

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

Tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo e células estaminais (ASCT) e tratamento com brentuximab vedotina (BV), ou que não são elegíveis para transplante e falharam BV.

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

22/05/2020

Keytruda (Pembrolizumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 13/05/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pembrolizumab

Nome do medicamento: Keytruda

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

Frasco para injetáveis - 1 unidade, Pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 50 mg, nº registo 5657861

Titular da AIM: Merck Sharp & Dohme, Ltd.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Keytruda (pembrolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo e células estaminais (TACE) e tratamento com brentuximab vedotina (BV), ou que não são elegíveis para transplante e falharam BV.

A empresa apresentou evidência da impossibilidade de realização de uma análise comparativa, mesmo que indireta, com os comparadores definidos pelo INFARMED, tendo sido considerado aceitável a comparação com o *standard of care*.

O pembrolizumab apresentou dados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável no tratamento de doentes adultos com LHc refratário ou recidiva, após TACE e tratamento com brentuximab vedotina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Keytruda (pembrolizumab) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma doença neoplásica linfoproliferativa que tem origem nos linfócitos B, que contempla um grande fundo inflamatório inespecífico, bem como cerca de 1% e células neoplásicas características (células de Reed-Sternberg). O LH clássico corresponde a 95% das variantes identificadas e não existem factores de risco claramente identificados para o seu aparecimento. Surge habitualmente como uma adenopatia indolor, frequentemente supradiaphragmática e pode ou não estar associada a sintomas B (febre, sudorese nocturna e perda de peso significativa). O estadiamento da doença é sobretudo feito através do sistema Ann Arbor e com a ajuda do PET-CT, Rx tórax e realização de biópsia de medula óssea.

Os doentes apresentam-se 39% nos estádios avançados e 61% nos estádios precoces (*Blood*, 2012; doi: 10.1182/blood-2010-08302604) e são tratados com poliquimioterapia (com ou sem radioterapia sequencial) de acordo com esse estadio. A maioria dos doentes é tratada com ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) em primeira linha, sendo que a radioterapia tem um papel nos estádios precoces (após 2-4 ciclos de poliquimioterapia) ou nas grandes massas tumorais (após 6 ciclos).

Apesar da maioria dos doentes com LH alcançar uma remissão após a primeira linha de tratamento, as taxas de recidiva variam entre 10% a 20% em doentes com doença localizada (estádios I-II) e 30% a 40% em doentes com doença avançada (estádios IIIB-IV). Adicionalmente, aproximadamente 10% a 15% dos doentes apresenta progressão da doença após uma resposta inicial.

Keytruda (Pembrolizumab)

A sobrevivência global aos 5 anos, segundo coortes publicadas (*Blood*, 2012; doi: 10.1182/blood-2010-08302604): 15-24 anos, 0.95; 25-34 anos, 0.98; 35-44 anos, 0.97; 45-59 anos, 0.86; e 60 anos e superior, 0.59.

Os dados epidemiológicos publicados para Portugal (Registo Oncológico) revelam, no ano 2010, 342 novos casos de LH (código C81). O LH correspondeu a 16% dos casos de linfomas e a 0,7% do total de casos de cancro diagnosticados. A taxa de incidência bruta foi estimada em 3,2/100.000 habitantes (3,7/100.000 habitantes, nos homens e 2,8/100.000 habitantes nas mulheres). O LH é mais frequente no sexo masculino (com exceção das faixas etárias dos 20-34 anos) e afeta sobretudo adultos jovens (idade mediana entre os 30 e os 34 anos). Existe um segundo pico de incidência em indivíduos com mais de 55 anos - frequência bimodal. Na região sul de Portugal (ROR sul), em 2009, a sobrevivência relativa a 1 ano do LH foi estimada em 89% (86% nos homens e 91% nas mulheres) e aos 3 anos em 83% (85% nos homens e 80% nas mulheres). Em 2010, o Registo Oncológico Nacional registou uma taxa de mortalidade bruta por LH de 0,6/100.00 habitantes (o que equivale a cerca de 63 óbitos).

Uma vez que atinge maioritariamente doentes jovens e em idade ativa, o impacto socio-económico da paragem de atividade laboral na vida de um doente em tratamento de 2.ª linha (ou superiores) é considerável, com a impossibilidade de exercer a sua atividade por não menos do que meio ano, podendo atingir 1 ano.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O pembrolizumab (Keytruda) é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a ligação do recetor da proteína de morte programada-1 (PD-1) aos ligandos PD-L1 e PD-L2, potenciando a resposta citotóxica dos linfócitos T antitumorais, estimulando a actividade imunitária no micro-ambiente tumoral. Este fármaco recebeu aprovação da Comissão Europeia no passado dia 2 de Maio para utilização na indicação terapêutica *“KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refractário 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”*. Nesta indicação terapêutica a dose recomendada é de 200 mg, por perfusão intravenosa, durante um período de 30 minutos a cada 3 semanas. Os doentes

Keytruda (Pembrolizumab)

devem ser tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram observadas respostas atípicas, com aumento transitório inicial do tamanho do tumor durante os primeiros ciclos de tratamento, pelo que é recomendável a continuação do tratamento dos doentes clinicamente estáveis, com evidência inicial de progressão, até que seja confirmada a progressão de doença.

O seu desenvolvimento clínico posiciona o fármaco no tratamento da doença recidivante/refractária após auto-transplante de progenitores hematopoiéticos e após brentuximab. Atualmente não há fármacos aprovados para esta indicação, tendo apenas o nivolumab solicitado igual aprovação. O nivolumab é também um anticorpo monoclonal humanizado que se liga aos receptores de morte programada-1 (PD-1) (e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2, num mecanismo em tudo semelhante ao pembrolizumab).

À semelhança do que acontece em outras áreas terapêuticas, verifica-se a ausência de evidência de qualidade relativa a estudos sobre o padrão de tratamento e respetivos resultados de doentes com LH refractário ou recidivado após falha de ASCT.

Existem coortes históricas (Ann Oncol 2016 doi:10.1093/annonc/mdw169), que mostram os resultados da prática clínica, nesta população, que confirmam o mau prognóstico e sobrevida [ORR 33%, SG 25meses e SLP 3.5meses]. Independentemente da escolha da terapêutica, não há doentes em remissão aos 18 meses da recidiva pós brentuximab vedotin, nesta coorte. Não há evidência clínica sustentada que apoie o uso de determinado anti-neoplásico, para este grupo, e a inclusão dos doentes em ensaios clínicos disponíveis deve ser a prática clínica (1/3 dos doentes acede a estes ensaios). Está descrito o uso de gemcitabina [ORR 53%, e SLP 2.1meses] e bendamustina [ORR 50%, SG 34meses e SLP 3.7meses].

A estratégia de alo transplantação também deve ser tentada, se doença quimio sensível, e se houver dador disponível (HLA compatível), promovendo um controlo da doença em 25-35% dos doentes que conseguem ser transplantados, embora com mortalidade associado ao transplante elevada. Esta estratégia acaba por ser conseguida em doentes altamente selecionados (*Bone Marrow Transplant* 2014; doi:10.1038/bmt.2013.226). As coortes epidemiológicas nórdicas apontam para a realização de 38 transplantes alogénicos em cerca de 1600 novos doentes, entre 1994 e 2009 (*Blood*, 2012; doi: 10.1182/blood-2010-08302604).

Keytruda (Pembrolizumab)

O pembrolizumab está disponível em concentrado para solução para perfusão, na dosagem de 25mg/mL, em frascos para injectáveis de 4mL (um frasco contém 100mg de pembrolizumab) e pó para concentrado para solução para perfusão, na dosagem de 50mg. A apresentação e dimensionamento do fármaco em submissão parecem-nos adequadas e não promovem o desperdício.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Tabela 1 mostra a população e os comparadores selecionados para avaliação do pembrolizumab na indicação solicitada: *“tratamento de doentes adultos com LHc refratário ou recidivado, que falharam ASCT e tratamento com BV, ou que não são elegíveis para transplante e falharam BV”*.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

Subpopulação	Intervenção	Comparador
LHc refratário ou em recidiva, que falharam ASCT e tratamento com BV ou que não são elegíveis para transplante ou falharam BV	Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none">▪ Esquemas contendo gemcitabina▪ Bendamustina
LHc refratário ou em recidiva, que falharam ASCT e tratamento com BV ou que não são elegíveis para transplante ou falharam BV - doença localizada	Pembrolizumab	Radioterapia

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 2. Estes *outcomes* foram classificados 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
<i>Medidas de eficácia</i>	
Sobrevivência global	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	Importante
Taxa de resposta	Importante
Avaliação da Qualidade de Vida	Crítico
<i>Medidas de Segurança</i>	
Eventos Adversos	Importante
Eventos Adversos G3 e G4	Crítico
Taxa de abandono do estudo por toxicidade	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

A empresa submeteu os seguintes estudos a avaliação:

- Estudo KEYNOTE-013 – Estudo de fase 1, não comparativo de braço único, que incluiu 31 doentes adultos com LH refratários ou recidivantes.

Este estudo foi considerado não adequado pois trata-se de um estudo de braço único não comparativo.

- Estudo KEYNOTE-087 – Estudo de fase 2, não comparativo de braço único, que incluiu 210 doentes adultos com LHc que não responderam ou recidivaram após um TAPH ou falharam a responder ao brentuximab vedotina.

Este estudo apesar de ser um estudo de braço único foi analisado nesta avaliação.

- NMA submetida pela empresa – NMA para doentes adultos com LHc que não responderam ou recidivaram.

Esta NMA foi avaliada.

Keytruda (Pembrolizumab)

Estudo KEYNOTE-087

Desenho do estudo

Estudo de fase 2, não comparativo de braço único, que incluiu 210 doentes adultos com LHc que não responderam ou recidivaram após um TAPH ou falharam a responder ao brentuximab vedotina.

Os doentes foram divididos em 3 coortes: Coorte 1 – Linfoma em progressão após TAPH e BV subsequente; Coorte 2 – Linfoma em progressão após quimioterapia e BV e não elegíveis para TAPH devido a resistência à quimioterapia; Coorte 3 – Linfoma em progressão após TAPH mas sem realização de BV

Critérios de inclusão

Foram incluídos doentes com idade ≥ 18 anos; doença mensurável; ECOG 0 ou 1; com função hematológica, renal, hepática e coagulação adequadas.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os doentes com imunossupressão ou a receber terapêutica imunossupressora nos 7 dias anteriores ao início do estudo; com tratamento com anticorpo monoclonal nas 4 semanas antes; quimioterapia ou radioterapias prévias dirigidas nas 2 semanas antes; transplante de células estaminais alogénico nos 5 anos anteriores; envolvimento conhecido do SNC; doença autoimune ativa a requerer tratamento nos últimos 2 anos; pneumonite não infecciosa; terapêutica prévia destinada a co estimulação das células T ou vias chave; infeção por HIV; Hepatite B ou C ativas.

Procedimentos

Os doentes receberam pembrolizumab intravenoso 200 mg a cada 3 semanas até à progressão da doença, morte, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento ou termino do estudo (24 meses de seguimento).

Os doentes com remissão completa poderiam considerar a suspensão do pembrolizumab após um mínimo de 6 meses de tratamento e após receberem pelo menos 2 doses após a documentação da remissão completa.

Outcomes

O outcome primário do estudo foi a proporção de doentes com resposta objetiva determinada por avaliação independente.

Os outcomes secundários: a resposta objetiva determinada pelo investigador; taxa de remissão completa de acordo com a avaliação independente e o investigador; PFS e a duração média da resposta determinadas pela avaliação independente e pelo investigador; sobrevivência global. A segurança foi avaliada através dos eventos adversos, eventos adversos relacionados com o tratamento, eventos adversos relacionados com a imunidade; eventos adversos graves e fatais.

Análise estatística

O tamanho da amostra planeado foi de 60 doentes para cada coorte para obter um poder de 93% para detetar uma diferença de resposta objetiva superior a 35% nas coortes 1 e 3 comparando com a taxa de controlo fixada de 15% e uma resposta objetiva superior a 20% na coorte 2 comparada com uma taxa de controlo fixa de 5%, com um α bidirecional de 5%.

Características basais dos doentes

Foram incluídos 210 doentes no estudo. Sendo 69 na coorte 1, 81 na coorte 2 e 60 na coorte 3.

Na data de cutoff de 25/9/2016 estavam em tratamento ainda 120 doentes (Figura 1).

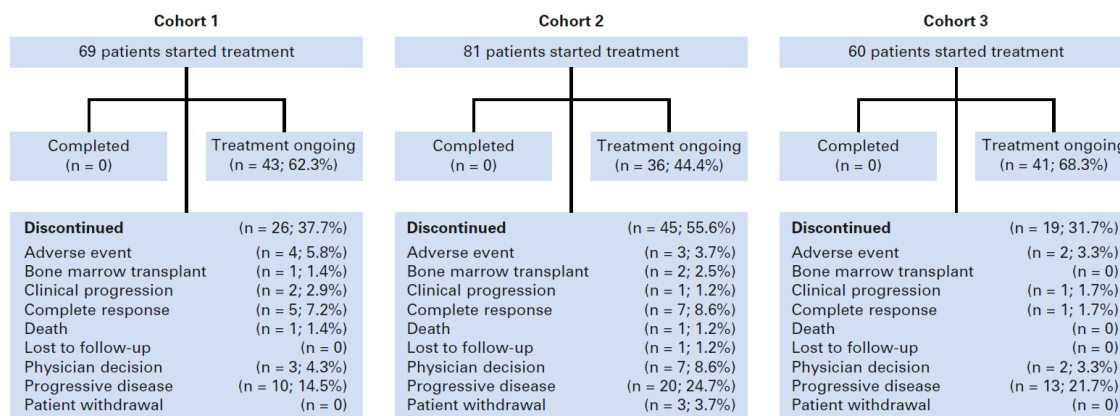


Figura 1 – Disposição dos doentes no estudo.

Keytruda (Pembrolizumab)

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

Tabela 3 – Características basais dos doentes do estudo

Characteristic	Cohort 1 (n = 69)* After ASCT/BV	Cohort 2 (n = 81)* Ineligible for ASCT and Experienced Treatment Failure With BV	Cohort 3 (n = 60)* No BV After ASCT	All Patients (N = 210)
Age, years, median (range)	34 (19-64)	40 (20-76)	32 (18-73)	35 (18-76)
Age ≥ 65 years, No. (%)	0	15 (18.5)	3 (5.0)	18 (8.6)
Sex, No. (%)				
Male	36 (52.2)	43 (53.1)	34 (56.7)	113 (53.8)
Female	33 (47.8)	38 (46.9)	26 (43.3)	97 (46.2)
ECOG performance status, No. (%)				
0	29 (42)	44 (54.3)	29 (48.3)	102 (48.6)
1	39 (56.5)	37 (45.7)	31 (51.7)	107 (51.0)
2	1 (1.4)†	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
Median lines of systemic therapy (range), No. (%)	4 (2-12)	4 (1-11)	3 (2-10)	4 (1-12)
Prior lines of therapy, No. (%)				
≥ 3	68 (98.6)	78 (96.3)	36 (60.0)	182 (86.7)
< 3	1 (1.4)	3 (3.7)	24 (40.0)	28 (13.3)
Refractory disease or relapsed after ≥ 3 lines of therapy, No. (%)	69 (100)	81 (100)	60 (100)	210 (100)
Prior radiation therapy, No. (%)	31 (44.9)	21 (25.9)	24 (40.0)	76 (36.2)
Bulky lymphadenopathy, No. (%)‡	5 (7.2)	11 (13.6)	3 (5.0)	19 (9.0)
B symptoms at baseline, No. (%)§	22 (31.9)	26 (32.1)	19 (31.7)	67 (31.9)
Previous BV therapy, No. (%)	69 (100)	81 (100)	25 (41.7)	175 (83.3)

Resultados de eficácia

A tabela 4 mostra os resultados da resposta dos doentes do estudo ao pembrolizumab.

Tabela 4 – Resultados da resposta dos doentes do estudo

Response	Cohort 1 (n = 69) After ASCT/BV		Cohort 2 (n = 81) Ineligible for ASCT and Experienced Treatment Failure With BV		Cohort 3 (n = 60) No BV After ASCT		All Patients (N = 210)	
	No. (%)	95% CI†	No. (%)	95% CI†	No. (%)	95% CI†	No. (%)	95% CI†
Overall response rate	51 (73.9)	61.9 to 83.7	52 (64.2)	52.8 to 74.6	42 (70.0)	56.8 to 81.2	145 (69.0)	62.3 to 75.2
Complete remission*	15 (21.7)	12.7 to 33.3	20 (24.7)	15.8 to 35.5	12 (20.0)	10.8 to 32.3	47 (22.4)	16.9 to 28.6
Partial remission	36 (52.2)	39.8 to 64.4	32 (39.5)	28.8 to 51.0	30 (50.0)	36.8 to 63.2	98 (46.7)	39.8 to 53.7
Stable disease	11 (15.9)	8.2 to 26.7	10 (12.3)	6.1 to 21.5	10 (16.7)	8.3 to 28.5	31 (14.8)	10.3 to 20.3
Progressive disease	5 (7.2)	2.4 to 16.1	17 (21.0)	12.7 to 31.5	8 (13.3)	5.9 to 24.6	30 (14.3)	9.9 to 19.8
Unable to determine	2 (2.9)	0.4 to 10.1	2 (2.5)	0.3 to 8.6	0 (0)	—	4 (1.9)	0.5 to 4.8

A figura 2 mostra a redução da carga tumoral durante o estudo, tendo apresentado uma redução em mais de 90% dos casos.

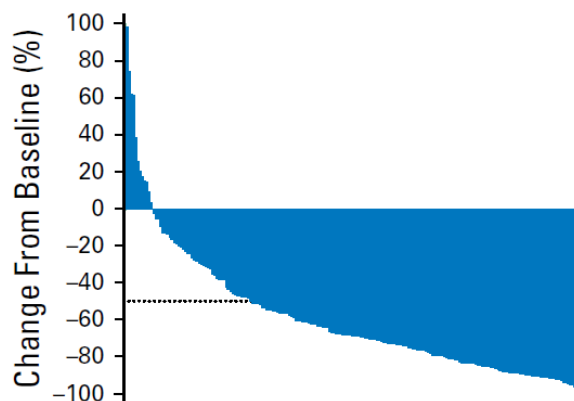


Figura 2 – Redução da carga tumoral no estudo nos doentes do estudo.

Keytruda (Pembrolizumab)

A duração média da resposta não foi atingida (Figura 3).

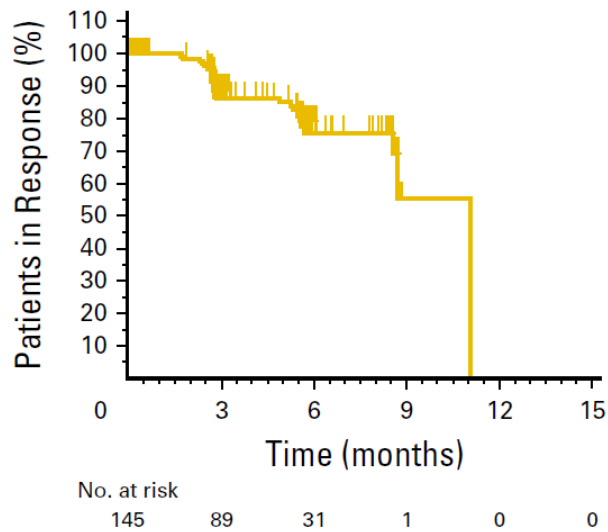


Figura 3 – Duração média da resposta.

Aos 9 meses a PFS foi de 63,4% e a taxa de sobrevivência global foi de 97,5%.

Resultados de segurança

Interromperam o estudo por eventos adversos 4,3% dos doentes

A tabela 5 mostra os eventos adversos mais comuns do estudo.

Tabela 5 – Eventos adversos mais comuns do estudo.

Adverse Event	All-Cause Adverse Events (N = 210) No. (%)			Treatment-Related Adverse Events (N = 210) No. (%)		
	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4
Pyrexia	49 (23.3)	2 (1)	0	21 (10)	1 (0.5)	0
Cough	44 (21)	1 (0.5)	0	11 (5.2)	1 (0.5)	0
Fatigue	40 (19)	2 (1)	0	18 (8.6)	1 (0.5)	0
Diarrhea	33 (15.7)	3 (1.4)	0	13 (6.2)	2 (1)	0
Vomiting	32 (15.2)	0	0	8 (3.8)	0	0
Nausea	28 (13.3)	0	0	12 (5.7)	0	0
Hypothyroidism	28 (13.3)	1 (0.5)	0	25 (11.9)	1 (0.5)	0
Neutropenia	7 (3.3)	4 (1.9)	2 (1)	6 (2.9)	5 (2.4)	0
Upper respiratory tract infection	27 (12.9)	0	0	7 (3.3)	0	0
Rash	23 (11)	0	0	16 (7.6)	0	0
Pruritus	23 (11)	0	0	8 (3.8)	0	0
Headache	22 (10.5)	1 (0.5)	0	13 (6.2)	0	0
Arthralgia	21 (10)	1 (0.5)	0	8 (3.8)	1	0
Constipation	20 (9.5)	0	0	6 (2.9)	0	0
Nasopharyngitis	19 (9)	0	0	2 (1)	0	0
Dyspnea	18 (8.6)	2 (1)	0	5 (2.4)	2 (1)	0
Back pain	16 (7.6)	1 (0.5)	0	4 (1.9)	0	0
Oropharyngeal pain	16 (7.6)	0	0	1 (0.5)	0	0
Asthenia	14 (6.7)	0	0	3 (1.4)	0	0
Myalgia	14 (6.7)	0	0	5 (2.4)	0	0
Sinusitis	13 (6.2)	0	0	1 (0.5)	0	0
Urinary tract infection	13 (6.2)	0	0	0	0	0
Insomnia	13 (6.2)	1 (0.5)	0	2 (1)	0	0
Nasal congestion	13 (6.2)	0	0	3 (1.4)	0	0
Bronchitis	12 (5.7)	1 (0.5)	0	2 (1)	0	0
Chills	12 (5.7)	0	0	5 (2.4)	0	0
Anemia	11 (5.2)	8 (3.8)	0	1 (0.5)	0	0
Muscle spasms	11 (5.2)	1 (0.5)	0	8 (3.8)	0	0

Keytruda (Pembrolizumab)

NMA submetida pela empresa

A empresa realizou uma revisão sistemática da literatura para os regimes de *standard of care* que podem ser utilizados em doentes com LHC em recidiva após TACH e BV.

A revisão sistemática da literatura realizada demonstrou que não seria possível efetuar a comparação entre o pembrolizumab e as alternativas terapêuticas selecionadas pelo INFARMED.

Na avaliação efetuada a empresa realizou uma comparação indireta entre os dados publicados de um estudo observacional Cheah et al publicado em 2016 e as coortes 1 e 2 do estudo KEYNOTE-087.

A tabela 6 mostra as características dos doentes incluídos no estudo de Cheah et al.

Cheah et al., 2016	
Características do estudo	
País	EUA
Número de centros	1
Período do estudo	2007-2015
Desenho do estudo	Estudo observacional retrospectivo
Mediana de <i>follow-up</i> , semanas (intervalo)	100 (4-296)
Intervenção	Qualquer intervenção
Características dos doentes	
Número total de doentes	97
Número de doentes que cumpriam critérios de inclusão	66
Sexo feminino, %	47
ECOG <i>performance status</i> , %	
0	41
1	54
2	4
Refratoriedade, %	36
Presença sintomas B, %	Não reportada
Número de terapêuticas prévias, mediana (intervalo)	3 (0-9)
Outcomes de resposta, %	
ORR	56
CR	Não reportada
PR	Não reportada
SD	Não reportada
Recidiva/doença progressiva	44
Sobrevivência livre de progressão	
%	0 (aos 17 meses)
Mediana, meses	3,5
Sobrevivência global	
%	Não reportada
Mediana, meses	25,2

Os resultados sugerem que o pembrolizumab apresenta uma vantagem de PFS de 13 meses em comparação com os melhores tratamentos de suporte (Figura 4 e 5). A tabela 7 mostra os HR comparativos.

Keytruda (Pembrolizumab)

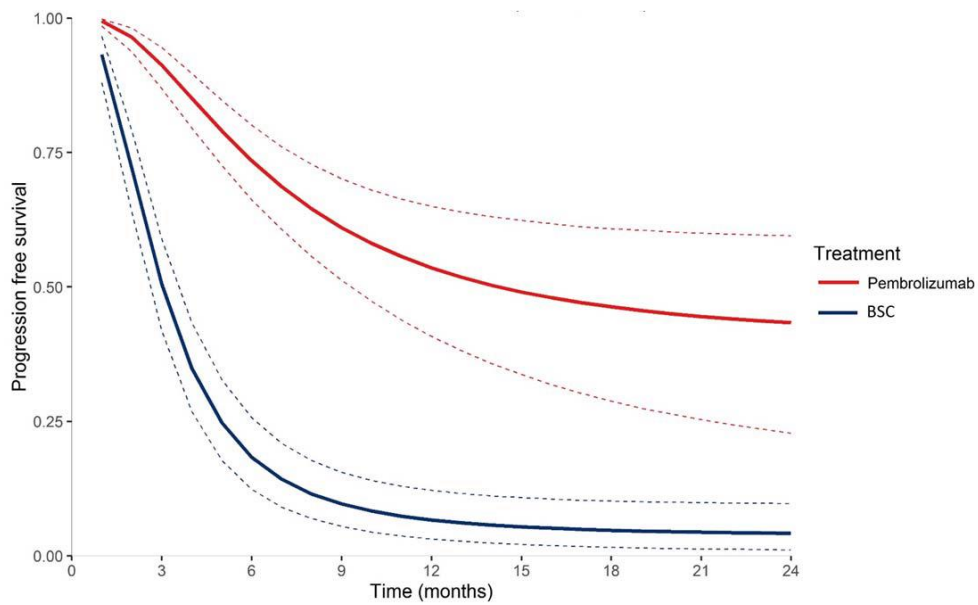


Figura 4 – Resultados da análise de efeito fixo da PFS entre os dados do estudo de Cheah et al e das coortes 1 e 2 do KEYNOTE-087.

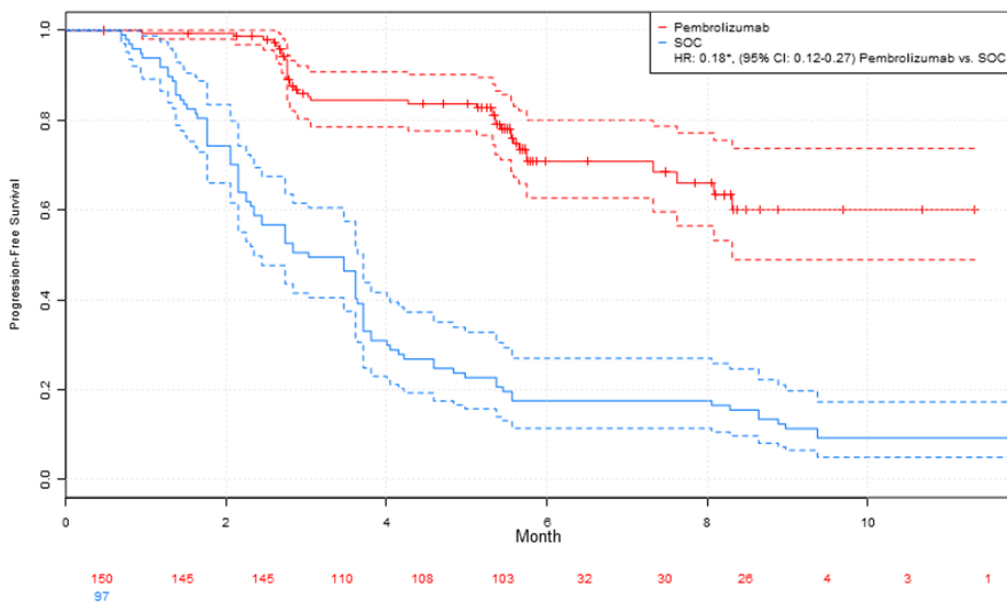


Figura 5 – Resultados da análise da PFS entre os dados do estudo de Cheah et al e das coortes 1 e 2 do KEYNOTE-087.

Keytruda (Pembrolizumab)

Tabela 7- HR comparativos da PFS entre o estudo de Cheah et al e das coortes 1 e 2 do KEYNOTE-087

Time point (months)	HR - BSC vs. Pembrolizumab (95% CrI)
	Observed arm: P1=0, P2=0
1	12.93 (4.86, 38.38)
2	8.30 (4.63, 15.98)
3	6.43 (4.28, 10.14)
4	5.37 (3.76, 7.86)
5	4.65 (3.16, 6.94)
6	4.13 (2.67, 6.54)
7	3.75 (2.25, 6.34)
8	3.44 (1.92, 6.22)
9	3.19 (1.67, 6.15)
10	2.99 (1.46, 6.08)
11	2.82 (1.29, 6.04)
12	2.66 (1.16, 6.00)
13	2.54 (1.05, 5.97)
14	2.42 (0.95, 5.97)
15	2.31 (0.87, 5.96)
16	2.22 (0.80, 5.94)
17	2.14 (0.74, 5.95)
18	2.06 (0.68, 5.94)
19	1.99 (0.64, 5.94)
20	1.93 (0.60, 5.93)
21	1.87 (0.56, 5.94)
22	1.81 (0.52, 5.92)
23	1.76 (0.49, 5.93)
24	1.72 (0.47, 5.91)

Abbreviations: CrI, credible interval; HR, hazard ratio.

5.1. A figura 6 mostra os resultados dos dados disponíveis da sobrevivência global.

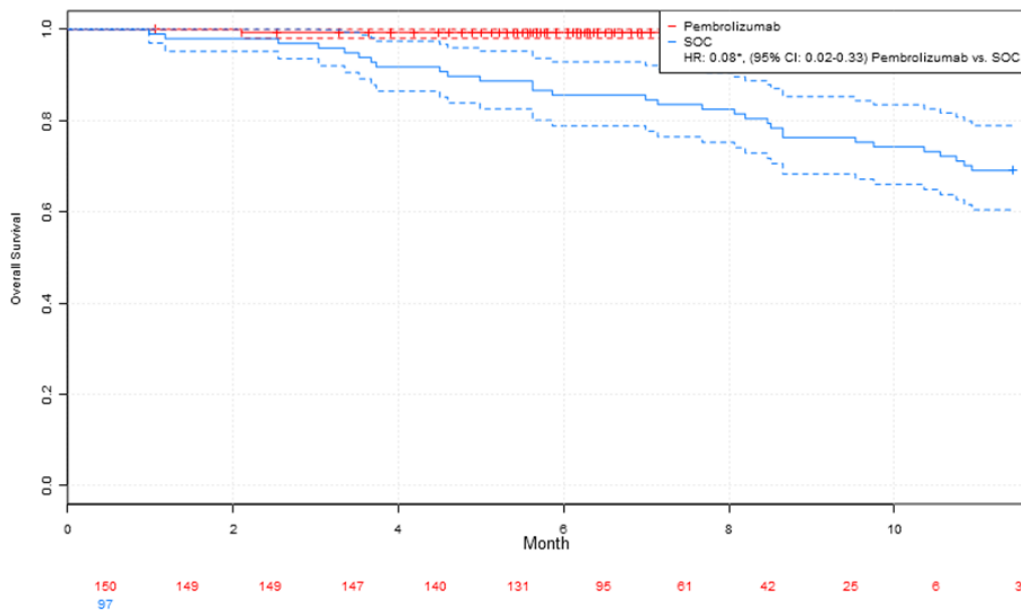


Figura 6 – Resultados da análise da OS entre os dados do estudo de Cheah et al e das coortes 1 e 2 do KEYNOTE-087.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não foram submetidos dados comparativos adequados.

7. Qualidade da evidência submetida

A evidência submetida pela empresa é de uma qualidade muito baixa, existindo um grau de incerteza muito elevado e podendo os resultados obtidos ser substancialmente diferentes.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Na presente avaliação foi considerada a evidência submetida pela empresa, a qual se baseia num estudo de fase 2 que avalia a eficácia e segurança do pembrolizumab em doentes adultos com LHC refratário ou em recidiva após TAPH e tratamento com BV.

A empresa apresentou evidência da impossibilidade de realização de uma análise comparativa, mesmo que indireta, com os comparadores definidos pelo INFARMED, sendo considerado aceitável a comparação com o *standard of care*.

As opções terapêuticas existentes para a população em análise são muito limitadas.

Considerou-se que a evidência submetida pela empresa se reveste de um elevado grau de incerteza, contudo a existência de opções limitadas, levaram a CATS a aceitar a evidência existente como adequada.

O estudo de fase 2 realizado o pembrolizumab se associou a uma taxa de resposta objetiva em 2/3 dos doentes com dados de segurança aceitáveis.

Constatou-se ainda que a comparação indireta submetida pela empresa se reveste de um elevado grau de incerteza, contudo existiu um incremento de sobrevida global e da PFS com o pembrolizumab em comparação com a terapêutica *standard of care*.

9. Valor terapêutico acrescentado

O pembrolizumab apresentou dados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável no tratamento de doentes adultos com LHC refratário ou recidiva, após TAPH e tratamento com brentuximab vedotina.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do pembrolizumab no 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. Foi adotada a perspetiva da sociedade, sendo apresentados também os resultados na perspetiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Foram considerados os comparadores seguintes: Gemcitabina em monoterapia; Regime de quimioterapia GDP (gemcitabina+dexametasona+cisplatina); Regime de quimioterapia GVC (gemcitabina+vinorelbina+doxorubicina lipossómica); Comparador misto com 50% GDP e 50% GVD.

Foi desenvolvido um modelo para estimar os resultados em saúde a longo prazo entre o pembrolizumab e os comparadores, nomeadamente um modelo de transição de estados de Markov com estados de saúde mutuamente exclusivos: “Sobrevivência sem progressão da doença” (PF) “Sobrevivência pós-progressão” (PD) e o estado absorvente “Morte”.

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

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

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

O pembrolizumab apresentou dados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável no tratamento de doentes adultos com LHC refratário ou recidiva, após TAPH e tratamento com brentuximab vedotina.

A conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo KEYNOTE-087 de fase 2 realizado o pembrolizumab se associou a uma taxa de resposta objetiva em mais de 2/3 dos doentes, com dados de segurança aceitáveis.
- A comparação indireta submetida pela empresa reveste-se de um elevado grau de incerteza, contudo existiu um incremento de sobrevida global e da PFS com o pembrolizumab em comparação com a terapêutica *standard of care*.

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 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

- Relatório submetido pela Merck Sharp & Dohme, Lda – Pembrolizumab (Keytruda®) no tratamento de Linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado para doentes que falharam transplante autólogo de células estaminais e tratameto com brentuximab vedotina ou que não são elegíveis para ASCT e falharam BV. Agosto 2017

- Chen R. et al., Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin Lymphoma, JCO 2017 vol 35: 2125-2132

- Arnaud P. et al., Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure, JCO 2016 vol 34: 3733-3739