14.98 (13.14, 16.59)	259 (334)	10.48 (9.00, 11.96)	0.66 (0.55, 0.79)	
Esophageal Adenocarcinoma (B)	118	37 (56)	11.24 (8.38, 16.79)	46 (62)	11.27 (8.48, 12.91)	0.78 (0.51, 1.21)	
Disease Stage at Initial Diagnosis							
Stage I-II	46	12 (19)	14.46 (7.13, N.A.)	22 (27)	12.58 (7.00, 17.05)	0.66 (0.33, 1.33)	
Stage III	131	43 (66)	15.67 (11.76, 20.04)	46 (65)	12.09 (10.78, 15.74)	0.72 (0.48, 1.10)	
Stage IV	776	254 (387)	14.16 (12.39, 16.30)	294 (389)	10.81 (9.66, 11.96)	0.70 (0.59, 0.82)	
Not Reported	2	0 (1)	N.A.	0 (1)	N.A.		
Disease Status							
Locally Recurrent/Advanced	40	9 (19)	23.92 (12.09, N.A.)	17 (21)	11.56 (6.90, 16.23)	0.34 (0.14, 0.78)	
Metastatic	915	300 (454)	14.26 (12.94, 15.97)	345 (461)	11.07 (9.92, 12.09)	0.72 (0.61, 0.84)	
Prior Surgery Related to Current Cancer							
Yes	202	59 (97)	16.23 (14.29, 20.17)	74 (105)	12.65 (11.10, 15.74)	0.70 (0.50, 0.99)	
No	753	250 (376)	13.83 (11.86, 15.97)	288 (377)	10.48 (9.30, 11.63)	0.69 (0.59, 0.82)	
Prior Radiotherapy							
Yes	86	34 (44)	9.79 (5.62, 13.96)	30 (42)	12.25 (10.94, 16.46)	1.34 (0.82, 2.20)	
No	869	275 (429)	15.51 (13.57, 16.72)	332 (440)	10.84 (9.76, 12.09)	0.65 (0.56, 0.77)	





Fonte: Ref^a 46 – CLINICAL STUDY REPORT PROTOCOL CA209649

A OS observada, para esta população, foi alvo de análises exploratórias de subgrupos. Os resultados para os diversos subgrupos foram na sua maioria favoráveis ao tratamento com nivolumab + quimioterapia (HR < 1), incluindo os subgrupos definidos com base na localização anatómica do tumor, nas lesões metastáticas e nas diferentes características moleculares de interesse, com os HR a variar entre os 0,34 e os 0,93. As exceções observadas (HR > 1) dizem respeito a dois subgrupos cuja amostra compreendia menos de 10% da população PD-L1 CPS ≥ 5, pelo que estes resultados encontram-se associados a uma elevada incerteza e consequentemente a IC amplos, devendo, portanto, ser interpretados com cautela. Deste conjunto de resultados, destaca-se ainda a observação de um

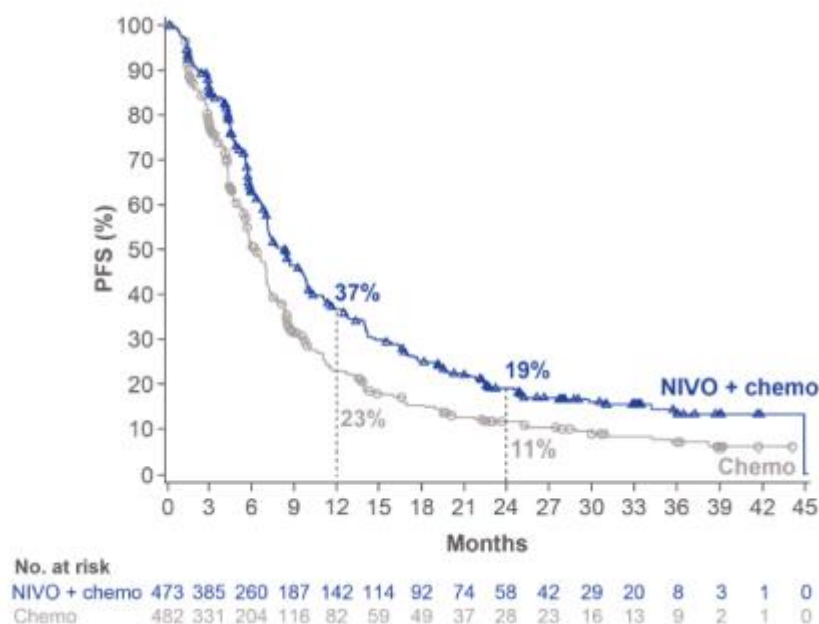
benefício superior associado a nivolumab + quimioterapia nos doentes com estado HER2 não reportado (HR=0,53; IC 95%: 0,42 a 0,67), comparativamente aos doentes com estado HER2 negativo (HR=0,87; IC 95%: 0,71 a 1,06).

Sobrevivência livre de progressão (PFS) – importante (6)

A análise primária do estudo, com base na avaliação do BICR, contabilizou uma menor proporção de eventos de PFS no braço nivolumab + quimioterapia comparativamente a quimioterapia (69,3% vs. 72,6%, respetivamente) e os respetivos tempos medianos de PFS foram estimados em 7,69 e 6,05 meses, com um ganho de 1,64 meses de sobrevivência livre de progressão com nivolumab + quimioterapia. Também se verificou uma redução significativa de 32% no risco de progressão ou morte (HR=0,68; IC 98%: 0,56 a 0,81, $p<0,0001$) na análise primária e de 30% (HR=0,70; IC 95%: 0,60 a 0,81) na análise A2, vs. quimioterapia.

As taxas de PFS estimadas para o braço nivolumab + quimioterapia mantiveram-se superiores ao longo dos 2 primeiros anos de tratamento vs. quimioterapia, verificando-se taxas de 19% e 11% (respetivamente) aos 24 meses.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global: estudo CheckMate 649 (população PD-L1 CPS ≥ 5 [ITT], análise A2).



Fonte: Refª 49 Shitara_2022.pdf

Taxa de resposta (ORR) – importante (6)

A taxa de resposta foi avaliada através da ORR, definida como o somatório dos doentes que alcançaram resposta completa (CR) ou resposta parcial (PR) de acordo com os critérios RECIST v.1.1, na população aleatorizada com PD-L1 CPS ≥ 5 que apresentava doença mensurável na baseline.

A adição de nivolumab a quimioterapia permitiu uma possibilidade 1,8 vezes superior de alcançar uma resposta global (*Overall response rate*, ORR) (*Odds ratio* [OR]=1,8; IC 95%: 1,34 a 2,41, $p<0,0001$) e uma proporção adicional de respondedores de 14,5 pontos percentuais (p.p) vs. quimioterapia, na população com doença mensurável. A análise mais detalhada dos eventos por melhor resposta alcançada revela maiores proporções de doentes respondedores no braço nivolumab vs. quimioterapia, quer ao nível da CR (11,6% vs. 6,9%, respetivamente), que da PR (48,1% vs. 38,4%, respetivamente).

Tabela 3. Taxa de resposta global e melhor resposta alcançada (avaliação BICR): estudo CheckMate 649 (população PD-L1 CPS ≥ 5 [ITT], análises A1 e A2).

	Nivo + Chemo N = 378	Chemo N = 391
BEST OVERALL RESPONSE:		
COMPLETE RESPONSE (CR)	44 (11.6)	27 (6.9)
PARTIAL RESPONSE (PR)	182 (48.1)	150 (38.4)
STABLE DISEASE (SD)	104 (27.5)	132 (33.8)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	26 (6.9)	42 (10.7)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	22 (5.8)	40 (10.2)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1) (95% CI)	226/378 (59.8%) (54.7, 64.8)	177/391 (45.3%) (40.3, 50.4)
DIFFERENCE OF OBJECTIVE RESPONSE RATES (2, 3) (95% CI)	16.1% (9.4, 22.8)	
ESTIMATE OF ODDS RATIO (3, 4) (95% CI)	1.80 (1.34, 2.41)	
P-VALUE (3, 5)	<0.0001	
DURABLE (≥ 6 MONTHS) RESPONSE RATE (1) (95% CI)	133/378 (35.2%) (30.4, 40.2)	86/391 (22.0%) (18.0, 26.4)
DIFFERENCE OF DURABLE RESPONSE RATES (2, 3) (95% CI)	11.8% (5.6, 18.0)	
ESTIMATE OF ODDS RATIO FOR DURABLE RESPONSE (3, 4) (95% CI)	1.89 (1.37, 2.61)	

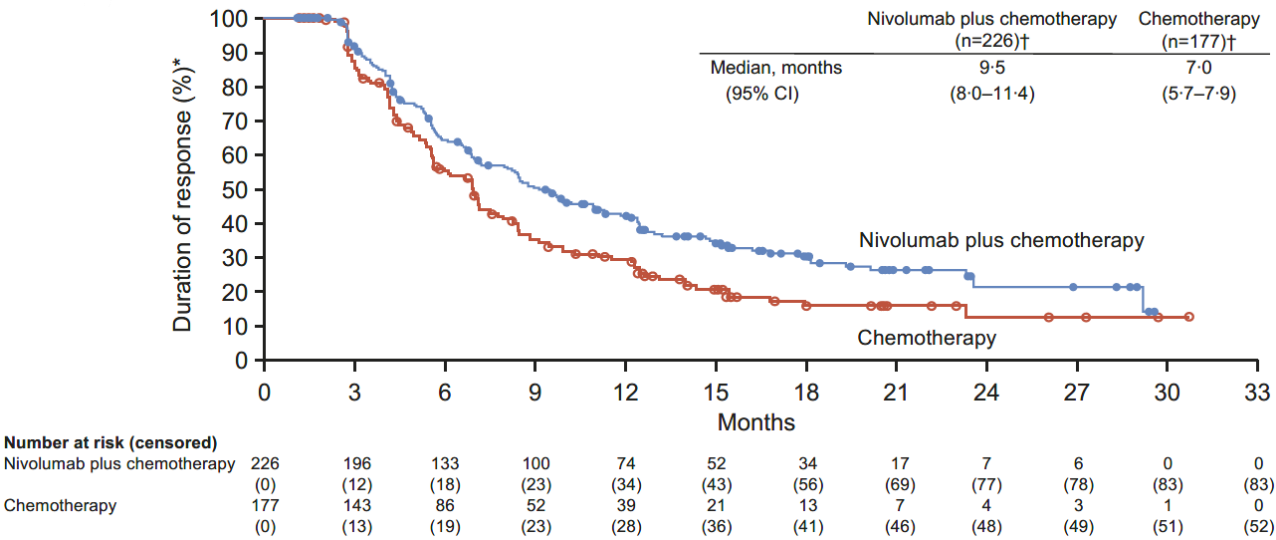
Fonte: Refª 46 – CLINICAL STUDY REPORT PROTOCOL CA209649

Relativamente à Duração da resposta (DOR), a mediana foi estimada em 9,7 e 7,0 meses para os braços nivolumab + quimioterapia e quimioterapia, indicando um tempo de manutenção da resposta adicional

de cerca de 3 meses nos doentes que alcançaram resposta após tratamento com nivolumab + quimioterapia.

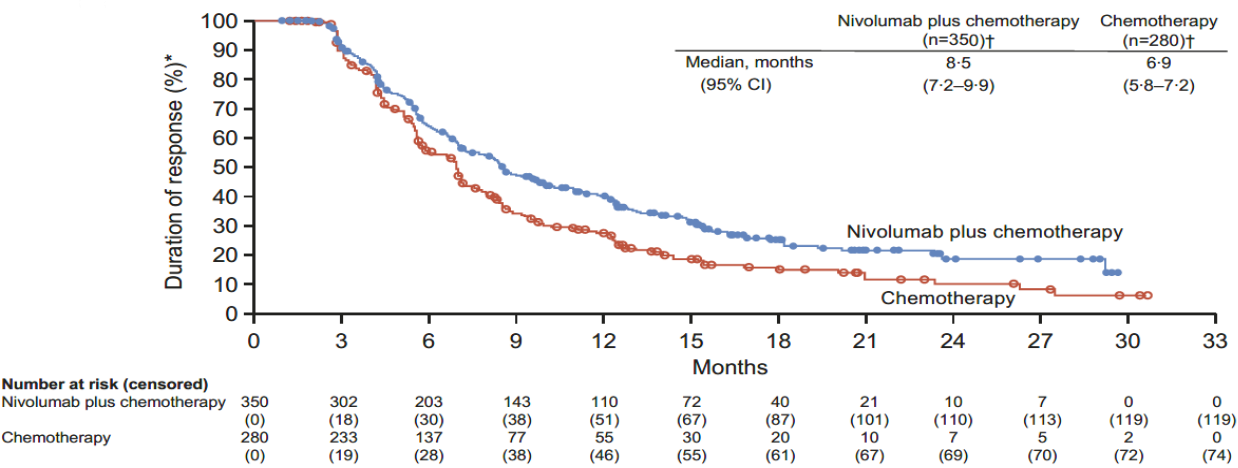
Figura 4. Duração da resposta

A PD-L1 CPS ≥5



Fonte: Ref 44. Janjigian.2021

B All randomised



PD-L1=programmed death ligand 1.CPS=combined positive score. CI=confidence interval. *Per blinded independent central review assessment. †Number of responders.

Fonte: Ref 44. Janjigian.2021

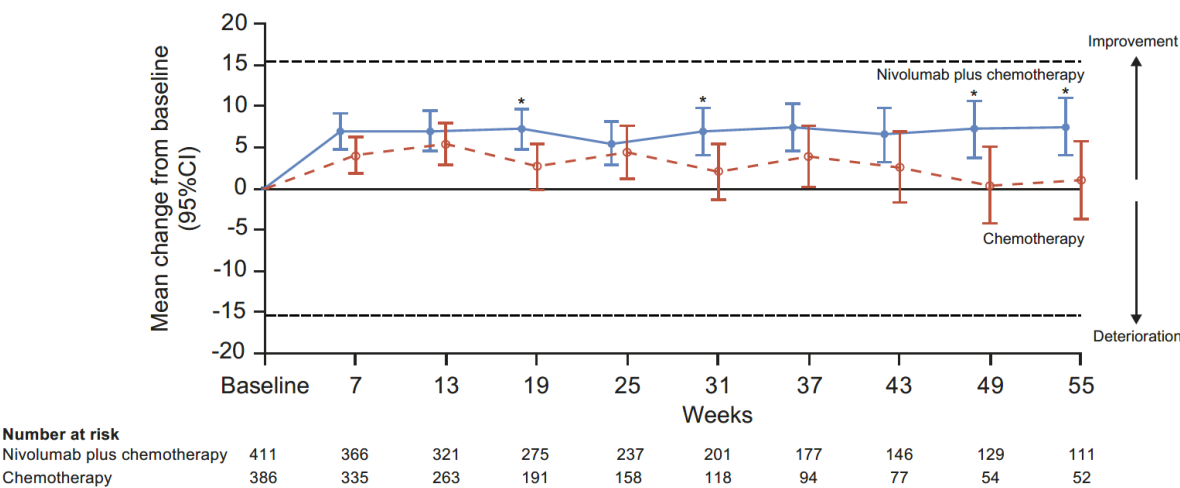
Qualidade de vida (QVRS) – crítico (9)

Relativamente à QVRS, outra das medidas de eficácia elencadas na matriz farmacoterapêutica, na análise primária verificou-se ao longo do tratamento e em ambos braços um aumento das pontuações comparativamente à *baseline* (indicando uma melhoria da QVRS) nas várias escalas do *Functional Assessment of Cancer Therapy – Gastric Cancer* (FACT-Ga) e *European Quality of Life Scale, Five-Dimension, Three-Level* (EQ-5D-3L). Contudo, os resultados foram mais favoráveis ao tratamento com nivolumab + quimioterapia. De facto, na escala específica do FACT-Ga -*Gastric Cancer Subscale* (GaCS), o aumento observado no braço nivolumab + quimioterapia excedeu a respetiva diferença mínima clinicamente importante (*Minimal importante difference, MID*) a partir da semana 31 e posteriormente, contrastando com os resultados do braço quimioterapia, onde esse limiar foi excedido num período posterior e em apenas 3 avaliações não-consecutivas. Da mesma forma e no caso das escalas de utilidades e VAS do EQ-5D-3L, o aumento das diferenças médias face à *baseline* observado no braço nivolumab com quimioterapia excedeu as respetivas MID em períodos de avaliações consecutivos, sendo que no braço quimioterapia, a MID foi alcançada numa única avaliação efetuada na escala de utilidades.

Figura 5. Score total do FACT-Ga

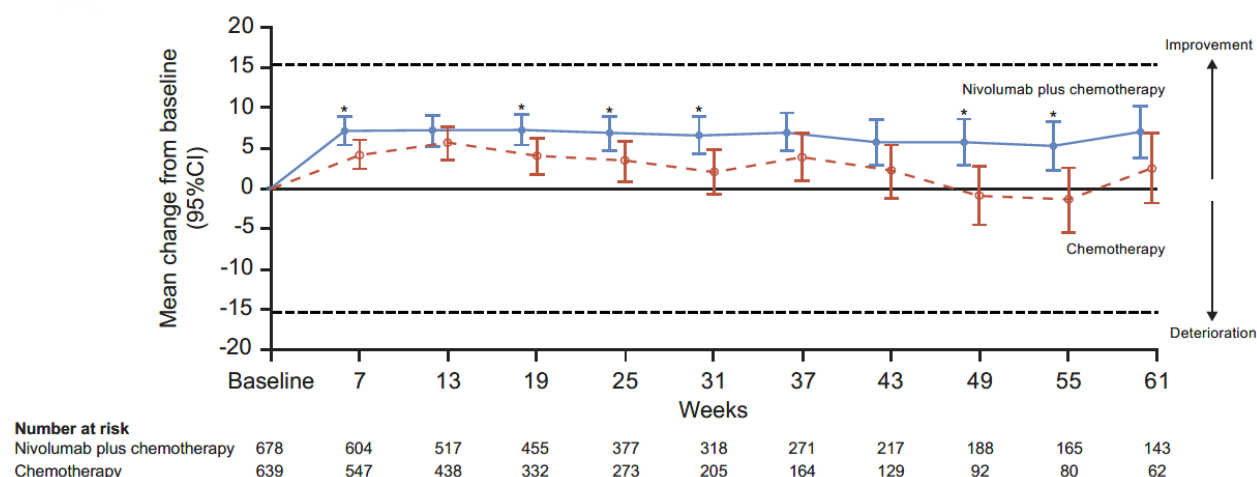
Least squares mean change (95% CI) in FACT-Ga total score

A PD-L1 CPS ≥5



Fonte: Ref 44. Janjigian.2021

B All randomised



Top and bottom dashed lines indicate minimally important difference in score. The primary meaningful change threshold is 15·1. CI=confidence interval. FACT-Ga=Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric. PD-L1, programmed death ligand 1. CPS=combined positive score. *p value <0·05 was not formally tested.

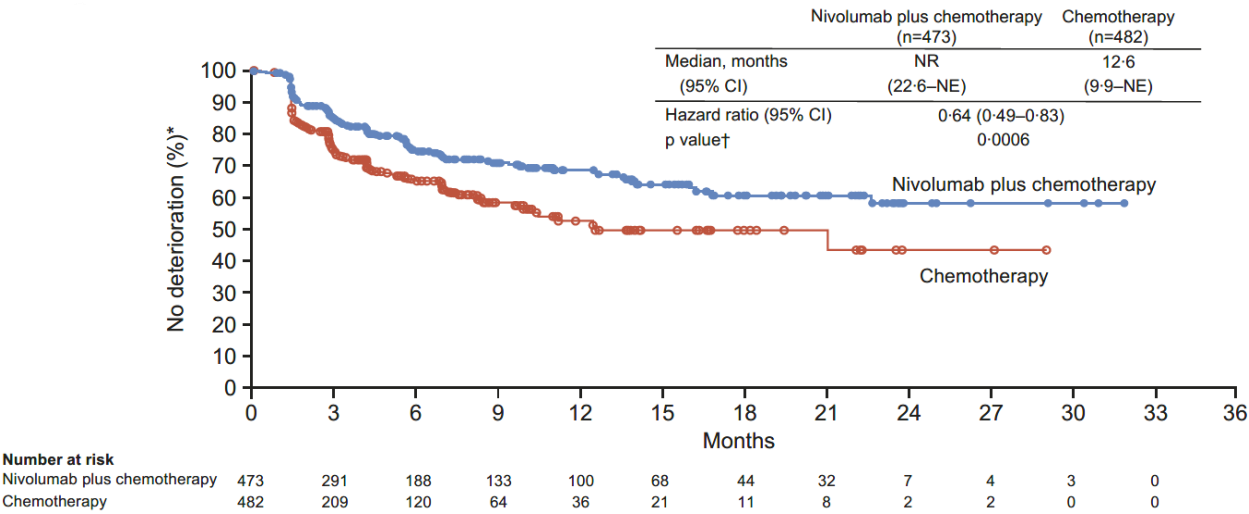
Fonte: Ref 44. Janjigian.2021

A estas observações, acrescem ainda os resultados verificados noutras análises comparativas efetuadas no âmbito da QVRS à data da análise primária. No item GP5 do FACT-Ga, a maioria dos doentes reportou ausência ou pequeno incómodo associado à toxicidade dos tratamentos, quer no braço nivolumab + quimioterapia (63 a 86%), quer no braço quimioterapia (63 a 79%). Por outro lado, em todas as escalas e subescalas do FACT-Ga, assim como nas escalas EQ-5D-3L, o tratamento com nivolumab e quimioterapia esteve associado:

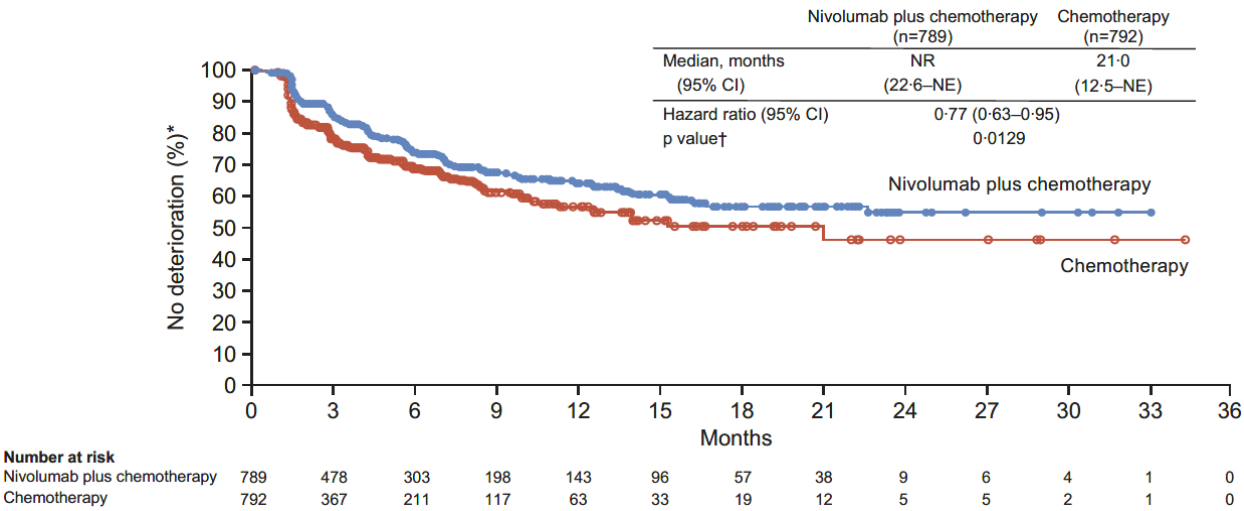
- no tempo até à deterioração dos sintomas (*Time to symptom deterioration, TTSD*), a uma redução do risco ($HR < 1$) de uma primeira deterioração clinicamente significativa vs. quimioterapia (ver gráficos abaixo);
- no tempo até deterioração definitiva (*Time until definitive deterioration, TuDD*), a reduções significativas de 30% ($HR=0,70$; IC 95%: 0,55 a 0,91) a 44% ($HR=0,56$; IC 95%: 0,40 a 0,78) no risco de uma deterioração clínica definitiva vs. quimioterapia;
- no tempo até melhoria (*Time to improvement, TTI*), a um aumento do risco ($HR > 1$) de melhoria clinicamente significativa (TTI) vs. quimioterapia.

Figura 6. Tempo até deterioração dos sintomas

A PD-L1 CPS ≥5



B All randomised



PD-L1=programmed death ligand 1. CPS=combined positive score. NR=not reached. NE= not estimable. CI=confidence interval.
*Threshold for meaningful change for time to symptom deterioration was 8.2 points on the gastric cancer subscale.¹ †p value was not formally tested.

Fonte: Ref 44. Janjigian.2021

Segurança

Os resultados de segurança foram consistentes, não só entre a população global e a subpopulação com expressão PD-L1 CPS ≥ 5 , como também entre a análise primária e a análise A2. Considerando a população global e à data da análise primária, destaca-se:

- incidência de eventos adversos (EA) globais similares entre o braço de nivolumab com quimioterapia e quimioterapia (99,2% vs. 98,0%, respetivamente), sendo o perfil de eventos mais frequentes relativamente sobreponível entre os tratamentos; os EA mais frequentes nos braços nivolumab + quimioterapia e quimioterapia foram náusea (47,6% vs. 43,5%, respetivamente), diarreia (39,4% vs. 33,6%, respetivamente) e anemia (38,2% vs. 33,1%, respetivamente).
- incidência de eventos adversos de grau 3-4 superior no braço de nivolumab com quimioterapia vs. quimioterapia (69,1% vs. 59,5%, respetivamente); contudo, quando consideradas as diferenças do tempo em tratamento, através da contabilização de eventos por 100 *Person-years* (PY), verifica-se uma incidência de eventos aproximada entre tratamentos (2273,3 eventos no braço de nivolumab com QT e 2139,1 eventos no braço da QT; os EA de grau 3-4 mais frequentes em ambos os braços foram eventos do foro hematológico. Nos braços nivolumab + quimioterapia e quimioterapia, a maior incidência foi atribuída à neutropenia (16,9% vs. 13,0%, respetivamente), à diminuição da contagem de neutrófilos (11,5% vs. 9,1%, respetivamente) e à anemia (11,0% vs. 7,3%, respetivamente). Quanto aos restantes eventos observados, estes afetaram, individualmente, < 10% dos doentes de ambos os braços de tratamento.
- descontinuação do tratamento por eventos adversos foi superior no braço de nivolumab com quimioterapia vs. quimioterapia (47,4% vs. 32,7%, respetivamente); no entanto, estas taxas diminuem para cerca de metade quando considerados os abandonos por eventos de maior intensidade (grau 3-4) (24,8% no braço de nivolumab com quimioterapia e 14,7% no braço da quimioterapia);
- ocorrência de 12 mortes (1,5%) no braço de nivolumab com quimioterapia e 4 mortes (0,5%) no braço quimioterapia associadas aos tratamentos em estudo. Do conjunto de mortes verificadas no braço de nivolumab e quimioterapia, a maioria (n=7) foram relacionadas especificamente com a quimioterapia administrada, sendo as restantes mortes associadas especificamente a nivolumab (n=3) ou à associação nivolumab com quimioterapia (n=2).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

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

Em termos de eficácia comparativa, os resultados provenientes do estudo CheckMate 649 demonstram que existe benefício adicional de nivolumab + quimioterapia relativamente à quimioterapia isolada nas medidas referentes à OS, PFS e ORR.

Em termos de OS, nivolumab esteve associado a uma redução significativa de 29% no risco de morte (*Hazard ratio* (HR)=0,71; intervalo de confiança (IC) 98,87%: 0,59 a 0,86; $p<0,0001$) na análise primária.

Em termos de PFS, verificou-se uma redução significativa de 32% no risco de progressão ou morte (HR=0,68; IC 98%: 0,56 a 0,81, $p<0,0001$) na análise primária.

A adição de nivolumab a quimioterapia permitiu uma possibilidade 1,8 vezes superior de alcançar uma resposta global (*Overall response rate*, ORR) (*Odds ratio* [OR]=1,8; IC 95%: 1,34 a 2,41, $p<0,0001$)

No que diz respeito à segurança, a adição de nivolumab a quimioterapia resultou em taxas de incidência de eventos adversos globais (incluindo de grau 3-4 de severidade) superiores às observadas nos doentes tratados com quimioterapia isolada. No entanto, parece existir um perfil de segurança e tolerabilidade aceitáveis e em linha com a evidência obtida em ensaios clínicos de nivolumab noutras indicações.

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, o estudo CheckMate 649.

A principal limitação do estudo CheckMate 649 é o seu desenho aberto, o que poderá ser uma fonte de viés na avaliação sobretudo da qualidade de vida e da segurança, uma vez que a PFS e ORR foram avaliadas por BICR.

A certeza da evidência foi classificada como alta para todas as medidas de resultado de eficácia, exceto para a qualidade de vida (medida crítica, em que a certeza da evidência foi classificada como moderada).

A qualidade global da evidência foi classificada como elevada.

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	Qualidade da evidência	Nº de estudos
Sobrevida Global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Sobrevida Livre de Progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Qualidade de Vida	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Taxa de Resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Eventos adversos grau 3 ou 4	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Descontinuação de tratamento por toxicidade	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Mortalidade associada ao fármaco	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* Estudo com desenho aberto

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Nivolumab (Opdivo) em associação com quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina no tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma HER2 negativo avançado ou metastático gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - combined positive score) > ou igual a 5.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de Nivolumab numa única população (doentes adultos com adenocarcinoma HER2 negativo avançado ou metastático gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - combined positive score) > ou igual a 5.), em que a intervenção era nivolumab + quimioterapia, e o comparador era quimioterapia.

Considerou-se que o único estudo submetido relevante para a presente avaliação era o estudo CheckMate 649, uma vez que permitia comparar a intervenção de interesse com o comparador definido.

O estudo CheckMate 649 trata-se de um estudo aleatorizado de fase 3, multicêntrico, sem ocultação, desenhado para avaliar a eficácia e a segurança de nivolumab associado a quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina versus quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina no tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma HER2 negativo avançado ou metastático gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - combined positive score) > ou igual a 5. Os objectivos primários foram a avaliação da OS e PFS.

O estudo CheckMate 649 incluiu, entre Abril de 2017 e Maio de 2019, um total de 1.581 doentes, dos quais 789 foram aleatorizados para o braço nivolumab + quimioterapia e 792 para o braço quimioterapia. Deste conjunto de doentes, 955 (60,4%) apresentavam PD-L1 CPS $\geq$ 5, dos quais 473 e

482 foram aleatorizados, respetivamente, para os braços nivolumab + quimioterapia e quimioterapia, correspondendo à população de interesse para esta avaliação.

O estudo demonstrou que nivolumab + quimioterapia apresenta benefício adicional em relação a quimioterapia, em termos de OS, PFS e ORR, traduzindo-se em redução significativa de 29% no risco de morte (*Hazard ratio* (HR)=0,71; intervalo de confiança (IC) 98,87%: 0,59 a 0,86; $p<0,0001$) na análise primária e de 30% (HR=0,70; IC 95%: 0,61 a 0,81) na análise A2, *versus* (vs.) quimioterapia e numa redução significativa de 32% no risco de progressão ou morte (HR=0,68; IC 98%: 0,56 a 0,81, $p<0,0001$) na análise primária e de 30% (HR=0,70; IC 95%: 0,60 a 0,81) na análise A2, vs. quimioterapia. A adição de nivolumab a quimioterapia permitiu uma possibilidade 1,8 vezes superior de alcançar uma resposta global (*Overall response rate*, ORR) (*Odds ratio* [OR]=1,8; IC 95%: 1,34 a 2,41, $p<0,0001$) e uma proporção adicional de respondedores de 14,5 pontos percentuais (p.p) vs. quimioterapia, acompanhada por resultados de QVRS que favorecem o tratamento nivolumab com quimioterapia, indicando, em vários períodos ao longo do tratamento, melhorias significativas na QVRS dos doentes e uma diminuição considerável no risco de deterioração clínica definitiva da QVRS e das suas várias dimensões, comparativamente a QT isolada.

No que diz respeito à segurança, a adição de nivolumab a QT resultou em taxas de incidência de eventos adversos globais (incluindo de grau 3-4 de severidade) superiores as observadas nos doentes tratados com QT isolada. No entanto, parece existir um perfil de segurança e tolerabilidade aceitáveis e em linha com a evidência obtida em ensaios clínicos de nivolumab noutras indicações.

Apesar de estudo CheckMate 649 ter tido um desenho aberto, tendo sido a avaliação dos indicadores secundários foi realizada pelo BICR, apresentando um risco de viés baixo.

Concluiu-se que nivolumab em associação com quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina demonstrou benefício no tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma HER2 negativo avançado ou metastático gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - combined positive score) > ou igual a 5 relativamente a quimioterapia isolada.

9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se que na população de doentes adultos com adenocarcinoma HER2 negativo avançado ou metastático gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - combined positive score) $\geq$ ou igual a 5, não previamente tratados para a doença avançada, existe prova de valor terapêutico acrescentado moderado da associação de nivolumab a quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina relativamente ao comparador (quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina).

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

O estudo CheckMate 649, um estudo aleatorizado de fase 3, multicêntrico, sem ocultação, desenhado para avaliar a eficácia e a segurança de nivolumab associado a quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina versus quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina no tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma HER2 negativo avançado ou metastático gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - combined positive score) $\geq$ ou igual a 5. Neste estudo 955 doentes apresentavam $\text{CPS} \geq 5$, dos quais 473 e 482 foram aleatorizados, respetivamente, para os braços nivolumab + quimioterapia e quimioterapia. Os objectivos primários foram a avaliação da sobrevivência global e da sobrevivência livre de progressão.

O estudo demonstrou que nivolumab + quimioterapia apresenta benefício adicional em relação a quimioterapia, em termos de OS, PFS e ORR, traduzindo-se em redução significativa de 29% no risco de morte (*Hazard ratio* (HR)=0,71; intervalo de confiança (IC) 98,87%: 0,59 a 0,86; $p<0,0001$) na análise primária e de 30% (HR=0,70; IC 95%: 0,61 a 0,81) na análise A2, *versus* (vs.) quimioterapia e numa redução significativa de 32% no risco de progressão ou morte (HR=0,68; IC 98%: 0,56 a 0,81, $p<0,0001$) na análise primária e de 30% (HR=0,70; IC 95%: 0,60 a 0,81) na análise A2, vs. quimioterapia. A adição de nivolumab a quimioterapia permitiu uma possibilidade 1,8 vezes superior de alcançar uma resposta global (*Overall response rate*, ORR) (*Odds ratio* [OR]=1,8; IC 95%: 1,34 a 2,41, $p<0,0001$) e uma proporção adicional de respondedores de 14,5 pontos percentuais (p.p) vs. quimioterapia, acompanhada por resultados de QVRS que favorecem o tratamento nivolumab com quimioterapia, indicando, em vários períodos ao longo do tratamento, melhorias significativas na QVRS dos doentes e

uma diminuição considerável no risco de deterioração clínica definitiva da QVRS e das suas várias dimensões, comparativamente a QT isolada.

No que diz respeito à segurança, a adição de nivolumab a QT resultou em taxas de incidência de eventos adversos globais (incluindo de grau 3-4 de severidade) superiores as observadas nos doentes tratados com QT isolada. No entanto, parece existir um perfil de segurança e tolerabilidade aceitáveis e em linha com a evidência obtida em ensaios clínicos de nivolumab noutras indicações.

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 para efeitos de financiamento público, na seguinte indicação terapêutica: nivolumab em associação com quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma HER2 negativo avançado ou metastático gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - combined positive score) > ou igual a 5.

Após análise da evidência conclui-se que nivolumab em associação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina apresenta prova de valor terapêutico acrescentado moderado relativamente ao comparador quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina, na indicação avaliada.

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. 2023

A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab in Combination with Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine versus Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer, Primary Clinical Study Report for Study CA209649, 13-Oct-2020

A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab in Combination with Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine versus Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (CheckMate 649: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 649) Revised Protocol Number: 09 Incorporates Amendment 29 and Administrative Letter 08