

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

Keytruda em monoterapia está indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo de células estaminais (ASCT), ou após pelo menos duas linhas terapêuticas anteriores quando ASCT não é uma opção de tratamento.

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

03/01/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/12/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): pembrolizumab

Nome do medicamento: Keytruda

Apresentações: *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: Keytruda em monoterapia está indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo de células estaminais (ASCT), ou após pelo menos duas linhas terapêuticas anteriores quando ASCT não é uma opção de tratamento.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Keytruda (pembrolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Keytruda em monoterapia está indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo de células estaminais (ASCT), ou após pelo menos duas linhas terapêuticas anteriores quando ASCT não é uma opção de tratamento.

Face a brentuximab vedotina, considerou-se que pembrolizumab apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação em avaliação.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Keytruda (pembrolizumab), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica (brentuximab vedotina), tendo sido realizada uma análise

de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O linfoma de Hodgkin (LH) é um cancro raro do sistema imunitário com possibilidade de cura em mais de 80% dos doentes até aos 60 anos.

A esperança média de vida depende do estadio clínico, fatores de risco e toxicidade relacionada com o tratamento, o qual se associa a neoplasias malignas secundárias e doenças cardiovasculares.

Em Portugal estima-se que surjam 300 novos casos/ano de LH, sendo ligeiramente mais frequente nos homens e com dois picos de incidência – entre os 16-25 anos e entre os 60-70 anos.

Existe uma lacuna na compreensão de como o diagnóstico e o tratamento do LH afetam a qualidade de vida do adulto e da criança na sobrevivência a longo prazo.

A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece duas entidades distintas: a forma clássica (LHc) e a forma nodular de predomínio linfocítico (LHNPL), cuja prevalência é de 95% e 5%, respetivamente. Histologicamente, o LHc caracteriza-se pela presença de células atípicas bi- ou multinucleadas de Reed-Sternberg (RS) e mononucleadas de Hodgkin, mergulhadas num infiltrado inflamatório de linfócitos B, linfócitos T, eosinófilos, histiócitos, plasmócitos, fibroblastos e fibras de colagénio. A designação de doença localizada engloba os estadios I e IIa, enquanto os estadios III e IV são considerados doença avançada. O estadio IIb pode ser definido como doença localizada ou avançada, de acordo com a histologia e outros fatores de prognóstico.

A poliquimioterapia (QT), associada ou não à radioterapia (RT), é o pilar do tratamento do LH, cuja intensidade é adaptada ao risco de recidiva. Apesar da maioria dos doentes poder ser potencialmente curada com esta abordagem terapêutica, uma proporção destes doentes recidiva ou desenvolve resistência. A probabilidade de recidiva com a terapêuticas de 1ª linha combinadas ou sistémicas é de 10 a 15% no LH localizado e 20 a 40% na doença avançada, dependendo de fatores de prognóstico. Aproximadamente 50% das recidivas ocorrem nos primeiros 12 meses da indução e 25% nos 1 a 3 anos seguintes. As recidivas tardias ocorrem numa percentagem pequena a cada ano. No que diz respeito à doença refratária primária (doentes que não alcançaram a remissão completa após a terapêutica inicial) a incidência é de aproximadamente 10 a 15% dos doentes sujeitos ao tratamento de 1ª linha. Ainda assim, 50% dos que recidivam ou desenvolvem resistência apresentam respostas e remissões duradoras com a QT de resgate, seguida de QT em alta dose (HDC) e transplante autólogo de células estaminais (ASCT).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O pembrolizumab liga-se ao PD-1 (programmed cell death-1) nas células do sistema imunitário, bloqueando a sua interação com o ligando (PD-L1) expresso pelas células tumorais.

O LH clássico refratário ou recidivado, nos estádios iniciais IA-IIA é tratado com QT isoladamente, regimes de 2ª linha de QT em associação com RT ou HDC em associação com ASCT, com ou sem RT. A abordagem terapêutica subsequente é determinada pela tomografia por emissão de positrões (PET)/tomografia computadorizada (TC). Perante a falência do ASCT, é considerada a terapêutica com brentuximab vedotina (BV), nivolumab ou pembrolizumab.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab em monoterapia no “tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo de células estaminais (ASCT), ou após pelo menos duas linhas terapêuticas anteriores quando ASCT não é uma opção de tratamento”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação do pembrolizumab.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
▪ Tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo de células estaminais (ASCT), ou após pelo menos duas linhas terapêuticas anteriores quando ASCT não é uma opção de tratamento”.	▪ Pembrolizumab	• Tratamento à escolha do investigador*

*Incluindo nivolumab, brentuximab vedotina, esquemas contendo gemcitabina, esquemas contendo bendamustina, esquemas contendo ectoposido, radioterapia.

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

Tabela 3: Medida de resultados e classificação da sua importância

Medidas de Resultado	Pontuação	Classificação da importância
Medidas de Eficácia		
Sobrevida Global	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Taxa de resposta	8	Crítica
Sobrevida Livre de Progressão	7	Crítica
Medidas de Segurança		
Eventos adversos grau 3 ou 4	8	Crítica
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudo KEYNOTE-204²

Desenho do estudo

O ensaio clínico NCT02684292 de fase III, que ainda está a decorrer, é aleatorizado, aberto e multicêntrico (78 centros em 20 países). Pretende comparar a eficácia e segurança de pembrolizumab relativamente a brentuximab vedotina (BV) em doentes com LHC refratário (definido como ausência de resposta completa ou parcial à terapêutica mais recente) ou recidivado (definido como progressão da doença após terapêutica mais recente).

Critérios de inclusão e critérios de exclusão

Foram incluídos doentes adultos com LHC refratário ou recidivado que falharam ASCT ou não elegíveis para ASCT após, no mínimo, com 1 linha terapêutica prévia; doença mensurável (≥ 1 lesão mensurável em pelos menos duas dimensões detetadas em TC ou PET/TC); amostra de tumor disponível para análise de biomarcador; estado de performance ECOG 0 ou 1; estado funcional adequado de acordo com testes laboratoriais realizados nos 7 dias anteriores ao início do tratamento; doentes sem tratamento prévio com BV ou que apresentaram resposta completa ou parcial a tratamento prévio com BV, em monoterapia ou em combinação.

Foram excluídos os doentes em tratamento atual ou prévio com terapêutica imunossupressora; transplante de células estaminais alogénico nos últimos 5 anos; doença enxerto contra hospedeiro devido a transplante realizado há mais de 5 anos; outra doença maligna com progressão ou necessidade de tratamento nos três anos anteriores; metástases cerebrais ativas ou carcinomatose meníngea; doença auto-imune ativa com necessidade de tratamento (exceto doentes em tratamento com levotiroxina para hipotireoidismo, corticosteroides para doença de Addison ou insulina para diabetes mellitus tipo 1); história de pneumonite não-infecciosa com necessidade de esteróides; infeção ativa com necessidade de terapêutica sistémica; doença psiquiátrica ou de abuso de substâncias; história de HIV, infeção ativa pelo vírus da hepatite B ou C, ou tuberculose ativa.

Aleatorização e ocultação

Os doentes foram aleatorizados numa razão 1:1 para tratamento com pembrolizumab em monoterapia ou BV em monoterapia. A aleatorização foi estratificada de acordo com ASCT prévio (sim/não) e estado após tratamento de 1ª linha (doença primária refratária versus recidiva em menos de 12 meses versus recidiva ≥ 12 meses após o tratamento de 1ª linha).

Uma comissão externa de acompanhamento dos dados realizou uma primeira revisão dos resultados sem ocultação para as análises interinas; a equipa do estudo apenas teve acesso aos resultados se tivesse sido encontrada significância. Além disso, foi efetuada uma revisão independente centralizada e em ocultação em relação aos braços de alocação dos tratamentos.

Procedimentos

O pembrolizumab foi administrado por via intravenosa (200 mg, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas); o BV foi também administrado por via intravenosa (1,8 mg/kg até ao máximo 180 mg por dose, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas). O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável, decisão do investigador até um máximo de 35 ciclos.

Após a fase de rastreio, a resposta foi avaliada por TC em intervalos de 12 semanas até à descontinuação ou início de follow-up secundário. Por sua vez, a PET/TC foi repetida nas semanas 12 e 24 para confirmação da resposta completa ou progressão da doença, e sempre que clinicamente indicado. No caso de suspeita de progressão da doença durante uma avaliação programada, a TC ou PET/TC seria realizada nas 4-6 semanas seguintes.

Foi efetuada uma avaliação bioquímica completa em cada ciclo de tratamento. A partir do 8º ciclo, a LDH sérica foi avaliada de quatro em quatro ciclos (intervalos de 12 semanas). Para os doentes do braço de tratamento com pembrolizumab, a partir do 8º ciclo, foram realizadas análises em intervalos de 6 semanas: hemograma completo, avaliação bioquímica completa, análise da urina e testes da função tiroideia. Para os doentes do braço de tratamento com BV, a partir do 8º ciclo, foi realizado um hemograma completo em todos os ciclos; a avaliação bioquímica completa, análise da urina e testes da função tiroideia foram efetuados em intervalos de 6 semanas.

Outcomes

Os objetivos primários consistiram na sobrevivência livre de progressão (PFS; progressão da doença determinada pela revisão independente centralizada e cega) e na sobrevivência global (OS; dados ainda não reportados uma vez que a sua avaliação não estava planeada na análise interina e o número de eventos predefinido ainda não ocorreu).

Os objetivos secundários incluíram a taxa de resposta objetiva, taxa de resposta completa (conforme revisão independente centralizada e cega) e os resultados de segurança.

Análise estatística

O estudo foi desenhado com o objetivo de demonstrar a superioridade de pembrolizumab relativamente a BV nos parâmetros PFS e OS, com aplicação do teste unilateral para avaliação das hipóteses. O plano de análise estatística especificou quatro análises interinas e uma análise final.

Foi assumindo o pressuposto de que a PFS segue uma distribuição exponencial com uma mediana de 5,6 meses no braço de tratamento controlo (BV), sendo que um total de 194 eventos de PFS conferiria um poder de 85% para deteção de um hazard ratio (HR) de 0,622 (pembrolizumab versus BV) com um nível alfa unilateral de 1,2%. Além disso, foi assumido que a OS seguiria uma distribuição exponencial com uma mediana de 22,4 meses no grupo controlo, pelo que um total de 146 eventos de OS traduziria um poder de 80% para detetar um HR de 0,6 para um nível alfa unilateral de 1,25%. A análise da OS foi planeada para a 3ª análise interina (91 eventos de OS).

A 2ª análise interina foi planeada após a ocorrência de cerca de 176 eventos de PFS, e na data de cut-off tinham sido observados 169 eventos. Contudo, a comissão externa de monitorização dos dados efetuou a revisão dos resultados e reportou que o limite de eficácia para PFS primária foi atingido, com base no nível de multiplicidade ajustada para o alfa unilateral (0,0043 para a PFS primária).

Foram planeadas análises de subgrupo para os indivíduos submetidos a ASCT prévio, estado da doença após a terapêutica de primeira linha, sexo, idade, estado performance ECOG, região geográfica, exposição prévia a BV e status de PD-L1.

Resultados

Os resultados apresentados resultam da 2ª análise interina, com a data de cut-off de 16 de janeiro de 2020, em que foi avaliada a significância da análise de PFS primária e resposta objetiva.

Fluxo de doentes

Foram aleatorizados 304 doentes no total, 151 no braço de pembrolizumab e 153 no braço de BV, dos quais 300 doentes receberam tratamento (Fig. 1). O tempo mediano de seguimento/ follow-up foi de 25,7 meses (305 dias para pembrolizumab e 146,5 dias para BV). No final do tempo de seguimento, 13 (9%) doentes do braço de tratamento com pembrolizumab e três (2%) do braço de tratamento com BV permaneciam em tratamento. O número total de doentes que completaram os 35 ciclos de tratamento foi de 25 (17%) no braço de tratamento com pembrolizumab e de três (2%) no braço de tratamento com BV.

O tratamento foi descontinuado em 110 (74%) doentes do braço do pembrolizumab e 146 (96%) dos doentes do braço do BV. As principais razões para a descontinuação foram: progressão da doença determinada pelo

Keytruda (pembrolizumab)

investigador [58 (39%) no braço de tratamento com pembrolizumab e 75 (49%) no braço de tratamento com BV] e efeitos adversos (EA) [20 (14%) no braço do pembrolizumab e 29 (19%) no braço do BV].

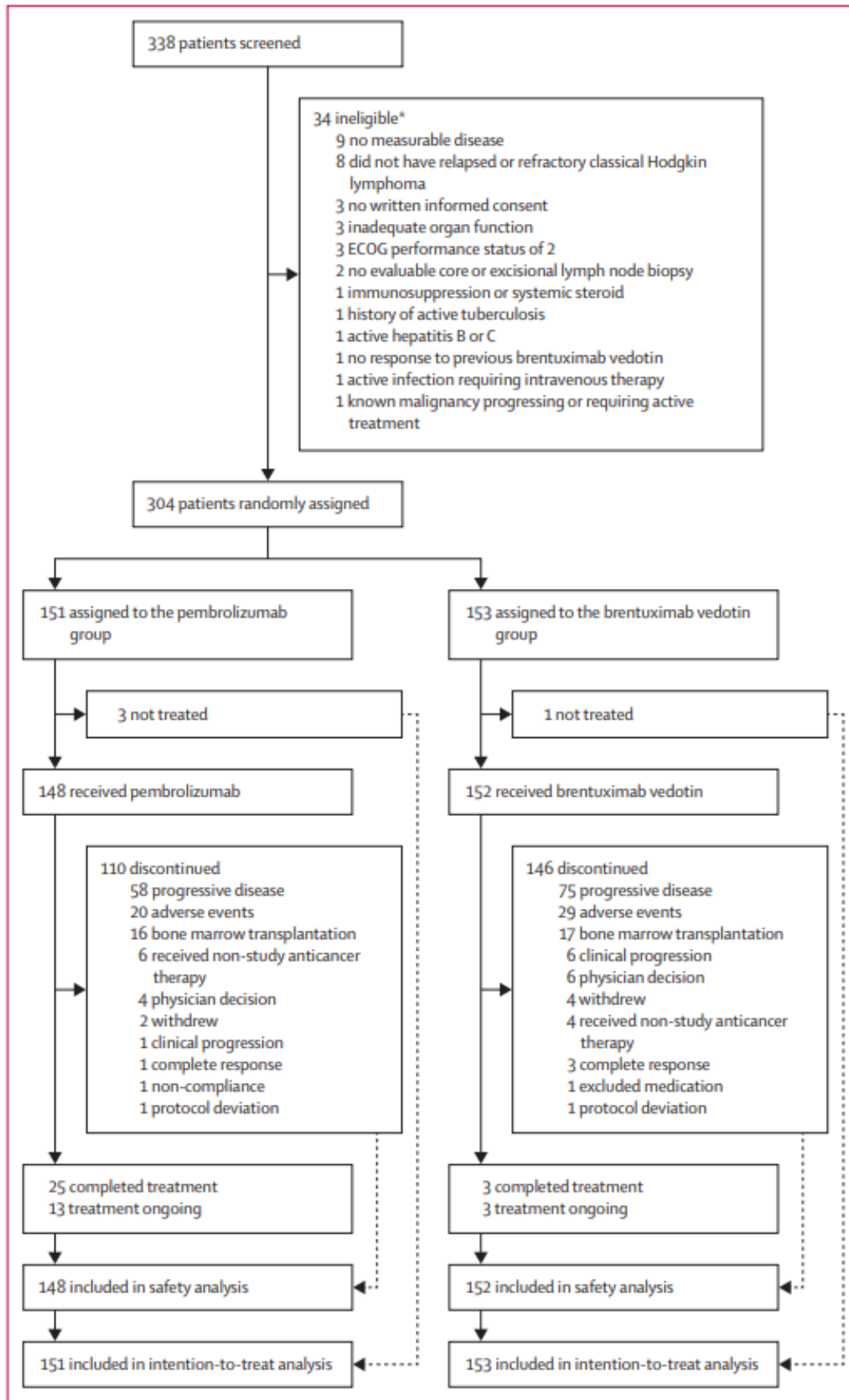


Figura 1. Esquema do estudo KEYNOTE-204.

Características basais dos doentes

As características clínico-demográficas dos doentes na *baseline* do estudo foram globalmente equilibradas entre ambos braços de tratamento (Tab. 1). Contudo, encontra-se uma maior proporção de doentes com envolvimento da medula óssea no braço de pembrolizumab (n=12) em comparação com o braço do BV (n=5). No total, 112 (37%) dos 304 doentes tinham sido submetidos previamente a ASCT e 192 (63%) foram considerados inelegíveis para ASCT com base na avaliação do investigador, mais frequentemente por doença quimiorrefratária/ resistente (Tabela seguinte).

	Pembrolizumab group (n=151)	Brentuximab vedotin group (n=153)
Age, years	36 (28–53)	35 (28–50)
<65	124 (82%)	131 (86%)
≥65	27 (18%)	22 (14%)
Sex		
Male	84 (56%)	90 (59%)
Female	67 (44%)	63 (41%)
Geographical region		
North America	27 (18%)	30 (20%)
Europe	49 (32%)	46 (30%)
Japan	9 (6%)	7 (5%)
Other	66 (44%)	70 (46%)
ECOG performance status		
0	86 (57%)	100 (65%)
1	64 (42%)	53 (35%)
2*	1 (1%)	0
Previous autologous HSCT		
Yes	56 (37%)	56 (37%)
No (ie, ineligible for autologous HSCT)	95 (63%)	97 (63%)
Reason for ineligibility		
Chemorefractory	67 (44%)	66 (43%)
Age	14 (9%)	11 (7%)
Comorbidity	1 (1%)	5 (3%)
Other†	13 (9%)	15 (10%)
Disease status after front-line therapy		
Primary refractory	61 (40%)	62 (41%)
Relapsed <12 months	42 (28%)	42 (27%)
Relapsed ≥12 months	48 (32%)	49 (32%)
Number of previous lines of therapies	2 (2–3)	3 (2–3)
1	27 (18%)	28 (18%)
≥2	124 (82%)	125 (82%)
Previous brentuximab vedotin	5 (3%)	10 (7%)
Previous radiotherapy	58 (38%)	61 (40%)
Bulky disease	35 (23%)	25 (16%)
Baseline B-symptoms‡	43 (28%)	36 (24%)
Baseline bone marrow involvement	12 (8%)	5 (3%)

Após o tratamento neste estudo, 64 dos 300 doentes (21%) foram submetidos a ASCT e 27 doentes (9%) submetidos a transplante alogénico. Dos 27 doentes submetidos a transplante alogénico após tratamento neste estudo, 20 tinham sido submetidos previamente a ASCT (antes ou depois do estudo). Para os restantes sete doentes, o transplante alogénico foi efetuado após duas ou mais linha terapêuticas prévias (incluindo o tratamento alocado neste estudo). Dos doentes da população em estudo, a maioria [232 (76%) dos 304] recebeu o regime ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) como primeira linha terapêutica.

Note-se que 82% dos doentes incluídos tinham realizado pelo menos 2 linhas de tratamento prévio.

Desvios ao protocolo

A proporção de doentes com desvios importantes ao protocolo foi reduzida e similar em ambos os braços de tratamento (8,6% no braço pembrolizumab vs. 7,2% no braço BV; Tabela seguinte).

	MK-3475 200 mg		Brentuximab Vedotin	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	151		153	
With one or more important protocol deviations	13	(8.6)	11	(7.2)
With no important protocol deviations	138	(91.4)	142	(92.8)
Discontinuation Criteria	4	(2.6)	2	(1.3)
Participant developed study intervention discontinuation criteria, but was not discontinued from study intervention.	1	(0.7)	0	(0.0)
Participant developed trial specific discontinuation criteria but was not discontinued from the trial.	3	(2.0)	2	(1.3)
Inclusion/ Exclusion Criteria	2	(1.3)	1	(0.7)
Has a diagnosis of immunodeficiency or is receiving chronic systemic steroid therapy (in dosing exceeding 10 mg daily of prednisone equivalent) or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior the first dose of trial drug. Protocol Exceptions: The use of physiologic doses of corticosteroids may be approved after consultation with the Sponsor.	0	(0.0)	1	(0.7)
Participants entered who do not have relapsed (disease progression after most recent therapy) or refractory (failure to achieve CR or PR to most recent therapy) classical Hodgkin lymphoma.	2	(1.3)	0	(0.0)
Prohibited Medications	0	(0.0)	1	(0.7)
Administration of potent/strong CYP3A4 inhibitors and inducers; or P-gp inhibitors in subjects receiving BV.	0	(0.0)	1	(0.7)
Safety Reporting	7	(4.6)	4	(2.6)
Participant had a reportable Safety Event and/or follow up Safety Event information that was not reported per the timelines outlined in the protocol.	5	(3.3)	3	(2.0)
Safety Reporting	7	(4.6)	4	(2.6)
Post-allogeneic-stem cell transplant events of clinical interest (ECIs) that occur after the normal safety follow up period must be assessed for seriousness and causality and reported to the sponsor as follows: within 24 hours if serious regardless of causality or if non-serious and considered to be drug-related; and 5 calendar days if non-serious and not considered to be drug-related.	3	(2.0)	1	(0.7)
Study Intervention	0	(0.0)	1	(0.7)
Participant was administered improperly stored study intervention that was deemed unacceptable for use.	0	(0.0)	1	(0.7)
Trial Procedures	0	(0.0)	2	(1.3)
Baseline, week 12 or week 24 CT scans not performed during treatment phase to support study endpoints.	0	(0.0)	2	(1.3)
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.				

Estes desvios não parecem afetar a integridade dos resultados do estudo ou a segurança dos doentes.

Eficácia

Os dados de sobrevida global não foram analisados, uma vez que ainda não estão maduros.

Sobrevivência livre de progressão

Foram observados 169 eventos: 81 (54%) no braço do pembrolizumab e 88 (58%) no braço do BV. A PFS mediana foi de 13,2 meses (IC 95% 10,9-19,4) para pembrolizumab e 8,3 meses (IC95% 5,7-8,8) para BV, correspondendo a um HR para PFS de 0,65 (IC95%: 0,48-0,88), p=0,0027 (Fig. 2).

Keytruda (pembrolizumab)

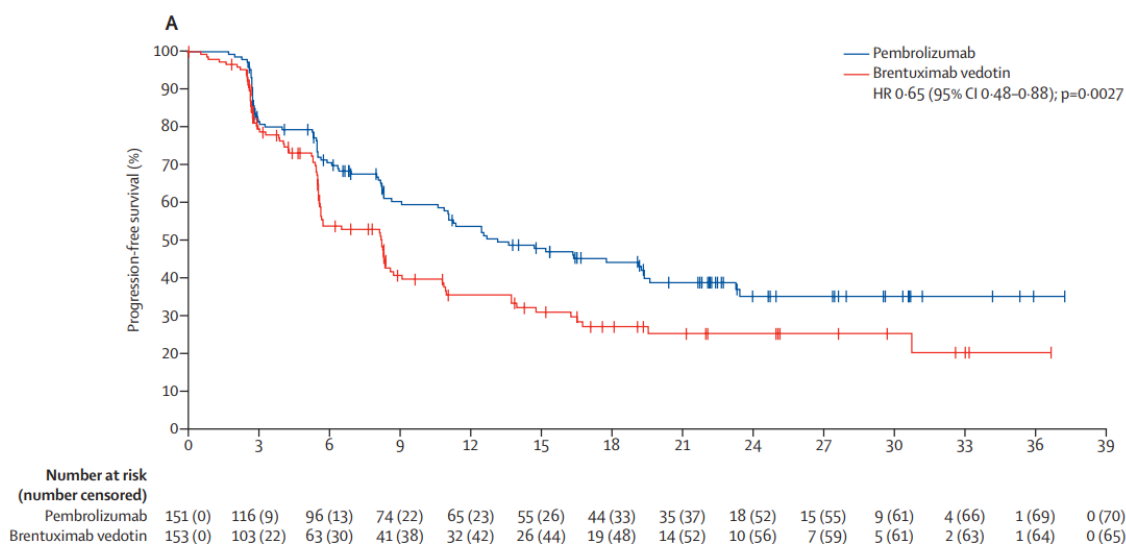


Figura 2. Curva Kaplan-Meier para o parâmetro sobrevivência livre de progressão.

A análise de subgrupos para o parâmetro PFS demonstrou resultados similares aos observados para a população ITT (Fig. 3).

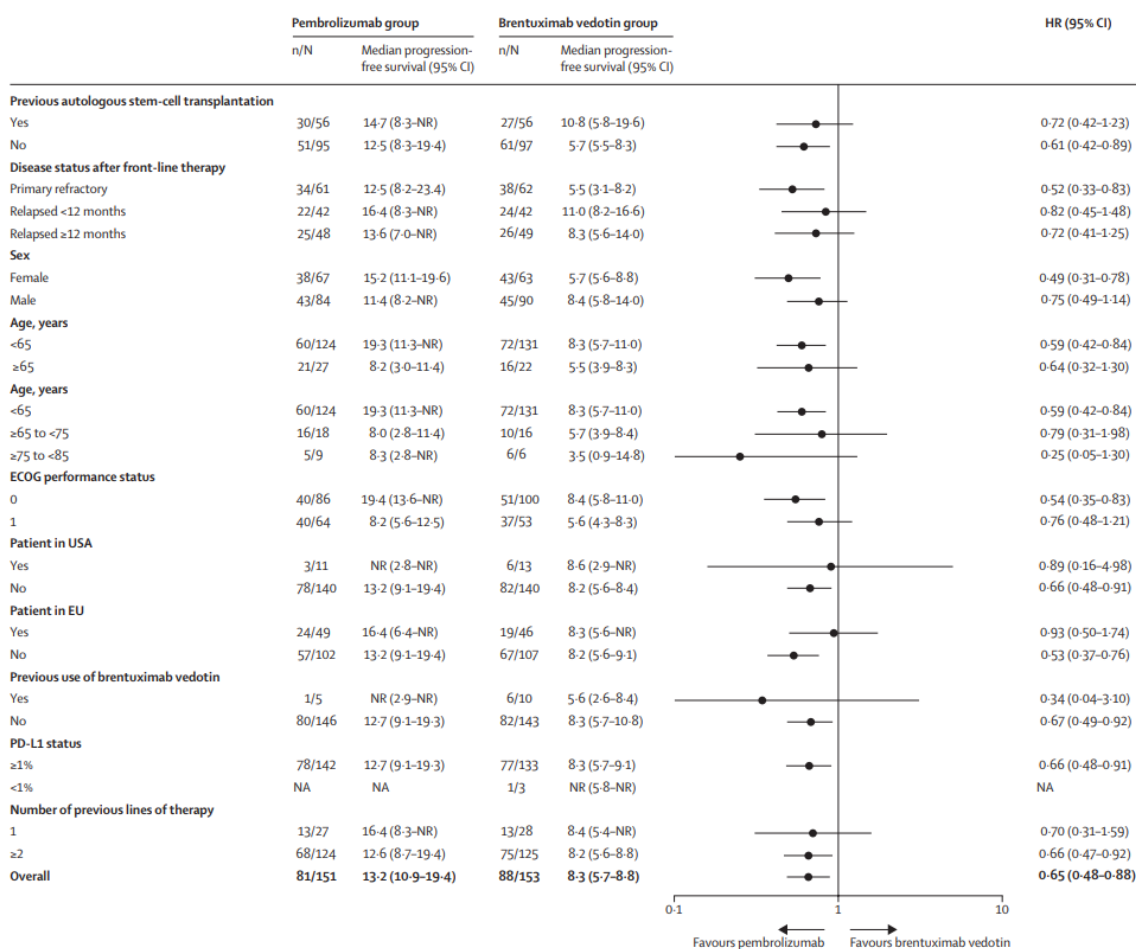


Figura 3. Análise de subgrupos para a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

Na população ITT, foi atingida uma resposta objetiva em 99 dos 151 doentes do braço de tratamento com pembrolizumab (65,6%; IC95% 57,4-73,1) e 83 dos 153 doentes do braço de tratamento com BV (54,2%, IC95% 46,0-62,3%). A diferença percentual na resposta ao tratamento entre ambos o braço de tratamento não foi significativo dado o limiar previamente definido (IC95% 0,2-22,1; $p=0,023$; Tabela seguinte).

	Pembrolizumab group (n=151)	Brentuximab group (n=153)
Proportion of patients with objective response	99 (65.6% [57.4-73.1])	83 (54.2% [46.0-62.3])
Best overall response		
Complete response	37 (25%)	37 (24%)
Partial response	62 (41%)	46 (30%)
Stable disease	21 (14%)	36 (24%)
Progressive disease	26 (17%)	28 (18%)
Not evaluable	1 (1%)	1 (1%)
No assessment	4 (3%)	5 (3%)

Avaliação da qualidade de vida

Um total 146 doentes do braço de tratamento com pembrolizumab e 150 doentes do braço de tratamento com BV, receberam pelo menos uma dose do fármaco em estudo e completaram pelo menos uma avaliação dos questionários European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core30 (EORTC QLQ-C30) e EuroQol 5 dimensions (EQ-5D).

Algumas das análises das variações da pontuação desde o nível basal até à semana 24 nos braços pembrolizumab versus BV revelaram resultados estatisticamente significativos nos questionários EORTC QLQ-C30 (Tab. 5-6) e EQ-5D (Tab. 7). Trata-se de análises exploratórias. A taxa de resposta sofreu uma redução ao longo do tempo, coincidente com a descontinuação do tratamento devido a progressão da doença: para o pembrolizumab e BV a taxa de resposta na semana 24 foi de, respetivamente, 70,5% e 45,3% para o questionário EORTC QLQ-C30 e 70,5% e 46% para o questionário EQ-5D.

Braço de tratamento	Nível basal, média (DP)	Semana 24, média (DP)	Δ nível basal - semana 24, LSM (IC 95%) ^a	Diferença LSM (IC 95%)
Pembrolizumab	N=134 68,22 (18,084)	N=103 76,46 (16,887)	N=146 7,29 (3,94 a 10,64)	8,60 (3,89 a 13,31) P=0,0004
BV	N=138 66,97 (20,173)	N=68 69,12 (17,100)	N=150 -1,31 (-5,17 a 2,55)	

DP: Desvio-padrão. ^aMétodo mínimos quadrados (LSM, abreviatura da expressão em inglês *Least square mean*)

Tabela 5. Análise da variação média da pontuação do estado geral de saúde/QoL EORTC QLQ-C30 desde o nível basal até à semana 24: pembrolizumab versus BV (data de cut-off 16 de janeiro de 2020)

Braço de tratamento	Nível basal, média (DP)	Semana 24, média (DP)	Δ nível basal - semana 24, LSM (IC 95%) ^a	Diferença LSM (IC 95%)
Doentes com progressão da doença				
Pembrolizumab	n = 69 66,55 (18,049)	n = 52 77,56 (14,343)	n = 74 9,18 (4,60 a 13,76)	11,76 (5,66 a 17,86) P=0,0002
BV	n = 77 64,39 (18,957)	n = 42 66,47 (17,313)	n = 81 -2,58 (-7,43 a 2,27)	
Doentes sem progressão da doença				
Pembrolizumab	n = 65 70,00 (18,090)	n = 51 75,33 (19,218)	n = 72 5,15 (0,20 a 10,10)	5,10 (-2,53 a 12,73) P=0,1870
BV	n = 61 70,22 (21,325)	n = 26 73,40 (16,162)	n = 69 0,05 (-6,36 a 6,46)	

DP: Desvio-padrão. ^aMétodo mínimos quadrados (LSM, abreviatura da expressão em inglês *Least square mean*)

Tabela 6. Análise da variação média da pontuação do estado geral de saúde/QoL EORTC QLQ-C30 desde o nível basal até à semana 24 por estado de progressão da doença: pembrolizumab versus BV (data de cut-off 16 de janeiro de 2020).

Braço de tratamento	Nível basal, média (DP)	Semana 24, média (DP)	Δ nível basal - semana 24, LSM (IC 95%)*	Diferença LSM (IC 95%)
Score utilidade EQ-5D				
Pembrolizumab	N=135 0,79 (0,185)	N=103 0,83 (0,166)	N=146 0,04 (0,00 a 0,08)	0,09 (0,04 a 0,14) P=0,0004
BV	N=140 0,76 (0,204)	N=69 0,76 (0,180)	N=150 0,05 (-0,09 a -0,01)	
Escala visual analógica EQ-5D				
Pembrolizumab	N=135 71,28 (17,875)	N=103 80,46 (15,142)	N=146 8,53 (5,42 a 11,64=	6,12 (1,91 a 10,34) P=0,0046
BV	N=140 71,21 (17,935)	N=69 76,88 (15,549)	N=150 2,41 (-1,05 a 5,87)	

*Baseado no modelo cLDA com estratificação por por por ASCT prévio (sim/ não), estado de saúde após terapêutica *frontline* (doença refratária primária, recidiva no intervalo de tempo inferior a 12 meses ou recidiva no intervalo de tempo superior a 12 meses).

Tabela 7. Análise da variação desde o nível basal até à semana 24 na pontuação EQ-5D (data de cut-off 16 janeiro 2020).

O tratamento com pembrolizumab parece estar associado a uma melhoria das pontuações médias desde o nível basal em todas as escalas funcionais do QoL EORTC QLQ-C30, exceto na escala funcional cognitiva, enquanto o braço de tratamento com BV foi associado a um declínio das pontuações médias desde o nível basal em todas as escalas, exceto a escala funcional social.

Segurança

Eventos adversos

De entre todos os doentes que receberam ≥ 1 dose do tratamento, foram observados EA relacionados com o tratamento em 110 doentes (74%) dos 148 doentes do braço de tratamento com pembrolizumab que efetivamente receberam o tratamento alocado e em 117 doentes (77%) dos 152 doentes do braço de tratamento com BV que efetivamente receberam o tratamento alocado no estudo.

Eventos adversos graves

Os EA relacionados com o tratamento de grau 3 a 5 mais frequentes foram os seguintes no braço com pembrolizumab versus no braço com BV (Tab. 8): pneumonite [6 (4%) versus 1 (1%)], neutropenia [3 (2%) versus 11 (7%)], redução na contagem de neutrófilos [1 (1%) versus 7 (5%)] e neuropatia periférica [1 (1%) versus 5 (3%)].

Foram observadas cinco mortes relacionadas com EA: três no braço de tratamento com pembrolizumab (devido a pneumonia, choque hipovolémico e por causa desconhecida) e duas no braço de tratamento com BV (devido a insuficiência respiratória e causa desconhecida). Os investigadores consideraram que apenas uma morte estava relacionada com o tratamento em estudo, a qual foi uma morte associada a pneumonia no braço de tratamento com pembrolizumab.

	Pembrolizumab N=148	BV N=152
Doentes com EA graves relacionados com o tratamento	24 (16,2%)	16 (10,5%)
<i>EA graves relacionados com o tratamento em ≥2 doentes</i>		
Pneumonite	8 (5,4%)	1 (0,7%)
Pneumonia	3 (2,0%)	2 (1,3%)
Lesão renal aguda	2 (1,4%)	0
Doença pulmonar intersticial	2 (1,4%)	1 (0,7%)
Miocardite	2 (1,4%)	0
Pirexia	2 (1,4%)	0
Reação relacionada com a perfusão	0	3 (2,0%)
Neuropatia periférica	0	2 (1,3%)

Tabela 8. EA relacionados com o tratamento e classificados como graves no estudo KEYNOTE-204

Taxa de abandono do estudo por toxicidade

No total, 19 (13%) dos 148 doentes do braço de tratamento com pembrolizumab e 25 (16%) dos 152 doentes do braço de tratamento com BV descontinuaram o tratamento alocado por motivos de EA relacionados com o tratamento, sendo os EA mais frequentes a pneumonite [nove (6%) no braço de tratamento com pembrolizumab versus zero no braço com BV], neuropatia periférica [zero versus oito (5%)] e neuropatia sensorial periférica [zero versus seis (4%)]. Foram observados EA relacionados com o tratamento e classificados como graves em 24 (16%) dos doentes tratados com pembrolizumab e 16 (11%) dos doentes tratados com BV, sendo os mais frequentes os seguintes: pneumonite [oito (5%) versus um (1%)].

Estudo KEYNOTE-051

Desenho do estudo

O ensaio clínico NCT02332668 de fase 1/2, multicêntrico, aberto e de braço único, está ainda a decorrer. Na fase 2 foi realizada a avaliação de eficácia e segurança em doentes pediátricos com melanoma avançado, tumores sólidos avançados refratários ou recidivados com expressão tumoral de PD-L1 ou outro tipo de linfoma, LHC refratário ou recidivado ou tumores avançados refratários ou recidivados com instabilidade de microsatélites elevada.

Critérios de inclusão e critérios de exclusão

Os critérios de elegibilidade para o estudo KEYNOTE-051 são apresentados na seguinte.

Critérios de elegibilidade
<i>Critérios de inclusão</i>
- Idade ≥ 6 meses e < 18 anos - Confirmação histológica ou citológica de melanoma avançado, tumor sólido ou linfoma refratário ou recidivado ou tumor avançado com expressão tumoral de PD-L1 - Doença mensurável com base nos critérios RECIST 1.1 - Estado de <i>performance</i>: crianças ≤ 16 anos de idade com <i>score</i> ≥ 50 na escala Lansky Play; crianças > 16 anos de idade com <i>score</i> Karnofsky ≥ 50
<i>Critérios de exclusão</i>
- Diagnóstico de imunodeficiência ou a receber tratamento sistémico com esteróides ou outra terapêutica imunossupressora nos 7 dias anteriores à 1ª dose do fármaco em estudo - Tratamento sistémico prévio com fármacos anti-cancerígenos, incluindo fármacos em investigação nas 2 semanas anteriores ao dia 1 do estudo ou doentes que não recuperaram dos EA associados a fármacos previamente administrados - Diagnóstico de outras doenças malignas com necessidade de tratamento (exceto, carcinoma cutâneo basocelular com terapêutica potencialmente curativa ou cancro do colo do útero <i>in situ</i>) - Metástases ativas no Sistema Nervoso Central e/ou meningite carcinomatosa - Tumores do tronco cerebral - História clínica de pneumonite (não-infecciosa) com necessidade de tratamento com esteróides ou com pneumonite atual - Infeção ativa com necessidade de terapêutica sistémica - Grávida ou a amamentar - Positivo para HIV, Hepatite B ou Hepatite C - Transplante de órgão sólido prévio - ASCT nos 5 anos anteriores.

Procedimentos

Os doentes foram tratados com pembrolizumab na dose de 2 mg/kg cada 3 semanas, equivalente à dose clínica de adultos, até confirmação de progressão de doença, toxicidade não tolerada ou por decisão de descontinuação do tratamento por parte do médico ou doente.

Outcomes

Os objetivos primários consistiram na segurança e tolerabilidade e no cálculo da proporção de doentes com taxas de resposta completas ou parciais.

Os objetivos secundários incluíram:

- o intervalo de tempo desde a primeira resposta até à documentação de progressão da doença ou morte por qualquer causa (o que ocorrer primeiro) em doentes que atingiram respostas completas ou parciais;

- a taxa de controlo da doença (proporção de doentes com resposta completa ou parcial ou doença estável);

- o intervalo de tempo desde a primeira documentação de progressão de doença, morte por qualquer causa, ou início de uma nova terapêutica anti-tumoral, o que ocorrer primeiro;

- sobrevivência global.

Análise estatística

Para cada tipo de tumor, foi planeado incluir um mínimo de 10 até ao máximo de 25 doentes. Os resultados são baseados numa análise interina na sequência de uma emenda ao protocolo (22 de agosto de 2018). Os dados para a coorte de doentes com LHC refratário ou recidivado foram *post-hoc*.

O estudo teve 84% de poder para documentar que a melhor resposta global ao pembrolizumab seria superior a 10% (para $\alpha = 8\%$ unilateral), se a melhor resposta obtida fosse de 35% numa indicação.

Para a proporção de doentes com uma resposta objetiva ou doença controlada, foi determinado o IC 95% pelo método binomial. O método de Kaplan-Meier foi usado para estimar a duração da resposta, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global, e para análises *post-hoc* de sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global em 6 e 12 meses.

As análises de eficácia e segurança foram conduzidas nos doentes que receberam, pelo menos, uma dose do tratamento em estudo.

Resultados

Foram recrutados 162 doentes de 30 hospitais em 11 países. No total, 161 doentes receberam pelo menos uma dose do fármaco em estudo, incluindo 22 doentes com LH, dos quais 15 doentes incluídos na coorte de tumores sólidos e outros tipos de linfoma com expressão tumoral de PD-L1; os restantes sete doentes foram incluídos na coorte de LHc refratário ou recidivado. Os resultados para os doentes LHc correspondem à análise interina com a data de cutoff de 10 de janeiro de 2020.

Eficácia

Taxa de resposta

Na coorte de doentes com LHc refratário ou recidivado (n=7), a taxa de resposta global baseada nos critérios foi 42,9% (n=3; IC95%: 9,9 a 81,6); a resposta foi completa em 28,6%, enquanto 14,3% dos doentes atingiram resposta parcial. O tempo mediano até resposta nos 3 doentes foi de 2,6 meses.

Sobrevivência global

Não foi submetida evidência. Na data de cut-off da análise, o tempo mediano de OS ainda não tinha sido alcançado.

Sobrevivência livre de progressão

Na data de cut-off da presente análise, três doentes (42,9%) sofreram um evento PFS, incluindo progressão ou morte. A PFS mediana foi 11,2 meses, sendo a taxa de PFS a 6 e 12 meses de 55,6% e 27,8%, respetivamente.

Segurança

No estudo, 155 doentes (96,3%) sofreram EA, dos quais 93 (57,8%) foram considerados como relacionados com o tratamento. A maioria dos EA relacionados com o tratamento foram classificados como de grau 1 ou 2; 8,7% dos doentes (n=14) apresentaram EA relacionados com o tratamento de grau 3 a 5.

Eventos adversos

Os EA relacionados com o tratamento reportados mais frequentemente foram os seguintes: anemia (8,1%), fadiga (8,7%), redução da contagem de linfócitos (6,8%) e pirexia (7,5%).

Eventos adversos graves

No total, 14 doentes (8,7%) sofreram EA relacionados com o tratamento e de grau 3 a 5, sendo a redução da contagem de linfócitos (1,9%) e anemia (1,2%), os mais frequentes. Foram observadas duas mortes relacionadas com o tratamento durante o estudo para outros tumores e não na coorte do LH.

Taxa de abandono do estudo por toxicidade

Seis doentes descontinuaram de forma permanente o tratamento devido a EA relacionados com o tratamento, dos quais quatro foram classificados como EA graves.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida Global

Não existem dados disponíveis.

Qualidade de vida

Apesar de existirem alguns dados que parecem apontar para uma melhoria da qualidade de vida nalguns parâmetros dos doentes incluídos no estudo, o outcome qualidade de vida foi desde logo definido como exploratório, o estudo era aberto o que influencia os resultados, tal como a taxa de resposta aos questionários.

Desta forma não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do pembrolizumab no outcome qualidade de vida.

Taxa de resposta

Na população ITT, foi atingida uma resposta objetiva em 99 dos 151 doentes do braço de tratamento com pembrolizumab (65,6%; IC95% 57,4-73,1) e 83 dos 153 doentes do braço de tratamento com BV (54,2%, IC95% 46,0-62,3%). A diferença percentual na resposta ao tratamento entre ambos o braço de tratamento não foi significativo dado o limiar previamente definido (IC95% 0,2-22,1; $p=0,023$).

Desta forma não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do pembrolizumab no outcome taxa de resposta.

Sobrevida Livre de Progressão

Foram observados 169 eventos: 81 (54%) no braço do pembrolizumab e 88 (58%) no braço do BV. A PFS mediana foi de 13,2 meses (IC 95% 10,9-19,4) para pembrolizumab e 8,3 meses (IC95% 5,7-8,8) para BV, correspondendo a um HR para PFS de 0,65 (IC95%: 0,48-0,88), $p=0,0027$.

Desta forma existe evidência de valor terapêutico acrescentado do pembrolizumab no outcome sobrevida livre de progressão.

Eventos adversos graves

Ocorreram eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 16,2% no grupo do pembrolizumab e 10,5% no grupo da BV.

Assim, não existe evidência de aumento significativo de dano causado pelo pembrolizumab no outcome eventos adversos graves.

Interrupção por eventos adversos

No total, 19 (13%) dos 148 doentes do braço de tratamento com pembrolizumab e 25 (16%) dos 152 doentes do braço de tratamento com BV descontinuaram o tratamento alocado por motivos de EA relacionados com o tratamento.

Desta forma não existe evidência de dano significativo com o pembrolizumab no outcome interrupção por eventos adversos.

Eventos adversos

De entre todos os doentes que receberam ≥ 1 dose do tratamento, foram observados EA relacionados com o tratamento em 110 doentes (74%) dos 148 doentes do braço de tratamento com pembrolizumab que efetivamente receberam o tratamento alocado e em 117 doentes (77%) dos 152 doentes do braço de tratamento com BV que efetivamente receberam o tratamento alocado no estudo.

Desta forma não existe evidência de dano significativo com o pembrolizumab no outcome eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência do estudo Keynote 204 é moderada, dado o facto de se tratar de um estudo aberto, o que introduz um risco de viés.

Relativamente ao estudo Keynote 051 a qualidade é muito baixa, dado trata-se de um estudo de braço único, não comparativo e com um número de doentes muito reduzido para a indicação em avaliação.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão Executiva da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS), de aqui em diante designada por “a Comissão”, analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de pembrolizumab em monoterapia no “tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo de células estaminais (ASCT), ou após pelo menos duas linhas terapêuticas anteriores quando ASCT não é uma opção de tratamento”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do pembrolizumab em comparação com tratamento à escolha do clínico, incluindo nivolumab, brentuximab vedotina, esquemas contendo gemcitabina, esquemas contendo bendamustina, esquemas contendo ectoposido, radioterapia. A Comissão notou que a empresa submeteu uma comparação direta com brentuximab vedotina.

A Comissão salienta que a empresa submeteu o estudo KEYNOTE 204, de fase III, que ainda está a decorrer, é aleatorizado, aberto e multicêntrico, que compara a eficácia e segurança de pembrolizumab relativamente a brentuximab vedotina (BV) em doentes com LHC refratário ou recidivado.

A Comissão notou que no estudo KEYNOTE 204 a PFS mediana foi de 13,2 meses (IC 95% 10,9-19,4) para pembrolizumab e 8,3 meses (IC95% 5,7-8,8) para BV, correspondendo a um HR para PFS de 0,65 (IC95%: 0,48-0,88), $p=0,0027$.

A Comissão notou ainda que no estudo não foi demonstrado benefício significativo ou não existem resultados para os outcomes de eficácia sobrevida global, taxa de resposta e qualidade de vida.

A Comissão salienta ainda que no estudo KEYNOTE 204 não foram evidenciados problemas significativos de segurança com a utilização de pembrolizumab.

A Comissão notou ainda que a empresa submeteu o estudo KEYNOTE 051, em crianças, contudo dado ser um estudo não comparativo e com um número muito reduzido de doentes com linfoma de Hodgkin, não é relevante para esta avaliação em termos de eficácia.

A Comissão notou que o estudo KEYNOTE 051 é relevante para evidenciar a ausência de problemas significativos de segurança com o pembrolizumab em crianças.

A Comissão considerou aceitável que se possam extrapolar os resultados de eficácia do estudo com doentes adultos para as crianças, dada a fisiopatologia da doença em causa.

A Comissão considera desta forma aceitável manter a indicação aprovada pela EMA sem restrições.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão avaliou o benefício adicional pembrolizumab em monoterapia no “tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo de células estaminais (ASCT), ou após pelo menos duas linhas terapêuticas anteriores quando ASCT não é uma opção de tratamento”.

A Comissão concluiu que existe evidência de valor terapêutico acrescentado não quantificável da pembrolizumab em comparação com o brentuximab vedotina na indicação em avaliação.

A Comissão considera aceitável que se possam extrapolar os resultados de eficácia do estudo com doentes adultos para as crianças, o que associado à ausência de problemas significativos de segurança com utilização de pembrolizumab em crianças, leva a não ser colocada restrição à sua utilização em crianças. Estas considerações devem ter em conta que não existe evidência específica, com robustez aceitável, para avaliar a eficácia do pembrolizumab em crianças com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Estudo KEYNOTE 204, de fase III, que ainda está a decorrer, é aleatorizado, aberto e multicêntrico, que compara a eficácia e segurança de pembrolizumab relativamente a brentuximab vedotina (BV) em doentes com LHC refratário ou recidivado.
- No estudo KEYNOTE 204 a PFS mediana foi de 13,2 meses (IC 95% 10,9-19,4) para pembrolizumab e 8,3 meses (IC95% 5,7-8,8) para BV, correspondendo a um HR para PFS de 0,65 (IC95%: 0,48-0,88), $p=0,0027$. Não foi demonstrado benefício significativo ou não existem resultados para os outcomes de eficácia sobrevida global, taxa de resposta e qualidade de vida.
- No estudo KEYNOTE 204 não foram evidenciados problemas significativos de segurança com a utilização de pembrolizumab.
- Estudo KEYNOTE 051, em crianças, contudo dado ser um estudo não comparativo e com um número muito reduzido de doentes com linfoma de Hodgkin, não é relevante para esta avaliação em termos de eficácia.
- Estudo KEYNOTE 051 é relevante para evidenciar a ausência de problemas significativos de segurança com o pembrolizumab em crianças.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa terapêutica considerada na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, concluiu-se que o custo da terapêutica com o Keytruda (pembrolizumab) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS (brentuximab vedotina), em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Existe evidência de valor terapêutico acrescentado não quantificável de pembrolizumab em comparação com o brentuximab vedotina na indicação em avaliação.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o 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

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Keytruda). INFARMED IP. 12 de fevereiro de 2022.

CSR do estudo KEYNOTE 204.

Dossier de Valor Terapêutico de Keytruda.