

# Eficácia de nivolumab no tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático (CCECP R/M), após quimioterapia baseada em platina, em Portugal

Diana Alves<sup>1</sup>, Ariadna Juarez García<sup>2</sup>, James W. Shaw<sup>3</sup>, Marta Contente<sup>2</sup>, Jorge Suarez<sup>4</sup>, Carlos Polanco<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Bristol-Myers Squibb, Lisboa, Portugal; <sup>2</sup>Bristol-Myers Squibb, Uxbridge, Londres, RU; <sup>3</sup>Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, EUA; <sup>4</sup>Bristol-Myers Squibb, Madrid, Espanha.

## Background

Nivolumab é um anticorpo, um tipo de proteína desenvolvida para o reconhecimento e ligação a um receptor (PD-1) identificado em determinadas células do sistema imunitário (células T). Pelo facto de nivolumab prevenir a inibição das células T pelos ligandos PD-L1 e PD-L2, aumenta deste modo a capacidade do sistema imunitário em eliminar células cancerígenas<sup>1</sup>.

O carcinoma das células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP) é uma das principais causas de doença e morte associadas ao cancro, com mais de 600.000 casos diagnosticados anualmente em todo o mundo. A prevalência em Portugal é de aproximadamente 6%.<sup>2</sup> Os doentes com CCECP que progridem durante os 6 meses após quimioterapia baseada em platina administrada no contexto de doença primária ou recorrente, possuem uma sobrevivência mediana de 6 meses ou menos. Mais de 50% dos doentes com CCECP apresentam doença recorrente dentro de 2 anos<sup>3</sup>. De acordo com a aprovação na UE, estes doentes são elegíveis para terapêutica com nivolumab em Portugal.

A avaliação do valor relativo (*relative value assessment, RVA*) fornece uma metodologia que permite caracterizar de forma mais completa o benefício de nivolumab em diferentes tumores.<sup>4</sup> No contexto do CCECP, a RVA poderá facilitar uma comparação mais holística entre nivolumab e a escolha do investigador (*investigator's choice, IC*). A análise que se segue é uma adaptação local, já realizada noutros países Europeus<sup>5</sup>.

## Objectivo

Esta análise tem a finalidade de explorar um método alternativo de avaliação que permita obter o valor de nivolumab e de um comparador de forma mais ampla, no CCECP R/M.

## Métodos

As terapêuticas de I-O levam a um aumento das sobrevivências a longo prazo, um resultado em saúde não totalmente capturado pelas métricas tradicionais de eficácia oncológica. A RVA permite que os pagadores tenham um melhor entendimento do valor clínico e económico destas terapêuticas de I-O<sup>4</sup>.

A metodologia é baseada em resultados de ensaios clínicos, e nesta análise em específico, no ensaio Checkmate-141. Existem inúmeras métricas recolhidas para a metodologia RVA, contudo, nesta análise será focado o *Number Needed to Treat* (NNT) e o custo da terapêutica.

Para se obter um resultado específico, o NNT é uma métrica comum que permite determinar o valor em custos (é uma métrica padronizada, utilizando-se taxas de sobrevivência a 1 ano). O NNT é calculado como sendo o inverso da redução de risco de morte, sendo a redução de risco o resultado da taxa de acontecimentos em doentes activos a subtrair pela taxa de acontecimentos em doentes do grupo de controlo.

## NNT = 1/ Redução de risco

Adicionalmente ao NNT, com a metodologia RVA é possível calcular o custo do tratamento por doente para cada medicamento. O custo por mês foi calculado pela determinação do custo de um ciclo de tratamento na dose indicada dividido pela duração do ciclo de tratamento (em dias). O custo total do tratamento foi calculado a partir da multiplicação do custo por mês pela duração do tratamento (mediana de duração do tratamento, mediana da sobrevivência livre de progressão, ou mediana de tempo até progressão), neste caso foram utilizados preços confidenciais em vigor em Portugal e a mediana de duração do tratamento.

Nivolumab em monoterapia foi investigado num estudo pivotal (Checkmate- 141) em doentes com CCECP que progrediu dentro de 6 meses, apesar da utilização de terapêutica prévia baseada em platina, comparado com a IC (cetuximab em monoterapia, metotrexato ou docetaxel)<sup>6</sup> (Figura 1).

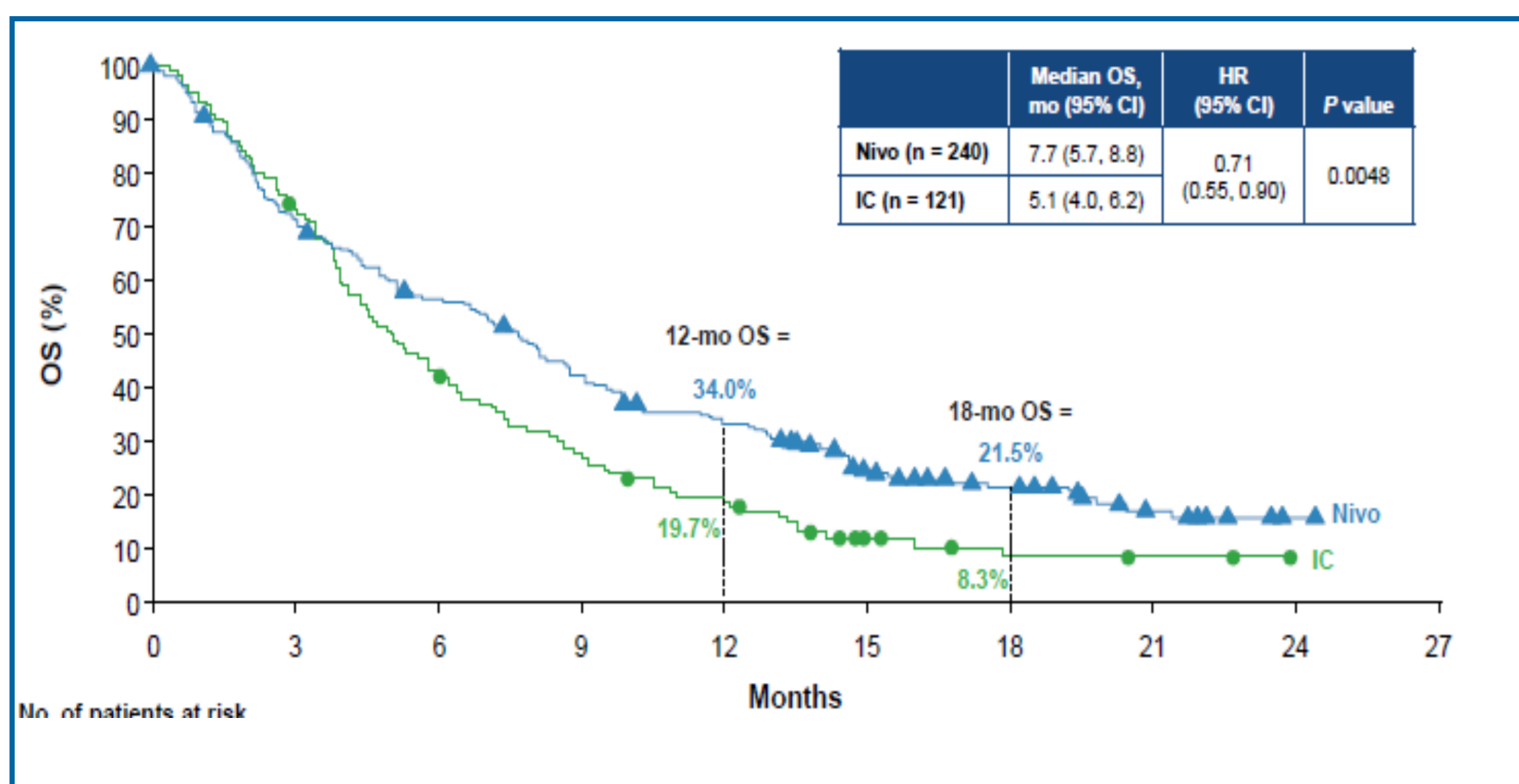


Figura 1. Sobrevivência global, OS, de 7,7 meses com nivolumab vs 5,1 meses com o tratamento de escolha do investigador.

O regime EXTREME (Cetuximab + Cis/Carboplatin + 5-FU) foi investigado em doentes *naïve* com CCECP R/M num outro ensaio clínico<sup>7</sup>.

A métrica “número relativo de doentes vivos adicionais a 1 ano por euro gasto” permite que sejam efectuadas comparações de custo-valor numa única métrica utilizando-se gráficos de uma só variável. O cálculo baseia-se na multiplicação do NNT para evitar uma morte a 1 ano, pelo custo total do tratamento por doente. Este número multiplicado por 1.000.000 reflecte o número adicional de doentes vivos a 1 ano por 1 milhão de euros gastos, ou, por outras palavras, o número relativo de doentes vivos por euro gasto.

*Doentes vivos adicionais relativos a 1 ano por € gasto por tratamento*

$$= \frac{1}{NNT \times \text{custo do tratamento } \text{€}} \times 1.000.000$$

✓ Nivolumab (vs IC) foi associado a uma taxa de sobrevivência a 1 ano significativamente superior (34,0% vs. 19,7% com a IC em doentes com CCECP previamente tratado)<sup>6</sup>, enquanto que no ensaio clínico de EXTREME (Cetuximab + Cis/Carboplatina + 5-FU)<sup>7</sup> estes valores foram de 38,5% vs. 30,1% quando comparado com quimioterapia, em doentes com CCECP não tratados (Tabela 2)<sup>8</sup>.

Tratamento	Sobrevivência a 1 ano vs comparador (%)	NNT
EXTREME	38,5 % vs 30,1%	1/(38,5%-30,1%)≈12
NIVOLUMAB	34 % vs 19,7%	1/ (34%-19,7%) ≈7

Tabela 2. Sobrevivência a 1 ano com EXTREME e nivolumab.

✓ A metodologia revelou que o investimento necessário para beneficiar 4 doentes adicionais de acordo com o ensaio clínico de EXTREME, poderá beneficiar 12 doentes adicionais com nivolumab. Isto é, com nivolumab, 12 doentes poderão beneficiar de mais um ano de vida quando comparado com os 4 doentes tratados com EXTREME<sup>7</sup> (Figura 2). Esta análise está sujeita a limitações devido a diferenças entre as populações de cada ensaio.

## Resultados

*Número relativo de doentes vivos adicionais a 1 ano por € gasto EXTREME* =  $\frac{1}{12 \times \text{custo do tratamento } \text{€}} \times 1.000.000 \approx 4 \text{ doentes}$

*Número relativo de doentes vivos adicionais a 1 ano por € gasto NIVOLUMAB* =  $\frac{1}{7 \times \text{custo do tratamento } \text{€}} \times 1.000.000 \approx 12 \text{ doentes}$

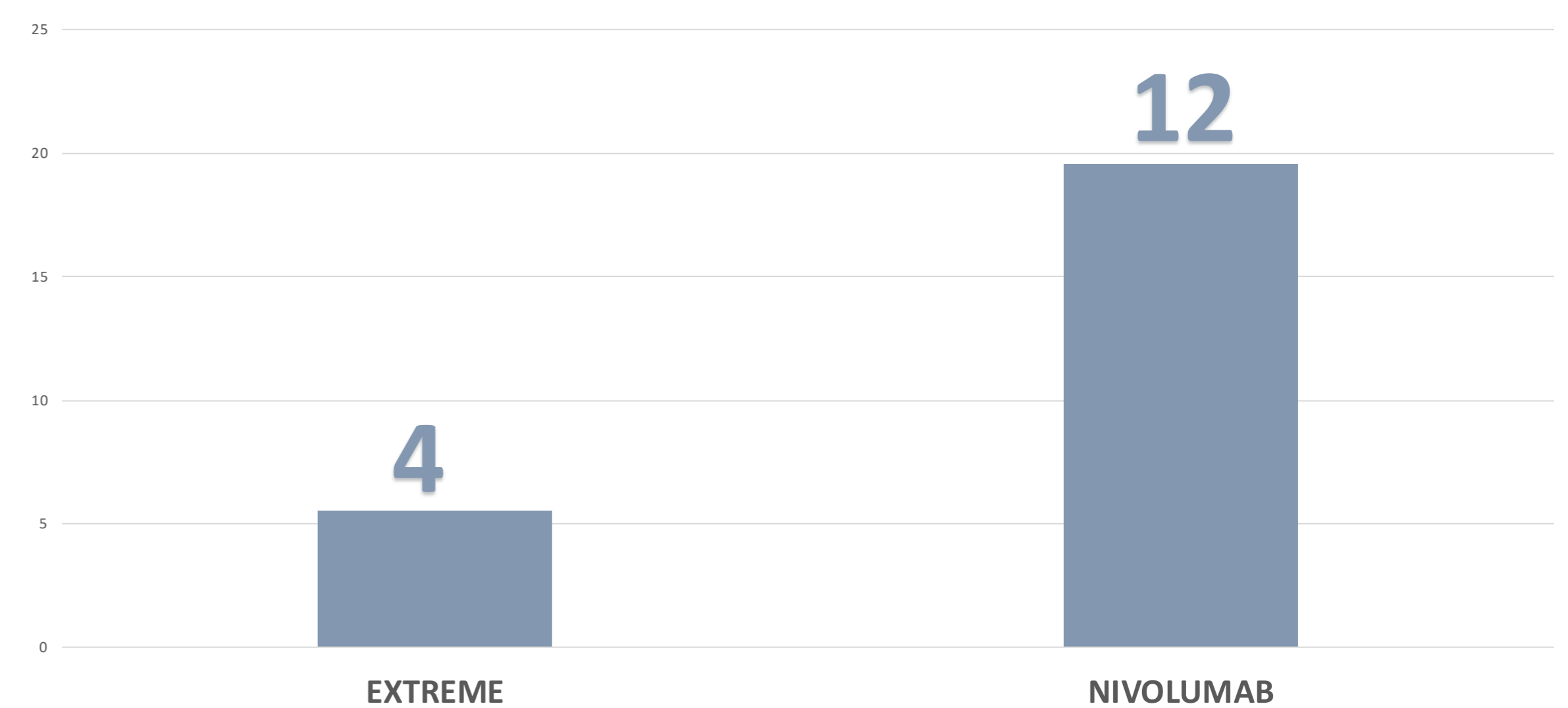


Figura 2. Doentes que beneficiam de um ano de vida adicional comparando ambas as terapêuticas.

## Conclusões

- A metodologia RVA permite aos pagadores a compreensão do valor clínico e económico de nivolumab. A presente análise foca-se no CCECP R/M e em métricas baseadas na abordagem NNT.
- Esta RVA permite demonstrar que em Portugal, considerando um certo investimento em terapêuticas para o tratamento do CCECP R/M, nivolumab poderá beneficiar 3 vezes mais doentes que o regime EXTREME.
- Esta análise está sujeita a limitações tais como diferenças entre as populações de ambos os ensaios e a ausência de comparações directas entre as terapêuticas em estudo.

## Referências bibliográficas

1. Opdivo® (nivolumab) EPAR product information from EMA. *and neck (R/M SCCHN) in Spain.* BMS, 01.2019.
2. Registo Oncológico Nacional, 2010.
3. Ho et al., *Cell Press*, 155(3):540-51; 2013.
4. Macaulay, R. et al. ISPOR 2016, Vienna, Áustria. *Relative Value Assessment: Characterizing the Benefit of Oncology Therapies Through Diverse Metrics.*
5. Suarez, J. et al. ISPOR 2018, Barcelona, Espanha. *Efficiency of nivolumab treatment after platinum chemotherapy in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head*
6. Harrington KJ, et al. *Lancet Oncol* 18 (8):1104-1115 (2017).
7. Vermorken, *New England Journal of Medicine* 359:1116-1127, 2008.
8. Ferris, et al. *American Association for Cancer Research*, 2018, Chicago, EUA. *Nivolumab (Nivo) vs investigator's choice (IC) in recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): 2-yr outcomes in the overall population and PD-L1 subgroups of CheckMate 141.*