

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

Tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estadió III com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a resseção completa

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

05/03/2021

Keytruda (Pembrolizumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 24/02/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pembrolizumab

Nome do medicamento: Keytruda

Apresentação: 1 unidade – 4 ml, concentrado para solução para perfusão, 25 mg/ml, nº registo 5691472

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

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estadio III com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a resseção completa.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Keytruda (Pembrolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estadio III com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a resseção completa.*

Face à ausência de tratamento, o pembrolizumab apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em termos de sobrevida livre de recorrência. Não estão disponíveis dados de sobrevida global.

Uma vez que não foram apresentados resultados para nenhum dos outcomes classificados como críticos, o financiamento de pembrolizumab na indicação terapêutica acima referida ficou condicional à apresentação de dados adicionais de sobrevivência global.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento 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 melanoma maligno, neoplasia com origem nos melanócitos, manifesta-se sobretudo a nível cutâneo (em cerca de 90% dos casos), podendo surgir também noutras localizações como a nível ocular e mucosas da cavidade oral, conjuntival e genital.

A irradiação UV foi identificada como carcinogéneo major envolvido na origem de melanoma, que associadamente ao fenótipo cutâneo explicam a variabilidade em termos de incidência Mundial. As taxas mais elevadas são encontradas na Austrália (37 casos por 100.000/ano) e as mais baixas na região centro-sul do continente Asiático (0.2 casos/ 100.000). A incidência Europeia varia de 3 a 5 casos/ 100 000/ ano nos países Mediterrâneos a 12-25 casos/ 100 000/ano no Norte da Europa- população maioritariamente de pele clara, em que a exposição aumentada solar numa população geneticamente predisposta é responsável pelo aumento crescente na incidência. A prevenção de exposição UV, com uso regular de proteção solar, tem permitido uma diminuição na incidência de melanoma cutâneo na população Australiana.

O melanoma afeta uma proporção maior de doentes com idades mais jovens, com idade mediana do diagnóstico de 57 anos.

Em 2018, a nível mundial, estima-se que tenham sido 287.723 novos casos de melanoma da pele (dos quais cerca de 144.209 na Europa) e que ocorram 60.712 mortes. A incidência do melanoma maligno cutâneo tem, contudo, vindo a aumentar a nível global de uma forma rápida e consistente ao longo das últimas 4 décadas, sobretudo nas populações de pele clara e origem caucasóide, mantendo-se mais

Keytruda (Pembrolizumab)

baixa nas populações de origem africana e asiática. Nestas populações, o aumento das taxas de incidência do melanoma é estimado em 47% a cada ano, resultando numa duplicação da incidência global do melanoma cada 15 a 20 anos.

De acordo com a fonte do GLOBOCAN 2018, estima-se que em Portugal tenham surgido 1.320 novos casos de melanoma no ano 2018, sendo considerado o 12º tipo de cancro mais frequente. É também estimado que ocorram 356 mortes por ano, o que corresponde a uma taxa de mortalidade bruta de 3,5 casos por 100.000 habitantes.

Apesar do aumento na incidência, e, fruto de campanhas de prevenção e sensibilização, a maioria dos casos é diagnosticado numa fase inicial da doença.

A exérese cirúrgica é o tratamento de base do melanoma não metastático. Doentes com melanoma estadio III ao diagnóstico (doença loco-regional, com metastização nos gânglios linfáticos regionais) têm risco acrescido de recidiva local ou à distância após ressecção cirúrgica. A sobrevivência aos 10 anos para este grupo de doentes varia bastante, conforme o grau de atingimento ganglionar: se micrometástases, é de 30-70%; se metástases em trânsito de 30-50%, e, para os doentes com metástases ganglionares clinicamente evidentes de 20-40%. Por esse motivo têm sido testadas estratégias terapêuticas na adjuvância, de forma a melhorar a sobrevivência.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao recetor de morte celular programada-1 (PD1) (isótipo IgG4/kappa com uma alteração de sequência estabilizadora na região Fc) produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante e bloqueia a sua interação com os ligandos PDL1 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. Keytruda em

Keytruda (Pembrolizumab)

monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estadios III com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a ressecção completa.

Alternativas terapêuticas:

a) Ipilimumab

Em 2015, a FDA aprovou o ipilimumab como terapêutica adjuvante em doentes com melanoma ressecado do estágio III com base na sobrevivência livre de recorrência num estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo. Nesse estudo, aos 5 anos de seguimento o uso de ipilimumab resultou numa taxa mais alta de sobrevivência global do que o placebo (65,4% vs. 54,4%) (Eggermont, 2015). O estudo revelou ainda uma taxa mais alta de sobrevivência livre de metástases à distância (Eggermont, 2016). A análise da qualidade de vida apoiou o benefício do tratamento com ipilimumab embora com uma taxa de eventos adversos grau 3 ou 4 relacionados ao sistema imune de 42% (Eggermont, 2015; Coens, 2017). No entanto, em 5 anos, mais de metade de todos os doentes tratados com ipilimumab tiveram recaída e mais de um terço faleceu.

O Ipilimumab não tem indicação terapêutica aprovada pela EMA no tratamento adjuvante de melanoma.

b) Interferon alfa-2b (IFN-alfa)

A alta dose de interferon alfa-2b (IFN-alfa), foi aprovado pela FDA em 1995, para o tratamento adjuvante de pacientes com melanoma que foram submetidos a ressecção cirúrgica completa, mas que são considerados de alto risco de recidiva (estádios IIB, IIC e III). Entretanto, estudos prospetivos, randomizados e multicêntricos demonstraram que doses altas de interferon alfa-2b e interferon peguilado melhoravam a sobrevivência livre de recidiva, mas não melhoram a sobrevivência global (OS).

A EMA também deu a sua aprovação pelos dados de eficácia e toxicidade do estudo ECOG. Este ensaio clínico revelou um perfil positivo de eficácia/ toxicidade. Uma análise retrospectiva de sobrevivência com qualidade ajustada também foi realizada para os dados do estudo ECOG.

Um estudo randomizado, multicêntrico, controlado por placebo, com 287 pacientes com um primário profundo (T4, índice de Breslow maior que 4 mm) ou com melanoma com metástases ganglionares (N1), foi realizado entre 1984 e 1990. A análise dos resultados mostrou um impacto estatisticamente

Keytruda (Pembrolizumab)

significativo do INF alfa no tratamento adjuvante em tempo de sobrevida, mediana livre de recidiva e sobrevivência global dos doentes.

Os eventos adversos observados com doses elevadas de INF-alfa no regime recomendado para terapêutica com melanoma são semelhantes na natureza e em incidência aos observados com outras indicações. Esses eventos adversos incluem fadiga, depressão, leucopenia e/ou toxicidade hepática.

O IFN-alfa, tornou-se por isso uma opção de tratamento na Europa e EUA para pacientes com melanoma ressecado com gânglios positivos (estadio III) e pode ser considerado para doentes com gânglios negativos, cujo risco de recorrência é estimada em 30% a 40% ou mais (estádios IIB e IIC).

Todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) com altas doses de IFN-alfa adjuvante (indução de 20 milhões de unidades internacionais (UI)/m²/dia de D1-D5 durante 4 semanas seguido de manutenção com 10 milhões de UI/m², 3 vezes por semana durante 11 meses - ECOG1684) mostraram uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de recidiva. No entanto, os resultados em termos de sobrevivência global têm sido controversos. Vários ECR avaliaram doses mais baixas (indução de 10 milhões de UI/dia de D1-D5 durante 4 semanas seguidos de 5 milhões de UI 3x/semana durante 2 anos - EORTC 18952) de IFN-alfa isoladamente ou em combinação com interleucina-2 (IL-2) para determinar se eficácia semelhante poderia ser alcançada com menor toxicidade. Embora alguns desses estudos tenham demonstrado um benefício na sobrevida livre de recidiva para o braço de IFN-alfa em relação ao placebo, principalmente em pacientes com melanomas de 1,5-4 mm de espessura, este benefício foi perdido assim que o tratamento foi interrompido, levantando a possibilidade de que o tratamento prolongado possa ser necessário.

O estudo EORTC 18952 com IFN-alfa em doses intermediárias no braço com duração de 25 meses mostrou um aumento absoluto de 7,2% no intervalo livre de metástases e de 5,4% em sobrevida global. Em pacientes com doença de pouco volume (acometimento ganglionar microscópico), a magnitude da redução de risco foi maior.

Outro estudo com IFN peguilado com duração de 5 anos versus observação (EORTC 18991) não demonstrou aumento de sobrevida global (HR 0,90 IC95% 0,77-1,06, p = 0,2). Eggermont et al., numa análise combinada destes dois estudos, não demonstraram benefícios sobre a sobrevida global dos

doentes. Wheatley et al., realizaram a primeira importante meta-análise da literatura baseada em estudos randomizados de IFN-alfa adjuvante *versus* observação em pacientes com melanoma de alto risco. A análise de 12 estudos permitiu aos autores concluir que a sobrevivência livre de recidiva foi melhor com IFN-alfa (HR para recidiva, 0,83, 95% CI, 0,77-0,90 [P <0,0001]), correspondente a 17% de redução do risco de recorrência. Entretanto, não houve benefício em termos de sobrevida global (HR para mortalidade, 0,93, 95% CI, 0,85-1,02 [P <0,1]). Posteriormente, uma série de autores publicaram diversas metanálises sugerindo um benefício controverso e apenas modesto em termos de sobrevivência global para interferão adjuvante particularmente em doentes de alto risco e com tumores ulcerados. Uma meta-análise com base em 14 estudos randomizados publicados entre 1990 e 2008, com doentes de alto risco, demonstrou um aumento de sobrevivência global (HR 0,89, 95% CI 0,83-0,96), contudo não foi capaz de identificar um esquema terapêutico ideal de IFN-alfa ou qual a duração mais adequada de tratamento. Garbe e colegas também publicaram uma revisão sistemática e demonstraram que a sobrevivência global entre os doentes com melanoma foi melhorada com IFN-alfa adjuvante em comparação ao grupo controlo (p = 0,03; OR 0,88, IC 95% 0,79-0,99), independentemente da dose ou peguilação do IFN-alfa adjuvante.

Embora o impacto na sobrevida seja pequeno, algumas meta-análises demonstram um benefício em termos de mortalidade na faixa de 3% a 5% em 5 anos.

Decisões de tratamento para pacientes com alto risco devem ser individualizados, baseados numa estimativa do risco de recaída do paciente de acordo com os critérios de estadiamento TNM e comorbilidades. A utilização de IFN-alfa adjuvante deve ser discutida com os doentes no que diz respeito ao seu risco-benefício. É importante salientar que o tratamento com IFN-alfa tem impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e efeitos colaterais que limitam seu uso prolongado, principalmente com doses mais altas.

O Interferon alfa-2b (IFN-alfa) tem indicação aprovada pela EMA para a terapêutica adjuvante de melanoma em doentes que se encontram em remissão após cirurgia mas que estejam em risco de recorrência sistémica, por ex., em doentes com envolvimento dos gânglios linfáticos, primário ou recorrente (clínica ou histologicamente). Como se trata de um medicamento antigo não foi avaliado em sede de Avaliação económica, para esta indicação.

Keytruda (Pembrolizumab)

A combinação das terapêuticas-alvo como o dabrafenib e trametinib para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estadio III com mutação BRAF V600, após ressecção completa, e nivolumab para o tratamento adjuvante de melanoma em adultos, com envolvimento de gânglios linfáticos ou doença metastática que foram submetidos a ressecção completa estão aprovadas pela EMA, contudo, nenhuma destas alternativas está já comparticipada em Portugal.

Adequação das apresentações à posologia: as apresentações propostas cumprem com as necessidades clínicas, nomeadamente as dosagens estão de acordo com o escalonamento da dose e as reduções previstas por toxicidade.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do pembrolizumab no “tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estadio III com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a ressecção completa”.

Tabela I - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Tratamento adjuvante de melanoma em adultos com envolvimento de gânglios linfáticos (estadio III) que foram submetidos a ressecção completa.	Pembrolizumab	Ausência de tratamento	Na prática clínica, e considerando a maioria dos casos, os doentes com melanoma em estágio III, totalmente ressecado, ficam em vigilância. A alternativa aprovada baseada em interferão-alfa não é habitualmente utilizada, dada toxicidade e benefício reduzido em sobrevivência.

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela II. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela II - *Outcomes e classificação da sua importância.*

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>	
Sobrevivência global	Crítica
Sobrevivência livre de recorrência	Importante
Taxa de resposta	Importante
Qualidade de vida	Crítica
<i>Medidas de Segurança</i>	
Taxa de eventos adversos	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

Ensaio KEYNOTE-054: ensaio clínico aleatorizado, fase III, controlado com placebo, duplamente cego, que avaliou o pembrolizumab como terapêutica adjuvante em doentes com melanoma estadio III ressecado com alto risco de recorrência.

Estudos excluídos na avaliação: nenhum.

Estudos incluídos na avaliação:

Ensaio KEYNOTE-054

Desenho de estudo

Ensaio clínico de fase III, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo, que avaliou a utilização de pembrolizumab como terapêutica adjuvante em doentes com melanoma estadio III ressecado com alto risco de recorrência relativamente à sobrevivência livre de recorrência.

Critérios de inclusão

Foram incluídos doentes adultos (≥ 18 anos), submetidos a ressecção completa de melanoma cutâneo, com estadio patológico IIIA (doentes com estadio N1a limitado a metástases ganglionares $>1\text{mm}$), IIIB ou IIIC sem metástases em trânsito (AJCC, 7ª ed.). Uma linfadenectomia regional completa era necessariamente realizada até 13 semanas antes do início de tratamento.

Foram excluídos doentes que tivessem ECOG >1 , com doença auto-imune, infecção não controlada, uso prévio de corticóides sistémicos e terapêutica sistémica prévia dirigida ao melanoma.

Foi enviada para avaliação patológica central do PDL-1 uma amostra ganglionar: considerada positividade PDL-1 na coloração $>1\%$ das células (imunohistoquímica anticorpo 22C3).

Os doentes foram estratificados de acordo com o estágio: IIIA, IIIB ou IIIC.

Aleatorização e ocultação

Keytruda (Pembrolizumab)

Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para tratamento com pembrolizumab 200 mg ou placebo a cada 3/3 semanas, com a duração prevista de 12 meses (18 doses) ou até recidiva da doença ou toxicidade inaceitável.

A sequência de aleatorização foi programada num sistema centralizado interativo de voz e usada uma técnica de minimização.

A aleatorização foi estratificada por estadio (IIIA, IIIB, IIIC com um a três gânglios positivos, IIIC com quatro ou mais gânglios positivos) e localização geográfica (17 regiões).

Apenas os farmacêuticos locais conheciam a alocação dos doentes. Os doentes, investigadores clínicos e quem recolheu e analisou os dados, desconhecia a alocação dos doentes.

Procedimentos

Foi administrada uma infusão intravenosa de 200 mg de pembroluzimab ou placebo de 3-3 semanas num total de 18 doses (aproximadamente 1 ano) ou até recorrência de doença, toxicidade inaceitável, violação *major* do protocolo ou se retirado o consentimento.

Foi realizada uma tomografia computadorizada, ressonância magnética, ou ambos, a cada 12 semanas nos primeiros 2 anos do estudo, a cada 6 meses até o ano 5 e depois anualmente. A recorrência de lesões metastáticas foram confirmadas histologicamente sempre que possível. Foi considerada a data da primeira recorrência.

Os eventos adversos foram considerados de acordo com *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI- CTCAE; versão 4.0).

Um comité de monitorização de dados e segurança avaliou os dados de segurança duas vezes por ano, sem regras de interrupção formais.

Outcomes

O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de recorrência (RFS – *recurrence free survival*), definida como tempo desde a randomização até ao diagnóstico de primeira recidiva de doença (local, regional ou à distância) ou morte por qualquer causa.

Os objetivos secundários foram a sobrevivência global (OS – *overall survival*), sobrevivência livre de metastização à distância, segurança e qualidade de vida.

Análise estatística

Foi calculada uma dimensão amostral de 900 doentes e um total de 409 eventos necessários, de modo a que o estudo tivesse 92% de poder estatístico para detetar um *Hazard Ratio* (HR) de 0.70 de recidiva ou morte, correspondendo a uma taxa de sobrevida livre de recorrência a 1 ano de 58.3% no grupo placebo vs. 68.5% no grupo de tratamento e uma sobrevida livre de recorrência a 3 anos de 35.3% no grupo placebo e de 48.3% no grupo de tratamento, com um alfa (*one-sided*) de 1.4%. Se os resultados na população *intention-to-treat* global fossem significativos, então seria realizada uma comparação no subgrupo de doentes com tumores PD-L1 positivos com um alfa (*one-sided*) de 2.5%.

Em Agosto de 2017, o protocolo foi alterado de forma a incluir uma análise interina de sobrevida livre de recorrência nos 1019 doentes que foram aleatorizados, através da função poupadora de alfa de *Lan-DeMets* com um limite de O'Brien-Fleming. À data do *cut-off*, tinham ocorrido 351 eventos (85.8% dos eventos previstos) na população *intention-to-treat*. A análise interina foi realizada a um nível alfa (*one-sided*) de 0.8% (*two sided* de 1.6%).

Em Dezembro de 2017, o comité de monitorização de dados e segurança reviu os resultados sem ocultação e recomendou reportar os *endpoints* primários e de segurança (esta análise não foi pré-planeada nem possuía regras formais de interrupção do ensaio). Como a análise foi positiva na população *intention-to-treat*, esta análise interina tornou-se na análise final. Para preservar o erro tipo alfa, os dois outros *endpoints* secundários de eficácia foram avaliados hierarquicamente.

A sobrevida livre de recorrência foi avaliada pelo método de *Kaplan-Meier* e os intervalos de confiança (IC) para as taxas de sobrevida aos 12 e 18 meses foram obtidos com a formula de variância de *Greenwood*.

As comparações entre os grupos de tratamento e controlo foram realizadas através do uso de um teste de *log-rank* estratificado por estadio. Para estimar os HR e respetivos IC, foi usado um modelo de *odds* proporcionais de *Cox* estratificado por estadio.

Todas as análises foram realizadas com SAS versão 9.4.

Resultados

Fluxo de doentes

Keytruda (Pembrolizumab)

De agosto de 2015 a novembro de 2016 foram aleatorizados 1019 doentes em 123 centros de 23 países, dos quais 514 foram alocados ao grupo de tratamento e 505 ao grupo placebo.

O tempo mediano de seguimento foi de 15,1 meses: 14,7 meses para o grupo de doentes sob pembrolizumab e 15,4 meses para o grupo de doentes sob placebo.

A Figura 1 descreve o fluxo global de doentes.

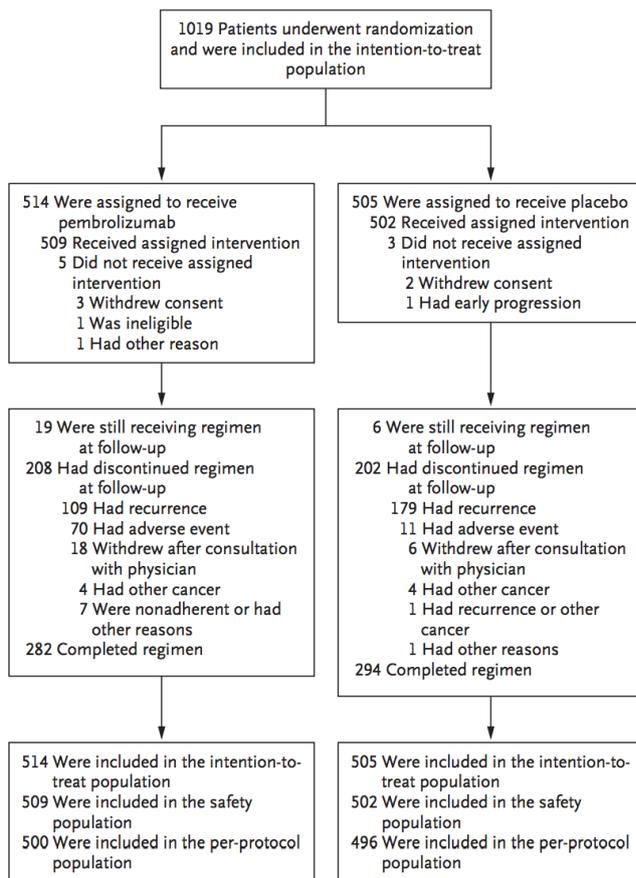


Figura 1 - Fluxo de doentes do ensaio KEYNOTE-054 (fonte: extraído da referência 3).

Características basais dos doentes

As características basais dos doentes estão representadas na tabela III, e são equilibradas entre os dois braços do ensaio.

Tabela III - Características basais dos doentes incluídos (fonte: extraído da referência 3).

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Pembrolizumab (N = 514)	Placebo (N = 505)
Sex — no. (%)		
Male	324 (63.0)	304 (60.2)
Female	190 (37.0)	201 (39.8)
Age		
Median (range) — yr	54 (19–88)	54 (19–83)
<50 yr — no. (%)	193 (37.5)	186 (36.8)
50 to <65 yr — no. (%)	196 (38.1)	193 (38.2)
≥65 yr — no. (%)	125 (24.3)	126 (25.0)
Body-mass index — no./total no. (%)		
<25	155/501 (30.9)	184/501 (36.7)
25 to <30	224/501 (44.7)	194/501 (38.7)
≥30	122/501 (24.4)	123/501 (24.6)
Disease stage — no. (%)		
At randomization		
Stage IIIA	80 (15.6)	80 (15.8)
Stage IIIB	237 (46.1)	230 (45.5)
Stage IIIC with 1–3 positive lymph nodes	95 (18.5)	93 (18.4)
Stage IIIC with ≥4 positive lymph nodes	102 (19.8)	102 (20.2)
According to AJCC 2009 criteria†		
Stage IIIA	77 (15.0)	76 (15.0)
Stage IIIB	240 (46.7)	232 (45.9)
Stage IIIC with 1–3 positive lymph nodes‡	87 (16.9)	95 (18.8)
Stage IIIC with ≥4 positive lymph nodes§	110 (21.4)	102 (20.2)
Type of lymph node involvement — no. (%)†		
Microscopic	187 (36.4)	161 (31.9)
Macroscopic	327 (63.6)	344 (68.1)
No of positive lymph nodes on pathological testing — no. (%)†		
1	227 (44.2)	237 (46.9)
2 or 3‡	177 (34.4)	166 (32.9)
≥4§	110 (21.4)	102 (20.2)
Ulceration — no. (%)†		
Yes	208 (40.5)	197 (39.0)
No	230 (44.7)	251 (49.7)
Unknown	76 (14.8)	57 (11.3)
PD-L1 expression status — no. (%)¶		
Positive	428 (83.3)	425 (84.2)
Negative	59 (11.5)	57 (11.3)
Indeterminate	27 (5.3)	23 (4.6)
BRAF mutation status — no. (%)		
Wild type	233 (45.3)	214 (42.4)
V600E or V600K mutation	210 (40.9)	231 (45.7)
Other mutation	35 (6.8)	31 (6.1)
Unknown	36 (7.0)	29 (5.7)

Eficácia - população intentio-to-treat

Aos 12 meses a taxa de SLR foi de 75,4% (IC 95%: 71,3 – 78,9) para o grupo de doentes tratados com pembrolizumab e 61% (IC 95%: 56,5 – 65,1) no grupo placebo.

Aos 18 meses a taxa de SLR foi de 71,4% (IC 95%: 66,8 – 75,4) para o grupo de doentes tratados com pembrolizumab e 53,2% (IC 95%: 47,9 – 58,2) no grupo placebo.

Keytruda (Pembrolizumab)

A SLR foi significativamente superior no grupo de doentes experimental comparativamente ao grupo placebo: (HR de 0,57; intervalo de confiança [IC] 98,4%:0,43 – 0,74; $p < 0,001$).

Eficácia - população PD-L1+

No subgrupo de 853 doentes com PDL-1 positivo, a taxa de SLR aos 12 meses foi de 77,1% (IC 95%: 72,7 – 80,9) para o grupo de doentes tratados com pembrolizumab e 62,6% (IC 95%: 57,7 – 67,0) no grupo placebo. Neste grupo de doentes, a SLR foi significativamente superior com pembrolizumab face ao placebo, registando-se uma diminuição do risco de recidiva ou morte de 46% (HR de 0,54; intervalo de confiança [IC] 95%:0,42 – 0,69; $p < 0,001$) com a terapêutica face ao placebo.

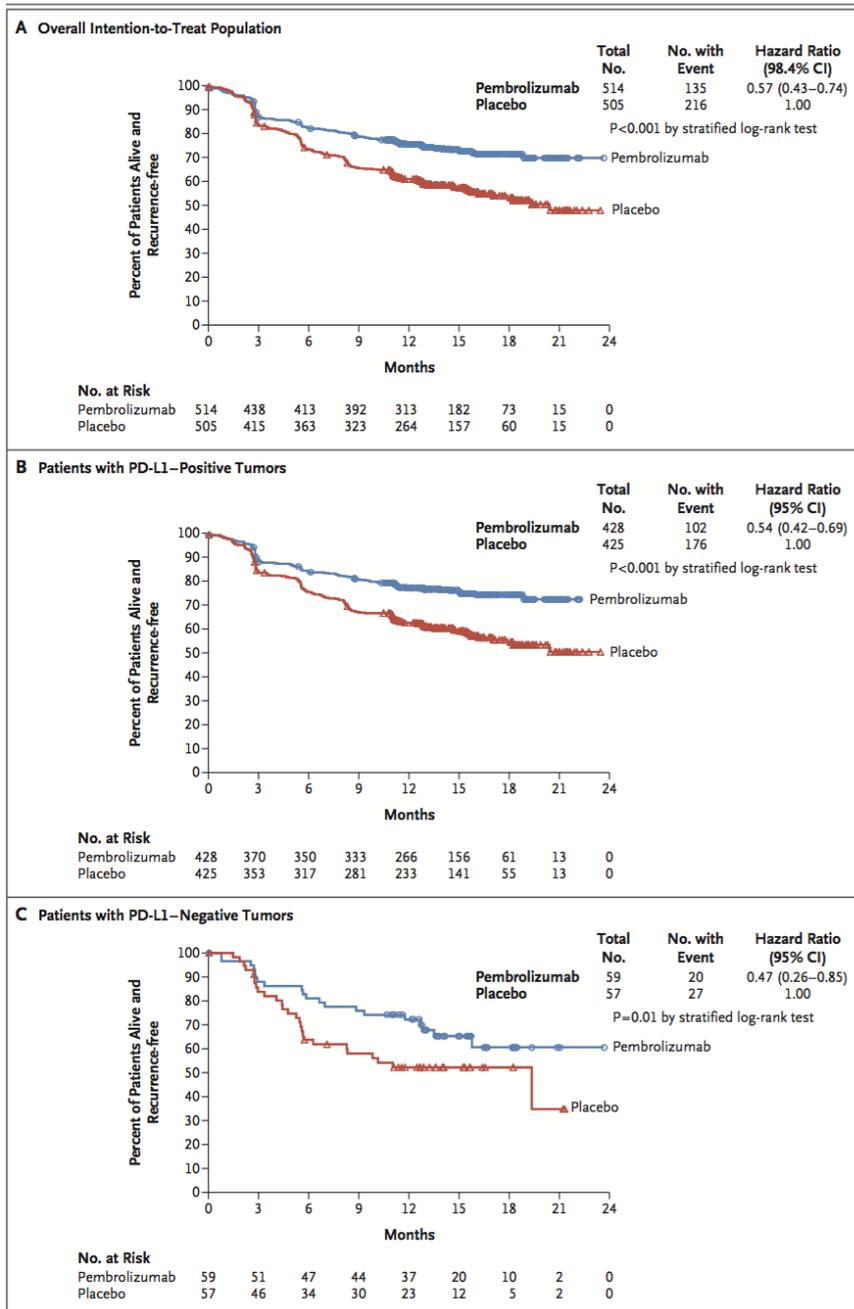


Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier da SLR: A. População “Intention to Treat”; B: Tumores PDL-1 positivos; C: Tumores PDL-1 negativos (fonte: extraído da referência 3).

Keytruda (Pembrolizumab)

A diferença entre grupos na SLR foi consistentemente observada nos subgrupos testados, de acordo com características *baseline*, com benefício para o grupo de doentes tratados com pembrolizumab face a placebo (figura 3).

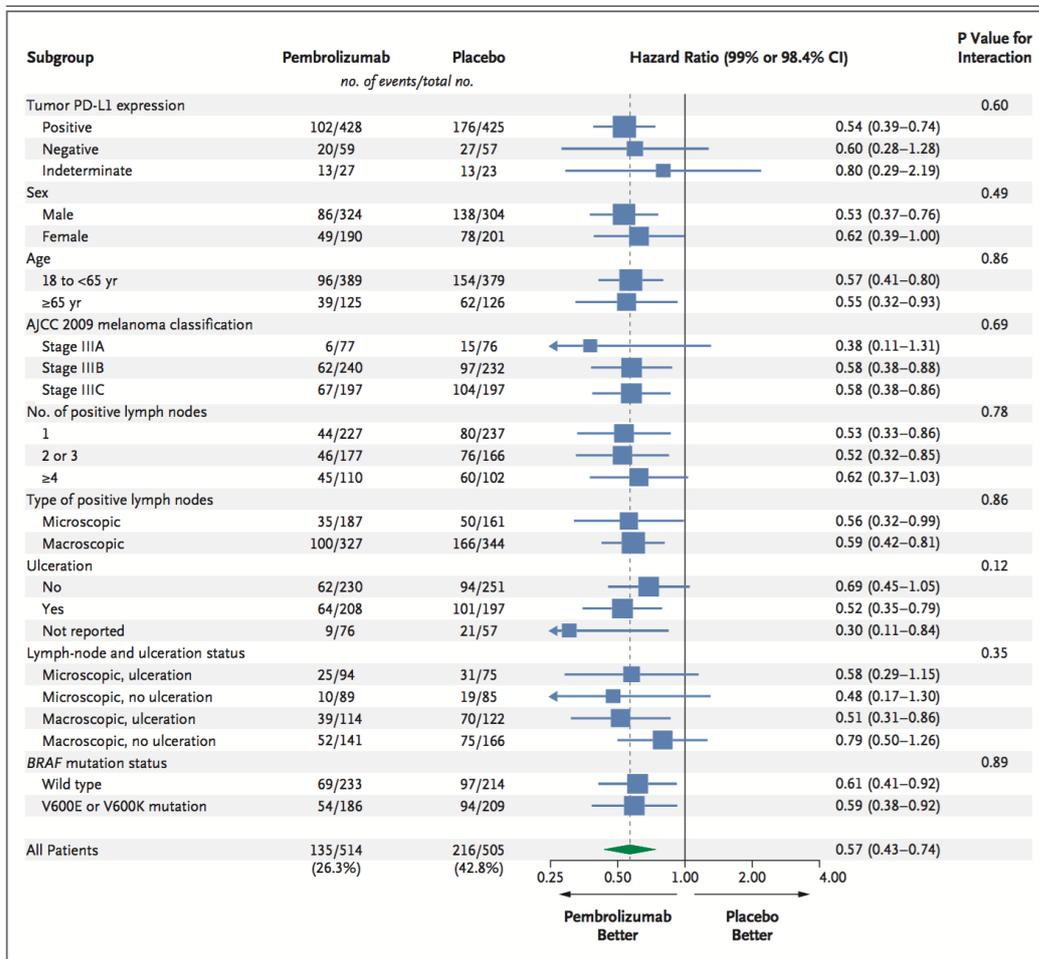


Figura 3 - Análise de subgrupos pré-especificados para a SLR (fonte: extraído da referência 3).

Segurança

Efeitos adversos relacionados com o regime terapêutico foram verificados em 396 doentes (77,8%) do grupo de pembrolizumab e em 332 doentes (66,1%) no grupo placebo.

Foi verificada maior taxa de eventos adversos grau 3, 4 e 5 no grupo de doentes submetidos à terapêutica imunológica comparativamente ao grupo de doentes com placebo (14,7% versus 3,4%). Verificou-se um caso de morte relacionado com pembrolizumab, associado a miosite.

A taxa de fadiga, astenia e diarreia foi semelhante nos dois grupos de doentes.

Keytruda (Pembrolizumab)

Eventos adversos imunológicos de qualquer grau ocorreram em 190 doentes (37,3%) no grupo de pembrolizumab e em 45 doentes (9,0%) do grupo placebo. A incidência de eventos grau ≥ 3 foi de 7,1% (36 casos) no grupo de doentes tratados com pembrolizumab e 0,6% no grupo de doentes controlo. A maioria (34) desses eventos resolveram, 21 dos quais 2 meses após última dose de pembrolizumab.

Eventos adversos grau 3 e 4 imunológicos incluíram colite (2% e 0,2%), hipofisite e hipopituitarismo (0,6% e 0%) e DM tipo 1 (1,0% e 0%).

Verificou-se uma maior incidência de alterações endócrinas no grupo de tratamento experimental (23,4% versus 5,0%), sendo que os efeitos adversos mais frequentes diagnosticados foram hipotiroidismo (14,3% e 2,8%) e hipertiroidismo (10,2% e 1,2%), na sua maioria grau 1 e 2.

Tabela IV - Resultados de segurança - efeitos adversos globais (fonte: extraído da referência 3).

Table 2. Adverse Events.*				
Event	Pembrolizumab (N = 509)		Placebo (N = 502)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	number of patients (percent)			
Any adverse event	475 (93.3)	161 (31.6)	453 (90.2)	93 (18.5)
Treatment-related adverse events†				
Any	396 (77.8)	75 (14.7)	332 (66.1)	17 (3.4)
Fatigue or asthenia	189 (37.1)	4 (0.8)	167 (33.3)	2 (0.4)
Skin reactions	144 (28.3)	1 (0.2)	92 (18.3)	0
Rash	82 (16.1)	1 (0.2)	54 (10.8)	0
Pruritus	90 (17.7)	0	51 (10.2)	0
Diarrhea	97 (19.1)	4 (0.8)	84 (16.7)	3 (0.6)
Arthralgia	61 (12.0)	3 (0.6)	55 (11.0)	0
Nausea	58 (11.4)	0	43 (8.6)	0
Dyspnea	30 (5.9)	1 (0.2)	15 (3.0)	0
Immune-related adverse events, regardless of investigator attribution				
Any	190 (37.3)	36 (7.1)	45 (9.0)	3 (0.6)
Endocrine disorders	119 (23.4)	9 (1.8)	25 (5.0)	0
Hypothyroidism	73 (14.3)	0	14 (2.8)	0
Hyperthyroidism	52 (10.2)	1 (0.2)	6 (1.2)	0
Thyroiditis	16 (3.1)	0	1 (0.2)	0
Hypophysitis, including hypopituitarism	11 (2.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
Type 1 diabetes mellitus	5 (1.0)	5 (1.0)	0	0
Adrenal insufficiency	5 (1.0)	1 (0.2)	4 (0.8)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24 (4.7)	4 (0.8)	3 (0.6)	0
Pneumonitis or interstitial lung disease	17 (3.3)	4 (0.8)	3 (0.6)	0
Sarcoidosis	7 (1.4)	0	0	0
Vitiligo or severe skin reactions	27 (5.3)	3 (0.6)	8 (1.6)	0
Vitiligo	24 (4.7)	0	8 (1.6)	0
Severe skin reactions	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
Gastrointestinal conditions	20 (3.9)	10 (2.0)	4 (0.8)	2 (0.4)
Colitis	19 (3.7)	10 (2.0)	3 (0.6)	1 (0.2)
Pancreatitis	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	9 (1.8)	7 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
Hepatitis	9 (1.8)	7 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
Other immune-related adverse events	15 (2.9)	5 (1.0)	5 (1.0)	0
Nephritis	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0
Uveitis	2 (0.4)	0	0	0
Myositis	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Myocarditis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

5. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida global

Não foi submetida evidência comparativa que permita avaliar este *outcome*.

Sobrevivência Livre de Recorrência

A SLR foi significativamente superior no grupo de doentes experimental comparativamente ao grupo placebo: (HR de 0,57; intervalo de confiança [IC] 98,4%:0,43 – 0,74; $p < 0,001$).

Taxa de Resposta

Não foi submetida evidência comparativa que permita avaliar este *outcome*.

Qualidade de vida

Não foi submetida evidência comparativa que permita avaliar este *outcome*.

Frequência de eventos adversos (global) e eventos adversos graves

Efeitos adversos relacionados com o regime terapêutico foram verificados em 396 doentes (77,8%) do grupo de pembrolizumab e em 332 doentes (66,1%) no grupo placebo.

Foi verificada maior taxa de eventos adversos grau 3, 4 e 5 no grupo de doentes submetidos à terapêutica imunológica comparativamente ao grupo de doentes com placebo (14,7% versus 3,4%).

Mortalidade relacionada com o tratamento

Verificou-se um caso de morte relacionado com pembrolizumab, associado a miosite.

Abandono do tratamento por eventos adversos

Dos 509 doentes submetidos a tratamento experimental, 70 (13,8%) descontinuaram o tratamento por toxicidade e 109 (21,4%) suspenderam o tratamento por recidiva de doença. Dos 502 doentes que

Keytruda (Pembrolizumab)

receberam placebo, 11 (2,2%) descontinuaram o tratamento por toxicidade e 179 (35,7%) suspenderam o tratamento por recidiva de doença.

7. Qualidade da evidência submetida

O risco de viés do ensaio KEYNOTE-054 foi considerado alto, através do uso da *Cochrane's Risk of bias tool*.

A qualidade da evidência foi classificada através da metodologia GRADE como baixa para os *outcomes* de eficácia e muito baixa para os *outcomes* de segurança.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do pembrolizumab no “tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estadio III com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a ressecção completa”.

O estudo relevante para a avaliação comparativa é o ensaio KEYNOTE-054. Neste ensaio, o único endpoint de eficácia disponível era a SLR, que foi significativamente superior no grupo de doentes experimental comparativamente ao grupo placebo: (HR de 0,57; intervalo de confiança [IC] 98,4%:0,43 – 0,74; $p < 0,001$).

Relativamente à segurança, considera-se que, apesar de se ter verificado maior taxa de eventos adversos no grupo de doentes submetidos a tratamento com pembrolizumab, a terapêutica tem uma toxicidade aceitável.

Este estudo foi considerado como tendo um risco elevado de viés, e o grau de certeza nos resultados foi classificada como baixo a muito baixo de acordo com a metodologia GRADE.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do pembrolizumab no “tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estadio III com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a ressecção completa”.

O estudo relevante para a avaliação comparativa é o ensaio KEYNOTE-054. Neste ensaio, o único endpoint de eficácia disponível era a SLR, que foi significativamente superior no grupo de doentes experimental comparativamente ao grupo placebo: (HR de 0,57; intervalo de confiança [IC] 98,4%:0,43 – 0,74; $p < 0,001$).

Os resultados do estudo sugerem que o pembrolizumab apresenta VTA não quantificável em relação ao placebo em termos de sobrevida livre de recorrência. Não estão disponíveis dados de sobrevida global.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Neste ensaio, o único endpoint de eficácia disponível era a SLR, que foi significativamente superior no grupo de doentes experimental comparativamente ao grupo placebo: (HR de 0,57; intervalo de confiança [IC] 98,4%:0,43 – 0,74; $p < 0,001$).
- Relativamente à segurança, considera-se que, apesar de se ter verificado maior taxa de eventos adversos no grupo de doentes submetidos a tratamento com pembrolizumab, a terapêutica tem uma toxicidade aceitável.
- Este estudo foi considerado como tendo um risco elevado de viés, e o grau de certeza nos resultados foi classificada como baixo a muito baixo de acordo com a metodologia GRADE.

Não foram, no entanto, apresentados resultados para nenhum dos outcomes classificados como críticos, pelo que o financiamento de pembrolizumab na indicação terapêutica ficou condicional à apresentação dos dados adicionais de sobrevida global.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de custo efetividade para avaliar os custos e benefícios da utilização do pembrolizumab o “tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estadio III com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a resseção completa”. Estes custos e benefícios clínicos foram avaliados por comparação com a ausência de tratamento (*watch and wait*), nas perspetivas da Sociedade e do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Foi desenvolvido um modelo de tipo Markov com 4 estádios: livre de recorrência, recorrência loco-regional, metástases à distância/melanoma avançado e morte. O modelo simula a do "doente padrão" entre estádios num horizonte temporal de 40 anos.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Foram avaliados os recursos com base num painel de peritos, e valorizados com base em fontes oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do pembrolizumab em comparação com a ausência de tratamento.

Decorrente da negociação foram acordadas as condições para o SNS.

11. Conclusões

Os resultados do estudo sugerem que o pembrolizumab apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao placebo em termos de sobrevida livre de recorrência. Não estão disponíveis dados de sobrevida global.

Uma vez que não foram apresentados resultados para nenhum dos outcomes classificados como críticos, o financiamento de pembrolizumab na indicação terapêutica acima referida ficou condicional à apresentação de dados adicionais de sobrevivência global.

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.

12. Referências bibliográficas

- 12.1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Pembrolizumab). INFARMED IP. 22 de fevereiro de 2019.
- 12.2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018.
- 12.3. Eggermont A, Blank C, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med 2018; 378: 1789-801.