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

DCI **– Pembrolizumab**

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

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

Data do relatório: 08/03/2018

Data de autorização de utilização: 28/12/2017

Duração da autorização de utilização – 2 anos

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

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 Imunomoduladores

Código ATC: L01XC

Indicações Terapêuticas constantes do RCM:

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

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

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

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidiva do, que falharam transplante autólogo de células 3 estaminais (ASCT) e tratamento com brentuximab vedotina (BV), ou que não são elegíveis para transplante e falharam BV.

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.

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, em adultos que não são eligíveis para tratamento com quimioterapia contendo cisplatina.

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

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – KEYTRUDA (pembrolizumab) no tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com proporção de marcação das células tumorais ≥50% sem mutações tumorais positivas EGFR ou ALK e ECOG 0 ou 1.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

De acordo com a avaliação farmacoterapêutica, existe indicação de benefício adicional considerável do pembrolizumab no tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com proporção de marcação das células tumorais ≥50% sem mutações tumorais positivas EGFR ou ALK e ECOG 0 ou 1.

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 caraterísticas especificadas do medicamento e da doença em causa.

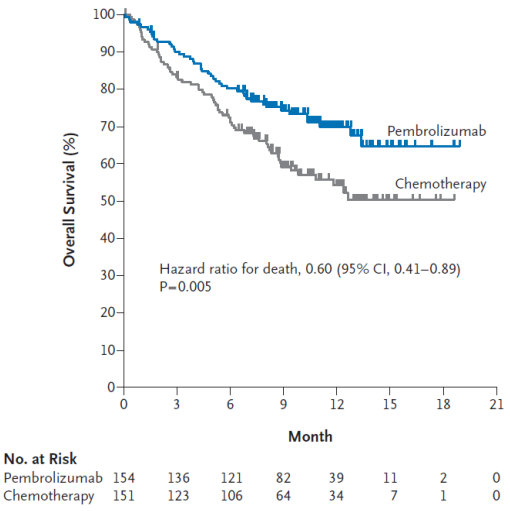
2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	KEYTRUDA é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao recetor de morte celular programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade dos linfócitos-T que se demonstrou estar envolvido no controlo da resposta imunitária dos linfócitos-T. KEYTRUDA potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta antitumoral, através do bloqueio da ligação do PD-1 ao PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras do antigénio e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Cisplatina + Pemetrexedo Cisplatina + Gemcitabina
Valor terapêutico acrescentado	O estudo **KEYNOTE-024** foi um estudo multicêntrico, de fase 3, randomizado, aberto, controlado com quimioterapia baseada em platina, que incluiu 305 doentes com diagnóstico de CPCNP, não expostos a tratamento prévio, avançados, com expressão de PD-L1 em pelo menos 50% das células tumorais, sem mutação no gene EGFR nem a translocação do gene ALK. Os doentes foram alocados a pembrolizumab (n= 154), ou a quimioterapia baseada em platina à escolha do investigador (n= 151). Foram incluídos doentes com 18 ou mais anos de idade, com CPCNP estadio IV confirmado histologicamente ou citologicamente, na ausência de mutações sensibilizadoras de EGFR ou translocações no gene ALK, que não tenham sido

submetidos a nenhuma terapêutica sistémica prévia para a doença metastática, com um estado de performance ECOG de 0 ou 1, com pelo menos uma lesão mensurável de acordo com o RECIST, uma esperança de vida de pelo menos 3 meses e uma proporção de PD-L1 de 50% ou maior.
Os doentes foram randomizados numa razão 1:1 para receberem tratamento com pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) durante 35 ciclos ou um dos cinco esquemas de quimioterapia seguintes à base de platina à escolha do investigador durante 4 a 6 ciclos (carboplatina + pemetrexedo, cisplatina + pemetrexedo, carboplatina + gemcitabina, cisplatina + gemcitabina ou carboplatina + paclitaxel). Os regimes de quimioterapia à base de pemetrexedo só foram permitidos na presença de tumores não escamosos, que podiam continuar com terapêutica de manutenção de pemetrexedo.

O outcome primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão. Os outcomes secundários definidos foram a sobrevida global, a taxa de resposta objetiva e a segurança. Foi definido ainda como outcome exploratório a duração da resposta.

Na altura da interrupção do estudo a sobrevida global foi significativamente maior no grupo do pembrolizumab do que no grupo da quimioterapia, HR para morte de 0,60 (IC a 95%, 0,41 a 0,89), p=0,005 (figura abaixo). Assim, existe demonstração de benefício adicional do pembrolizumab em relação ao outcome sobrevivência global.



A duração mediana do tratamento foi de 7 meses (1 dia a 18,7 meses) no grupo do pembrolizumab e 3,5 meses (1 dia a 16,8 meses) no grupo da quimioterapia. No grupo da quimioterapia 43,7% dos doentes fizeram cross over para receber pembrolizumab e, desses, ainda estavam a realizar pembrolizumab 57,6% dos doentes na altura de interrupção do estudo.
A sobrevivência livre de progressão apresentou uma mediana de 10,3 meses (IC de 95%, 6,7 a não atingido) no braço do pembrolizumab e 6 meses (IC de 95%, 4,2 a 6,2) no braço da quimioterapia. O HR para a sobrevida livre de progressão foi de 0,50 (IC a 95%, 0,37 a 0,68), p<0,001. Assim, existe demonstração de benefício adicional do pembrolizumab em relação ao outcome sobrevivência livre de progressão.
A taxa de resposta objetiva, avaliada de acordo com RECIST, foi de 44,8% (IC a 95%, 36,8 a 53,0) no grupo do pembrolizumab e 27,8% (IC a 95%, 20,8 a 35,7) no grupo da quimioterapia. A diferença entre os 2 grupos foi estatisticamente favorável ao pembrolizumab em 16,6% (IC a 95% de 6,0% a 27,0%). Assim, existe benefício adicional do pembrolizumab em relação ao outcome taxa de resposta.

Não existem dados de qualidade de vida disponíveis que permitam avaliar a diferença entre os grupos. Assim, não existe demonstração de benefício adicional do pembrolizumab em relação ao outcome qualidade de vida.
Ocorreram eventos adversos em 73,4% dos doentes do grupo do pembrolizumab e 90,0% no grupo da quimioterapia. Assim, existe sugestão de menor dano do pembrolizumab em relação ao outcome número de eventos adversos. Os eventos adversos grau 3, 4 ou 5 foram o dobro no grupo da quimioterapia em relação ao pembrolizumab (53,3% vs 26,6%).
A taxa de eventos adversos graves relacionada com o tratamento foi semelhante nos 2 grupos, sendo de 21,4% no grupo do pembrolizumab e 20,7% no grupo da quimioterapia. A descontinuação por eventos adversos ocorreu em 7,1% dos doentes do grupo do pembrolizumab e 10,7% no grupo da quimioterapia.

Assim, a avaliação farmacoterapêutica concluiu que existe indicação de benefício adicional considerável do pembrolizumab no tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com proporção de marcação das células tumorais ≥50% sem mutações tumorais positivas EGFR ou ALK e ECOG 0 ou 1.

	Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos: • O estudo randomizado KEYNOTE-024, aberto, que comparou o pembrolizumab com quimioterapia, em doentes com o diagnóstico de carcinoma do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com proporção de marcação das células tumorais ≥50% com ECOG 0 ou 1 e sem mutações tumorais positivas EGFR ou ALK mostrou diferenças na taxa de sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta objetiva; • Por outcome, o pembrolizumab mostrou ser superior, em relação à quimioterapia, no que diz respeito a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, número de eventos adversos, taxa de reações adversas grau 3, 4 e 5; não mostrou diferenças ou não foi possível comparar em relação a qualidade de vida, número de eventos adversos graves, mortalidade associada ao tratamento e abandono do estudo por toxicidade.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Pembrolizumab: 200mg, IV, de 3/3 semanas. Cisplatina: 75 mg/m² IV em 1 hora no D1. Pemetrexedo: 500 mg/m² IV no D1. Gemcitabina: 1250 mg/m² IV no D1 e D8. Repetir o ciclo a cada 21 dias até 6 ciclos.
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade
Vantagem económica	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 características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Keytruda
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M,Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM,Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy. for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.
3. EPAR, Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0011, 15 December 2016 EMA/16441/2017