

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

*Keytruda, em monoterapia, está indicado para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, em adultos que receberam tratamento prévio com quimioterapia contendo platina;*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

22/05/2020

Keytruda (Pembrolizumab)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 13/05/2020

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Pembrolizumab

**Nome do medicamento:** Keytruda

**Apresentações:** Frasco para injetáveis - 1 unidade - 4 ml, concentrado para solução para perfusão, doseado a 25 mg/ml, nº registo 5691472; Frasco para injetáveis - 1 unidade, Pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 50 mg, nº registo 5657861

**Titular da AIM:** Merck Sharp & Dohme, Ltd.

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

#### AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Keytruda (pembrolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento do carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, em adultos que receberam tratamento prévio com quimioterapia contendo platina.

A evidência disponível é indicativa de um valor terapêutico acrescentado de pembrolizumab, face aos comparadores paclitaxel e docetaxel, na subpopulação de doentes com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, que progrediram sob quimioterapia baseada em platina, ou com duração de resposta < 12 meses.

Concluiu-se que não existem dados comparativos adequados para as seguintes subpopulações:

- Doentes com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, que responderam a quimioterapia baseada em platina e com recidiva  $\geq$  12 meses após tratamento;
- Doentes com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, com recidiva após quimioterapia baseada em platina e não elegíveis para tratamento com quimioterapia;

## Keytruda (Pembrolizumab)

- Doentes com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, considerados não elegíveis para o tratamento com cisplatina em 1ª linha.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Keytruda (pembrolizumab) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, 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.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O carcinoma urotelial (CU) é responsável por mais de 90% de todos os cancros da bexiga e é um dos 10 cancros predominantes no mundo. O CU (previamente designado como carcinoma de células de transição) pode originar-se em todas as células uroteliais do trato génito-urinário, desde os túbulos renais até à uretra: pélvis renal 8%, ureter e uretra 2% e bexiga 90%. Representa 3% de todos os cancros, sendo responsável por 2% das mortes por cancro no mundo (150000 mortes/ano). A incidência é quatro vezes superior no sexo masculino em relação ao sexo feminino.

O cancro da bexiga representa a segunda neoplasia mais frequente do trato génito-urinário, sendo que 60% dos casos ocorrem nos países desenvolvidos. Na Europa é o 7º cancro mais diagnosticado, sendo as taxas de incidência mais elevadas na Bélgica e as mais baixas na Finlândia. Em Portugal, de acordo com o Registo Oncológico Nacional de 2010, o cancro da bexiga representou o 8º cancro mais frequente (6º no sexo masculino), tendo sido registados 1829 novos casos, correspondendo a uma taxa de incidência de 17,3/100.000 (11,3/100.000, quando padronizada para a população europeia). Globalmente a razão homem/mulher, utilizando as taxas padronizadas, foi de 5 para 1, com um pico no grupo etário dos 55-59 anos. A incidência nos homens foi de 27,9/100.000, superior à observada nas mulheres (7,6/100.000). Segundo a mesma publicação, o risco de desenvolver este tipo de cancro é

## Keytruda (Pembrolizumab)

maior na região Norte. Por sua vez, os tumores da pélvis renal foram raros (60 novos casos) bem como o cancro do ureter (48 novos casos).

Os dados da *Globocan*, referem que no ano de 2012, em Portugal ocorreram 2874 novos casos de cancro da bexiga, com uma taxa de mortalidade de 2,7 por 100.000. Quando se avalia a tendência temporal das taxas de mortalidade no sexo masculino, de 1980 a 2012 constata-se um aumento desta taxa nos últimos anos, ao contrário do que sucede na Europa.

Os principais fatores de risco conhecidos incluem o tabagismo, a infeção por *Shistosoma haematobium*, a exposição ocupacional a amins aromáticas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, a poluição e a predisposição genética.

O diagnóstico histológico deve ser efetuado de acordo com os critérios da *World Health Organization* (WHO). O carcinoma urotelial é o subtipo histológico mais frequente, observando-se em mais de 90% dos casos nos países industrializados. Os outros tipos de carcinomas vesicais são relativamente raros, incluindo o carcinoma pavimentocelular, adenocarcinoma, carcinoma de pequenas células e neuroendócrino entre outros.

Os fatores de prognóstico para sobrevivência do doente com doença metastática incluem estágio da doença à data de diagnóstico inicial, *performance status* (Índice de *Karnofsky* - IK) e a existência de metástases viscerais (pulmão e fígado). O IK < 80% e a presença de metástases viscerais são fatores independentes de mau prognóstico. A presença destes fatores de mau prognóstico está associada a uma mediana de sobrevivência global (SG) de 4 meses, comparada com os 18 meses na ausência destes fatores.

O carcinoma urotelial metastizado (CUM) é altamente letal. Antes do desenvolvimento de quimioterapia eficaz, os doentes com CUM raramente tinham sobrevivências superiores a 3-6 meses. Atualmente, o algoritmo de tratamento é uma decisão dicotómica entre fazer cisplatina ou não e, apesar dos tratamentos instituídos, o CUM continua associado a muito mau prognóstico, com mediana de sobrevivência global de aproximadamente 15 meses e taxa de sobrevivência aos 5 anos de 5%. O tratamento com monoterapia confere taxas de resposta muito baixas, com medianas de SG de 6-9 meses, pelo que a quimioterapia combinada, baseada em platina permanece o tratamento paliativo *standard* aprovado em 1ª linha. Os esquemas M-VAC (metotrexato, vinblastina, adriamicina e cisplatina) e CG (cisplatina em combinação com gemcitabina), conseguiram prolongar a sobrevivência para 14,8 e

## Keytruda (Pembrolizumab)

13,8 meses, respetivamente, sendo o primeiro melhor tolerado, pelo que se tornou *standard*. As taxas de resposta foram de 46% e 49% respetivamente para o M-VAC e CG.

A QT com alta intensidade de dose (HD-MVAC) com suporte de GCSF é menos tóxica e mais eficaz que o MVAC *standard* em termos de densidade de dose, resposta completa e taxa de sobrevivência aos 2 anos. Contudo não houve diferença estatisticamente significativa na mediana de SG.

Estima-se que 50% dos doentes com doença metastizada não reúnem condições para tratamento com cisplatina, tais como doentes com insuficiência renal, estado funcional comprometido ou comorbilidades significativas. Assim, o regime específico de quimioterapia (QT) depende da presença ou ausência de comorbilidades médicas, tais como doença cardíaca ou insuficiência renal, sendo o *performance status* um fator determinante major na seleção do regime.

A QT contendo carboplatina não é equivalente às combinações com cisplatina, pelo que não deve ser considerada *standard*, produzindo baixas taxas de resposta e sobrevivências mais curtas.

Apesar do tratamento de primeira linha, a maioria dos doentes tem progressão de doença e necessita de tratamento ulterior. Após progressão da doença com o tratamento de primeira linha no contexto de doença metastática, não existe tratamento *standard*, pelo que é recomendável a inclusão dos doentes em ensaio clínico, quando possível. Os resultados dos estudos de fase II em 2ª linha são altamente variáveis dependendo da seleção dos doentes. As opções disponíveis dependem do que foi oferecido em 1ª linha e passam geralmente pela monoterapia com gemcitabina, paclitaxel ou docetaxel. A SLP tem sido curta para a monoterapia e para os esquemas combinados. O único estudo randomizado de fase III em doentes que progrediram após cisplatina, estudou a vinflunina *versus* melhores cuidados sintomáticos, obtendo-se uma taxa de resposta global de 8,6% para a vinflunina. Na Europa, a vinflunina é o único fármaco aprovado para 2ª linha, não tendo sido aprovado pelo Infarmed em Portugal.

### **Importância social da doença:**

O impacto social do cancro da bexiga está relacionado quer com a sua prevalência crescente e complicações inerentes à doença, quer com os custos associados ao tratamento e suas complicações. Dado ser uma doença altamente letal, associada a muitos sintomas, com grave compromisso da qualidade de vida, o peso social é muito grande havendo um elevado consumo de recursos em saúde, nomeadamente medicamentos e cuidados dos profissionais de saúde. Por outro lado, para os doentes

## Keytruda (Pembrolizumab)

em tratamento ativo, a necessidade de monitorização de resposta reflete-se num elevado consumo de meios imagiológicos.

O carcinoma urotelial avançado ou metastático está associado a sintomas bastante debilitantes, tendo um impacto substancial na HRQoL dos doentes, principalmente ao nível do bem estar físico e emocional. A fadiga foi o sintoma mais frequentemente reportado (48,8% dos doentes). Outros sintomas incluem dor, preocupação, náuseas/vómitos, dificuldades na atividade quotidiana, disfunção sexual, incontinência urinária, dificuldade ou incapacidade no controlo de movimentos intestinais, dificuldade em dormir e desgaste emocional. Estes sintomas são geralmente exacerbados durante o tratamento com quimioterapia, pela toxicidade associada.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal da classe IgG4K que se liga especificamente ao recetor PD-1 (programmed death 1) das células do sistema imunológico (linfócitos T). A ligação do pembrolizumab ao recetor PD-1 impede a ativação deste recetor pelo ligando PD-L1 e PD-L2. Os ligandos PD-L1 e PD-L2 são produzidos pelas células tumorais de diferentes tumores e têm como mecanismo de ação a ligação ao recetor PD-1 dos linfócitos T, levando à ativação do mecanismo de “immune checkpoint” que se traduz na diminuição da proliferação das células T, diminuição da capacidade T citotóxica e aumento da apoptose das células T, impedindo desta forma o combate do sistema imunológico às células tumorais. A ativação do mecanismo “immune checkpoint” é utilizado pela maioria dos tumores para escaparem à vigilância imunológica. O pembrolizumab faz parte de uma nova classe de imunomoduladores cujo mecanismo de ação é a inibição do “checkpoint”<sup>1</sup>.

As opções alternativas ao pembrolizumab na subpopulação de doentes adultos com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, tratados previamente com quimioterapia baseada em platina são: (1) Monoterapia com paclitaxel ou docetaxel, nos doentes com progressão sob quimioterapia com platina ou recidiva < 12 meses após conclusão do tratamento; (2) O duplete carboplatina e gemcitabina, nos doentes com progressão ≥ 12 meses após tratamento baseado em platina.

## Keytruda (Pembrolizumab)

Em primeira linha, na subpopulação de doentes adultos com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não elegíveis para tratamento com cisplatina, a alternativa disponível é o duplete carboplatina e gemcitabina.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Na tabela 1 são apresentadas as subpopulações e comparadores definidos na presente avaliação.

Tabela 1 – Critérios de avaliação

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	<i>Doentes maiores de 18 anos, com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, que progrediram sob quimioterapia baseada em platina, ou com duração de resposta &lt; 12 meses.</i>	Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"><li>• Docetaxel</li><li>• Paclitaxel</li></ul>
2	<i>Doentes maiores de 18 anos, com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, que responderam a quimioterapia baseada em platina e com recidiva ≥ 12 meses após tratamento.</i>	Pembrolizumab	Dupleto com platina e gemcitabina
3	<i>Doentes maiores de 18 anos, com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, com recidiva após quimioterapia baseada em platina e não elegíveis para tratamento com quimioterapia.</i>	Pembrolizumab	Melhores cuidados de suporte

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 2. A Comissão classificou estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: *Outcomes* e classificação da sua importância

<b><i>Medidas de eficácia</i></b>	
Sobrevivência global	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	Crítico
Taxa de resposta	Importante
Qualidade de vida relacionada com a saúde	Crítico
<b><i>Medidas de segurança</i></b>	
Eventos adversos graves relacionados com o tratamento	Crítico
Eventos adversos grau 3 e 4 relacionados com o tratamento	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	Crítico
Taxa de abandono do estudo por toxicidade	Crítico
Número de eventos adversos	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

A evidência submetida pela empresa inclui 2 ensaios, um estudo de fase II (Estudo Keynote-052) e um estudo de fase III (Estudo Keynote-045).

## Keytruda (Pembrolizumab)

Não se considerou adequado para esta avaliação o Estudo Keynote-052, dado tratar-se de um estudo de fase II, de braço único, não comparativo.

Procedeu-se então à análise do estudo Keynote-045.

### Estudo Keynote-045

O estudo KEYNOTE-045 é um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, aberto, multicêntrico, que incluiu doentes com diagnóstico de carcinoma urotelial com progressão após quimioterapia baseada em platina por doença avançada ou recidiva até 12 meses após quimioterapia baseada em platina (neo)adjuvante por doença localizada com invasão muscular. O objetivo era comparar a eficácia e a segurança do tratamento com pembrolizumab com o tratamento com quimioterapia (docetaxel, paclitaxel ou vinflunina).

Foram incluídos doentes com idade  $\geq 18$  anos, com carcinoma urotelial (da bexiga, bacinete, ureter ou uretra) com predomínio de características histológicas de células de transição, com progressão após quimioterapia baseada em platina por doença avançada ou recidiva  $\leq 12$  meses após quimioterapia baseada em platina (adjuvante ou neoadjuvante) no contexto de tratamento de doença localizada com invasão da camada muscular. Os doentes deviam ter recebido  $\leq 2$  linhas de quimioterapia prévias, ter um status de performance (PS) ECOG 0 a 2 e apresentar pelo menos 1 lesão mensurável de acordo com os critérios RECIST v. 1.1.

Foram excluídos doentes com PS ECOG 2 e um ou mais dos fatores de mau prognóstico para terapêutica de segunda linha (Hemoglobina  $< 10\text{g/dl}$ , metástases hepáticas, última administração de quimioterapia  $< 3$  meses); doentes que receberam terapêutica prévia anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA-4.

Os doentes foram randomizados numa razão 1:1 para realizarem pembrolizumab (200mg ev de 3/3 semanas) ou tratamento à escolha do investigador, que incluía: paclitaxel  $175\text{mg/m}^2$  ev de 3/3 semanas, docetaxel  $75\text{mg/m}^2$  ev de 3/3 semanas ou vinflunina ( $320\text{mg/m}^2$  ev de 3/3 semanas).

O tratamento era continuado até progressão de doença definida por RECIST, desenvolvimento de toxicidade inaceitável, remoção do consentimento, decisão do investigador de descontinuar o tratamento, ou até se completarem 2 anos de tratamento com pembrolizumab. Os doentes no grupo de pembrolizumab com resposta completa poderiam descontinuar tratamento se tivessem recebido

## Keytruda (Pembrolizumab)

pembrolizumab durante pelo menos 24 semanas e pelo menos 2 doses após a constatação de resposta completa.

A aleatorização (1:1) foi estratificada de acordo com o PS ECOG (0 ou 1 vs 2), presença de metastização hepática (sim vs não), concentração de hemoglobina ( $< 10\text{g/dl}$  vs  $\geq 10\text{g/dl}$ ) e tempo desde a última administração de quimioterapia ( $< 3$  meses vs  $\geq 3$  meses). Não houve ocultação quanto à alocação do tratamento. Não estava previsto *crossover* após progressão de doença.

As variáveis primárias foram a sobrevivência global (OS) e a sobrevivência livre de progressão (PFS), que foram avaliadas na população total e na população de doentes com tumor com CPS  $\geq 10\%$  (CPS, do inglês *combined positive score*, corresponde à expressão positiva de PD-L1 nas células tumorais ou células imunes infiltrantes do tumor). Foram também avaliadas variáveis secundárias na população total e na população de doentes com tumor com CPS  $\geq 10\%$ : taxa de resposta (TR), duração da resposta (DR). A segurança avaliada na população total foi também uma variável secundária.

As respostas ao tratamento eram avaliadas de acordo com o RECIST, versão 1.1, por um comité de revisão independente e com ocultação do braço de tratamento. Todas as amostras tumorais eram analisadas por um laboratório central durante a fase de *screening* e apenas os doentes cujas amostras pudessem ser avaliadas quanto à expressão de PD-L1 eram autorizados a entrar no estudo.

A sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e duração de resposta foram estimadas pelo método de *Kaplan-Meier*. As diferenças entre grupos na sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão foram calculadas com teste *log-rank* estratificado. Os *hazard ratios* e intervalos de confiança de 95% associados foram calculados com o uso de modelo de *Cox* estratificado e método de *Efron*. Diferenças na taxa de resposta foram calculadas com o método estratificado de *Miettinen e Nurminen*. Os mesmos fatores de estratificação que foram usados para a randomização foram aplicados a todas as análises de eficácia estratificadas. A taxa de erro da família dos testes foi controlada com um nível de significância de 2.5% *one-sided*.

Foi calculado que a randomização de 470 doentes forneceria um poder de 88% ao estudo para mostrar um *hazard ratio* para morte de 0.781 ou melhor, na análise de sobrevivência global no grupo de pembrolizumab vs o grupo de quimioterapia na população total e um poder de 86% para mostrar um

## Keytruda (Pembrolizumab)

*hazard ratio* de 0.625 ou melhor no grupo de pembrolizumab vs o grupo de quimioterapia entre os doentes com tumor com CPS  $\geq$  10%.

Um total de 748 doentes entraram em *screening*, em 120 centros, em 29 países. Entre 5 de novembro de 2014 e 13 de novembro de 2015, foram randomizados 542 doentes: 270 doentes para o braço de pembrolizumab e 272 para o braço da quimioterapia à escolha do investigador. Destes, 266 doentes no grupo de pembrolizumab e 255 no grupo de quimioterapia receberam tratamento. No grupo de quimioterapia, 84 doentes receberam docetaxel, 84 doentes receberam paclitaxel e 87 receberam vinflunina.

A figura 1 mostra o fluxo dos doentes no estudo.

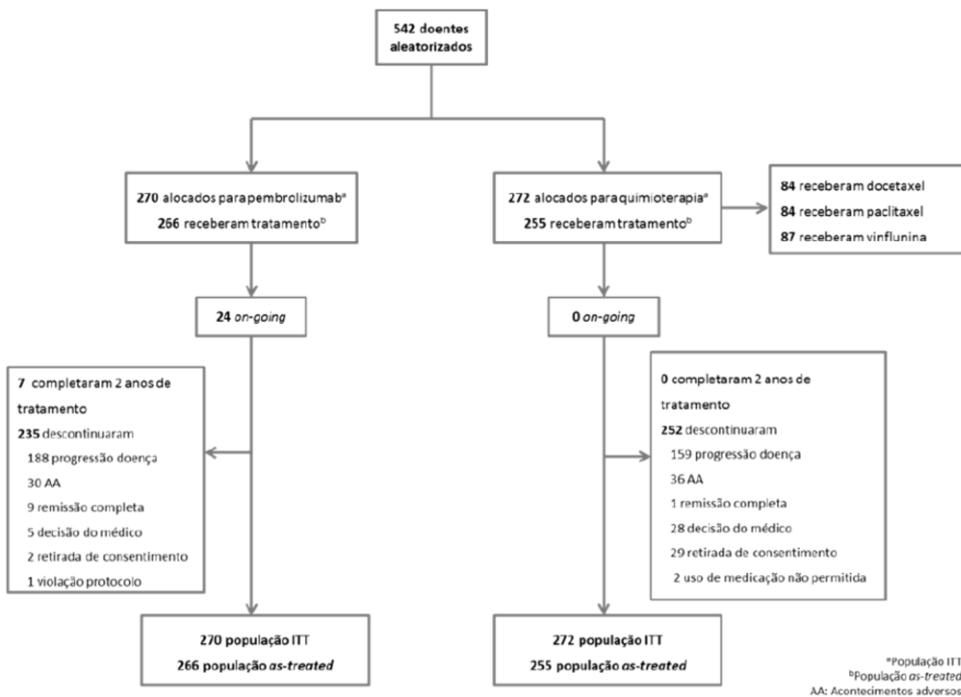


Figura 1 – Fluxo de doentes no estudo.

As características demográficas e clínicas estavam bem balanceadas nos grupos do estudo (Tabela 3).

## Keytruda (Pembrolizumab)

Tabela 3 – características demográficas e clínicas dos grupos do estudo

Table 1. Demographic and Disease Characteristics at Baseline in the Intention-to-Treat Population.*		
Characteristic	Pembrolizumab Group (N=270)	Chemotherapy Group (N=272)
Age — yr		
Median	67	65
Range	29–88	26–84
Male sex — no. (%)	200 (74.1)	202 (74.3)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	119 (44.1)	106 (39.0)
1	143 (53.0)	158 (58.1)
2	2 (0.7)	4 (1.5)
Missing data	6 (2.2)	4 (1.5)
Current or former smoker — no./total no. (%)	165/269 (61.3)	186/269 (69.1)
Pure transitional-cell features in histologic testing — no./total no. (%)	186/270 (68.9)	197/270 (73.0)
Tumor PD-L1 combined positive score ≥10% — no./total no. (%)‡	74/260 (28.5)	90/266 (33.8)
Site of primary tumor in bladder or urethra — no./total no. (%)	232/270 (85.9)	234/271 (86.3)
Visceral disease — no./total no. (%)	240/269 (89.2)	233/271 (86.0)
Liver metastases — no./total no. (%)	91/270 (33.7)	95/271 (35.1)
Hemoglobin concentration <10 g/dl — no./total no. (%)	43/262 (16.4)	44/267 (16.5)
No. of risk factors — no. (%)§		
0	54 (20.0)	44 (16.2)
1	96 (35.6)	97 (35.7)
2	66 (24.4)	80 (29.4)
3 or 4	45 (16.7)	45 (16.5)
Missing data	9 (3.3)	6 (2.2)
Completion or discontinuation of most recent therapy <3 mo previously — no./total no. (%)	103/269 (38.3)	104/271 (38.4)

Os resultados publicados referem-se à data de *cut-off* de 7 de setembro de 2016, data da segunda análise interina. Nessa data, a mediana da duração do *seguimento* era de 14.1 meses (9.9 a 22.1 meses).

Na população tratada, a mediana do tempo de tratamento foi de 3.5 meses (<0.1 a 20) no grupo de pembrolizumab e 1.5 meses (<0.1 a 14.2) no grupo de quimioterapia. Um total de 49 doentes (18.4%) no braço de pembrolizumab e de 3 (1.2%) no braço de quimioterapia ainda estavam a receber o tratamento do estudo à data do *cut-off*.

Na população ITT (do inglês *intention to treat*), 68 doentes (25.2%) no grupo de pembrolizumab e 91 doentes (33.5%) no grupo de quimioterapia receberam terapêutica subsequente, incluindo 2 doentes (0.7%) e 35 doentes (12.9%) respetivamente, que receberam imunoterapia.

A 7 de Setembro de 2016, tinham ocorrido um total de 334 mortes na população ITT. Verificou-se que a sobrevivência global foi significativamente superior no grupo de pembrolizumab comparativamente com o grupo de quimioterapia, sendo o valor mediano da sobrevivência global de 10.3 meses (95% IC:

## Keytruda (Pembrolizumab)

8.0 - 11.8) no grupo de pembrolizumab e 7.4 meses (95% IC: 6.1 - 8.3) no grupo de quimioterapia, HR 0.73 [95% IC: 0.59 - 0.91; P=0.002] (figura 2). A sobrevivência global estimada aos 12 meses é de 43.9% (95% IC: 37.8 - 49.9) no grupo do pembrolizumab e 30.7% (95% IC: 25.0 - 36.7) no grupo de quimioterapia.

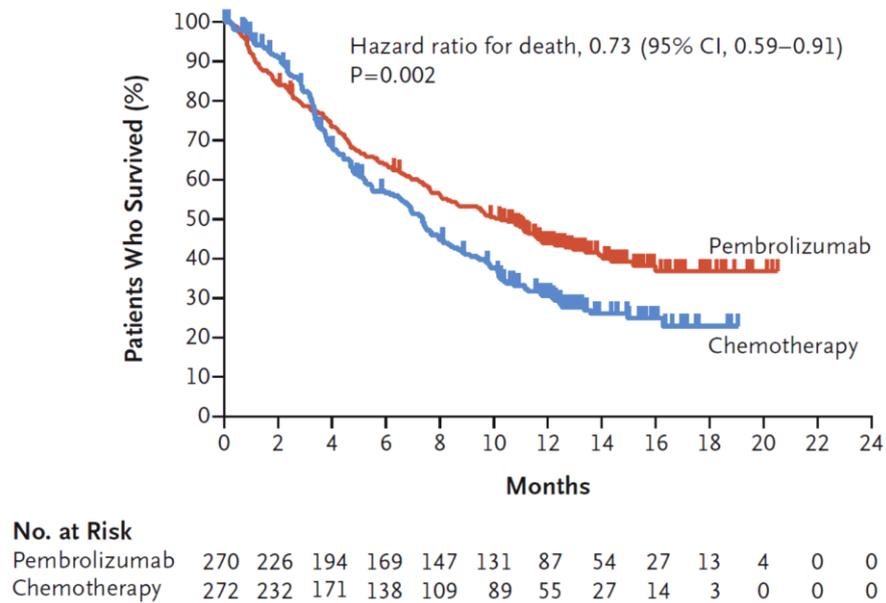


Figura 2 – Overall Survival no estudo.

A Figura 3 mostra a análise da OS de acordo com os subgrupos pré-especificados.

# Keytruda (Pembrolizumab)

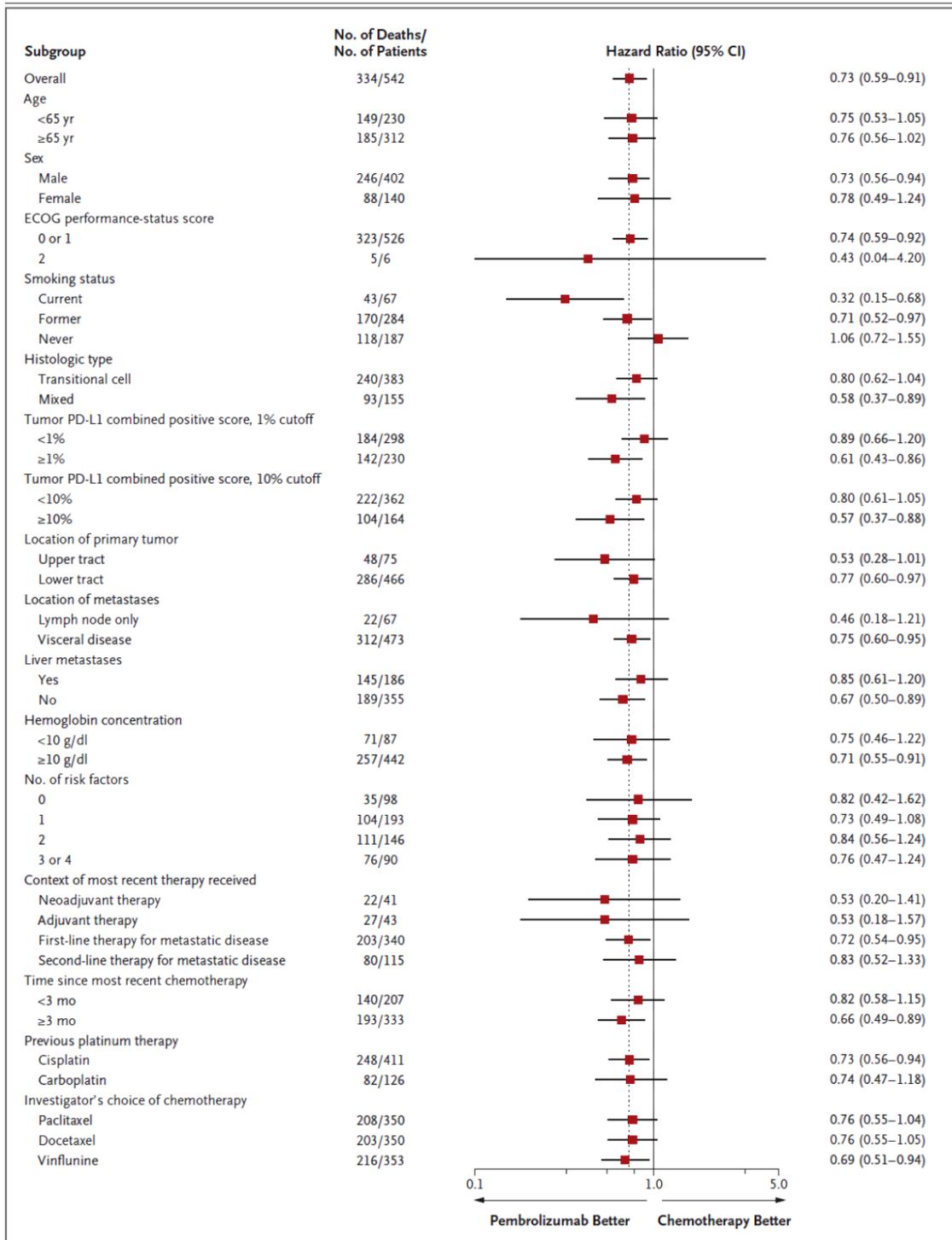


Figura 3 – Análise da OS por subgrupos

Numa análise que considerou os regimes de quimioterapia separadamente, o benefício do pembrolizumab na sobrevivência global manteve-se independentemente do regime de quimioterapia.

## Keytruda (Pembrolizumab)

Ocorreram um total de 437 eventos de PFS na população ITT até à data de *cut-off* de 7 de setembro de 2016, sem diferença significativa na duração da PFS entre o braço de pembrolizumab e o braço de quimioterapia (Figura 4). A mediana da PFS foi de 2.1 meses (95% IC: 2.0 - 2.2) no grupo de pembrolizumab e 3.3 meses (95% IC: 2.3-3.5) no grupo de quimioterapia, HR 0.98 [95% IC: 0.81 - 1.19; P=0.42].

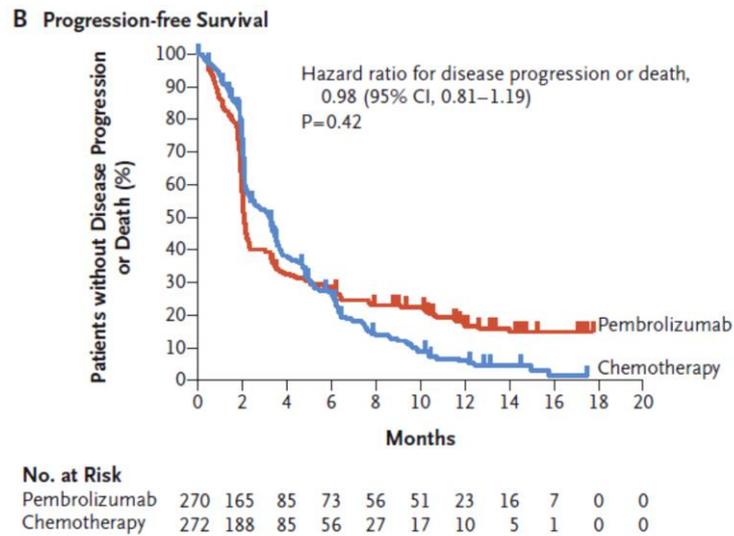


Figura 4 – PFS no estudo.

Na população total, a taxa de resposta objetiva foi significativamente maior no grupo de pembrolizumab (21.1%; 95% IC: 16.4 – 26.5) do que no grupo de quimioterapia (11.4%; 95% IC: 7.9 - 15.8) (P=0.001).

A mediana do tempo até resposta foi de 2.1 meses em cada grupo. A duração de resposta mediana não foi alcançada no grupo de pembrolizumab e foi de 4.3 meses no grupo de quimioterapia. A percentagem estimada de doentes com uma duração de resposta de pelo menos 12 meses foi de 68% no grupo de pembrolizumab vs 35% no grupo de quimioterapia (Figura 5).

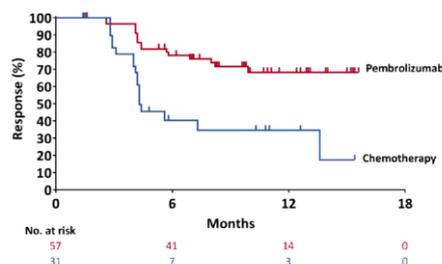


Figura 5 – Duração da resposta.

## Keytruda (Pembrolizumab)

Os efeitos adversos considerados pelo investigador como sendo relacionados com o tratamento ocorreram em 60.9% dos doentes tratados com pembrolizumab vs 90.2% dos doentes tratados com quimioterapia.

Os eventos relacionados com o tratamento de graus 3, 4 ou 5 foram menos frequentes no grupo do pembrolizumab (15.0% vs 49.4% dos doentes).

A descontinuação do tratamento por toxicidade também foi menos frequente no grupo do pembrolizumab (5.6% vs 11.0%).

Ocorreram 4 mortes relacionadas com o tratamento em cada um dos grupos: no grupo do pembrolizumab (1 morte por pneumonite, 1 morte relacionada com obstrução do trato urinário, 1 morte relacionada com progressão da doença, 1 morte de causa não especificada) e no grupo da quimioterapia (2 mortes relacionadas com sépsis, 1 morte por choque séptico, 1 morte de causa não especificada).

A tabela 4 apresenta o resumo dos eventos adversos mais comuns no estudo.

Tabela 4 – Resumo dos eventos adversos no estudo

Table 2. Adverse Events in the As-Treated Population.*				
Event	Pembrolizumab Group (N= 266)		Chemotherapy Group (N= 255)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
<i>number of patients (percent)</i>				
<b>Treatment-related event†</b>				
Any event	162 (60.9)	40 (15.0)	230 (90.2)	126 (49.4)
Event leading to discontinuation of treatment	15 (5.6)	12 (4.5)	28 (11.0)	16 (6.3)
Event leading to death	4 (1.5)	4 (1.5)	4 (1.6)	4 (1.6)
Event occurring in ≥10% of patients in either group‡				
Pruritus	52 (19.5)	0	7 (2.7)	1 (0.4)
Fatigue	37 (13.9)	3 (1.1)	71 (27.8)	11 (4.3)
Nausea	29 (10.9)	1 (0.4)	62 (24.3)	4 (1.6)
Diarrhea	24 (9.0)	3 (1.1)	33 (12.9)	2 (0.8)
Decreased appetite	23 (8.6)	0	41 (16.1)	3 (1.2)
Asthenia	15 (5.6)	1 (0.4)	36 (14.1)	7 (2.7)
Anemia	9 (3.4)	2 (0.8)	63 (24.7)	20 (7.8)
Constipation	6 (2.3)	0	52 (20.4)	8 (3.1)
Peripheral sensory neuropathy	2 (0.8)	0	28 (11.0)	5 (2.0)
Neutrophil count decreased	1 (0.4)	1 (0.4)	36 (14.1)	31 (12.2)
Peripheral neuropathy	1 (0.4)	0	27 (10.6)	2 (0.8)
Neutropenia	0	0	39 (15.3)	34 (13.3)
Alopecia	0	0	96 (37.6)	2 (0.8)
<b>Event of interest§</b>				
Any event	45 (16.9)	12 (4.5)	19 (7.5)	4 (1.6)
Hypothyroidism	17 (6.4)	0	3 (1.2)	0
Hyperthyroidism	10 (3.8)	0	1 (0.4)	0
Pneumonitis	11 (4.1)	6 (2.3)	1 (0.4)	0
Colitis	6 (2.3)	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Infusion reaction	2 (0.8)	0	10 (3.9)	0
Nephritis	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
Severe skin reaction	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.2)	3 (1.2)
Thyroiditis	2 (0.8)	0	0	0
Adrenal insufficiency	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Myositis	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

Para avaliação da qualidade de vida foi usada a escala EORTC QLQ-C30 HRQoL, que foi aplicada eletronicamente nos ciclos 1-4 e depois a cada 2 ciclos durante até 1 ano, e 30 dias após descontinuação do tratamento.

Os *endpoints* principais de HRQoL foram: 1) alteração desde a avaliação basal até à semana 15; 2) tempo para a deterioração (TTD), definido como uma diminuição ≥10 pontos em relação à avaliação basal no *score QLQ-C30 global health status/QoL*. A HRQoL foi avaliada em doentes que receberam ≥ 1 dose do tratamento do estudo e completaram ≥ 1 instrumento de avaliação de HRQoL (N=520).

Os *scores* do *global health status/QoL* basal foram semelhantes entre os braços do estudo. A *compliance* (número de doentes que completaram o questionário EORTC QLQ-C30 entre o número de doentes que

## Keytruda (Pembrolizumab)

se esperava que completassem o questionário em cada *timepoint*) às 15 semanas foi 88% para ambos os braços.

Desde a avaliação basal até à 15ª semana, os *scores* foram estáveis no grupo do pembrolizumab (n=266), mas pioraram no grupo de quimioterapia (n=254). Na 15ª semana, os doentes sem progressão de doença tinham uma melhoria dos *scores* no grupo de **pembrolizumab e agravamento no braço** da quimioterapia; entre os doentes com doença em progressão, o agravamento dos *scores* no grupo do pembrolizumab não era tão marcado (Tabela 5 e Figura 6).

Tabela 5 – Variação da qualidade de vida entre o nível basal e a 15ª semana.

Change, LS mean (95% CI) <sup>a</sup>	Pembrolizumab N = 266	Chemotherapy N = 254
Without disease progression	+5.97 (+2.48 to +9.46)	-4.31 (-8.02 to -0.60)
With disease progression	-3.54 (-6.95 to -0.13)	-13.95 (-17.75 to -10.15)

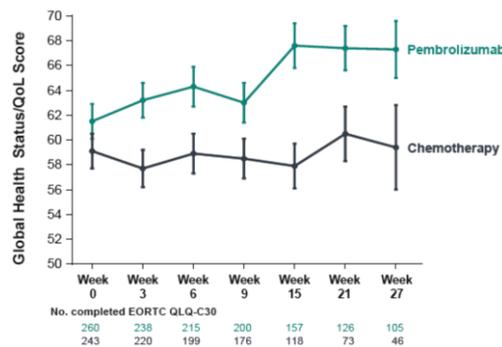


Figura 6 - Score EORTC QLQ-C30 *global health status*/QoL, por visita.

O tempo até à deterioração da qualidade de vida foi mais prolongado no braço de pembrolizumab, com uma mediana de 3.5 meses vs 2.2 meses (HR 0.70; 95% IC: 0.55 - 0.90;  $P = 0.002$ ).

As taxas de melhoria (aumento  $\geq 10$  pontos desde a avaliação basal) na 15ª semana foram de 31.2% para o grupo do pembrolizumab e 22.0% para o grupo da quimioterapia; as taxas de deterioração foram 28.9% e 40.6% respetivamente.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do pembrolizumab para a indicação que foi sujeita a avaliação foi avaliado através da evidência de 1 ensaio de fase III (KEYNOTE-045).

O estudo KEYNOTE-045 apenas se aplica à subpopulação 1, ou seja, doentes maiores de 18 anos, com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, que progrediram sob quimioterapia baseada em platina, ou com duração de resposta < 12 meses. Não existem dados disponíveis para avaliar o efeito do pembrolizumab nas restantes subpopulações.

O benefício adicional do pembrolizumab na subpopulação 1 foi analisado para cada *outcome*.

### *Sobrevivência global*

A sobrevivência global foi significativamente superior no grupo de pembrolizumab comparativamente com o grupo de quimioterapia, sendo o valor mediano da sobrevivência global de 10.3 meses (95% IC: 8.0 - 11.8) no grupo de pembrolizumab e 7.4 meses (95% IC: 6.1 - 8.3) no grupo de quimioterapia, HR 0.73 [95% IC: 0.59 - 0.91; P=0.002].

Assim, existe evidência de benefício adicional do pembrolizumab relativamente ao *outcome* sobrevivência global.

### *Sobrevivência livre de progressão*

A mediana da PFS foi de 2.1 meses (95% IC: 2.0 - 2.2) no grupo de pembrolizumab e 3.3 meses (95% IC: 2.3-3.5) no grupo de quimioterapia, HR 0.98 [95% IC: 0.81 - 1.19; P=0.42].

Assim, não existe evidência de benefício adicional do pembrolizumab relativamente ao *outcome* sobrevivência livre de progressão.

### *Taxa de resposta*

a taxa de resposta objetiva foi significativamente maior no grupo de pembrolizumab (21.1%; 95% IC: 16.4 – 26.5) do que no grupo de quimioterapia (11.4%; 95% IC: 7.9 - 15.8) (P=0.001).

Assim, existe evidência de benefício adicional do pembrolizumab relativamente ao *outcome* taxa de resposta.

## Keytruda (Pembrolizumab)

### *Avaliação da qualidade de vida*

Os *scores* do *global health status/QoL* basal foram semelhantes entre os braços do estudo. A *compliance* (número de doentes que completaram o questionário EORTC QLQ-C30 entre o número de doentes que se esperava que completassem o questionário em cada *timepoint*) às 15 semanas foi 88% para ambos os braços. Desde a avaliação basal até à 15ª semana, os *scores* foram estáveis no grupo do pembrolizumab (n=266), mas pioraram no grupo de quimioterapia (n=254). Na 15ª semana, os doentes sem progressão de doença tinham uma melhoria dos *scores* no grupo de pembrolizumab e agravamento no braço da quimioterapia; entre os doentes com doença em progressão, o agravamento dos *scores* no grupo do pembrolizumab não era tão marcado.

Assim, existe evidência de benefício adicional do pembrolizumab relativamente ao *outcome* qualidade de vida.

### *Número de eventos adversos*

Os efeitos adversos considerados pelo investigador como sendo relacionados com o tratamento ocorreram em 60.9% dos doentes tratados com pembrolizumab vs 90.2% dos doentes tratados com quimioterapia.

Assim, existe evidência de menor dano do pembrolizumab relativamente ao *outcome* eventos adversos.

### *Número de eventos adversos graves*

Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*.

### *Taxa de reações adversas grau 3, 4 ou 5*

Os eventos relacionados com o tratamento de graus 3, 4 ou 5 foram menos frequentes no grupo do pembrolizumab (15.0% vs 49.4% dos doentes).

Assim, existe evidência de menor dano do pembrolizumab relativamente ao *outcome* taxa de reações adversas grau 3, 4 ou 5.

### *Mortalidade relacionada com o tratamento*

Ocorreram 4 mortes relacionadas com o tratamento em cada um dos grupos.

## Keytruda (Pembrolizumab)

Assim, não existe evidência de maior dano do pembrolizumab relativamente ao *outcome* eventos adversos.

### *Taxa de abandono do estudo por toxicidade*

A descontinuação do tratamento por toxicidade também foi menos frequente no grupo do pembrolizumab (5.6% vs 11.0%).

Assim, existe evidência de menor dano do pembrolizumab relativamente ao *outcome* taxa de abandono do estudo por toxicidade.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como moderada para todos os *outcomes*. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Esta classificação significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

O estudo KEYNOTE-045 é um estudo de fase III, aleatorizado, aberto, multicêntrico, que incluiu doentes com diagnóstico de carcinoma urotelial com progressão após quimioterapia baseada em platina por doença avançada ou recidiva até 12 meses após quimioterapia baseada em platina (neo)adjuvante por doença localizada com invasão muscular. O objetivo era comparar a eficácia e a segurança do tratamento com pembrolizumab com o tratamento com quimioterapia (docetaxel, paclitaxel ou vinflunina).

No estudo KEYNOTE-045 foram incluídos doentes com idade  $\geq 18$  anos, com carcinoma urotelial (da bexiga, bacinete, ureter ou uretra) com predomínio de características histológicas de células de transição, com progressão após quimioterapia baseada em platina por doença avançada ou recidiva  $\leq 12$  meses após quimioterapia baseada em platina (adjuvante ou neoadjuvante) no contexto de tratamento de doença localizada com invasão da camada muscular. Os doentes deviam ter recebido  $\leq$

## Keytruda (Pembrolizumab)

2 linhas de quimioterapia prévias, ter um status de performance (PS) ECOG 0 a 2 e apresentar pelo menos 1 lesão mensurável de acordo com os critérios RECIST v. 1.1.

No estudo KEYNOTE-045 a sobrevivência global foi significativamente superior no grupo de pembrolizumab comparativamente com o grupo de quimioterapia, sendo o valor mediano da sobrevivência global de 10.3 meses (95% IC: 8.0 - 11.8) no grupo de pembrolizumab e 7.4 meses (95% IC: 6.1 - 8.3) no grupo de quimioterapia, HR 0.73 [95% IC: 0.59 - 0.91; P=0.002].

Assim, por *outcome*, o pembrolizumab apresentou evidência de maior eficácia na sobrevivência global, taxa de resposta e na qualidade de vida, não existindo benefício significativo na sobrevida livre de progressão.

Salienta-se ainda que no estudo KEYNOTE-045 o pembrolizumab associou-se a uma menor taxa de eventos adversos relacionados com o tratamento, eventos adversos grau 3 e 4 relacionados com o tratamento e menor taxa de interrupção de participação no estudo por toxicidade, não se associou ou não existem dados para avaliação da mortalidade associada ao tratamento ou para avaliar a taxa de eventos adversos graves relacionados com o tratamento.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se que existe evidência de valor terapêutico acrescentado moderado do pembrolizumab no tratamento doentes maiores de 18 anos, com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, que progrediram sob quimioterapia baseada em platina, ou com duração de resposta < 12 meses.

Assim, e uma vez que não existem dados para as restantes subpopulações definidas, não foram alvo de deferimento as seguintes subpopulações:

- Doentes com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, que responderam a quimioterapia baseada em platina e com recidiva  $\geq 12$  meses após tratamento;
- Doentes com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, com recidiva após quimioterapia baseada em platina e não elegíveis para tratamento com quimioterapia;

## Keytruda (Pembrolizumab)

- Doentes com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, considerados não elegíveis para o tratamento com cisplatina em 1ª linha.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

O estudo KEYNOTE-045 é um estudo de fase III, aleatorizado, aberto, multicêntrico, que incluiu doentes com diagnóstico de carcinoma urotelial com progressão após quimioterapia baseada em platina por doença avançada ou recidiva até 12 meses após quimioterapia baseada em platina (neo)adjuvante por doença localizada com invasão muscular.

No estudo KEYNOTE-045 a sobrevivência global foi significativamente superior no grupo de pembrolizumab comparativamente com o grupo de quimioterapia, sendo o valor mediano da sobrevivência global de 10.3 meses (95% IC: 8.0 - 11.8) no grupo de pembrolizumab e 7.4 meses (95% IC: 6.1 - 8.3) no grupo de quimioterapia, HR 0.73 [95% IC: 0.59 - 0.91; P=0.002].

No estudo KEYNOTE-045 por outcome, o pembrolizumab apresentou evidência de maior eficácia na sobrevivência global, taxa de resposta e na qualidade de vida, não existindo benefício significativo na sobrevida livre de progressão.

No estudo KEYNOTE-045 o pembrolizumab associou-se a uma menor taxa de eventos adversos relacionados com o tratamento, eventos adversos grau 3 e 4 relacionados com o tratamento e menor taxa de interrupção de participação no estudo por toxicidade, não se associou ou não existem dados para avaliação da mortalidade associada ao tratamento ou para avaliar a taxa de eventos adversos graves relacionados com o tratamento.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica da terapêutica com pembrolizumab, comparativamente à terapêutica com paclitaxel ou docetaxel, no tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, em adultos que receberam tratamento prévio com quimioterapia contendo platina, na perspetiva da sociedade mas sem considerar os custos indiretos.

## Keytruda (Pembrolizumab)

Foi desenvolvido um modelo para estimar os resultados em saúde a longo prazo entre o pembrolizumab e os comparadores, nomeadamente um modelo de sobrevivência fracionada em três estádios de saúde mutuamente exclusivos: sobrevivência livre de progressão (PFS) sobrevivência pós- progressão (PPS) e o estágio absorvente “Morte”.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do pembrolizumab em comparação com as alternativas terapêuticas acima referidas.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

Concluiu-se que existe evidência de valor terapêutico acrescentado moderado do pembrolizumab no tratamento doentes maiores de 18 anos, com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, que progrediram sob quimioterapia baseada em platina, ou com duração de resposta < 12 meses.

Uma vez que não foram apresentados dados comparativos adequados, não foram alvo de deferimento as seguintes subpopulações:

- Doentes com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, que responderam a quimioterapia baseada em platina e com recidiva  $\geq 12$  meses após tratamento;
- Doentes com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, com recidiva após quimioterapia baseada em platina e não elegíveis para tratamento com quimioterapia;
- Doentes com diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, considerados não elegíveis para o tratamento com cisplatina em 1ª linha.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as

## Keytruda (Pembrolizumab)

características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

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, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

- 12.1. Relatório Farmacoterapêutico Keytruda (Pembrolizumab). INFARMED IP. 8 abril de 2018.
- 12.2. Relatório de VTA do Keytruda submetido pela empresa em 2017
- 12.3. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1483–1492.
- 12.4. Bellmunt J, Vaughn DJ, Fradet Y et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1015-1026.