

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: 12/09/2018

Data de autorização de utilização: 16/07/2018

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

KEYTRUDA em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo está indicado para o tratamento em primeira linha do CPCNP não-escamoso metastático em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK.

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

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo de células 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 (ver secção 5.1).

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, em adultos que não são elegíveis para tratamento com quimioterapia contendo cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS- combined positive score) ≥ 10 (ver secção 5.1).

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático (CCECP), em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um TPS \geq 50% e quando existe progressão durante ou após tratamento com quimioterapia contendo platina (ver secção 5.1).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – tratamento, em monoterapia, de doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado com anti-CTLA4 (Ipilimumab).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

De acordo com a avaliação farmacoterapêutica, pembrolizumab apresenta valor terapêutico acrescentado menor em relação a quimioterapia, em doentes com melanoma avançado BRAF wild-type previamente tratado com ipilimumab. De acordo com a mesma avaliação, não foi possível avaliar como é que o pembrolizumab se compara com os comparadores selecionados nas seguintes populações: doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado apenas com quimioterapia; doentes adultos com melanoma avançado BRAF mutado não previamente tratado (1ª linha); e em doentes adultos com melanoma avançado BRAF mutado previamente tratado com um inibidor BRAF ou BRAF/MEK.

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.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>KEYTRUDA é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao recetor de morte celular programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade dos linfócitos-T que se demonstrou estar envolvido no controlo da resposta imunitária dos linfócitos-T. KEYTRUDA potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta antitumoral, através do bloqueio da ligação do PD-1 ao PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras do antígeno e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>							
Comparador selecionado	<table border="1"><thead><tr><th data-bbox="438 1579 936 1630">Sub-população</th><th data-bbox="943 1579 1437 1630">Comparador</th></tr></thead><tbody><tr><td data-bbox="438 1630 936 1736">1. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado apenas com quimioterapia</td><td data-bbox="943 1630 1437 1736">Ipilimumab</td></tr><tr><td data-bbox="438 1736 936 1930">2. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado com anti-CTLA4 (Ipilimumab)</td><td data-bbox="943 1736 1437 1930">Dacarbazina Temozolomida Paclitaxel Carboplatina + Paclitaxel</td></tr></tbody></table>	Sub-população	Comparador	1. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado apenas com quimioterapia	Ipilimumab	2. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado com anti-CTLA4 (Ipilimumab)	Dacarbazina Temozolomida Paclitaxel Carboplatina + Paclitaxel	
Sub-população	Comparador							
1. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado apenas com quimioterapia	Ipilimumab							
2. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado com anti-CTLA4 (Ipilimumab)	Dacarbazina Temozolomida Paclitaxel Carboplatina + Paclitaxel							

	3. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF mutado não tratado (1ª linha)	Dabrafenib + Trametinib Vemurafenib + Cobimetinib
	4. Doentes adultos com melanoma avançado BRAF mutado previamente tratado inibidor BRAF ou BRAF/MEK	Ipilimumab
Valor terapêutico acrescentado	<p>A evidência submetida pela empresa incluiu os estudos KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, e KEYNOTE-006 PRO, e após solicitação de informação adicional, a empresa submeteu uma meta-análise em rede.</p> <p>O estudo KEYNOTE-001 não foi considerado relevante por ser um estudo de fase 1/2, não controlado. Foram analisados os estudos KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, e KEYNOTE-006 PRO e a meta-análise submetida pela empresa.</p> <p>O estudo <u>KEYNOTE-002</u> foi um estudo de fase 2, randomizado, aberto, que incluiu 540 doentes, com melanoma avançado, previamente tratados com ipilimumab, e se com mutação positiva para BRAF com tratamento prévio com um inibidor BRAF, MEK ou ambos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem pembrolizumab 2 mg/Kg cada 3 semanas (n= 180), pembrolizumab 10 mg/Kg cada 3 semanas (n= 181), ou quimioterapia à escolha do investigador (n=179), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.</p> <p>No estudo KEYNOTE-002, que é o estudo relevante para avaliar o benefício adicional na sub-população 2 (doentes adultos com melanoma avançado BRAF WT previamente tratado com anti-CTLA4 [Ipilimumab]), o pembrolizumab esteve associado a maior sobrevivência global que os comparadores, mas a diferença não teve significado estatístico.</p> <p>Na análise primária, no cut off de 12 de Maio de 2014, a mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada por revisão independente foi de 2,9 meses (IC95% 2,8 a 4,7) no grupo pembrolizumab e de 2,7 meses (2,5 a 2,8) no grupo da quimioterapia, uma diferença de 0,2 meses, que é clinicamente irrelevante. O hazard ratio foi de 0,50 (IC95% 0,39 a 0,64; p<0,0001).</p> <p>Adicionalmente, em termos de sobrevivência global, na data do cut off de 16 de Novembro de 2015, na análise final, o tempo mediano de follow up era de 28 meses (intervalo 24,1 a 35,5), e a mediana de sobrevivência global foi de 14,7</p>	

meses (IC95% 11,3 a 19,5) no grupo pembrolizumab, e de 11,0 meses (IC95% 8,9 a 13,8) no grupo da quimioterapia, uma diferença de 3,7 meses. O hazard ratio para morte entre pembrolizumab e quimioterapia foi de 0,74 (IC95% 0,57 a 0,96; $p=0,0106$). O estudo tinha um poder de 85% para detetar um hazard ratio de 0,65, em relação à sobrevivência global, a um alfa de 1%. Assim, o estudo não tinha poder estatístico para detetar uma diferença entre grupos em relação à sobrevivência global, não tendo atingido o limiar de significância pré-especificado ($p<0,01$). O estudo não tinha poder estatístico para avaliar sub-populações. Na população com melanoma BRAF wild-type, o hazard ratio entre pembrolizumab e comparadores para a sobrevivência global foi de 0,78 (IC95% 0,61 a 1,00).

Adicionalmente, observou-se uma menor incidência de eventos adversos graves no grupo do pembrolizumab em comparação com a quimioterapia.

Assim, considerou-se que o conjunto da evidência sugeriu que o pembrolizumab apresenta benefício adicional em relação à quimioterapia, em doentes com melanoma avançado BRAF wild-type previamente tratado com ipilimumab.

O estudo **KEYNOTE-006** foi um estudo de fase 3, randomizado, aberto, que incluiu 834 doentes, com melanoma avançado, que não receberam tratamento prévio com ipilimumab, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem pembrolizumab 10 mg/Kg cada 2 semanas ($n= 279$), pembrolizumab 10 mg/Kg cada 3 semanas ($n= 277$), ou ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas ($n=278$) [total 4 doses], e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão.

Os doentes que receberam pembrolizumab mantiveram o tratamento até à progressão da doença, toxicidade intolerável, resposta completa confirmada, retirada do consentimento, ou necessidade de outro tratamento anti-neoplásico determinado pelo investigador.

No estudo KEYNOTE-006, não existem dados separadamente para a população BRAF WT previamente tratada por quimioterapia [sub-população 1], ou para a população com melanoma BRAF mutado previamente tratada com inibidor BRAF ou BRAF/MEK (sub-população 4). Também não existem dados separadamente para a população com melanoma BRAF mutado não previamente tratada (sub-população 3), e o comparador usado no estudo KEYNOTE-006 (ipilimumab) não

corresponde ao comparador selecionado nos critérios de avaliação para esta sub-população (dabrafenib + trametinib e vemurafenib + cobimetinib).

Assim, estes dados não permitiram avaliar como é que o pembrolizumab se compara com os comparadores nas populações 1,3 e 4 definidas nos critérios de avaliação.

Após solicitação de informação adicional, a empresa submeteu uma meta-análise em rede que teve por objetivo comparar de forma indireta a eficácia dos tratamentos com pembrolizumab em doentes com melanoma avançado, não previamente tratados com ipilimumab, utilizando como medidas de eficácia a sobrevivência global e/ou sobrevivência livre de progressão. Esta meta-análise em rede incluía dados sobre as sub-populações 1 e 3, tendo sido considerada relevante para a presente avaliação.

Na população com melanoma avançado BRAF wild type previamente tratada apenas com quimioterapia (sub-população 1), a meta-análise em rede sugeriu que o tratamento com pembrolizumab apresentava benefício adicional em comparação com ipilimumab, em relação aos outcomes sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão.

Na análise base (modelo *fixed effect, proportional hazards*), e em relação ao outcome sobrevivência global, o pembrolizumab foi superior a ipilimumab (hazard ratio 0,67; IC_{95%} 0,49 a 0,91). Em relação ao outcome sobrevivência livre de progressão, utilizando o modelo *fixed effect, e hazards ratios* constantes, o pembrolizumab foi superior ao ipilimumab (hazard ratio 0,61; IC_{95%} 0,51 a 0,72). A análise de dados incluiu um conjunto de pressupostos não provados. Não existem na meta-análise submetida pela empresa, dados comparativos de segurança, impedindo um balanço global comparativo entre os fármacos, e representando uma limitação importante para a interpretação dos resultados.

Na população com melanoma avançado BRAF mutado não previamente tratado (1ª linha) [sub-população 3], a meta-análise em rede sugeriu que o tratamento com pembrolizumab apresentava comparabilidade em relação a vemurafenib + cobimetinib, e em relação a dabrafenib + trametinib, em relação ao outcome sobrevivência global, e inferioridade em relação a estes comparadores, em relação ao outcome sobrevivência livre de progressão.

Na análise base (modelo *fixed effect, proportional hazards*), e em relação ao

	<p>outcome sobrevivência global, o pembrolizumab foi comparável a vemurafenib + cobimetinib (hazard ratio 0,90; IC95% 0,47 a 1,73), e a dabrafenib + trametinib (hazard ratio 0,91; IC95% 0,48 a 1,68).</p> <p>A análise da sobrevivência livre de progressão na população BRAF mutada, em 1ª linha de tratamento, usou a mesma base de evidência que a análise de sobrevivência global, mas com menos pressupostos, uma vez que não foram necessários ajustamentos para o <i>cross-over</i>. Utilizando o modelo <i>fixed effect</i>, e <i>hazards ratios</i> constantes, e em relação ao outcome sobrevivência livre de progressão, o pembrolizumab foi inferior a vemurafenib + cobimetinib (hazard ratio 1,97; IC95% 1,22 a 3,19), e a dabrafenib + trametinib (hazard ratio 2,02; IC95% 1,29 a 3,21).</p> <p>Também nesta análise não existem dados de segurança, impedindo assim um balanço global comparativo entre os fármacos.</p>
--	---

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	<p>Pembrolizumab vs Dacarbazina.</p> <p>Foi selecionada a dacarbazina, uma vez que esta constitui a alternativa terapêutica com menores custos.</p> <p>As medidas de consequências principais foram os anos de vida ganhos e os anos de vida ajustados à qualidade.</p>
Tipo de análise	<p>Análise de custo-efetividade e custo-utilidade</p>
Vantagem económica	<p>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.</p>

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. Robert C et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384: 1109–1117
2. Ribas A et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 908–918
3. Hamid O et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *European Journal of Cancer* 2017; 86: 37-45.
4. Robert C et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-2532.
5. Schachter J et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390: 1853–1862
6. Petrella T et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017; 86: 115-124
7. Updated systematic literature review and network meta-analysis of pembrolizumab for the treatment of advanced melanoma. Technical Report. Version 5. August 3, 2017. Precision Health Economics.