

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

Keytruda, em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo, está indicado para tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK.

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: Pembrolizumab

Nome do medicamento: Keytruda

Apresentação: 1 unidade - 4 ml, concentrado para solução para perfusão, 25 mg/ml, 5691472

Titular da AIM: Merck Sharp & Dohme B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Keytruda (pembrolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Keytruda, em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo, está indicado para tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK.*

Face ao comparador Cisplatina 75mg/m² ou Carboplatina 5AUC + Pemetrexedo 500mg/m² cada 21 dias até um máximo de 6 vezes ou progressão de doença ou toxicidade inaceitável, concluiu-se que existe valor terapêutico acrescentado *major* de pembrolizumab + quimioterapia para a subpopulação de doentes com expressão de PD-L1 < 50% (subpopulação 1) e que não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado para doentes com expressão de PD-L1 ≥ 50% (subpopulação 2).

Assim, pembrolizumab em associação com quimioterapia, apenas foi financiado para a subpopulação de doentes com expressão de PD-L1 < 50% para tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Keytruda (pembrolizumab) em combinação com quimioterapia contendo platino e pemetrexedo 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 cancro do pulmão é a doença oncológica mais diagnosticada em todo o mundo (excluindo as neoplasias cutâneas não-melanocíticas) e a principal causa de morte por doença oncológica.

A OMS (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>) estima que em Portugal serão diagnosticados em 2018, 5 284 novos casos de cancro do pulmão, representado a terceira neoplasia mais frequente no País (quarta nas mulheres). O cancro do pulmão é em Portugal a principal causa de morte por doença oncológica, estimando-se 4 671 mortes pela doença em 2018 (17.17% de todas as mortes por doença oncológica). A prevalência estimada da doença num período de 5 anos é de 5 304 casos. Globalmente, apenas 18% dos doentes estão vivos ≥ 5 anos após o diagnóstico da doença. A maioria dos doentes são diagnosticados em estadio avançado (não curáveis), pelo que os números de incidência e mortalidade são muito semelhantes.

O cancro do pulmão é diagnosticado sobretudo após os 65 anos de idade, sendo a idade mediana de diagnóstico próxima dos 70 anos (1). O tabaco é ainda o principal factor de risco, causando 85 a 90% dos casos de cancro do pulmão (2). Em países que implementaram medidas antitabágicas eficazes, a incidência de novos casos de cancro do pulmão está a diminuir sobretudo no sexo masculino (assistindo-se a uma diminuição da incidência do carcinoma de tipo escamoso) e atingiu um planalto nas mulheres (3,4). Em Portugal assiste-se ainda ao aumento do número de novos casos no sexo feminino(5). Um estudo, realizado no Norte do País revelou que a maioria dos casos de cancro do pulmão em Portugal são diagnosticados em estadios avançados (25,2% dos doentes

Keytruda (Pembrolizumab)

foram diagnosticados no estadio 3B e 48,6% no estadio IV) e que 22,9% dos doentes não tinham performance status para qualquer tratamento na altura do diagnóstico (5).

Os carcinomas de células não pequenas (CPCNP) representam 85 a 90% dos carcinomas do pulmão sendo dois os subtipos principais: adenocarcinoma, o mais comum (60%) do CPCNP e carcinoma escamoso (ou epidermóide) (25-30%). (6, 8) Aproximadamente 57% dos doentes com CPCNP apresentam doença metastática no diagnóstico inicial, consistindo a terapêutica sistémica a base do tratamento. Menos de metade dos doentes com CPCNP avançado recebe tratamento de segunda linha para doença metastática, devido à rápida deterioração clínica durante a progressão da doença.

No caso dos CPCNP não-escamoso metastático, sem mutações EGFR ou ALK, em doentes com PS 0-2 e sem comorbilidades significativas, a quimioterapia com dupletos de platina está indicada como tratamento de primeira linha (9,10). O tratamento de primeira linha do CPCNP em doentes sem mutações EGFR e ALK identificadas e com expressão tumoral de PD-1L $\geq 50\%$ (23 a 28% de todos os CPCNP) é pembrolizumab, em monoterapia (11).

A indicação terapêutica solicitada para avaliação é KEYTRUDA (pembrolizumab), em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo, no tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK. Estima-se que aproximadamente 1000 doentes por ano tenham potencialmente indicação para este tratamento em Portugal (85% dos casos de cancro do pulmão são CPCNP, destes 64% são não-escamosos sem mutação EGFR/ALK, destes 70% são diagnosticados em estadio avançado e destes 77% têm condições para tratamento). Destes doentes com possível indicação para o tratamento em avaliação, cerca de 30% poderá apresentar expressão tumoral de PD1-L $\geq 50\%$ e ser elegível para pembrolizumab em monoterapia.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, antirrecetor da proteína de morte programada-1 (PD-1) (isótopo IgG4/kappa com uma alteração de sequência estabilizadora na região Fc) produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante que se liga ao recetor da proteína de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e

Keytruda (Pembrolizumab)

PD-L2 e potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta antitumoral. A posologia recomendada é 200mg dose fixa. Não existem recomendação para redução de dose.

Para a indicação terapêutica em causa - tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK existem dois dupletos de platino: 1) Cisplatina 75mg/m² ou Carboplatina 5AUC + Pemetrexedo 500mg/m² cada 21 dias; 2) Cisplatino 75mg/m² ou Carboplatino 5AUC D1+ Vinorelbina 25mg/m² D1 e 8 cada 21 dias. O primeiro mostrou melhor sobrevivência e menos toxicidade em estudo randomizado sendo o duplete mais utilizado na prática clínica em Portugal. Para a indicação de carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK e com PDL-1 \geq 50% está também aprovado Pembrolizumab 200MG de 21/21 dias.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 – População e comparadores selecionados

Subpopulação	Intervenção	Comparador
Carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutação positiva EGFR ou ALK PD-L1<50%.	▪ Pembrolizumab + platina e pemetrexedo	• Platina e pemetrexedo
Carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutação positiva EGFR ou ALK com PD-L1 \geq 50%.	▪ Pembrolizumab + platina e pemetrexedo	▪ Pembrolizumab

O comparador selecionado para o tratamento de carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK, e que apresentem expressão de PD1-L inferior a 50% ou desconhecida, é Cisplatina 75mg/m²

Keytruda (Pembrolizumab)

ou Carboplatina 5AUC + pemetrexedo 500 mg/m² cada 21 dias durante 4 ciclos, seguido de manutenção com pemetrexedo 500 mg/m² a cada 21 dias. Este regime mostrou melhor sobrevivência e menos toxicidade em estudo randomizado, sendo o duplete mais utilizado na prática clínica em Portugal.

O comparador selecionado para o CPNCP não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK, e que apresentem expressão de PD1-L \geq a 50%, é o Pembrolizumab na dose de 200 mg cada 21 dias durante 35 ciclos.

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

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de Eficácia	
Sobrevivência global	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	importante
Taxa de resposta	Importante
Qualidade de vida	Crítico
Medidas de Segurança	
Eventos adversos grau 3 ou 4	Crítico
Eventos adversos	Importante
Mortalidade por eventos adversos	Crítico
Abandono do estudo por toxicidade	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

A empresa submeteu a avaliação um estudo de fase I/II (KEYNOTE 021), um estudo de fase III (KEYNOTE 189) e uma comparação indireta de tratamentos.

O estudo KEYNOTE 021 não foi considerado relevante para esta análise uma vez que:

- se trata de um estudo de fase I/II
- teve inclusão de um pequeno número de doentes a realizar a terapêutica com pembrolizumab em associação com platino + pemetrexedo ou platino + pemetrexedo
- não existem dados individualizados que permitam a avaliação dos grupos definidos na matriz de avaliação definida neste processo.

Estudo KEYNOTE 189

O estudo KEYNOTE-189 é um ensaio clínico de fase III multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação e controlado por placebo e que comparou pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo e o duplete de quimioterapia isoladamente, no tratamento em primeira linha de CPCNP metastático não-escamosa, sem mutações tumorais positivas EGFR ou ALK e independentemente do nível de expressão de PD-L1.

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com idade dsão e e, com CPCNP não escamoso metastático, sem mutações EGFR ou ALK, sem terem recebido terapêutica sistémica prévia para a doença metastática, PFS 0 ou 1, com pelo menos uma lesão mensurável de acordo com o RECIST, com uma amostra disponível para determinar o estado de PD-L1.

Foram excluídos doentes com metástases sintomáticas do SNC, com história de pneumonite não infecciosa que requeira tratamento com glucocorticoides, com uma doença autoimune ativa ou que estejam a receber tratamento de imunossupressão sistémica. Foram ainda excluídos os doentes que realizaram radioterapia numa dose superior a 30 Gy nos 6 meses anteriores.

Keytruda (Pembrolizumab)

Desenho do estudo

Os doentes foram aleatorizados numa razão 2:1 para tratamento com pembrolizumab na dose fixa de 200 mg, ou placebo, administrados através de via intravenosa a cada 3 semanas até um máximo de 35 ciclos, em combinação com quimioterapia contendo platina à escolha do investigador (cisplatina na dosagem 75 mg/m² ou carboplatina com AUC de 5 mg/ml/min, administrados em intervalos de 3 semanas; 4 ciclos) e pemetrexedo na dosagem de 500 mg/m², em intervalos de 3 semanas, até progressão.

O tratamento continuou até progressão da doença (com confirmação radiográfica), toxicidade inaceitável, decisão do investigador ou retirada do consentimento do doente. Nos casos em que a toxicidade fosse inequivocamente atribuída a um agente, esse fármaco poderia ser descontinuado. Os doentes do braço controlo e com progressão da doença com confirmação por revisão radiológica centralizada, independente e com ocultação eram considerados elegíveis para *crossover* para tratamento com pembrolizumab em monoterapia.

A aleatorização foi estratificada em função da expressão de PD-L1 (TPS ≥ 1% *versus* <1%), escolha do sal de platina (cisplatina *versus* carboplatina) e hábitos tabágicos (não fumador *versus* ex-fumador ou fumador).

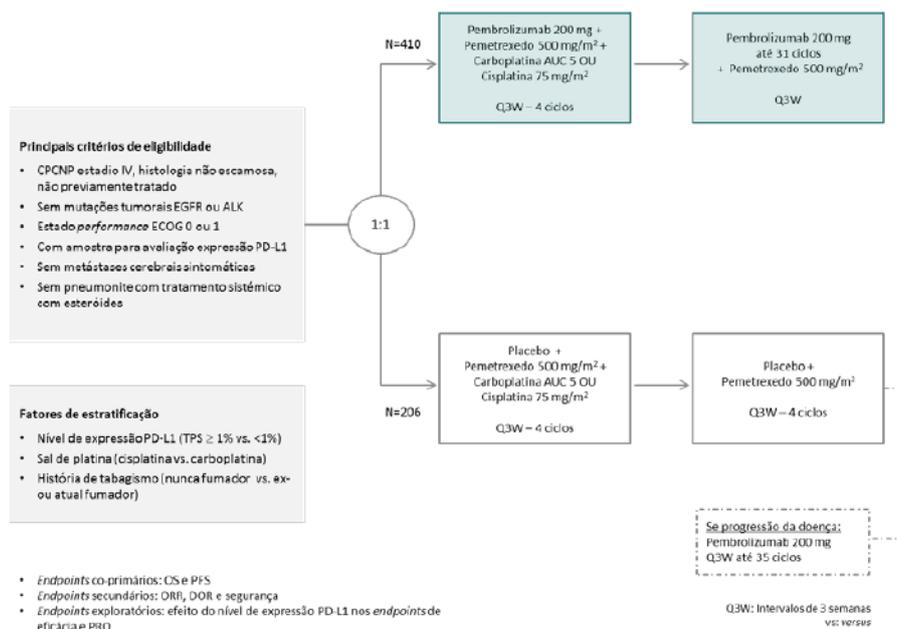


Figura 1 – Desenho do estudo.

Outcomes

Outcomes co-primários: OS, que corresponde ao intervalo de tempo desde a aleatorização até à morte por qualquer causa; e PFS, que corresponde ao intervalo de tempo desde a aleatorização até progressão da doença avaliada através de revisão radiológica centralizada independente, ou morte por qualquer causa. Ambos os parâmetros foram avaliados através do método de Kaplan-Meier.

Outcomes secundários: taxa de resposta objetiva (ORR, abreviatura da expressão em inglês *overall response rate*) que corresponde à soma entre a percentagem de doentes com confirmação de CR e PR; DOR, que corresponde ao intervalo de tempo desde a primeira documentação de CR ou PR até à progressão da doença ou morte), e segurança. Os parâmetros ORR e DOR foram avaliados através de revisão radiológica centralizada independente e com ocultação.

Outcomes exploratórios: efeito do nível de expressão PD-L1 nos parâmetros de eficácia e *outcomes* reportados pelos doentes (PRO, abreviatura da expressão em inglês *patient reported outcomes*).

Análise estatística

Foi determinado que o estudo deveria ter um poder de 90% para mostrar uma diferença no HR para a PFS de 0,70 com um nível alfa unilateral de 0,0095 (baseado em 468 eventos) e um HR de 0,70 para a OS com um nível alfa de 0,0155 (baseado em 416 mortes) para a comparação entre o pembrolizumab em combinação e o placebo em combinação. Foi planeada a inclusão de 570 doentes.

A eficácia foi avaliada na população com intenção de tratar (ITT, abreviatura da expressão em inglês *intention-to-treat*), que incluiu todos os doentes que foram alvo de aleatorização. A segurança foi avaliada na população *as treated*, que é composta por todos os doentes submetidos a aleatorização e que receberam pelo menos 1 dose da medicação em estudo. No protocolo foi definido que a primeira análise interina seria efetuada após a fase de recrutamento e ocorrência de 370 eventos de progressão ou morte; tendo sido estimado que cerca 242 desses eventos seriam de morte. Os resultados apresentados neste documento referem-se à data de *cut-off* de 8 de novembro de 2017, sendo abrangidos 410 eventos de progressão ou morte e 235 mortes. Estes resultados foram revistos por um comité de monitorização externa no dia 10 de janeiro de 2018.

Fluxo dos doentes no estudo

Keytruda (Pembrolizumab)

Foram incluídos 616 doentes no estudo.

A figura 2 mostra o fluxo dos doentes no estudo.

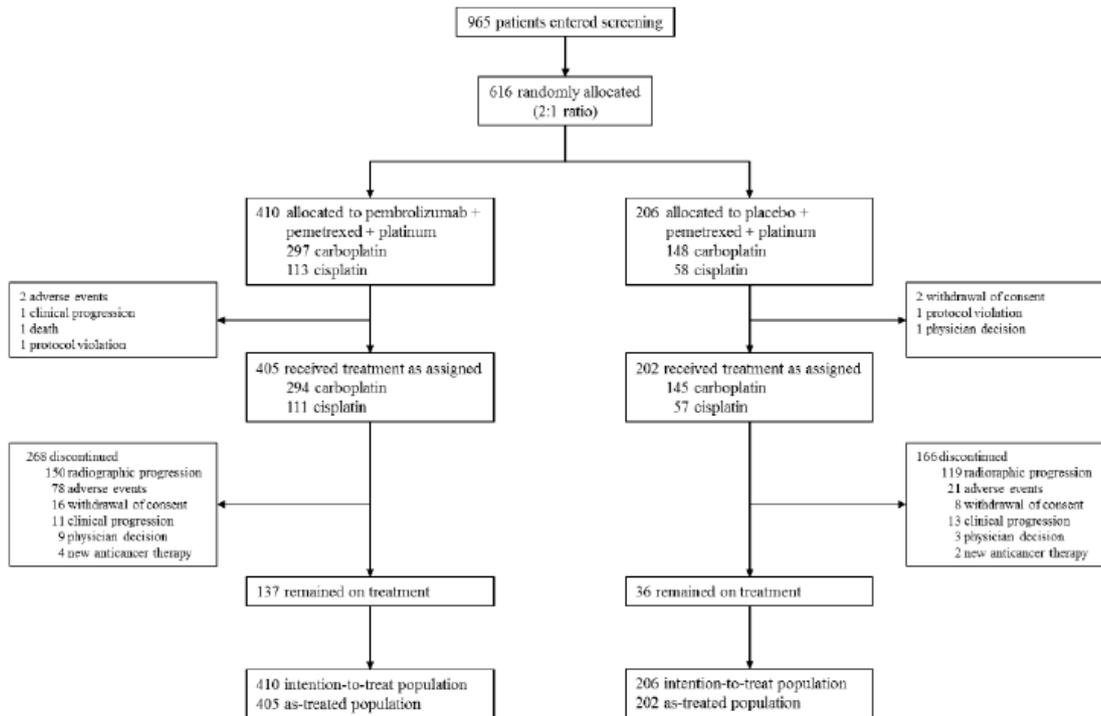


Figura 2 – Fluxo dos doentes no estudo

No total dos 616 doentes aleatorizados, 405 doentes do braço de tratamento com pembrolizumab e 202 doentes do braço controlo receberam pelo menos 1 dose da medicação em estudo. Na data de *cut-off* de 8 de novembro de 2017, o braço pembrolizumab apresentou uma menor proporção de doentes que descontinuou tratamento devido a progressão da doença relativamente ao grupo controlo (37,0% *versus* 58,9%). A taxa de descontinuação devido a AA foi superior no grupo pembrolizumab relativamente ao grupo placebo (19,3% *versus* 10,4%). No entanto, à data de *cut-off*, uma maior proporção de doentes no grupo pembrolizumab continuava em tratamento relativamente ao grupo placebo (33,8% *versus* 17,8%).

No total, 67 doentes do grupo placebo (32,5%) foram alvo de *crossover* para tratamento com pembrolizumab em monoterapia após confirmação da progressão da doença. Dezoito doentes adicionais do grupo placebo (8,7%) receberam tratamento com imunoterapia após descontinuação do

Keytruda (Pembrolizumab)

estudo (medicação *off-study*). Tal resulta numa taxa de *crossover* efetivo de 41,3% na população ITT (85/206) e de 50,0% (85/170) no total dos doentes que descontinuaram o tratamento durante o estudo.

Características basais

A tabela 3 mostra que as características basais dos doentes do estudo.

Tabela 3 – Características basais dos doentes do estudo.

	Combinação com Pembrolizumab (N=410)	Combinação com placebo (N=206)
Idade		
Mediana, anos (intervalo)	65,0 (34,0-84,0)	63,5(34,0-84,0)
> 65 anos, N (%)	197 (48,0%)	115 (55,8%)
Género masculino, N (%)¹	254 (62,0%)	109 (52,9%)
Região de recrutamento – N (%)		
Europa	243 (59,3%)	131 (63,6%)
América do Norte	111 (27,1%)	46 (22,3%)
Leste Asiático	4 (1,0%)	6 (2,9%)
Outra região	52 (12,7%)	23 (11,2%)
Estado de performance ECOG, N (%)²		
0	186 (45,4%)	80 (38,8)
1	221 (53,9%)	125 (60,7)
2	1 (0,2%)	0
Hábitos tabágicos, N (%)		
Ex-fumador ou fumador atual	362 (88,3%)	181 (87,9%)
Nunca fumador	48 (11,7%)	25 (12,1%)
Características histológicas, N (%)		
Adenocarcinoma	394 (96,1%)	198 (96,1%)
CPCNP não especificado	10 (2,4%)	4 (1,9%)
Outro ³	6 (1,5%)	4 (1,9%)
Metástases cerebrais, N (%)	73 (17,8%)	35 (17,0%)
Nível de expressão PD-L1, score TPS, N (%)⁴		
< 1%	127 (31,0%)	63 (30,6%)
≥ 1%	260 (63,4%)	128 (62,1%)
1-49%	128 (31,2%)	58 (28,2%)
≥50%	132 (32,2%)	70 (34,0%)
Não pôde ser avaliado ⁵	23 (5,6%)	15 (7,3%)
Terapêutica prévia para doença não metastática, N (%)		
Radioterapia torácica	28 (6,8%)	20 (9,7%)
Terapêutica neoadjuvante	5 (1,2%)	6 (2,9%)
Terapêutica adjuvante	25 (6,1%)	14 (6,8%)

¹Única característica com diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos. ²Estado performance ECOG varia entre 0 e 5 (0 significa que não existem sintomas; scores mais elevados significam maior incapacidade). Sem informação sobre PS de 2 doentes do grupo pembrolizumab e 1 doente do grupo placebo. ³Designação "Outros" inclui carcinoma de células grandes

Resultados de eficácia

Ocorreram 235 mortes na população ITT, sendo a proporção de doentes vivos aos 12 meses maior no grupo de tratamento da combinação com pembrolizumab (69,2%, IC a 95% de 64,1 a 73,8) relativamente ao grupo de tratamento da combinação com placebo (49,4%, IC a 95% de 42,1 a 56,2). A mediana de OS não foi alcançada no grupo de tratamento da combinação com pembrolizumab, tendo sido de 11,3 meses (IC a 95%: 8,7 a 15,1) no grupo de tratamento de combinação com placebo. Foi concluído que o parâmetro OS foi superior no braço da combinação com pembrolizumab relativamente à combinação com placebo, sendo a diferença estatisticamente significativa (HR para morte de 0,49; IC a 95%: 0,38 a 0,64; $p < 0,001$) (Figura 3).

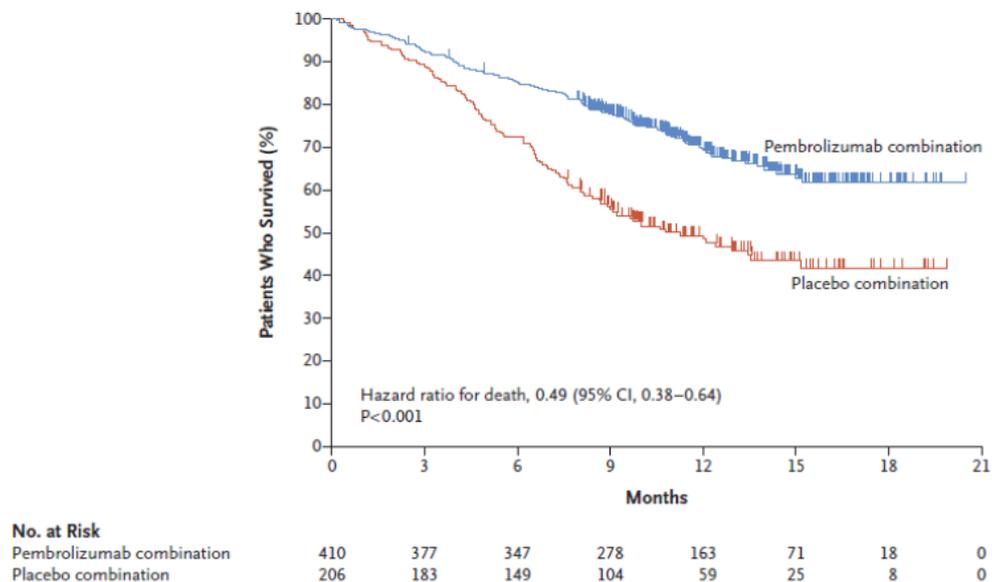


Figura 3 - Curva Kaplan-Meier de Sobrevivência global na população ITT no estudo KEYNOTE-189 (data de *cut-off* de 8 de novembro de 2017)

O benefício da combinação de pembrolizumab com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo *versus* o braço de quimioterapia + placebo relativamente ao parâmetro OS foi observado em todos os subgrupos avaliados (Figura 4).

Keytruda (Pembrolizumab)

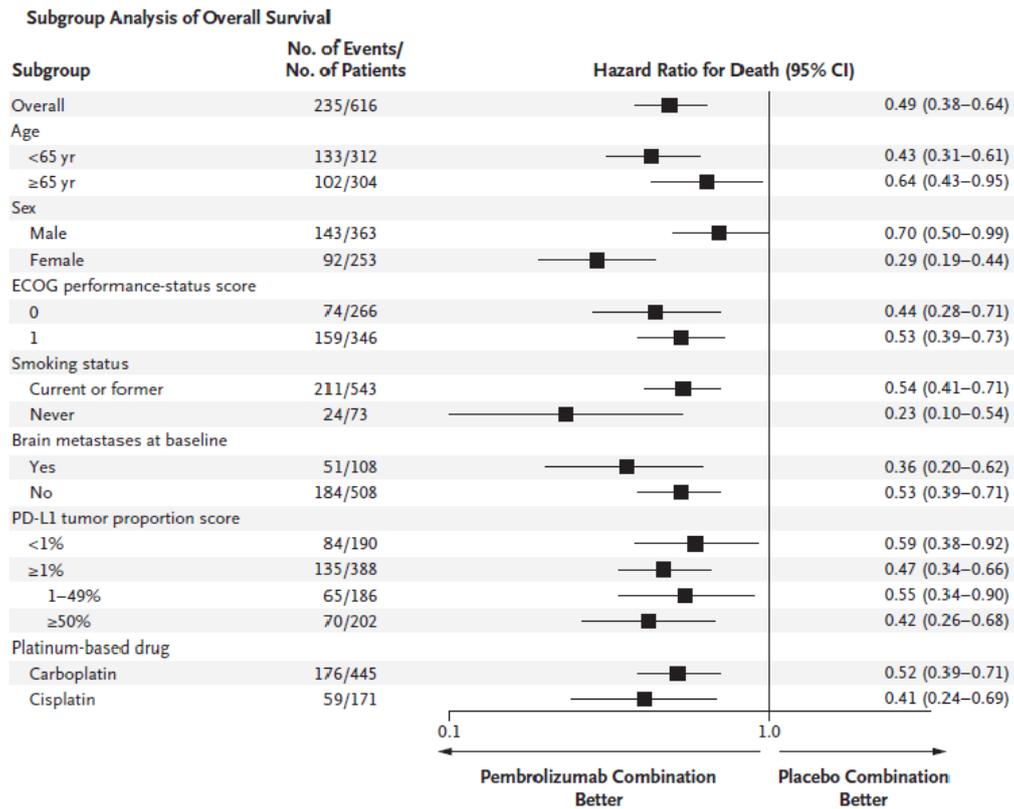


Figura 4 - Parâmetro Sobrevivência global – análise dos principais subgrupos do estudo KEYNOTE-189 (data de *cut-off* de 8 de novembro de 2017)

A PFS mediana no braço de tratamento da combinação com pembrolizumab foi de 8,8 meses (IC a 95%; 7,6 a 9,2), enquanto no braço controlo foi de 4,9 meses (IC a 95%; 4,7 a 5,5), sendo o HR para progressão ou morte de 0,52 (IC a 95%; 0,43 a 0,64; $p < 0,001$) (Figura 5), tendo ocorrido no total 410 eventos de progressão ou morte.

Keytruda (Pembrolizumab)

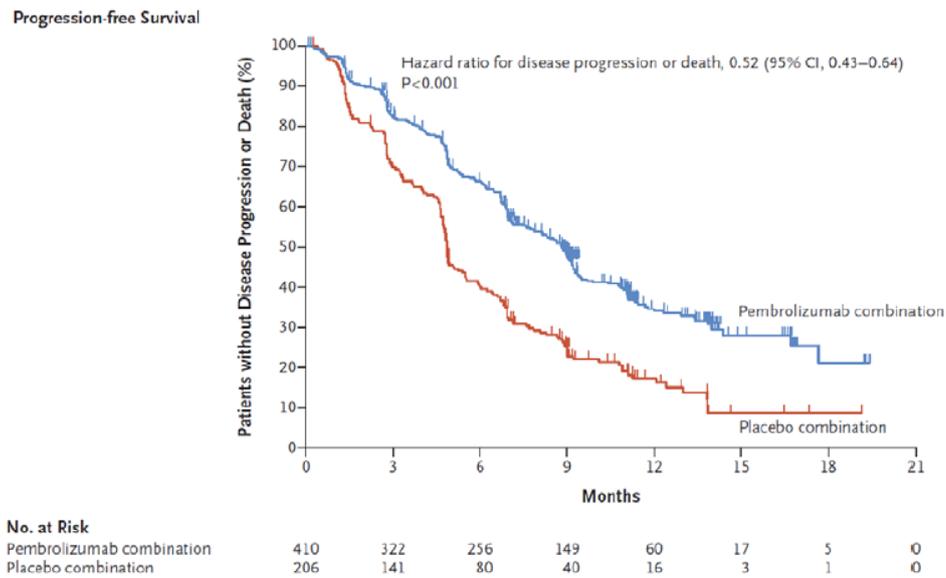


Figura 5: Curva Kaplan-Meier de Sobrevivência livre de progressão na população ITT no estudo KEYNOTE-189 (data de *cut-off* de 8 de Novembro de 2017)e

A taxa estimada de PFS aos 12 meses foi de 34,1% (IC a 95%: 28,8 a 39,5) no braço de tratamento da combinação com pembrolizumab e de 17,3% (IC a 95%: 12,0 a 23,5) no braço controlo. A HR para PFS foi inferior a 1,00 na maioria dos subgrupos pré-especificados (Figura 6).

Keytruda (Pembrolizumab)

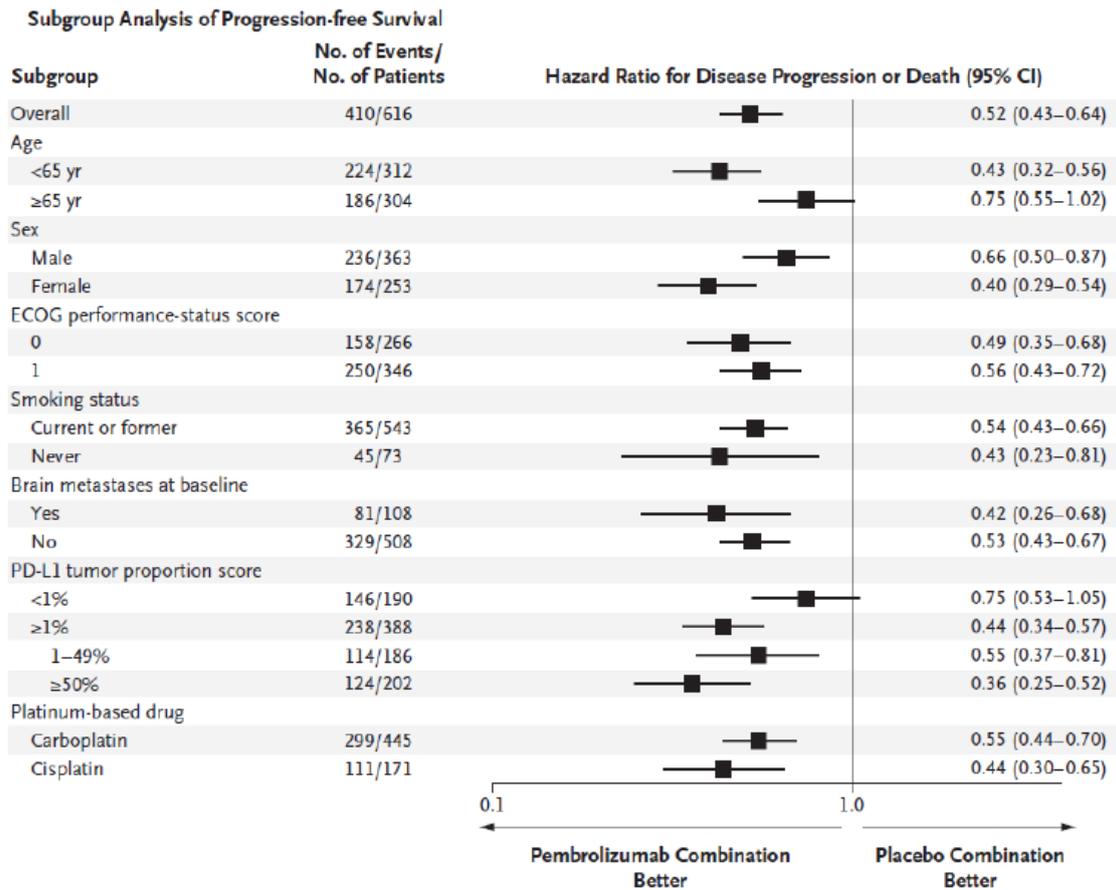


Figura 6 – Parâmetro Sobrevivência livre de progressão – análise dos principais subgrupos do estudo KEYNOTE-189 (data de *cut-off*: 8 de novembro de 2017).

A resposta tumoral, de acordo com a revisão radiológica centralizada e independente e com ocultação, foi de 47,6% (IC a 95%: 42,6 a 52,5) no braço de tratamento da combinação com pembrolizumab e de 18,9% (IC a 95%: 13,8 a 25,0) no braço controlo ($p < 0,001$).

A mediana da duração de resposta foi de 11,2 meses (intervalo de 1,1+ a 18,0+) no braço de tratamento da combinação com pembrolizumab e de 7,8 meses (intervalo de 2,1+ a 16,4+) no braço placebo.

A HRQoL foi avaliada através dos questionários EORTC-QLQ-C30 e EORTC-QLQ-LC13 tendo sido analisada na população de doentes que receberam ≥ 1 dose da medicação em estudo e que preencheram os questionários 1 ou mais vezes ($n=602$). Os questionários foram aplicados nos ciclos 1 a 5, e posteriormente em intervalos de 3 ciclos até ao final do ano 1, e em intervalos de 4 ciclos nos anos 2 e 3. A taxa de preenchimento do questionário foi cerca de 90% no nível basal e na semana 12 em ambos os braços; na semana 21 a taxa de resposta foi de aproximadamente 75% no braço da combinação com pembrolizumab e de cerca de 63% no braço controlo.

Keytruda (Pembrolizumab)

O *score* QLQ-C30 GHS/QoL no nível basal foi 62,0 no braço da combinação com pembrolizumab e 60,6 no braço controlo. Na semana 12, o *score* manteve-se estável no braço da combinação de pembrolizumab, tendo sido observada uma deterioração do *score* no braço controlo (diferença estimada pelo método dos mínimos quadrados de -2,6). A diferença entre os dois braços de tratamento, calculada pelo método dos mínimos quadrados, foi de 3,6 (IC a 95%: -0,1 a 7,2; $p=0,053$). Os resultados na semana 21 foram semelhantes: manutenção do *score* no braço de tratamento da combinação com pembrolizumab, com deterioração do *score* no grupo controlo 5,3 (1,1-9,5); $p=0,014$.

Relativamente ao parâmetro tempo até deterioração do *endpoint* composto pelos sintomas tosse (QLQ-LC, Q1), dor torácica (QLQ-LC13, Q10) ou dispneia, não foi atingido o valor mediano no braço da combinação com pembrolizumab (IC a 95%: 10,2 meses a não alcançado); o tempo mediano foi de 7,0 meses (IC a 95%: 4,8 a não alcançado) no grupo controlo, o que corresponde a um HR de 0,81 (IC a 95%: 0,60-1,09; p 2-sided nominal =0,081).

Resultados de segurança

Os EA de qualquer causa e independentemente de estarem relacionados com o tratamento ocorreram em 99,8% dos doentes do braço de combinação com e 99,0% no braço controlo. Estes EA foram classificados de grau ≥ 3 em 67,2% e 65,8% dos doentes, respetivamente. A tabela 4 apresenta o resumo dos eventos adversos do estudo.

Tabela 4 – Resumo dos eventos adversos do estudo KETNOTE 189

AA, n (%)	Combinação com pembrolizumab (N=405)		Combinação com placebo (N=202)	
	Qualquer Grau	Grau 3 a 5	Qualquer Grau	Grau 3 a 5
Qualquer AA	404 (99,8%)	272 (67,2%)	200 (99,0%)	133 (65,8%)
Descontinuação do tx por AA ¹	56 (13,8%)	48 (11,9%)	16 (7,9%)	14 (6,9%)
Descontinuação de componente do tx por AA ²	112 (27,7%)	81 (20,0%)	30 (14,9%)	22 (10,9%)
Descontinuação de pembrolizumab ou placebo	82 (20,2%)	64 (15,8%)	21 (10,4%)	17 (8,4%)
Descontinuação de pemetrexedo	93 (23,0%)	69 (17,0%)	23 (11,4%)	17 (8,4%)
Descontinuação de ag. platina	31 (7,7%)	27 (6,7%)	12 (5,9%)	10 (5,0%)
AA como causa de morte ³	27 (6,7%)	27 (6,7%)	12 (5,9%)	12 (5,9%)

Keytruda (Pembrolizumab)

Sub-população 1 (doentes com PD-L1 <50%): dados individualizados que permitam a análise das medidas de eficácia e de segurança (fornecidos pela empresa)

Análise de eficácia

Foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os 2 braços de tratamento – a PFS mediana no braço de tratamento da combinação com pembrolizumab foi de 7,0 meses, e de 4,9 meses no braço controlo – com um *hazard ratio* (PFS) para progressão ou morte de 0,64 (intervalo de confiança – IC – a 95% de 0,49 a 0,82; $p=0,00019$), tendo ocorrido um total de 267 eventos de progressão ou morte (Figura 7).

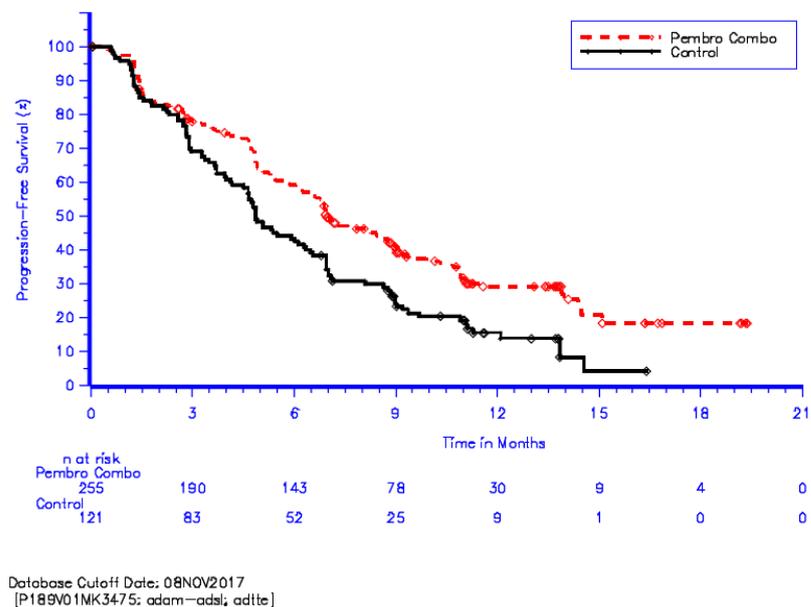


Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevivência livre de progressão para a sub-população de doentes com tumores que expressam PD-L1 com TPS <50% no estudo KEYNOTE-189 (população ITT) (data de *cut-off* de 8 de novembro de 2017).

Foi observado um benefício na OS no braço da combinação de pembrolizumab com quimioterapia relativamente ao braço controlo, com um HR para morte de 0,57 (IC a 95%: 0,41 a 0,79; $p=0,00034$), com um total de 149 eventos de morte (86 e 63 nos grupos combinação de pembrolizumab e controlo, respetivamente). A mediana da OS não foi alcançada no braço da combinação de pembrolizumab, tendo sido de 12,1 meses no braço controlo (Figura 8).

Keytruda (Pembrolizumab)

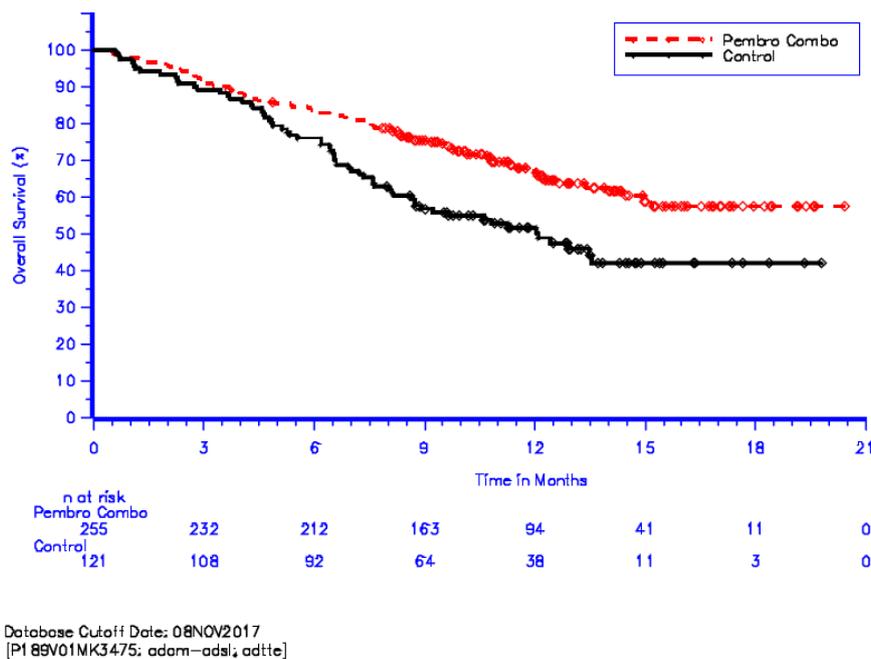


Figura 8: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevivência global para a sub-população de doentes com tumores que expressam PD-L1 com TPS <50% no estudo KEYNOTE-189 (população ITT) (data de *cut-off* de 8 de novembro de 2017)

Análise de segurança.

Os resultados de segurança na sub-população de doentes cujos tumores expressam o biomarcador PD-L1 com TPS <50% estão alinhados com o observado na população total. Os EA de qualquer causa e independentemente de estarem relacionados com o tratamento foram observados em 100% dos doentes do braço da combinação de pembrolizumab com quimioterapia e em 98,3% no braço controlo. Estes EA foram classificados como grau ≥ 3 em 62,8% e 70,0% dos doentes dos braços combinação de pembrolizumab e controlo, respetivamente (tabela 5).

Tabela 5 - Sumário do perfil de segurança para subpopulação de doentes PD-L1 com TPS <50% no estudo KEYNOTE-189 (data de *cut-off* de 8 de novembro de 2017)

	Pembro Combo		Control*		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	253		120		373	
with one or more adverse events	253	(100.0)	118	(98.3)	371	(99.5)
with no adverse event	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.5)
with drug-related [†] adverse events	235	(92.9)	108	(90.0)	343	(92.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	159	(62.8)	84	(70.0)	243	(65.1)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	119	(47.0)	52	(43.3)	171	(45.8)
with serious adverse events	117	(46.2)	60	(50.0)	177	(47.5)
with serious drug-related adverse events	66	(26.1)	25	(20.8)	91	(24.4)
who died	18	(7.1)	5	(4.2)	23	(6.2)
who died due to a drug-related adverse event	6	(2.4)	1	(0.8)	7	(1.9)
discontinued any drug due to an adverse event	65	(25.7)	18	(15.0)	83	(22.3)
discontinued pembrolizumab or placebo	51	(20.2)	11	(9.2)	62	(16.6)
discontinued any chemotherapy	57	(22.5)	15	(12.5)	72	(19.3)
discontinued all drugs	16	(6.3)	5	(4.2)	21	(5.6)
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	52	(20.6)	11	(9.2)	63	(16.9)

Sub-população 2 (doentes com PD-L1 $\geq 50\%$): comparação indireta com pembrolizumab fornecida pela empresa

Análise de Eficácia

Comparação indireta efetuada com o objetivo de comparar o tratamento com pembrolizumab + quimioterapia com pembrolizumab em doentes com CPCNP não escamoso metastático com PD-L1 $\geq 50\%$.

Foi efetuada a análise da eficácia com utilização da OS e PFS.

Foram utilizados dados dos subgrupos de doentes com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ dos estudos KEYNOTE 189 e KEYNOTE 024.

Keytruda (Pembrolizumab)

Foi efetuada uma análise estatística com determinação dos HR entre os doentes com terapêutica com pembrolizumab + quimioterapia e os doentes com pembrolizumab, utilizando um método de Bucher após ajustamento das populações e dos braços de tratamento usando a probabilidade inversa de ponderação de tratamento.

Foram incluídos 202 doentes do estudo KEYNOTE 189 (132 no grupo pembrolizumab + quimioterapia e 70 no braço da quimioterapia) e 199 doentes do estudo KEYNOTE 0124 (97 do braço do pembrolizumab e 102 no grupo da quimioterapia).

O HR para a OS a comparar o pembrolizumab + quimioterapia com o pembrolizumab foi de 0,65 (IC 95% 0,33 a 1,28), $p=0,214$.

O HR para a PFS a comparar o pembrolizumab + quimioterapia com o pembrolizumab foi de 0,69 (IC 95% 0,40 a 1,19), $p=0,187$.

Análise de Segurança

Relativamente à segurança não foi efetuada qualquer análise comparativa indireta válida entre os resultados dos estudos.

A empresa faz uma análise dos dados do grupo do pembrolizumab + quimioterapia do estudo KEYNOTE 0189 e do pembrolizumab do estudo KEYNOTE 024.

A frequência de EA relacionados com o tratamento é superior no tratamento da combinação de pembrolizumab com quimioterapia (90,7%) relativamente a pembrolizumab em monoterapia (76,6%), refletindo as contribuições de cada um destes componentes.

A taxa de descontinuação devido a AA foi superior no braço de tratamento de combinação de pembrolizumab com quimioterapia (34,9%) relativamente ao braço de pembrolizumab em monoterapia (16,9%).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

A evidência submetida refere-se a 1 estudo de fase III (KEYNOTE 0189) e uma comparação indireta submetidos pela empresa.

Subpopulação 1: Doentes com CPCNP não escamoso metastático com expressão de PD-L1 <50% (comparação pembrolizumab + quimioterapia com quimioterapia)

Sobrevivência global

Foi observado um benefício na OS no braço da combinação de pembrolizumab com quimioterapia relativamente ao braço controlo, com um HR para morte de 0,57 (IC a 95%: 0,41 a 0,79; $p=0,00034$), com um total de 149 eventos de morte (86 e 63 nos grupos combinação de pembrolizumab e controlo, respetivamente). A mediana da OS não foi alcançada no braço da combinação de pembrolizumab, tendo sido de 12,1 meses no braço controlo.

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

Sobrevivência livre de progressão

A PFS mediana no braço de tratamento da combinação com pembrolizumab foi de 7,0 meses, e de 4,9 meses no braço controlo – com um *hazard ratio* (PFS) para progressão ou morte de 0,64 (intervalo de confiança – IC – a 95% de 0,49 a 0,82; $p=0,00019$).

Assim, existe evidência de benefício adicional do pembrolizumab em associação à quimioterapia relativamente ao *outcome* sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

Não foram submetidos dados individualizados para esta subpopulação relativamente à taxa de resposta.

Qualidade de vida

Não foram submetidos dados individualizados para esta subpopulação relativamente à taxa de resposta.

Eventos adversos grau 3 e 4

Keytruda (Pembrolizumab)

A taxa de eventos adversos grau 3 e 4 foi de 60,4% no grupo do pembrolizumab + quimioterapia e 69,2% no grupo da quimioterapia.

Assim, não existe evidência de dado adicional do pembrolizumab + quimioterapia quanto ao outcome eventos adversos grau 3 e 4.

Eventos adversos

Os EA de qualquer causa e independentemente de estarem relacionados com o tratamento foram observados em 100% dos doentes do braço da combinação de pembrolizumab com quimioterapia e em 98,3% no braço controlo.

Assim, não existe evidência de dado adicional do pembrolizumab + quimioterapia quanto ao outcome eventos adversos.

Mortalidade por toxicidade

A taxa de mortalidade por toxicidade foi de 2,4% no grupo do pembrolizumab + quimioterapia e 0,8% no grupo da quimioterapia.

Assim, não existe evidência de dado adicional do pembrolizumab + quimioterapia quanto ao outcome mortalidade por toxicidade.

Interrupção do tratamento por toxicidade

A taxa de interrupção do tratamento por toxicidade foi de 25,7% no grupo do pembrolizumab + quimioterapia e 15,0% no grupo controlo.

Assim, existe evidência de dado adicional do pembrolizumab + quimioterapia quanto ao outcome interrupção do tratamento por toxicidade.

Keytruda (Pembrolizumab)

Subpopulação 2: Doentes com CPCNP não escamoso metastático com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ (comparação pembrolizumab + quimioterapia com pembrolizumab)

Sobrevivência global

Na comparação indireta o HR para a OS a comparar o pembrolizumab + quimioterapia com o pembrolizumab foi de 0,65 (IC 95% 0,33 a 1,28), $p=0,214$.

Assim, não existe evidência de benefício adicional do pembrolizumab + quimioterapia relativamente ao outcome sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação indireta o HR para a PFS a comparar o pembrolizumab + quimioterapia com o pembrolizumab foi de 0,69 (IC 95% 0,40 a 1,19), $p=0,187$.

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

Taxa de resposta

Não foram submetidos dados individualizados para esta subpopulação relativamente à taxa de resposta.

Qualidade de vida

Não foram submetidos dados individualizados para esta subpopulação relativamente à taxa de resposta.

Eventos adversos grau 3 e 4

Não foram submetidos dados comparativos individualizados para esta subpopulação.

Eventos adversos

Não foram submetidos dados comparativos individualizados para esta subpopulação.

Mortalidade por toxicidade

Não foram submetidos dados comparativos individualizados para esta subpopulação.

Keytruda (Pembrolizumab)

Interrupção do tratamento por toxicidade

Não foram submetidos dados comparativos individualizados para esta subpopulação.

7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se que a evidência submetida para avaliação da subpopulação 1 é de qualidade moderada para todos os *outcomes* avaliados. Na avaliação da subpopulação 2, considerou-se que a evidência submetida é de qualidade baixa para todos os *outcomes* com comparação efetuada.

Para a análise da subpopulação 1 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).

Para a análise da subpopulação 2 estamos pouco confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito poderá ser significativamente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

No estudo KEYNOTE 0189, para a subpopulação 1 existiu benefício adicional do pembrolizumab + quimioterapia em comparação com a quimioterapia relativamente à sobrevivência global 0,57 (IC a 95%: 0,41 a 0,79; $p=0,00034$) e à sobrevivência livre de progressão, mas não existem dados relativamente à taxa de resposta e qualidade de vida. Não foram evidenciados problemas significativos de segurança com o pembrolizumab + quimioterapia nesta subpopulação.

Para a subpopulação 2, na comparação indireta submetida pela empresa, não existiu evidência de benefício adicional do pembrolizumab + quimioterapia em comparação com o pembrolizumab relativamente à sobrevivência global ou à sobrevivência livre de progressão. Não existem dados disponíveis para uma avaliação comparativa adequada dos restantes *outcomes* para esta subpopulação.

Keytruda (Pembrolizumab)

Assim, concluiu-se que existe valor terapêutico acrescentado *major* do pembrolizumab + quimioterapia para a subpopulação 1 e que não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado para a subpopulação 2.

9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se que existe valor terapêutico acrescentado major do pembrolizumab + quimioterapia para a subpopulação 1 (doentes com expressão de PD-L1 < 50%) e que não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado para a subpopulação 2 (doentes com expressão de PD-L1 ≥ 50%).

Assim, pembrolizumab em associação com a quimioterapia, apenas foi financiado para a subpopulação de doentes com expressão de PD-L1 < 50%.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Estudo KEYNOTE 0189 no qual para a subpopulação 1 existiu benefício adicional do pembrolizumab + quimioterapia em comparação com a quimioterapia relativamente à sobrevivência global 0,57 (IC a 95%: 0,41 a 0,79; $p=0,00034$) e à sobrevivência livre de progressão, não existem dados relativamente à taxa de resposta e qualidade de vida. Não foram evidenciados problemas significativos de segurança com o pembrolizumab + quimioterapia nesta subpopulação.
- Comparação indireta submetida pela empresa, para a subpopulação 2, não existiu evidência de benefício adicional do pembrolizumab + quimioterapia em comparação com o pembrolizumab relativamente à sobrevivência global ou à sobrevivência livre de progressão. Não existem dados disponíveis para uma avaliação comparativa adequada dos restantes outcomes para esta subpopulação.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo, para tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de

Keytruda (Pembrolizumab)

células não pequenas (CPCNP) não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK, e expressão de PD-L1 com TPS < 50%. Nesta indicação terapêutica a dose recomendada é de 200 mg por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos a cada 3 semanas.

Foram adotadas as perspetivas da Sociedade e do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Não foram considerados os custos relacionados com a perda de produtividade uma vez que a população elegível para tratamento com pembrolizumab nesta indicação terapêutica tende a não estar ativa no mercado de trabalho pela idade avançada.

Foi desenvolvido um modelo para estimar os resultados em saúde a longo prazo, nomeadamente um modelo de sobrevivência fracionada em três estádios de saúde: livre de progressão, pós-progressão e morte.

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

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do pembrolizumab em associação com quimioterapia em comparação com o regime de quimioterapia contendo platina e pemetrexedo.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Concluiu-se que existe valor terapêutico acrescentado major do pembrolizumab + quimioterapia para a subpopulação 1 (doentes com expressão de PD-L1 < 50%) e que não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado para a subpopulação 2 (doentes com expressão de PD-L1 ≥ 50%).

Assim, pembrolizumab em associação com a quimioterapia, apenas foi financiado para a subpopulação de doentes com expressão de PD-L1 < 50%.

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

Grupo de Avaliação de Evidência. Relatório Farmacoterapêutico Keytruda (pembrolizumab). INFARMED IP. 18 novembro de 2018.

Relatório Farmacoterapêutico – Keytruda 2018.

Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078-2092.