

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Pembrolizumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5657861	Keytruda	1 frasco para injetáveis, contendo 50 mg de pembrolizumab, pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 25 mg/ml após reconstituição	*	*	Merck Sharp & Dohme, Ltd.
5691472	Keytruda	1 frasco para injetáveis, contendo 4 ml de pembrolizumab, concentrado para solução para perfusão, doseado a 25 mg/ml	*	*	Merck Sharp & Dohme, Ltd.

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

**Data do relatório:** 13/03/2017

**Data de autorização de utilização:** 16/02/2017

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.3 Imunomoduladores

**Código ATC:** L01XC

### **Indicações Terapêuticas constantes do RCM:**

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos.

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de CPCNP localmente avançado ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um TPS  $\geq 1\%$  e que receberam pelo menos um esquema de tratamento prévio com quimioterapia. Doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK devem também ter recebido a terapêutica alvo antes do tratamento com KEYTRUDA.

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com proporção de marcação das células tumorais (TPS -tumour proportion score)  $\geq 50\%$  sem mutações tumorais positivas EGFR ou ALK.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos.

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - tratamento de doentes não previamente tratados, com melanoma irressecável ou metastático, sem mutação BRAF (BRAF wild-type), com um bom estado de performance [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1], e que não apresentem metástases cerebrais ativas.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://Infomed).

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Existe “indicação” \*\* de que o pembrolizumab tem valor terapêutico acrescentado major nos doentes não previamente tratados, com melanoma irressecável ou metastático, sem mutação BRAF (BRAF wild-type), com um bom estado de performance [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1], e que não apresentem metástases cerebrais ativas.

Não existe evidência robusta, de fase III, que suporte a utilização do pembrolizumab em doentes previamente tratados (2ª linha) nem em doentes não tratados e positivos para a mutação BRAF V600.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento, assim como os resultados do impacto orçamental resultantes da introdução deste medicamento no arsenal terapêutico, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>KEYTRUDA é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao recetor de morte celular programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade dos linfócitos-T que se demonstrou estar envolvido no controlo da resposta imunitária dos linfócitos-T. KEYTRUDA potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta antitumoral, através do bloqueio da ligação do PD-1 ao PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras do antígeno e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	Dacarbazina, pó para solução injetável, em frasco de 20 ml (200 mg de dacarbazina) e em frasco de 60 ml (600 mg de dacarbazina)

\*\* moderada certeza de resultados quando a qualidade da evidência é moderada (conforme [Metodologia para Avaliação Farmacoterapêutica](#))

Valor terapêutico  
acrescentado

A eficácia e segurança de pembrolizumab foram avaliadas nos seguintes ensaios:

**KEYNOTE-002:** Ensaio de fase II, multicêntrico, aleatorizado, controlado, em dupla ocultação, em doentes com melanoma tratados previamente com ipilimumab e alguns também com a mutação BRAF V600 e tratados em conformidade. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente (1:1:1) para receber pembrolizumab numa dose de 2 mg (n=180) ou 10 mg/kg (n=181) a cada 3 semanas ou quimioterapia (n=179); incluindo dacarbazina, temozolomida, carboplatina, paclitaxel ou carboplatina + paclitaxel.

Ambos os grupos de pembrolizumab foram superiores à quimioterapia para a sobrevivência livre de progressão (PFS) e não houve diferença entre as doses de pembrolizumab na análise preliminar da sobrevivência global (OS), mas que não foi ajustada para os efeitos potenciais de confundimento do crossover, porque dos doentes aleatorizados para o braço da quimioterapia, 48% cruzaram e, subsequentemente receberam tratamento com pembrolizumab. Por outro lado, a quimioterapia foi à escolha do investigador. Assim, só a sub-população alocada para a dacarbazina no grupo comparador seria relevante para esta avaliação. Contudo, o estudo KEYNOTE-002 apenas apresenta resultados para o global do grupo comparador. Não houve uma análise de subgrupos relativamente aos comparadores. Este ensaio clínico é de fase II e para uma análise de subgrupos o estudo não teria poder de estudo suficiente. Assim, não existem dados avaliáveis que permitam determinar o benefício clínico do pembrolizumab na sub-população previamente tratada para quem a dacarbazina é o tratamento indicado.

**KEYNOTE-006** (Robert et al., 2015): Ensaio de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado, avaliou o efeito do pembrolizumab numa população de doentes adultos com melanoma em estadio III ou IV irresssecável, não previamente tratados ou só tratados em primeira linha (esta terapêutica não podia incluir o ipilimumab), e que tivessem um estado de performance, medido pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), de 0 ou 1. Doentes com metástases cerebrais ativas foram excluídos. Foram incluídos 834 doentes, os quais foram distribuídos aleatoriamente (1:1:1) para receber pembrolizumab na dose de 10 mg/kg a cada 2 (n=279) ou 3 semanas (n=277) ou ipilimumab (n=278). Não era obrigatório que doentes com melanoma com mutação BRAF V600 tivessem recebido previamente tratamento com um inibidor BRAF. Este foi um estudo com

controlo ativo mas tem o problema da dose ser diferente (10 mg/Kg) da preconizada no RCM (2 mg/Kg).

Os *end points* primários foram a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão. O estudo encontrava-se ainda a decorrer à data da publicação. Todos os dados incluídos na publicação referem-se à 1ª análise interina, exceto os referentes à sobrevivência global que se referem à segunda análise interina (3 de Março de 2015).

Obtiveram-se os resultados seguintes (do RCM):

**Tabela 5: Resposta a pembrolizumab 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas em doentes com melanoma avançado sem tratamento prévio com ipilimumab no KEYNOTE-006\***

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 10 mg/kg a cada 3 semanas n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg a cada 2 semanas n=279	Ipilimumab n=278
<b>OS</b>			
Número (%) de doentes com evento	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Taxa de risco <sup>†</sup> (95% IC)	0,69 (0,52; 0,90)	0,63 (0,47; 0,83)	---
Valor-p <sup>‡</sup>	0,00358	0,00052	---
Mediana em meses (95% IC)	Não alcançada (NA; NA)	Não alcançada (NA; NA)	Não alcançada (13; NA)
<b>PFS</b>			
Número (%) de doentes com evento	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Taxa de risco <sup>†</sup> (95% IC)	0,58 (0,47; 0,72)	0,58 (0,46; 0,72)	---
Valor-p <sup>‡</sup>	<0,00001	<0,00001	---
Mediana em meses (95% IC)	4,1 (2,9; 6,9)	5,5 (3,4; 6,9)	2,8 (2,8; 2,9)
<b>Melhor resposta global</b>			
ORR % (95% IC)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
Resposta completa %	6%	5%	1%
Resposta parcial %	27%	29%	10%

\* Com base nos dados do relatório de resultados inicial

† Taxa de risco<sup>†</sup> (pembrolizumab em comparação com ipilimumab) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

‡ Com base no teste Log rank estratificado

NA = Não disponível

Eventos adversos de grau 3 a 5 relacionados com o tratamento ocorreram em 13,3% no grupo pembrolizumab de 2 em 2 semanas, 10,1% no grupo pembrolizumab de 3 em 3 semanas, e 19,9% no grupo ipilimumab. A percentagem de doentes que descontinuaram tratamento por eventos adversos foi de 4,0%, 6,9% e 9,4%, respetivamente.

A Comissão Executiva da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde, de aqui em diante designada por “a Comissão”, analisou o processo relativo à avaliação do valor terapêutico acrescentado e da custo-efetividade do fármaco pembrolizumab em doentes com melanoma avançado (irressecável ou metastático).

A Comissão avaliou os resultados do pembrolizumab em doentes não anteriormente tratados (1ª linha), e que apresentam mutação BRAF V600:

Nos doentes que apresentam mutação BRAF V600 e que receberam pembrolizumab em primeira linha, a Comissão considerou que a evidência disponível no estudo KEYNOTE-006 não permite determinar de que modo é que o pembrolizumab se compara com o ipilimumab em relação a medidas de eficácia relevantes. Esta conclusão deve-se à inexistência de diferenças estatisticamente significativas entre o pembrolizumab e o comparador.

A Comissão avaliou depois os resultados do pembrolizumab em doentes não anteriormente tratados (1ª linha), e que apresentam BRAF wild-type e considerou que existe “indicação” \*\* de que o pembrolizumab tem valor terapêutico acrescentado major nos doentes não previamente tratados, com melanoma irresssecável ou metastático, sem mutação BRAF (BRAF wild-type), com um bom estado de performance [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1], e que não apresentem metástases cerebrais ativas.

A classificação da magnitude do benefício sofre de algum grau de incerteza e pode estar sobrestimada resultante do facto de o estudo ter sido interrompido precocemente por benefício.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	Pembrolizumab vs Dacarbazina.  As medidas de consequências principais foram os anos de vida ganhos e os anos de vida ajustados à qualidade.
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-efetividade, custo-utilidade
<b>Vantagem económica</b>	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

---

#### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

---

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar 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.

---

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Resumo das características do medicamento – Keytruda
2. Keytruda - EPAR
3. Robert et al., Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma, N Engl J Med 2015;372:2521-32.
4. Hamid et al., Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma, N Engl J Med 2013;369:134-44.