

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: 16/08/2017

Data de autorização de utilização: 25/07/2017

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 $\geq 1\%$ 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 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 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.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - 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.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – indicação para a qual foi solicitada avaliação (ver secção anterior)

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Existe sugestão** de valor terapêutico acrescentado moderado de pembrolizumab na indicação avaliada, isto é, 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 (e tratamento dirigido no caso de doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK).

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Keytruda 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 FARMACOTERAPÉUTICA

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	<p>Docetaxel 75 mg/ m², administrado por via intravenosa, a cada 3 semanas, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p>

** baixa certeza de resultados quando a qualidade da evidência é baixa (conforme [Metodologia para Avaliação Farmacoterapêutica](#))

**Valor terapêutico
acrescentado**

A eficácia e segurança comparativas de pembrolizumab foram avaliadas no seguinte estudo randomizado:

KEYNOTE-010: estudo multicêntrico, realizado em 24 países que incluiu 1034 doentes adultos com CPCNP, PD-L1 positivo, após quimioterapia. Trata-se de um estudo randomizado, aberto, em que doentes com CPCNP, PD-L1 positivo previamente tratados com quimioterapia foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receber pembrolizumab 2 mg/Kg intravenoso cada 3 semanas (n=345), pembrolizumab 10 mg/Kg intravenoso cada 3 semanas (n=346), ou docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas, e foi avaliada a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão na população global. O tratamento foi continuado durante 24 meses, ou até à progressão da doença, existência de efeitos tóxicos intoleráveis, decisão do médico, ou saída do doente do estudo.

Foram incluídos doentes adultos, com progressão da doença avaliada pelo *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST, versão 1.1) após dois ou mais ciclos com quimioterapia dupla contendo platina (nos doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK que receberam adicionalmente terapêutica aprovada para essas mutações), que apresentavam doença mensurável pelo RECIST, um estado de performance avaliado pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 ou 1, em quem existisse uma amostra tumoral, e apresentavam uma expressão de PD-L1 igual ou superior a 1%. Foi feita avaliação radiológica cada 9 semanas, e a resposta avaliada pelo RECIST por revisão centralizada independente. A alocação aos braços de tratamento não estavam ocultas para os doentes, os investigadores, e a comissão externa de monitorização de dados.

Os outcomes primários foram a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão. Os outcomes secundários foram segurança, rácio de resposta, e duração da resposta.

A eficácia primária foi avaliada na população intention-to-treat. A segurança foi avaliada na população que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo. As características basais dos doentes estavam equilibradas entre grupos.

Na população total, a mediana da sobrevida global foi de 10,4 meses (IC95% 9,4 a 11,9) no grupo do pembrolizumab 2 mg/Kg, de 12,7 meses (IC95% 10,0 a 17,3) no grupo do pembrolizumab 10 mg/Kg, e de 8,5 meses (IC 95% 7,5 a 9,8) no grupo do

docetaxel.

Na população total, o hazard ratio da sobrevida global do pembrolizumab 2 mg/Kg vs docetaxel foi de 0,71 (IC95% 0,58 a 0,88), e o hazard ratio do pembrolizumab 10 mg/Kg vs docetaxel foi de 0,61 (IC95% 0,49 a 0,75; $p < 0,0001$).

Na população total, na altura do cutoff, 776 doentes tinham morrido ou tinham tido progressão da doença, incluindo 266 de 344 (77%) no grupo do pembrolizumab 2 mg/Kg, 254 de 346 (73%) no grupo do pembrolizumab 10 mg/Kg, e 256 de 343 (75%) no grupo do docetaxel.

Na população total, a mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 3,9 meses (IC95% 3,1 a 4,1) no grupo do pembrolizumab 2 mg/Kg, de 4,0 meses (IC95% 2,7 a 4,3) no grupo do pembrolizumab 10 mg/Kg, e de 4,0 meses (IC 95% 3,1 a 4,2) no grupo do docetaxel.

O hazard ratio da sobrevivência livre de progressão, na população total, do pembrolizumab 2 mg/Kg vs docetaxel foi de 0,88 (IC95% 0,74 a 1,05; $p = 0,07$), e o hazard ratio do pembrolizumab 10 mg/Kg vs docetaxel foi de 0,79 (IC95% 0,66 a 0,94; $p = 0,004$).

A mediana da sobrevivência global, na população com PDL-1 \geq 50%, foi de 14,9 meses (IC95% 10,4 a não atingido) no grupo do pembrolizumab 2 mg/Kg, de 17,3 meses (IC95% 11,8 a não atingido) no grupo do pembrolizumab 10 mg/Kg, e de 8,2 meses (IC 95% 6,4 a 10,7) no grupo do docetaxel.

Na população com PDL-1 \geq 50%, o hazard ratio da sobrevivência global do pembrolizumab 2 mg/Kg vs docetaxel foi de 0,54 (IC95% 0,38 a 0,77; $p = 0,0002$), e o hazard ratio do pembrolizumab 10 mg/Kg vs docetaxel foi de 0,50 (IC95% 0,36 a 0,70; $p < 0,0001$).

Na população com PDL-1 \geq 50%, a mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 5,0 meses (IC95% 4,0 a 6,5) no grupo do pembrolizumab 2 mg/Kg, de 5,2 meses (IC95% 4,1 a 8,1) no grupo do pembrolizumab 10 mg/Kg e 4,1 meses (IC95% 3,6 a 4,3) no grupo do docetaxel.

Na população com PDL-1 \geq 50%, o hazard ratio da sobrevivência livre de progressão, do pembrolizumab 2 mg/Kg vs docetaxel foi de 0,59 (IC95% 0,44 a 0,78; p=0,0001), e o hazard ratio do pembrolizumab 10 mg/Kg vs docetaxel foi de 0,59 (IC95% 0,45 a 0,78; p<0,0001).

A duração mediana de tratamento na população de segurança foi de 3,5 meses no grupo do pembrolizumab 2 mg/Kg, 3,5 meses no grupo do pembrolizumab 10 mg/Kg, e 2,0 meses no grupo do docetaxel.

Eventos adversos ocorreram em 215 de 339 doentes (63%) no grupo do pembrolizumab 2 mg/Kg, 226 de 343 doentes (66%) no grupo do pembrolizumab 10 mg/Kg, e em 251 de 309 doentes (81%) no grupo do docetaxel.

Eventos adversos de grau 3-5 relacionados com o tratamento ocorreram em 43 de 339 doentes (13%) no grupo do pembrolizumab 2 mg/Kg, 55 de 343 doentes (16%) no grupo do pembrolizumab 10 mg/Kg, e em 109 de 309 doentes (35%) no grupo do docetaxel.

Interrupção do tratamento por eventos adversos ocorreu em 15 de 339 doentes (4%) no grupo do pembrolizumab 2 mg/Kg, 17 de 343 doentes (5%) no grupo do pembrolizumab 10 mg/Kg, e em 31 de 309 doentes (10%) no grupo do docetaxel.

Mortes atribuídas ao tratamento ocorreram em 3 doentes no grupo do pembrolizumab 2 mg/Kg (dois casos de pneumonite e um caso de pneumonia) e três doentes no grupo do pembrolizumab 10 mg/Kg (um caso cada, enfarte do miocárdio, pneumonia e pneumonite), e cinco casos no grupo do docetaxel (um caso cada, insuficiência cardíaca aguda, desidratação, neutropenia febril, doença pulmonar intersticial, e infeção do trato respiratório).

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado moderado do pembrolizumab no tratamento do CPCNP, PD-L1 positivo, localmente avançado ou metastático que progrediu após quimioterapia contendo platina (e tratamento dirigido no caso de doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK).

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo randomizado, aberto, em doentes com cancro do pulmão de células não-pequenas, PD-L1 positivo previamente tratados com

	<p>quimioterapia contendo platina (e que comparou pembrolizumab 2 mg/Kg intravenoso cada 3 semanas (n=345) com docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas, sugeriu que o pembrolizumab aumentou a sobrevivência global em 1,9 meses em relação ao docetaxel. Esta conclusão sofre de imprecisão uma vez que os intervalos de confiança a 95% da mediana do tempo de sobrevida estão parcialmente sobrepostos (IC95% de 9,4 a 11,9 no grupo do pembrolizumab 2 mg/Kg e de 7,5 a 9,8 no grupo do docetaxel).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência livre de progressão entre o grupo do pembrolizumab 2 mg/Kg e o grupo do docetaxel. • Na população em que o tumor expressou PDL-1≥50%, o grupo do pembrolizumab 2 mg/Kg pareceu ter uma sobrevivência global superior ao docetaxel em 6,7 meses. Estes resultados devem ser considerados como meramente geradores de hipóteses. • O pembrolizumab 2 mg/Kg esteve associado a menor toxicidade que o docetaxel.
--	--

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	<p>Pembrolizumab vs Docetaxel.</p> <p>As medidas de consequências principais foram os anos de vida ganhos e os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida.</p>
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade, custo-utilidade
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.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento – Keytruda
2. Herbst R et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1540-1550
3. Herbst RS, Baas P, Perez Garcia JL, et al. Archival versus New Tumor Samples for Assessing PD-L1 Expression in the KEYNOTE-010 Study of Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated Advanced NSCLC; Presented at the 2016 ASCO Annual Meeting, June 3-7, 2016, Chicago, Illinois.
4. Documento de Avaliação do Valor Terapêutico Acrescentado de Pembrolizumab (Keytruda) no tratamento de carcinoma do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático com expressão de PD-L1, após tratamento prévio, Merck Sharp & Dohme, Lda Portugal, 15 de Agosto de 2016 [não publicado]
5. Miguel L, Pinheiro B. *Avaliação económica de pembrolizumab no carcinoma do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático e com expressão PD-L1, após tratamento prévio com quimioterapia*. Centro de Investigação Sobre Economia Portuguesa (CISEP). Agosto de 2016 [não publicado]